

Tinja Lääveri



Travellers' diarrhoea: aetiological agents revisited

Väitöstilaisuus Helsingin yliopiston lääketieteellinen tiedekunta 4.10.2019

Oireetonkin matkustaja kantaa usein matkaripulin aiheuttajabakteeria



Johanna Tuukkanen

Matkaripuli on subtropiikin ja tropiikin matalan ja keskitulotason maihin matkailevien tavallisin sairaus: 20–70% turisteista sairastuu siihen. Patogeenit, jotka matkailijoille aiheuttavat yleensä itsestään paranevan ja harvoin sairaalahoitoa vaativan matkaripulin, voivat kehitysmaiden lapsille aiheuttaa kehityksen ja kasvun viivästyä, ja ripulitautiin kuolee WHO:n mukaan 500 000 lasta joka vuosi. Turismiteollisuudelle matkaripulin arvioidaan aiheuttavan benignistä taudinkuvastaan huolimatta puolen miljardin euron vuosittaiset menetykset käyttämättöminä palveluina ja terveydenhuoltokontakteina.

Matkaripulin etiologiaa on tutkittu

paljon, mutta aikaisempien tutkimusten antamaa kuvaa ei voida pitää täysin luotettavana, sillä perinteisesti tutkimuskäytössä olevin viljelyyn perustuvien menetelmien jopa yli puolessa tapauksista taudin etiologia on jäänyt avoimeksi. Erityisesti tunnistamatta ovat jääneet monet ripulia aiheuttavat *Escherichia coli* -lajit, joiden tiedetään olevan yleisimpiä ripulipatogeenia.

Uusi tutkimuspaneeli qPCR osoittautui toimivaksi

Ryhmämme kehitti uuden, reaaliaikaisen kvantitatiivisen PCR-pohjaisen tutkimuspaneelin (qPCR), jolla voidaan tunnistaa ripulia aiheuttavista bakteereista ns. ripulikolit (engl. diarrhoeage-

nic *Escherichia coli*) eli enterotoksigeeninen (ETEC), enteroaggregatiivinen (EAEC), enteropatogeeninen (EPEC), enterohemorraginen (EHEC) ja enteroinvasiivinen (EIEC) *E. coli* sekä *Campylobacter coli/jejuni*, *Salmonella*-lajit, *Shigella*-lajit, *Yersinia*-lajit ja *Vibrio cholerae*.

Tässä väitöskirjatutkimuksissa oli mukana 459 matkailuneuvontaa varten lääkäriasemalle hakeutunutta matkailijaa ja 45 matkailijan ryhmä, joka oli matkustanut yhdessä Beniniin, Länsi-Afrikkaan. Matkailijoilta pyydettiin näytteet ennen ja jälkeen matkan ja heiltä kerättiin tietoja matkanaikaisista oireista ja terveyskäyttäytymisestä. Tarkoituksena oli soveltaa uutta qPCR- menetelmää

matkaripulin etiologian tutkimiseen, selvittää patogeeniä löydöksiä eri puolilla maailmaa matkailijoilla, vertailla matkaripulitutkimuksissa käytettyjen määritelmien vaikutusta tuloksiin ja suhteuttaa matkailijoiden ulostepatogeeniä löydöksiä ripulioireisiin.

Ensimmäisessä osatyössä todettiin, että uusi PCR-pohjainen menetelmä soveltui hyvin matkalta palanneiden tuoreulostenäytteiden analysointiin. Viljelypohjaisella menetelmällä taudinaiheuttaja löytyi 17 %:lta matkailijoista, kun taas PCR-menetelmällä vastaava luku oli 76 %.

Toisessa osatyössä tutkittiin Länsi-Afrikan Beniniin matkustaneen ryhmän patogeeniä löydöksiä. Keskeisimpänä löydöksenä oli, että jopa 79 %:lla ripuliin sairastuneista matkailijoista löytyi useita patogeeneja ja että ETEC oli erityisen yleinen Beninin matkailijoilla. ETEC-bakteerin yleisyys tässä tutkimuksessa vaikutti osin siihen, että uutta, ETEC:iä vastaan suunnattua rokotetta päätettiin myöhemmin testata juuri Beninissä.

