

MDR-TUBERKULOOSIN UUDET LÄÄKEHOIDOT

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Alisa Kontturi

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos, keuhkosairaudet

Helmikuu 2023

Itä-Suomen Yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Kontturi, Alisa: MDR-tuberkuloosin uudet lääkehoidot-systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetutkielma, 99 sivua, 14 liitettä (32 sivua)

Ohjaajat: LT Riitta-Liisa Patovirta, LT, professori Heikki Koskela

Helmikuu 2023

Asiasanat: tuberkuloosi, lääkeresistenssi, systemaattiset kirjallisuuskatsaukset, antibiootit

Tuberkuloosi on *Mycobacterium tuberculosis* aiheuttama yleisvaarallinen yleisimmin hengitysteitä affisioiva tartuntatauti. Lääkehoidon kehityksestä ja hoitotulosten parantumisesta huolimatta tuberkuloosi on edelleen yksi kymmenestä yleisimmästä kuolinsyystä maailmalla ja toiseksi yleisin kuolleisuutta aiheuttava infektioauti. Yksi suurimmista haasteista tuberkuloosin hoidossa on sen kyky kehittää herkästi resistenssiä hoidossa käytettyjä antibiootteja vastaan. MDR-tuberkuloosi, tuberkuloosibakteerikanta, joka on resistentti kahdelle tehokkaimmalle tuberkuloosilääkkeelle isoniatsidille ja rifampisiinille, on yksi tärkeimmistä esteistä maailmanlaajuisen tuberkuloosipandemian ratkaisemiseksi.

WHO julkaisi vuonna 2019 uuden lääkeainesuosituksen MDR-tuberkuloosin hoidosta. Suositus perustui meta-analyysiin, jossa suurin osa käytetyistä tutkimuksista oli luonteeltaan observatorisia, mikä vähensi suosituksen luotettavuutta. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli löytää kontrolloituja alkuperäistutkimuksia WHO:n suosittelemien lääkeaineiden tehosta MDR-tuberkuloosin hoidossa. Tutkielmassa etsittiin tutkimuksia, joiden tutkimusasetelmassa tarkasteltiin lääkeaineen käytön vaikutusta potilaiden kuolleisuuteen ja negatiivisen viljelytuloksen saamiseen. Aineistoa haettiin strukturoidulla kirjallisuushaulla PubMed- ja Scopus-tietokannoista 11/2021–4/2022 välisenä aikana. Strukturoitu kirjallisuushaku tuotti yhteensä 1635 tulosta, joista 22 artikkelia valittiin tutkielmaan. Strukturoidun kirjallisuushaun jälkeen aineistoa täydennettiin vapaalla haulla, jonka perusteella löydettiin vielä 16 tutkielmaan sopivaa artikkelia. Luotettavuusarvion jälkeen osa artikkeleista karsiutui ja yhteensä 30 tutkimuksesta päädyttiin tekemään johtopäätöksiä.

Tutkielmassa saatiin selville, että levofloksasiinin, moksifloksasiinin, bedakiliinin, linetsolidin, klofatsimiinin, sykloseriinin tai terizidonin käyttö saattoi parantaa hoitotuloksia ja levofloksasiinin, moksifloksasiinin tai bedakiliinin käyttö vähentää kuolleisuutta lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla. Suurin osa löydetyistä tutkimuksista oli kuitenkin kohorttitutkimuksia, jonka vuoksi tuloksia tulee arvioida kriittisesti. Muista suosituksen lääkeaineista löydettiin joko liian vähän tai liian ristiriitaisia tuloksia, minkä vuoksi luotettavaa arviota näiden lääkeaineiden tehosta MDR-tuberkuloosin hoidossa ei voitu tehdä. Huomionarvoista on, että osasta WHO:n suosittelemista lääkeaineista kuten protionamidista, etionamidista tai streptomysiinistä ei löydetty yhtään tuoretta tutkimusta aiheesta. Sen lisäksi, että nyt käytössä olevista MDR-tuberkuloosilääkkeistä tarvitaan enemmän uusia satunnaistettuja plasebokontrolloituja tutkimuksia, tulisi tutkimuksia kohdentaa myös uusiin mahdollisiin tuberkuloosin lääkehoitoihin.

University Of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Kontturi, Alisa: New medical treatments for MDR-tuberculosis – a systematic literature review

Thesis, 99 pages, 14 appendixes (32 pages)

Tutors: Riitta-Liisa Patovirta PhD, Heikki Koskela PhD, professor

February 2023

Keywords: tuberculosis, drug resistance, systematic reviews, antibiotics

Tuberculosis is universally dangerous infectious disease most commonly affecting the respiratory tract caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Regardless of the development of drug treatment and treatment results, tuberculosis still remains one of the ten most common causes of death in the world and the second most common infectious disease causing mortality. One of the biggest challenges in the treatment of tuberculosis is its ability to quickly develop resistance to the antibiotics used in the treatment. MDR-tuberculosis, a strain of tuberculosis bacteria, that is resistant to the two most effective tuberculosis drugs, isoniazid and rifampicin, is one of the most crucial obstacles to solving the tuberculosis pandemic.

In 2019, WHO published a new drug recommendation for the treatment of MDR tuberculosis. The recommendation was based on a meta-analysis, where most of the studies used were observational in nature, which reduced the reliability of the recommendation. The purpose of this systematic review was to find controlled original studies on the efficacy of WHO-recommended drugs in the treatment of MDR-tuberculosis. The purpose was to find studies, which researched the drugs effect on patient mortality and getting a negative culture result. The material was searched using a structured literature search from the PubMed and Scopus databases between 11/2021 and 4/2022. Based on the structured literature search, a total of 1635 results were found, of which 22 articles were selected for this research. After the structured literature search the material was supplemented with a free search, after which another 16 suitable articles were found for the thesis. After the reliability assessment, some of the articles were eliminated and a total of 30 studies were selected for final evaluation.

The study found out that the use of levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, cycloserine and terizidone might improve treatment results and the use of levofloxacin, moxifloxacin or bedaquiline might reduce mortality in patients with drug-resistant tuberculosis. However, most of the studies found were cohort studies, which is why the results should be viewed critically. Too few or too contradictory results were found from other WHO-recommended drugs, which is why reliable assessment of the effectiveness of these drugs in the treatment of MDR-tuberculosis cannot be made. It is noteworthy that from some of the drugs recommended by WHO, such as prothionamide, ethionamide or streptomycin, recent studies couldn't be found. In addition, that more randomized placebo-controlled studies are needed on the currently used MDR tuberculosis drugs, studies should also be focused on new possible drug treatments for tuberculosis.

LYHENTEET

| | |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aHR | Korjattu riskitiheyksien suhde (engl. adjusted Hazard Ratio) |
| aOR | Korjattu ristitulosuhte (engl. adjusted Odds Ratio) |
| aRR | Korjattu riskisuhde (engl. adjusted Risk Ratio) |
| BMI | Painoindeksi (engl. Body Mass Index) |
| BCG | Bacillus Calmette–Guérin |
| CDC | Yhdysvaltain tautikeskus (engl. Centers for Disease Control and Prevention) |
| CI | Luottamusväli (engl. Confidence Interval) |
| DNA | Deoksiribonukleiinihappo (engl. Deoxyribonucleic acid) |
| ECDC | Euroopan tautienehkäisy- ja -valvontakeskus (engl. European Centre for Disease Prevention and Control) |
| EEA | Euroopan talousalue (engl. European Economic Area) |
| EKG | Elektrokardiogrammi |
| EMA | Euroopan lääkevirasto (engl. European Medicines Agency) |
| EU | Euroopan Unioni (engl. European Union) |
| FDA | Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (engl. Food and Drug Administration) |
| GABA | Gamma-aminovoihappo (engl. Gamma-aminobutyric acid) |
| HIV | Ihmisen immuunikatovirus (engl. Human Immunodeficiency Virus) |
| HOTUS | Hoitotyön tutkimussäätiö |
| HRCT | Ohutleiketietokonetomografia (engl. High-resolution computed tomography) |
| IGRA | Gammainterferonin tuottoon perustuva testi (engl. Interferon Gamma Release Assay) |
| JBI | Joanna Briggs Instituutti (engl. Joanna Briggs Institute) |

| | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M. | Mykobakteeri (engl. <i>Mycobacterium</i>) |
| MDR | Monilääkeresistentti (engl. Multidrug-Resistant) |
| MeSH | Lääketieteellinen asiasanasto (engl. Medical Subject Headings) |
| MRSA | Metisilliiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i> |
| PBP | Penisilliiniä sitova proteiini (engl. Penicillin-binding protein) |
| PICO | Potilaat, Interventio, vertailutoimenpide, mitattava tulos (engl. Patients, Intervention, Control, Outcome) |
| RCT | Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (engl. Randomized Controlled Trial) |
| RNA | Ribonukleiinihappo (engl. Ribonucleic acid) |
| RR | Rifampisiiniresistentti (engl. Rifampicin-Resistant) |
| SSRI | Selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä (engl. Selective serotonin reuptake inhibitor) |
| THL | Terveyden ja hyvinvoinnin laitos |
| TMLE | Kohdennettu maksimaalinen todennäköisysestimointi (engl. Targeted Maximum Likelihood Estimation) |
| WGND | Uusien tuberkuloosilääkkeiden työryhmä (engl. Working Group on New TB Drugs) |
| WGS | Koko genomin sekvensointi (engl. Whole Genome Sequencing) |
| WHO | Maailman terveysjärjestö (engl. World Health Organization) |
| XDR | Erittäin laajasti lääkeresistentti (engl. Extensively drug-resistant) |

SISÄLTÖ

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1 Johdanto..... | 1 |
| 2 MDR-tuberkuloosi | 3 |
| 2.1 Määritelmä ja epidemiologia | 3 |
| 2.2 Etiologia ja patogeneesi..... | 3 |
| 2.3 Resistenssin kehittyminen | 5 |
| 2.4 Oireet ja löydökset | 6 |
| 2.5 Diagnostiikka..... | 7 |
| 2.6 Hoidon toteutus WHO:n uusien ohjeiden mukaan | 10 |
| 2.7 Ennuste | 13 |
| 2.8 BCG-rokote | 13 |
| 2.9 XDR-tuberkuloosi..... | 14 |
| 3 Tutkimuksen tavoitteet..... | 15 |
| 4 Aineisto ja tutkimusmenetelmät..... | 16 |
| 4.1 Systemaattinen kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä | 16 |
| 4.2 Tutkimuksen toteutus..... | 20 |
| 4.2.1 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit..... | 20 |
| 4.2.2 Kirjallisuushaku ja sen tulokset..... | 21 |
| 5 Lääkeaineet ja kirjallisuuskatsauksen tulokset..... | 24 |
| 5.1 Ryhmän A lääkkeet..... | 24 |
| 5.1.1 Levofloksasiini ja moksifloksasiini | 24 |
| 5.1.2 Bedakiliini | 28 |
| 5.1.3 Linetsolidi | 35 |
| 5.2 Ryhmän B lääkkeet..... | 39 |
| 5.2.1 Klofatsimiini..... | 39 |
| 5.2.2 Sykloseriini ja terizidoni..... | 44 |
| 5.3 Ryhmän C lääkkeet..... | 47 |
| 5.3.1 Etambutoli | 47 |
| 5.3.2 Delamanidi | 48 |
| 5.3.3 Pyratsiiniamidi | 53 |
| 5.3.4 Imipeneemi ja meropeneemi | 56 |
| 5.3.5 Amikasiini ja streptomysiini | 59 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.6 Etionamidi ja protionamidi | 60 |
| 5.3.7 P-aminosalisylaatti | 62 |
| 6 Uusia potentiaalisia tuberkuloosilääkkeitä..... | 64 |
| 6.1 Tuberkuloosilääkkeiden kehityspotki 2023 | 64 |
| 6.2 Haasteet lääkeainekehityksessä | 68 |
| 7 Pohdinta..... | 70 |
| 7.1 Tutkimusten luotettavuuden arviointi..... | 70 |
| 7.2 Tulosten tulkinta ja vertailu aiempiin tutkimuksiin | 81 |
| 7.3 Tutkimusmenetelmän luotettavuus | 84 |
| 7.4 Johtopäätökset ja jatkotutkimukset..... | 87 |
| 8 Lähdeluettelo | 89 |

LIITTEET

LIITE 1. Hakulauseet ja haun tulokset

LIITE 2. Artikkelit: levofloksasiini ja moksifloksasiini

LIITE 3. Artikkelit: bedakiliini

LIITE 4. Artikkelit: linetsolidi

LIITE 5. Artikkelit: klofatsimiini

LIITE 6. Artikkelit: sykloseriini ja terizidoni

LIITE 7. Artikkelit: etambutoli

LIITE 8. Artikkelit: delamanidi

LIITE 9. Artikkelit: pyrasiiniamidi

LIITE 10. Artikkelit: imipeneemi ja meropeneemi

LIITE 11. Artikkelit: amikasiini ja streptomysiini

LIITE 12. Artikkelit: p-aminosalisylaatti

LIITE 13. Laadunarviointi RCT-tutkimuksille JBI-kriteerien mukaan

LIITE 14. Laadunarviointi kohorttitutkimuksille JBI-kriteerien mukaan

1 Johdanto

Tuberkuloosi on *Mycobacterium tuberculosis* aiheuttama useita vuosituhansia vanha yleisvaarallinen tartuntatauti, joka on lääkehoidon kehityksestä huolimatta säilyttänyt asemansa yhtenä kymmenestä yleisimmästä kuolinsyystä (THL 2020, WHO 2020a). WHO:n vuonna 2015 asettamien tavoitteiden mukaan tuberkuloosin ilmaantuvuus tulisi vähentyä 90 % ja tuberkuloosin aiheuttama kuolleisuus 95 % vuoteen 2035 mennessä (WHO 2015). Vaikka tuberkuloosin ilmaantuvuus ja kuolleisuus ovatkin olleet viime vuosikymmeninä laskusuuntaisia, on WHO:n asettamien tavoitteiden saavuttamiseen vielä paljon matkaa (WHO 2020a).

Tuberkuloosin lääkehoidossa tapahtui merkittäviä käännteitä 1950-luvulta lähtien, kun alkuun streptomysiinillä ja p-aminosalisylaatilla sekä myöhemmin isoniatsidilla, pyratsiiniamidilla, sykloseriinillä, etionamidilla, etambutolilla ja rifampisiinilla huomattiin olevan antituberkuloottisia vaikutuksia (Mitchison 2005, Chakraborty ym. 2015). Tätä ennen tuberkuloosin hoito perustui oireenmukaiseen hoitoon tuberkuloosiparantoloissa sekä keuhkojen kollapsihoitoihin. Kollapsihoitoilla pyrittiin saamaan keuhkojen infektoitunut osa kasaan, mikä vähensi happipitoisen ilman määrää ja siten aerobisten tuberkuloosibakteerien leviämistä (Mitchison 2005, Corbetta ym. 2016). Lääkehoidon kehityksen myötä tuberkuloosi muuttui taudista, jolla oli 50 % kuolleisuus, parannettavissa olevaksi sairaudeksi (Mitchison 2005). Nykyinen tuberkuloosin lääkehoito on pysynyt samana usean vuosikymmenen ajan. Se koostuu kahden kuukauden mittaisesta hoidosta isoniatsidilla, rifampisiinilla, etambutolilla ja pyratsiiniamidilla sekä sen jälkeisestä neljän kuukauden jatkohoitojaksosta isoniatsidilla ja rifampisiinilla (THL 2020).

Tuberkuloosin lääkekehitystä on kuitenkin sen varhaisista vaiheista lähtien varjostanut tieto tuberkuloosibakteerin kyvystä kehittää resistenssiä hoidossa käytettyjä antibiootteja vastaan (Mitchison 2005). Lääkeresistenssin kehittymistä lisää tuberkuloosi-infektion hoito monoterapialla tai muuten puutteellisella lääkeainekokonaisuudella (Zumla ym. 2013). MDR-tuberkuloosi, tuberkuloosikanta, joka on resistentti kahdelle tehokkaimmalle tuberkuloosin ensilinjan lääkkeelle rifampisiinille ja isoniatsidille on yksi suurimmista esteistä maailmanlaajuisen tuberkuloosipandemian ratkaisemiseksi (WHO 2019). Nykyinen MDR-tuberkuloosin lääkehoito on toksisempi, kalliimpi ja tehottomampi kuin ensilinjan lääkehoito (WHO 2020a). Vaikka tarve uusille

tuberkuloosilääkkeille on selvä, on viimeisten 40 vuoden aikana markkinoille tullut vain kaksi uutta tuberkuloosin hoitoon tarkoitettua lääkeainetta, bedakiliini ja delamanidi (Pontali ym. 2019).

Maailman terveysjärjestö WHO julkaisi vuonna 2019 uuden suosituksen lääkeresistentin tuberkuloosin hoidosta. Julkaisu perustui vuonna 2018 kerätyn potilasdatan pohjalta tehtyyn meta-analyysiin. Vain muutamasta lääkeaineesta oli julkaisun aikaan tarjolla RCT-tutkimuksia, jonka vuoksi suurin osa suosituksista perustui observatoriseen dataan tehden suositusten varmuudesta hyvin matalan. Julkaisussa suositellaan MDR-tuberkuloosin hoidon aloittamista yhteensä neljällä tehokkaalla toisen linjan tuberkuloosilääkkeellä, joista ensisijaisia ovat uuden sukupolven fluorokinolonit; levofloksasiini ja moksifloksasiini sekä bedakiliini ja linetsolidi (WHO 2019). Uusi suositus on tuonut mukanaan merkittäviä muutoksia MDR-tuberkuloosin hoitoon. Aiempaan vuoden 2016 suositukseen verrattuna MDR-tuberkuloosin hoito voidaan nyt aloittaa kokonaan oraalisella lääkityksellä, kun aiemmin ensisijaisina lääkkeinä suositellut injektoitavat lääkkeet siirtyivät pois ensilinjan lääkkeistä. Lääkkeiden määrä väheni viidestä lääkkeestä neljään, eikä aiemmin aina kokonaisuuteen suositeltua pyrasiiniamidia tarvitse välttämättä sisällyttää käytettävään lääkeainekokonaisuuteen ollenkaan. Lisäksi bedakiliini ja delamanidi, aiemmassa suosituksessa lisälääkkeinä olleet lääkeaineet ovat siirtyneet nyt varsinaiseen lääkeainekokonaisuuteen laskettaviksi lääkeaineiksi (WHO 2016, WHO 2019).

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tutustua WHO:n suosituksen mukaisiin MDR-tuberkuloosin lääkeaineisiin ja arvioida niiden vaikutusta MDR-tuberkuloosipotilaiden viljelytuloksiin ja kuolleisuuteen kirjallisuushaulla löydettyjen alkuperäistutkimusten perusteella. Tavoitteena oli löytää etenkin satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia lääkeaineiden tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa, sillä nykyistä hoitosuosituksista laatiessa ei sellaisia ollut kaikista lääkeaineista käytettävissä. Tutkielmaan sisällytettiin myös kirjallisuushaulla löydetty kontrolloidut kohorttitutkimukset, sillä arveltiin epätodennäköiseksi, että kaikista lääkeaineista löydettäisiin satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia. Lisäksi tutkimuksen tavoitteena oli tutustua lyhyesti uusiin kehitteillä oleviin tuberkuloosilääkkeisiin. Aihetta on aiemmin käsitelty samassa laajuudessa Ahmad ym. (2018) meta-analyysissä. Laajemmalla PubMed-haulla ei kuitenkaan löydetty systemaattisia kirjallisuuskatsauksia, joissa olisi tutkittu tuoreimman suosituksen mukaisia lääkeaineita mukaan lukien delamanidia.

