

# Selektiivinen mahasuolikanavan dekontaminaatio (SDD) tehohoidon infektiokomplikaatioiden estossa

Anssi Perälä

Sairaalahoitoon aikana saatu infektio on merkittävä tehohoitopotilaiden kuolleisuutta lisäävä tekijä. Yleisin tehohoitokuolleisuutta aiheuttava infektio on hengityslaittehoitoisen potilaan keuhkokuume (Ventilator Associated Pneumonia, VAP). VAP:n insidenssin arvioidaan olevan 1,5–3,0 % hengityslaittehoitopäivää kohti. VAP:iin sairastuneista potilaista jopa 30 % kuolee. VAP ja muut tehohoidon aikana ilmaantuvat infektiot aiheuttavat huomattavia kustannuksia pitkittyneiden hoitajaksojen vuoksi.

**T**ehohoitopotilaan sairaalainfektioista suuri osa on tehohoidon aikana suuhun ja mahasuolikanavaan kolonisoituneiden ja aspiroitujen patogeenien aiheuttamia. Aikaisessa vaiheessa ilmaantuvien infektioiden taustalla ovat ennen sairaalaan tuloa saadut tartunnat, tavallisina aiheuttajina *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae*<sup>1,2</sup>. Tehohoidon pitkittyessä alkaa ilmaantua sairaalassa saatujen usein antibiooteille resistenttien patogeenien aiheuttamia infektiota. Myöhäisten infektioiden tyypillisiä aiheuttajia ovat gram-negatiiviset aerobiset sauvabakteerit kuten *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakteerit, akinetobakteerit sekä sienistä *Candida albicans*<sup>1,2,3</sup>. Mahasuolikanavaan kolonisoituneiden patogeenien aspiroimista on pyritty ehkäisemään mm. sängyn pääpuolta kohottamalla ja subglottisella imulla<sup>4</sup>. Mahan pH estää osaltaan gi-kanavan kolonisaatiota, ja niinpä stressiulkuksen estossa on kokeiltu matalan pH:n säilyttävää sukralfaattia H<sub>2</sub>-salpaajan tai protonipumppuinhiihtorin sijaan. Mainituilla keinoilla on osoitettu voitavan vaikuttaa tehohoitoinfektioiden esiintyvyyteen, mutta näyttö kuolleisuuden vähentämisestä puuttuu.

## SDD-hoidon perusteet

Selektiivinen mahasuolikanavan dekontaminaatio

(Selective Digestive Decontamination, SDD) esitettiin ensi kerran jo vuonna 1984. SDD-hoidon tavoitteena on estää mahasuolikanavan kolonisoituminen erityisesti gram-negatiivisilla aerobisilla bakteereilla häiritsemättä suoliston anaerobista normaaliflooraa. Tyypillinen SDD-hoito koostuu kahdesta komponentista: tehohoidon ajan suuhun sekä nenämahaletkun kautta mahaan annosteltavasta antimikrobipastasta ja neljänä ensimmäisenä hoitopäivänä annettavasta suonensisäisestä antibiootista<sup>5,6</sup>. Antimikrobipasta sisältää yleensä tobramysiiniä, polymiksiini E:tä ja amfoterisiini B:tä, jotka eivät imeydy mahasuolikanavasta. Suonensisäisellä antibiootilla, yleensä kefotaksiimilla, pyritään estämään tehohoidon alkuvaiheessa ilmaantuvat infektiot. SDD-hoidon tehoa seurataan vähintään kahdesti viikossa nielusta ja peräsuolesta otetuilla viljelynäytteillä. Patogeenien siirtyminen potilaasta toiseen estetään ylläpitämällä korkeaa hygienian tasoa.

## SDD-hoidon vaikuttavuus

Amsterdamin yliopiston Academisch Medisch Centrumin (AMC) tutkimusryhmä esitti hyvin suunnitellun ja toteutetun SDD:ta käsittelevän tutkimuksensa tulokset syyskuussa 2003 Lancetissa<sup>6</sup>. Sairaalan teho-osasto käsitti tutkimusajankohtana kaksi fyysisesti erillistä osastokokonaisuutta, joilla kum-

mallakin hoidettiin niin operatiivisia kuin nonoperatiivisiakin potilaita. Prospektiivinen ja satunnaisesti tutkimus toteutettiin siten, että yhdellä osastolla kaikki potilaat, joilla ei ollut kontraindikatioita käytetyille lääkkeille, hoidettiin SDD-protokollan mukaisesti. Toisen osaston potilaat toimivat verrokkeina saaden antibiootteja tarvittaessa infektioihin. Tehohoidosta vastasivat kummallakin osastolla samat lääkärit, mutta ristiin kolonisaation riskin vähentämiseksi hoitohenkilökunta ei vaihtunut osastolta toiselle seuranta-aikana. Perushygienian taso oli korkea, mm. potilaiden suut huuhdeltiin neljästi päivässä ja hampaat harjattiin kahdesti päivässä. Enteraalinen ravitseminen aloitettiin joko ensimmäisenä tai toisena hoitopäivänä.