Myös oireettomilta löytyi ripulipatogeeneja

Kolmannessa osatyössä verrattiin matkaripuliin sairastuneiden ja oireettomina säilyneiden löydöksiä 382:lla matkailijalla, jotka eivät olleet syöneet antibioottikuureja matkan aikana. Kotimaahan paluun jälkeen otetuissa näytteissä näytteenottohetkellä ripulioivilta löytyi jokin patogeeni 83 %:lla, saman verran oli löydöksiä niillä, joiden oireet olivat jo väistyneet. Koko matkan ajan oireettomina säilyneiltä yksi tai useampi ripulipatogeeni löytyi kuitenkin 61 %:lta. Kamylobakteeri, ETEC, EAEC ja EPEC olivat yleisempiä oireilevilla kuin oireettomina säilyneillä matkailijoilla kun taas ETEC:iä löytyi useammin näytteenottohetkellä oirei-

levilta kuin niiltä, joiden oireet olivat ohi. Yksikään tutkituista patogeeneista ei vaikuttanut olevan yleisempi vaikeampaan oirekuvaan sairastuneilla kuin lieväoireisilla. Tutkimuksen keskeisin löydös oli, että suurelta osalta oireettomista matkailijoista löytyy ripulipatogeeneja ja tulevaisuudessa ripulin etiologiaa selvittävässä tutkimuksessa tulisi olla mukana oireeton kontrolliryhmä; monessa aikaisemmassa tutkimuksessa on raportoitu vain oireisten löydöksiä.

Neljännessä osatyössä kuvattiin eri ripulipatogeenien esiintyvyyttä eri maantieteellisillä alueilla kotimaahan palanneilla matkailijoilla (Etelä-Aasia, Kaakkois-Aasia, Itä-Afrikka, Länsi-Afrikka ja Latinalainen Amerikka). Aikaisemmissa tutkimuksissa ETEC:iä on pidetty yleisimpänä patogeeninä muualla paitsi Kaakkois-Aasiassa, missä kamylobakteeri on yleisin löydös. Tässä tutkimuksessa EAEC ja EPEC olivat tavallisempia kaikilla alueilla, ja vaikka kamylobakteeria löytyi eniten Kaakkois- (12 %) ja Etelä-Aasiasta (17 %) palanneilla, ripulikoleista EAEC, EPEC ja ETEC olivat yleisempiä näilläkin alueilla. Ero aiempiin tutkimuksiin selittynee qPCR-menetelmän laajalla kattavuudella ja herkkyydellä. Matkaripulin etiologiaa eri alueilla täytyy arvioida uudelleen hyödyntäen uusia molekyyli-pohjaisia tutkimusmenetelmiä.

Kontrolliryhmien määrittelyllä tärkeä merkitys

Viidennessä osatyössä arvioitiin erilaisten ripulin ja oireettomuuden määritelmien vaikutusta bakteerilöydöksiin 382:lla antibiootteja syömättömällä matkailijalla. Matkaripulia käsittelevissä tutkimuksissa ripuli on usein määri-

telty ns. klassisen määritelmän mukaan eli kolme tai useampi vesilöysoä ulostetta vuorokaudessa. WHO sen sijaan määrittelee ripulin minä tahansa normaalia suurempana lukumääränä vesilöysoä ulosteita. Näiden määritelmien keskeinen ero on lieväoireisissa (1-2 ulostetta/vrk), jotka WHO:n määritelmällä lasketaan ripuliin sairastuneiksi ja klassisella määritelmällä oireettomiksi.

Tutkimuksemme osoitti, että käytetty määritelmä ei vaikuta juurikaan ripuliin sairastuneiden löydöksiin. Sen sijaan kontrolliryhmien määrittelyllä on suuri merkitys: kontrolliryhmiin on aiemmissa tutkimuksissa voinut kuulua paitsi koko matkan oireettomina säilyneitä, myös lieväoireisia sekä niitä, joiden ripuli on tutkimushetkellä jo ohi. Tutkimuksemme osoitti, että jos kontrolliryhmään otetaan mukaan lieväoi-

reisia ja aikaisemmin matkan aikana oireilleita, ripulipatogeeneista EAEC ja kamylobakteeri eivät olisi tilastollisessa vertailussa olleet merkitsevästi yleisempiä oireisilla henkilöillä verrattuna kontrolliryhmään. Kontrolliryhmiin tuleekin valita vain koko matkan ajan oireettomina pysyneitä.

