

Saimaan ammattikorkeakoulu
Sosiaali- ja terveysala, Lappeenranta
Hoitotyön koulutusohjelma

Laura Suninen

Lääkeresistentin tuberkuloosin torjunta – paluu menneisyyteen?

Opinnäytetyösuunnitelma 2016

Tiivistelmä

Laura Suninen

Lääkeresistentin tuberkuloosin torjunta – paluu menneisyyteen?

62 sivua, 4 liitettä

Saimaan ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysala, Lappeenranta

Hoitotyön koulutusohjelma

Opinnäytetyö 2016

Ohjaaja: Lehtori Tiina Väänänen, Saimaan ammattikorkeakoulu

Tämän opinnäytetyön tarkoitus oli selvittää, miten tuberkuloosia torjutaan tänä päivänä ja mitä ongelmia lääkeresistenttien tuberkuloosikantojen lisääntyminen tuo tähän torjuntatyöhön. Tavoitteena oli tuottaa tietoa lääkeresistenssin kehittymisen tuomista uusista haasteista tuberkuloosin torjuntaan sekä osaltaan lisätä terveydenhuoltoalan ammattihenkilöstön ja opiskelijoiden tietoisuutta jo nujerrettuna pidetyn, mutta jälleen valppautta vaativan, tartuntavaarallisen taudin uudesta ajankohtaisuudesta.

Opinnäytetyössä sovellettiin tieteellisenä tutkimusmenetelmänä kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Kirjallisuuskatsaukseen valittiin yhteensä 10 tutkimusta ja artikkelia vuosilta 2011–2016. Ne kaikki olivat ulkomaisia. Aineisto analysoitiin induktiivisella sisällönanalyysillä.

Aineistosta ilmeni, että lääkeresistentin tuberkuloosin torjunnan haasteet voidaan jakaa neljälle alueelle: tehokkaiden lääkkeiden ja nopeiden diagnostiikkamenetelmien puute, moniresistenttien ja laajasti resistenttien kantojen lisääntyminen Euroopassa, maahanmuuttajien seulontatutkimusten tarpeellisuus ja lääkeresistentin tuberkuloosin hoidon korkeat kustannukset. Tuberkuloosin lääkeresistenttien kantojen tuomien ongelmien ratkaisu ohjautui luonnollisesti näille samoille alueille.

Aineistossa korostui tuberkuloosin vaatima pitkä ja monimutkainen lääkehoito, joka vaikeuttaa hoitoon sitoutumista. Lääkeresistentin tuberkuloosin hoito on vielä vaativampaa. Tuberkuloosin hoitoon käytettävät lääkkeet ovat kalliita, niiden saatavuus on usein huono ja haittavaikutukset vaikeita. Näistä syistä lääkehoidot keskeytyvät ja resistenssi pääsee kehittymään. Nopeiden, edullisten ja tarkkojen diagnostiikka- ja lääkeherkkyystestien puute tuli kirjallisuuskatsauksessa toistuvasti esiin ja testit nähtiin lääkkeiden ohella kiireellisimpinä kehittämiskohteina.

Tuberkuloosin ja sen lääkeresistenttien kantojen esiintyminen Suomessa on vielä vähäistä. Kuitenkin maailmalla lääkeresistenssi lisääntyy ja Euroopan osalta tilanne saattaa muuttua nopeasti maahanmuuton ja pakolaisvirtojen myötä. Suomessakin terveydenhuollon henkilöstön on hyvä olla tietoinen tuberkuloosin mahdollisuudesta ja varautua myös sen lääkeresistenttien kantojen löytymiseen. Sairaanhoidajien vastuullinen rooli korostuu lääkeresistentin tuberkuloosin torjunnassa ja hoidossa; se on ensisijainen mm. sairaalassa ja terveyskeskuksissa tapahtuvan lääkehoidon valvonnassa.

Asiasanat: tuberkuloosi, historia, hoito, hoitotyö, lääkeresistenssi, MDR-TB, tartunta, torjunta, XDR-TB

Abstract

Laura Suninen

Prevention of Drug Resistant Tuberculosis – Return to the Past?

62 pages, 4 appendices

Saimaa University of Applied Sciences

Health Care and Social Services, Lappeenranta

Degree Programme in Nursing

Bachelor's Thesis 2016

Instructor: Ms Tiina Väänänen, Senior Lecturer, Saimaa University of Applied Sciences

The purpose of this study was to find out how tuberculosis is prevented today and what challenges the development of its drug resistant strains entails to this battle. The aim was to provide information on the development of drug resistance, thereby enhancing the knowledge and awareness of health care staff and students on this old disease already considered as defeated. The research method in this study was a literature review. Information was collected from English research papers and limited to the years 2011–2016. A total of 10 studies and research articles was elected to the literature review and this material was analyzed by using an inductive content analysis.

The results of this study show that the challenges in fighting against drug-resistant tuberculosis can be classified into four categories: lack of affordable and safe anti-tuberculosis therapy and rapid diagnostic procedures, increase in prevalence of drug-resistant tuberculosis in Europe, inadequate screening of immigrants and high costs of treating drug-resistant strains. Finding solutions to these problems naturally focuses on the same areas.

In Finland, the prevalence of drug-susceptible tuberculosis is low and respectively drug-resistant cases are still scarce. However, drug-resistant tuberculosis is emerging all over the world. In Europe, the situation might deteriorate rapidly with the increase of immigration from countries of high incidence. Based on these findings the health care providers in Finland should be aware of the overall situation and be prepared to confront this challenge. Nurses, especially, have a responsible role in the prevention and treatment of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, care, history, drug-resistance, MDR-TB, nursing, prevention, transmission, treatment, XDR-TB

Sisältö

1 Johdanto.....	6
2 Tuberkuloosi.....	7
2.1 Tartuntatiet ja tunnistaminen.....	8
2.2 Riskiryhmät.....	10
2.3 Laboratoriodiagnostiikka.....	11
2.4 Latentti tuberkuloosi-infektio.....	14
2.5 Hoito, hoitoon sitoutuminen ja valvottu lääkehoito.....	16
3 Tuberkuloosi Suomessa.....	18
3.1 Historiaa.....	19
3.2 Nykytilanne.....	22
4 Lääkeresistentti tuberkuloosi.....	26
5 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset.....	29
6 Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen.....	30
6.1 Kirjallisuuskatsaus.....	30
6.2 Aineiston haku ja valintakriteerit.....	31
6.3 Aineiston valinta ja analysointi.....	34
7 Kirjallisuuskatsauksen tulokset.....	37
7.1 Lääkeresistenssin tuomat haasteet tuberkuloosin torjunnassa.....	39
7.2 Lääkeresistentin tuberkuloosin tuomien ongelmien ratkaisuja.....	44
8 Pohdinta.....	52
8.1 Tulosten tarkastelua ja johtopäätökset.....	52
8.2 Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys.....	53
8.3 Tulosten hyödynnettävyys.....	55
Kuvat.....	57
Kuviot.....	57
Taulukot.....	57
Lähteet.....	58

Liitteet

Liite 1 Kirjallisuuskatsauksen aineisto

Liite 2 Analyysin tutkimukset

Liite 3 Kirjallisuuskatsauksen keskeisimmät vastaukset ensimmäiseen tutkimuskysymykseen *Mitä haasteita lääkeresistenssi tuo tuberkuloosin torjuntaan?*

Liite 4 Kirjallisuuskatsauksen keskeisimmät vastaukset toiseen tutkimuskysymykseen *Miten lääkeresistentin tuberkuloosin tuomia ongelmia voidaan ratkaista?*

1 Johdanto

Maailman terveysjärjestö (WHO) arvioi, että vuonna 2014 maailmassa sairastui tuberkuloosiin 9,6 miljoonaa ihmistä, joista 1,5 miljoonaa kuoli tautiin. Tuberkuloosi on tällä hetkellä HIV-infektion ohella maailman yleisin kuolinsyy. (WHO 2015a.) Uuden haasteen tuberkuloosin torjunnalle ja hoidolle ovat tuoneet taudin lääkeresistenttien kantojen kehittyminen.

Tuberkuloosia on pidetty Suomessa jo voitettuna tautina, jonka ilmeneminen on viime vuosikymmeninä liitetty lähinnä jo lapsena saatujen tartuntojen aktivoitumiseen iäkkäillä ihmisillä terveydentilan heikkenemisen myötä. Nyt kuitenkin matkustelun, maahanmuuton ja HIV-infektion leviämisen myötä tuberkuloosin moniresistentin muodon leviämiskatki on tosiasia myös Suomessa. Lähialueidemme, Venäjän ja Baltian maiden tautitilanne on erittäin huolestuttava. Suomen vielä hyvän tilanteen on arvioitu olevan korkean hygieniatason ja sodan jälkeisten sukupolvien hyvän vastustuskyvyn ansiota. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 36–40.)

Johtaako lääkeresistentin tuberkuloosin ilmaantuvuuden kasvu paluun menneisyyteen – sellaisten torjunta ja hoitokeinojen käyttöönottoon, joista on ehditty jo luopua, kuten kansanvalistus, parantolat tai joukkotarkastukset. Vai löytyykö ratkaisu tartuntojen estämiseen ja taudin parantamiseen geeniteknologian avulla? Mahdollista kuitenkin on, että niin tuberkuloosin kuin muidenkin antibiooteilla hoidettavien tautien lääkeresistenttien kantojen leviäminen asettaa terveydenhuollon, lääketutkimuksen ja koko ihmiskunnan uudelleen jo voitetuiksi uskottujen haasteiden eteen.

Terveydenhuollon ammattihenkilöstön tiedon ja osaamisen lisääminen tämän uuden tilanteen kohtaamisessa on tärkeää. Tarvitaan tutkittua, perusteltua ja asiallista tietoa ennakkoluulojen sekä turhien pelkojen karsimiseksi, mutta myös taudin vakavuuden ymmärtämiseksi. Varhainen epäily, nopea diagnosointi, potilaan eristäminen ja asianmukaisen lääkehoidon välitön aloittaminen ehkäisevät vaarallisen tartuntataudin leviämisen ja edesauttavat potilaan paranemista.

Kirjallisuuskatsauksen tekeminen lääkeresistentistä tuberkuloosista ja sen torjunnasta antavat minulle varmasti sellaista teoriapohjaa, jonka soveltaminen

käytännön hoitotyöhön tukee ammatillista kehittymistäni. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on tarjota terveydenhuollon ammattihenkilöstölle mahdollisuus päivittää tietämystään tuberkuloosin lääkeresistenteistä kannoista, niiden käytössä olevista torjuntamenetelmistä ja tutkimuksen alla olevista hoitomuodoista. Työn tavoitteena on lisääntyneen tietämyksen myötä avata mahdollisuuksia kehittää hoitotyötä vastamaan paremmin olemassa oleviin ja tuleviin haasteisiin vanhaa vihollista, hivutustautia vastaan.

Opinnäytetyössä sovelletaan tieteellisenä tutkimusmenetelmänä kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Aineisto analysoidaan induktiivisella sisällönanalyysillä. Tuberkuloosilla on monta tautimuotoa, mutta tässä opinnäytetyössä keskitytään keuhkotuberkuloosiin eli keuhkoinfektioon sen tartuntavaarallisuuden ja kasvavan lääkeresistenssin vuoksi. Kun tekstissä mainitaan tuberkuloosi, tarkoitetaan sillä juuri tätä tartuntavaarallisinta muotoa. Myöskään lasten tuberkuloosia ei käsitellä, koska sen taudinkuva ja hoito ovat erilaisia kuin aikuisten infektiolla.

2 Tuberkuloosi

Mycobacterium tuberculosis on haponkestävä gramnegatiivinen sauvabakteeri. Tuberkuloosi on *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin aiheuttama tartuntatauti, joka yleisimmin esiintyy keuhkotuberkuloosina. Se voi kuitenkin ilmetä missä tahansa elimessä. Keuhkotuberkuloosin tyypillisin oire on pitkittyvä, jopa kuukausia kestävä yskä ja limainen yskös. Muita oireita ovat laihtuminen ja yleiskunnon heikkeneminen. Diagnoosi perustuu yleensä keuhkojen kuvantamistutkimuksiin ja yskösnäytteisiin. Diagnoosi varmistuu, kun mykobakteeri löytyy viljelynäytteestä ja se tunnistetaan geenintunnistusmenetelmillä tai biologisin testein. Viljelystä eristetyllä bakteerilla saadaan testattua kannan herkkyys eri tuberkuloosilääkkeille. (Lumio 2015.)

Tuberkuloosi tarttuu hengitysteitse, ilmassa leijuvien tuberkuloosibakteereja sisältävien pienten hiukkasten välityksellä. Tartunnan lähteenä on hengitysteiden tuberkuloosia sairastava henkilö, jonka yskökset sisältävät niin paljon tuberkuloosibakteereja, että tuberkuloosivärjäys on positiivinen. Tartunnan ehkäisyn ensisijaisia toimia ovat varhainen epäily, tarttuvuuden määrittäminen yskösten värjäystutkimuksella, nopea ilmaeristys sekä lääkehoidon aloitus. (Raja-

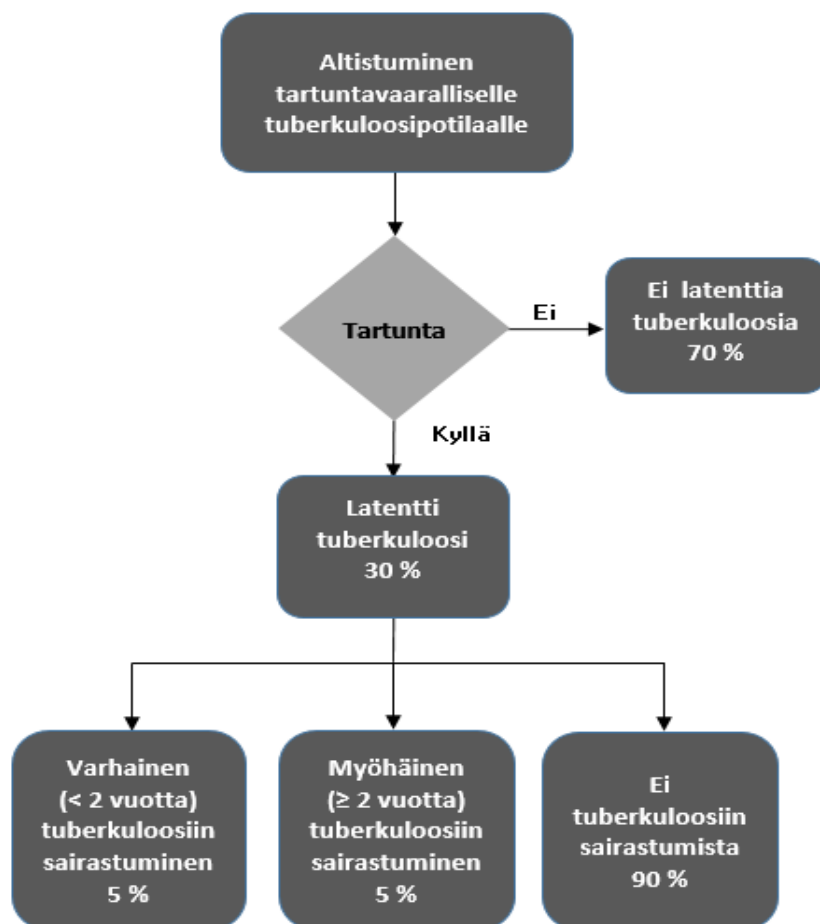
lahti, Kirstilä, Lyytikäinen, Ruohonen, Ruutu, Rönnemaa, Salo, Soini, Tala-Heikkilä & Liippo 2004, 909.)

Hoidon alussa tapahtuva potilaan eristys vähentää tuberkuloosille altistuvien määrää (Rajalahti ym. 2004, 909). Kun on aihetta epäillä tarttuvaa tuberkuloosia, voidaan potilas tarvittaessa eristää jo ennen tutkimuksia ja näin katkaista tartuntaketju mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Hänet sijoitetaan asianmukaiseen, alipaineistettuun ilmaeristystilaan. (Soini & Vasankari 2014, 1602.)

2.1 Tartuntatiet ja tunnistaminen

Tuberkuloosi tarttuu hengitettäessä ilmassa olevia tuberkuloosibakteereja keuhkoihin. Tartuntavaarallista bakteeriaerosolia vapautuu ilmaan keuhkotuberkuloosia sairastavan yskiessä, aivastellessa tai puhuessa. Jos bakteerimäärä on vähäinen, altistuminen ei välttämättä johda tartuntaan, koska immuunipuolustus pystyy tuhoamaan bakteerit. Muut eritteet ovat harvoin tartuntavaarallisia. (Liippo 2010, 66–67.)

Tartuntariskiin vaikuttavat kontaktin kesto ja läheisyys, ilmaan erittyneen bakteeri-aerosolin määrä, tilan koko ja ilmanvaihto sekä altistuneen vastustuskyky. Myös tuberkuloosibakteerin virulenssilla on vaikutusta tartunnan mahdollisuuteen. Näiden tekijöiden perusteella kontaktit luokitellaan lähi-, tilapäis- ja satunnaiskontakteihin. Suurin tartuntavaara on lähikontakteilla, joita ovat samassa taloudessa asuvat, toistuvasti samassa tilassa olleet (yhteensä > 8 tuntia) tai ilman hengityssuojainta tartuntavaarallisen potilaaseen kohdistuneeseen toimenpiteeseen osallistuneet. Tuberkuloosi ei kuitenkaan tartu helposti, vain noin 30 % (Kuvio 1) lähikontaktissa altistuneista perusterveistä aikuisista saa tuberkuloosi-infektion. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 25.)



Kuvio 1. Lähipiirissä altistuneiden, normaalisti vastustuskykyisten aikuisten sairastuvuus tuberkuloosiin (mukaillen Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 26)

Varhainen epäily, oireiden tunnistaminen ja potilaan lähettäminen jatkotutkimuksiin on olennaisen tärkeää. Jos potilaalla todetaan keuhkotuberkuloosi tai sitä epäillään vahvasti, hänet ohjataan viipymättä erikoissairaanhoidon jatkotutkimuksiin ja hoitoon. Vastaanottavaa sairaalaan tiedotetaan tarpeesta järjestää eristyshoito ja tartuntavaara kirjataan läheteeseen. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 59–60.)

Kaikissa potilaskontakteissa tulisi muistaa tuberkuloosin mahdollisuus. Kun potilas kertoo yli kolme viikkoa kestäneestä, jatkuvasta yskästä ja yleisestä limaisuudesta, epäily on aiheellinen. Keuhkotuberkuloosiin viittaavia muita oireita ovat väsymys, ruokahaluttomuus, laihtuminen, kuume ja siihen liittyvä yöhikoilu (kuume laskee öisin). Yskän ja yskösten lisäksi voi ilmetä keuhko-oireita, kuten rintakehän liikkeiden mukaista rintakipua (pesäke ärsyttää rintakehän seinä-

mää), hengenahdistusta, pleuranesteen kertymistä ja veriyskää. Oireet voivat kuitenkin olla hyvin epäspecifisiä tai, varsinkin taudin alkuvaiheessa, potilas voi olla täysin oireetonkin. Tartuntavaarallisella keuhkotuberkuloosipotilaalla on kuitenkin lähes aina oireita, etenkin yskää tai ysköksiä. (Liippo 2010; Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 57; Tuberkuloosi 2016.)

Tuberkuloosiepäily perustuu potilaan oireisiin ja tiedossa oleviin riskitekijöihin. Kliinisessä tutkimuksessa selvitetään ensin huolellisesti esitiedot ja kartoitetaan riskitekijät, kuten aiempi tuberkuloosiin sairastuminen tai sille altistuminen. Esitietojen ja potilaan statuksen perusteella lääkäri määrää ensisijaiset tutkimukset, joita ovat keuhkojen röntgenkuvaus ja yskösnäytteiden tuberkuloosivärjäys ja -viljely. Nämä tutkimukset tehdään yleensä perusterveydenhuollossa. Jos ysköksiä saadaan tutkittavalta helposti, kannattaa näytteiden kerääminen aloittaa jo avohoidossa. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 57–59.)

2.2 Riskiryhmät

Vaikka koko väestön osalta tartuntojen ja taudin leviämisen ehkäisyssä keskeistä on oireisiin perustuva tapausten toteaminen, niin yhä tärkeämmäksi nousee riskiryhmiin kohdistuva torjunta (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 97). Suomessa riskiryhmäksi luokitellaan sellainen väestönosa, jossa tuberkuloosia ilmenee noin viisinkertaisesti (40–50 tapausta/100 000 asukasta) verrattuna koko väestöön (Rajalahti, Katila, Kirstilä, Ruohonen, Ruutu, Rönnemaa, Salo, Soini, Tala-Heikkilä, Vasankari & Liippo 2005, 1415).

Tuberkuloosin riskiryhmiä:

- rokottamattomat lapset
- pakolaiset ja maahanmuuttajat korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maista (myös toinen sukupolvi)
- päihdeongelmaiset tai sosiaalisesti syrjäytyneet
- iäkkäät henkilöt
- tuberkuloosiin aiemmin sairastuneet, joita hoidettu ilman nykyaikaista kemoterapiaa (erityisesti ennen vuotta 1970) tai joilla hoito on jäänyt kesken
- immunosuppressiohoitoa saavat

- uusia biologisia lääkkeitä (TNF:n salpaajat) saaneet
- HIV-tartunnan saaneet
- terveydenhuoltohenkilöstö
- vangit.

(Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 55.)

Riskiryhmiin kohdistettavat toimet vaihtelevat ryhmien välillä. Toimien tärkein tavoite on löytää ja hoitaa tartuntavaaralliset tapaukset mahdollisimman varhain. Oireisiin perustuvan diagnostiikan lisäksi aktiivisilla toimilla, kuten seulonnalla, valvotulla lääkehoidolla, latentin tuberkuloosin hoidolla ja BCG-rokotuksilla (Bacillus-Calmette-Quérin eli Calmette-rokotus) voidaan tehostaa tuberkuloosin torjuntaa. (Rajalahti ym. 2005, 1415–1416.)

Seulonnan tärkeimpiä kohderyhmiä ovat värjäyspositiiviseksi todetun potilaan lähikontaktit, maahanmuuttajat korkean ilmaantuvuuden maista sekä vanhukset heidän joutuessaan pitkäaikaiseen laitoshoitoon. Aktiivista tarkkailua tai seulontaa voidaan kohdistaa myös tilapäissuojissa, yömajoissa ja huoltokodeissa asuviin päihdeongelmaisiin. Seulonta ja valvottu lääkehoito ovat epidemiatilanteessa keskeisiä keinoja katkaista tartuntaketju. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 98–99.)

2.3 Laboratoriodiagnostiikka

Tuberkuloosin diagnostiikan kulmakiviä ovat värjäys, viljely ja geenimonistus. Alustava diagnoosi perustuu yskösvärjäykseen, joka on nopein ja halvin tutkimus tartuntavaaran arviointiin. Diagnoosi varmistetaan viljelytutkimuksella, joka on värjäystä herkempi. Lääkeherkkyys määritellään ensin vähintään viidelle tuberkuloosin perus- eli ensilinjan lääkkeelle. Jos jollekin niistä ilmenee resistenssiä, tutkitaan myös toisen linjan lääkkeitä. (Liippo 2010, 68–69.)

Keuhkojen röntgenkuva (thorax) järjestetään viiveettä, jos ilmenee aihetta tuberkuloosiepäilyyn. Tyypillisiä löydöksiä ovat keuhkojen ylälohkojen takasegmenttien tai alalohkojen yläosien muutokset. Ontelo eli kaverni taas on aina vahva peruste epäillä vaikeaa ja usein tarttuvaa sairautta. (Liippo 2010, 69; Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 58.)

Yskösnäytteiden tuberkuloosivärjäys on nopein ja halvin menetelmä tuberkuloosin alustavaan diagnoosiin, koska tuberkuloosibakteeri on hidaskasvuinen. Siitä selviää myös taudin tartuttavuus. Haponkestävät sauvat voidaan osoittaa vuorokaudessa, jopa tunneissa. Värjäyksestä ei kuitenkaan selviä, onko löydös tuberkuloosibakteeri vai jokin muu mykobakteeri. Hoidon aikaiset seurantanäytteet saattavat myös sisältää kuolleita bakteereita ja osoittaa värjäyspositiivisuutta, vaikka potilaan sairaus ei enää olisikaan tartuttava. Samoin bakteerien vähäisen määrän takia löydös voi olla negatiivinen, mikä ei sulje pois tuberkuloosia. (Liippo 2010, 68–69; Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 63–64.)

