

Ihmiselle infektoita aiheuttavien homesienten lääkeherkkyttä pitää seurata

## Sienilääkeresistenssi lisääntyy – syynä atsoleiden käyttö maataloudessa?

**H**ollantilaisen tutkimusryhmän The Lancet Infectious Diseases -lehdessä (Verweij ym. 2009) esittämä väite, että sienilääkeresistenssin lisääntymisen syynä on atsolifungisidien holtiton käyttö maataloudessa, on herättänyt kiihkeän keskustelun tehomatalouden moninaisista riskeistä. Euroopan unionin alueella atsoliyhdisteitä käytetään viinitiloilla, taimitarhoissa ja pelloilla miljoonia kiloja vuosittain homeiden torjuntaan. Homesienet ovat yleisiä maaperässä ja lämpimään vuodenaikaan myös ulkoilmassa. Peltojen ja puistojen läheisyydessä asuvien ylähengitystiet ovat usein kolonisoituneet erilaisilla ympäristöhomeilla. *Aspergillus*-homeet ovat opportunistisia patogeeneja, ja sairaalahoitossa olevan immunosuppressiopotilaan yleistyneen infektion lähde onkin usein omien hengitysteiden kolonisaatio (Ghannoum ym. 2010). Aiemmin yleiset, sairaalan sisäilmasta peräisin olevat inhalaatiotartunnat ovat selkeästi vähentyneet, kun *Aspergillus*-infektioille alttiiden potilaiden hoitoyksiköissä on alettu käyttää sisäilman HEPA-suodatusta (high efficiency particulate air filter).

Paul Verweijn ryhmä havaitsi, että hollantilaisairaaloissa jopa yli 90 % *Aspergillus fumigatus* -kantojen atsoliresistenssiä johtui aiemmin kuvaamattomasta *cyp51A*-mutaatiosta. Tällaista yhden resistenssimekanismin laajaa yleistymistä epidemiologisesti riippumattomien potilaiden keskuudessa ei voi selittää ainoastaan lääkehoidon provosoimalla resistenssillä, kuten ei myöskään atsoliresistenttien kantojen esiintymistä useilla atsolilääkkeille altistumattomilla potilailla. Potilaskantojen samanaikainen resistenssi maataloudessa käy-

tettyjä fungisideja kohtaan viittasi resistenssilähteeseen maataloudessa. Vuonna 2004 Hollannissa käytettiin 320 kertaa enemmän atsoleita tai atsolin kaltaisia fungisideja maataloudessa kuin *Aspergillus*-infektioiden hoitoon tarkoitettuja atsoleita lääketieteessä. Verweijn ryhmä on osoittanut potilasnäytteistä raporttoimiaan uusia *cyp51A*-mutaatioita myös valtaosasta homeista, jotka on eristetty hollantilaisista ympäristönäytteistä (Verweij ym. 2009a).

Hollantilaisaineistossa todettu mutaatio johtui aminohapon vaihtumisesta *cyp51A*-geenissä ja ”tandem repeat” -jaksoista geenipromoottorissa. *A. fumigatus* -kantojen resistenssi yleensä kuitenkin johtuu erilaisista yksittäisistä *cyp51A*-pistemutaatioista. David Denningin ryhmän 30 potilaan englantilaisaineistossa *A. fumigatus* -kantojen atsoliresistenssi johtui 18 erilaisesta *cyp51A*-pistemutaatiosta (Howard ym. 2009). Hollannissa yleinen mutaatio todettiin vain muutamalla kannalla. Tässä aineistossa resistenssi näytti liittyvän atsolilääkehoitoon, koska vain yksi 14 potilaasta ei ollut saanut homesieniin suunnattua atsolisienilääkettä (itrakonatsolia tai vorikonatsolia) ennen resistentin kannan eristämistä. Pohjoisenglantilaisessa aineistossa atsoliresistenssiä ei esiintynyt *A. fumigatus* -kannoilla vielä viisi vuotta sitten, mutta vuonna 2007 ilmaantuvuus oli jo 17 %. Kehitys Hollannissa on 2000-luvulla ollut hyvin samansuuntaista (Verweij ym. 2009).