Kuudennessä osatyössä verrattiin matkan aikana antibiootteja käyttäneiden (n=74) ja ei-käyttäneiden (n=382) löydöksiä. Vaikka antibiootteja käyttäneillä oli löydöksiä vähemmän (50 %) kuin niillä, jotka eivät syöneet antibiootteja (83 %), antibioottien käyttö ei poistanut kaikkia ripulipatogeeneja ulosteista. Tämä on todettu aikaisemmissakin tutkimuksissa, mutta silti osa kansainvälisistä matkalääketieteen asiantuntijoista perustelee antibioottien käyttöä matkaripulin hoidossa juuri sillä, että ne pystyisivät ehkäisemään matkaripuliin liitettyjä jälkitauteja kuten ärty-

» Antibioottien käyttö ei poistanut kaikkia ripulipatogeeneja ulosteista.

LÄÄKÄRIEN EETTINEN FOORUMI tarjoaa kollegatukea

Lääkärit ja hammaslääkärit tekevät työssään valintoja ja päätöksiä monilla ihmisen keskeisillä elämänalueilla.

Joskus nämä päätökset ovat eettisesti vaikeita. Lääkärijärjestöjen yhteistyönä koottu Lääkärien eettinen foorumi on tarkoitettu näiden lääkärin työssä heräävien eettisten ongelmien pohdintaan. Foorumin jäsenet ovat eettisesti pohdinnasta kiinnostuneita kokeneita lääkäreitä ja hammaslääkäreitä.

Foorumin pohdittavaksi voi lähettää yksittäisiä potilastapauksia, joissa kysyjälle on herännyt eettinen ongelma. Käsittely on ehdottoman luottamuksellista, mutta anonymoimalla kysymyksiä tai yleisiä linjauksia foorumilla ei käsitellä.

Osa foorumin käsittelemistä tapauksista on julkaistu kysyjien luvalla ja vahvasti anonymisoituna julkaistu Lääkärilehdessä, esimerkkejä tässä, ja tässä. Hammaslääkärilehdessä julkaistiin v. 2019 Anni Temosen kolumni ”Eettinen foorumi pelastaa yöunet”, jossa vastauksen saanut kysyjä pohti foorumin merkitystä.

Foorumin sivustolla aukeaa lomake, josta voit lähettää kysymyksen. Saat vastauksen kysymykseesi kuukauden kuluessa.

neen suolen oireyhtymää tai reaktiivisia niveleireita

Väitöstutkimus toi uutta tietoa

Tämän väitöskirjan osatöissä sovellettiin uutta, kattavaa qPCR-menetelmää matkailijoiden ulostenäytteiden tutkimisessa. Tulokset ovat muuttaneet käsitystämme ripulipatogeneista ja niiden suhteellisista osuuksista oireisilla ja oireettomilla matkailijoilla. Tulokset osoittavat, että patogenejä löytyy myös oireettomilta ja antibioottihoitoa saaneilta; lisäksi yli puolelta ripuliin sairastuneista löytyy useita patogenejä. Uusissa tutkimuksissa oireettomiksi kontrolleiksi tulee valita vain koko matkan oireettomina pysyneitä. Jatkossa kunkin patogeenin merkitys matkaripulin aiheuttajana tulisi tutkia uudelleen nyt kun voidaan huomioida laajemmin myös muiden, samanaikaisesti löytyvien patogeenien vaikutus.