2 MDR-tuberkuloosi

2.1 Määritelmä ja epidemiologia

Tuberkuloosi on *M. tuberculosis* bakteerin aiheuttama ilmateitse tarttuva tauti. MDR-tuberkuloosissa tuberkuloosibakteeri on kehittänyt resistenssin kahdelle tehokkaimmalle tuberkuloosin ensilinjan lääkkeelle rifampisiinille ja isoniatsidille (WHO 2020a). RR-tuberkuloosissa eli rifampisiiniresistentissä tuberkuloosissa tuberkuloosibakteerikanta on resistentti ainoastaan rifampisiinille, mutta usein RR/MDR-tuberkuloositapaukset ryhmitellään yhteen niiden samanlaisen hoidon vuoksi (WHO 2019). Vuonna 2019 tuberkuloosiin sairastui maailmanlaajuisesti noin 10 miljoonaa ihmistä, joista noin 465 000:lla todettiin RR/MDR-tuberkuloosi. RR/MDR-tuberkuloosin esiintyvyys oli suurinta Intiassa, Kiinassa ja Venäjällä. Vuonna 2019 3,3 % RR- ja MDR-tuberkuloositapauksista oli uusia ja 17,7 % kehittynyt aiemman antibioottihoidon pohjalta (WHO 2020a). Vuonna 2019 tuberkuloosin ilmaantuvuus Suomessa oli 4,1/100 000 ja tuberkuloositapauksia todettiin yhteensä 224, joista kolmelle oli kehittynyt MDR-tuberkuloosi. MDR-tuberkuloositapausten potilaat Suomessa olivat ulkomaalaissyntyisiä ja kotoisin Venäjältä ja Viirasta (THL 2019). Ennen koronaviruksen ilmaantumista tuberkuloosi oli maailmanlaajuisesti tappavin yksittäisen patogeenin aiheuttama tartuntatauti, aiheuttaen vuonna 2019 arviolta 1,4 miljoonaa kuolemaa. Määrällisesti tuberkuloosin aiheuttama kuolleisuus oli noin puolet verrattuna yleisimpään kuolleisuutta aiheuttavaan tartuntatautiryhmään eli alahengitystieinfektioihin (WHO 2020a, WHO 2020b, WHO 2021). Suomessa vuonna 2019 tuberkuloosi oli merkitty peruskuolemansyyksi 29 ihmiselle, joista kaikki olivat yli 65-vuotiaita (Suomen virallinen tilasto 2020). Vuoden 2018 dataan perustuvassa raportissa EU/EEA maissa tuberkuloosin esiintyvyys oli suurinta 25–44-vuotiaiden ikäryhmässä ja miesten osuus tautitapauksista oli kaksinkertainen naisiin verrattuna yli 14-vuotiaiden ikäryhmässä (ECDC 2020a). Suomessa tuberkuloositapauksia todetaan etenkin yli 60-vuotiailla suomalaisilla ja 15–44-vuotiailla ulkomaalaisilla (THL 2019).

2.2 Etiologia ja patogeneesi

Tuberkuloosin taudinkuvaa aiheuttavat *M. tuberculosis* sekä muut läheisesti *M. tuberculosisista* muistuttavat mykobakteerit *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. microti* sekä

M. orygis, jotka kuuluvat *M. tuberculosis* kompleksiin (Forbes ym. 2018). *M. tuberculosis* on liikkumaton, itiöitä muodostamaton, katalaasinegatiivinen ja fakultatiivinen solunsisäinen obligatorinen aerobi. Gram-värjäyksessä *M. tuberculosis* on heikosti positiivinen, jonka vuoksi sen tunnistamiseen käytetään usein sitä paremmin erottavia Ziehl-Neelsen- ja Kinyoun-värjäyksiä. *M. tuberculosisin* soluseinämän suuri lipidipitoisuus antaa sille monia sen selviytymistä parantavia ominaisuuksia. Näitä ovat kyky vastustaa makrofagien fagosytoosia, kyky selviytyä vaikeissa elinolosuhteissa sekä luontainen resistenssi useille antibiooteille. *M. tuberculosisin* jakautumisnopeus on muista bakteereista poiketen hidas, jopa 16–20 tuntia (Jilani ym. 2020).

Tuberkuloosibakteerit siirtyvät ihmisestä toiseen pääasiallisesti aktiivista hengitysteiden tuberkuloosia sairastavan henkilön erittäessä bakteereja sisältäviä hiukkasia hengitysilmaan esimerkiksi yskiessään (Turner ym. 2015). Erityisesti ysköksen värjäysnäytteen positiivisuus sekä tuberkuloosin aiheuttamat keuhkokavernit röntgenkuvassa lisäävät henkilön tartuntavaarallisuutta. Myös ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi voi tarttua ihmisestä toiseen aerosoleja tuottavien toimenpiteiden yhteydessä (Rajalahti ym. 2021b). Vain pienelle osalle henkilöistä, jotka altistuvat tuberkuloosille kehitty tuberkuloosi-infektio, sillä suurella osalla ihmisistä elimistön synnynnäinen immuunipuolustus poistaa tehokkaasti elimistöön päässeet bakteerit (Young ym. 2009). Vaikka noin neljäsosalla maapallon populaatiosta on arvioitu olevan tuberkuloosi-infektio, vain pienelle osalle infektiota saaneista kehitty aktiivisen tuberkuloosin taudinkuva. Aktiivisen taudinkuvan kehittymistä edistävät infektoituneen henkilön ominaisuudet kuten immuunipuolustuksen heikkous esimerkiksi HIV-infektioon tai pitkäaikaiseen immunosuppressiiviseen lääkitykseen liittyen, aliravitsemus, krooninen keuhkosairaus, diabetes sekä päihteiden kuten alkoholin ja tupakan käyttö (Narasimhan ym. 2013, WHO 2020a). Erityisesti immuunipuolustuksen heikkous lisää henkilön riskiä sairastua aktiiviseen tuberkuloosiin primaari-infektion yhteydessä. Useimmille ihmisille näin ei kuitenkaan käy, vaan elimistön adaptiivisesta immuniteetista vastaavat T-solut pitävät taudinaiheuttajan kurissa ja aktiivinen taudinkuva puhkeaa vasta myöhemmin, jolloin kyseessä on latentin tuberkuloosin reaktivaatio (Young ym. 2009).

Koska tuberkuloosin tarttuminen tapahtuu pääasiassa hengitysteitse, yleisin infektoitunut elin on keuhkot. Tuberkuloosi-infektio voi kuitenkin esiintyä lähes missä kudoksessa tahansa. Näistä ekstrapulmonaalisen tuberkuloosin esiintymiskudoksista yleisimpiä ovat imukudos, pleurat, luut, nivelet, aivokalvot sekä virtsa- ja lisääntymiselimistö (Peto ym. 2009, WHO 2020a). Tuberkuloosi-

infektion alussa keskeistä on alveolaaristen makrofagien sekä muiden fagosytoivien solujen kuten neutrofiilien ja dendriittisolujen toiminta keuhkokudoksessa. Makrofagien tehtävänä on fagosytoida ja tuhota alveoleihin päässeet bakteerit (Cadena ym. 2016). Riippuen infektoituneen henkilön ja tuberkuloosibakteerien ominaisuuksista, primaari-infektiossa makrofagien toiminta voi poistaa elinkykyiset bakteerit kudoksesta kokonaan, elimistöön voi jäädä elinkykyisiä bakteereja ilman aktiivista taudinkuvaa (latentti tuberkuloosi-infektio) tai kudokseen voi kehittyä aktiivinen infektio (Young ym. 2009). Aktiivisessa tuberkuloosi-infektiossa alveolaariset makrofagit sekä muut paikalle kerääntyneet immuunipuolustuksen solut muodostavat kudokseen granuloomia, joiden tarkoituksena on tuhota tuberkuloosibakteerit. Granuloomat muodostuvat fagosytoivista soluista kuten makrofageista, neutrofiileista ja dendriittisoluista sekä myöhemmin paikalle saapuvista adaptiivisen immuunipuolustuksen T- ja B-soluista. Immuunipuolustuksen solujen kuollessa granuloomien keskelle muodostuu tuberkuloosille ominaista kaseaationekroosia (Ramakrishnan 2012, Cadena ym. 2016). Tarpeeksi pitkälle edetessään granuloomista voi muodostua onteloita, jotka puhjetessaan levittävät tuberkuloosibakteereja hengitysteihin (THL 2020). Jos bakteerien tuhoaminen granuloomissa epäonnistuu, *M. tuberculosis* bakteerit voivat lisääntyä makrofagien sisällä ja levitä makrofagien välityksellä muihin kudoksiin aiheuttaen ekstrapulmonaalisen tuberkuloosin ilmentymiä (Getahun ym. 2015). *M. tuberculosis* voi levitä myös hematogeenisesti aiheuttaen tuberkuloosin disseminoituneen leviämisen ympäri elimistöä, jolloin puhutaan huonoennusteisesta miliaarituberkuloosista (Sharma ym. 2005).

2.3 Resistenssin kehittyminen

MDR-tuberkuloosiin voi sairastua altistumalla ilmateitse jo valmiiksi resistentille bakteerikannalle, mitä tapahtuu etenkin maissa, joissa MDR-tuberkuloosin esiintyvyys on suurta. Resistenssi voi kehittyä myös tavalliseen tuberkuloosibakteerikantaan, jos hoitona käytetty lääkitys on puutteellinen tai se ei pääse vaikuttamaan esimerkiksi huonon hoitomyöntyvyyden vuoksi (Kendall ym. 2015, Zhang ym. 2015).

Jos resistentti bakteerikanta todetaan henkilöllä, jota on aiemmin hoidettu tuberkuloosilääkityksellä, on resistenssi todennäköisesti kehittynyt antibioottihoidon aikana resistenssigeeniä kantavien bakteerien valikoituessa muista bakteerikannoista parempien selviytymisominaisuuksiensa

vuoksi (ECDC 2020b). Lääkeresistenssin kehittyminen tuberkuloosibakteereissa voi tapahtua geeneettisten tai epigeneettisten muutosten myötä. Lääkeresistenssin kehittyminen vaatii spontaaneja kromosomaalisia geenimutaatioita tuberkuloosibakteerin perimässä (Zhang ym. 2015). *M. tuberculosis*-bakteereilla ei ole havaittu resistenssigeenien siirtymistä horisontaalisesti bakteerista toiseen esimerkiksi plasmidien muodossa (Eldholm ym. 2016). Muutokset bakteerin perimässä aiheuttavat antibioottien vaikutusta vastustavia ominaisuuksia. Näitä ominaisuuksia voivat olla esimerkiksi bakteerin lisääntynyt aktiivisuus poistaa lääkeaineita bakteerin sisältä, muutokset lääkeaineen vaikutuskohdan rakenteessa, lisääntynyt lääkeainetta inaktivoivien entsyymien tuotto tai lääkeaineiden aktivoitumisen estäminen (Kim 2005).

Isoniatsidiresistenssiä aiheuttavat yleisimmät mutaatiot tapahtuvat tuberkuloosibakteerin geeneissä *katG* ja *inhA*. *KatG*-geenin tuottamaa proteiinia tarvitaan isoniatsidin muuttamisessa aihiolääkkeestä aktiiviseen muotoon. Mutaatio *katG*-geenissä vähentää siten aktiivisen isoniatsidin määrää. Mutaatio *inhA*-geenin promoottorijaksossa lisää *InhA*-proteiinin tuotantoa. Koska *InhA* on isoniatsidin kohdemolekyylä, heikkenee antibiootin teho *InhA*:n määrän lisääntyessä. Rifampisiiniresistenssiä aiheuttava yleisin mutaatio tavataan *rpoB*-geenissä. *RpoB*-geenin tuottama proteiini on rifampisiinin kohdemolekyylä, jolloin mutaatio siinä muuttaa rifampisiinin vaikutuskohdetta ja vähentää sen tehoa tuberkuloosibakteereja vastaan (Zhang ym. 2015).

2.4 Oireet ja löydökset

Aktiivisen tuberkuloosin yleisin oire on pitkittynyt yli 3 viikkoa kestänyt limainen yskä, johon voi liittyä verisiä ysköksiä sekä hengenahdistusta. Tuberkuloosiin liittyy yleensä myös yleisoireita kuten kuumetta, painon laskua, yöhikoilua ja väsymystä, joita voi esiintyä myös ekstrapulmonaalisessa tuberkuloosissa (THL 2020, Rajalahti ym. 2021a). Latentin tuberkuloosin yhteydessä ei yleensä esiinny oireita (Esmail ym. 2014).

Keuhkojen ollessa taudin yleisin affisioitunut elin, tuberkuloosi-infektion löydöksenä ovat yleensä keuhkojen röntgenkuvassa näkyvät muutokset. Primaari-infektion yhteydessä muutoksia nähdään yleensä keuhkojen keski- ja alalohkoissa, useimmiten keskittyneenä yhteen infektiotokukseen. Primaari-infektion keuhkokuvan muutoksia voivat olla röntgenkuvassa näkyvät keuhkoparenkyymin tiivistymät, unilateraaliset pleuraaliset effuusiot, miliaarituberkuloosin nodulukset ja

lymfadenopatia (Skoura ym. 2015). Keuhkomuutokset ilmenevät usein yhdessä viereisten imusolmukkeiden suurenemisen kanssa, jolloin kyseistä infektiotokusta kutsutaan Ghonin kompleksiksi (Loddenkemper ym. 2015). Usein primaari-infektioon liittyvät keuhkomuutokset kalkkeutuvat ajan kuluessa, jolloin niiden aiheuttamia tyypillisiä röntgenmuutoksia voidaan käyttää apuna arvioimassa henkilön aikaisempaa tuberkuloosi-infektiota. Tuberkuloosin sekundaari-infektioille tyypillisiä löydöksiä keuhkojen kuvantamisessa ovat apikaaliset tiivistymät, kavitaatiot sekä tietokonekerroskuvauksessa nähtävä ”tree-in-bud” silmukuvioitus (Skoura ym. 2015).

Arviolta 16 % tuberkuloosin aiheuttamista infektiosta esiintyy muualla kuin keuhkoissa (WHO 2020a). Ekstrapulmonaalisen tuberkuloosin muodoissa oireet ja löydökset ovat moninaisia ja kudskohtaisia. Yleisimmin ekstrapulmonaalinen tuberkuloosi ilmenee kervikaalisten imusolmukkeiden tulehduksena ja turvotuksena, mihin voi liittyä myös affisioituneiden imusolmukkeiden abskessi- ja fistelimuodostusta (Sharma ym. 2004). Spinaalinen tuberkuloosi eli aiemmin Pottin tautina tunnettu tautitila voi ilmetä selkärangan palpoituvana massana, nikamien välisinä absesseina sekä alaraajojen halvauksena (Golden ym. 2005). Pleuraalisessa tuberkuloosissa löydöksenä on keuhkopussin nestekertymä, johon voi liittyä pleuraalista rintakipua, yskää ja hengenahdistusta. Huonoennusteisempi ekstrapulmonaalisen tuberkuloosin muoto on keskushermoston tuberkuloosi, joka voi ilmentyä meningiittinä, spinaalisena araknoidiittina tai keskushermoston tuberkuloosina. Usein keskushermoston tuberkuloosi-infektion oireet ovat epäspesifisiä ja sekoitettavissa muihin vakaviin tautitiloihin. Oireisiin ja löydöksiin kuuluvat päänsärky, kuumeilu, niskajäykkyys, oksentelu ja tajunnan muutokset (Sharma ym. 2004, Golden ym. 2005).

2.5 Diagnostiikka

WHO:n mukaan MDR-tuberkuloosin diagnoosiin vaaditaan bakteriologisesti varmennettu tuberkuloosi-infektio, sekä varmennus lääkeresistenssin olemassaolosta käyttäen apuna bakteeriviljelyä, sekvensointitekniikoita tai molekulaarisia testejä (WHO 2020a).

Tuberkuloosin diagnostisina näytteinä käytetään kolmea yskösnäytettä, jotka on kerätty kahtena peräkkäisenä päivänä sekä ekstrapulmonaalisen tuberkuloosin tapauksissa tarvittaessa myös muita erite- ja kudoksenäytteitä (THL 2020). Tuberkuloosi-infektion bakteriologisessa diagnostikassa kultainen standardi on edelleen näytteiden bakteeriviljely ja sen avulla tehtävät lääkkeiden

herkkyysmääritykset (Lewinsohn ym. 2017). Bakteeriviljelyn avulla tehtävässä fenotyypisessä herkkyysmäärityksessä bakteereja kasvatetaan viljelymaljoilla, joihin on lisätty testattavaa antibioottia. Havainnoimalla bakteerin kasvun inhibition määrää viljelymaljoissa voidaan määrittää mille antibiooteille bakteeri on kehittänyt resistenssin (Kim 2005). Suomessa uusien *M. tuberculosis*-kantojen herkkyys testataan isoniatsidille, rifampisiinille, etambutolille, streptomysiinille ja pyratsiiniamidille sekä tarpeen mukaan myös toisen linjan tuberkuloosilääkkeille. Tehokkuudeltaan huolimatta viljelymenetelmä on kuitenkin hidas, sillä *M. tuberculosis* kasvu viljelyssä kestää yleensä 2–6 viikkoa ja herkkyystuloksen saanti noin 3 viikkoa (THL 2020).

Molekulaariset herkkyystestit perustuvat geenien nukleinihappojen monistukseen sekä tiettyjen tunnettujen resistenssigeenien tunnistukseen hybridisaatiomenetelmillä (Kim 2005). Suomessa tuberkuloosin diagnostiikassa kaikkiin uusiin näytteisiin käytetään yleensä Xpert MTB/RIF-testiä, joka tunnistaa viljelystä tai suoraan yskösnäytteestä *M. tuberculosis* kompleksin bakteerin sekä tuberkuloosin yleisimmän rifampisiiniresistenssiä aiheuttavan geenimutaation *rpoB*-geenissä (THL 2020). Xpert MTB/RIF-testin on osoitettu olevan yhtä tehokas MDR-tuberkuloosin havaitsemisessa kuin perinteinen viljelymenetelmä (Pandey ym. 2017). Jos tuberkuloosinäytteestä löydetään resistenssi rifampisiinille on jatkotestinä asianmukaista tehdä MTBDRplus-testi, joka tunnistaa näytteestä *rpoB*-geenimutaation lisäksi *katG*- ja *inhA*- geenimutaatiot, jotka kertovat isoniatsidiresistenssistä (Hilleman ym. 2007, THL 2020). Vaikka MTBDRplus-testi onkin siten diagnostinen MDR-tuberkuloosille, on lopullinen herkkyys kuitenkin aina määritettävä viljelyllä (THL 2020). Molekulaarisista testeistä MTBDRsl-testiä voidaan käyttää, jos epäillään laajempaa resistenssiä muille tuberkuloosilääkkeille kuten fluorokinoloneille ja injektoitaville lääkkeille kuten kanamysiinille, amikasiinille ja kapreomysiinille (Theron ym. 2014).