Yskösnäytteiden tuberkuloosiviljely on värjäysmenetelmää huomattavasti herempää tuberkuloosidiagnostiikkaa. Se mahdollistaa värjäyksessä löydettyjen bakteerien tunnistamisen, lääkineherkkyyksien määrittämisen, taudin epidemiologisen seurannan ja tartuntareittien kartoittamisen. Keuhkotuberkuloosibakteerin kasvattaminen viljelyssä kestää yleensä noin 2–6 viikkoa. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 64–65.)

Tuberkuloosibakteeri voidaan tyypittää myös geenimonistukseen perustuvilla pikatesteillä. DNA-pikatesteillä saadaan nopeasti varmistettua värjäyspositiivisesta ysköksestä tai jo kasvaneesta viljelmästä, onko kyseessä tuberkuloosibakteeri vai jokin muu mykobakteeri (ympäristömykobakteeri). Kun saadaan ajoissa tieto siitä, että kyseessä on ympäristömykobakteeri, vältetään tarpeettomat eristys- tai tartunnanjäljitystoimet. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 64.)

Lajimäärityksessä potilasnäytteestä viljelemällä saatujen mykobakteerien tunnistus lajitasolle tehdään geeniteknisin menetelmin. Tähän tarkoitukseen on kaupallisia geenitestejä, kuten GenoType Mycobacteria tai Hain LifeScience, joilla voidaan nopeasti tunnistaa yleisimmät mykobakteerilajit. Tarvittaessa 16S rDNA -sekvensointimenetelmällä pystytään tunnistamaan kaikki tunnetut mykobakteerilajit. Myös rokotuskomplikaatio on tunnistettavissa geenitestien avulla (Mycobacterium Bovis BCG infektio). Geenitestien tulokset saadaan 1–7 vuorokaudessa riippuen siitä millä menetelmällä ja missä tutkimus suoritetaan. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 65.)

Lääkeherkkyysmäärittämisellä varmistetaan potilaan oikea hoito ja estetään lääkkeille vastustuskykyisten bakteerien kehittyminen. Yleensä määritykset tehdään viidelle tuberkuloosin hoidon peruslääkkeelle: isoniatsidi, rifampisiini, etambutoli, pyratsiiniamidi ja streptomysiini. Jos jollekin peruslääkkeistä ilmenee resistenssi, tehdään herkkyysmäärittäykset myös toisen linjan lääkkeille, kuten fluorkinolonit (ofloksasiini) ja injisoitavat lääkkeet amikasiini, kanamysiini ja kapreomysiini. Tulokset saadaan noin 2–4 viikossa. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 65; Soini & Vasankari 2014, 1601.)

Lääkeherkkyysmäärittäysten valmistuminen vie aikaa viikkoja, mutta tietyillä PCR-pikatesteillä (polymeraasiketjureaktioon pohjautuvilla testeillä) voidaan tunnistaa tärkeimmät isoniatsidille ja rifampisiinille resistenssiä aiheuttavat mutaatiot. Niitä tarvitaan aina, kun potilaalla epäillään lääkeresistenttiä tuberkuloosia. Saatu tulos vaatii kuitenkin perinteisellä lääkeherkkyysmäärittäyksellä tehdyn varmistuksen. Testien tulokset saadaan 1–7 vuorokauden kuluessa riippuen siitä, millä menetelmällä ja missä näyte tutkitaan. Mikään pikadiagnostiikka ei kuitenkaan korvaa viljelyä, joka on ensisijainen tutkimus tuberkuloosia epäiltäessä. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 64; Soini & Vasankari 2014, 1601.)

Genotyypityksellä eli DNA-sormenjälkitekniikoilla pystytään identifioimaan eri bakteerikannat sekä selvittämään niiden tartuntareittejä ja epidemiologiaa. Suomessa THL vastaa keskitetysti kantojen tyyppityksestä. Käytössä olevia tyyppitysmenetelmiä ovat spoligotyyppitys, jolla saadaan alustava tulos sekä MIRU-VNTR, jolla spoligotyyppijä luokitellaan edelleen. Jos kahden potilaan bakteerikannoilla on sama DNA-profiili, on erittäin todennäköistä, että molemmilla on myös sama tartuntalähde. (Liippo 2010, 69; Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 65–66.)

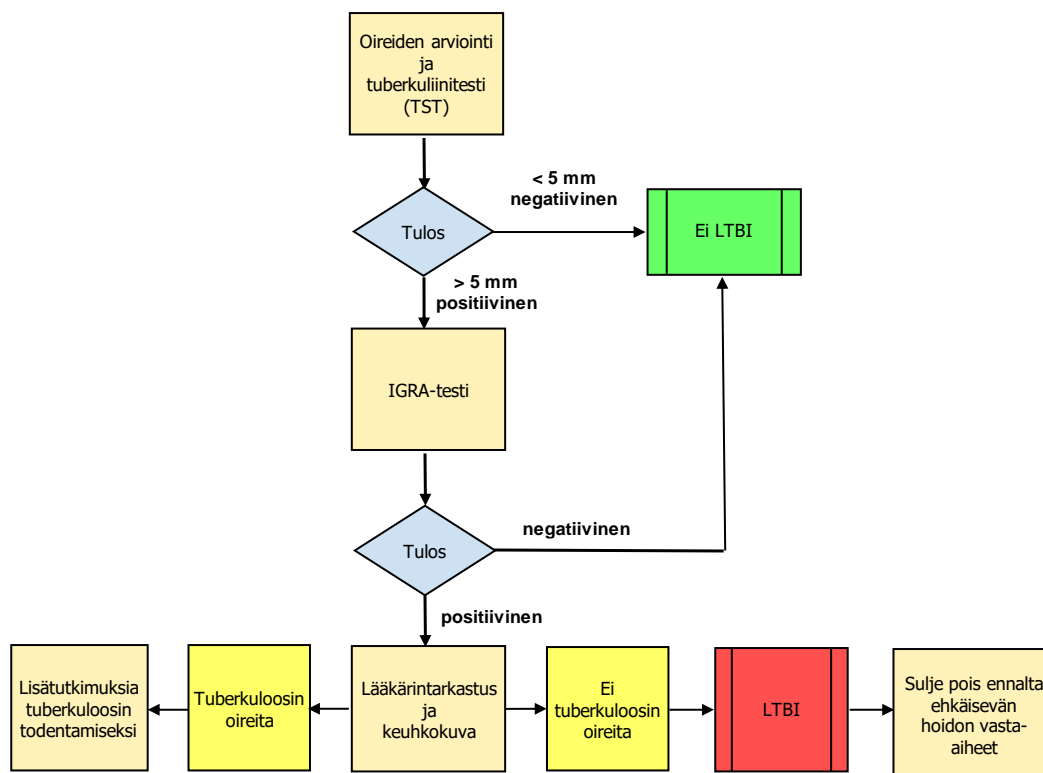
Tuberkuliinikoetta (TST, tuberculin skin test) käytetään diagnoosin tukena ja sillä tutkitaan erityisesti lapsipotilaan tuberkuloosiepäilyä. Suomessa tuberkuliinitestaus tehdään Mantoux-tekniikalla. Siinä tuberkuloosibakteerista tehdystä uutteesta, tuberkuliinista, valmistetaan valkuaisseosta (PPD, purified protein derivative), jota ruikutetaan ihon alle. Jos pistospaikkaan nousee paukama, sen koosta voidaan määrittellä, onko henkilö saanut mykobakteeritartunnan. Tuberkuliinikoe on melko epäherkkä ja kertoo vain viitteellisesti, onko kyseessä tu-

berkuloosi-infektio. Positiivinen tulos voidaan saada sekä tuberkuloosiin sairastuneelta että tartunnan saaneelta. Positiivisen tuloksen voivat aiheuttaa BCG-rokotus tai altistuminen ei-tuberkuloottiselle mykobakteerille. Mantoux-tekniikkaa käytettäessä oleellista luotettavan tuloksen kannalta on kokeen oikea suorittaminen ja tulkinta. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 58–59; Fogel 2015, 528.)

IGRA-testit (Interferon-Gamma Release Assay) ovat gammainterferonin tuot-
toon perustuvia laboratoriotestejä, jotka mittaavat verinäytteestä potilaan im-
muunivastetta tuberkuloosibakteerin antigeeneille. Positiivinen tulos vahvistaa
kontaktin tuberkuloosibakteerin kanssa, mutta ei kerro onko kyse aktiivista sai-
raudesta vai latentista infektiosta. IGRA-testit ovat tarkempia ja herkempiä kuin
tuberkuliinitesti, mutta niiden tutkimus ja kehitys ovat vielä kesken. Vaikka
IGRA-testit ovat olleet käytössä jo vuosia, on niiden tulosten tulkinta edelleen
haasteellista, koska testeissä mitataan lymfosyyttien toimintaa, jossa esiintyy
päivittäistä vaihtelua. Siksi tulosten tulkinnassa on huomioitava, että negatiivi-
nen tulos ei aina tarkoita, etteikö potilaalla olisi tartuntaa, esimerkiksi immuno-
puutteisilla väärät negatiiviset tulokset ovat mahdollisia. Solujen vasteen vaihte-
lun takia tutkimuksen toistettavuus ei myöskään ole kovin hyvä. (Liippo 2010,
69; Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 59, 66–69.)

2.4 Latentti tuberkuloosi-infektio

Noin kolmanneksella maailman väestöstä on latentti tuberkuloosi-infektio
(LTBI). Tämä tarkoittaa, että he ovat altistuneet ja saaneet tuberkuloositartun-
nan, mutta eivät ole sairastuneet, eivätkä siten ole tartuntavaarallisia. Henkilöl-
lä, jolla on LTBI, ei ole aktiivista tautia, mutta se voi kehittyä hänelle ennemmin
tai myöhemmin. Tätä prosessia kutsutaan tuberkuloosin uudelleen aktivoitu-
miseksi. Potilaalla, jolla on todennettu LTBI, on elinikäinen riski sen aktivoitumi-
seen eli tuberkuloosiin sairastumiseen, mutta vain 5–10 %:lle näin käy. Tästä
osuudesta suurin osa sairastuu ensimmäisen viiden vuoden aikana tartunnasta.
Riski on kuitenkin huomattavasti suurempi, jos potilaalla on joku immuunipuol-
lustusta heikentävä tekijä, kuten HIV-infektio. (WHO 2015c.)



Kuvio 2. Latentin tuberkuloosin (LTBI) seulonnan kuvaus henkilöllä, jolla on normaali vastustuskyky (mukaillen Erkens 2015)

Jos potilaalla epäillään olevan LTBI, hänet tutkitaan bakteriologisilla testeillä. Näitä ovat tuberkuliinikoe ja IGRA-testi, joissa diagnoosi perustuu positiiviseen tulokseen (Kuvio 2). Tuberkuliini on iholla ja IGRA-verestä tehtäviä tutkimuksia, jotka osoittavat immuunipuolustuksen reaktion tuberkuloosibakteeriin. Näillä testeillä on kuitenkin rajoituksensa: ne eivät erottele, onko kyseessä latentti vai parannettu/hoidettu infektio, tai kenelle tulee kehittymään aktiivinen tauti. (WHO 2015c.)

LTBI:n hoidon tavoitteena on sairastumisen estäminen. Yleisimmin käytetään kuusi kuukautta kestävää isoniatsidilääkitystä. Suomessa hoito kohdistetaan vain niihin ryhmiin, joissa riski latentin tuberkuloosin aktivoitumiseen on suurin. Näitä ovat tartuntavaarallisen potilaan lähikontaktissa olevat lapset, tuberkuloosia sairastavien äitien vastasyntyneet ja immunovasteeltaan heikentyneet (mm. HIV-positiiviset ja biologista lääkehoitoa saavat). (Liippo 2010, 72.)

2.5 Hoito, hoitoon sitoutuminen ja valvottu lääkehoito

Tuberkuloosin hoito perustuu lääkehoitoon. Keuhkojen ulkoisissa tuberkuloosin muodoissa tehdään myös kirurgisia hoitotoimenpiteitä, mutta keuhkotuberkuloosi paranee pysyvästi vain pitkän lääkehoidon avulla. Mahdollinen aliravitsemustila heikentää potilaan vastustuskykyä, joten sen korjaaminen edistää paranemista. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 82–83.)

Tuberkuloosin lääkehoidon tavoitteena on tuhota tehokkaasti aktiivisesti jakautuvat tuberkuloosibakteerit sekä aineenvaihdunnallisesti vain jaksoittain aktiiviset bakteerit (kudoksen sterilointi). Lääkeresistenssiä estetään antamalla eri tavoin vaikuttavia lääkkeitä yhdistelmänä. Tuberkuloosin lääkehoidon perus- eli ensilinjan lääkkeet ovat isoniatsidi (INH), rifampasiini (RIF) pyratsiiniamidi (PZA) ja etambutoli (EMB) ja tehostetussa hoidossa streptomysiini (SM). Toisen linjan lääkkeitä käytetään, kun resistenssiä ilmenee: niitä ovat fluorokinolonit (FQ) ja injisoitavat lääkkeet kuten kanamysiini, amikasiini ja kapreomysiini. Lääkehoidon suunnittelussa huomioidaan erityisesti lääkeaineiden ominaispiirteet. (Liippo 2010, 69–71.)

Lääkeherkän tuberkuloosin hoito kestää kuusi kuukautta. Se aloitetaan kaksi kuukautta kestäväällä neljän peruslääkkeen yhdistelmällä INH, RIF, PZA ja EMB. Tästä jatketaan neljä kuukautta vielä kahdella lääkkeellä, isoniatsidin ja rifampisiinin yhdistelmällä. Ennen siirtymistä kahteen lääkkeeseen on kuitenkin varmistettava, että potilaan sairastama tautikanta on herkkä kaikille lääkkeille. Hoitoon kuuluvat lääkkeet otetaan päivittäin kerta-annoksena, yleensä aamulla tai aamupäivällä samanaikaisesti. Kuuden kuukauden hoito on yleensä riittävä, mutta jos yskösvärjäys on positiivinen edelleen kahden kuukauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta, voidaan neljän lääkkeen yhdistelmää jatkaa vielä kuukauden ajan. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 75–76).

Tuberkuloosi vaatii pitkäkestoisen ja usein valvotun lääkehoidon, jonka osalta hoitoon sitoutumista voidaan kuvata vertaamalla potilaan tähänastisen lääkkeiden oton toteutumaa hänelle määrättyyn lääkitykseen. Hoitoon sitoutumista peilataan joko itse prosessiin tai sen lopputulokseen. Prosessin mittarina voivat olla toteutuneiden tapaamisten määrä tai lääkkeiden laskeminen niiden kulutuk-

sen todentamiseksi. Lopputulosta taas tarkastellaan esimerkiksi parantuneiden määrään nähden. (WHO 2003, 145–146.)

Hoitoon sitoutumiseen vaikuttavat taloudelliset ja rakenteelliset tekijät, potilas-kohtaiset tekijät, hoito-ohjelman monimutkaisuus, hoitajan ja potilaan välisen suhteen tarjoama tuki ja terveydenhuollon toimintamalli. Taloudellisia ja rakenteellisia tekijöitä voivat olla köyhyys, kodittomuus, työttömyys, epävakaa elinolosuhteet tai sosiaalisten tukiverkkojen puuttuminen. Etninen ryhmä, sukupuoli, ikä ja tiedon puute vaikuttavat potilaan kykyyn ja halukkuuteen sitoutua hoito-ohjelmaan. Tuberkuloosin hoito on potilaalle vaativaa: se on pitkäkestoinen ja koostuu monesta eri lääkkeestä, jotka on otettava päivittäin. Lisäksi lääkkeiden toksisuus ja monet haittavaikutukset voivat johtaa hoidon laiminlyöntiin. (WHO 2003, 146.)

Kiinteää ja kannustavaa suhdetta hoitavaan henkilöstöön pidetään potilastyytyväisyyden määräävänä tekijänä. Tällaisen suhteen luominen ja ylläpitäminen on kuitenkin vaikeaa, jos hoitohenkilöstö on kouluttamatonta, ylityöllistettyä, riittämättömästi ohjattua tai tuettua tehtäviensä suorittamiseen – kuten on yleistä maissa, joissa tuberkuloosi on suuri ongelma. Hoitoon sitoutumista saattavat vaikeuttaa myös terveydenhuollon huono organisointi ja valmistautumattomuus tuberkuloosin hoitoon. Asiantuntemuksen puute ja henkilökunnan riittämättömät taidot pitkäaikaisten hoitosuunnitelmien laatimiseksi heikentävät potilaan omahoidon tukemista ja seuranta. (WHO 2003, 146.)

Valvotun lääkehoidon (DOT, directly observed therapy) tavoitteena on potilaan tukeminen pitkän lääkehoidon aikana, hänen paranemisensa varmistaminen sekä lääkeresistenssin kehittymisen estäminen. Samalla estetään sairauden uusiutuminen ja ehkäistään uusia tartuntoja. Valvotussa lääkehoidossa koulutettu hoitaja valvoo potilaan jokaisen lääkeannoksen ottamisen. Sairaalassa lääkehoito tapahtuu aina valvottuna; kotiutuessa jatko suunnitellaan yksilöllisesti. Jos on aihetta epäillä potilaan mahdollisuuksia suoriutua säännöllisestä lääkkeenotosta, tulee lääkehoito tehdä aina valvotusti. Tarvittaessa tartuntalain 17 § oikeuttaa toteuttamaan hoidon sairaalassa potilaan tahdosta riippumatta. Avohoidossa valvonta toteutetaan niin, että tehtävään koulutettu sosiaali- tai terveydenhuollon ammattihenkilö antaa lääkkeet potilaalle. Lääkkeenottoa paikka

tulee olla sijainniltaan ja potilaan yleiskuntoon nähden vaivattomasti saavutettavissa. Suomessa valvottua lääkehoitoa suositellaan kaikille tuberkuloosia sairastaville. (Rajalahti ym. 2005, 1419; Liippo 2010, 72; Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 73.)

3 Tuberkuloosi Suomessa

Suomen valtakunnallisen tuberkuloosiohjelman päätavoitteena on torjuntatyön tehostaminen ja tuberkuloosin lopullinen eliminaatio. Valtakunnan rajat eivät pysäytä tauteja, eikä Suomessa voida ummistaa silmiä muualla maailmassa esiintyviltä ongelmilta, kuten Afrikan, Kaakkois-Aasian ja Itä-Euroopan lisääntyviltä HIV-tartunnoilta, joiden varjossa tuberkuloosi leviää. HIV on maailmanlaajuisesti yleisin tuberkuloosiin liittyvä infektio aiheuttaen 29 % tuberkuloosikuolleisuudesta. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 45, 88.)

Suomessa on tapahtunut lähes samanaikaisesti kolme muutosta: tuberkuloosin vähentyminen on pysähtynyt, maahanmuuttajien osuus sairastuneista kasvaa ja kaikkien lasten kalmetoinnista on siirrytty vain riskiryhmien BCG-rokotuksiin. Vuodesta 2004 tapausten määrä on ollut 297–413 (ilmaantuvuus eli insidenssi 6,5–7,7 tapausta vuodessa 100 000 henkeä kohden), joten tautitilanne on hyvä. Suomi on edelleen pienen ilmaantuvuuden maa (alle 10 tapausta/100 000 asukasta), vaikka vuonna 1970 taudin ilmaantuvuus oli Suomessa vielä samaa luokkaa kuin itärajan takana nykyään. Vaikka vähenemisen pysähtyminen johtuu ulkomaalaisperäisten tapausten määrän kasvusta, tuberkuloosi on meillä edelleen kantaväestön tauti. (Salo 2012, 1425–1427.)

Tuberkuloosi on muuttunut harvinaiseksi Suomessa, vuonna 2009 uusia tautitapauksia todettiin 411 (7,7 tapausta /100000 asukasta). Tämän harvinaistumisen myötä terveydenhoitohenkilöstön kyky tunnistaa keuhkotaudin oireet on heikentynyt aiheuttaen diagnoosien viivästymisiä ja epidemian riskin kasvun erityisesti haavoittuvimpien väestöryhmien, kuten päihdeongelmaisten ja syrjäytyneiden parissa. (Valve, Rajalahti, Helminen, Kallunki, Mäkinen, Ranki, Niemi, Laitala, Järvenpää, Soini & Ruutu 2011, 253.)

3.1 Historiaa

Vielä viime vuosisadan alkupuoliskolla tuberkuloosi oli Suomessa merkittävä kansanterveydellinen ongelma, niin kutsuttu valkoinen kuolema. Ennen kuin saksalainen bakteriologi Robert Koch kuvasi vuonna 1882 tuberkuloosibakteerin, taudin syinä katsottiin olevan monia tekijöitä. Sitä pidettiin perinnöllisesti määräytyvänä ja hoitotulokseltaan toivottomana tautina. Kochin tunnistettua aiheuttajan, tuberkuloosista tuli tartuntatauti, jolla oli selkeästi määriteltävissä oleva yksittäinen tekijä. Tämä mahdollisti myös uudenlaisten hoitokeinojen etsimisen. (Jauho 2007, 250.)

Käsitys tuberkuloosin tartunta- ja kehitysmekanismista tarkentui 1900-luvun alkuvuosikymmeninä. Aiemmin korostettiin bakteerin yleisvaarallisuutta kaikissa oloissa, nyt keskityttiin väestöryhmiin, joilla oli heikko tai heikentynyt vastustuskyky ja tilanteisiin, joissa tartuntavaara oli erityisen suuri. Taudin torjunta nousi keskeiseen asemaan. Vuonna 1930 säädetty valtionapulaki vakiinnutti taudin torjunnan toimenpiteet Suomessa. Ratkaisun ongelmaan katsotaan sijoittuvan 1940–50-luvuille, jolloin saatiin käyttöön tehokkaita tutkimus- ja hoitomenetelmiä, kuten pienoisoröntgenkuvaukset, Calmette-rokotukset ja tuberkuloosilääkkeet. Samanaikaisen elintason kohoamisen myötä tuberkuloosin voitiin katsoa 1960-luvulla olleen jo voitettu tauti. (Jauho 2007, 250.)

Ennen kuin tuberkuloosin lääkehoito saatiin käyttöön, tautitilannetta arvoitiin sen aiheuttaman kuolleisuuden perusteella. Esimerkiksi vuonna 1930 tuberkuloosiin menehtyi 8771 ihmistä (253,3 kuollutta/100 000 asukasta), eikä tilanne seuraavan vuosikymmenen aikana oleellisesti parantunut. Lääkehoidon keksiminen vähensi kuolleisuutta nopeasti, 1950-luvulla se oli 93,1 kuollutta/100 000 asukasta ja vuonna 1960 enää 26,0 kuollutta/100 000 asukasta. Vaikutus oli suurinta lasten ja työikäisten parissa. (Tala-Heikkilä 2003, 1622.)

Tuberkuloosin torjuntatyö aloitettiin Suomessa yksityisin voimin jo 1800-luvun loppupuolella. Lääkärikunnan, kansalaisjärjestöjen ja yhdistysten aloittama kansanvalistus ja parantolatoiminta sekä varojen keräys johtivat vähitellen myös kuntien ja valtiovallan mukaantuloon. 1920-luvulla säädettyjen lakien myötä keuhkotautiparantolat tulivat valtionavun piiriin. (Humaljoki 2016.)

Valistustoiminta, parantolat ja 1940-luvulta alkaen väestön laajat keuhkoröntgenkuvaukset olivat tuberkuloosin torjuntatyön keskeisiä keinoja (Tala-Heikkilä 2003, 1622). Koska varojen puute oli suuri ongelma, kansalaisten hyvään tahtoon vedottiin erilaisin keräyksin. Edelleen perinteenä oleva eduskunta- ja kuntavaalien yhteydessä järjestettävä vaalikeräys sai alkunsa vuoden 1907 maaliskuussa, jolloin ensimmäistä kertaa eduskuntavaalien yhteydessä kerättiin avustusta kansanparantolan perustamiseksi keuhkotautia sairastaville. Keräys tuotti nykyrahassa mitaten lähes 100 000 euroa. (Teramo 2003, 2341–2344.)