Osatyöt:

1. Antikainen J, Kantele A, Pakkanen SH, Lääveri T, Riutta J, Vaara M, Kirveskari J. A quantitative polymerase chain reaction assay for rapid detection of 9 pathogens directly from stools of travelers with diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Oct;11(10):1300-1307
2. Lääveri T, Pakkanen SH, Antikainen J, Riutta J, Mero S, Kirveskari J, Kantele A. High number of diarrhoeal co-infections in travellers to Benin, West Africa BMC Infect Dis. 2014 Feb 12;14:81.
3. Lääveri T, Antikainen J, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. Prospective study of pathogens in asymptomatic travellers and those with diarrhoea: aetiological agents revisited. Clin Microbiol Infect. 2016 Jun;22(6):535-41.
4. Lääveri T, Viikman K, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. A prospective study of travellers' diarrhoea - analysis of pathogen findings by destination in various (sub)tropical regions. Clin Microbiol Infect. 2018 Aug;24(8):908.e9-908.e16.
5. Lääveri T, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. Travellers' diarrhoea: Impact of TD definition and control group design on study results. Travel Med Infect Dis. 2018 Jul - Aug;24:37-43.
6. Lääveri T, Viikman K, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. Despite antibiotic treatment of travellers' diarrhoea, pathogens are found in stools from half of travellers at return. Travel Med Infect Dis. 2018 May - Jun;23:49-55.

Amgevita 40 mg, liuos, esitötetty ruisku tai kynä. Amgevita 20 mg, liuos, esitötetty ruisku.

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

Vaikuttava aine: Adalimumabi. **Käyttöaiheet:** Nivelreuma, yhdistelmänä metotreksaatin kanssa: keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä, kuten metotreksaattilla, ei ole saatu riittävää vastetta; vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoitoon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. **Idiopaattinen juveniili polyartriitti:** yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon yli 2-vuotiaalla potilailla. Yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoitoon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista. **Entesitteihin liittyvä artriitti:** aktiivisen entesitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiaalla ja sitä vanhemmilla. **Selkärankareuma:** vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön. **Aksiaalinen spondylartriitti:** vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. **Nivelpsoriaasi:** aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla. **Psoriaasi:** keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilaille, joille harkitaan systeemistä hoitoa. **Läiskäpsoriaasi lapsilla:** vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiaalla lapsilla. **HS-tauti:** keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuispotilaille. **Crohnin tauti:** keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille. **Crohnin tauti lapsilla:** keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon yli 6-vuotiaalla. **Ulseratiivinen koliitti:** keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaille. **Uveiitti:** ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste kortikosteroideille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa tai joille kortikosteroidihoito ei sovi. **Annostus ja antotapa:** Sairaudesta riippuen aloitusannos aikuisilla 40–160 mg adalimumabia, jonka jälkeen 40 mg viikon tai kahden viikon välein. Lapsilla aloitusannos 20–160 mg sairaudesta riippuen, jonka jälkeen 20 mg tai 40 mg kahden viikon välein painon mukaan. Pistetään ihon alle. Hoito tulee toteuttaa indikaation mukaiseen hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot. Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV). **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** Ennen Amgevita-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen tuberkuloosin sekä HBV-infektion varalta. Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, hoito on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinioivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Lymfomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-salpaajahoitoa saavilla potilailla. Lapsipotilailla suositellaan ajankohtaisten rokotussuosittelujen mukaisesti rokotusten saamista ennen Amgevita-hoidon aloittamista. **Yhteisvaikutukset:** Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Yhdistämisestä anakinran tai abataseptin kanssa ei suositella. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Amgevitan käyttöä raskausaikana ei suositella. Imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset ja yleiset: infektiot, pistoskohdan reaktiot, päänsärky, tuki- ja liikuntaelämien kiput. Adalimumabihoitoon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia, mm. kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita ja eri syöpätauteja. Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. **Pakkaukset ja hinnat (vmh sis. alv) 15.2.2020:** 20 mg: 1 esitötetty ruisku: 220,37 € 40 mg: 2 esitötettyä kynää: 667,50 €. 2 esitötettyä ruiskua: 667,50 €. **Korvattavuus:** 20 mg: Erittäin korvattava (65 %) erilliselivityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselivityksen perusteella (313, 319, 326). 40 mg: Erittäin korvattava (65 %) erilliselivityksen perusteella (281) tai peruskorvattava (40 %) erilliselivityksen perusteella (313, 319, 326, 380). **Säilytys:** Jääkaapissa. Ei saa jäätymä. Herkkä valolle. **Reseptilääke. Lisätiedot:** valmisteyhteenvedo.