Vaihtoehto yksittäisiä geenimutaatioita tunnistaville testeille on sekvensointitekniikat, joilla voidaan tunnistaa resistenssigeenejä koko bakteerin genomien alueelta (Whole Genome Sequencing) tai tietyltä kohdistetulta genomien alueelta. Sen lisäksi, että koko genomien sekvensoinnilla voidaan tunnistaa laajalta alueelta mahdollisia resistenssimutaatioita, voidaan sen avulla tunnistaa myös bakteerikantoja, joissa esiintyy resistenssiä ennakoivia muutoksia (Witney ym. 2016). Suomessa WGS-analyysiä käytetään tuberkuloosikantojen genotyyppitykseen ja epidemiologiseen tutkimukseen (THL 2020).

Viljelyn lisäksi yskösnäytteet värjätään Ziehl-Neelsen-värjäyksellä, jonka positiivinen ennustearvo ei kuitenkaan ole yhtä hyvä kuin bakteeriviljelyn, sillä se värjää myös ympäristömykobakteereita (CDC 2009). Ziehl-Neelsen värjäyksessä positiivinen tulos on haponkestävien bakteerien värjäytyminen kirkkaanpunaisina sinistä taustaa vasten (Jilani ym. 2020). Positiivinen tulos värjäyksessä kertoo henkilön tartuntavaarallisuudesta (THL 2020).

Radiologisilla tutkimuksilla on edelleen tärkeä rooli tuberkuloosin diagnostiikassa bakteriologisen diagnostiikan kehityksestä huolimatta. Keuhkojen röntgenkuva on edelleen ensilinjan tutkimus keuhkotuberkuloosia epäiltäessä. Keuhkokuvasta voidaan nähdä keuhkotuberkuloosille ominaisia muutoksia kuten apikaalisia tiivistymiä ja keuhkokavitaatioita (Skoura ym. 2015). Keuhkojen HRCT-tutkimusta voidaan myös käyttää hyödyksi diagnostiikassa sen korkean spesifisyyden ja sensitiivisyyden ansiosta (Raghuvanshi ym. 2016). Tuberkuloosia epäiltäessä on asianmukaista selvittää tiettyjä perusverikokeita kuten tulehdusarvot ja perusverenkuva. HIV:n mahdollisuus tulee myös aina poissulkea tuberkuloosia sairastavalta henkilöltä (THL 2020).

Tuberkuliini- ja IGRA-testeillä pyritään osoittamaan elimistön immuunivasteen olemassaolo *M. tuberculosis* vastaan ja niitä käytetään tunnistamaan latentti tuberkuloosi-infektio (THL 2020). Tuberkuliinikokeessa ihon alle injektoidaan mykobakteeriantigeneja ja ihoreaktiota seurataan seuraavien 72 tunnin ajan. Jos henkilö on aiemmin altistunut *M. tuberculosis* tai saanut BCG-rokotteen, ilmestyy iholle yliherkkyyksireaktion vuoksi paukama. Paukaman läpimitan ollessa BCG-rokottamattomilla yli 5 mm ja BCG-rokotetuilla yli 15 mm on koe positiivinen (Gualano ym. 2019, THL 2020). IGRA-testin ollessa positiivinen on henkilön veressä *M. tuberculosis* bakteerille herkistyneitä T-soluja ja niiden tuottamia gammainterferoneja. Kumpikaan kokeista ei kuitenkaan erota latenttia tuberkuloosi-infektiota aktiivisesta tuberkuloosi-infektiosta, mikä tuo haasteita näiden testien kliiniseen käyttöön (THL 2020).

Tuberkuloosin mahdollisuutta tulee epäillä ja diagnostiset selvittelyt aloittaa tuberkuloosin tyypillisten oireiden ilmaantuessa. Suomessa on erityisiä ryhmiä, joilla tuberkuloosin todennäköisyys on suurempi muuhun väestöön verrattuna. Näitä ryhmiä ovat ennen vuotta 1950 syntyneet kansuomalaiset, ennen vuotta 1970 tuberkuloosin sairastaneet henkilöt, päihteidenkäyttäjät, henkilöt, joilla on immunosuppressiivinen lääkitys tai HIV sekä henkilöt, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille tai oleskelleet maassa, jossa tuberkuloosin esiintyvyys on suuri (THL 2020). MDR-tuberkuloosia tulee epäillä etenkin tilanteissa, joissa henkilöllä on historia aiemmasta

tuberkuloosilääkehoidosta (Hirama ym. 2020). Koska tuberkuloosi on yleisvaarallinen tartuntatauti, on Suomessa lääkrillä velvollisuus ilmoittaa diagnosoimastaan tuberkuloosista valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin (THL 2020).

2.6 Hoidon toteutus WHO:n uusien ohjeiden mukaan

WHO julkaisi vuonna 2019 uuden ohjeistuksen lääkeresistentin tuberkuloosin hoidosta. Julkaisussa on koottu yhteen WHO:n vuosien 2011–2018 aiempia ohjeistuksia lääkeresistentin tuberkuloosin hoidosta sekä viimeisimpään dataan perustuva ohjeistus MDR-tuberkuloosin lääkehoidosta. WHO:n meta-analyysi, jonka mukaan lääkeaineiden suositus on tehty, perustuu vuonna 2018 kerättyyn potilasdataan. Datan keräys alkoi WHO:n julkisella pyynnöllä toimittaa MDR/RR-tuberkuloosipotilaiden lääkehoitoon liittyvää potilasmateriaalia hoitotuloksineen. Dataa saatiin 40 maasta, yhteensä 13 104:n potilaan tiedot 53 tutkimuksesta. Tämän datan lisäksi analyysissä on käytetty 10 muuta tutkimusta, joissa käsitellään bedakiliinin, linetsolidin ja karbapeneemien haittavaikutuksia. Lisäksi arvioinnissa käytettiin faasien I-III julkaisemattomia tutkimuksia delamanidin sekä bedakiliinin käytöstä aikuisilla ja lapsilla. Analyysiin ei kaikkien lääkeaineiden osalta käytetty RCT-tutkimuksia, sillä sellaisia ei julkaisun aikaan ollut tarjolla. Tämän vuoksi tutkimuksen tulosten varmuus lääkkeiden vaikuttavuudesta MDR-tuberkuloosin hoidossa luokiteltiin kokonaisuudessaan hyvin matalaksi.

Uuden ohjeistuksen mukaan MDR-tuberkuloosin lääkehoito tulisi aloittaa neljällä tehokkaalla toisen linjan tuberkuloosilääkkeellä. Ohjeistuksessa käytetyn tutkimustiedon perusteella lääkkeet on jaoteltu kolmeen ryhmään niiden tehokkuuden ja haittavaikutusten perusteella. Ryhmän A lääkeaineet eli levofloksasiini, bedakiliini ja linetsolidi ovat tutkimustulosten perusteella hyöty- ja haittasuhteiltaan tehokkaimmat MDR-tuberkuloosin hoidossa ja ne pyritään aina sisällyttämään lääkekokonaisuuteen, jos kontraindikaatioita ei ole. Levofloksasiinin tilalla voidaan vaihtoehtoisesti käyttää myös moksifloksasiinia. Ryhmän B lääkkeillä eli klofatsimiinilla, sykloseriinillä tai terizidonilla täydennetään lääkekokonaisuus niin, että hoito alkaa yhteensä neljällä lääkkeellä. Jos ryhmien A ja B lääkkeillä ei saada kokoon täyttä lääkekokonaisuutta, täydennetään sitä ryhmän C lääkkeillä. Ryhmän C lääkkeet on lueteltu taulukossa 1 suositusjärjestyksessä, ylimmän lääkkeen ollessa suositelluin (WHO 2019). Bedakiliinin sekä delamanidin käyttö yli kuuden kuukauden ajan

on luokiteltu "off-label" käytöksi eli tällöin käyttö poikkeaa valmisteyhteenvedon suositellusta lääkehoidon kestosta. Luokitus on tehty, sillä yli kuusi kuukautta kestävästä lääkehoidosta turvallisuudesta ja tehosta ei ole vielä tarpeeksi vankkaa tutkimusnäyttöä. Tämän vuoksi bedakiliinin ja delamanidin käyttö pyritään lopettamaan 6 kuukauden käytön jälkeen ja hoitoa jatketaan kolmella muulla tehokkaalla lääkkeellä. Bedakiliinin tai delamanidin käyttöä voidaan kuitenkin jatkaa valikoituilla potilailla yli suositellun kuuden kuukauden ajan, jos käytön lopettaminen esimerkiksi lisäisi riskiä lisäresistenssin kehittymiselle (WHO 2017, WHO 2019).

MDR-tuberkuloosin lääkehoidon pituus riippuu siitä, onko henkilöä hoidettu aiemmin toisen linjan tuberkuloosilääkkeillä ja onko tuberkuloosikannassa todettavissa resistenssiä fluorokinoloneille tai toisen linjan injektoitaville lääkkeille eli amikasiinille tai streptomysiinille. Jos henkilöllä ei ole todettavissa resistenssiä näille lääkkeille tai häntä ei ole aiemmin hoidettu toisen linjan lääkkeillä yli kuukautta, voidaan lääkehoidon kesto lyhentää 9–12 kuukauden pituiseksi. Normaalisti pidemmissä lääkehoidoissa hoidon pituudeksi suositellaan 18–20 kuukautta. Hoidon pituutta voidaan kuitenkin säädellä yksilökohtaisesti riippuen lääkevasteesta, jota voidaan arvioida esimerkiksi bakteeriviljely- ja värjäystulosten perusteella. Pidemmissä lääkehoidoissa tuberkuloosilääkitystä suositellaan jatkettavan vielä 15–17 kuukauden ajan negatiivisen bakteeriviljelyn jälkeen suurimmalle osalle potilaista. Hoidon kesto voidaan kuitenkin muokata yksilöllisesti riippuen hoitovasteesta. Lääkityksen anto suositellaan tehtävän terveydenhuollon ammattilaisen valvomana. Vaihtoehtoisesti lääkityksen oton valvontaa voidaan suorittaa myös videovälitteisesti.

Lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa voidaan ohjeistuksen mukaan käyttää myös kirurgista hoitoa kuten elektiivistä keuhkojen osaresektiota. Jos henkilöllä on komorbiditeettina HIV suositellaan antiretroviraalisen hoidon aloitusta mahdollisimman nopeasti, kuitenkin viimeistään ensimmäisten kahdeksan viikon aikana tuberkuloosilääkityksen aloituksesta. Hoitoon kuuluu antimikrobisen hoidon lisäksi informaation antaminen tautiin sairastuneelle henkilölle sekä tämän tukeminen muilla keinoilla, kuten materiaalisella, sosiaalisella ja psykologisella tuella (WHO 2019).

TAULUKKO 1. Lääkehoidon kokoaminen pidemmissä lääkeshoidoissa (mukaellen WHO 2019).

| Ryhmä | Lääkeaine | Lisähuomautukset |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ryhmä A Kaikki ryhmän A lääkkeet sisällytetään lääkekokonaisuuteen, jos kontraindikaatioita ei löydy. | Levofloksasiini tai moksi-floksasiini | |
| | Bedakiliini | Kaikille ≥ 18 -vuotiaille ja harkinnan mukaan 6–17-vuotiaille. Käyttö yli 6kk ajan on "off-label" käyttöä. Yhteiskäytöstä delamanidin kanssa ei ole tarpeeksi tietoa. |
| | Linetsolidi | Yli 6 kk kestävä hoito lisää tehoa, mutta haitat voivat rajoittaa käyttöä. |
| Ryhmä B Vähintään yksi tai molemmat ryhmän B lääkkeistä sisällytetään kokonaisuuteen, siten että lääkekokonaisuus koostuu yhteensä neljästä lääkkeestä. | Klofatsimiini | |
| | Sykloseriini tai terizidoni | |
| Ryhmä C Ryhmän C lääkkeillä täydennetään lääkekokonaisuutta, jos ryhmän A tai B lääkkeet eivät sovellu, siten että käytössä on yhteensä 4 tehoavaa lääkettä. Lääkkeet ovat suositusjärjestyksessä ylhäältä alas. | Etambutoli | |
| | Delamanidi | ≥ 3 -vuotiaille. Käyttö yli 6 kk ajan on "off-label" käyttöä. |
| | Pyratsiiniamidi | Ainoastaan jos herkkyys on määritetty. |
| | Imipeneemi-silastatiini tai meropeneemi | Annostellaan amoksisilliini-klavulaanin kanssa. |
| | Amikasiini tai streptomysiini | ≥ 18 -vuotiaille, kun herkkyys on määritetty ja mahdollisia haittavaikutuksia (kuulohäiriöt) voidaan aktiivisesti seurata. |
| | Etionamidi tai protionamidi | Ainoastaan jos bedakiliini, linetsolidi, klofatsimiini tai delamanidi eivät ole käytössä tai parempaa lääkeyhdistelmää ei voida koota. |
| P-aminosalisylaatti | Ainoastaan jos bedakiliini, linetsolidi, klofatsimiini tai delamanidi eivät ole käytössä tai parempaa lääkeyhdistelmää ei voida koota. | |

2.7 Ennuste

Tuberkuloosi on oikein tunnistettuna ja hoidettuna parannettavissa oleva tauti ja arviolta 85 % aktiivisen taudin saaneista pystytään parantamaan kuuden kuukauden mittaisella ensilinjan lääkityksellä. Kuitenkin ilman asianmukaista lääkitystä tuberkuloosin kuolleisuusluvut ovat korkeita, ja tuberkuloosi onkin Covid-19 taudin jälkeen tappavin yksittäisen patogeenin aiheuttama tartuntatauti maailmassa ja yksi kymmenestä yleisimmästä kuolinsyystä (WHO 2020a, WHO 2021). Lääkeresistentin tuberkuloosin nykyinen hoito on toksisempaa, kalliimpaa ja tehottomampaa kuin ensilinjan lääkehoito. WHO:n arvion mukaan hoidon piiriin päässeistä MDR-tuberkuloosipotilaista vain noin 57 %:lla hoito onnistui (WHO 2020a). Onnistuneen hoidon jälkeenkin osa lääkeresistenteistä tuberkuloosipotilaista saa relapsin. Relapsia ennustavia tekijöitä lääkeresistentissä tuberkuloosissa ovat pre-XDR- ja XDR-tuberkuloosi sekä keuhkojen kavitaatiot (Chen ym. 2017). Lääkeresistentissä tuberkuloosissa ennustetta huonontavia tekijöitä ovat XDR-tuberkuloosi, matala BMI, hypoalbuminemia, diabetes ja keuhkokavitaatiot. Myös taudin uusiminen ja aiempi yli vuoden kestänyt tuberkuloosilääkehoito on todettu huonontavan tulevaa ennustetta (Tang ym. 2013). Ennustetta parantavia tekijöitä ovat tuberkuloosin ja lääkeresistenttien tuberkuloosikantojen varhainen tunnistaminen, jolloin henkilöille voidaan tarjota oikeanlaista lääkehoitoa. WHO:n arvion mukaan vuonna 2019 kuitenkin vain noin 38 % RR/MDR-tuberkuloositapauksista sai asianmukaista hoitoa sairauteensa (WHO 2020a).

2.8 BCG-rokote

BCG-rokote on eläviä heikennettyjä *Bacillus Calmette-Guérin* bakteereita sisältävä ja tällä hetkellä ainut markkinoilla oleva rokote tuberkuloosia vastaan. Sen teho perustuu imeväisten ja pienten lasten tuberkuloosin vaikeiden tautimuotojen kuten miliaarituberkuloosin ja keskushermostotuberkuloosin estoon, mutta se ei suojaa itse tuberkuloositartunnalta. Suomen hyvän tuberkuloositalanteen vuoksi yleiset rokotukset lopetettiin vuonna 2006 ja nykyään rokotuksia annetaan vain alle 7-vuotiaille lapsille, joilla on kohonnut riski saada tuberkuloositartunta. Riskiä lapsen tuberkuloositartunnalle lisää lapsen tai tämän lähipiiriin kuuluvien henkilöiden muutto Suomeen korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maista kuten Aasian, Afrikan, Keski- ja Etelä-Amerikan ja Itä-Euroopan maista. Riskiä lisää lisäksi lapsen lähipiirissä esiintynyt tuberkuloositapaus. Näille riskiryhmän

lapsille arvioidaan BCG-rokotteen tarve käyttäen apuna aiemman rokotteen merkkinä olevaa arpea joko olkavarressa tai reidessä sekä tuberkuloositartunnan poissulkuun tuberkuliini- tai IGRA-testiä. Jos on viitteitä aiemmasta rokotteesta tai tuberkuliini- tai IGRA-testi on positiivinen ei rokotetta tule antaa, sillä tällaisessa tilanteessa on riski BCG-rokotteen aiheuttamalle voimakkaalle paikallisreaktiolle (THL 2020).

2.9 XDR-tuberkuloosi

XDR-tuberkuloosilla tarkoitetaan sellaista *M. tuberculosis*-taudinaiheuttajakantaa, joka on kehittänyt resistenssin isoniatsidille, rifampisiinille, fluorokinolonille sekä yhdelle tai useammalle injektoitavalle lääkkeelle kuten amikasiinille, kapreomysiinille tai kanamysiinille (ECDC 2020a). WHO:n mukaan vuonna 2019 havaittiin 12 350 XDR-tuberkuloositapausta maailmanlaajuisesti (WHO 2020a). WHO:n mukaan XDR-tuberkuloosipotilaiden lääkeainekokonaisuus voidaan koota samoilla ohjeilla kuin MDR/RR-tuberkuloositapauksissa (WHO 2019). Bakteerien laaja lääkeresistenttiys vaikeuttaa entisestään tuberkuloosin hoitoa pitkittämällä lääkityksen hoitoaikoja ja altistamalla henkilöt toisen linjan lääkkeille, jotka ovat ensilinjan lääkkeitä toksisempia (Seung ym. 2015).

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkielman tavoitteena oli tutustua WHO:n nykyiseen MDR-tuberkuloosin lääkehoidon suositukseen ja siinä käytettäviin lääkeaineisiin sekä arvioida lääkeaineiden tehoa MDR-tuberkuloosin hoidossa kirjallisuuskatsauksessa löydettyjen alkuperäistutkimusten perusteella. Tavoitteena oli löytää etenkin satunnaistettuja kontrolloituja alkuperäistutkimuksia lääkeaineiden käytöstä MDR-tuberkuloosin hoidossa, sillä nykyistä suositusta tehdessä ei sellaisia ollut kaikista lääkeaineista tarjolla. Tämän lisäksi tavoitteena oli tutustua The Working Group on New TB Drugs (WGND) internet-sivuilta löytyvän lääkeaineiden kehityspoteniaalisen faasin III ja II mukaisiin uusiin mahdollisiin tuberkuloosin hoidossa käytettäviin lääkeaineisiin. Tutkielman alussa on lisäksi kirjallisuuden perusteella laadittu yhteenveto MDR-tuberkuloosista sairautena.