Mielenkiintoinen, mutta vähän tunnettu torjuntatyön muoto oli joulumerkkikodit. Joulumerkit olivat hyväntekeväisyysmerkkejä, joita liimattiin joulun ajan postilähetyksiin – kortteihin, kirjeisiin, paketteihin – varsinaisten postimerkkien lisäksi. Myymällä joulumerkkejä Suomen Tuberkuloosin Vastustamisyhdistys antoi kansalaisille tilaisuuden osallistua tuberkuloosin torjuntatyöhön. Vuonna 1926 joulumerkkien myynti alkoi todenteolla ja suomalaiset tarttuivatkin ansiokkaasti hyvän asian tukemiseen. Vuodesta 1927 alkaen merkkeihin painettiin punainen kaksoisristi kansainvälisen tuberkuloosinvastustamistyön tunnuksena. Joulumerkkejä painettiin aina vuoteen 2001 asti. (Teramo 2003, 2341–2344.)

Joulumerkkien myyntituloilla perustettiin vuonna 1936 ensimmäinen 25-paikkainen joulumerkkikoti Pyykinharjulle, Tampereelle. Joulumerkkikoti oli tarkoitettu tuberkuloosia sairastavan äitien vastasyntyneiden lasten eristämiseen. Kun tarve tälle toiminnalle kasvoi, aloitettiin se vuonna 1945 myös Oulussa ja kolmas joulumerkkikoti rakennettiin Kuopioon vuonna 1954. Joulumerkkien myynnillä saatiin kerättyä pääosa näiden kolmen joulumerkkikodin käyttövaroista. Jo silloin katsottiin, että ennaltaehkäisy on tehokkainta kansanterveys-työtä. (Tamminen 1982, 19, 63, 73, 84–85 .)

Joulumerkkikodeilla pelastettiin 37 vuoden aikana tuberkuloositartunnalta 5335 vastasyntynyttä. Useimmissa tapauksissa näiden lasten äidit sairastivat aktiivista keuhkotuberkuloosia tai kodeissa oli muutoin tartuntavaara. Tuberkuloosia sairastavan äidin vastasyntynyt täytyi eristää heti synnytyksen jälkeen ja se tehtiin siirtämällä lapsi hyvään hoitoon tartunnan kannalta vaarallisimpien elinkuukausien ajaksi. Pienillä lapsilla tartuntaa seurasi useasti joko yleistynyt miliaarituberkuloosi (tuberkuloosin leviäminen koko elimistöön) tai tuberkuloottinen ai-

vokalvontulehdus, jotka johtivat nopeasti kuolemaan. Tällaisia välitöntä eristämistä vaativia tapauksia oli Suomessa vuosittain noin 400–500. Nämä lapset jouduttiin eristämään yleensä 1–2 vuoden ajaksi. (Tamminen 1982, 84–85; Teramo 2003, 2341–2344.)

Vauvat eristettiin tuberkuloosia sairastavista äideistään heti synnytyksessä ja hoidettiin joulumerkkikodeissa, joissa hoitajat pääsivät myös kummeiksi näille pienokaisille (Kuva 1 ja 2).



Kuva 1. Tampereen joulumerkkikodin lapset hoitajineen jouluna 1951. Sairaanhoidtajaharjoittelija Ritva Takala (nykyään Yrjölä) istumassa etummaisessa rivissä, ensimmäisenä vasemmalta, sylissänsä Marjatta (Lähde: Ritva Yrjölän henkilökohtainen arkisto)



Kuva 2. Ristiäiset vuoden 1952 alkupäivinä. Onni saa kasteen, sairaanhoitaja-harjoittelija Ritva Takala (nykyään Yrjölä) on sylikummina (Lähde: Ritva Yrjölän henkilökohtainen arkisto)

3.2 Nykytilanne

Tuberkuloosi on nykyään harvinainen tauti Suomessa, sen vuosittainen ilmaantuvuus on 7,7 tapausta/100 000 asukasta. Vaikkakin kehitys on ollut myönteistä, useita epidemioita on päässyt puhkeamaan riskiryhmissä, kuten alkoholistien ja kodittomien parissa. Epidemiaksi luokitellaan tartuntaketju, johon liittyy enemmän kuin kaksi tapausta, jotka eivät asu samassa taloudessa. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Pirkkalan epidemia

Tammikuussa 2009 Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) mykobakteerilaboratorioista raportoitiin kolmesta vuoden 2008 aikana Pirkkalassa (16 500 asukkaan kunnassa) todetusta, samaan genotyyppiin kuuluvasta tuberkuloositapauksesta. Koska sama genotyyppi viittaa yhteiseen taudin lähteeseen, niin Pirkkalassa käynnistettiin tuberkuloosiepidemian selvittäminen. Tässä selvityksessä lähdetapaukseksi ilmeni keuhkotuberkuloosia sairastava henkilö, joka

ehti olla tartuttava ainakin puolentoista vuoden ajan ennen diagnoosia. Kanta oli herkkä tuberkuloosin ensilinjan lääkkeille. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Indeksitapaus (ensimmäinen esiin tullut tapaus) diagnosoitiin helmikuussa 2008. Hän oli satunnainen kontakti, pirkkalalainen kantaväestöön kuuluva imeväisikäinen, rokottamaton lapsi. Hänellä todettiin keuhkotuberkuloosi ja tartunnan hän oli mitä ilmeisemmin saanut käyttämällä samaa porraskäytävää kuin tartunnan lähde. Toinen tapaus oli väliaikainen kontakti, tarjoilija paikallisessa ravintolassa. Hänen tuberkuloosinsa luokiteltiin ammattitaudiksi. Kolmas tapaus taas oli saman ravintolan asiakas, jonka läheinen ystävä, tuberkuloosin lähde, löydettiin tammikuussa 2009. Hän oli myös kyseisen ravintolan asiakas sekä oli vierailut useasti siinä kerrostalossa, jossa indeksitapaus asui. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Lähdetapauksella oli ollut paheneva yskä jo puolitoista vuotta ennen epidemiaselvityksen aloittamista ja taudin diagnosointia. Itse hän piti hengitystieoireitaan – pahenevaa yskää, kellanvihreitä ysköksiä, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja hengenahdistusta – astmana. Hän oli 50-vuotias ammattiautoilija, jonka työmatkat olivat säännöllisesti suuntautuneet Keski-Eurooppaan. Tämän puolentoista vuoden aikana hänellä oli ollut useita terveyskeskuskäyntejä sekä loppuvuonna 2008 tuki- ja liikuntaelinvaivojen takia magneettitutkimus ja leikkaus yksityissektorilla. Keuhkokuvauksen tarpeellisuutta ei ollut todettu näiden käyntien aikana. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Pirkkalan epidemiaselvitys käsitti kaiken kaikkiaan 342 tapausta, joista 45 lähi-, 154 tilapäis- ja 143 satunnaiskontaktia. Lähikontakteista löytyi kolme keuhkotuberkuloositartuntaa lisää: rokottamattoman lapsen aktiivinen keuhkotuberkuloosi, yksi värjäyspositiivista ja toinen värjäysnegatiivista keuhkotuberkuloosia sairastava aikuinen. Kahdella alle 20-vuotiaalla nuorella todettiin latentti tuberkuloosi. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Koska epidemian lähdetapauksen tauti oli aktiivinen ja tartuttava, viivästynyt diagnoosi tuli yhteiskunnalle kalliiksi. Tutkijat arvioivat tuolloin kokonaiskustannusten nousseen lähes 160 000 euroon. On tärkeää epäillä tuberkuloosia, kun tutkitaan potilasta, jolla on pitkittynyt yskä sekä suorittaa hänelle pikaisesti kaik-

ki tarvittavat testit. Yhden keuhkokuvan hinta on kunnallisessa terveydenhuollossa noin 25 – 40 euroa, joten sen tarpeellisuutta ei ole aihetta kyseenalaistaa. Hoitamaton, tartuttavaa tuberkuloosia sairastava aiheuttaa noin 10 uutta tartuntaa vuodessa. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Ilman hoitoa yksi tartuntavaarallinen (yskösvärjäyspositiivinen) tapaus tartuttaa noin 10 henkilöä vuodessa. Tästä joukosta yhdelle kehittyy vuorostaan tartuntavaarallinen sairaus. Jos tauti tunnistetaan ja hoito aloitetaan nopeasti, tartuntavaarallinen aika lyhenee alle 6 kuukauteen ja vastaavasti tartuntojen määrä jää viiteen. Näistä viidestä taas aktiivinen tuberkuloosi puhkeaa 0,25 henkilölle, mikä tarkoittaa, että tarvitaan neljä tartuttavaa tapausta aiheuttamaan yksi uusi sairastuminen. (Migliori, Sotgiu, Lange & Centis 2010, 475–476.)

Olennaista tuberkuloosiepidemian selvityksessä on tiivis yhteistyö eri asiantuntijatahojen kesken – tiedon saumaton kulku terveystieteiden ja sairaanhoitopiirien (SOTE-alueen) välillä on varmistettava. Tässä epidemiaselvityksessä ryhmä sai täyden tuen tehtävänsä suorittamiseen sekä sairaanhoitopiiriltä että perusterveyden puolelta. Riittävien resurssien takaaminen on elintärkeää, koska epidemiaselvitystyö vie paljon aikaa. Siinä vaativin osa on kontaktiryhmien rajaaminen ja tavoittaminen. Kontaktiselvityksen kustannuksiin vaikuttavat altistuneiden määrä, joka riippuu tartunnan lähteen tartuttavuudesta, sosiaalisen verkoston laajuudesta ja asuinpaikan muutoista. (Valve ym. 2011, 253–260.)

Tuberkuloositapausten määrä Suomessa on laskenut. Vuodesta 2000 lähtien tuberkuloosi-ilmaantuvuus on ollut alle 10 tapausta 100 000 asukasta kohti, mikä sijoittaa Suomen pienen ilmaantuvuuden maihin. Vuonna 2014 uusia tapauksia todettiin 260, mikä tarkoittaa ilmaantuvuutta 5 tapausta 100 000 asukasta kohden. Maahanmuuttajien parissa tuberkuloositapaukset ovat kuitenkin lisääntyneet. Niitä ei aina tunnisteta ajoissa, ja tästä johtuen riski laajoihin altistumistilanteisiin saattaa kasvaa. Yli puolet Suomen tuberkuloositapauksista todetaan edelleen yli 60-vuotiailla suomalaissyntyisillä, mutta maahanmuuttajista sitä sairastavista valtaosa on alle 45-vuotiaita – koulussa ja työelämässä olevia lapsia, nuoria ja aikuisia. (Soini, Kotilainen, Marttila, Marttila, Pietikäinen, Ruotsalainen, Smit, Valve, Vasankari & Lyytikäinen 2016, 654–655.)

Tuberkuloosin diagnosoiminen lapselta tai nuorelta lisää torjuntatoimien haasteellisuutta, koska se merkitsee taudin leviämistä yhteiskunnassa. Tärkeätä on ensisijaisesti etsiä tartuttaja, ei tartunnan saaneita. Esimerkiksi aktiivisesti yhteiskunnassa liikkuva työkäinen pienen lapsen vanhempi ehtii altistaa tartunnalle huomattavasti suuremman joukon ihmisiä kuin vanhempi sukupolvi, joten tartunnan jäljittäminen nuorena sairastuneen osalta on suurempi haaste kuin iäkäänä sairastuneen. (Salo 2012, 1425–1427.)

Riskiryhmänä maahanmuuttajanuoret suuren ilmaantuvuuden maista

Soini ym. (2016) kuvaavat artikkelissaan neljää Suomessa vuosina 2012–2014 ilmennyttä joukkoaltistusta, joissa kaikissa indeksitapaus on suuren ilmaantuvuuden maasta kotoisin oleva nuori. Kolmella näistä nuorista todettiin lääke-resistentti tuberkuloosi ja yhdellä heistä se oli myös monilääkeresistentti. Kaiken kaikkiaan näissä neljässä tapauksessa kartoitettiin yli 900 tuberkuloosille altistunutta. Altistumispaikkoina olivat koulut ja sairaala. Uusia sairastuneita (sekundaarisia tartuntoja) löytyi lopulta vain yhdessä näistä tapauksista. Haasteita epidemiaselvitykseen toi se, että altistuneiden tutkimuksiin ja hoitoon osallistui monia eri terveydenhuollon toimijoita. Toimiva yhteistyö ja tiedonkulku perusterveydenhuollon, erikoissairaanhoidon ja työterveyshuollon välillä edellyttää tutkimusten tehokasta koordinaatiota, josta päävastuussa on kunnan tartuntataudeista vastaava lääkäri yhdessä sairaanhoitopiirin kanssa. (Soini ym. 2016, 654–660.)

Tuberkuloosin mahdollisuus on aina otettava huomioon tutkittaessa suuren ilmaantuvuuden maista muuttavia ja heidän lähipiiriään. Laajat ja kalliit jäljitys- ja torjuntatoimet olisivat estettävissä, jos tuberkuloosin oireet tunnistettaisiin ajoissa. Altistuneiden oireettomien tutkimukset perustuvat vapaaehtoisuuteen, joten heidän motivoimisensa tarkastuksiin osallistumiseen on myös tärkeää. Terveydenhuollon henkilökunnan kouluttaminen ja tietojen päivittäminen tähän tehtävään on siis yhä ajankohtaisempaa. (Soini ym. 2016, 654–660.)

4 Lääkeresistentti tuberkuloosi

Lääkeresistenttien kantojen kehittyminen on tuonut vakavan haasteen tuberkuloosin torjuntatyölle. Lääkeresistentti tuberkuloosi kehittyy epäonnistuneen lääkehoidon seurauksena (hankittu resistenssi) tai potilas saa sen tartunnan kautta (primääriresistenssi). Tuberkuloosin lääkehoito on pitkäkestoinen ja vaatii potilaalta sitoutumista. Jos lääkehoito epäonnistuu, tuberkuloosibakteeri kehittyy helposti vastustuskykyiseksi hoidossa käytetyille lääkkeille. (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013, 70, 86.)

Antibiootit tulivat tuberkuloosin hoitoon toisen maailmansodan loppupuolella, kun streptomysiiniin todettiin tehoavan tuberkuloosibakteeriin. Valitettavasti lääkeresistenssiä ilmaantui saman tien, joten ongelman rajoittamiseksi siirryttiin vähitellen monen lääkkeen yhdistelmähoitoon. (Migliori ym. 2010, 475.) Tuberkuloosibakteerin nopea ja spontaani mutaationopeus on resistenssiongelman ydin. Vaikka lääkeresistenssiä pyritäänkin ehkäisemään potilaille säännöllisesti tehtävillä lääkeherkkyystesteillä, niin aiemmin saatu, kesken jäänyt, tehoton tai riittämätön lääkehoito kerryttää resistenssiä. (Fogel 2015, 530.) Ongelma onkin suurin maissa, joissa potilaita on varaa hoitaa ensilinjan lääkkeillä, mutta terveydenhuollon toimimattomuuden takia hoito-ohjelmien suunnittelu ja toteutus ontuvat, mikä johtaa lääkeresistenssin kasvuun (Soini & Vasankari 2014, 1599–1600).

Moniresistentti tuberkuloosibakteerikanta eli MDR-TB (multidrug resistant tuberculosis) on vastustuskykyinen vähintään rifampasiinille ja isoniatsidille, siis kahdelle tehokkaimmalle ensilinjan lääkkeelle. Laajasti resistentti tuberkuloosibakteerikanta eli XDR-TB (extensively drug resistant tuberculosis) on niiden lisäksi resistentti myös fluorokinolonille sekä vähintään yhdelle toisen linjan injektoitavista lääkkeistä (amikasiini, kanamysiini ja kapreomysiini). Viime aikoina on raportoitu pan-resistenteistä kannoista, jotka ovat vastustuskykyisiä kaikille tuberkuloosin ensi- ja toisen linjan lääkkeille. (Stoffels, Allix-Béguet, Groenen, Wanlin, Berkvens, Mathys, Supply & Fauville-Dufaux 2013, 1.)

Lääkeresistenssiä on syytä epäillä silloin, kun lääkähoidosta huolimatta bakteerin eritysjatkuu, paraneminen ei ala tai jo alkanut paraneminen pysähtyy. MDR-

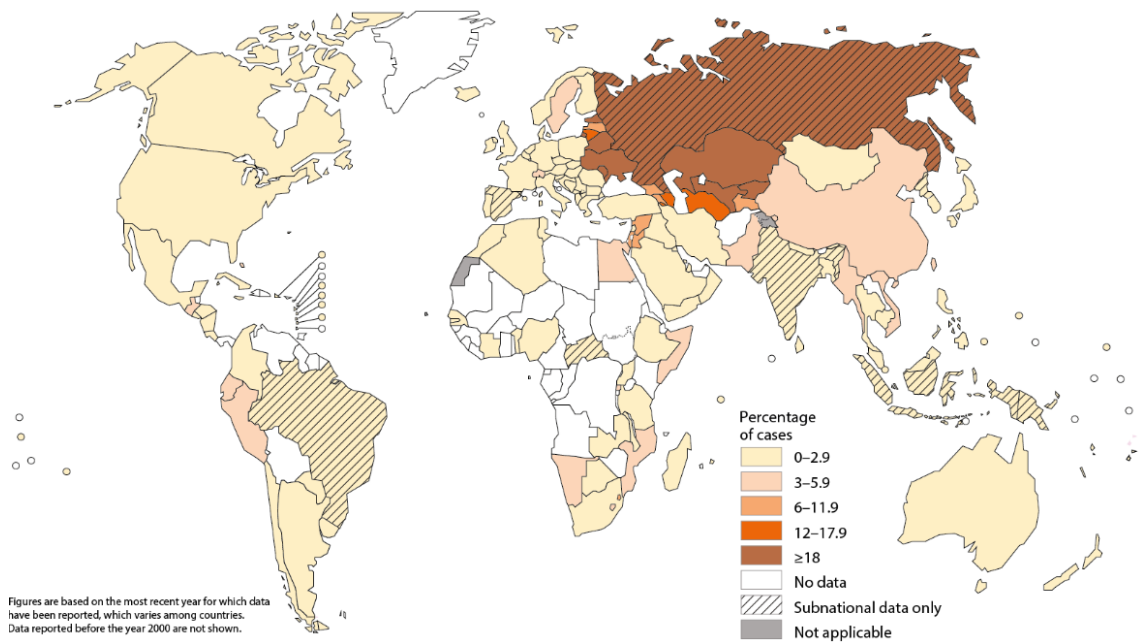
TB:n nopeaan osoittamiseen on käytössä pikatestejä. Eniten käytössä on reaaliaikaiseen PCR-tekniikkaan perustuva testi (Xpert MTB/RIF, Cepheid), jonka avulla saadaan suoraan näytteestä selville, onko kyseessä tuberkuloosibakteeri ja onko kanta resistentti rifampisiinille. Toinen saatavilla oleva pikatesti on PCR-perusteinen hybridisaatiotesti (GenoType, Hain Lifescience). Tästä testistä on versiot sekä MDR- että XDR-kantojen diagnostiikkaan. (Soini & Vasankari 2014, 1601.)

Tartuntavaarallista MDR-TB -potilasta hoidetaan eristystilassa, kunnes hänen värjäystuloksensa todetaan negatiiviseksi. Eristyshoidon tarve on pitkä, koska hoidon alussa potilas on usein pitkään tartuttava, mutta lääkeresistenssi ei kuitenkaan lisää tartuntavaaraa. MDR-tuberkuloosin lääkehoito on haastavaa. Lääkeyhdistelmän muodostaminen vaatii herkkyystestejä, tietoa ja osaamista. Lääkehoito kestää kauemmin kuin lääkeherkässä muodossa (vähintään kaksi vuotta). Lääkeresistenssin tuberkuloosin toisen linjan lääkkeet ovat myös ensilinjan lääkkeisiin verrattuna tehottomampia, niillä on enemmän ja ikävämpiä haittavaikutuksia. Niinpä tuetun ja valvotun hoidon merkitys korostuu. XDR-tuberkuloosin lääkehoidossa kaiken kaikkiaan haasteet moninkertaistuvat. (Soini & Vasankari 2014, 1602–1603.)

XDR-tuberkuloosipotilaiden hoitojen epäonnistuminen ja maailmanlaajuisesti lisääntynyt pan-resistenttien kantojen esiintyminen uhkaavat palauttaa tuberkuloosin torjunnan antibiootteja edeltävään aikaan (Stoffels ym. 2013, 1). Tuberkuloosikannoille, jotka ovat resistenttejä kaikille antibiooteille, on ehdotettu nimitystä XXDR-TB. Sen avulla voidaan yksilöidä ne tapaukset, joita on täysin mahdotonta hoitaa lääkkeillä. XXDR-tuberkuloosin hoitoon voidaan tarjota vain niitä keinoja, jotka olivat käytössä jo ennen antibiootteja, kuten terveellistä ravintoa, lepoa, aurinkoa, raikasta ilmaa – ja keinotekoisesti aiheutettua ilmarintaa. (Migliori ym. 2010, 476.)

WHO:n arvion mukaan vuonna 2014 MDR-tuberkuloosiin sairastui maailmassa 480 000 ihmistä, joista 190 000 kuoli tautiin. Kuitenkin sairastuneista vain noin neljännes eli 123 000 tapausta todettiin ja hoidettiin. Lääkeherkkyystutkimuksia tehtiin sairastuneille enemmän kuin koskaan ennen: maailmanlaajuisesti testattiin 58 % aiemmin hoidetuista ja 12 % uusista tuberkuloositapauksista. Vuonna

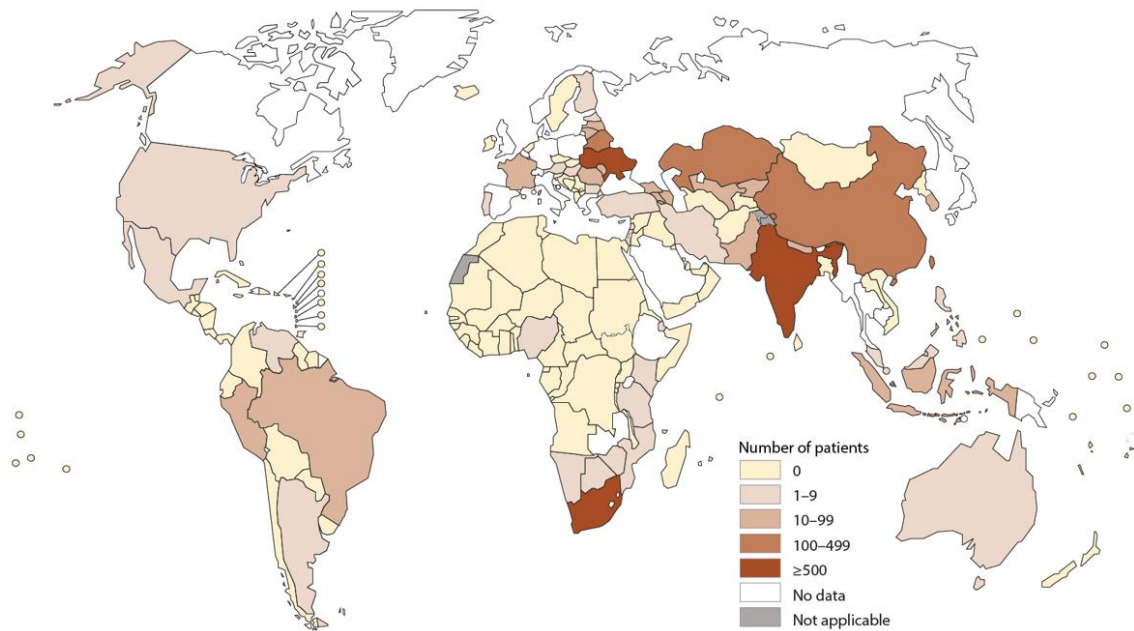
2014 WHO:lle raportoitiin 6 miljoonaa uutta tuberkuloositapausta. Jos ne kaikki olisi läikeherkkyydestä, arvioilta 300 000 niistä olisi todettu MDR-tuberkuloosiksi – yli puolet tästä määrästä esiintyi Intiassa, Kiinassa ja Venäjän Federaation alueella. (WHO 2015a, 1–2.) Kuvasta 3 ilmenee selvästi, kuinka MDR-tuberkuloosin levinneisyys on maailmanlaajuista. Mailta, jotka kartalla näkyvät valkeina, ei ole saatu tietoa MDR-tuberkuloositapauksista. Itä-Euroopan ja entisen Neuvostoliiton alueella tilanne näyttäyty vakavana.



