

# Bakteerilääkkeet ja suoli

**Suomalaisille myydään** vuosittain avohoidossa 3,4 miljoonaa bakteerilääkekuuria. Tämän päälle tulee vielä arviolta puolisen miljoonaa sairaaloissa annettavaa kuuria. Bakteerilääkkeillä monet taudit saadaan kuriin, mutta suolen bakteeristolle kaikki nämä lääkekuurit eivät kuitenkaan välttämättä ole hyväksi.

Penisilliiniä pidetään yhtenä ihmiskunnan tärkeimmistä keksinnöistä. On sanottu, että ihmisen odotettavissa oleva keskimääräinen elinikä on pidentynyt bakteerilääkkeiden käytön myötä kymmenellä vuodella. Vertailun vuoksi on hyvä tietää, että jos kaikki syövät parannettaisiin, odotettavissa oleva ikä pitenisä vain kahdella vuodella. Tämä on selitettävissä sillä, että mikrobilääkkeillä parannettavat bakteeri-infektiot ovat pääasiassa lasten tauteja, ja lasten pelastaminen lisää odotettavissa olevaa keski-ikää huomattavasti. Syövät taas ovat vanhempien ikäluokkien tauteja.

Bakteerilääkkeiden käytöllä on kuitenkin kaksi merkittävää haittaa. Toinen on lääke-resistenssin kehittyminen. On sanottu, että ihmelääkkeet ovat itse tuhoamassa ihmeen. Toinen, vasta viime vuosina vakavaksi nousut huoli koskee bakteerilääkkeen normaalille bakteeristolle aiheuttamia haittoja. Oikeanlaisella bakteeristolla on mitä ilmeisimmin merkittäviä terveyshyötyjä, joihin bakteerilääkkeiden käyttö voi vaikuttaa haitallisesti.

Kuva: iStock



## Onko bakteeristoni terve?

Useammin kuin kerran potilaani on kysynyt, onko hänen suolistonsa bakteeristo terve. Vaikea kysymys. Terveyden määrittelemisen on tunnetusti vaikeaa, ja suoliston bakteeriston osalta se on vielä tavallistakin hankalampaa. Käytössä ei ole mitään kliinistä tutkimusta, jolla suoliston bakteeriston koostumuksen voisi määrittää.

Aikuisten suolistosta löydettyistä 1 000–1 200:sta eri bakteerilajista (filytyypistä) kaikilla ihmisillä yleisesti esiintyviä lajeja on vain 160 lajia. Ihmisen suoliston bakteerilajisto on siis hyvin yksilöllinen. Peräti 80 % näistä on sellaisia, joita ei voida kasvattaa laboratoriossa. Bakteeristo on hyvin yksilöllinen, kuin sormenjälki. Vaikka identtisten kaksosten bakteeristot muistuttavat toisiaan enemmän kuin ei-identtisten sisarusien, ne eivät ole läheskään samanlaisia (Turnbaugh ym. 2009).

Koska suolen bakteereista suurin osa on anaerobisia, tutkimuksen tulokseen jopa ratkaisevasti vaikuttavia seikkoja on useita: näytteen ottotapa ja -kohta, minkälainen näyte otetaan ja miten se kuljetetaan analysoitavaksi. Näytteen laadun ja käsittelyn takia merkittävä osa bakteereista saattaa tuhoutua. Ulostenäyte ei todennäköisesti ole yhtä hyvä kuin suolen pinnalta otettu biopsianäyte.

Tekniikkaa suurempi ongelma on kuitenkin se, mitä **2453**

saatu tulos merkitsee. Vaikka teknisesti pystyisimmekin määrittämään potilaan suolen bakteeriston koostumuksen, emme tiedä, mitä sillä tiedolla tekisimme. Bakteeriston geenimassa eli metagenomi ilmoittaa vain bakteerien nimet, ei niiden toiminnallista aktiivisuutta. Tarvitsemme vielä runsaasti tarkempia bakteerien aineenvaihduntaan liittyviä tutkimuksia sekä kliinisiä potilastutkimuksia.