Tarkemmat tutkimuskysymykset, joihin kirjallisuuskatsauksella haettiin vastauksia:

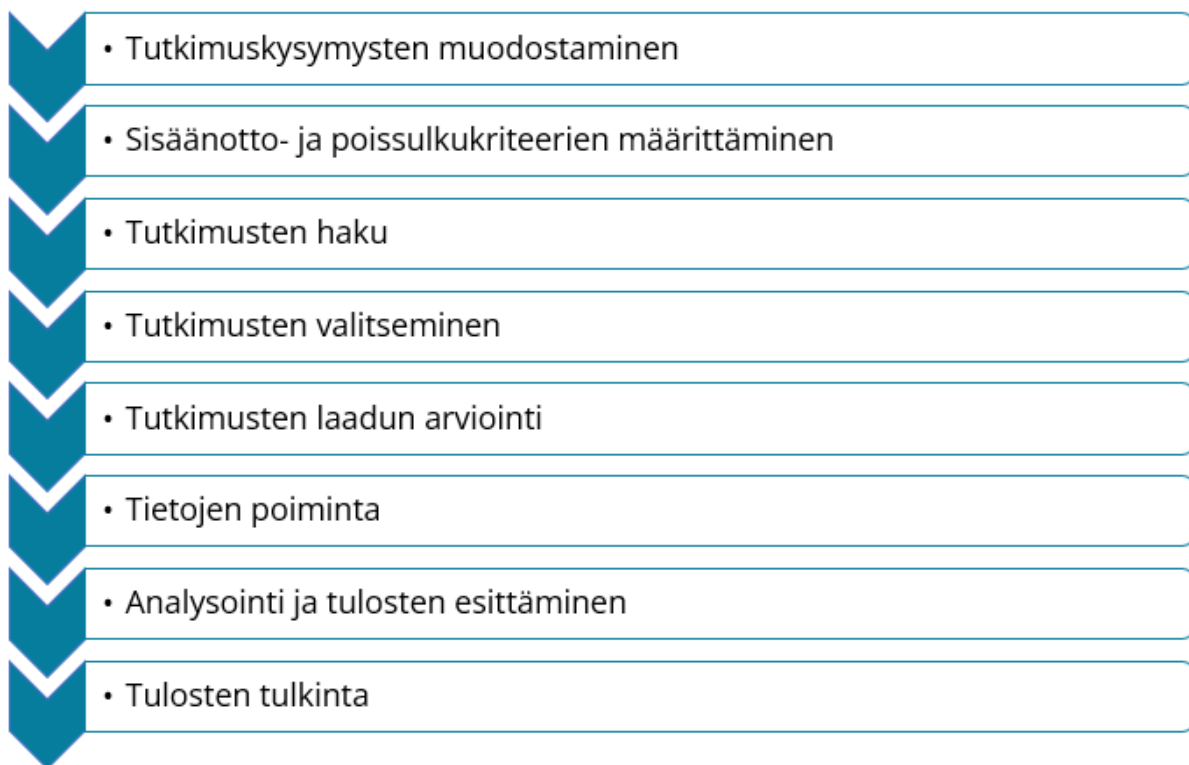
1. Lisäävätkö nykyisen WHO:n lääkesuosituksen mukaiset lääkeaineet negatiivisen viljelytuloksen saamista MDR-tuberkuloosipotilailla?
2. Vähentävätkö nykyisen WHO:n lääkesuosituksen mukaiset lääkeaineet MDR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuutta?

4 Aineisto ja tutkimusmenetelmät

4.1 Systemaattinen kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus on tutkimusmuoto, jonka avulla voidaan koota yhteen ja arvioida objektiivisesti tietoa valitusta aiheesta (Egger ym. 2001b). Sen pohjana on tarkasti laadittu ja selkeä tutkimuskysymys, johon etsitään vastauksia kirjallisuushaulla löydettyistä alkuperäistutkimuksista. Hoidon tehokkuutta arvioitaessa soveltuvimpia tutkimuksia ovat yleensä satunnaistetut ja kontrolloidut alkuperäistutkimukset. Etenkin uusien hoitomuotojen arvioinnissa voidaan myös käyttää muita tutkimusasetelmia kuitenkin niiden rajoitukset tunnistaen (Needleman 2002). Löydetyn tiedon ollessa vähäistä saadaan myös selville, mitkä tieteen osa-alueet tarvitsevat vielä lisätutkimusta (Egger ym. 2001b).

Tutkimuksen huolellinen suunnittelu sekä eteneminen etukäteen määriteltyjen vaiheiden mukaan on osa systemaattisen kirjallisuuskatsauksen prosessia. Kuviossa 1 esitellään Egger ym. (2001a) artikkelin mukaan kootut ohjeet systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vaiheista.



Kuvio 1. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vaiheet (mukaellen Egger ym. 2001a).

Tutkimuskysymysten sekä sisäänotto- ja poissulkukriteerien määrittäminen on tärkeä osa systemaattisen kirjallisuuskatsauksen prosessia, sillä ne ohjaavat haettavien tutkimusten aihealueita sekä niiden ominaisuuksia. Sisäänotto- ja poissulkukriteerien määrittäminen etukäteen vähentää hakuvaiheessa tapahtuvaa tutkimusten puoleellista valikoitumista ja parantaa systemaattisen kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta. Sisäänotto- ja poissulkukriteereinä voidaan käyttää esimerkiksi tutkimuksen osallistujien ominaisuuksia, käytettyjä interventioita, saatuja tuloksia sekä tutkimusasetelman laatua (Egger ym. 2001a). Tutkimusten hakuvaiheessa valitaan hakutermit, jotka kattavat tarpeeksi laajasti haettavan aihealueen sekä tietokannat, joista tutkimuksia haetaan. Hakutermin määrittelemisessä suositellaan yhteistyötä tietoasiantuntijan kanssa (Needleman 2002). Seuraavassa vaiheessa kirjallisuushaulla löydetyt artikkelit käydään läpi ja aiemmin määriteltyjen sisäänotto- ja poissulkukriteerien avulla valitaan mahdollisesti kirjallisuuskatsaukseen sopivat tutkimukset otsikon ja abstraktin perusteella. Jäljelle jääneet tutkimukset luetaan tarkemmin läpi ja lopullinen päätös valittavista tutkimuksista tehdään. Tutkimusten valinnassa suositellaan käytettävän kahden tutkijan mielipidettä valittavista artikkeleista sekä poissuljettujen artikkelien tallentamista poissulkukriteereineen mahdollista myöhempää tarkastelua varten. Kirjallisuuskatsaukseen otettujen tutkimusten laatua tulee arvioida esimerkiksi kiinnittämällä huomiota tutkimuksen satunnaistamisen ja sokkouttamisen keinoihin (Egger ym. 2001a, Needleman 2002). Kun tutkimukset on valittu, niistä poimitaan olennaiset tiedot kuten tutkimuksen otoskoko, tutkimusasetelma ja tutkimustulokset. Tutkimuksista kerätyt tiedot voidaan esittää taulukkomuodossa, jolloin niiden ominaisuuksia ja tuloksia on helpompi vertailla. Viimeisessä vaiheessa tutkimusten luotettavuutta, tutkimusharjoja sekä soveltuvuutta käytäntöön arvioidaan sekä tehdään yhteenveto kirjallisuuskatsauksen tuloksista ja esitetään ehdotuksia aihe-alueista, jotka vaatisivat vielä lisätutkimusta (Egger ym. 2001a). Eri tutkimustyyppien laadunarviointiin on olemassa erilaisia listoja, joiden avulla laadunarviointi voidaan tehdä systemaattisesti. Hoitotyön tutkimussäätiö (HOTUS) on julkaissut internetsivuillaan suomennetut versiot Joanna Briggs Instituutin (JBI) julkaisemista ohjeista RCT- ja kohorttitutkimusten laadunarvioinnille. Tarkemmat JBI:n suositusten mukaiset arviointilistat, joita tässä kirjallisuuskatsauksessa käytetään on kuvattu taulukoissa 2 ja 3 (HOTUS 2019a, HOTUS 2019b).

TAULUKKO 2. Arviointikriteerit RCT-tutkimuksille (mukaellen HOTUS 2019b).

| Arviointikysymys | Kyllä | Ei | Epäselvä | Ei arvioitavissa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|----------|------------------|
| 1. Onko osallistujien ryhmiin jakaminen satunnaistettu? | | | | |
| 2. Onko tutkittavien ryhmiin jako salattu ryhmiin jakoa toteuttaneilta? | | | | |
| 3. Ovatko koe- ja kontrolliryhmät samankaltaisia tutkimuksen alussa? | | | | |
| 4. Ovatko tutkittavat sokkoutettu tutkimuksen ryhmäjaosta? | | | | |
| 5. Ovatko intervention toteuttajat sokkoutettu tutkittavien ryhmäjaosta? | | | | |
| 6. Ovatko tulosmuuttujien mittaajat sokkoutettu tutkittavien ryhmäjaosta? | | | | |
| 7. Kohdeltiinko ryhmiä yhdenmukaisesti lukuun ottamatta tutkimuksen kohteena olevaa interventiota? | | | | |
| 8. Pysyivätkö tutkittavat mukana tutkimuksessa seurannan aikana, ja elleivät pysyneet, kuvattiinko ja analysoitiinko seurannan aikana ilmenneet ryhmien väliset erot asianmukaisesti? | | | | |
| 9. Tehtiinkö lähtöryhmien mukainen (hoitoaieanalyysi eli "intention-to-treat") analyysi? | | | | |
| 10. Mitattiinko muuttujat samalla tavalla kaikissa ryhmissä? | | | | |
| 11. Mitattiinko muuttujat luotettavasti? | | | | |
| 12. Käytettiinkö soveltuvia tilastollisia menetelmiä? | | | | |
| 13. Onko koeasetelma tutkittavan aihealueen näkökulmasta asianmukainen, ja huomioitiinko mahdolliset poikkeavuudet perinteisestä RCT-asetelmasta tutkimuksen toteutuksessa ja analyysissä? | | | | |

RCT= satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus

TAULUKKO 3. Arviointikriteerit kohorttitutkimuksille (mukaillen HOTUS 2019a).

| Arviointikysymys | Kyllä | Ei | Epäselvä | Ei arvioitavissa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|----------|------------------|
| 1. Olivatko molemmat ryhmät samankaltaisia ja rekrytoitiinko ne samasta kohderyhmästä? | | | | |
| 2. Mitattiinko altistuminen samalla tavalla jaettaessa tutkittavia altistuneiden ja altistumattomien ryhmiin? | | | | |
| 3. Mitattiinko altistuminen pätevällä ja luotettavalla tavalla? | | | | |
| 4. Tunnistettiin tutkimuksen sekoittavat tekijät? | | | | |
| 5. Kuvattiinko tutkimuksessa miten sekoittavia tekijöitä on käsitelty? | | | | |
| 6. Eihän tutkittavilla ollut tutkimuksen kohteena ollutta sairautta tai tilaa tutkimuksen alussa? | | | | |
| 7. Mitattiinko tulokset pätevällä ja luotettavalla tavalla? | | | | |
| 8. Kuvattiinko seuranta-ajan pituus ja oliko seuranta riittävän pitkä jotta tuloksia voidaan saada? | | | | |
| 9. Pysyivätkö tutkittavat mukana tutkimuksessa seurannan aikana ja elleivät pysyneet, niin tutkittiinko ja kuvattiinko kadon syyt? | | | | |
| 10. Käytettiin puutteellisen seurannan käsittelemiseksi asianmukaisia strategioita? | | | | |
| 11. Käytettiinkö soveltuvia tilastollisia menetelmiä? | | | | |

Arviointikriteerien avulla selvitetään onko tutkimus tarpeeksi luotettava, jotta siitä voidaan tehdä johtopäätöksiä. Jos arvioitavat tiedot löytyvät tutkimuksesta ja arviointikysymykseen voidaan vastata yksiselitteisesti, valitaan kohdista "Kyllä" tai "Ei". Jos arviointikysymystä ei voida soveltaa arvioitavaan tutkimukseen valitaan kohta "Ei arvioitavissa". Tällöin tätä kysymystä ei lasketa mukaan tutkimuksen saamiin kokonaispisteisiin. Jos taas tutkimus täyttää osittain kysymykseen liittyvät kriteerit, valitaan kohta "Epäselvä". Jos tarkemmalla selvittelyllä, kuten yhteydenotolla tutkimuksen tekijöihin ei saada selvyttä kysymykseen, tulkitaan tämä "Ei"-vastaukseksi tutkimuksen kokonaisarviointiin. Kohorttitutkimusten kysymyksissä altistumiseksi luokiteltiin

testattavan lääkeaineen käyttö. Arviointia suorittavat tutkijat voivat päättää kuinka monen arviointikriteerin tulee täytyä, että tutkimus voidaan arvioida luotettavaksi. Usein kuitenkin vähintään 50 % arviointikriteereistä tulee täytyä, jotta tutkimus voidaan arvioida luotettavaksi. Tätä ohjetta sovellettiin myös tässä kirjallisuuskatsauksessa tutkimusten luotettavuutta arvioitaessa (Siltanen ym. 2021).

4.2 Tutkimuksen toteutus

4.2.1 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Koska tutkielman tavoitteena oli löytää alkuperäistutkimuksia lääkeaineiden tehosta MDR-tuberkuloosin hoidossa, rajattiin haettavat tutkimukset kontrolloituihin RCT- ja kohorttitutkimuksiin. Meta-analyysejä ei kirjallisuuskatsaukseen sisällytetty, sillä ajateltiin että meta-analyyseissä oli mukana samoja RCT- ja kohorttitutkimuksia, joita oli jo käsitelty. Tutkielmaan sisällytettiin tutkimukset, joissa käsiteltiin aktiivista RR-, MDR- ja XDR-tuberkuloosia. RR- ja XDR-tuberkuloositapauksia käsittelevät tutkimukset sisällytettiin kirjallisuuskatsaukseen, sillä tutkielman pohjana oleva WHO:n lääkesuositus koskee myös näitä potilasryhmiä. Sen sijaan pelkästään isoniatsidiresistenttejä tuberkuloositapauksia käsitteleviä tutkimuksia ei sisällytetty, sillä WHO:lla on näille potilasryhmille omat hoitosuosituksensa. Lisäksi kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin vain tutkimukset, joissa oli selkeästi tutkittu yhden lääkeaineen tehoa eikä esimerkiksi tietyn lääkeainekokonaisuuden tehoa lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa. Tutkimustiedon ajantasaisuuden varmistamiseksi tutkimusten julkaisuaika rajattiin vuosien 2012–2022 välille. Tutkielmaan sisällytettiin vain sellaiset artikkelit, jotka olivat saavutettavissa englanninkielisinä ja sähköisesti Itä-Suomen Yliopiston tietokannoista. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit esitellään taulukossa 4.

TAULUKKO 4. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

| Sisäänottokriteerit | Poissulkukriteerit |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Julkaistu 10 vuoden sisällä | Julkaistu ennen vuotta 2012 |
| Alkuperäistutkimus: -RCT -Kontrolloitu kohorttitutkimus | Muunlainen tutkimus: -Eläintutkimus -Katsausartikkeli -Meta-analyysi |
| Luettavissa sähköisessä muodossa | Ei saatavilla sähköisesti |
| Julkaistu on englanninkielinen | Muu julkaisukieli |
| Vastaa tutkimuskysymyksiin: | Ei vastaa tutkimuskysymyksiin: |
| -Tutkimus käsittelee aktiivista MDR/RR/XDR-tuberkuloosia | -Tutkimus käsittelee lääkeherkkää tuberkuloosia tai latenttia tuberkuloosia |
| -Tutkimus käsittelee yksittäisen lääkkeen vaikutusta kuolleisuuteen tai negatiivisen viljelytuloksen saantiin | -Tutkimuksessa käsitellään muita lääkkeen ominaisuuksia kuten farmakokineettisiä ominaisuuksia tai useamman lääkkeen yhteiskäytön tehokkuutta taudin hoidossa |

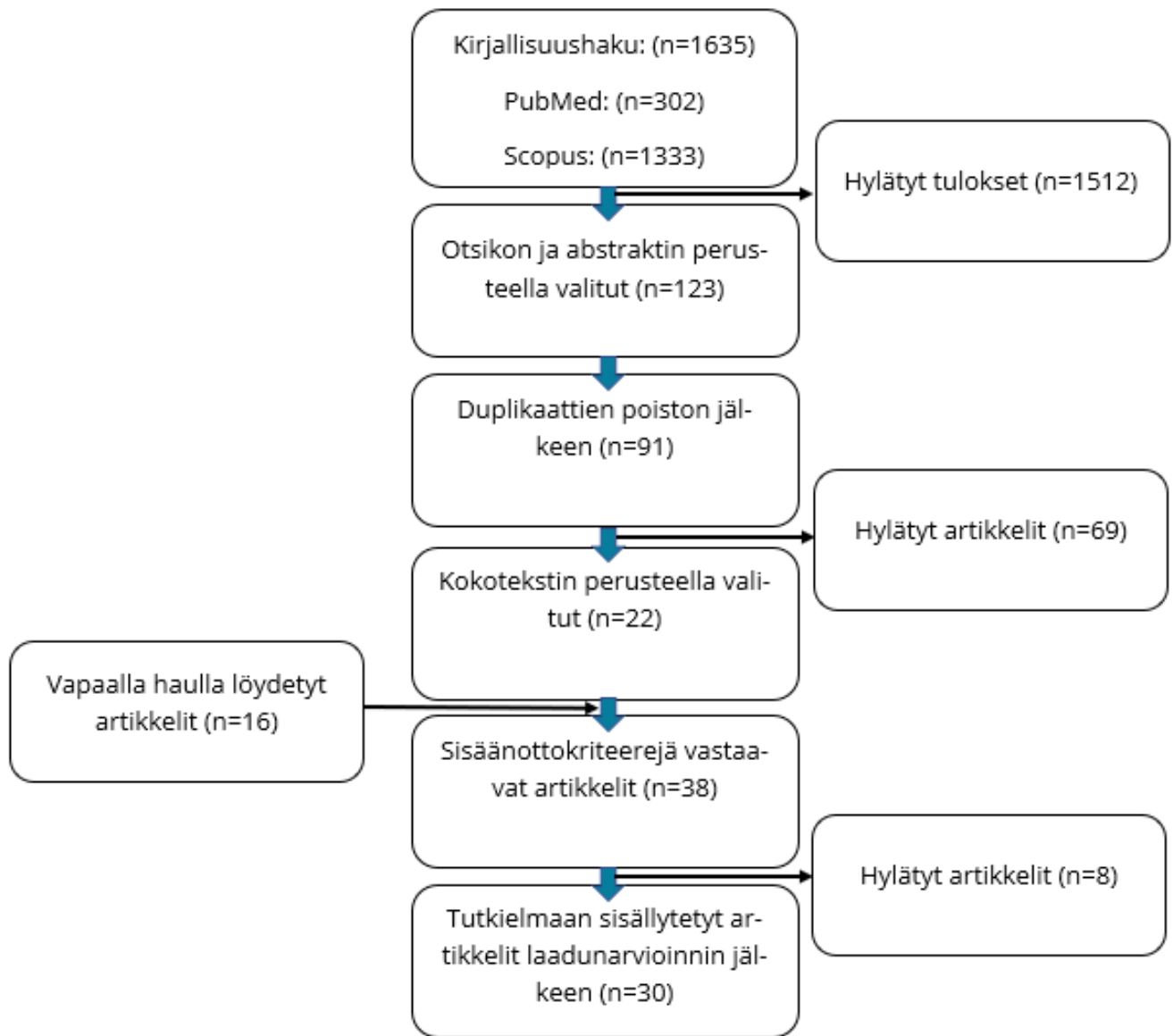
RCT= satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, MDR= monilääkeresistentti, RR= rifampisiiniresistentti, XDR= erittäin laajasti lääkeresistentti

4.2.2 Kirjallisuushaku ja sen tulokset

Kirjallisuuskatsauksessa haettiin artikkeleita PubMed- ja Scopus-tietokannoista. Hakulauseina käytettiin lääkaineiden ja MDR-tuberkuloosin MeSH-termejä sekä vapaita hakusanoja käyttäen apuna boolean AND, OR ja NOT lausekkeita. Tarkoituksena oli löytää kliinisiä tutkimuksia aiheesta, minkä vuoksi hakusanaksi muotoutui MeSH-termi "Clinical Trial". Eläintutkimusten poissulkemiseksi hakulauseisiin lisättiin NOT ja AND NOT lausekkeilla hakutermit "Animal OR Animals". Hakuvaiheessa artikkelit rajattiin englanninkielisiksi ja niiden julkaisuajankohta vuosien 2012–2022 välille.