Kuva 3. Uusien monilääkeresistenttien tuberkuloositapausten (MDR-TB) prosentuaalinen ilmaantuvuus maailmassa vuonna 2014 (WHO 2015b)

Suomessa MDR-tuberkuloosia ilmenee vielä vähän, vuosittain todetaan 2–5 tapausta. Kuitenkin lähialueillamme Luoteis-Venäjällä (Pietarin, Karjalan, Murmanskin ja Arkangelin alueilla) lähes kolmannes uusista tuberkuloositapauksista on MDR-kantoja. Baltian maiden tilanne on parempi verrattuna Venäjään, mutta Virossakin uusista tapauksista 20 % on MDR-tuberkuloosia, Liettussa ja Latviassa vastaavasti 11 %. (Soini & Vasankari 2014, 1599–1600.)

Ensimmäinen XDR-tuberkuloositapaus todettiin vuonna 2006 (Migliori ym. 2010, 476). Vuoteen 2015 mennessä uusia tapauksia on raportoitu 105 maasta (Kuva 4) ja arvioidaan, että MDR-tuberkuloosiin sairastuneista 9,7 %:lla on XDR-TB (WHO 2015a, 2). Suomessa ensimmäinen XDR-tapaus todennettiin vuonna 2012 (Soini & Vasankari 2014, 1599–1600).



Kuva 4. Laboratoriossa vahvistettujen ja hoidon aloittaneiden laajasti resistenttien tuberkuloositapausten (XDR-TB) määrä maailmassa vuonna 2014 (WHO 2015b)

5 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset

Tämän opinnäytetyön tarkoitus on selvittää, miten tuberkuloosia torjutaan nyky päivänä, ja mitä haasteita lääkeresistenttien tuberkuloosikantojen lisääntyminen tuo tähän torjuntatyöhön.

Opinnäytetyön tavoitteena on tuottaa tietoa lääkeresistenssin kehittymisen tuomista uusista haasteista tuberkuloosin torjuntatyöhön. Tavoitteenani on lisätä terveydenhuoltoalan ammattihenkilöstön ja opiskelijoiden tietoisuutta jo nujerretuna pidetyn, mutta jälleen valppautta vaativan, tartuntavaarallisen taudin ajan-kohtaisuudesta.

Opinnäytetyön tutkimuskysymykset ovat:

1. Mitä haasteita lääkeresistenssi tuo tuberkuloosin torjuntaan?
2. Miten lääkeresistentin tuberkuloosin tuomia ongelmia voidaan ratkaista?

6 Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen

6.1 Kirjallisuuskatsaus

Tämän opinnäytetyön tieteelliseksi tutkimusmenetelmäksi valikoitui kuvaileva kirjallisuuskatsaus, koska sen avulla on mahdollista koota ajankohtainen ja kattava aineisto sekä järjestää se selkeäksi kokonaisuudeksi. Kirjallisuuskatsaus auttaa hahmottamaan olemassa olevaa tutkimusta. Kokoamalla yhteen aiheeseen liittyviä tutkimuksia jäsentyy näkemys olemassa olevasta tutkimuksesta, sen sisällöstä ja käytetyistä tutkimusmenetelmistä. Tietenkin sisällytettävään tutkimusaineistoon vaikuttaa olennaisesti kirjallisuuskatsauksen tarkoitus. (Johansson 2007, 3.)

Kirjallisuuskatsaus tarjoaa pluralistisen lähestymistavan tutkimuksen suorittamiseen. Sen tekijällä on mahdollisuus käyttää laajaa kirjallisuuden valikoimaa – laadullisia, määrällisiä tai molempia menetelmiä sisältäviä tutkimuksia, kuten myös ammattikirjallisuutta. Empiirinen ja teoreettinen kirjallisuus täydentävät toisiaan ja niiden yhdistäminen syventää tutkimusta. (Siu & Comerasamy 2013, 51.) Kirjallisuuskatsauksia on erilaisia, mutta kaikki ne edellyttävät, että aiheesta on löydettävissä edes jonkin verran tutkittua tietoa. Pääosa katsauksista on laadittu tiettyä systematiikkaa noudattaen, niiden luotettavuutta voidaan arvioida ja niiden tulokset ovat luettavissa. (Leino-Kilpi 2007, 2.)

Kirjallisuuskatsaus selkeyttää tutkimuksen tekijälle aihealueeseen liittyviä oletuksia sekä yksilöllisellä että tieteen tasolla. Sen tulisi tuoda esiin tutkimuksen tekijän ymmärrystä tutkittavasta ilmiöstä ja tutkittavan ilmiön tutkimustraditiosta. Kirjallisuuskatsaus kartoittaa myös sitä todellisuutta, jossa tutkittava ilmiö toteutuu. (Kylmä & Juvakka 2007.)

Kirjallisuuskatsaus alkoi opinnäytetyön tarkoituksen ja tavoitteen määrittelyllä sekä arvioimalla opinnäytetyön merkitystä työelämälle. Sen jälkeen kirjattiin työn kannalta keskeiset käsitteet ja jäsennettiin kirjallisuuskatsauksen aihetta ja sisältöä. Tutkimuskysymykset muotoiltiin niin, että niihin vastaamalla pystytään toteuttamaan opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite. Aineistonhakuprosessi alkoi määrittelemällä aineiston valintakriteerit, joilla pyrittiin varmistamaan katsaukseen sopivien artikkelien valinta. Valitun aineiston tulokset analysoitiin induktiiv-

visella sisällönanalyysillä ja sen jälkeen kirjallisuuskatsauksen tulokset luokiteltiin tutkimuskysymyksittäin. Lopuksi pohdittiin kirjallisuuskatsauksen tuloksia ja niiden merkitystä ja soveltamista käytäntöön.

6.2 Aineiston haku ja valintakriteerit

Tiedonhakuprosessin toteutuksen vaiheina ovat tiedon tarpeen ja käyttötarkoituksen määrittely, hakuun käytettävissä olevien resurssien arviointi, tietokantojen valinta (sisältö ja toiminnot), tiedonhaun suunnittelu valittujen tietokantojen keinoilla ja hakujen teko. Sen jälkeen valitaan hyvät hakutulokset, paikallistetaan ja hyödynnetään ne. Lopuksi tiedonhakuprosessi dokumentoidaan ja arvioidaan. (Tähtinen 2007, 11.)

Tiedonhaku lääkeresistentistä tuberkuloosista suomalaisista tietokannoista ei tuottanut tulosta, koska täällä tautiin liittyvää tutkimusta tehdään vähän. Suomessa tuberkuloosin ilmaantuvuus on ollut vähäistä, ja lääkeresistenssiä on tullut esiin vain yksittäisissä tapauksissa. Tämän takia päädyttiin hakemaan englanninkielisiä tutkimusartikkeleita tietokannoista ScienceDirect/Elsevier, Ovid ja EBSCOhost. Lisäksi tutkimusta löytyi TBnetistä, joka on tuberkuloosin kliinisen tutkimuksen edistämiseksi perustettu eurooppalainen asiantuntijafoorumi. Tietokantahaut ovat tehokas tapa löytää etsittyä tietoa, mutta niiden lisäksi manuaalisen haun kautta voi täydentää aineistoa, esimerkiksi perehtymällä jo löydettyjen tutkimusraporttien lähdeluetteloihin (Kylmä & Juvakka 2007, 49).

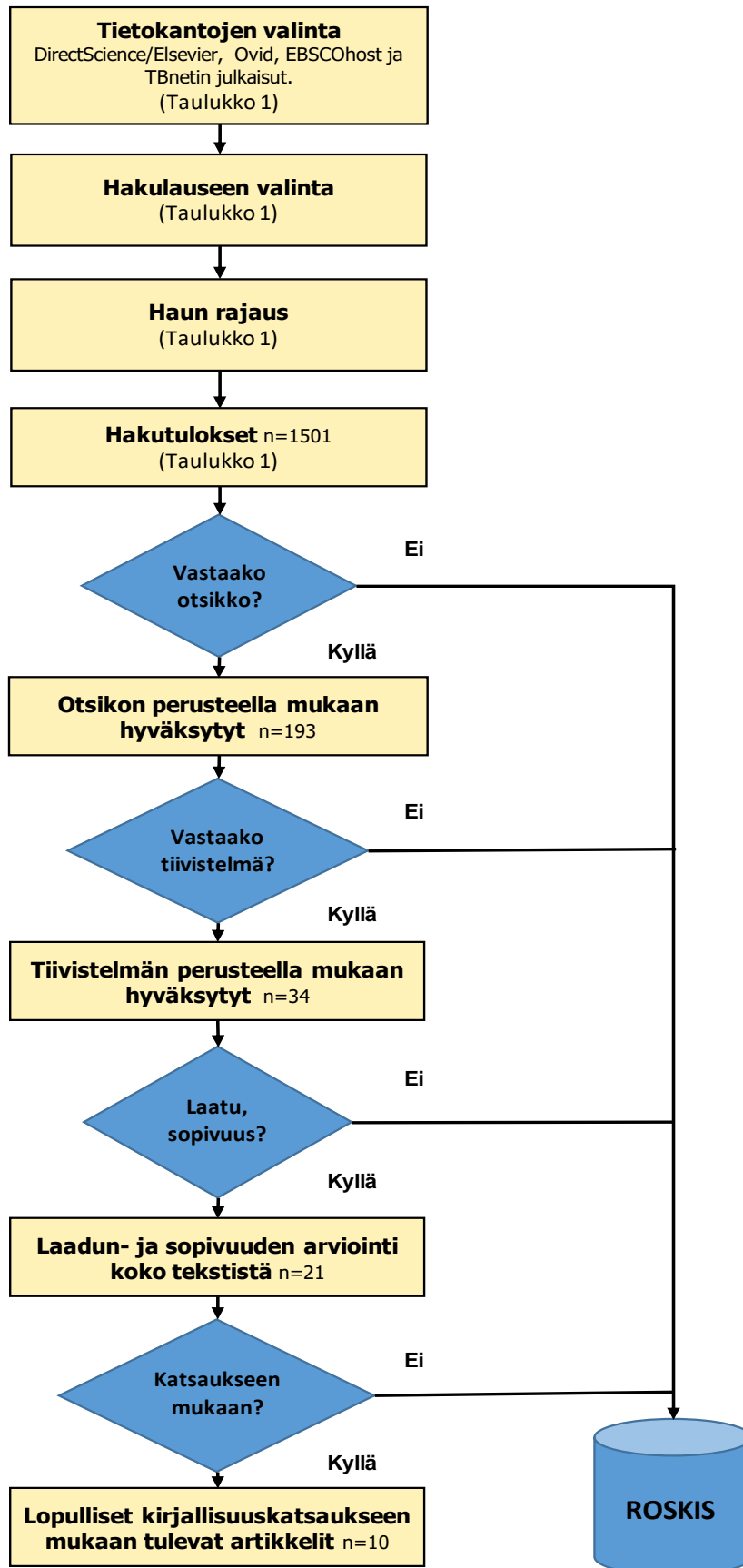
Tiedonhaun tehtiin maaliskuussa 2016 ja toistettiin vielä elokuussa mahdollisen uudemman tutkimuksen varalta. Haut määriteltiin hakusanoilla tuberculosis, mdr, xdr, treatment, nursing, care (tuberkuloosi, monilääkeresistenssi, laajasti resistenssi, hoito, hoitotyö, hoitaminen). Tietokantajärjestelmät ovat toiminnaltaan erilaisia, joten asianmukaisen ja tarkan haun määrittely niissä vaatii ensin perehtymistä niissä käytössä oleviin hakukriteereihin. Tietokannat, hakujen teko-aika, käytetyt rajaukset, hakusanat ja -lauseet sekä hakutulosten lukumäärä on esitetty taulukon avulla (Taulukko 1).

Sisäänottokriteerit täyttäneet artikkelit muodostivat analysoitavan aineiston. Valikoituvat tutkimukset tuli olla julkaistu vuosina 2009–2016 (mieluummin kaikkein tuoreinta tutkimusta), ne olivat englanninkielisiä, niistä piti löytyä tuberkuloosia

ja sen lääkeresistenttejä kantoja koskevaa tietoa maailmanlaajuisesti tai Euroopan alueelta. Tutkimuskohteena lääkeresistenssin ilmaantuvuus, torjunta, diagnostiikka, hoito ja hoidon kustannukset olivat keskeisiä tekijöitä valinnassa. Poissulkukriteereiden vuoksi ulkopuolelle jäivät yksinomaan lääkekehitykseen keskittyvät, lääketieteellisesti tai farmakologisesti seikkaperäiset, lasten tai raskaana olevien naisten tuberkuloosiin liittyvät tai vaikeasti arvioitavissa oloissa tai kehittymättömissä maissa tehdyt tutkimukset.

Tietokanta	Haun tekopäivä	Rajaukset	Käytetyt hakusanat	Tulosten lukumäärä
ScienceDirect/Elsevier	6.3.2016	- Vuodet 2009-2016 - Journal - Open access articles - Article	Tuberculosis AND treatment AND mdr OR xdr	167
	15.3.2016	- Vuodet 2009-2016 - Journal - Open access articles - Article	Tuberculosis AND nursing AND mdr OR xdr	23
	19.3.2016	- Vuodet 2009-2016 - Journal - Open access articles - Article	Tuberculosis AND care AND mdr OR xdr	87
Ovid	2.3.2016	- Vuodet 2009-2016	Tuberculosis AND treatment AND mdr OR xdr	52
	21.3.2016	- Vuodet 2009-2016	Tuberculosis AND nursing AND mdr OR xdr	52
	22.3.2016	- Vuodet 2009-2016	Tuberculosis AND care AND mdr OR xdr	52
EBSCOhost	8.3.2016	- Vuodet 2009-2016 - Full text - Scholarly (Peer Reviewed) Journals - Publication Type: Periodical - Document Type: Article - Language: English - PDF Full Text - Source Type: Academic Journals	Tuberculosis AND treatment AND mdr OR xdr (TX - All text)	523
	23.3.2016	- Vuodet 2009-2016 - Full text - Scholarly (Peer Reviewed) Journals - Publication Type: Periodical - Document type: Article - Language: English - PDF Full Text - Source Type: Academic Journals	Tuberculosis AND nursing AND mdr OR xdr (TX - All text)	857
	23.3.2016	- Vuodet 2009-2016 - Full text - Scholarly (Peer Reviewed) Journals - Publication Type: Periodical - Document Type: Article - Language: English - PDF Full Text - Source Type: Academic Journals	Tuberculosis AND care AND mdr OR xdr (TX - All text)	401

Taulukko 1. Tietokannat, hakujen teko-aika, käytetyt rajaukset, hakusanat ja hakutulosten lukumäärä



Kuvio 3. Tiedonhaun ja aineiston valinnan kuvaus

6.3 Aineiston valinta ja analysointi

Aineistoksi pyrittiin löytämään tutkimusartikkeleita. Valintahierarkia hakutuloksille oli otsikko, tiivistelmä ja koko teksti. Hakutuloksissa ensimmäisenä hyväksymisperusteena oli otsikko, tämän jälkeen artikkelien tiivistelmät, ja jos ne vastasivat tutkimusongelmiin, tutustuttiin koko artikkelin sisältöön. Luetuista artikkeleista suuri osa karsiutui vielä tässä vaiheessa pois, koska ne eivät täyttäneet sisäänottokriteereitä. Tiedonhaun ja aineiston valinnan vaiheet on esitetty Kuviossa 3.

Kirjallisuuskatsauksen aineisto muodostui vuosina 2011–2016 julkaistuista lääketieteen tutkimusraporteista ja kahdesta asiantuntija-artikkelista. Asiantuntija-artikkelit on hyväksytty mukaan niissä esitetyn uusimman lääkeresistenssin tuberkuloosiin liittyvän aineiston ja asiantuntijatiedon perusteella – varsinkin koskien Euroopan alueen tautitilannetta. Tällaista luotettavilta tahoilta tarjottua, tuoretta tietoa ei välttämättä ole vielä laajasti saatavilla. Lopulliseen kirjallisuuskatsausaineistoon valittiin 10 artikkelia (Liite 1).

Kirjallisuuskatsaus on tutkimusmenetelmä, jossa teoria perustetaan kirjallisuuteen. Kirjallisuudessa lymyilevät ratkaisut saadaan selville vain jatkuvalla tiedon vertailulla (Siu 2014, 116). Sisällönanalyysi on systemaattinen aineiston analyysimenetelmä: sen avulla voidaan kuvata analyysin kohdetta. Sisällön analyysissä kerätty aineisto kirjoitetaan tekstiksi ja analysoidaan, järjestellään ja kuvataan, jotta tutkimustulokset saadaan näkyviin (Kylmä & Juvakka 2007, 112).

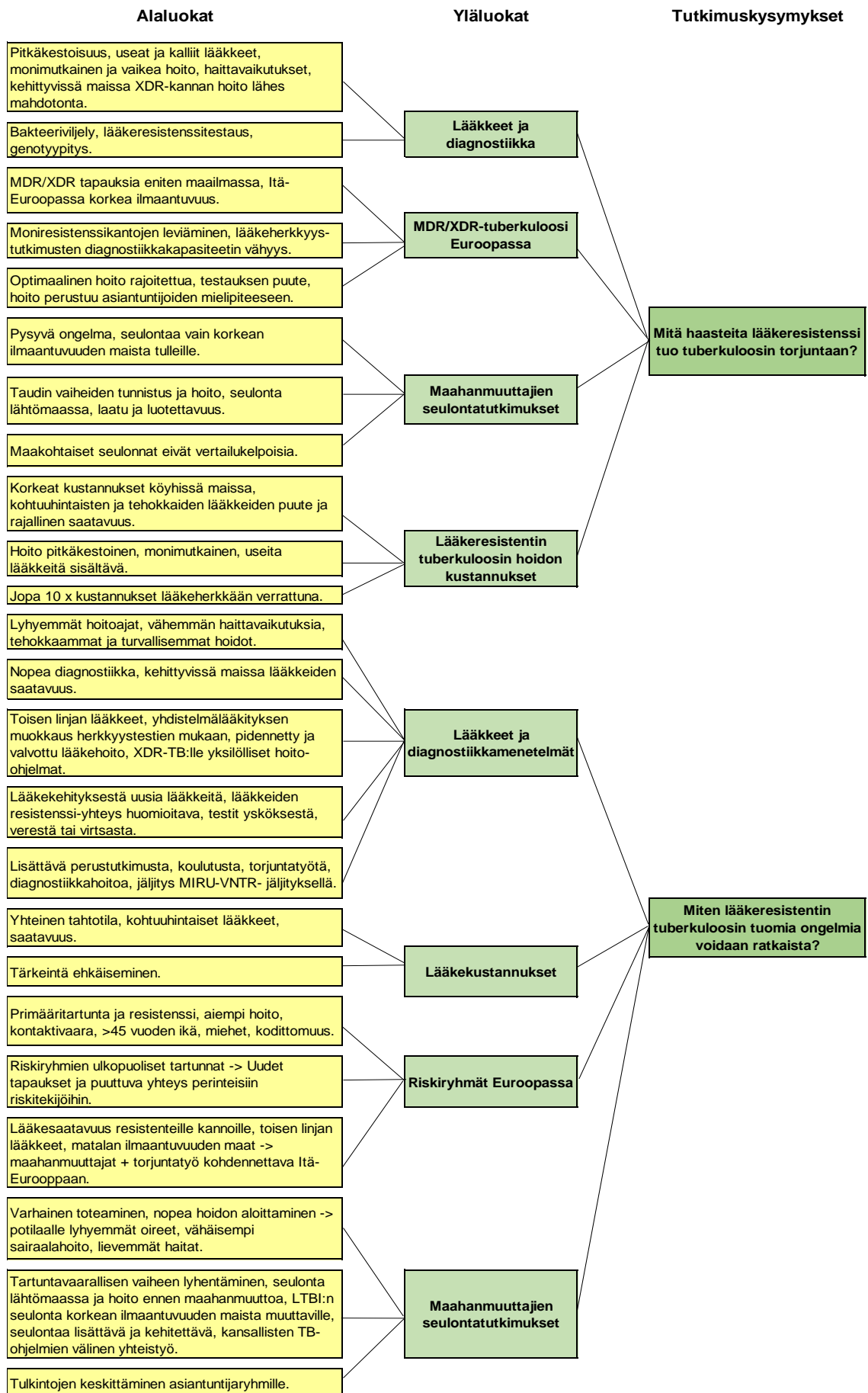
Sisällönanalyysi on paljon käytetty menettelytapa dokumenttien systemaattiseen ja objektiiviseen analysointiin. Sen avulla pyritään kuvaamaan tutkittavaa ilmiötä ja muodostamaan siitä ilmiötä jäsentäviä kategorioita, käsitteitä, käsitejärjestelmiä, käsitekarttaja tai malleja. Näiden avulla saadaan rakennettua tutkitavasta ilmiöstä kokonaisuus, josta selviää käsitteet, niiden hierarkia ja mahdolliset suhteet toisiinsa. (Kyngäs, Elo, Pölkki, Kääriäinen & Kanste 2011, 139.)

Sisällönanalyysin aineistolähtöisessä eli induktiivisessä analyysissä edetään aineiston sisällön ehdoilla (Kyngäs ym. 2011, 139). Induktiivista päättelyä ohjaa ensisijaisesti tutkimuksen tarkoitus ja kysymyksenasettelu. Tämä tarkoittaa, että analyysin ei tarvitse kattaa kaikkea tietoa, vaan siinä haetaan vastausta tutki-

muksen tarkoitukseen ja tutkimustehtäviin. Laadullisessa tutkimuksessa tutkimustehtävät tarkentuvat usein aineiston keruun ja analyysin aikana. (Kylmä & Juvakka 2007, 113.)

Aineistolähtöisen sisällönanalyysin päävaiheet ovat yleiskuvan hahmottaminen aineistosta, aineiston pelkistys, ryhmittely ja abstrahointi. Aineistoa tutkitaan mahdollisimman avoimin kysymyksiin, joiden avulla selvitetään, mitä aineisto kertoo tutkittavasta ilmiöstä. Aineistosta pyritään tunnistamaan ilmiötä kuvaavia osia, alkuperäisilmauksia eli merkitysyksiköitä. Nämä merkitysyksiköt ovat merkityksellisiä ilmaisuja, jotka toimivat pohjana pelkistämälle eli tiivistämiselle. Merkitykselliset ilmaisut tiivistetään niin, että niiden olennainen sisältö säilyy. Tämän jälkeen pelkistettyjä ilmauksia vertaillaan ja niiden sisällöstä etsitään yhtäläisyyksiä. Seuraavaksi ryhmittelyllä luokitellaan sisällöltään samankaltaiset ilmaisut. Pelkistämisen- ja ryhmittelyvaiheessa tapahtuu jo aineiston abstrahointia. Tämä sisällönanalyysin viimeinen vaihe meneekin limittäin edellisten kanssa. (Kylmä & Juvakka 2007, 113, 116–120.) Induktiivisessa sisällönanalyysissä tutkittavan aineiston alkuperäisilmauksista syntyy abstrahoinnin kautta käsitteitä (Kyngäs ym. 2011, 139).

Tämän opinnäytetyön tutkimusaineisto on analysoitu aineistolähtöisellä eli induktiivisella sisällön analyysillä. Kirjallisuuskatsaukseen valittujen artikkelien yksityiskohtaisen sisällönanalyysin avulla hahmotettiin yleiskuva käsiteltävästä aineistosta. Aineistosta etsittiin tutkimuskysymyksiin vastaavia ilmaisuja. Nämä merkitykselliset ilmaisut pelkistettiin, niitä vertailtiin, ryhmiteltiin alaluokkiin ja lopuksi sisällöltään samanlaiset alaluokat yhdistettiin yläluokiksi (Kuvio 4).