Saksalaisen Frank-Michael Müllerin ryhmä julkaisi samankaltaisia tuloksia hiivoista jo muutama vuosi aiemmin (Müller ym. 2007). Ryhmä tutki useita ympäristöstä – erityisesti

viinitiloilta – eristettyjä *Candida*-lajeja ja tote- si niiden herkkyysprofiilien korreloivan HIV- potilailta eristettyjen atsoliresistenttien *Cand- ida albicans* -lajien herkkyysprofiilien kanssa, mukaan luettuina atsolifungisidien herkkyys- profiilit. Samat *Candida*-lajit eivät kuitenkaan infektoi ihmistä ja esimerkiksi viiniköynnöstä. Niinpä kyseessä tuskin on atsoliresistentin hiivan siirtyminen luonnosta ihmiseen kuten *Aspergillus*-homeiden tapauksessa vaan en- nemmin samanlainen rinnakkainen kehitys eri *Candida*-lajeilla atsolilääkityksen ja atsolif- ungisidien käytön aikana. Resisenssimeka- nismeja ei tutkimuksessa kuitenkaan selvitetty tarkasti.

Atsoliyhdisteiden käytöstä maataloudessa on kiistelty pitkään. Vuonna 2002 Euroopan komission asiantuntijapaneeli päätyi silloin olemassa olleen näytön perusteella lausumaan, että ihmiselle merkittävä resistenssiriski on pieni. Uutta näyttöä on kuitenkin sittemmin kertynyt, ja asia tulee arvioitavaksi uudelleen. Päätöksellä tulee olemaan huomattavia talou- dellisia vaikutuksia Euroopan maatalouteen, ja näytönaste tullaan arvioimaan tarkkaan. On mahdollista, että atsoleiden käyttö ma- taloudessa vähenee vasta, kun niiden teho kasvipatogeeneihin heikkenee riittävästi. Vali- tettavasti luotettavia tilastoja atsolifungisidien käytöstä Suomessa ei ole. Toisaalta potilas- näytteistä eristettyjen *Aspergillus*-lajien atsolif- ungisidien resistenssi on ollut Suomessa melko harvinais- ta, minkä vuoksi resistenssimekanismeja ei ole tarkemmin tutkittu. Atsoliresistenssin mah- dollisuus on kuitenkin syytä pitää mielessä, koska ilmaston muuttuminen kosteammaksi ja lämpimämmäksi voi lyhyelläkin aikavälillä

lisätä fungisidien käyttöä Suomen maatalo- uudessa. Väestön liikkuvuuden ja matkailun kautta osa potilaistamme voi myös olla koloni- soitunut ei-kotoperäisellä *Aspergillus*-kannalla. On ilmeistä, että ihmiselle infektoita aiheut- tavien homesientien lääkeherkkyttä pitää seu- rata tarkkaan koko Euroopan unionin alueella, myös Suomessa. ■

### KIRJALLISUUTTA

- Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, ym. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog* 2010;8:e1000713.
- Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, ym. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1068–76.
- Müller FM, Staudigel A, Salvenmoser S, Tredup A, Miltenberger R, Herrmann JV. Cross-resistance to medical and agricultural azole drugs in yeasts from the oropharynx of human immunodeficiency virus patients and from environmental Bavarian vine grapes. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3014–6.
- Verweij PE, Howard SJ, Melchers WJ, Denning DW. Azole-resistance in *Aspergillus*: proposed nomenclature and break-points. *Drug Resist Updat* 2009a;12:141–7.
- Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect Dis* 2009(b);9:789–95.



**RIINA RICHARDSON, dosentti, erikoishammaslääkäri**  
School of Translational Medicine,  
University of Manchester ja University  
Hospital of South Manchester  
Southmoor Road Manchester,  
M23 9LT UK ja  
HYKS:n kirurginen sairaala, suu- ja  
leukasairaudet

### SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.