Haku tietokantoihin toteutettiin marraskuun 2021 ja huhtikuun 2022 välillä. Tarkemmat hakulauseet muodostettiin yhteistyössä tutkielman ohjaajan Riitta-Liisa Patovirran kanssa. Hakupäivämäärät sekä hakulauseet eri lääkeaineille löytyvät liitteestä 1. Hakutuloksista valittiin otsikon sekä abstraktin perusteella sisäänottokriteerejä vastaavat artikkelit. Tuloksia saatiin huomattavasti enemmän Scopus-tietokannasta kuin PubMedistä kaikkien lääkeaineiden osalta. Levofloksasiinille ja moksifloksasiinille tehtyjen hakujen jälkeen hakutulosten rajaamiseksi Scopus-tietokannasta hakulauseisiin lisättiin vielä lisäksi hakutermit rajaamaan tutkimukset artikkeleiksi sekä poissulkemaan tutkimusprotokollat. Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit luettiin tarkemmin läpi, jonka jälkeen lopullinen valinta käytettävistä artikkeleista tehtiin. Viitteiden tallentamiseen käytettiin RefWorks-viitteidenhallintaohjelmaa, jonne kaikki otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit tallennettiin. Strukturoidun haun tuottamat viitteet tallennettiin lisäksi Word-tiedostoksi myöhempää tarkastelua varten. Strukturoidun haun jälkeen tehtiin vielä vapaa haku PubMed- sekä Scopus- tietokantoihin. Vapaassa haussa käytettiin hakusanoina lääkeaineiden nimiä sekä hakusanoja "clinical trial", "randomized controlled trial", "cohort study" ja "MDR-tuberculosis" sekä käytiin läpi aiheetta käsitteleviä meta-analyysyjä sopivien tutkimusten löytämiseksi.

Strukturoitu kirjallisuushaku tuotti yhteensä 1635 tulosta, 302 PubMedistä ja 1333 Scopusesta. Strukturoidulla haulla löydetyistä artikkeleista 22 sisällytettiin tutkielmaan. Strukturoidun haun jälkeen molempiin tietokantoihin tehtiin vielä vapaa haku, jolla löydettiin yhteensä 16 tutkielmaan sopivaa artikkelia. Laadunarviointivaiheeseen siirtyi kokonaisuudessaan 38 artikkelia. Laadunarvioinnissa kahdeksan artikkeleista ei täyttänyt vaadittua määrää arviointikriteereistä, jonka takia ne hylättiin. Yhteensä 30 artikkelia läpäisi laadunarvioinnin ja sisällytettiin tutkielmaan. Tarkempi tiedonhaun prosessikaavio, jossa näkyy hakujen tulokset, sekä tarkemmat määrät hylätyistä artikkeleista esitetään kuviossa 2.



Kuvio 2. Tiedonhakuprosessin vuokaavio.

5 Lääkeaineet ja kirjallisuuskatsauksen tulokset

5.1 Ryhmän A lääkkeet

5.1.1 Levofloksasiini ja moksifloksasiini

Levofloksasiini ja moksifloksasiini ovat fluorokinoloneihin kuuluvia laajakirjoisia bakterisidisiä antibiootteja. Fluorokinolonien kemiallisessa rakenteessa keskeistä on kaksirenkainen ydin, johon on liittyneenä fluoriatomi sekä alatyypin mukaan myös muita substituentteja. Fluorokinolonit estävät bakteerin DNA-gyraasin toimintaa, jolloin bakteerin DNA-kaksoisjuoste ei solunjakautumisen yhteydessä pääse normaalisti avautumaan ja sulkeutumaan ja siten DNA:n replikaatio ja bakteerin lisääntyminen estyy. Fluorokinolonien imeytyminen tapahtuu tehokkaasti suoliston kautta, hyötyosuudeksi levofloksasiinilla saadaan jopa 100 % ja moksifloksasiinilla 90 %. Fluorokinolonien sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, ja ne konsentroituvat helposti elimistön eri kudoksiin kuten ruuansulatuskanavaan, virtsanerityselimistöön ja hengitysteihin. Levofloksasiini erittyy virtsaan ja sen puoliintumisaika kehossa on 6–8 tuntia. Moksifloksasiinilla puoliintumisaika on 12 tuntia ja eliminoituminen tapahtuu erittymällä virtsaan muuttumattomana sekä sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatti-metaboliatuotteina. Yleisimpiä fluorokinolonien haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, huimaus ja päänsärky. Tunnettuja mutta harvinaisempia haittavaikutuksia ovat myös yleensä akillestendiniittinä esiintyvä tendinopatia sekä QT-ajan pidentyminen. Koska fluorokinolonit estävät keskushermostossa GABA-välittäjäaineen vaikutusta, liittyy käyttöön myös kouristuskyvyn aleneminen sekä riski muihin keskushermostohaittoihin kuten unettomuuteen ja hallusinaatioihin. Fluorokinoloneita ei suositella käytettäväksi kasvavilla lapsilla tai raskauden ja imetyksen aikana, johtuen fluorokinoloneihin liitetystä rustovaurioiden riskistä (Huupponen ym. 2019c). Hoidon aikana suositellaan diabeetikkojen sokeriarvoja seurattavan huolellisesti (Pharmaca Fennica 2021).

WHO:n meta-analyysissä levofloksasiinin ja moksifloksasiinin tehoa MDR/RR-tuberkuloosin hoidossa arvioitiin havainnointitutkimuksilla. Tutkimustulosten mukaan levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR=0,3, (0,1-0,5, 95 % CI)) ja kuolemia (aOR=0,2, (0,1-0,3, 95 % CI)) verrattuna tutkimusryhmiin, joissa oli käytetty vanhemman sukupolven

fluorokinoloneita tai ei lainkaan fluorokinoloneita. Observatorisen tutkimusdatan takia tutkimusten varmuus arvioitiin korkeintaan kohtalaiseksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella löydettiin kolme tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia levofloksasiinista ja moksifloksasiinista. Lisäksi vapaalla haulla löydettiin vielä kaksi tutkielmaan sopivaa artikkelia. Kooste artikkeleista esitetään liitteessä 2. Strukturoidulla haulla löydetty tutkimukset olivat kohorttitutkimuksia, joista ensimmäisessä verrattiin uuden sukupolven fluorokinolonien eli levofloksasiinin ja moksifloksasiinin tehoa vanhan sukupolven fluorokinoloneihin eli siprofloksasiiniin ja ofloksasiiniin RR/MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimuksen mukaan uuden sukupolven fluorokinolonien käyttö yhdistettiin nopeampaan negatiivisen viljelytuloksen saantiin verrattuna kontrolliryhmään (Al-Shaer ym. 2019). Toisessa kohorttitutkimuksessa uuden sukupolven fluorokinoloneilla hoidettujen epäiltyjen lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavien potilaiden kuolleisuutta verrattiin vanhoilla fluorokinoloneilla tai ei lainkaan fluorokinoloneilla hoidettuihin. Tutkimuksen mukaan levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttö yhdistettiin vähentyneeseen kuolleisuuteen (Seifert ym. 2017). Balabanova ym. (2016) prospektiivisessä kohortissa ja Gayoso ym. (2018) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavien potilaiden kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä. Balabanova ym. (2016) tutkimuksessa moksifloksasiinin käyttö saattoi parantaa MDR-tuberkuloosipotilaiden ennustetta vanhan sukupolven fluorokinoloneihin verrattuna. Gayoso ym. (2018) tutkimuksessa moksifloksasiinin ja levofloksasiinin käyttö vähensi kuolemia MDR-tuberkuloosipotilailla. Chien ym. (2016) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa moksifloksasiinin lisääminen lääkekokonaisuuteen nopeutti ofloksasiinille resistenttien MDR-tuberkuloosipotilaiden negatiivisen viljelytuloksen saantia.

Al-Shaer ym. (2019) tutkimus oli retrospektiivinen kohortti, jossa tutkimusjoukko koostui 124:stä RR/MDR-tuberkuloosipotilaasta. Lopulliseen analyysiin valikoitui tutkimusjoukosta 106 potilasta. Kohortti kerättiin kolmen yhdysvaltalaisen tuberkuloosikeskuksen potilaista vuosien 1984–2015 välillä. Kohorttiin hyväksyttiin keuhkotuberkuloosia sairastaneet potilaat, joilla oli todettu rifampisiini- tai moniresistentti tuberkuloosi ja jotka olivat saaneet fluorokinoloneita osana lääkehoitoa vähintään neljän viikon ajan. Tutkimusjoukon mediaani-ikä oli 40 vuotta, mediaanipaino 60 kg ja suurin osa heistä oli miehiä. Kohortin potilaista 56 (45,2 %) sai ofloksasiinia tai siprofloksasiinia ja 68 (54,8 %) levofloksasiinia tai moksifloksasiinia osana muuta lääkekokonaisuutta. Tarkoituksena oli mitata negatiivisen viljelytuloksen saavuttamiseen kulunutta aikaa lääkityksen aloituksen

jälkeen ja verrata sitä ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi määriteltiin kaksi peräkkäistä negatiivista viljelytulosta. Tilastollisina menetelminä käytettiin Kaplan-Meierin menetelmää sekä logrank-testiä. Tulosten mukaan levofloksasiinilla tai moksifloksasiinilla hoidetuista mediaaniaika negatiivisen viljelytuloksen saamiseen oli 16 viikkoa. Ofloksasiinilla ja siprofloksasiinilla vastaava aika oli 40 viikkoa. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevää ($p=0,012$). Tulosten analysointiin käytettiin lisäksi Coxin regressiomallia, joka oli mukautettu isoniatsidin ja klofatsimiinin käytölle, koska ne havaittiin merkittäviksi kovariaateiksi. Laskennallisesti saatiin aHR= 2,16 (1,28–3,64, 95 % CI), joka osoitti levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käytön lyhentävän negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa vanhan sukupolven fluorokinoloneihin verrattuna (Al-Shaer ym. 2019).

Seifert ym. (2017) toteuttamassa prospektiivisessä kohortissa tutkittiin 834:n tuberkuloosipotilaan kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä. Kohortti kerättiin Intiasta, Moldovasta ja Etelä-Afrikasta klinikoilta, joissa tiedettiin olevan suuri prevalenssi lääkeresistenteille tuberkuloositapauksille. Kohortti kerättiin klinikoilta vuosien 2012 ja 2013 välillä ja siihen sisällytettiin potilaat, joilla oli todettu aktiivinen tuberkuloosi ja epäily lääkeresistenssistä. Kohortin mediaani-ikä oli 33 vuotta, 65 % oli miehiä ja 75 % potilaista oli aiemmin hoidettu tuberkuloosin vuoksi. Valituilta potilailta kerättiin yskösnäytteet, joista tutkittiin mahdollinen resistenssi tuberkuloosilääkkeille. Lopullisessa analyysissä käytettyjen lääkeresistenttien tapausten kirjo oli laaja: 153 MDR-tapausta, 57 XDR-tapausta, 52 RIF/INH-monoresistenttiä tapausta ja 290 pre-XDR-tapausta. Analyysiin sisällytettiin myös 282 lääkeherkkää tuberkuloositapausta. Kohortin potilaat jaettiin kahteen ryhmään, joista toisilla oli hoidossa käytetty levofloksasiinia tai moksifloksasiinia (379) ja toisilla vanhemman sukupolven fluorokinoloneita ofloksasiinia tai sparfloksasiinia tai ei ollenkaan fluorokinoloneita (455). Kohortin potilaita seurattiin keskimäärin 190 päivän ajan. Tämän ajanjakson aikana 62 potilasta kuoli. Kokonaiskuolleisuus analysoidussa kohortissa oli 7,4 %. Ero kuolleisuudessa lääkeherkkien ja MDR-tuberkuloosipotilaiden välillä ei ollut merkitsevää. Coxin regressioanalyysillä, joka oli mukautettu merkittäviin muihin kuolleisuutta ennustaviin tekijöihin kuten resistenssiprofiilin fenotyyppiin, matalaan BMI:hin, HIV-komorbiditeettiin ja tutkimuksen tekopaikkaan, saatiin analysoitua merkitsevät kuolleisuuteen vaikuttavat riskitekijät. Laskennallisesti levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käytölle saatiin aHR= 0,46 (0,26–0,80, 95 % CI), joka osoitti, että uuden sukupolven fluorokinolonien käyttö vähensi kuolleisuutta yli 50 % verrattuna potilaisiin, joiden hoidossa oli käytetty vanhan sukupolven fluorokinoloneita tai ei lainkaan fluorokinoloneita (Seifert ym. 2017).

Balabanova ym. (2016) tutkimus oli prospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin MDR/XDR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuutta ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimusjoukko kerättiin vuoden 2009 aikana Liettuasta, Virosta ja Romaniasta sekä vuoden 2007 aikana Latviasta ja siihen hyväksyttiin kaikki MDR/XDR-tuberkuloosipotilaat. Diagnoosin jälkeen potilaille aloitettiin yksilöllisesti koottu lääkeainekokonaisuus herkkyytestien ja aiemman tuberkuloosilääkehoidon perusteella. Kohorttia seurattiin vuoteen 2012 saakka ja kuolleisuuteen laskettiin mukaan kaikki kuolleet kohortissa syystä riippumatta. Koko kohortin koko oli 737 potilasta, joista 109 potilaan hoidossa oli käytetty moksifloksasiinia ja 623:n vanhan sukupolven fluorokinoloneita ofloksasiinia tai siprofloksasiinia. Tutkimusjoukosta suurin osa oli 40–60-vuotiaita miehiä, suurin osa tupakoi ja yli puolella oli keuhkokuvassa todettavissa keuhkokavitaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli löytää merkittäviä kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla. Tulosten analysointiin käytettiin Coxin regressiomallia. Tutkimuksen mukaan moksifloksasiinin käyttö yhdistettiin pienempään kuolleisuuteen ofloksasiinille herkissä MDR-tuberkuloosikannoissa verrattuna vanhemman sukupolven fluorokinoloneihin (HR=0,47, (0,23–0,97, 95 % CI)). Tulos ei kuitenkaan ollut merkitsevä, kun analyysi suhteutettiin kaikille mahdollisille kovariaateille (aHR=0,54, (0,26–1,12, 95 % CI). Tutkimuksen mukaan moksifloksasiinin lisääminen lääkeainekokonaisuuteen saattoi siis parantaa MDR/XDR-tuberkuloosipotilaiden ennustetta ofloksasiinille herkissä tuberkuloosikannoissa (Balabanova ym. 2016).

Chien ym. (2016) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin moksifloksasiinin tehoa ofloksasiinille resistenteissä MDR-tuberkuloosikannoissa. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien 2006–2013 välillä Taiwanista. Tutkimusjoukosta 44 potilasta oli hoidettu moksifloksasiinia sisältävällä lääkekokonaisuudella ja 37 potilasta ilman moksifloksasiinia. Muu lääkekokonaisuus oli laadittu kullekin potilaalle yksilöllisesti WHO:n ohjeiden mukaan. Tutkimusjoukon iän keskiarvo oli 51,2 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja yli puolella oli todettavissa keuhkokavitaatioita. Tutkimuksen tavoitteena oli verrata hoidon lopputuloksia sekä negatiivisen viljelytulokseen kulunutta aikaa ryhmien välillä. Tulosten analysointiin käytettiin Kaplan-Meierin menetelmää, logrank-testiä ja Coxin regressiomallia. Tutkimuksen mukaan moksifloksasiinilla hoidetuista 77,3 %:lla saavutettiin hoidon onnistuminen, mikä oli merkitsevästi korkeampi tulos verrattuna kontrolliryhmään, jolla vastaava arvo oli 43,2 % (OR=4,46, (1,71-11,65, 95 % CI), p=0,002). Moksifloksasiinin käyttö yhdistettiin lisäksi monimuuttuja-analyseissä hoidon onnistumiseen (aOR=6,54, (1,44-29,59, 95 % CI), p=0,015) sekä aikaiseen negatiivisen viljelytuloksen saamiseen (HR=3,12, (1,48-6,54, 95 % CI),

p=0,003). Tulosten mukaan moksifloksasiinin lisääminen lääkaineekokonaisuuteen paransi hoitotuloksia myös ofloksasiinille resistenteissä MDR-tuberkuloosikannoissa (Chien ym. 2016).

Gayoso ym. (2018) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä MDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien 2005–2012 aikana Brasiliasta ja siihen hyväksyttiin kaikki MDR-tuberkuloosipotilaat, joille aloitettiin hoito tällä aikavälillä ja joiden hoidon lopputulos oli raportoitu. Tutkimusjoukon iän keskiarvo oli 39 vuotta, reilu puolet heistä oli miehiä ja suurimmalla osalla oli todettavissa keuhkokavitaatioita. Kohortin koko oli 3802 potilasta, joista 43,1 %:n hoidossa oli käytetty levofloksasiinia ja 2,9 %:n hoidossa moksifloksasiinia. Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää merkittäviä kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä MDR-tuberkuloosipotilailla. Tiedon analysointiin käytettiin Mantel-Haenszelin testiä, Peto testiä sekä Coxin mallia. Tutkimuksen mukaan sekä levofloksasiinin (HR=0,75, (0,60-0,94, 95 % CI)) että moksifloksasiinin (HR=0,44, (0,25-0,80, 95 % CI)) käyttö vähensivät kuolleisuutta kohorttiryhmässä (Gayoso ym. 2018).

5.1.2 Bedakiliini

Bedakiliini on diaryylikinoliineihin kuuluva bakterisidinen antibiootti. Sen vaikutusmekanismi on tuberkuloosibakteerille selektiivinen ja perustuu ATP-syntaasin ja siten mykobakteerin energiantuotannon estämiseen (Tuominen 2018, Pharmaca Fennica 2021). Bedakiliini imeytyy tehokkaasti ruuansulatuskanavasta ja sitoutuu lähes 100 %:sti plasman proteiineihin. Metaboloituminen tapahtuu maksaentsyymi CYP3A4:n kautta johtaen siten interaktioihin muiden CYP3A4:n toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kuten rifampisiinin kanssa. Erittyminen tapahtuu pääasiassa sappinesteeseen pitkällä noin 150 vuorokauden puoliintumisajalla jatkuvasti annosteltaessa. Bedakiliinin mahdollisia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, päänsärky, tuki- ja liikuntaelimestön kivut sekä QT-ajan pidentyminen (Tuominen 2018). Ennen hoidon aloitusta tulee hoidettavalta potilaalta tarkistaa EKG ja määrittää ALAT, ASAT, AFOS, bilirubiini sekä kalsium-, kalium- ja magnesiumarvot. Hoidon aikana on suositeltavaa seurata maksa-arvoja sekä EKG:tä vähintään kerran kuukaudessa (Pharmaca Fennica 2021).