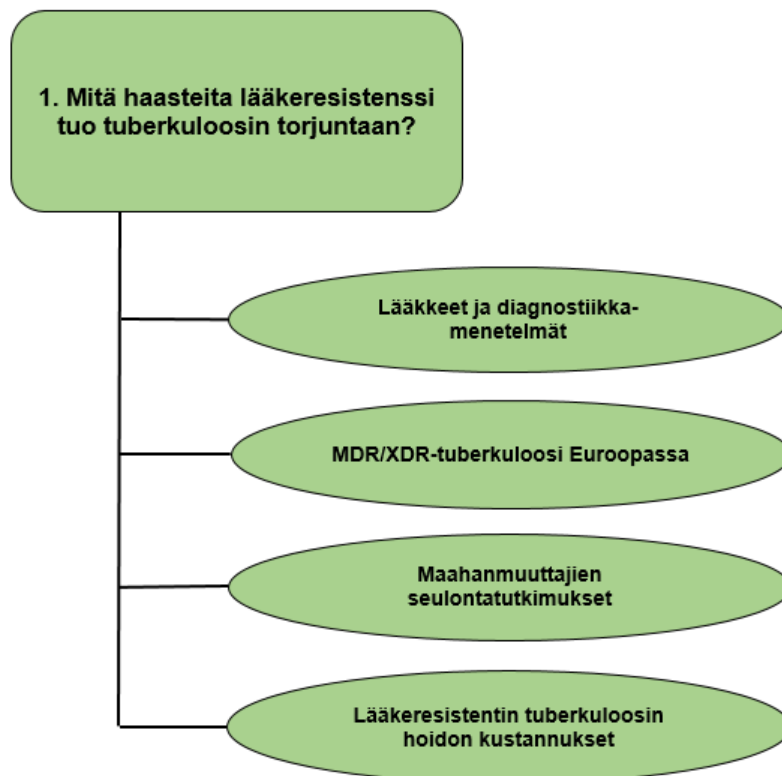


Kuvio 4. Sisällönanalyysin eteneminen

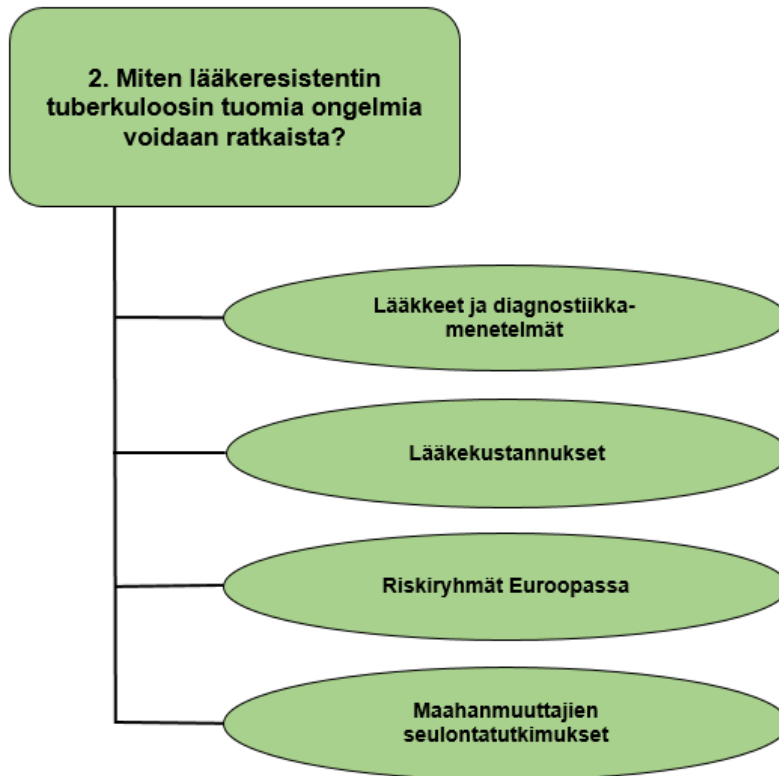
7 Kirjallisuuskatsauksen tulokset

Kirjallisuuskatsauksen tuloksista korostui kaksi asiaa: nopeiden, tarkkojen ja halpojen diagnostiikkamenetelmien puute sekä tarve saada käyttöön tehokkaampia ja edullisia lääkkeitä, joilla on vähemmän haittavaikutuksia. Molempien saatavuuden takaaminen erityisesti korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maissa olisi olennaisen tärkeää lääkeherkän ja erityisesti lääkeresistenttien tuberkuloosikantojen maailmanlaajuisen torjunnan kannalta.

Kirjallisuuskatsauksen tulokset on jaoteltu molempien tutkimuskysymysten osalta neljään luokkaan Kuvioiden 5 ja 6 mukaisesti. Vastauksia tutkimuskysymyksiin tarkastellaan näiden luokkien avulla. Keskeisimmät tulokset molempiin tutkimuskysymyksiin esitetään Liitteissä 3 ja 4.



Kuvio 5. Tulosten luokittelu ensimmäiseen tutkimuskysymykseen *Mitä haasteita lääkeresistenssi tuo tuberkuloosin torjuntaan?*



Kuvio 6. Tulosten luokittelu toiseen tutkimuskysymykseen *Miten lääkeresistentin tuberkuloosin tuomia ongelmia voidaan ratkaista?*

7.1 Lääkeresistenssin tuomat haasteet tuberkuloosin torjunnassa

Tuberkuloosi on edelleen maailman yleisin tartuntatauti ja yksi kymmenestä tavallisimmasta kuolinsyistä. *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin lääkeresistenttien kantojen syntyminen on merkittävästi vaikeuttanut pyrkimystä saada tauti hävitetyksi kokonaan tämän vuosisadan aikana. Lääkeresistenssi tuberkuloosi on selkeä heijaste seurantaohjelmien heikosta laadusta sekä suora seuraus tuberkuloosilääkkeisiin liittyvistä huonoista hoitokäytännöistä. Samaan aikaan kun maailmanlaajuisesti ponnistellaan lääkeherkän tuberkuloosin vähentämiseksi, monilääkeresistentistä tuberkuloosista on muodostumassa kansanterveydellinen ongelma ja todellinen este tuberkuloosin torjunnalle. Näin on erityisesti maissa, missä taudin ilmaantuvuus on suuri. (Lemos & Matos 2013, 239–240; Lange, Abubakar, Alffenaar, Bothamley, Caminero, Carvalho, Chang, Codecasa, Correia, Crudu, Davies, Dedicoat, Drobniowski, Duarte, Ehlers, Erkens, Goletti, Günther, Ibraim, Kampmann, Kuksa, Lange de, Leth van, Lunzen van, Matteelli, Menzies, Monedero, Richter, Rüscher-Gerdes, Sandgren, Scardigli, Skrahina, Tortoli, Volchenkov, Wagner, Werf van der, Williams, Yew, Zellweger & Cirillo 2014, 24.)

Vuonna 2008 WHO:lle raportoitiin 29 423 uutta MDR-TB-tapausta 127 maasta. Tietoa saatiin niistä maista, joissa oli tehty tuolloin ainakin yksi kyseisen tautimuodon diagnoosi. Kuitenkin luku on vain 7 % arvioidusta 400 000 MDR-tuberkuloosiin sairastuneesta tuona vuonna. Raportoidusta määrästä vain yksi viidesosa (1,2 % arvioidusta määrästä) hoidettiin WHO:n suositusten mukaisesti. Noin 50 % koko maailman MDR-TB-taakasta keskittyy Intiaan ja Kiinaan, Venäjän seurattessa 9 %:lla kolmantena. WHO arvioi, että vuonna 2008 MDR-TB aiheutti 150 000 kuolemaa. Ero arvioitujen ja raportoitujen (hoidettujen) tapaus-ten välillä tulisi tulkita mahdollisena monilääkeresistenssikantojen tartuntalähteenä ja syynä taudin leviämiseen. (Lemos & Matos 2013, 240.)

Lääkkeet ja diagnostiikkamenetelmät

Lääkeherkän tuberkuloosin hoito on tehokasta yli 95 %:ssa tautitapauksista, kuitenkin kuusi kuukautta kestävä lääkehoito on haasteellinen. Hoitoon sitoutumattomuus ja lääkehoitojen epäonnistuminen kiihdyttävät geenimutaatioiden

kautta kehittyvää lääkeresistenssiä. Tämä geenimutaatioiden asteittainen ker-
tyminen on johtanut MDR- ja XDR-kantojen syntyyn. MDR-TB:n tehokas hoito
vaatii 5–7 enemmän tai vähemmän tehokasta, kallista sekä myrkyllistä toisen
linjan lääkettä yli 24 kuukauden kuurina. Tällaisen lääkehoidon toteutus on vai-
keaa useimmissa kehittyvissä maissa, eikä huomattavasti vaativampaa XDR-
TB:n hoitoa pystytä näissä maissa tarjoamaan lainkaan. (Ahmad & Mokaddas
2013, 75.)

Lääkeresistenssin todentamiseen käytettävät laboratoriotestit voivat olla joko
fenotyyppisiä tai genotyyppisiä. Fenotyyppiset tutkimukset perustuvat bakteeri-
viljelyyn lääkaineiden läsnä ollessa, genotyyppisissä puolestaan tunnistetaan
resistenssiä aiheuttavat geenimutaatiot. Maailmanlaajuisen yhteistyön ansiosta
on aivan viime vuosina saatu kehitettyä kohtuullisen hintaisia ja melko nopeita
bakteeriviljelyyn perustuvia menetelmiä, jotka sopivat vaatimattomissakin olo-
suhteissa tapahtuvaan testaamiseen. Suuri tarve nopeille menetelmille lääke-
resistenssin tunnistamiseen on kannustanut monien genotyyppisten testien ke-
hitykseen viime vuosina. Nämä testit tuberkuloosin diagnosointiin, rifampisiini-
ja monilääkeresistenssin todentamiseen yskösnäytteistä (mm. Line Probe As-
say ja Xpert MTB/RIF) ovat riittävän kehittyneitä rutiinikäyttöön, mutta edelleen
liian kalliita useimmille kehittyville maille. (Ahmad & Mokaddas 2013, 87–88;
Lemos & Matos 2013, 239.)

MDR/XDR-tuberkuloosi Euroopassa

Maailmassa vuonna 2012 diagnosoitujen tuberkuloositapausten joukossa on
arvioitu olleen 450 000 MDR- ja XDR-potilasta. Vain 28 % näistä tapauksista on
todennettu ja suurin osa niistä löytyi Itä-Euroopan ja Keski-Aasian maista. Sa-
mana vuonna maailmalla todennetusta 83 714 moni- tai laajasti lääkeresisten-
tistä keuhkotuberkuloositapauksesta Euroopan alueella oli 36 700 (44 %). Maa-
ilmanennätystä pitää hallussaan Valko-Venäjä. Tuoreen tutkimuksen mukaan
siellä diagnosoitiin MDR/XDR-kantoja 35,3 %:lla ensi kertaa hoidettavilla ja 76,5
%:lla jo aiemmin hoidetulla potilaalla. Maailmassa ainakin 92 maata on rapor-
toinut XDR-TB-potilaista. Suurin osa tapauksista, joissa MDR-TB on varmistettu
myös laajasti resistentiksi, on todettu juuri Euroopan alueella. (Lange ym. 2014,
24.)

MDR/XDR-tuberkuloosihoidojen onnistumisaste vaihtelee 36 ja 79 %:n välillä. WHO:n ja Euroopan tartuntatautiviraston (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) yhdessä julkaiseman seurantaraportin mukaan Euroopan Unionin ja Euroopan talousalueen jäsenmaissa hoito onnistui vain 31,6 %:ssa tautitapauksista. Tulos on verrattavissa antibiootteja edeltävään aikaan. On myös arvioitu, että maailmanlaajuisesti alle 20 % MDR/XDR-TB-potilaista saa tällä hetkellä riittävää hoitoa. (Lange ym. 2014, 24.) Euroopan osalta korostuvat kolme huolenaihetta – monilääkeresistenttien tuberkuloosikantojen leviäminen, vähäinen diagnostiikkapasiteetti varsinkin lääkeherkkyyden tutkimiseen sekä korkea resistenssi toisen linjan tuberkuloosilääkkeille (Günther, Lethvan, Alexandru, Altet, Avsar, Bang, Barbuta, Bothamley, Ciobanu, Crudu, Davilovits, Dedicoat, Duarte, Gualano, Kunst, Lange de, Leimane, Magis-Escurra Ibanez, McLaughlin, Muylle, Polcova, Pontali, Popa, Rumetshofer, Skrahina, Solodovnikova, Spinu, Tiberi, Viiklepp & Lange 2015, 415).

Lääkeresistenttien potilaiden hoito on erittäin haastavaa lääketieteellisten, sosiaalisten ja julkisen terveydenhuollon järjestelmien kannalta. Erityisesti näin on Euroopan alueella, missä MDR/XDR-TB-tapauksia raportoidaan eniten maailmassa. WHO:n mukaan MDR-TB:n esiintyvyys Euroopan alueen sisällä vaihtelee merkittävästi. Vuonna 2012 esiintyvyyden arvioitiin olevan Euroopan Unionin 29 jäsenmaan alueella 1,6 tapausta/100 000 henkilöä, kun taas arvio alueen 24 muun maan osalta oli 16,8 tapausta/100 000 henkilöä. Todellinen MDR-TB-potilaiden määrä saattoi kuitenkin olla paljon suurempi, koska huomattavassa osassa tapauksista lääkeresistenssi jäi testaamatta ennen hoidon aloittamista. Tähän pääasiallinen syy oli testauskapasiteetin puute. (Lange ym. 2014, 23; Günther ym. 2015, 409–410.)

Taudin uusiutumisen ehkäiseminen tällä hetkellä käytettävissä olevilla tuberkuloosilääkkeillä vaatii pitkiä hoitjaksoja, joita vaarantavat vaikeat haittavaikutukset, riittämätön hoitoihin sitoutuminen, korkeat kustannukset ja matala onnistumisaste. Optimaalisen hoidon saaminen MDR/XDR-TB-potilaille on rajoitettua jopa Euroopan alueella. Suojaavan rokotteen, tehokkaampien diagnostiikkamenetelmien ja -välineiden sekä uusien hoitokeinojen puuttuessa, lääkeresistenttien kantojen torjuminen on erittäin vaikeaa. Huolimatta viimeaikaisesta tieteelli-

sestä edistymisessä, MDR/XDR-TB:n hoito perustuu edelleenkin enemmän asiantuntijoiden mielipiteisiin kuin kliiniseen näyttöön. (Lange ym. 2014, 23.)

Maahanmuuttajien seulontatutkimukset

Tuberkuloosin esiintyminen maahanmuuttajilla (pakolaiset, turvapaikanhakijat, työnhakijat, opiskelijat) on pysyvä ongelma monissa matalan ilmaantuvuuden maissa, joihin kohdistuu suuri muuttovirta. Suurin osa näissä maissa todetuista tuberkuloositapauksista löydetään korkean ilmaantuvuuden maista tulevilta maahanmuuttajilta. Monet kohdemaat vastaavat tähän ongelmaan toteuttamalla tuberkuloosin seulontaohjelmia, joiden avulla pyritään tunnistamaan ja hoitamaan ne maahanmuuttajat, joilla on taudin aktiivinen ja/tai tartuntavaarallinen vaihe. Lisäksi seulontaa käytetään maahantulon jälkeen tapahtuvaan latentin tai inaktiivisen taudin tunnistamiseen. (Alvarez, Gushulak, Rumman, Altpeter, Chemtob, Douglas, Erkens, Helbling, Hamilton, Jones, Matteelli, Paty, Posey, Sagebiel, Slump, Tegnell, Rodríguez Valín, Askeland Winje & Ellis 2011, 1.)

Maahanmuuttajien tuberkuloosiseulonnalle ei ole määriteltyä kohderyhmää. Jotkut maat tekevät seulontatutkimukset kaikille tulijoille, toiset taas vain pysyvää sijoitusta hakeville tai pidempää maassaoloa suunnitteleville. Tiettyyn ammattiin tai työhön pyrkiminen voi myös olla seulonnan peruste. Usein seulontakriteerinä on maahanmuuttajan lähtömaan tautitilanne, mutta tällöinkin lähtömaan tuberkuloosi-ilmaantuvuuden asettama raja seulontatutkimukselle vaihtelee suuresti eri kohteiden välillä. Vaihteluun vaikuttavat muut kriteerit tekevät eri maiden seulontaohjelmien vertailun vaikeaksi. Niitä ovat mm. lähtömaa, maahantulijan luokittelu, ikä, ammatti, oleskelun kesto, maahanmuuton luonne (pakolainen, turvapaikanhakija, työnhaku). (Alvarez ym. 2011, 9.)

Seulontapaikka määräytyy yleensä kunkin maan lainsäädännön, vuosittaisten maahanmuuttajamäärien ja toiminnan aiheuttamien kustannusten mukaan. Vastaanottajamaalle jo lähtömaassa tapahtuvan seulonnan hyöty on aktiivista ja/tai tartuntavaarallista tuberkuloosia sairastavan henkilön maahantulon pysäyttäminen. Toisaalta ongelmia tuottavat lähtömaissa tehtyjen terveystarkastusten laatu ja tarkastuksiin liittyvien asiapapereiden väärentäminen. Lähtömaassa tehtyjen seulontatutkimusten luotettavuutta on myös kyseenalaistettu. Esimerkiksi

keuhkokuvien tulkinnassa on todettu puutteita. Kuvien tulkitsijoiden ammattitaito, kokemus ja lukumäärä voivat vaikuttaa tutkimustulokseen. (Alvarez ym. 2011, 8–9.)

Lääkeresistentin tuberkuloosin hoidon kustannukset

Maailmanlaajuiset tuberkuloosiepidemiat koettelevat yhteiskuntien taloudellisesti heikompia väestönosia ja lähinnä kehittyvissä maissa. Resurssien puute niiden kansallisissa tuberkuloosiohjelmissa viime vuosituhaten viimeisinä vuosikymmeninä vaikeutti tilannetta. Tautia ei tunnistettu, koska herkät diagnostiikkamenetelmät puuttuivat ja parantumisaste jäi alhaiseksi lääkkeiden riittämättömyyden vuoksi. Lääkehoidot jäivät kesken tai ne tehtiin väärillä lääkkeillä. Hoidon pitkän keston takia köyhillä potilailla ei ollut varaa lääkkeisiin, joissakin maissa lääkkeet taas olivat huonolaatuisia, ja toisaalta hoito-ohjelmiin ei sitouduttu – nämä ongelmat aiheuttivat lääkeresistenttien kantojen kehittymisen. Terveystieteiden huollosta vastaavien viranomaisten riittämättömät seuranta- ja hoito-ohjelmit sekä edullisten viljely- ja lääkeherkkyydestien puute vahvistivat ongelmaa johtaen monilääkeresistentin tuberkuloosin syntyyn ja leviämiseen. (Ahmad & Mokaddas 2013, 87.)

Diel ym. (2014) kirjoittavat, että vuonna 2012 Saksassa raportoitiin 4220 uutta tuberkuloositapausta. Niistä 65 oli monilääkeresistenttejä (MDR) tai laajasti resistenttejä (XDR). Kuitenkaan lääkeresistenttien potilaiden hoitokustannuksista ei ollut saatavilla paljonkaan tietoa. Verrattuna lääkeherkkään tuberkuloosiin, lääkeresistentin tuberkuloosin hoito kuluttaa huomattavasti enemmän resursseja, mikä johtuu sen vaatimasta pitkäkestoisesta, usein kalliita lääkkeitä vaativasta hoidosta. Lisäksi sen hoito on usein paljon monimutkaisempaa kuin MDR- ja XDR-TB:n yleiset määritelmät antavat ymmärtää, sillä tauti voi muuttua hyvin yksilöllisesti silloin, jos kyseisessä bakteerikannassa ilmenee samanaikaisesti resistenssiä muillekin tuberkuloosilääkkeille. (Diel, Nienhaus, Lampenius, Rüscher & Richter 2014, 1677–1678.)

Tutkijat selvittivät yksittäisten MDR- ja XDR-TB-kantojen lääkeherkkyyteen suhteutetun hoidon aiheuttamat kustannukset. Kokonaiskustannukset muodostuivat julkisen sairausvakuutuksen tuberkuloosidiagnoosin ja -hoidon painotetuista

suorista keskiarvokustannuksista (sairaalahoido, poliklinikkakustannukset, lääkkeiden hankintakustannukset, hoidon seurantakustannukset) ja epäsuorista kustannuksista, joihin laskettiin yleistaloudelliset tuotannonmenetykset. MDR-TB -potilaan lääkekustannusten keskiarvoksi kertyi 51 113,22 euroa, sairaalahoidon painotetuiksi kustannuksiksi 26 000,76 euroa (verrattuna avohoitopotilaan vastaaviin 2 192,13 euroon) ja kokonaihoitokustannukseksi 64 429,23 euroa. Kun tähän lisättiin tuotannonmenetyksien kustannukset niin, että MDR-TB/XDR-TB-potilaan yhteiskunnalle koituvat hoitokustannukset nousivat jopa 108 733 euroon. (Diel ym. 2014, 1677, 1679.)

Kansallisella tasolla tiedetään vähän tuberkuloosilääkkeiden saatavuudesta ja hinnasta suhteessa väestön ostovoimaan. Günther ym. (2014) selvittivät tätä kysymystä 37 Euroopan maassa. Lääkeherkän, MDR- ja XDR-tuberkuloosin vakiintuneen hoito-ohjelman mukaisia lääkekustannuksia verrattiin käyttämällä ostovoima-analyysiä. Lääkkeiden hintoja arvioitiin suhteessa kaikkien maiden yhden kuukauden asukaskohtaiseen bruttokansantuotteeseen. XDR-TB:n lääkekustannukset olivat kolme kertaa suuremmat kuin MDR-TB:n kustannukset. Lääkeherkän tuberkuloosihoidon keskimääräinen, kaikkien tutkittavien maiden kuukausikohtaiseen bruttokansantuotteeseen suhteutettu osuus oli 8 %. MDR-kantojen osalta maiden välillä oli vaihtelua; kuudessa maassa osuus oli alle 30 %, mutta neljässä maassa yli 100 %. XDR-TB osalta suhde taas oli yli 100 % arvioituna kaikissa niissä maissa, joissa kyseinen hoito-ohjelma ylipäättään oli saatavilla. Resistentin tuberkuloosin lääkkeiden korkea hinta ja rajallinen saatavuus, varsinkin kun resistenssi on ensilinjan lääkkeille, on keskeinen este tuberkuloosin torjunnalle Euroopassa. (Günther, Gomez, Lange, Rupert & Leth van 2014, 1081.)

7.2 Lääkeresistentin tuberkuloosin tuomien ongelmien ratkaisuja

Monilääkeresistenttien (MDR) ja laajasti resistenttien (XDR) kantojen leviäminen sekä aktiivisen tuberkuloosin ja HIV:n yhteisinfektio muodostavat vakavan haasteen näiden taudin torjunnalle. Lääkeresistentin tuberkuloosin tehokas hoito edellyttää varhaista toteamista ja lääkeherkkyystestauksia. Viime aikoina onkin kehitetty nopeammin tuloksia antavaa molekyyli-tason diagnostiikkaa ja menetelmiä lääkeherkkyystutkimukseen. Uudet ohjeistukset useiden tehokkaiden

lääkkeiden yhdistämisestä ovat parantaneet mahdollisuuksia tarjota asianmukaista hoitoa MDR-TB-potilaille sekä kehittyneissä että kehittyvissä maissa. (Ahmad & Mokaddas 2013, 75, 88.)

Lääkkeet ja diagnostiikkamenetelmät

Tuberkuloosin hävittäminen vaatii uusia lääkkeitä ja lyhyempiä hoito-ohjelmia. Viime vuosina lääkekehitys on edennyt ja joidenkin lääkkeiden kliiniset testit ovat jo loppusuoralla, mutta sitä ei voida tietää, mitkä niistä saadaan tehokkaina, kohtuuhintaisina ja turvallisina markkinoille asti. MDR-TB on levinnyt kaikille maailmaan ja XDR-TB-kantoja kehittyi koko ajan. Nopea diagnoosi ja toisen linjan lääkkeiden parempi saatavuus kansallisten tuberkuloosiohjelmien kautta ovat elintärkeitä lääkeresistenssin tuberkuloosin hoitamiseksi ja torjumiseksi kehittyvissä maissa. (Ahmad & Mokaddas 2013, 87–88.)

XDR-tuberkuloosin hoitotuloksia arvioivissa tutkimuksissa raportoidaan pettymyksistä ja epäonnistumisista, joten niiden perusteella voidaan todeta, että XDR-TB:iin ei vielä ole löydetty sopivaa hoito-ohjelmaa. XDR-TB:n hoidossa oleellista olisivat nyt yksilöidyt hoito-ohjelmat, joissa yhdistetään vielä reservissä olevia, potilaalla käyttämättömiä tuberkuloosilääkkeitä. (Lemos & Matos 2013, 242.)