### Bakteeriston terveysvaikutukset

Koe-eläintutkimusten ja muutamien ihmisaineistoissa tehtyjen tutkimusten perusteella on ilmeistä, että bakteeristo vaikuttaa monien tautien syntyyn tai kulkuun. Tällaisia tauteja ja tiloja ovat lihavuus, tyypin I diabetes, metabolinen oireyhtymä ja tyypin II diabetes, Crohnin tauti, haavainen koliitti, keliakia, munuiskivitauti, suolistosyöpä, masennus, autismi, unettomuus ja MS-tauti. Lista on vaikuttava, mutta edelleenkin emme tiedä, miten näihin tauteihin tai niiden kehittymiseen voitaisiin bakteerien avulla vaikuttaa.

Ravinnolla on merkitystä bakteeriston koostumuksen kannalta. Se mitä syömme, toimii myös bakteerien ravintona ja vaikuttaa niiden aineenvaihduntaan. Laboratoriossa hyvinkin pienet määrät tiettyä sokeryhdistettä tai ravinnetta saavat jotkut bakteerit lisääntymään iloisesti. Kun samat aineet otetaan pois, bakteerin kasvu estyy. Enemmän kuin innolla odotan niitä tutkimuksia, joissa verrataan ravinnon muutosten vaikutusta bakteeriston koostumukseen.

Eniten bakteeristoon vaikuttavat bakteerilääkkeet (Dethlefsen ym. 2008). Yhden viikon kuurin vaikutus suolen bakteeristoon on joissain tutkimuksissa näkynyt vielä kolmen vuoden kuluttua. Oman tutkimuksemme mukaan viikon mittaisen klindamysiinihoidon jälkeen resistentit kolibakteerit säilyivät koehenkilöiden bakteeristossa kymmenen kuukauden ajan (Nyberg ym. 2007).

Lääkityksen aiheuttama tyhjiö täyttyy ulkopuolelta tulevilla, mahdollisesti jopa haitallisilla bakteereilla. Yhden kuurin jälkeen ihminen saattaa kolonisoitua hyvin pienillä määrillä ei-toivottuja bakteereita, jotka muutoin eivät sai-

si bakteeristossa tilaa. Helikobakteerin hädän aikana ilmaantuneet resistentit enterokokit pysyivät suolistossa ainakin kolmen vuoden ajan (Sjölund ym. 2003). Yksi lääkekuuri voi muuttaa suoliston bakteeristoa pitkäksi ajaksi.

Yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan nuorilla naisilla on jopa viisinkertainen riski saada virtsatieinfektio mihin tahansa vaivaan käytetyn mikrobilääkekuurin jälkeen. Riski ei kasva heti, vaan virtsatieinfektiot syntyvät vasta 2–4 viikon kuluttua mikrobilääkekuurista. Mikrobilääkkeet tuhoavat naisen välilihan bakteeristoa niin, että yhtä lailla normaalit bakteerit kuin taudinaiheuttajatkin vähenevät merkittävästi. Kun lääkekuuri päättyy, ensimmäisenä päätään nostavat taudinaiheuttajat, kuten virtsatieinfektioita aiheuttavat kolibakteerit, ovathan ne aikaisemminkin pärjänneet kilpailussa ihmisen normaaliin bakteeristoon kuuluvien bakteerien kanssa. Tässä tilanteessa ne aiheuttavat uuden infektiotaudin.

Toinen esimerkki mikrobilääkkeiden aiheuttaman normaalien bakteerien tuhoutumisen haitoista on lasten toistuva välikorvatulehdus (Roos ym. 2001). Ruotsalaisten tutkijoiden mukaan välikorvatulehduksen uusiutumista voidaan ehkäistä antamalla lapsille mikrobilääkekuurin jälkeen nenäsuihkeena normaaleja bakteereita (alfahemolyttisiä streptokokkeja). Tämä osoittaa epäsuorasti, että mikrobilääkkeen aiheuttama omien bakteerien tuhoutuminen altistaa uusille infektiolle, ellei bakteereita korvata.