WHO:n meta-analysissä bedakiliinin tehon tutkimiseen käytettiin sekä observatorisia että RCT-tutkimuksia. Havainnointitutkimusten mukaan bedakiliinin käyttö vähensi kuolemia (aOR=0,2,

(0,2-0,3, 95 % CI)) sekä hoidon epäonnistumista (aOR=0,3, (0,2-0,4, 95 % CI)) verrattuna potilaisiin, joiden hoidossa bedakiliinia ei ollut käytetty. Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan kohtalaiseksi (WHO 2018). Analyysissä käytetyn RCT-tutkimuksen (TMC207-C208) mukaan bedakiliinin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR=0,1, (0,0-0,4, 95 % CI)) mutta lisäsi kuolleisuutta (aOR=5,0, (0,6-42,0, 95 % CI)) verrattuna potilaisiin, joiden hoidossa bedakiliinia ei käytetty. Kuolleisuuden kohdalla tulos ei kuitenkaan ole merkitsevä luottamusvälin perusteella tulkittuna, eikä tulosta ole tarkemmin WHO:n ohjeistuksessa sivuttu (WHO 2018, WHO 2019). RCT-tutkimus oli sama, joka löydettiin strukturoidun kirjallisuuskatsauksen perusteella ja tutkijoiden mukaan kausaalisuhdetta kuolleisuuden ja bedakiliinin käytön välillä ei havaittu, vaikka bedakiliiniryhmässä havaittiin enemmän kuolleisuutta (Diacon ym. 2014).

Strukturoidulla kirjallisuushaulla löydettiin yhteensä kuusi tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia. Lisäksi vapaalla haulla löydettiin vielä kaksi tutkielmaan sopivaa artikkelia. Kooste löydetyistä tutkimuksista esitetään liitteessä 3. Tutkimuksista kaksi oli RCT-tutkimuksia, joiden tutkimusasetelmissä MDR-tuberkuloosipotilaita hoidettiin taustalääkekokonaisuuden lisäksi bedakiliinilla tai plasebolääkkeellä ja mitattiin negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa. Molemmissa tutkimuksissa bedakiliiniryhmä saavutti negatiivisen viljelytuloksen nopeammin kuin plaseboryhmä (Diacon ym. 2012, Diacon ym. 2014). Fu ym. (2021) prospektiivisessä ei-satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin bedakiliinin tehokkuutta MDR-tuberkuloosin hoidossa verrattuna kontrolliryhmään. Tutkimuksen mukaan bedakiliinin lisääminen lääkekokonaisuuteen ei merkitsevästi lyhentänyt negatiivisen viljelytulokseen kulunutta aikaa. Loput löydetyistä artikkeleista käsittelevät kohorttitutkimuksia. Schnippel ym. (2018) retrospektiivisessä kohortissa tutkittiin kuolleisuutta kahdessa potilasryhmässä, joista toisessa oli käytetty bedakiliinia. Tutkimuksen mukaan bedakiliinin lisääminen lääkekokonaisuuteen vähensi kuolleisuutta MDR/RR-tuberkuloosipotilailla. Kaksi löydetyistä kohorteista käsitteli tutkimusryhmiä, joissa verrattiin bedakiliinin ja delamanidin tehoa MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Kempker ym. (2020) prospektiivisessä kohortissa bedakiliiniryhmä saavutti negatiivisen viljelytuloksen todennäköisemmin kuin delamanidiryhmä kuusi kuukautta hoidon aloituksesta. Kim ym. (2018) tutkimuksessa negatiivisen viljelytuloksen saavuttamisessa ei todettu merkitsevää eroa bedakiliiniryhmän, delamanidiryhmän ja molemmilla lääkkeillä hoidettujen välillä. Vapaalla haulla löydetyt artikkelit olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia. Chesov ym. (2021) tutkimuksessa verrattiin hoidon lopputuloksia bedakiliinia saaneen koeryhmän sekä kontrolliryhmän välillä. Tutkimuksen mukaan

bedakiliinin lisääminen MDR-tuberkuloosipotilaiden hoitoon vähensi kuolleisuutta ja lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamista. Zhao ym. (2019) tutkimuksen mukaan bedakiliinin lisääminen lääkohoitoon paransi hoidon lopputuloksia verrattuna kontrolliryhmään mutta eroa kuolleisuudessa ei ryhmien välillä havaittu.

Diacon ym. (2012) tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontroloitu tutkimus, jossa tarkasteltiin Diacon ym. (2009) tutkimuksen pitkäaikaistuloksia bedakiliinin tehosta MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä koostui 47:stä keuhkotuberkuloosia sairastavasta potilaasta, joiden yskösnäytteissä oli todettu resistenssiä vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille. Tutkimusryhmä kerättiin Etelä-Afrikasta vuosien 2007–2008 välillä. Tutkimukseen hyväksyttiin MDR-tuberkuloosipotilaat, joiden hoidossa ei ollut aikaisemmin käytetty toisen linjan tuberkuloosilääkkeitä. Tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 33 vuotta, mediaanipaino 50,7 kg, suurin osa oli miehiä ja 85 %:lla oli todettu keuhkokavitaatioita. Lopulliseen analyysiin lääkkeen tehosta osallistui 44 potilasta, joista 21 sai bedakiliinia ja 23 plasebolääkettä muun lääkekokonaisuuden lisänä. Bedakiliinin ja plasebon lisäksi lääkekokonaisuuksissa käytettiin kanamysiiniä, ofloksasiinia, etionamidia, pyratsiiniamidia ja sykloseriiniä tai terizidonia. Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata aikaa negatiivisen viljelytuloksen saamiseen 24:n ensimmäisen hoitoviikon aikana ja verrata näitä koe- ja kontrolliryhmien välillä. Negatiiviseksi viljelytulokseksi määriteltiin kaksi negatiivista viljelytulosta, joiden välissä oli vähintään 25 päivää. Tulokset analysoitiin Coxin analyysillä, jonka kovariaatteina käytettiin radiologisesti todettuja keuhkokavitaatiota sekä tutkimuspaikkaa. 24 viikon aikana neljä potilasta bedakiliiniryhmästä ja kuusi potilasta plaseboryhmästä lopettivat tutkimuksen kesken. Analyysissä heidän tuloksensa käsiteltiin positiivisena viljelytuloksena riippumatta todellisesta viljelytuloksesta. 24 ensimmäisen viikon aikana 17/21 bedakiliiniryhmästä ja 15/23 plaseboryhmästä saivat negatiivisen viljelytuloksen. Analyysissä saatiin merkitsevä tulos, HR =2,253 (1,08–4,71, 95 % CI, p=0,031), jonka mukaan bedakiliinin lisääminen lääkekokonaisuuteen lyhensi negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa (Diacon ym. 2009, Diacon ym. 2012).

Diacon ym. (2014) myöhemmin tekemä tutkimus oli faasin II satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontroloitu tutkimus, jonka tutkimusjoukko kerättiin Brasiliasta, Intiasta, Latviasta, Perusta, Filippiineiltä, Venäjältä, Etelä-Afrikasta ja Thaimaasta. Tutkimusjoukko koostui 160 potilaasta, joilla oli todettu keuhkokudokseen painottuva MDR-tuberkuloosi ja joita ei ollut aikaisemmin hoidettu MDR-tuberkuloosilääkkeillä. 60 potilasta keskeytti tutkimuksen pääasiassa

lääkkeiden haittavaikutusten takia. Lopullinen analyysiryhmä koostui 132 potilaasta, joista 66 sai bedakiliinia ja 66 plasebolääkettä 24 viikon ajan taustalääkekokonaisuuden lisäksi. Tutkimusjoukon potilaiden mediaani-ikä oli 34 vuotta ja 64 % oli miehiä. Taustalääkekokonaisuus koostui etionamidista, pyratsiiniamidista, ofloksasiinista, kanamysiinista ja sykloseriinistä. Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata aikaa, joka kului negatiivisen viljelytuloksen saamiseen. Negatiivinen viljelytulos määriteltiin kahtena 25 päivän välein saatuina negatiivisina viljelytuloksina. Tulokset analysoitiin Coxin regressiomallilla, jossa oli otettu huomioon tutkimuspaikka ja keuhkokavitaatiot kovariaatteina. 24 viikon kohdalla 52/66 bedakiliiniryhmässä ja 38/66 plaseboryhmässä saivat negatiivisen viljelytuloksen ($p=0,008$). Mediaaniaika negatiivisen viljelytuloksen saamiselle oli 83 päivää bedakiliiniryhmässä ja 125 päivää plaseboryhmässä. Laskennallisesti saatiin $HR=2,44$ (1,57-3,80, 95 % CI, $p<0,001$). 120 viikon kohdalla hoidon aloituksesta 62 %:lla bedakiliiniryhmän ja 44 %:lla plaseboryhmän jäsenistä oli negatiivinen viljelytulos ($p=0,04$). Tässä vaiheessa osa potilaista oli vetäytynyt tutkimuksesta ja osalla 24 viikon kohdalla saama negatiivinen viljelytulos oli kääntynyt takaisin positiiviseksi. Tutkimukseen osallistuneista 10 bedakiliiniryhmästä ja 2 plaseboryhmästä menehtyi, mutta kausaalisuhdetta kuolemien ja bedakiliinin käytön välillä ei havaittu. Tutkimuksen mukaan negatiivinen viljelytulos saavutettiin siis nopeammin bedakiliiniryhmässä kuin plaseboryhmässä ja pitkäaikaisseurannassa (120vk) suuremmalla osalla bedakiliiniryhmän jäsenistä oli vielä negatiivinen viljelytulos (Diacon ym. 2014).

Schnippel ym. (2018) tutkimus oli retrospektiivinen kohortti, jossa verrattiin kuolleisuutta bedakiliinilla ja muilla MDR-tuberkuloosilääkkeillä hoidettujen välillä. Kohorttiryhmä kerättiin vuosien 2014–2016 välillä Etelä-Afrikan rifampisiiniresistenttien tuberkuloositapausten rekisteristä. Tutkimukseen hyväksyttiin 15–75-vuotiaat potilaat, joilla oli todettu MDR/RR- tai XDR-tuberkuloosi. Rekisteristä löydettiin 19 617 tutkimuskriteerit täyttävää MDR/RR- tai XDR-tuberkuloosipotilasta. Tämän tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 36 vuotta, noin puolet heistä oli miehiä ja suurimmalla osalla oli HIV komorbiditeettina. MDR/RR-tuberkuloositapauksia koko tutkimusryhmästä oli 18 542, joista 743:lle oli annettu bedakiliinia sisältävää lääkekokonaisuutta. Datan analysointiin käytettiin Kaplan-Meierin menetelmää, logrank-testiä ja Coxin regressioanalyysia. Analyysissä huomioitiin sukupuoli, ikä, HIV-status, antiretroviraalihoito, aiempi tuberkuloosihistoria, vuosi, hoitopaikka ja potilaan voimassa oleva tunnistenumero mahdollisina sekoittavina tekijöinä. Tutkimuksen mukaan 88/743 bedakiliiniryhmän ja 4296/17799 kontrolliryhmän MDR/RR-tuberkuloosipotilasta oli menehtynyt seuranta-ajan loputtua ($p<0,0001$). Laskennallisesti saatiin $aHR=0,34$ (0,24–0,49, 95 %

CI). XDR-tuberkuloosipotilaiden ryhmässä ero kuolleisuudessa oli vieläkin merkitsevämpi, aHR=0,25 (0,07–0,91, 95 % CI). Tutkimuksen mukaan bedakiliinin lisääminen lääkekokonaisuuteen vähensi 3-kertaisesti MDR/RR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuutta (Schnippel ym. 2018).

Fu ym. (2021) tutkimus oli prospektiivinen ei-satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin lääkeaineiden tehokkuutta lyhyemmissä 9–12 kuukauden hoitajaksoissa MDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien 2019–2020 välillä Kiinasta ja siihen hyväksyttiin 15–80-vuotiaat potilaat, joilla oli varmistettu MDR/RR-tuberkuloosi. Valintakriteerejä vastaavia potilaita löytyi 103, joista 35:n hoidossa oli käytetty bedakiliinia. Lääkekokonaisuudet koostuivat bedakiliinin lisäksi linetsolidista, fluorokinoloneista, sykloseriinistä, pyrasiiniamidista, klofatsimiinista ja etionamidista tai protionamidista. Lääkekokonaisuus valittiin kullekin potilaalle yksilöllisesti tuberkuloosikannan resistenssiominaisuuksien sekä potilaan lääketoleranssin perusteella. Lääkevalintaan vaikutti myös potilaan kyky kustantaa lääkkeitä, sillä potilaat ostivat tutkimuksessa käytetyt lääkkeet itse. 49 tutkimusjoukon potilaista oli MDR/RR-tuberkuloosipotilaita ja loput preXDR- tai XDR-tuberkuloosipotilaita tai potilaita, joiden resistenssitilanne ei ollut arvioitavissa. Koko tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 35 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä, 57,3 %:lla oli taustaa aiemmasta tuberkuloosilääkehoidosta ja noin puolella oli todettu keuhkokavitaatioita. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida negatiivisen viljelytuloksen saaneiden määrää koe- ja kontrolliryhmissä kahden ja neljän kuukauden kohdalla lääkkeiden aloituksesta sekä arvioida tuloksiin vaikuttaneita tekijöitä. Tilastollisena menetelmänä käytettiin Coxin regressiomallia. Tutkimuksen mukaan kaksi kuukautta hoidon aloituksesta 90,5 %:lla bedakiliinilla hoidetuista ja 79,5 %:lla muilla lääkkeillä hoidetuista todettiin negatiivinen viljelytulos. Ero ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,480$). Neljän kuukauden kohdalla negatiivisen viljelytuloksen saivat 95,8 % bedakiliinilla hoidetuista ja 93,6 % muilla lääkkeillä hoidetuista. Ero ryhmien välillä ei ollut merkitsevä ($p=1,000$). Coxin regressiomallilla ei löydetty yhteyttä viivästyneen negatiivisen viljelytuloksen ja bedakiliinin käytön välillä. Tutkimuksen mukaan bedakiliinin lisääminen lääkekokonaisuuteen ei siis merkitsevästi nopeuttanut negatiivisen viljelytuloksen saamista (Fu ym. 2021).

Kempker ym. (2020) tutkimus oli prospektiivinen kohortti, jossa verrattiin bedakiliinin ja delamanidin tehoa MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Kohortti kerättiin vuosien 2015–2017 välisenä aikana Georgiasta ja siihen hyväksyttiin ≥ 16 -vuotiaat MDR-tuberkuloosipotilaat. Valintakriteereitä vastaavia potilaita löydettiin 95, joista 64 potilaan hoidossa oli käytetty bedakiliinia ja 31

potilaan hoidossa delamanidia. Tutkimusjoukon mediaani-ikä oli 38 vuotta, suurin osa oli miehiä, 56 %:a oli aikaisemmin saanut tuberkuloosilääkkeitä ja noin 60 %:lla oli todettu keuhkokavitaatioita keuhkokuvassa. Yleisimmät lääkeaineet lääkeainekokonaisuuksissa olivat linetsolidi, klofatsimiini, sykloseriini ja injektoitavat tuberkuloosilääkkeet. Lääkeainekokonaisuuksien valintaan vaikuttivat tuberkuloosikantojen resistenssiominaisuudet ja jotkin potilaiden kliiniset ominaisuudet kuten seerumin matala albumiinitaso, HIV ja hepatiitti C positiivisuus, jolloin delamanidi arvioitiin soveltuvammaksi lääkkeeksi. Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa ja verrata näitä ryhmien kesken 2 ja 6 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta. Negatiiviseksi viljelytulokseksi tutkimuksessa määriteltiin 2 negatiivista viljelytulosta vähintään 28 päivän välein mitattuna. Sekoittavien tekijöiden arviointiin käytettiin TMLE-algoritmia, jossa huomioitiin ikä, sukupuoli, BMI, vankilahistoria, tupakointi, alkoholinkäyttö, diabetes, C-hepatiitti, HIV, aiempi tuberkuloosilääkehistoria, hoidossa käytettävien lääkkeiden määrä, yskösnäyttestatus ja keuhkokavitaatiot mahdollisina kovariaatteina. Neljällä potilaalla todettiin negatiivinen viljelytulos tutkimuksen alussa, joten 91 potilaan tietoja käytettiin lopullisessa analyysissä. Tutkimuksen mukaan 67 % bedakiliiniryhmästä ja 47 % delamanidiryhmästä sai negatiivisen viljelytuloksen 2 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta ($p=0,10$). Kuuden kuukauden kohdalla 95 % bedakiliiniryhmästä ja 74 % delamanidiryhmästä sai negatiivisen viljelytuloksen ($p<0,01$). Myös lopullisessa arvioissa suotuisa lopputulos saavutettiin todennäköisemmin bedakiliiniryhmässä ($p<0,01$). Tutkimuksen mukaan bedakiliiniryhmässä saavutettiin negatiivinen viljelytulos nopeammin kuin delamanidiryhmässä ja kuuden kuukauden kohdalla tulos oli merkitsevä (Kempker ym. 2020).

Kim ym. (2018) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa verrattiin MDR-tuberkuloosipotilaiden hoitotuloksia bedakiliinilla ja delamanidilla hoidettujen välillä sekä näiden yhteiskäytössä. MDR-tuberkuloosipotilaat kerättiin viidestä korealaisesta sairaalasta vuosien 2015–2017 välillä. Tutkimukseen hyväksyttiin keuhkoihin painottuvaa MDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, joiden hoidossa oli käytetty bedakiliinia tai delamanidia vähintään yhden kuukauden ajan. Tutkimuskriteerejä vastaavia potilaita löydettiin 61, joista bedakiliinilla hoidettuja oli 39, delamanidilla hoidettuja 11 ja molemmilla lääkkeillä hoidettuja 11. Tutkimusryhmän potilaiden mediaani-ikä oli 52 vuotta, yli 80 % heistä oli miehiä ja suurella osalla potilaista havaittiin preXDR- tai XDR-tuberkuloosikantoja yskösnäytteissä. Jokaiselle tutkimusryhmän potilaalle oli valittu yksilöllinen lääkekokonaisuus tuberkuloosikannan resistenssiominaisuuksien ja aiempien tuberkuloosilääkkeiden käytön perusteella. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiiviseen

viljelytulokseen kulunutta aikaa ja verrata tätä tutkimusryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin kaksi negatiivista viljelytulosta vähintään 30 päivän välein mitattuna. Mediaanihoitoaika bedakiliinilla ja/tai delamanidilla oli 168 päivää (166,5–196,5). Tulosten post-hoc analysointiin käytettiin Dunnin testiä. 55 potilaalla koko tutkimusryhmästä oli positiivinen viljelytulos tutkimuksen alussa, ja näistä 8/8 delamanidilla hoidetuista, 24/36 bedakiliinilla hoidetuista ja 7/11 molemmilla lääkkeillä hoidetuista todettiin negatiivinen viljelytulos tutkimuksen lopussa. Erot ryhmien välillä eivät olleet merkitseviä ($p=0,160$) eikä analyysissä todettu merkittäviä tuloksiin vaikuttaneita tekijöitä. Mediaaniajat negatiivisen viljelytuloksen saamiselle olivat 122,0 päivää (53,0–145,3) delamanidilla, 84,0 päivää (35,5–174,0) bedakiliinilla ja 307,5 päivää (235,0–346,5) molemmilla lääkkeillä hoidetuilla. Molemmilla lääkkeillä hoidetut saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen merkitsevästi pidemmässä ajassa kuin muissa ryhmissä ($p<0,001$ ja $p=0,004$), mutta merkitsevää eroa bedakiliiniryhmän ja delamanidiryhmän välillä ei löydetty (Kim ym. 2018).