Vaikka joitakin nykyisistä tuberkuloosin tunnistamiseen ja lääkeherkkyyden todentamiseen tarkoitetuista testeistä on tarjottu kehittyville, korkean ilmaantuvuuden maille alennettuun hintaan, halutumpia olisivat edullisemmat ja yksinkertaisemmat menetelmät. Tarve olisi testeille, joita voidaan tehdä käsittelemättömästä ysköksestä, verestä tai virtsasta, ja jotka vaativat vähemmän käsittelyaikaa ja välineitä. (Ahmad & Mokaddas 2013, 88.)

Pyratsiiniamidilla on keskeinen rooli yleisimmin käytetyssä, WHO:n suosittelemassa tuberkuloosin lyhytkestoisessa lääkehoidossa ja myöskin MDR-TB:n hoidon toisen linjan lääkkeenä. Tutkimustulokset osoittavat, että suurin ongelma pyratsiiniamidin resistenssistä on potilailla, jotka ovat resistenttejä myös rifampisiinille. Kuitenkin olosuhteista riippuen pyratsiiniamidi saattaa edelleen olla tehokas 19–63 %:lle näistä potilaista. Oleellista on pystyä nopeasti erottamaan nämä potilaat toisistaan ja tätä varten on kehitettävä nopeat molekyyli-tason tes-

tit. (Zignol, Dean, Alikhanova, Andres, Cabibbe, Cirillo, Dadu, Dreyer, Driesen, Gilpin, Hasan, Hasan, Hoffner, Husain, Hussain, Ismail, Kamal, Mansjö, Mvusi, Niemann, Omar, Qadeer, Rigouts, Ruesch-Gerdes, Schito, Seyfaddinova, Skrahina, Tahseen, Wells, Mukadi, Kimerling, Floyd, Weyer & Raviglione 2016, 6.)

Resistenssi rifampisiinille on yleistynyt, mikä on helposti todennettavissa jo käytössä olevien uusien ja nopeiden molekyylietekniikkaan perustuvien testien avulla. Tämän vuoksi mahdolliseen pyrasiiniamidin resistenssin samanaikaiseen lisääntymiseen tulisi kiinnittää huomiota, tietyissä olosuhteissa myös vanhemman sukupolven fluorokinolonien. Uudempien fluorokinolonien osalta resistenssi on vielä parempi, sillä niille on harvoin kliinisesti todettu resistenssiä. (Zignol ym. 2016, 7.)

Eri lääkkeiden keskinäiset resistenssiyhteydet ovat olennaista tietoa, kun määrittellään hoitokäytäntöjä erilaisiin ympäristöihin, ohjeistettaessa näiden käytäntöjen, diagnostiikkalaitteiden ja -menetelmien kehittäjiä sekä otettaessa jo vakiintuneita hoito-ohjelmia käyttöön. Jos nämä tosiasiat sivuutetaan, on hyvin todennäköistä, että toteutetaan tehottomia hoito-ohjelmia, jotka eivät paranna, vaan voimistavat lääkeresistenssin kehittymistä – myös uusille lääkkeille. Hoidon optimoimiseksi ja lääkeresistenssin ehkäisemiseksi on olennaista tehdä lääkeherkkyystutkimukset kaikissa tapauksissa ja kehittää geeniteknologiaan eli mutaatioiden tunnistamiseen perustuvaa diagnostiikkaa, jonka avulla voidaan nopeasti selvittää resistenssi mahdollisimman monelle lääkkeelle samalla kertaa. (Zignol ym. 2016, 7.)

Monet asiat MDR/XDR-TB-potilaiden hoidossa perustuvat enemmänkin asiantuntijoiden mielipiteisiin kuin kliiniseen näyttöön. Asiantuntijoihin tukeudutaan arvioitaessa esimerkiksi potilaan tartuntavaarallisuuden kestoa, tartuttavalle potilaalle altistuneiden henkilöiden ehkäisevän lääkehoidon tarvetta, optimaalisen hoitajakson pituutta tai parasta lääkeyhdistelmää. Lääkeresistenttien kantojen myötä tuberkuloosin hävittäminen vaatii parannuksia monella alueella: resursseja on lisättävä mm. perustutkimukseen, koulutukseen, torjuntaan, diagnoosiin ja hoitoon. (Lange ym. 2014, 24, 53.)

Uusien lääkkeiden kehittäminen ja hyväksyminen tuberkuloosin hoitoon on välttämätöntä, jotta voidaan laatia tarkoituksenmukaisempia hoito-ohjelmia. Tavoitteena niiden kehitystyössä on lyhentää lääkeherkän ja latentin tuberkuloosin hoitoaikoja ja vähentää haitallisia yhteisvaikutuksia antiretroviraalisten lääkkeiden, kuten HIV-lääkkeiden kanssa. Uudet lääkkeet tekevät mahdolliseksi tehokkaammat ja turvallisemmat hoitovaihtoehdot MDR- ja XDR-tuberkuloosin hoitoon. (Lemos & Matos 2013, 243.)

Etelä-Afrikassa tehdyssä, vuonna 2012 julkaistussa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa todettiin kohonneen TB/HIV-yhteisinfektioasteen aiheuttama korkea kuolleisuus: 32 % sairastuneista koki varhaisen kuoleman. Keskimääräinen elinaika yskösvärjäykseen perustuvan XDR-TB-diagnoosin jälkeen oli 16 päivää. Toisaalta tutkimus myös osoitti kahden toisistaan riippumattoman seikan vähentäneen kuolleisuutta: moksifloksasiinin (fluorokinolonin) lisäämisen lääkekeemaan ja useamman eri lääkkeen yhdistelmän käyttämisen hoito-ohjelmassa. (Lemos & Matos 2013, 240, 242.)

MDR-TB:n hoito on kallista, monimutkaista, vaatii aikaa ja aiheuttaa paljon haittavaikutuksia. Tarkoituksenmukaisen hoito-ohjelman laatimisessa on tarpeen huomioida seuraavat periaatteet:

- vähintään neljän tehokkaaksi todetun lääkeaineen yhdistelmä, joista kolmea ei ennen ole annettu potilaalle
- toisen linjan lääkkeiden, kuten fluorokinolonin (ofloksasiini, levofloksasiini tai moksifloksasiini) ja injektoitavien lääkkeiden (streptomysiinin, amikasiinin, kanamysiinin tai kapreomysiinin) käyttö
- pidennetty (18–24 kuukautta kestävä) ja valvottu lääkehoito.

Esimerkiksi Brasiliassa MDR-TB:n hoitoon on annettu standardoidut ohjeet ja ne sisältävät viiden lääkkeen yhdistelmän: terizidonen, levofloksasiinin (fluorokinoloni), pyratsiiniamidin, etambutolin ja yhden aminoglykosidin (streptomysiinin tai amikasiinin). Tärkeänä tukihoitona tehdään myös keuhkojen osapoistoja (Lemos & Matos 2013, 239, 242.)

Parhaillaan arvioidaan kliinisillä tutkimuksilla tuberkuloosin hoitoon lääkkeitä, joista jotkut ovat uusia ja toiset eri käyttöaiheilla jo markkinoilla olevia. Näissä

tutkimuksissa kaksi uutta lääkettä, bedakiliini ja delamanidi ovat antaneet lupaavia tuloksia MDR-TB:n hoidossa. Tuoreimmat tutkimukset ovat osoittaneet oksatsolidinoniantibiootin linetsolidin tärkeän roolin muiden tuberkuloosilääkkeiden ohella. Tämän lääkkeen korkea hinta ja vaikeat haittavaikutukset, kuten myelosuppressio (luuytimen toiminnan heikkeneminen) ja perifeeraalinen neuropatia (ääreishermoston toimintahäiriö), ovat kuitenkin olleet esteenä sen laajemmalle käytölle. (Lemos & Matos 2013, 242–243.)

Kun halutaan selvittää MDR-tuberkuloosin bakteerikanta, MIRU-VNTR-tyypitys on siihen käyttökelpoinen ja nopea menetelmä. Tautitapausten epidemiologiaa yhteyksiä jäljitetään tutkimalla tapausryppäitä (klustereita), joilla on samanlaiset MIRU-VNTR-profiilit. Jos potilailla todetaan sama bakteerikanta, se viittaa tuoreeseen, viimeisen kahden vuoden aikana tapahtuneeseen tartuntaan. (Anderson, Tamne, Brown, Watson, Mullarkey, Zenner & Abubakar 2014, 406.)

Lääkekustannukset

Pidetäänkö lääkkeiden hintoja kohtuullisina riippuu paljolti siitä, kenen maksettavaksi ne jäävät – potilaan vai terveydenhuollonjärjestelmän. Potilaalle itselle maksettavaksi tulevat suorat ja epäsuorat kustannukset ovat vahva syy etsiä hoitoa julkiselta puolelta ja kannustin myös hoitoon sitoutumiseen. Julkiselle terveydenhuollonjärjestelmälle taas lääke- ja hoitopalvelukustannukset ovat tärkeitä taloudellisia tekijöitä. Tämän hetkinen vaikea yleismaailmallinen taloustilanne on osoittanut, että taloudellisten resurssien rajoittamisella terveydenhuollossa voi olla haitallisia vaikutuksia tartuntavaarallisten sairauksien torjunnalle. (Günther ym. 2014, 1082.)

MDR- ja XDR-tuberkuloosin hoito Euroopassa on ongelmallista, koska kaikilla alueen mailla ei ole käytössä riittäviä hoito-ohjelmia. Maissa, joissa hoito-ohjelmia noudatetaan, lääkekustannukset voivat olla kohtuuttomia ja suhteettoman suuria yleiseen tulotasoon nähden. Uusien ja kalliiden lääkkeiden, kuten bedakiliinin ja delamanidin myötä ne tulevat kasvamaan edelleen. Joillekin potilaille yhden päivän hoito näillä lääkkeillä maksaa yhtä paljon kuin koko lääkeherkän tuberkuloosin kuusi kuukautta kestävä perushoito-ohjelma. Tarvitaan lääketeollisuuden, poliittisten päättäjien ja potilasjärjestöjen yhteistä tahtotilaa ja

ponnisteluja, jotta resistentin tuberkuloosin elintärkeät lääkkeet saadaan käyttöön kohtuuhintaisina ja kaikissa maissa. MDR- ja XDR-tuberkuloosin ehkäiseminen on oltava tärkeysjärjestyksessä ensimmäisenä kaikissa tuberkuloosin torjuntaohjelmissa. (Günther ym. 2014, 1087.)

Riskiryhmät Euroopassa

Primääritartunnat ja lisääntynyt resistenssi toisen linjan lääkkeille ovat ominaisia MDR-TB tapauksille Euroopassa. Güntherin ym. (2015) tutkimuksen tulokset osoittavat, että MDR-TB:lla on vahva yhteys aiemmin saatuun tuberkuloosihoitoon ja potilaan yli 45 vuoden ikään. Myös miessukupuolella ja kodittomuudella (sosiaalisella syrjäytymisellä) todettiin olevan vaikutusta tartuntaan. Kuitenkaan muilla perinteisillä riskitekijöillä, kuten HIV-infektiolla tai syntymisellä toisessa maassa ei näyttänyt olevan selvää yhteyttä. Vaikka aiemmalla tuberkuloosihoidolla ja kontaktilla lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavan kanssa on raportoitu olevan vahva yhteys sairastumiseen, HIV-infektion, nuoren iän, sukupuolen tai vankilassa olon osuus ei ole selvä. Uusien tapausten suuri osuus Euroopassa ja puuttuva yhteys perinteisiin riskitekijöihin viittaavat lääkeresistenttien tuberkuloosikantojen leviämiseen ja tartuntojen lisääntymisen riskiryhmien ulkopuolella. (Günther ym. 2015, 409, 414.)

Euroopassa leviää tuberkuloosikantoja, jotka ovat hyvin resistenttejä toisen linjan tuberkuloosilääkkeille. Samalla alueen useissa korkean ilmaantuvuuden maissa toisen linjan lääkkeiden herkkyydestien saatavuus on rajallista. Läntisen Euroopan matalan ilmaantuvuuden maissa MDR-TB on pääasiassa maahanmuuttajien sairaus, mikä taas heijastaa lähtömaan tautitilannetta. Kuitenkin vain harva (8,9 %) Länsi-Euroopassa sairastuneista on syntynyt WHO:n määrittelemän Euroopan ulkopuolella, joten torjuntaponnistelut pitäisi kohdistaa tiettyihin korkean ilmaantuvuuden maihin, erityisesti itäisessä Euroopassa. (Günther ym. 2015, 413.)

MDR-tuberkuloosin vuosittainen ilmaantuvuus Iso-Britanniassa kasvoi vuosien 2000 ja 2012 välillä 28 tapauksesta 81 tapaukseen. Anderson ym. (2014) pyrkivät selvittämään tutkimuksessaan, kuinka suuressa osuudessa Iso-Britanniassa vuosina 2004–2007 todetuista MDR-tuberkuloositapauksista tartunta oli tapah-

tunut Brittein saarilla (Englanti, Wales ja Pohjois-Irlanti) sekä tunnistamaan näihin tartuntoihin liittyvät riskitekijät. MDR-TB-kannat aiheuttavat taudin, jonka ennuste on huono ja siksi on tärkeää ymmärtää niiden dynamiikkaa. Useimmat Iso-Britanniassa MDR-tuberkuloosia sairastavista ovat syntyneet Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa tai Intian niemimaalla, mutta suhteellisesti suurin osa tapauksista ilmenee Itä-Euroopasta maahan muuttaneilla. Tilanne vastaa hyvin MDR-tuberkuloosin maailmanlaajuista ilmaantuvuutta. (Anderson ym. 2014, 406–407.)

Andersonin ym. (2014) tutkimuksessa todetaan, että MIRU-VNTR-tyypitys osoitautui klusteritutkimuksessa hyödyllisemmäksi menetelmäksi tartuntateiden jäljittämässä kuin perinteinen kontaktiselvitys. MDR-TB:n tarttuvuuden Iso-Britanniassa mainitaan olevan vähäistä: riskiä lisää kuitenkin Brittein saarilla syntyminen ja laittomien huumausaineiden käyttö. Lisäksi panoitetaan, että tuberkuloosipotilaalle, joka on ollut kontaktissa korkean ilmaantuvuuden maasta kotoisin olevan MDR-TB tartuntavaarallisen henkilön kanssa, tulisi tehdä lääkeherkkyystestit oikean hoidon varmistamiseksi. (Anderson ym. 2014, 406.)

Maahanmuuttajien seulonta

Tuberkuloosin monilääkeresistenttien ja myös laajasti resistenttien kantojen lisääntyminen maapallon tietyillä alueilla korostaa maahanmuuttajien seulontatutkimusten tärkeyttä. Ne mahdollistavat taudin varhaisemman toteamisen, mikä nopeuttaa hoidon aloittamista, lyhentää oireiden kestoa, vähentää sairaalahoidon tarvetta ja lieventää näin potilaalle aiheutuvaa haittaa. Seulonnalla on joissakin tapauksissa pystytty lyhentämään tuberkuloosin tartuntavaarallista vaihetta jopa 33 %. Maahanmuuttajien seulontatutkimuksissa tavoitteena on tehdä seulonta jo maahanmuuttajan lähtömaassa, jolloin aktiivinen, tarttuva tuberkuloosi voitaisiin hoitaa ennen saapumista määrämaahan tai mahdollisimman pian sinne saapumisen jälkeen ja näin estää sen leviäminen. Samalla vähennettäisiin tartuntavaaraa lähtömaassa ja matkan aikana. (Alvarez ym. 2011, 1–2.)

Lähtömaissa tehtyjen terveystarkastusten ongelmana on niiden laatu ja luotettavuus (asiapapereiden väärentäminen). Esimerkiksi keuhkokuvioiden tulkinnessa on todettu puutteita. Kuvien tulkitsijoiden ammattitaito, kokemus ja lukumäärä

voivat vaikuttaa tutkimustulokseen. Kaikissa seulontaohjelmissa olisi pyrittävä yhtenäiseen laatuun keuhkoröntgenkuvien tulkinnassa. Ratkaisuksi tähän on ehdotettu tulkinnan keskittämistä, jolloin kuvat digitalisoitaisiin ja lähetettäisiin lausunnolle tuberkuloosiin liittyvien muutoksien tulkintaan erikoistuneelle asiantuntijaryhmälle. (Alvarez ym. 2011, 9.)

Wingate ym. (2015) esittävät tuberkuloosiseulonnan ja hoito-ohjelmien USA:han pitkäaikaisviisumia hakeville opiskelijoille vähentävän maahan tulevien aiheuttamien tartuntojen määrää. Matalan ilmaantuvuuden maista, kuten Saksasta tuleville opiskelijoille seulonnan järjestäminen ei kuitenkaan olisi kannattavaa. Sen sijaan korkean ilmaantuvuuden lähtömaiden opiskelijoille, kuten Kiinasta ja Intiasta tuleville, järjestettävä seulonta toisi USA:lle vuosittain miljoonien dollareiden säästöt. Mutta koska seulonnat järjestetään lähtömaassa, tämä nostaisi kuitenkin maahan tuleville opiskelijoille ja heidän perheilleen aiheutuvia kustannuksia. (Wingate, Coleman, Posey, Zhou, Olson, Maskery, Cetron & Painter 2015, 9.)

Myös lyhytaikaisesti maassa oleskelevat voivat olla merkittäviä tartunnan lähteitä. Siksi latentin tuberkuloosin seulonta olisi tarpeen tehdä korkean ilmaantuvuuden maista tuleville kansainvälisille opiskelijoille heti heidän opiskelupaikkakunnalle saapumisensa jälkeen. USA:ssa kansainvälisille opiskelijoille yhden lukuvuoden aikana tehdyissä LTBI-seulonnan tuberkuliinitesteissä 35 %:lla opiskelijoista todettiin positiivinen tulos. Näistä 80 % parani annetun hoidon avulla. (Alvarez ym. 2011, 10.)

Maahanmuuttoon liittyvän tuberkuloosin torjunta edellyttää lääketieteellisten seulontojen laajempaa käyttöönottoa. Niiden pitäisi kuulua rutiininomaisesti kaikkiin kansallisiin tuberkuloosiohjelmiin. Maailmanlaajuisesti tarkastellen kohdemaiden maahanmuuttoon liittyvien tuberkuloosin seulontaohjelmien ja lähtömaiden kansallisten tuberkuloosiohjelmien välistä yhteistyötä olisi kehitettävä niin, että parannukset hyödyttävät sekä lähtö- että vastaanottavan maan tuberkuloosin torjuntatyötä ja keventävät myös niiden aiheuttamia kustannuksia. (Alvarez ym. 2011, 10.)

8 Pohdinta

8.1 Tulosten tarkastelua ja johtopäätökset

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli kuvata, miten tuberkuloosia torjutaan tänä päivänä, ja mitä haasteita lääkeresistenttien tuberkuloosikantojen lisääntyminen tuo tähän torjuntatyöhön. Aineistonhaku tuotti aluksi päänvaivaa, koska pyrkimyksenä oli ottaa mukaan mahdollisimman monta kotimaista tutkimusta, mutta pian kävi ilmi, ettei niitä löytyisi kovinkaan monta. Tämä ohjasi kohdistamaan kirjallisuuskatsauksen aineiston hakukriteerit ulkomaiseen tutkimukseen ja muutti samalla opinnäytetyön fokusta enemmän siihen, mitä maailmalla tapahtuu ja mihin Suomessakin olisi osattava varautua. Lopulta aineistoon valikoitui 10 artikkelia ja tutkimusta, jotka oli julkaistu vuosina 2011–2016.

Hakukriteerit täyttäviä englanninkielisiä tutkimuksia läpikäydessä ongelmaksi muodostui niiden runsaus ja toisaalta lääketieteellisten artikkelien vaikea ammattikieli, vieraat termit sekä sairaanhoidonopiskelijalle ajoittain hyvinkin monimutkainen sisältö. Näistä syistä paljon tarpeellista, tärkeää ja mielenkiintoista todennäköisesti karsiutui pois. Olennaista oli kuitenkin säilyttää aineiston luotettavuus.

Aineistoon valitut artikkelit ja tutkimukset oli laadittu eri näkökulmista, mutta niiden tulokset lääkeresistentin tuberkuloosin torjunnan ja hoidon osalta olivat silti hyvinkin yhteneväisiä. Lähestyttiinpä aihetta sitten lääkehoidon, diagnostiikan, maahanmuuttajien seulontatutkimusten, Euroopan tautitilanteen ja riskiryhmien tai lääkeresistentin tuberkuloosin hoidon kustannuksien näkökulmasta, kaikissa niissä korostui tuberkuloosin ja erityisesti sen lääkeresistenssien kantojen torjumisen tärkeys. Tämän torjuntatyön tehostamiseksi alleviivattiin tarvetta kehittää uusia, kohtuuhintaisia, tehokkaita, turvallisia ja yleisesti saatavilla olevia lääkkeitä, diagnostiikkamenetelmiä ja lääkeherkkyystestejä.

Aineistonanalyysin tuloksen mukaan monilääke- ja varsinkin laajasti lääkeresistentti tuberkuloosi tuovat taudin torjuntaan aivan uusia haasteita. Monilääkeresistentin tuberkuloosin on jo todettu olevan kasvava ongelma Euroopan alueella, kuitenkin vielä lähinnä sen itäisissä osissa. Monilääkeresistenssi ei ole enää ainoastaan aiemmin tuberkuloosihoitoa saaneelle potilaalle kehittyvä on-

gelma, vaan leviää myös tartuntana ihmisestä toiseen. Maailmalla käynnissä oleva uusi kansainvaellus – pakolaiset, turvapaikanhakijat ja maahanmuuttajat, varsinkin tuberkuloosin korkean ilmaantuvuuden maista – asettaa Euroopan alueen vauraan ja hyvinvoivan väestönsankin näiden uusien haasteiden eteen.

Lääkeherkän tuberkuloosin hoito on pitkäkestoinen ja kallis, lääkeresistenteille kannoille vieläkin pitempi ja kalliimpi. Laajasti lääkeresistentin tuberkuloosin hoito saattaa tulla jopa kymmenen kertaa kalliimmaksi kuin lääkeherkän muodon, ja silloinkin sen ennuste on huono. Maahanmuuttajien seulontatutkimukset ovat tarpeellisia ja tehokkaita tuberkuloosin torjunnassa, mutta niiden toteutus-tapa on maakohtainen ja vertailua seulontojen välillä on vaikea tehdä. Lääke-resistentin tuberkuloosin torjunta ja hoito vaativat maailmanlaajuisia yhteistyötä. Maailman terveysjärjestö (WHO), Euroopan tartuntatautivirasto (ECDC) sekä monet asiantuntijaverkostot, järjestöt ja yhdistykset ovat tehneet väsymätöntä työtä tuberkuloosin torjumiseksi. Nyt lääkeresistentin tuberkuloosin myötä tämän toiminnan ja sen vaatiman rahoituksen varmistamisen tärkeys korostuu.

8.2 Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys

Tieteellisen tutkimuksen tavoitteena on mahdollisimman luotettavan tiedon tuottaminen tutkittavasta ilmiöstä. Luotettavuuden arviointi on tutkimustoiminnan, tieteellisen tiedon ja sen hyödyntämisen kannalta välttämätöntä. (Kylmä & Juvakka 2007, 127.)

Tieteellinen tutkimus voi olla eettisesti hyväksyttävää ja luotettavaa ja sen tulokset uskottavia vain, jos tutkimus on suoritettu hyvän tieteellisen käytännön edellyttämällä tavalla. Hyvää tieteellistä käytäntöä koskevien ohjeiden soveltaminen on tutkijayhteisön itsesääätelyä, jolle lainsäädäntö määrittelee rajat. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012.)

Tutkimuksen luotettavuuden arviointiin käytetään seuraavia kriteereitä: uskottavuus, vahvistettavuus, refleksiivisyys ja siirrettävyys. Uskottavuus ilmentää tutkimuksen ja sen tulosten uskottavuutta sekä tämän todentamista tutkimuksessa. Vahvistettavuus viittaa tutkimusprosessin läpinäkyvyyteen, sen kirjaamiseen niin, että prosessin kulku on toistettavissa. Refleksiivisyys vaatii tutkijalta rehellisyyttä itseään kohtaan, tutkimuksen tekijänä omien lähtökohtiensa tiedostamis-

ta. Siirrettävyys taas toteutuu, kun tutkimuksen tulokset ovat siirrettävissä muihin vastaaviin olosuhteisiin ja tilanteisiin. (Kylmä & Juvakka 2007, 127–129.)