Vielä ei tiedetä, onko bakteerilääkkeillä osuutta edellä lueteltujen bakteeristoon liitettyjen tautien puhkeamisessa. Epäsuoria viitteitä sen sijaan on. Crohnin tauti on lähes neljä kertaa yleisempi niillä pikkulapsilla, jotka ovat saaneet syntymänsä jälkeen enemmän kuin seitsemän bakteerilääkehoitoa (Virta ym. 2012). Syy saattaa olla siinä, että Crohnin taudissa immuunivastetta vaimentavan *Faecalibacterium prausnitzii* -bakteerin tiedetään vähentyneen (Sokol ym. 2008). *F. prausnitzii* on herkkä tavallisimmille bakteerilääkkeille. Lihavilla tämän saman bakteerin määrien tiedetään pienentyneen merkittävästi (Munukka ym. 2012). Bakteerilääkkeitä on käytetty rehun lisäaineena pitkään nostamaan eläinten



Kuva: Vastavalo / Annelli Pusa

painoa. Yhdysvalloissa merkittävä osa kaikista bakteerilääkkeistä annetaan eläimille rehun mukana infektion hoitoon tarkoitettuja määriä pienempinä annoksina.

On vielä epäselvää, mistä mikrobilääkkeiden vaikutus johtuu. Todennäköisesti bakteerilääkkeet muuttavat suoliston bakteeristoa niin, että se käyttää energiaa paremmin hyväksi. Mielenkiintoinen on myös tutkimus, jossa bakteerilääkehoidon todettiin lisäävän alle kuuden kuukauden ikäisten lasten painoa. Löydös ei ole uusi, sillä sama osoitettiin jo 1950-luvulla. Ei voi olla pohtimatta, olisiko bakteerilääkkeiden laaja käyttö osasyylinen lihavuusepidemiaan.

### **Onko bakteerilääkkeiden syöminen turhaa?**

Koska suurin osa bakteerilääkkeistä käytetään hengitystieinfektioihin avohoidossa, voidaan

hyvällä syyllä kysyä, onko lääkitys aina tarpeellista. Tähtisen ym. (2011) tutkimuksessa peräti puolet lumelääkkeellä hoidetuista välikorvatulehduksista parani; tutkimuspotilaat olivat iältään 6 kk – 3 v. Jos voisimme suunnata bakteerilääkityksen oikein, voisimme mahdollisesti vähentää näiden valmisteiden käyttöä avohoidossa jopa 30–50 %, mikä tarkoittaa miljoonaa, ehkä jopa puoltatoista miljoonaa kuuria. Tämä edellyttää kuitenkin kliinisen ja laboratoriodiagnostiikan merkittävää parantumista sekä suurta määrää tavallisimpien avohoidon infektioiden kliinisiä tutkimuksia. Kovin nopeasti bakteerilääkkeiden käyttöön ei siis ole odotettavissa muutoksia.

Bakteerilääkkeillä on valtava merkitys koko terveydenhuollolle. Kun ennen mikrobilääkkeiden aikaa alle 15-vuotiaiden kuolinsyistä neljä viidestä oli infektiota, 20 vuotta mikrobilääkkeiden käyttöönoton jälkeen neljä viidestä kuolinsyistä oli muita kuin infektio-

tauteja. Mikrobilääkkeet ovat tehneet mahdolliseksi koko lääketieteen suuntautumisen muiden kuin infektioautien torjuntaan. Valtavia resursseja on vapautunut muuhun tutkimukseen. Yhdysvaltain korkein lääkintäviranomainen Surgeon General William H. Stewart ylisti ihmiskunnan voittoa kongressin edessä vuonna 1969: ”It is time to close the book on infectious disease.” Vaikka lausuma oli virhearvio, bakteerilääkkeillä on ollut valtava vaikutus koko ihmiskuntaan.

Vasta nyt kun mikrobilääkkeet menettävät tehoaan resistenttien bakteerien levitessä, bakteriologinen tutkimus on jälleen nousemassa lääketieteen tärkeimpien tutkimusalojen joukkoon. Tämä ei koske vain infektioautien tutkimusta, vaan lähes kaikki lääketieteen erikoisalat ovat kiinnostuneita bakteerien osuudesta erilaisten tautien aiheuttajana tai niiden kehittymiseen myötävaikuttavana tekijänä. Samalla bakteerilääkkeiden vaikutus erityisesti suolen bakteeristoon on noussut tutkimuksen polttopisteeseen.