Chesov ym. (2021) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa verrattiin hoidon lopputuloksia bedakiliinia saaneen koeryhmän sekä kontrolliryhmän välillä. Tutkimusryhmä koostui vuosien 2016–2018 välillä Moldovassa hoidetuista MDR-tuberkuloosipotilaista. Tiedot kerättiin elektronisesta SIMETB-tietokannasta. Tutkimukseen hyväksyttiin pulmonaalista MDR-tuberkuloosia sairastavat ≥ 18 -vuotiaat potilaat, joiden hoidon lopputulos oli tiedossa tietojen keräämisen aikana. Tutkimusryhmän koko oli 228 potilaista, joista 114:a oli hoidettu bedakiliinia sisältävällä lääkekokonaisuudella. Kontrolliryhmän jäsenet valittiin sovittamalla ne vastaamaan mahdollisimman hyvin bedakiliiniryhmän jäseniä. Tutkimusryhmän jäsenten iän keskiarvo oli noin 38 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja yli 80 %:lla oli keuhkokavitaatioita. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa, tarkastella hoidon tuloksia kuuden kuukauden kohdalla sekä hoidon päätyttyä sekä verrata näitä ryhmien kesken. Tulosten analysointiin käytettiin logistista regressioanalyysia. Tutkimuksen mukaan kuusi kuukautta lääkityksen aloituksesta bedakiliiniryhmän jäsenistä 66,7 % oli saavuttanut negatiivisen viljelytuloksen, kun taas kontrolliryhmässä vastaava tulos oli 40,3 %. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p<0,001$). Bedakiliiniryhmässä kuolleisuus oli 8,8 %, joka verrattuna kontrolliryhmän kuolleisuuteen 20,2 %, oli merkitsevästi matalampi ($p<0,001$). Tutkimuksen mukaan bedakiliinin käyttö lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamista ja vähensi kuolleisuutta MDR-tuberkuloosipotilailla (Chesov ym. 2021).

Zhao ym. (2019) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin MDR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuutta ja hoidon epäonnistumista tapauksissa, joissa injektoitavat tuberkuloosilääkkeet oli korvattu bedakiliinilla. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2014–2016 välillä Etelä-Afrikasta käyttäen apuna elektronista tuberkuloosirekisteriä. Tutkimukseen hyväksyttiin ≥ 18 -vuotiaat MDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, joiden yskösnäytteissä ei ollut havaittu resistenssiä aminoglykosideille tai fluorokinoloneille. Tutkimusryhmän koko oli 330 potilasta, joista 162 oli bedakiliiniryhmässä ja 168 kontrolliryhmässä. Lopulliseen analyysiin osallistui 146 potilasta bedakiliiniryhmästä ja 141 kontrolliryhmästä. Tutkimusryhmästä yli puolet oli miehiä, yli 65 %:lla oli komorbiditeettina HIV-infektio ja keskimääräinen ikä bedakiliiniryhmässä ja kontrolliryhmässä oli 42 ja 35 vuotta. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, kuinka suurella osalla tutkimusryhmän jäsenistä hoito epäonnistui 12 kuukautta hoidon aloituksesta. Hoidon epäonnistumiseksi luokiteltiin kuolema, positiivinen viljelytulos sekä seurannasta katoaminen. Tilastollisina menetelminä käytettiin χ^2 -testiä, Kaplan-Meierin menetelmää, logrank-testiä sekä Coxin regressioanalyysia. Tutkimuksen mukaan hoito epäonnistui 23,9 %:lla bedakiliiniryhmässä ja 36,2 %:lla kontrolliryhmässä, (RR= 0,66, (0,46–0,95, 95 % CI), $p=0,02$). Myös logistisessa regressiomallissa bedakiliiniryhmän hoidon epäonnistuminen oli epätodennäköisempää kuin kontrolliryhmässä, kun analyysissä oli otettu huomioon mahdolliset sekoittavat tekijät kuten ikä, CD4 solumäärä ja HIV-status (aOR=0,38 (0,18–0,81, 95 % CI)). Kuuden kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta 87,4 % bedakiliiniryhmästä ja 78,3 % kontrolliryhmästä saavutti negatiivisen viljelytuloksen (aHR=1,32, (1,00–1,76, 95 % CI), $p=0,048$). Kuolleisuus 12 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta oli ryhmien välillä yhtä suurta ($p=0,96$). Tutkimuksen mukaan bedakiliinin käyttö paransi hoidon lopputuloksia MDR-tuberkuloosipotilailla (Zhao ym. 2019).

5.1.3 Linetsolidi

Linetsolidi on oksatsolidinoneihin kuuluva laajakirjoinen bakteerien proteiinisynteesin vaikuttava antibiootti. Se sitoutuu bakteerin ribosomin 50S-alayksikköön, mikä estää translaatiossa tarvittavan 70S-kompleksin muodostumisen (Järvinen ym. 2018a). Vaikutus on bakterisidinen (Pharmaca Fennica 2021). Se on tehokas antibiootti bakteerien, joilla on resistenssiominaisuuksia, kuten MRSA:n hoidossa. Ristiresistenssiä muiden antibioottien kanssa ei esiinny sille yksilöllisestä

vaikutusmekanismin johtuen (Huupponen ym. 2019e). Linetsolidi imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna ja sitoutuu plasman proteiineihin noin 30 %:sti. Linetsolidi metaboloituu kahdeksi inaktiiviseksi metaboliitiksi pääosin hapettumalla. Annetusta annoksesta 50 % erittyy metaboliatuotteina ja 30 % suoraan munuaisten kautta puoliintumisajalla 5–7 tuntia (Järvinen ym. 2018a, Huupponen ym. 2019e). Linetsolidia ei suositella käytettäväksi yhdessä SSRI-lääkkeiden, trisyklisten masennuslääkkeiden, sympatomimeettien tai dopaminergisten lääkkeiden kanssa johtuen sen ominaisuudesta toimia epäselektiivisenä monoamino-oksidaasin estäjänä. Yhteiskäyttö näiden lääkeaineiden kanssa voi lisätä serotonergisen vaikutuksen kautta tulevia haittoja (Huupponen ym. 2019e). Yleisiä haittavaikutuksia linetsolidilla ovat päänsärky, ruuansulatuskanavan oireet, unettomuus ja kohonnut verenpaine (Pharmaca Fennica 2021). Vakava pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus on luuydinloma, minkä vuoksi käyttö suositellaan taottamaan 4 viikon välein muutamaksi viikoksi (Huupponen ym. 2019e). Täydellisen verenkuvan sekä maksa-arvojen seuranta viikoittain kuuluu osaksi hoitoa (Järvinen ym. 2018a). Näkö tulee lisäksi tutkia säännöllisesti pidemmissä hoidoissa (Pharmaca Fennica 2021).

WHO:n analyysissä linetsolidin tehoa arvioitiin havainnointitutkimusten perusteella. Tutkimusten perusteella linetsolidi vähensi hoidon epäonnistumista (aOR=0,3, (0,2-0,5, 95 % CI)) ja kuolemia (aOR=0,3, (0,2–0,3, 95 % CI)) MDR/RR-tuberkuloosipotilailla verrattuna tutkimusryhmiin, joissa ei ollut käytetty linetsolidia. Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan kohtalaiseksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella löydettiin kaksi tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia. Lisäksi vapaalla haulla löydettiin vielä kaksi artikkelia. Kooste tutkimuksista on esitetty liitteessä 4. Molemmat strukturoidulla haulla löydetyt tutkimukset olivat prospektiivisiä satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, joissa tutkittiin linetsolidin vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saantiin XDR-tuberkuloosipotilailla, joiden hoito ei aiemmasta lääkehoidosta huolimatta ollut onnistunut. Tang ym. (2015b) tutkimuksessa verrattiin linetsolidiryhmää kontrolliryhmään ja Lee ym. (2012) tutkimuksessa kahta linetsolidilla hoidettua ryhmää, joista toisessa linetsolidi oli aloitettu viivästyneesti. Molempien tutkimusten mukaan koeryhmässä saavutettiin negatiivinen viljelytulos nopeammin verrattuna kontrolliryhmään (Lee ym. 2012, Tang ym. 2015b). Vapaalla haulla löydetyt tutkimukset olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia. Ramírez-Lapausa ym. (2016) kohorttitutkimuksessa linetsolidin käyttö ei lyhentänyt negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla verrattuna kontrolliryhmään. Tutkimuksen tulokseen on tosin

voinut vaikuttaa tutkimuksen linetsolidiryhmän suurempi resistenssitaakka. Zhang ym. (2014) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin linetsolidin käytöllä myönteinen vaikutus negatiivisen viljelytuloksen saamiseen verrattuna kontrolliryhmään.

Tang ym. (2015b) prospektiivisessä, kontrolloidussa ja satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin linetsolidin tehoa XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusjoukko koottiin viidestä kiinalaisesta tuberkuloosin hoitoon erikoistuneesta sairaalasta vuosien 2009 ja 2011 välillä. Tutkimusjoukkoon hyväksyttiin 18–64-vuotiaat XDR-tuberkuloosipotilaat, joiden lääkehoito viimeisten 12 kuukauden aikana ei ollut tehonnut. Potilaat, joilla oli HIV komorbiditeettina ei otettu tutkimukseen mukaan. Tutkimusjoukko koostui 65 potilaasta, joista 33 sai linetsolidia muun lääkekokonaisuuden lisäksi. Tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 44 vuotta, 100 %:lla oli keuhkokavitaatioita ja 66,2 % oli miehiä. 4 linetsolidiryhmän ja 3 kontrolliryhmän potilasta jätti tutkimuksen kesken ennen tutkimuksen päättymistä. Jokaiselle potilaalle suunniteltiin kaksi vuotta kestävä yksilöllinen lääkekokonaisuus, joka koostui vähintään viidestä lääkkeestä ja jossa oli huomioitu kunkin potilaan tuberkuloosikannan lääkeherkkyys WHO:n ohjeiden mukaisesti. Tutkimuksen päätavoitteena oli verrata negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa koe- ja kontrolliryhmien välillä. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin tässä tutkimuksessa kaksi negatiivista viljelytulosta vähintään 30 päivän välein mitattuna. Tulosten analysointiin käytettiin Pearsonin χ^2 -testiä sekä Fisherin tarkkaa testiä. Tutkimuksen mukaan negatiivisten viljelytulosten määrä 24 kuukauden kohdalla oli merkitsevästi suurempi linetsolidiryhmässä (78,8 %) kuin kontrolliryhmässä (37,6 %) ($p < 0,001$). Myös keuhkokavitaatioiden sulkeutuminen ($p < 0,05$) sekä hoidon onnistuminen ($p = 0,004$) oli merkitsevästi suurempaa linetsolidiryhmässä (Tang ym. 2015b).

Lee ym. (2012) tutkimus oli prospektiivinen kahden ryhmän satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin XDR-tuberkuloosipotilaiden hoitovasteita kahden ryhmän välillä. Kumpaakin ryhmää hoidettiin linetsolidilla sekä taustalääkekokonaisuudella, mutta toisen ryhmän hoidossa linetsolidi aloitettiin kaksi kuukautta ensimmäistä ryhmää myöhemmin. Tutkimuksen osallistujat kerättiin vuosien 2008–2011 välillä Koreasta ja tutkimukseen hyväksyttiin ≥ 20 -vuotiaat XDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, jotka eivät olleet saaneet hoitovastetta viimeisten kuuden kuukauden aikana lääkehoidosta huolimatta. Tutkimusjoukko koostui 39 potilaasta, joista 19 sai linetsolidia heti tutkimuksen alussa ja 20 kaksi kuukautta myöhemmin. Tutkimusryhmän jäsenistä suurin osa oli miehiä, iän keskiarvo oli 41,2 vuotta ja 77 %:lla potilaista oli radiologisesti pitkälle edennyt

tuberkuloosi. Tutkimuksessa mitattiin negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa ja tutkimuksen data analysoitiin 4 kuukautta tutkimuksen aloituksen jälkeen. Tilastollisena menetelmänä käytettiin Wilcoxonin testiä. Tutkimuksen mukaan neljä kuukautta tutkimuksen alusta 15/19 (79 %) ensimmäisestä ryhmästä ja 7/20 (35 %) toisesta ryhmästä oli saanut negatiivisen viljelytuloksen. Potilaat, jotka olivat saaneet linetsolidia heti tutkimuksen alussa saavuttivat siis negatiivisen viljelytuloksen nopeammin kuin toinen ryhmä, jolle linetsolidi annettiin viivästyneesti. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ryhmien välillä ($p=0,001$). Tutkimuksen mukaan kuuden kuukauden kohdalla 34/38 linetsolidilla hoidetuista potilaista sai negatiivisen viljelytuloksen ja myöhäisseurannassa 13/38 potilaasta oli läpikäynyt hoidon menestyksekkäästi (Lee ym. 2012).

Ramírez-Lapausa ym. (2016) tutkimus oli retrospektiivinen kohortti, jossa tutkittiin linetsolidin tehoa ja haittavaikutuksia lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 1998–2014 välillä Espanjassa hoidetuista MDR/XDR-tuberkuloosipotilaista. Tutkimusryhmään hyväksyttiin >17-vuotiaat potilaat, joilla oli todettu MDR- tai XDR-tuberkuloosi. Tutkimusryhmän koko oli 55 potilasta, joista 21 potilaan hoidossa oli käytetty linetsolidia. Tutkimusryhmästä suurin osa oli miehiä ja yli 50 %:lla oli todettavissa keuhkokuivassa kavitaatioita. Linetsolidiryhmässä esiintyi resistenssiä keskimäärin 6 lääkeaineelle ja kontrolliryhmässä keskimäärin 4 lääkeaineelle. Ero ryhmien välillä oli merkitsevä ($p<0,001$). Hoidossa käytettiin linetsolidin lisäksi herkkyysmääritysten mukaan yksilöllisesti koottuja antibioottikonaisuuksia. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika ja verrata tätä ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin kaksi peräkkäistä negatiivista viljelytulosta. Tulosten analysointiin käytettiin χ^2 -testiä sekä Mann-Whitney U-testiä. Tutkimuksen mukaan negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika oli linetsolidiryhmässä 73,5 päivää ja kontrolliryhmässä 61 päivää. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ryhmien välillä ($p=0,29$). Tutkimuksen mukaan linetsolidin lisääminen lääkeainekokonaisuuteen ei merkitsevästi nopeuttanut negatiivisen viljelytuloksen saamista (Ramírez-Lapausa ym. 2016).

Zhang ym. (2014) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin linetsolidin tehoa XDR-tuberkuloosin hoidossa. Tutkimusryhmä koottiin vuosien 2012–2013 välillä Kiinassa hoidetuista XDR-tuberkuloosipotilaista, joiden hoidossa oli käytetty linetsolidia vähintään yhden kuukauden ajan. Tutkimusryhmän koko oli 43 potilasta, joista 15 potilaan hoidossa oli käytetty linetsolidia. Tutkimusryhmästä suurin osa oli miehiä, kaikki potilaat HIV-negatiivisia ja tutkimusryhmän

jäsenten iän mediaani oli 39 vuotta. Lääkeainekokonaisuus koottiin potilaille yksilöllisesti herkkyysmääritysten mukaan. Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata negatiivisten viljelytulosten määrää ja verrata tätä linetsolidiryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin negatiivinen viljelytulos vähintään kahdessa peräkkäisessä kuukauden välein tehdyssä mittauksessa. Tulosten analysointiin käytettiin Fisherin tarkkaa testiä. Tutkimuksen mukaan 60 % linetsolidiryhmästä ja 21,4 % kontrolliryhmästä saavutti negatiivisen viljelytuloksen. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,011$). Tutkimuksen mukaan linetsolidin lisääminen XDR-tuberkuloosipotilaiden hoitoon lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamista (Zhang ym. 2014).

5.2 Ryhmän B lääkkeet

5.2.1 Klofatsimiini

Klofatsimiini on pitkään lepran hoidossa käytössä ollut fenatsiiniväriaineisiin kuuluva antibiootti. Pitkästä käyttöhistoriasta huolimatta sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei kuitenkaan ole vielä selvitetty (Petri 2005). Petrin (2005) mukaan Morrison ja Marley (1976) arvelivat mekanismin liittyvän klofatsimiinin ominaisuuteen sitoutua mykobakteerien DNA-juosteeseen. Petri (2005) viittaa vaikutusmekanismin liittyvän myös Steelin ym. (1999) artikkelissa esille tuotuihin klofatsimiinin ominaisuuksiin. Steel ym. (1999) ehdotti klofatsimiinin lisäävän antimikrobisen fosfolipaasi A2-entsyymin aktiivisuutta sekä inhiboivan mikrobin kaliumin kuljetustoimintaa. Klofatsimiinilla on havaittu olevan myös anti-inflammatorisia ominaisuuksia (Petri 2005). Klofatsimiini imeytyy suun kautta otettuna ja kerääntyy elimistön kudoksiin. Puoliintumisaika klofatsimiinilla voi olla jopa 8 viikkoa. Mahdollisiin haittavaikutuksiin kuuluvat ihon ja virtsan värjäytyminen punertavaksi, ruuansulatuskanavan oireet, pahoinvointi, päänsärky ja huimaus (Rang ym. 2007).

WHO:n meta-analysissä klofatsimiinin tehoa lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa arvioitiin havainnointi- ja RCT-tutkimusten perusteella. Havainnointitutkimusten mukaan klofatsimiinin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR= 0,3, (0,2-0,5, 95 % CI)) ja kuolemia (aOR=0,4, (0,3-0,6, 95 % CI)) RR/MDR-tuberkuloosipotilailla verrattuna kontrolliryhmään. Myös RCT-tutkimuksissa klofatsimiinin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR=0,3, (0,1-0,8, 95 % CI)) mutta

kuolleisuutta käsittelevä tulos ei ollut luottamusvälin tulokinnan perusteella merkitsevä (aOR= 0,7, (0,2–3,1, 95 % CI)). Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan todella matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella löydettiin neljä tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia. Lisäksi vapaalla haulla löydettiin vielä kaksi tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia. Kooste löydetyistä artikkeleista löytyy liitteestä 5. Kaksi strukturoidulla haulla löydetyistä tutkimuksista olivat prospektiivisia, satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, joissa tutkittiin klorofatsimiinin tehoa MDR-tuberkuloosin hoidossa. Du ym. (2020) tutkimuksessa ero hoidon lopputuloksessa koe- ja kontrolliryhmän välillä ei ollut merkitsevä, vaikka klorofatsimiiniryhmässä saavutettiinkin negatiivinen viljelytulos kontrolliryhmää aikaisemmin. Duan ym. (2019) tutkimuksessa klorofatsimiiniryhmässä saavutettiin negatiivinen viljelytulos ja hoidon onnistuminen tutkimuksen lopussa merkitsevästi useammin kuin kontrolliryhmässä. Wang ym. (2018) satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin klorofatsimiinin tehoa XDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimuksen mukaan merkitsevää eroa hoidon lopputuloksissa koe- ja kontrolliryhmän välillä ei todettu. Dalcolmo ym. (2017) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa klorofatsimiinin käyttö ei lisännyt hoidon onnistumista vaan se yhdistettiin suurempaan kuolleisuuteen. Vapaalla haulla löydettiin yksi RCT-tutkimus sekä yksi kohorttitutkimus. Tang ym. (2015a) RCT-tutkimuksessa klorofatsimiinin lisääminen lääkekokonaisuuteen nopeutti negatiivisen viljelytuloksen saamista MDR-tuberkuloosipotilailla. Myös Padayatchi ym. (2014) retrospektiivisessä kohortissa negatiivinen viljelytulos oli XDR-tuberkuloosipotilailla jonkin verran todennäköisempi klorofatsimiiniryhmässä kuin kontrolliryhmässä.