Hyvään tieteelliseen käytäntöön kuuluu, että tutkijat noudattavat rehellisyyttä, yleistä huolellisuutta ja tarkkuutta tutkimustyössä, tulosten tallentamisessa ja esittämisessä sekä tutkimusten ja niiden tulosten arvioinnissa. Myös sovellettavien tiedonhankinta-, tutkimus- ja arviointimenetelmien valinnassa ja tutkimustulosten julkaisussa toimitaan eettisesti kestäväällä tavalla. Muiden tutkijoiden työtä ja saavutuksia kunnioitetaan ja viittaukset heidän julkaisuihinsa tehdään asianmukaisesti. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012.)

Aineiston valinnassa määrittelin tarkat kriteerit mukaan otettaville artikkeleille kirjallisuuskatsauksen luotettavuuden varmentamiseksi. Ulkomaista tutkimusta tuberkuloosin torjunnasta ja lääkeresistenssistä on paljon. Pyrin kartoittamaan aihetta laajasti, toteuttamaan lähdekriittisyyttä ja valitsemaan katsaukseni olennaisimmat tutkimukset. Tutkimukseni vahvistettavuutta varmistin kirjaamalla hakukriteerit ja kuvaamalla aineistonhakuprosessin.

Kirjallisuuskatsauksen aineisto koostuu ulkomaisista tutkimusartikkeleista, jotka on julkaistu tieteellisissä lehdissä. Pyrin varmistamaan artikkelien alkuperän, laadun ja tarkastelemaan niissä käytettyjen lähteiden luotettavuutta. Joidenkin artikkelien osalta laadun ja luotettavuuden arvioiminen oli vaikeaa, koska vieraan kielen ja myös kulttuurin tuomat ilmaisuerot vaikeuttivat tulkintaa. Vieraan kielen suomentaminen oli kaiken kaikkiaan tarkkuutta vaativa osa tämän opinnäytetyön toteutusta.

Tämän tutkimuksen luotettavuutta voi heikentää edellä mainittu artikkelien suomentaminen ja sen myötä mahdolliset asiasisällön väärin tulkinnat. Tein tutkimuksen yksin, joten sen vahvistettavuutta ei ole kukaan todentanut. Lääketieteellisen tekstin ymmärtäminen ja kääntäminen oli paikoin haastavaa ja saattoi vääristää tekstin merkityksiä.

Opinnäytetyön tekeminen lääkeresistentistä tuberkuloosista oli minulle tärkeää ja vaikeaa. Tärkeää siksi, että minulle aiemmin historiallisesta näkökulmasta avautunut aihe saikin uuden merkityksen. Vaikeaa siksi, että työn edetessä ymmärsin myös aiheen vakavuuden tässä hetkessä.

8.3 Tulosten hyödynnettävyys

Tuberkuloosi on torjuttavissa oleva tauti. Julkisen terveydenhuollon kannalta tehokkain tapa sen valvontaan ja ehkäisyyn on varhainen epäily, nopea diagnoosi ja tartunnan saaneen hoitaminen ennen kuin tuberkuloosi aktivoituu sekä huolelliset varotoimet tartuntavaarallisen potilaan sairaalahoidossa. Lääkeresistentin tuberkuloosin hoitaminen ja parantaminen on vaikeaa. Virheellisellä tai puutteellisella hoidolla voi olla henkeä uhkaavat seuraukset. Lääkeresistenttiä tautia tulisikin hoitaa tiiviissä yhteistyössä tartuntatautiasiantuntijoiden kanssa. (Ferguson & Rhoads 2009, 606, 608.)

WHO otti vuonna 1993 käyttöön valvotun hoidon strategian (DOTS, direct observation therapy strategy), jonka avulla tuberkuloosin lääkehoidon loppuun saattamisesta tehtiin potilaalle pakollista. Näin haluttiin estää lääkehoidon keskeytyminen, tuberkuloosin uusiutuminen ja lääkeresistenssin kehittyminen. Sairaanhoitajilla on ensisijainen rooli lääkehoitojen valvonnassa sairaalassa ja terveyskeskuksissa. Lisäksi he ovat aktiivisesti osallisena DOTS:n toteutuksessa, seulontatutkimuksissa, riskiryhmien ja aktiivisen tuberkuloosin oireiden tunnistamisessa, potilaiden ohjauksessa jatkotutkimuksiin, yskösnäytteiden ottamisessa, lasten rokottamisessa sekä potilaiden ohjauksessa ja neuvonnassa. Sairaanhoitajien on tunnettava tuberkuloosilääkkeiden vaikutukset, haittavaikutukset ja yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa. Heidän on osattava antaa oikea annos oikeaa lääkettä oikeaa reittiä oikeaan aikaan – ja dokumentoitava tämä kaikki asianmukaisesti. (Yükseltürk & Dinc 2013, 48.)

Sairaanhoitajien vastuullinen rooli korostuu siis myös tuberkuloosin ja sen lääkeresistenttien kantojen hoidossa. Tärkeä osa tätä tehtävää on potilaan emotionaalinen, psyykinen ja sosiaalinen tukeminen henkeä uhkaavan sairauden kohtaamisessa sekä pitkäkestoisen ja monimutkaisen lääkehoidon aikana. Sairaanhoitajat kuuluvat muun terveydenhuollon työntekijöiden ohella tuberkuloositartuntojen riskiryhmään. Siksi sairaaloissa ja muissa julkisen terveydenhuollon laitoksissa on oltava asianmukainen ja eri tilanteet kattava ohjeistus tartuntavaarallisen tuberkuloosipotilaan eristämisestä, hoidosta ja hoitohenkilökunnan suojautumisesta. Tärkeää on olla tilanteesta tietoinen, valppaana epäilemään ja

tarvittaessa toimimaan ripeästi tuberkuloosin ja sen lääkeresistenttien kantojen leviämisen estämiseksi, ja mikä tärkeintä, potilaan parantamiseksi.

Vaikka lääkeresistentin tuberkuloosin ilmaantuvuus on Suomessa edelleen vähäistä, on sairaanhoitajien tietämystä sen torjunnasta ylläpidettävä toistuvalla koulutuksella. Tätä opinnäytetyötä voidaan hyödyntää lisäämään sairaanhoitajien tietoisuutta lääkeresistentin tuberkuloosin mahdollisuudesta, ymmärrystä sen kehittymisestä, tietoa sen torjunnasta ja hoitotyöhön tuomista haasteista.

Lääkeresistentin tuberkuloosin torjunta oli mielestäni tärkeä tutkimusaihe. Sitä ei käsittäkseni ole aiemmin laajemmin käsitelty opinnäytetyötasolla. Lääkeresistenssin lisääntyminen on vallitseva tosiasia ja se voi palauttaa ihmiskunnan antibiootteja edeltävään aikaan. On hyvä tuntea myös tuberkuloosin historiaa, jotta ymmärtää, millaisia ongelmia sen lääkeresistenssi voi tulevaisuudessa mahdollisesti aiheuttaa. Lääketieteellinen tutkimus ja varsinkin geeniteknologia tuovat varmasti ratkaisuja tähän ongelmaan, mutta kuinka kauan niitä voidaan odottaa?

This Week in Asia -lehdessä äskettäin julkaistu uutinen nuoren malesialaissyntyisen tutkijanaisen merkittävästä löydöstä herättää toivoa superbakteerien nujertamisesta. Siinä polymeerimolekyylin avulla tuhottiin antibioottiresistentti bakteeri vahingoittamatta terveitä soluja. Tähdenmuotoinen polymeeri rikkoo bakteerin solukalvon, jolloin bakteeri kuolee. Antibiootteihin verrattuna tällä ratkaisulla etuna olisi, ettei se vahingoita elimistön normaalia bakteeriflooraa. (Lin 2016.)

Lääkeresistenttiä tuberkuloosia olisi mielenkiintoista tutkia myös lasten, raskaana olevien ja imettävien äitien hoidon näkökulmasta. Joulumerkkikotien historia antaa tähän hyvän lähtökohdan. Lisäksi sairaanhoitajien tietämystä ja osaamista aiheesta olisi tarpeellista mitata ja arvioida. Lääkeresistentin tuberkuloosin tuomat ongelmat kotihoidon olosuhteissa vaativat myös selvittämistä. Suomessa ei ymmärtääkseni ole tuoretta tai lainkaan tutkimusta näistä aiheista.

Kuvat

- Kuva 1. Tampereen joulumerkkikodin lapset hoitajineen jouluna 1951. Sairaanhoidajaharjoittelija Ritva Takala (nykyään Yrjölä) istumassa etummaisessa rivissä, ensimmäisenä vasemmalta, sylissä Marjatta, s. 21
- Kuva 2. Ristiäiset vuoden 1952 alkupäivinä. Onni saa kasteen, sairaanhoitajaharjoittelija Ritva Takala (nykyään Yrjölä) on sylikummina, s. 22
- Kuva 3. Uusien monilääkeresistenttien tuberkuloositapausten (MDR-TB) prosentuaalinen ilmaantuvuus maailmassa vuonna 2014, s. 28
- Kuva 4. Laboratoriossa vahvistettujen ja hoidon aloittaneiden laajasti resistenttien tuberkuloositapausten (XDR-TB) määrä maailmassa vuonna 2014, s. 29

Kuviot

- Kuvio 1. Lähipiirissä altistuneiden, normaalisti vastustuskykyisten aikuisten sairastuvuus tuberkuloosiin, s. 9
- Kuvio 2. Latentin tuberkuloosin (LTBI) seulonnan kuvaus henkilöllä, jolla on normaali vastustuskyky, s. 15
- Kuvio 3. Tiedonhaun ja aineiston valinnan kuvaus, s. 33
- Kuvio 4. Sisällönanalyysin eteneminen, s. 36
- Kuvio 5. Tulosten luokittelu ensimmäiseen tutkimuskysymykseen *Mitä haasteita lääkeresistenssi tuo tuberkuloosin torjuntaan?*, s. 37
- Kuvio 6. Tulosten luokittelu toiseen tutkimuskysymykseen *Miten lääkeresistentin tuberkuloosin tuomia ongelmia voidaan ratkaista?*, s. 38

Taulukot

- Taulukko 1. Tietokannat, hakujen teko-aika, käytetyt rajaukset, hakusanat ja hakulauseet ja hakutulosten lukumäärä, s. 32

Lähteet

- Ahmad, S. & Mokaddas, E. 2014. Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Infection and Public Health* 7 (2), 75–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.001>. Luettu 6.3.2016.
- Alvarez, G.G., Gushulak, B., Rumman, K.A., Altpeter, E., Chemtob, D., Douglas, P., Erkens, C., Helbling, P., Hamilton, I., Jones, J., Matteelli, A., Paty, M-C., Posey, D.L., Sagebiel, D., Slump, E., Tegnell, A., Rodríguez Valín, E., Askeland Winje, B. & Ellis, E. 2011. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. *BMC Infectious Diseases* 11 (3), 1–12. doi:10.1186/1471-2334-11-3. Luettu 23.3.2016.
- Anderson, L.F., Tamne, S., Brown, T., Watson, J.P., Mullarkey, C., Zenner, D. & Abubakar I. 2014. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the UK: a cross-sectional molecular and epidemiological study of clustering and contact tracing. *The Lancet Infectious Diseases* 14 (5), 406–415. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70022-2). Luettu 6.3.2016.
- Diel, R., Nienhaus, A., Lampenius, N., Rüsç-Gerdes, S. & Richter, E. 2014. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respiratory Medicine* 108 (11), 1677–1687. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.021>. Luettu 18.8.2016.
- Erkens, C. 2015. LTBI monitoring and evaluation in the Netherlands. KNCV – Tuberculosisfoundation. http://www.who.int/tb/challenges/session_2_erkens_country_example_netherlands_eng.pdf?ua=1. Luettu 14.8.2016
- Ferguson, L.A. & Rhoads, J. 2009. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: The new face of an old disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 603–609. doi:10.1111/j.1745-7599.2009.00458.x. Luettu 15.3.2016.
- Fogel, N. 2015. Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis* 95 (5), 527–531. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2015.05.017>. Luettu 12.8.2016.
- Günther, G., Gomez, G.B., Lange, C., Rupert, S. & Leth, F. van. 2015. Availability, price and affordability of anti-tuberculosis drugs in Europe: a TBNET survey. *European Respiratory Journal* 45 (4), 1081–1088. doi:10.1183/09031936.00124614. Luettu 11.8.2016.
- Günther, G., Leth, F. van, Alexandru, S., Altet, N., Avsar, K., Bang, D., Barbuta, R., Bothamley, G., Ciobanu, A., Crudu, V., Davilovits, M., Dedicat, M., Duarte, R., Gualano, G., Kunst, H., Lange, W. de, Leimane, V., Magis-Escurra Ibanez, C., McLaughlin, A.M., Muylle, I., Polcova, V., Pontali, E., Popa, C., Rumetshofer, R., Skrahina, A., Solodovnikova, V., Spinu, V., Tiberi, S., Viiklepp, P. & Lange, C. 2015. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011.

Emerging Infectious Diseases 21 (3), 409–416.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2103.141343>. Luettu 8.8.2016.

Humalajoki, T. 2016. Tuberkkelitautisten tiedonantotoimistosta – 2000-luvun hengitysyhdistykseksi. Turun Seudun Hengitysyhdistys ry.
<http://www.hengitysyhdistys.fi/turunseutu/content/tuberkkelitautisten-tiedonantotoimistosta-2000-luvun-hengitysyhdistykseksi>. Luettu 10.8.2016.

Jauho, M. 2007. Kansanterveysongelman synty – Tuberkuloosi ja terveyden hallinta Suomessa ennen toista maailmansotaa. Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti 44, 250–253. <http://ojs.tsv.fi/index.php/SA/article/view/583/496>. Luettu 21.11.2014.

Johansson, K. 2007. Kirjallisuuskatsaukset – huomio systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen. Teoksessa Johansson, K., Axelin, A., Stolt, M. & Ääri, R-L. (toim.) Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turun yliopiston hoitotieteen laitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. Sarja A 51. Turun yliopisto.

Kylmä, J. & Juvakka, T. 2012. Laadullinen terveystutkimus. Helsinki: Edita Prima Oy.

Kyngäs, H., Elo, S., Pölkki, T., Kääriäinen, M. & Kanste, Outi. 2011. Sisälönanalyysi suomalaisessa hoitotieteellisessä tutkimuksessa. Hoitotiede 23 (2), 138–148.
https://www.researchgate.net/profile/Tarja_Poelkki/publication/261723764_Sisälönanalyysi_suomalaisessa_hoitotieteellisessä_tutkimuksessa/links/551b0ad80cf2fdce84384f32.pdf

Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J-W.C., Bothamley, G., Caminero, J.A., Carvalho, A.C.C., Chang, K-C., Codecasa, L., Correia, A., Crudu, V., Davies, P., Dedicoat, M., Drobniowski, F., Duarte, R., Ehlers, C., Erkens, C., Goletti, D., Günther, G., Ibraim, E., Kampmann, B., Kuksa, L., Lange, W. de, Leth, F. van, Lunzen, J. van, Matteelli, A., Menzies, D., Monedero, I., Richter, E., Rüscher-Gerdes, S., Sandgren, A., Scardigli, A., Skrahina, A., Tortoli, E., Volchenkov, G., Wagner, D., Werf, M.J. van der, Williams, B., Yew, W-W., Zellweger, J-P. & Cirillo, D.M. 2014. Management of patients with multidrugresistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* 44 (1), 23–63. doi:10.1183/09031936.00188313. Luettu 19.8.2018.

Leino-Kilpi, H. 2007. Kirjallisuuskatsaus – tärkeää tiedonsiirtoa. Teoksessa Johansson, K., Axelin, A., Stolt, M. & Ääri, R-L. (toim.) Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turun yliopiston hoitotieteen laitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. Sarja A 51. Turun yliopisto.

Lemos, A.C.M. & Matos, E.D. 2013. Multidrug-resistant tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 17 (2), 239–246. doi:10.1016/j.bjid.2013.01.007. Luettu 6.3.2016.

- Liippo, K. 2010. Tuberkuloosi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 126 (1), 65–73. <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo98529.pdf>. Luettu 21.11.2014.
- Lin, V. 2016. The 25-Year-Old Malaysian Chinese Who May Have Just Solved the Superbug Problem. *This Week in Asia*. 16.9.2016. <http://www.scmp.com/week-asia/society/article/2020060/25-year-old-malaysian-chinese-who-may-have-just-solved-superbug>. Luettu 14.10.2016.
- Lumio, J. 2015. Tuberkuloosi. *Lääkärikirja Duodecim*. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00611. Luettu 13.9.2016.
- Migliori, G.B., Sotgiu, G., Lange, C. & Centis, R. 2010. Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Back to the Future. *European Respiratory Journal* 36, 475–477. <http://erj.ersjournals.com/content/erj/36/3/475.full.pdf>. Luettu 8.9.2016.
- Rajalahti, I., Katila, M-L., Kirstilä, P., Ruohonen, R., Ruutu, P., Rönnemaa, I., Salo, E., Soini, H., Tala-Heikkilä, M., Vasankari, T., Liippo, K. 2005. Riskiryhmiin kohdistuva tuberkuloosin torjunta. *Suomen Lääkärilehti* 60 (12–13), 1415–1421. http://www.thl.fi/attachments/Infektiotaudit/Torjuntaohjeet/Riskiryhmiin_kohdistuva_tuberkuloosin_torjunta.pdf. Luettu 13.4.2016.
- Rajalahti, I., Kirstilä, P., Lyytikäinen, O., Ruohonen, R., Ruutu, P., Rönnemaa, I., Salo, E., Soini, H., Tala-Heikkilä, M. & Liippo, K. 2004. Tuberkuloositartunnan torjunta sairaalassa. *Suomen Lääkärilehti* 59 (9), 909–916. <http://www.filha.fi/@Bin/1557378/SLL9%202004.pdf>. Luettu 13.4.2014.
- Salo, E. 2012. Tuberkuloosi on täällä tänään. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 128 (14), 1425–7. <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo10384.pdf>. Luettu 22.11.2014.
- Siu, C. & Comerasamy, H. 2013. *Doing a Research Project in Nursing & Midwifery: a Basic Guide to Research Using the Literature Review Methodology*. London: Sage.
- Soini, H. & Vasankari, T. 2014. Monilääkeresistentti tuberkuloosi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 130 (16), 1599–1605. <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo11782.pdf>. Luettu 18.8.2016.
- Soini, H., Kotilainen, H., Marttila, H., Marttila, J., Pietikäinen, R., Ruotsalainen, E., Smit, P., Valve, K., Vasankari, T., Lyytikäinen, O. 2016. Tunnista tuberkuloosi – ehkäise epidemia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 132 (7), 654–60. http://ezproxy.saimia.fi:2055/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=duo13075&p_haku=tunnista_tuberkuloosi. Luettu 23.4.2016.
- Stoffels, K., Allix-Béguet, C., Groenen, G., Wanlin, M., Berkvens, D., Mathys, V., Supply, P. & Fauville-Dufaux, M. 2013. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study.

PLoS ONE 8 (5), 1–9.

<http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0063128>. PDF. Luettu 12.8.2016.

Tala-Heikkilä, M. 2003. Tuberkuloosi Suomessa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 119 (17), 1621–1628.

<http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/duo/duo93757.pdf>. Luettu 21.11.2014.

Tamminen, A. (toim.). 1982. Joulumerkkikotimme 1936–1973 – Poimintoja joulumerkin 70-vuotiselta taipaleelta. Helsinki: Suomen Tuberkuloosin Vastustamisyhdistys ry.

Teramo, K. 2003. Joulumerkkien tarina. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 119 (23), 2337–2345. <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo93934.pdf>. Luettu 14.8.2016.

Tuberkuloosi 2016. Tuberkuloosi on hoidettavissa, tehdään se yhdessä! <http://tuberkuloosi.fi/tuberkuloosi/oireet/>. Luettu 10.9.2016.

Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö. <http://www.tenk.fi/fi/htk-ohje/hyva-tieteellinen-kaytanto>. Luettu 14.10.2016.

Tähtinen, H. 2007. Systemaattinen tiedonhaku hoitotieteen näkökulmasta. Teoksessa Johansson, K., Axelin, A., Stolt, M. & Ääri, R-L. (toim.) Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turun yliopiston hoitotieteen laitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja. Sarja A 51. Turun yliopisto.

Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2013. Sosiaali- ja terveysministeriö. 2013. http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=6511564&name=DLFE-27310.pdf. Luettu 13.4.2014.

Valve, K., Rajalahti, I., Helminen, M., Kallunki, H., Mäkinen, M., Ranki, P., Nieminen, R., Laitala, M., Järvenpää, R., Soini, H., Ruutu, P. 2011. Tuberkuloosi-epidemian selvittäminen – Esimerkkinä Pirkkalan epidemia. Suomen Lääkärilehti 66 (4), 253–260. www.laakarilehti.fi/files/nostot/2011/nosto4_1.pdf. Luettu 10.4.2014.

WHO 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Luettu 18.8.2016.

WHO 2015a. Global Tuberculosis Report 2015. Executive Summary, 1–4. http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_executive_summary.pdf?ua=1. Luettu 14.8.2016.

WHO 2015b. Global Tuberculosis Report 2015. Global Health Observatory Map Gallery. <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>. Luettu 14.8.2016.

WHO 2015c. Latent Tuberculosis Infection -factsheet. http://www.who.int/tb/challenges/ltbi_factsheet_25nov15.pdf?ua=1. Luettu 14.8.2016.

Wingate, L.T., Coleman, M.S., Posey, D.L., Zhou, W., Olson, C.K., Maskery, B., Cetron, M.S. & Painter, J.A. 2015. Cost-Effectiveness of Screening and Treating Foreign-Born Students for Tuberculosis before Entering the United States. PLoS ONE 10 (4), e0124116. doi:10.1371/journal.pone.0124116. Luettu 23.3.2016.

Yükseltürk N. & Dinç L. 2013. Knowledge about anti-tuberculosis treatment among nurses at tuberculosis clinics. International Journal of Nursing Practice 19, 47–53. doi:10.1111/ijn.12026. Luettu 30.3.2016.

Zignol, M., Dean, A.S., Alikhanova, N., Andres, S., Cabibbe, A.M., Cirillo, D.M., Dadu, A., Dreyer, A., Driesen, M., Gilpin, C., Hasan, R., Hasan, Z., Hoffner, S., Husain, A., Hussain, A., Ismail, N., Kamal, M., Mansjö, M., Mvusi, L., Niemann, S., Omar, S.V., Qadeer, E., Rigouts, L., Ruesch-Gerdes, S., Schito, M., Seyfaddinova, M., Skrahina, A., Tahseen, S., Wells, W.A., Mukadi, Y.D., Kimerling, M., Floyd, K., Weyer, K. & Raviglione, M.C. 2016. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. The Lancet Infectious Diseases 16 (10), 1185–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6). Luettu 10.8.2016.

Ahmad, S. & Mokaddas, E. 2014. Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Infection and Public Health* 7 (2), 75–91.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.001>. Luettu 6.3.2016.

Alvarez, G.G., Gushulak, B., Rumman, K.A., Altpeter, E., Chemtob, D., Douglas, P., Erkens, C., Helbling, P., Hamilton, I., Jones, J., Matteelli, A., Paty, M-C., Posey, D.L., Sagebiel, D., Slump, E., Tegnell, A., Rodríguez Valín, E., Askeland Winje, B. & Ellis, E. 2011. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. *BMC Infectious Diseases* 11 (3), 1–12. doi:10.1186/1471-2334-11-3. Luettu 23.3.2016.

Anderson, L.F., Tamne, S., Brown, T., Watson, J.P., Mullarkey, C., Zenner, D. & Abubakar I. 2014. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the UK: a cross-sectional molecular and epidemiological study of clustering and contact tracing. *The Lancet Infectious Diseases* 14 (5), 406–415.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70022-2). Luettu 6.3.2016.

Diel, R., Nienhaus, A., Lampenius, N., Rüscher-Gerdes, S. & Richter, E. 2014. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respiratory Medicine* 108 (11), 1677–1687. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.021>. Luettu 18.8.2016.

Günther, G., Gomez, G.B., Lange, C., Rupert, S. & Leth, F. van. 2015. Availability, price and affordability of anti-tuberculosis drugs in Europe: a TBNET survey. *European Respiratory Journal* 45 (4), 1081–1088.

doi:10.1183/09031936.00124614. Luettu 11.8.2016.