Kummankin osaston potilaita seurattiin vähintään kahdesti viikossa otetuilla viljelynäytteillä (nielu, rektum, yskökset) resistenssimäärityksineen. Potilaita otettiin mahdollisuuksien mukaan viljelynäytteet viikko teho-osastolta pääsyn jälkeen. Osastojen mikrobiflooraa seurattiin kahden viikon välein tutkimuksen ajan (27 kuukautta) huuhtelultaista otetuilla viljelynäytteillä.

Päätetapahtumina olivat kuolema ja potilaissa tai ympäristössä todettu resistentin bakteerin kolonisaatio. VAP:ia ei valittu päätetapahtumaksi, koska pneumonian hoitoon johtava diagnoosi perustui yleensä kliiniseen arvioon, eikä bronkoskopiattisesti otettu rutiinisti harjanäytteitä (PBS) tai lavaationäytteitä (BAL). 40 kuukautta kestäneen rekrytointivaiheen aikana hoidettiin teho-osastolla 1090 tutkimukseen kelpavaa potilasta, jotka kaikki hoidettiin osastojen hoitoprotokollan mukaisesti. Lopulliseen analyysiin saatiin 934 potilasta, loput joko kieltäytyivät osallistumasta tai lupaa osallistumiseen ei jostain syystä saatu. SDD-ryhmä (n=466) ja kontrolliryhmä (n=468) olivat toisiaan vastaavia keskimääräisellä APACHE II -pistesummalla (molemmilla 18,7) ja SAPS II -pistesummalla (41,0/41,5) mitattuna. Ryhmissä oli toisiaan vastaavasti niin akuutteja kirurgisia, elektiivisiä kirurgisia kuin nonoperatiivisiakin potilaita tavanomaisen jakamattoman teho-osaston tapaan. SDD-ryhmän potilaita menehtyi tehohoidon aikana 69 (15 %), kun taas kontrolliryhmässä kuoli 107 (23 %). Ero oli merkitsevä (p=0,002). Myös sairaalakuolleisuuksissa oli merkitsevä ero (113/146 [24 % /31 %], p=0,02).

SDD-hoidon vaikuttavuutta käsittelevä Cochrane-katsaus päättyi samansuuntaiseen tulokseen. 17 työtä (4295 potilasta) tarkastelleessa meta-analyysissä<sup>7</sup> edellä kuvatun kaltaisella SDD:lla respiratoristen infektioiden esiintyvyys ja kuolleisuus vähenivät merkitsevästi. Hoidetuilla potilailla kuoleman-

riski oli kontrollipotilaiden kuolemanriskiin nähden 0,78 (95 %:n luottamusväli 0,68–0,89). Keskimäärin viidelle potilaalle annettulla SDD-hoidolla voitiin estää yksi respiratorinen infektio, ja hoitamalla keskimäärin 21 potilasta estettiin yksi kuolema. Epäselvää on, mikä osuus SDD:n vaikuttavuudesta johtuu hoidon alussa annostellusta suonensisäisestä antibiootista, ja mikä topikaalisesti annosteltavasta lääkityksestä. Suonensisäisen antibioottihoidon tärkeyttä kuvastaa se, että pelkällä topikaalisella hoidolla voidaan vähentää hengitystieinfektioiden esiintyvyyttä, mutta ei kuolleisuutta<sup>7</sup>.

## SDD ja antibioottiresistenssi

Antibioottien jatkuvalla käytöllä on väistämättömiä vaikutuksia (hoito)ympäristön mikrobiflooraan. Teho-osastojen ja muiden runsaasti antibiootteja käytävien hoitoyksiköiden (elinsiirto- tai syöpäpotilaita hoitavat osastot) tiedetään toimivan resistenttien bakteerien syntysijoina. Antibioottien kierrätystä tutkimissa töissä on todettu, että resistenssi käytetyille antibiootille voi kehittyä hyvinkin lyhyessä ajassa<sup>8</sup>. Perinteinen ratkaisu resistenssiongelmaan on antibioottien harkinnanvarainen ja rajoitettu käyttö, toisin sanoen antibiootteja käytetään vain todettujen tautien hoitoon. Tätä taustaa vasten on pidetty arveluttavana, että SDD-hoidossa annetaan antibiootteja kaikille tehohoitopotilaille. Lisääntyneen antibioottien käytön on arveltu väistämättä lisäävän mikrobien antibioottiresistenssiä. On jopa epäilty, että pitemmällä tähtäimellä lisääntynyt antibioottien käyttö lisää kokonaiskuolleisuutta ja hoidon kustannuksia<sup>8</sup>.