### Miten bakteeristo uusiutuu?

Valtamerissä on bakteereita 100 000 000 kertaa enemmän ( $13 \times 10^{28}$ ) kuin tähtiä tunnetussa universumissa. Joka päivä valtamerien bakteereista kuolee kolmasosa. Sama määrä bakteereita kuitenkin syntyy tilalle. Avoimia kysymyksiä ovat vielä, miten suoliston bak-

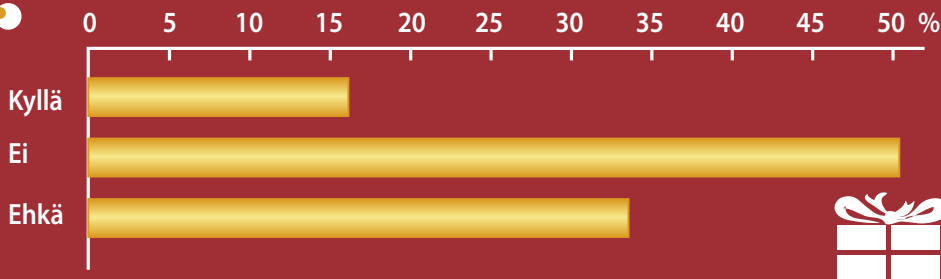
teeristo uusiutuu ja miten se muuttuu ihmisen elämän aikana.

Jo nyt kertynyt tieto antaa kuitenkin ajatuksia siitä, miten tulisi edetä. Varovaisuusperiaatteen mukaan ihmisen suoliston bakteeristo kuuluu suojeltavien ekologisten alueiden joukkoon. Terveellinen, runsaasti kasviksia sisältävä ravinto tuntuisi olevan hyväksi myös bakteeristolle. Bakteerilääkkeiden käyttö vaatii meiltä yhä enemmän kriittisyyttä. Avohoidon Käypä hoito -suositukset ovat tärkeitä toimintaamme suuntaavia ohjeita. Ilman bakteerilääkkeitä ei tulla toimeen, mutta kaikkien etu on niiden käytön ja samalla niistä seuraavien haittojen minimointi.

### Lisääntyminenkin kiinni bakteereista?

Bakteerien maailman ihmeellisyyksistä ihmeellisimpiin kuuluu ilmiö, joka selvisi banaanikärpäksillä tehdyssä tutkimuksessa. Ruoakseen siirappia saaneet kärpäset parittelevat toistensa kanssa ja tärkkelystä saaneet puolestaan keskenään (Sharon ym. 2010). Kun banaanikärpäksille annettiin mikrobilääkettä, parittelukumppanilla ei yllättäen enää ollutkaan väliä. Siirappia syöneet parittelivat tärkkelystä saaneiden kanssa ja päinvastoin. Ihminen ei ole banaanikärpänen, mutta tutkimustulos jää silti mietityttämään. Olisiko bakteereilla vaikutusta myös ihmisen lisääntymiseen? ■

### Lääkärin joulutesti: Nouseeko painosi joulunpyhinä?



#### KIRJALLISUUTTA

- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:2383–400.
- Munukka E, Wiklund P, Pekkala S, ym. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity* 2012;20:1082–7.
- Nyberg SD, Österblad M, Hakanen AJ, Huovinen P, Jalava J. Long-term antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from human intestinal microbiota after administration of clindamycin. *Scand J Infect Dis* 2007;39:514–20.
- Roos K, Håkansson EG, Holm S. Effect of recolonisation with “interfering” alfa streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children; randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:210–2.
- Sharon G, Segal D, Ringo JM, Hefetz A, Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Commensal bacteria play a role in mating preference of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:20051–6.
- Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, Blaser MJ, Engstrand L. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;139:483–7.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, ym. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731–6.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, ym. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480–5.
- Tähtinen P, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A Placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364:116–26.
- Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn’s disease – a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;175:775–84.

#### **PENTTI HUOVINEN, LKT, bakteeriopin professori, tutkimusprofessori**

Turun yliopisto, lääketieteellinen mikrobiologia ja immunologia

Kiinamyllynkatu 13

20520 Turku

ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, terveyden suojelun toimiala