Günther, G., Leth, F. van, Alexandru, S., Altet, N., Avsar, K., Bang, D., Barbuta, R., Bothamley, G., Ciobanu, A., Crudu, V., Davilovits, M., Dedicat, M., Duarte, R., Gualano, G., Kunst, H., Lange, W. de, Leimane, V., Magis-Escurrea Ibanez, C., McLaughlin, A.M., Muylle, I., Polcova, V., Pontali, E., Popa, C., Rumetshofer, R., Skrahina, A., Solodovnikova, V., Spinu, V., Tiberi, S., Viiklepp, P. & Lange, C. 2015. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011. *Emerging Infectious Diseases* 21 (3), 409–416.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2103.141343>. Luettu 8.8.2016.

Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J-W.C., Bothamley, G., Caminero, J.A., Carvalho, A.C.C., Chang, K-C., Codecasa, L., Correia, A., Crudu, V., Davies, P., Dedicat, M., Drobniowski, F., Duarte, R., Ehlers, C., Erkens, C., Goletti, D., Günther, G., Ibrahim, E., Kampmann, B., Kuksa, L., Lange, W. de, Leth, F. van, Lunzen, J. van, Matteelli, A., Menzies, D., Monedero, I., Richter, E., Rüscher-Gerdes, S., Sandgren, A., Scardigli, A., Skrahina, A., Tortoli, E., Volchenkov, G., Wagner, D., Werf, M.J. van der, Williams, B., Yew, W-W., Zellweger, J-P. & Cirillo, D.M. 2014. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* 44 (1), 23–63. doi:10.1183/09031936.00188313. Luettu 19.8.2018.

Lemos, A.C.M. & Matos, E.D. 2013. Multidrug-resistant tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 17 (2), 239–246. doi:10.1016/j.bjid.2013.01.007. Luettu 6.3.2016.

Wingate, L.T., Coleman, M.S., Posey, D.L., Zhou, W., Olson, C.K., Maskery, B., Cetron, M.S. & Painter, J.A. 2015. Cost-Effectiveness of Screening and Treating Foreign-Born Students for Tuberculosis before Entering the United States. *PLoS ONE* 10 (4), e0124116. doi:10.1371/journal.pone.0124116. Luettu 23.3.2016.

Zignol, M., Dean, A.S., Alikhanova, N., Andres, S., Cabibbe, A.M., Cirillo, D.M., Dadu, A., Dreyer, A., Driesen, M., Gilpin, C., Hasan, R., Hasan, Z., Hoffner, S., Husain, A., Hussain, A., Ismail, N., Kamal, M., Mansjö, M., Mvusi, L., Niemann, S., Omar, S.V., Qadeer, E., Rigouts, L., Ruesch-Gerdes, S., Schito, M., Seyfaddinova, M., Skrahina, A., Tahseen, S., Wells, W.A., Mukadi, Y.D., Kimerling, M., Floyd, K., Weyer, K. & Raviglione, M.C. 2016. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *The Lancet Infectious Diseases* 16 (10), 1185–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6). Luettu 10.8.2016.

Tutkimuksen tekijät, vuosi, julkaisu, maa	Tutkimuksen tarkoitus	Aineiston keruu ja analysointi	Keskeiset tulokset
<p>Alvarez ym. 2011: A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. Kanada</p>	<p>Vertailla maahanmuuttajille tehtävien tuberkuloosin seulontatutkimusten vaatimuksia tietyissä korkean maahanmuuton ja matalan tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maissa.</p>	<p>Kvalitatiivinen. Kuvaileva tutkimus. n=18 maata, jotka tekevät tuberkuloosin seulontatutkimusta maahanmuuttajille</p>	<p>Yhteistä tavoitteista huolimatta tuberkuloosiseulontaa tekevien maiden toimintatavoissa on suuria eroja. Maahanmuuttoon liittyvän tuberkuloosin vähentäminen vaatii nykyisten käytäntöjen tehostamista ja maiden välistä yhteistyötä seulontaohjelmien kehittämiseksi.</p>
<p>Lemos-Matos 2013: Multidrug-resistant tuberculosis. Brasilia</p>	<p>Tutkia MDR-tuberkuloosin diagnoosiin ja hoitoon tällä hetkellä käytössä olevia menetelmiä ja käytäntöjä.</p>	<p>Kvalitatiivinen. Lääketieteellinen artikkeli. n=85 artikkelia ja tutkimusta</p>	<p>Tuberkuloosin epidemiologian näkökulmasta varsinkin korkean ilmaantuvuuden maissa nopeampien diagnostiikkamenetelmien ja lääkeherkkyytestien tarve on suuri. Lisäksi tarvitaan uusia lääkkeitä MDR/XDR-TB:n hoitoon.</p>
<p>Ahmad - Mokaddas 2014: Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. Kuwait</p>	<p>Tutkia lääkeherkän ja lääkeresistentin tuberkuloosin diagnoosiin ja hoidon nykytilaa ja tulevia kehityssuuntia.</p>	<p>Kvalitatiivinen. Kirjallisuuskatsaus n=86 tutkimusta ja artikkelia</p>	<p>Tuberkuloosi edelleen köyhimpien maiden viitsaus, missä puutteellinen hoito. Tuberkuloosilääkkeiden kalleus ja huono saatavuus sekä hoitoon sitoutumattomuus ovat johtaneet lääkeresistenttien kantojen kehittymiseen.</p>
<p>Anderson ym. 2014: Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the UK: a cross-sectional molecular and epidemiological study of clustering and contact tracing. Englanti</p>	<p>Tutkia tartuntojen osuutta ja niihin liittyviä riskitekijöitä Englannissa, Walesissa ja Pohjois-Irlandissa vuosina 2000-2012 ilmaantuneiden MDR-tuberkuloositapausten osalta.</p>	<p>Kvantitatiivinen. Poikittaistutkimus. n=204 MDR-potilasta</p>	<p>UK:ssa primääritartunta on harvoin syynä MDR-tuberkuloosiin sairastumiseen. Tartunnan riskitekijöitä ovat UK:ssa syntyminen ja laitton huumeiden käyttö. MIRU-VNTR-tyyppitys oli tehokkaampi klusteritutkimuksessa kuin perinteinen kontaktijäljitys. Lääkeherkkyytestit ovat tarpeen, jos tuberkuloosipotilas on altistunut korkean ilmaantuvuuden maasta kotoisin olevalle tartuntavaaralliselle henkilöille.</p>
<p>Diel ym. 2014: Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. Saksa</p>	<p>Selvittää MDR- ja XDR-TB -potilaiden lääkeresistenssin taloudelliset vaikutukset hoitokustannuksiin.</p>	<p>Kvantitatiivinen. Kustannusanalyysitutkimus.</p>	<p>Kustannusanalyysi, joka perustuvat lääkeresistenttien kantojen mallinnukseen, antavat paljon luotettavamman arvion MDR- ja XDR-TB:n hoidon todellisista kustannuksista kuin menetelmät, jotka jättävät tämän tekijän huomioimatta.</p>

<p>Lange ym. 2014: Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Saksa, Englanti</p>	<p>Arvioida saatavilla oleva nykytieto aikuisten, lasten ja heidän lähipiirinsä MDR/XDR-tuberkuloosin torjunnasta, diagnoosista ja hoidosta. Tämän perusteella antaa asiantuntijoiden yksimielinen suositus niiden ongelmien ratkaisuun, joista tieteellinen näyttö vielä puuttuu.</p>	<p>Kvalitatiivinen. Konsensus julkaisuuma. n=269 artikkelia ja tutkimusta</p>	<p>Ensisijaiset kehitystavoitteet tuberkuloosin hävittämiseksi lääkeresistenssin kasvaessa: perustutkimus, diagnostiikka- ja hoitokapasiteetin lisääminen, koulutus, torjunta, diagnoosi ja hoito. Asiantuntijoiden laatimat ohjeet ja tarkastuslistat MDR/XDR-TB -potilaiden hoitoon ja taudin torjuntaan.</p>
<p>Günther-Gomez ym. 2015: Availability, price and affordability of anti-tuberculosis drugs in Europe: a TBNET survey. Saksa</p>	<p>Tutkia tuberkuloosilääkkeiden saatavuutta ja hintaa verrattuna kunkin maan bruttokansantuotteen. Eri lääkeresistenssien kantojen vakiintuneiden hoito-ohjelmien kustannuksia verrattiin käyttämällä ostovoima-analyysejä.</p>	<p>Kvantitatiivinen. Poikittais tutkimus. n=37 Euroopan maata</p>	<p>Lääkeherkän tuberkuloosin hoito-ohjelman keskinäistä oli ylimmillään 8,5 % tutkittavien maiden kuukauden BKT:sta. MDR-TB:lle se oli vastaavasti alle 30 % vain kuudessa maassa ja yli 100 % neljässä maassa. XDR-TB:n hoito oli yli 100 % kaikissa niissä maissa, joissa kyseinen hoito-ohjelma oli saatavilla. Lääkeresistenssin tuberkuloosin lääkkeiden korkea hinta ja rajattu saatavuus, varsinkin ensi linjan lääkkeiden, ovat suurin este tehokkaalle tuberkuloosin torjunnalle Euroopassa.</p>
<p>Günther-Leth ym. 2015: Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011. Saksa</p>	<p>Mitata tuberkuloosin riskitekijöitä ja MDR-TB -potilaiden resistenssiä toisen linjan lääkkeille Euroopassa.</p>	<p>Kvantitatiivinen. Poikkileikkauksellinen kohorttitutkimus. n=756 (380 MDR-TB ja 376 ei-MDR-potilasta 16 Euroopan maasta)</p>	<p>Aiempi tuberkuloosihoido on suurin MDR-tuberkuloosin riskitekijä. Euroopan MDR-TB:n tautilanteelle ominaista on korkea primääristen tartuntojen määrä ja pitkälle kehittynyt resistenssi toisen linjan lääkkeille.</p>
<p>Wingate ym. 2015: Cost-Effectiveness of Screening and Treating Foreign-Born Students for Tuberculosis before Entering the United States. USA</p>	<p>Tutkia tuberkuloosin seulontatutkimuksista koituvia kustannuksia, niiden kustannustehokkuutta sekä seulonnan avulla tehtävää taudin torjuntaa.</p>	<p>Kvantitatiivinen. Kohorttitutkimus. n=90791 (opiskelijapopulaatio, jossa 58 015 kiinalaista, 29 981 intialaista ja 2795 saksalaista opiskelijaa)</p>	<p>USA:ssa nykyisen tuberkuloosin seulontaohjelman laajentaminen pakolaisten ja maahanmuuttajien lisäksi opiskelejiin vähentäisi taudin ilmaantuvuutta. USA:n näkökulmasta olisi kannattavaa tehdä seulonta lähtömaassa korkean ilmaantuvuuden maista (kuten Kiinasta ja Intiasta) tuleville, mutta ei matalan ilmaantuvuuden maista (kuten Saksa) tuleville opiskelijoille.</p>
<p>Zignol ym. (WHO) 2016: Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Sveitsi</p>	<p>Tutkia tuberkuloosibakteerin resistenssiä pyratsiinamidille ja fluorokinoloneille.</p>	<p>Kvantitatiivinen. Populaatioperusteinen tutkimus. n=5015 (Azerbaijanissa, Bangladeshissa, Valko-Venäjällä, Pakistanissa ja Etelä-Afrikassa)</p>	<p>Suuri osa pyratsiinamidin resistenssistä on potilla, jotka ovat myös rifampisiiniresistenttejä. Kuitenkin tietyissä tapauksissa pyratsiinamidi saattaa tehoa vielä 19-63 %:iin rifampisiiniresistenteistä potilaista. Resistenssi uusimmille fluorokinoloneille on vielä harvinaista. Tieto resistenssiyhteyksistä tulisi huomioida uusien diagnostiikkamenetelmien ja hoito-ohjelmien suunnittelussa.</p>

Liite 3 Kirjallisuuskatsauksen keskeisimmät vastaukset ensimmäiseen tutkimuskysymykseen *Mitä haasteita lääkeresistenssi tuo tuberkuloosin torjuntaan?*

Lääkkeet ja diagnostiikka-menetykset	<ul style="list-style-type: none"> • Lääkeresistenttiä tuberkuloosia torjutaan edelleen kuin lääkeherkkää kantaa, mikä on osaltaan vaikuttanut sen kehittymiseen. • Hoito on pidempikestoisen ja vaatii enemmän lääkkeitä kuin lääkeherkkä kanta. • Hoito on kallista, monimutkaista, sillä on paljon haittavaikutuksia ja se johtaa usein hoitoon sitoutumattomuuteen. Hoidon onnistumisaste on huono. • Kansainvälisen yhteistyön tuloksena saatu nopeampia, vaatimattomissakin oloissa toimivia bakteeriviljelyyn perustuvia diagnosointimenetelmiä ja lääkeherkkyydestejä. Genotyypitykseen perustuvia menetelmiä kehitetty, mutta ne ovat edelleen liian kalliita rutiinikäyttöön. • Lääkeresistentin tuberkuloosin hoito vaikeata kehittyvässä maissa, XDR-kantojen osalta lähes mahdotonta.
MDR/XDR-tuberkuloosi Euroopassa	<ul style="list-style-type: none"> • Lääkeresistenssi maailmanlaajuinen ongelma, mutta Euroopan alueella todennettuja MDR/XDR-TB -tapauksia eniten maailmassa. • Euroopan osalta korostuvat kolme huolenaihetta – monilääkeresistenttien tuberkuloosikantojen leviäminen, vähäinen diagnostiikkapasiteetti varsinkin lääkeherkkyyden tutkimiseen sekä korkea resistenssi toisen linjan tuberkuloosilääkkeille. • Euroopassa ilmaantuvuus jakautunut, itäisessä osassa korkea ja läntisessä matala. • Lääkeresistenttien kantojen optimaalinen hoito rajoitettua jopa Euroopassa. • Lääkeresistenssi jää usein testaamatta ennen hoidon aloittamista, syynä testauskapasiteetin puute. • Lääkeresistentin tuberkuloosin hoito perustuu edelleenkin enemmän asiantuntijoiden mielipiteeseen kuin kliiniseen näyttöön.
Maahanmuuttajien seurantatutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberkuloosin esiintyminen maahanmuuttajilla pysyvä ongelma. • Seulonta pääasiassa vain korkean ilmaantuvuuden maista tuleville. • Tavoitteena taudin aktiivisen, tartuntavaarallisen, mutta myös latentin ja inaktiivisen vaiheen tunnistaminen ja hoitaminen. • Pyritään tekemään jo lähtömaassa, mutta siellä tehtyjen terveystarkastusten laatu ja luotettavuus on kyseenalaistettu (mm. asiakirjojen väärentäminen). • Seulontojen suorittamisessa suuria maakohtaisia eroja, vertailu vaikeaa.
Lääkeresistentin tuberkuloosin hoidon kustannukset	<ul style="list-style-type: none"> • Korkeat kustannukset vaikeuttavat hoidon saatavuutta juuri köyhimmässä maissa, mikä osaltaan vaikuttanut lääkeresistenssin syntyyn (hoitojen keskeytyminen). • Kohtuuhintaisten ja tehokkaiden lääkkeiden puute, käytetään huonolaatuisia ja väärinä lääkkeitä. • Kohtuuhintaisten testien puute rajoittanut viljely- ja lääkeherkkyydetutkimuksia. • Lääkeresistenttien kantojen hoito kuluttaa huomattavasti enemmän resursseja kuin lääkeherkän. Hoito on pitkäkestoinen, monimutkainen ja usein kalliita lääkkeitä vaativaa. • Saksassa tutkittu, että MDR-TB/XDR-TB -potilaan hoito maksaa yhteiskunnalle jopa 108 733 euroa. • Bruttokansantuotteeseen suhteutettuna lääkeresistentin kannan hoitokustannukset jopa kymmenkertaiset lääkeherkkään verrattuna. • Euroopassa keskeinen este tuberkuloosin torjunnalle on lääkkeiden korkea hinta ja rajallinen saatavuus, varsinkin kun kyseessä resistenssi ensilinjan lääkkeitä.

Liite 4 Kirjallisuuskatsauksen keskeisimmät vastaukset toiseen tutkimuskysymykseen *Miten lääkeresistentin tuberkuloosin tuomia ongelmia voidaan ratkaista?*

1(2)

<p>Lääkkeet ja diagnostiikkamenetelmät</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uusien lääkkeiden kehittämisessä tavoitteena lyhentää lääkeherkän ja latentin tuberkuloosin hoitoaikoja, vähentää haitallisia yhteisvaikutuksia antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa (HIV-lääkkeet), mahdollistaa tehokkaampien ja turvallisempien hoitovaihtoehtojen löytämisen MDR- ja XDR-tuberkuloosin hoitoon. • Nopea diagnoosi ja toisen linjan lääkkeiden parempi saatavuus kansallisten tuberkuloosiohjelmien kautta elintärkeitä lääkeresistentin tuberkuloosin hoitamiseksi ja torjumiseksi kehittyvissä maissa. • MDR/XDR-tuberkuloosin hoidossa oleellista usean tehokkaan, potilaalla ennen käyttämättömän toisen linjan lääkkeen yhdistelmä sekä pidennetty ja valvottu lääkehoito (18-24 kk). • XDR-tuberkuloosiin ei vielä ole löydetty sopivaa hoito-ohjelmaa. Sen hoidossa oleellista yksilöidyt hoito-ohjelmat, joissa yhdistetään vielä reservissä olevia lääkkeitä. • Viime vuosina lääkekehitys on edennyt ja joidenkin lääkkeiden kliiniset testit ovat jo loppusuoralla, mutta saadaanko niitä tehokkaina, kohtuuhintaisina ja turvallisina markkinoille asti? • Rifampisiinille resistenteillä potilailla usein myös resistenssiä pyratsiiniamidille. Oleellista näiden potilaiden erottaminen toisistaan, mihin tarvittiaan nopeat molekyyli-tason testit. • Eri lääkkeiden keskinäiset resistenssiyhteydet otettava huomioon määriteltäessä hoitokäytäntöjä erilaisiin ympäristöihin, ohjeistettaessa näiden käytäntöjen ja diagnostiikkamenetelmien kehittäjiä. Huomioitava myös otettaessa jo vakiintuneita hoito-ohjelmia käyttöön. • Olennaista lääkeherkkyydestien tekeminen kaikissa tapauksissa sekä geeniteknologiaan perustuvan diagnostiikan kehittäminen resistenssin nopeaan selvittämiseen mahdollisimman monelle lääkkeelle samalla kertaa. • Erityisesti kehittyvissä, korkean ilmaantuvuuden maissa tarve testeille, joilla tutkimukset voidaan tehdä käsittelemättömästä ysköksestä, verestä tai virtsasta, ja jotka vaativat vähemmän käsittelyaika ja välineitä. • Lääkeresistenttien kantojen synnyttyä tuberkuloosin hävittäminen vaatii parannuksia monella alueella. Resursseja lisättävä mm. perustutkimukseen, koulutukseen, torjuntaan, diagnoosiin ja hoitoon. • Uusista lääkeaineista bedakiliinista ja delamanidista on saatu lupaavia tuloksia MDR-TB:n hoidossa. • Oksatsolidinoniantibiootin, linetsolidin, hyödyt muiden tuberkuloosilääkkeiden ohella osoitettu, aiheuttaa kuitenkin vaikeita haittavaikutuksia. • MIRU-VNTR -tyypitys nopea ja käyttökelpoinen menetelmä MDR-tuberkuloosin tartuntojen jäljitykseen.
<p>Lääkekustannukset</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tarvitaan lääketeollisuuden, poliittisten päättäjien ja potilasjärjestöjen yhteistä tahtotilaa ja ponnisteluja, jotta resistentin tuberkuloosin elintärkeitä lääkkeitä saadaan käyttöön kohtuuhintaisina ja kaikissa maissa. • MDR- ja XDR-tuberkuloosin ehkäiseminen on oltava tärkeysjärjestyksessä ensimmäisenä kaikissa tuberkuloosin torjuntaohjelmissa. • Yleismaailmallinen vaikea taloustilanne on johtanut resurssien niukentumiseen ja näin heikentänyt tartuntavaarallisten tautien torjuntaa.

Liite 4 Kirjallisuuskatsauksen keskeisimmät vastaukset toiseen tutkimuskysymykseen *Miten lääkeresistentin tuberkuloosin tuomia ongelmia voidaan ratkaista?*

2(2)

<p>Riskiryhmät Euroopassa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primääritartunnat ja lisääntynyt resistenssi toisen linjan lääkkeille ovat ominaisia MDR-TB tapauksille Euroopassa. • Euroopan osalta on selvitetty MDR-tuberkuloosin riskitekijöitä. Niitä ovat aiempi tuberkuloosihoito, kontakti tartuntavaarallisen henkilön kanssa, potilaan yli 45 vuoden ikä, miessukupuoli ja kodittomuus. Muilla perinteisillä riskitekijöillä, kuten HIV-infektiolla tai syntymisellä toisessa maassa ei todettu selvää vaikutusta. HIV-infektion, nuoren iän, sukupuolen tai vankilassa olon yhteys ei ole selvä. • Uusien tapausten suuri osuus Euroopassa ja puuttuva yhteys perinteisiin riskitekijöihin viittaavat lääkeresistenttien kantojen leviämiseen ja tartuntojen lisääntymiseen riskiryhmien ulkopuolella. • Euroopassa leviää tuberkuloosikantoja, jotka ovat resistenttejä toisen linjan lääkkeille. Samalla alueen useissa korkean ilmaantuvuuden maissa näiden lääkkeiden saatavuus on rajallista. • Läntisen Euroopan matalan ilmaantuvuuden maissa MDR-tuberkuloosi on pääasiassa maahanmuuttajien sairaus, mikä heijastaa lähtömaan tautitilannetta. Mutta vain harva (8,9 %) Länsi-Euroopassa sairastuneista on syntynyt WHO:n määrittelemän Euroopan ulkopuolella, joten torjuntaponnistelut pitäisi kohdistaa erityisesti itäisen Euroopan korkean ilmaantuvuuden maihin. • MIRU-VNTR-typitys osoittautunut perinteistä kontaktijäljitystä hyödyllisemmäksi tartuntateiden jäljittämisessä. • Tuberkuloosipotilaalle, joka on ollut kontaktissa korkean ilmaantuvuuden maasta kotoisin olevan MDR-TB -tartuntavaarallisen henkilön kanssa, tulee tehdä lääkeherkkyytestit oikean hoidon varmistamiseksi.
<p>Maahanmuuttajien seulontatutkimukset</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maahanmuuttajien seulontatutkimukset mahdollistavat tuberkuloosin varhaisen toteamisen, nopeuttavat hoidon aloittamista, lyhentävät oireiden kestoa, vähentävät sairaalahoidon tarvetta ja lieventävät potilaalle aiheutuvaa haittaa. • Seulonnoilla pystytty lyhentämään tuberkuloosin tartuntavaarallista vaihetta jopa 33 %. • Vastaanottajamaan tavoitteena tehdä terveystarkastus jo lähtömaassa, jolloin aktiivista ja tartuntavaarallista tuberkuloosia sairastava henkilö voidaan hoitaa ennen maahantuloa. • Lähtömaassa tehtyjen seulontatutkimusten luotettavuutta kyseenalaistettu, esimerkiksi keuhkokuvien tulkinnassa todettu puutteita. Ratkaisuksi ehdotettu tulkinnan keskittämistä siihen erikoistuneelle asiantuntijaryhmälle. • Myös lyhytaikaisesti maassa oleskelevat voivat olla merkittäviä tartunnan lähteitä. Siksi latentin tuberkuloosin seulonta olisi tarpeen tehdä korkean ilmaantuvuuden maista tuleville kansainvälisille opiskelijoille heti heidän opiskelupaikkakunnalle saapumisensa jälkeen. • Lääketieteellisten seulontojen käyttöönottoa laajennettava. Niiden pitäisi kuulua rutiininomaisesti kaikkiin kansallisiin tuberkuloosiohjelmiin. • Maahanmuuttoon liittyvien tuberkuloosin seulontaohjelmien ja lähtömaiden kansallisten tuberkuloosiohjelmien välistä yhteistyötä olisi kehitettävä niin, että parannukset hyödyttävät tuberkuloosin torjuntaa ja keventävät niiden aiheuttamia kustannuksia sekä lähtö- että vastaanottavassa maassa.