Edellä referoidussa hollantilaisessa tutkimuksessa keftatsidiimille, siprofloksasiinille, imipenemille, polymyksiini E:lle tai tobramysiinille resistenttien gram-negatiivisten bakteerien kolonisaatiota esiintyi 16 %:lla SDD-ryhmän potilaista, sen sijaan kontrolliryhmässä kolonisoituneita oli 26 % (Riskisuhde 0,61, 95 % luottamusväli 0,46–0,81)<sup>6</sup>. Vankomysiinille resistenttejä enterokokkeja esiintyi molemmissa ryhmissä 1 %, eikä kummassakaan ryhmässä todettu MRSA:ta. Kontrolliosaston huuhtelultaista viljeltiin merkitsevästi enemmän keftatsidiimille resistenttejä enterobakteereita, sen sijaan SDD-osastolla todettiin enemmän tobramysiinille resistenttiä *Pseudomonas aeruginosa*a. Siprofloksasiinille resistenttejä pseudomonaksia ja enterobakteereita todettiin taas enemmän kontrolliosastolla, mutta ero ei ollut merkitsevä. Tulokset viittaavat siihen, että kaikkein synkimmät arviot SDD-hoidon aikana kehittyvästä resistenssiongelmaista ovat turhia. 27 kuu-

kauden seurannan perusteella ei tietenkään voida vetää johtopäätöksiä resistenssitilanteen kehittymisestä pitkään SDD:tä käyttäessä.

Konservatiivisesta antibioottipolitiikastaan tunnetussa Alankomaissa tehdyn tutkimuksen tulokset tekee suomalaisittain erityisen mielenkiintoiseksi maidemme samankaltainen ja moneen muuhun Euroopan maahan nähden hyvä resistenssitilanne. European Antimicrobial Resistance Surveillance Systemin (EARSS) Euroopan antimikrobiresistenssirekisterin mukaan vuosina 1999–2003 niin Suomessa kuin Alankomaissa esimerkiksi *St. aureus*ista oli metisilliinille resistenttejä  $\leq 1$  % ja enterokokkien vankomysiiniresistenssi oli harvinaista<sup>9</sup>.

## SDD ja kustannukset

Tehohoidon aikana saatujen infektioiden hoito on yleensä kallista niin hoitoon käytettävien suonensisäisten antibioottien kuin pitkittyneen tehohoidonkin vuoksi. On arvioitu, että keskimääräinen hoitokustannus todettua VAP:ia kohti on 3000–5000 \$<sup>1</sup>, ja tehohoito pitkittyy 5–13 vuorokautta<sup>10</sup>. SDD-hoito, joka koostuu patenttivapaista ja hinnaltaan edullisista lääkkeistä, maksaa antibioottipastan osalta 5,60 €/potilas/vrk<sup>5</sup>. 15 vuorokauden hoidon ja tarvittavien viljelynäytteiden hinnaksi on arvioitu 320,80 €<sup>5</sup>. Edellä kuvatussa tutkimuksessa SDD-osaston antibioottikustannukset olivat 11 % vertailuosaston vastaavia alhaisempia<sup>6</sup>. Syynä tähän oli vähäisempi sienilääkkeiden ja gram-negatiivisten bakteereiden hoitoon käytettävien antibioottien kuten siprofloksasiinin, keftatsidiimin ja imipeneemin tarve. Vaikuttaa siis todennäköiseltä, että SDD-hoidolla voitaisiin vähentää mortaliteetin ohella myös tehohoidon kustannuksia.

## Lopuksi

Parikymmentä vuotta sitten nykymuotoisena esitellystä SDD:sta ei ole tullut vakiintunutta teho-

hoitokäytäntöä, vaikka näyttö sen vaikuttavuudesta on parempi kuin joidenkin tehohoidossa yleisesti käytössä olevien hoitojen. Olemassa olevaan näyttöön perustuen SDD vaikuttaa lupaavalta ja kustannustehokkaalta tehohoitopotilaiden infektioiden estossa. SDD:n käytön aiheuttamia pitkäaikaisvaikutuksia mikrobien antibioottiresistenssiin ei vielä tiedetä, mutta resistenssiin liittyvät ongelmat ovat mahdollisesti aiemmin oletettua vähäisempiä. □

### Kirjallisuusviitteet:

- Collard HR, Saint S. Chapter 17. Prevention of ventilator-associated pneumonia. Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrq.gov>. 09.03.2005.
- Stiefel U, Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep*. 2004; 6: 420–425.
- Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA ym. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 382–388.
- Dodek P, Keenan S, Cook D ym. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 305–313.
- Van Saene HK, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level I truth. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 677–690.
- De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L ym. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 1011–1016.
- Liberati A, D'Amico R, Pifferi ym. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004, Issue 1. Art No.: CD000022.pub2.
- Kollef MH. Selective digestive decontamination should not be routinely employed. *Chest* 2003; 123: 464S–468S.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System. <http://www.earss.rivm.nl>. 13.03.2005.

---

Anssi Perälä

LL, sisätauteihin erikoistuva lääkäri

Sisätautien klinikka, KYS

[anssi.perala@kuh.fi](mailto:anssi.perala@kuh.fi)