Du ym. (2020) tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin klorofatsimiinia sisältävän lyhyempikestoisen lääkeainekokonaisuuden tehoa kontrolliryhmään MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien 2012–2016 välillä Kiinasta ja siihen hyväksyttiin vähintään 18-vuotiaat MDR-tuberkuloosipotilaat, joita oli hoidettu toisen linjan tuberkuloosilääkkeillä korkeintaan yhden kuukauden ajan. Tutkimusryhmä koostui 135 potilaasta, joista 67 jaettiin satunnaisesti koeryhmään ja 68 kontrolliryhmään. Tutkimusjoukon mediaani-ikä oli 39 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja noin 80 %:lla oli aiempi historia tuberkuloosilääkehoidosta. Hoidossa käytettävä lääkeainekokonaisuus koostui molemmilla ryhmillä sykloseriinistä, levofloksasiinista, protionamidista, pyratsiiniamidista sekä ensimmäisen 6 hoitokuukauden ajan myös kapreomysiinistä. Koeryhmässä potilaille annettiin taustalääkekokonaisuuden

lisäksi klorfatsimiinia ja lääkehoidon kokonaiskesto oli 12 kuukautta. Kontrolliryhmässä lääkeaine-kokonaisuudessa klorfatsimiinin tilalla oli etambutoli ja kokonaishoitoaika oli 18 kuukautta. Tutkimuksessa verrattiin negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa sekä myönteisten hoidon lopputulosten määrää ryhmien välillä. Tilastollisena menetelmänä käytettiin χ^2 -testiä. Tutkimuksen lopussa 42/67 (62,7 %) klorfatsimiiniryhmästä ja 42/68 (61,8 %) kontrolliryhmästä luokiteltiin parantuneiksi. Tulos ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p > 0,05$). Kuitenkin tutkimuksen mukaan kolmen kuukauden kohdalla arvioituna klorfatsimiiniryhmässä suurempi osa potilaista oli saanut negatiivisen viljelytuloksen verrattuna kontrolliryhmään (68,7 % vs. 55,9 %, $p = 0,04$), viitaten klorfatsimiinin tehokkaaseen antituberkuloottiseen vaikutukseen (Du ym. 2020).

Duan ym. (2019) tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin klorfatsimiinin tehoa MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien 2009–2011 välillä Kiinasta, ja siihen hyväksyttiin kaikki vähintään 18-vuotiaat pulmonaalista MDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, joita ei ollut aiemmin hoidettu klorfatsimiinilla. Tutkimusjoukko koostui 140 potilaasta, jotka jaettiin tutkimuksen alussa satunnaisesti koe- ja kontrolliryhmiin. Tutkimusjoukon iän keskiarvo molemmilla ryhmillä oli noin 36 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja noin 95 %:lla oli aiempaa taustaa tuberkuloosilääkehoidosta. Tutkimusjoukosta 66 potilasta kuului koeryhmään, jolle annettiin taustalääkekokonaisuuden lisäksi 100 mg klorfatsimiinia päivittäin. Lääkehoito molemmilla ryhmillä koostui 6 kuukauden mittaisesta intensiivisen hoidon vaiheesta ja 18 kuukauden mittaisesta jatkohoitovaiheesta. Taustalääkekokonaisuuteen kuului molemmilla ryhmillä amikasiini, levofloksasiini, pyratsiiniamidi, etambutoli, p-aminosalisyalaatti ja amoksisilliini-klavulaanihappo, joista amikasiinia annettiin vain ensimmäisten 6 kuukauden ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli verrata myönteisten lopputulosten määriä ryhmien välillä. Myönteiseksi lopputulokseksi luokiteltiin WHO:n määritelmän mukainen parantuminen tai negatiivinen viljelytulos, joka ei kuitenkaan täytä vielä parantumisen kriteerejä. Tutkimustulosten analysointiin käytettiin χ^2 -testiä. Tutkimustulosten mukaan tutkimuksen lopussa 43/66 (65,1 %) koeryhmästä ja 35/74 (47,3 %) kontrolliryhmästä saavutti myönteisen hoidon lopputuloksen. Ero ryhmien välillä oli merkitsevä (RR=0,661, (0,243-0,949, 95 % CI), $p = 0,034$). Klorfatsimiiniryhmässä saavutettiin myös negatiivinen viljelytulos kontrolliryhmää aikaisemmin ($p = 0,031$) (Duan ym. 2019).

Wang ym. (2018) prospektiivisessä, satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin klorfatsimiinin tehoa XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien

2009–2010 välillä Kiinasta ja siihen hyväksyttiin 18–65-vuotiaat XDR-tuberkuloosipotilaat, joita ei ollut aiemmin hoidettu klofatsimiinilla. Tutkimusjoukko koostui 49 potilaasta, joista satunnaisesti jaettiin 22 koeryhmään ja 27 kontrolliryhmään. Tutkimusjoukon potilaiden ikä oli keskimäärin 42 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja lähes kaikilla oli historiaa aiemmasta tuberkuloosilääkehoidosta. Taustalääkekokonaisuus koottiin jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ja siinä käytettäviä antibiootteja olivat protionamidi, pyratsiiniamidi, moksifloksasiini, levofloksasiini, p-aminosalisylaatti, kapreomysiini, amikasiini ja etambutoli. Lääkehoidon kokonaiskesto oli 36 kuukautta. Tutkimuksessa verrattiin negatiivisen viljelytuloksen saaneiden määrää sekä siihen kulunutta aikaa ryhmien kesken. Tulosten analysoinnissa käytettiin Kaplan-Meierin menetelmää sekä χ^2 -testiä. Tulosten mukaan 8/22 (36,4 %) koeryhmästä ja 12/27 (44,4 %) kontrolliryhmästä saavutti negatiivisen viljelytuloksen tutkimuksen lopussa. Erot ryhmien välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Myöskään merkitsevää eroa negatiiviseen viljelytulokseen kuluneessa ajassa ei ryhmien välillä havaittu ($p=0,57$) (Wang ym. 2018).

Dalcolmo ym. (2017) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa verrattiin klofatsimiinin tehoa pyratsiiniamidiin MDR-tuberkuloosin hoidossa. Tutkimusjoukkoon sisällytettiin kaikki varmistetut MDR-tuberkuloositapaukset, jotka oli kirjattu Brasilian elektroniseen SITETB-tietokantaan vuosien 2000–2010 välillä. Tutkimusjoukon koko oli 2542 potilasta, joista 1446:a oli hoidettu klofatsimiinilla ja 1096:a pyratsiiniamidilla. Klofatsimiiniryhmässä muita käytettyjä antibiootteja lääkekokonaisuudessa olivat amikasiini, ofloksasiini, terizidoni, etambutoli ja streptomysiini. Kontrolliryhmässä klofatsimiini oli korvattu pyratsiiniamidilla ja osalla potilaista ofloksasiinin tilalla oli käytetty levofloksasiinia. Keskimääräinen ikä oli molemmissa ryhmissä noin 38 vuotta, noin 65 % heistä oli miehiä ja suurimmalla osalla heistä oli keuhkokuivassa todettavissa keuhkokavitaatioita. Pyratsiiniamidiryhmän potilailla havaittiin enemmän tuberkuloosiin liittyviä riskitekijöitä kuten huumeidenkäyttöä, runsasta alkoholin käyttöä ja tupakointia kuin klofatsimiiniryhmässä. Tutkimuksen tavoitteena oli verrata hoidon lopputuloksia koe- ja kontrolliryhmän välillä. Hoidon onnistumiseksi määriteltiin WHO:n määritelmien mukaan MDR-tuberkuloosista parantuminen sekä hoidon läpikäyminen ilman parantumista. Tilastollisena menetelmänä käytettiin logistista regressioanalyysia. Tutkimuksen mukaan klofatsimiinilla hoidetuista 880/1446 (60,9 %) ja pyratsiiniamidilla hoidetuista 708/1096 (64,6 %) saavutti hoidon onnistumisen. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,054$). Sen sijaan klofatsimiiniryhmässä havaittiin enemmän tuberkuloosista johtuvia kuolemia verrattuna pyratsiiniamidiryhmään (21,7 % vs. 10,9 %). Tulosten mukaan klofatsimiinin

lisääminen lääkeainekokonaisuuteen ei siis merkitsevästi parantanut hoitotuloksia verrattuna kontrolliryhmään (Dalcolmo ym. 2017).

Tang ym. (2015a) satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin klofatsimiinin vaikutusta hoidon lopputuloksiin MDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2010–2011 välillä kuudesta kiinalaisesta sairaalasta. Tutkimusryhmään hyväksyttiin 18–64-vuotiaat potilaat, joilla oli todettu viljelypositiivinen MDR-tuberkuloosi ja jotka eivät olleet saaneet vastetta muusta lääkähoidosta viimeisten 6 kuukauden aikana. Tutkimusryhmän koko oli 105 potilaista, joista 53 sai muun lääkähoidon lisäksi klofatsimiinia. Muu lääkeainekokonaisuus suunniteltiin yksilöllisesti potilaiden lääkehistorian ja herkkyysmääritysten mukaan ja se koostui vähintään viidestä antibiootista. Tutkimusryhmän iän keskiarvo oli 42 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja yli 40 %:lla oli keuhkokavitaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata negatiivisen viljelytulokseen kulunutta aikaa ja verrata tätä ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin vähintään 30 päivän välein toistetusti saatu negatiivinen viljelytulos. Tilastollisena menetelmänä käytettiin log-rank testiä. Tutkimuksen mukaan klofatsimiinin käyttö nopeutti merkitsevästi negatiivisen viljelytuloksen saamista verrattuna kontrolliryhmään ($p=0,042$) (Tang ym. 2015a).

Padayatchi ym. (2014) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin klofatsimiinin tehoa XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2009–2011 välillä Etelä-Afrikasta ja siihen sisällytettiin 85 XDR-tuberkuloosia sairastavaa potilasta, joista 50 sai muun lääkekokonaisuuden lisäksi klofatsimiinia. Tutkimusryhmään hyväksyttiin ≥ 18 -vuotiaat XDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, joita ei ollut aiemmin hoidettu XDR-tuberkuloosilääkityksillä. Tutkimusryhmän iän keskiarvo oli 34 vuotta, suurin osa heistä oli naisia ja yli 85 %:lla oli HIV komorbiditeettina. Lääkeainekokonaisuudet koottiin kullekin potilaalle yksilöllisesti herkkyysmääritysten mukaan. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiivisten viljelytulosten määrää 6 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen ja verrata tätä ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin kaksi peräkkäistä negatiivista viljelytulosta kuukauden välein mitattuna. Tulosten analysointiin käytettiin Coxin regressioanalyysia. Tutkimuksen mukaan kuuden kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta klofatsimiiniryhmässä negatiivisten viljelytulosten määrä oli yli kaksinkertainen verrattuna kontrolliryhmään ($HR=2,54$, $(0,99-6,52$, 95 % CI), $p=0,05$). Tulos ei ole kuitenkaan ollut merkitsevä luottamusvälin perusteella tulkittuna. Tutkimuksen päättyttyä 40 % klofatsimiiniryhmästä ja 28,6 % kontrolliryhmästä oli saanut negatiivisen viljelytuloksen

($p=0,05$). Kuolleisuudessa ei havaittu eroa ryhmien välillä ($p=0,1212$). Tutkimuksen mukaan klofatsimiinin käyttö saattoi parantaa hoitotuloksia XDR-tuberkuloosipotilailla, joilla oli komorbiditeettina HIV-infektio (Padayatchi ym. 2014).

5.2.2 Sykloseriini ja terizidoni

Sykloseriini on d-alaniinin synteettinen rakenteellinen analogi, jonka antimikrobinen kirjo on laaja. Sen molekyyli rakenne hajoaa herkästi happamissa ja neutraaleissa liuoksissa. Vaikutus *M. tuberculosis* on bakteriostaattinen (Petri 2005). Sykloseriinin antimikrobinen vaikutus perustuu bakteerin soluseinämän synteessin estoon. Rakenteellisena aminohapon analogina se häiritsee soluseinämän rakenneosien synteessissä toimivia entsyymejä ja estää siten tärkeää peptidoglykaanin rakenneosaa muodostumasta (Rang ym. 2007). Ristiresistenssiä muiden tuberkuloosin hoidossa käytettävien antibioottien kanssa ei esiinny. Suun kautta otettuna sykloseriini imeytyy tehokkaasti ja leviää elimistön kudoksiin ja nesteisiin. Se läpäisee myös tehokkaasti veriaivoesteen ja selkäydinnesteessä saavutetaankin lähes samat pitoisuudet kuin plasmassa. Suurin osa lääkkeestä poistuu muuttumattomana virtsan mukana ja pieni osa metaboloituu (Petri 2005). Puoliintumisaika sykloseriinillä on noin 7 tuntia (Alsultan ym. 2014). Haittavaikutuksia nähdään eniten keskushermostossa ja ne voivat ilmetä moninaisina oireina. Mahdollisia haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi päänsärky, huimaus, psykoottisuus, refleksien vilkastuminen, halvausoireet sekä toonisklooniset- ja poissaolokohtaukset. Mahdollisten haittavaikutusten vuoksi epilepsia on kontraindikaatio lääkkeen käytölle (Petri 2005). Terizidonin metaboliatuotteena syntyy kaksi sykloseriinimolekyyliä ja vaikutusmekanismi on siten sama kuin sykloseriinillä (WHO 2008). Tutkimustietoa terizidonin farmakokinetiikasta on hyvin vähän. Mulubwan ja Mugabon (2019) tutkimuksessa tutkittiin terizidonin ja sykloseriinin farmakokineettisiä ominaisuuksia jatkuvasti annosteltuna. Tutkimustulosten mukaan terizidonista 29 % muuntui elimistössä sykloseriiniksi ja loppujen arvellaan eliminoituneen muita reittejä pitkin. Puoliintumisajan mediaani tutkimuksessa terizidonilla oli 17,8 tuntia (Mulubwan ym. 2019).

WHO:n meta-analyysissä sykloseriinin ja terizidonin tehoa MDR/RR-tuberkuloosin hoidossa arviointiin havainnointitutkimusten pohjalta. Meta-analyysin mukaan sykloseriinin tai terizidonin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR=0,6 (0,4-0,9, 95 % CI)) ja kuolemia (aOR=0,6 (0,5-0,8, 95 %

CI)) MDR/RR-tuberkuloosipotilailla. Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella ei löydetty kriteerejä vastaavia tutkimuksia sykloseriinistä tai terizidonista. Vapaalla haulla löydettiin yhteensä kolme tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia. Kooste löydetyistä artikkeleista löytyy liitteestä 6. Li ym. (2019) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa sykloseriinin käyttö lisäsi merkitsevästi hoidon onnistumista MDR-tuberkuloosipotilailla. Sykloseriinin käyttö ei kuitenkaan merkitsevästi nopeuttanut negatiivisen viljelytuloksen saamista MDR-tuberkuloosipotilailla tai lisännyt hoidon onnistumista pre-XDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla. Gao ym. (2021) kontrolloidussa prospektiivisessä tutkimuksessa mitattiin negatiivisten viljelytulosten määrää hoidon eri vaiheissa ja verrattiin tätä tutkimusryhmien kesken. Tutkimuksessa negatiivisen viljelytuloksen saavutti merkitsevästi suurempi osa sykloseriini-ryhmästä kuin kontrolliryhmästä. Myös Walt ym. (2020) prospektiivisessä kohortissa sykloseriinillä hoidetut saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen todennäköisemmin kuin terizidonilla tai etambutolilla hoidetut.

Li ym. (2019) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin sykloseriinin tehoa MDR-, pre-XDR- ja XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2012–2015 välillä Kiinasta. Tutkimusryhmä koostui yhteensä 144:stä sykloseriini-ryhmän ja 181:stä kontrolliryhmän potilaasta. Tutkimukseen hyväksyttiin ≥ 18 -vuotiaat MDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, joiden hoidossa oli käytetty 6 kuukauden ajan viittä tuberkuloosilääkettä ja tämän jälkeen 18 kuukauden ajan neljää tehokasta tuberkuloosilääkettä. Sykloseriini-ryhmässä ja kontrolliryhmässä potilaiden iän keskiarvot olivat 44,0 ja 41,7 vuotta ja suurin osa heistä oli miehiä. 78,5 %:lla sykloseriini-ryhmästä ja 64,6 %:lla kontrolliryhmästä oli keuhkokuvassa todettavissa kavitaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata hoidon lopputuloksia ja negatiivisen viljelytuloksen saamista ryhmien välillä. Hoidon onnistumiseksi luokiteltiin parantuminen tai hoidon loppuun käyminen ilman täydellisiä bakteriologisia tuloksia. Hoidon epäonnistumiseksi määriteltiin kuolema, hoidon keskeyttäminen tai positiiviseen viljelytulokseen jääminen. Tulosten analysointiin käytettiin Coxin regressioanalyysia. Tutkimuksen mukaan hoito onnistui 69,4 %:lla sykloseriini-ryhmästä ja 59,7 %:lla kontrolliryhmästä. Ero ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,081$). Sykloseriinin lisääminen lääkeainekokonaisuuteen vähensi kuitenkin merkitsevästi hoidon epäonnistumista verrattuna kontrolliryhmään (HR=0,58, (0,38-0,86, 95 % CI), $p=0,008$). Lisäksi erikseen tutkittuna

sykloseriini lisäsi hoidon onnistumista merkitsevästi pelkästään MDR-tuberkuloosipotilailla (80,0 % vs. 62,4 %, $p=0,007$). Pre-XDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla samanlaista vaikutusta sykloseriinin käytöllä ei havaittu. Negatiivisen viljelytuloksen saavutti hoidon päätyttyä 88,2 % sykloseriini-ryhmästä ja 82,3 % kontrolliryhmästä. Ero ryhmien välillä ei ollut merkitsevä ($p=0,142$). Tutkimuksen mukaan sykloseriinin käyttö lisäsi merkitsevästi hoidon onnistumista MDR-tuberkuloosipotilailla. Vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saantiin MDR-tuberkuloosipotilailla tai hoidon onnistumiseen pre-XDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla ei havaittu (Li ym. 2019).

Gao ym. (2021) prospektiivisessä kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin sykloseriinin vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saantiin MDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2017–2020 välillä Kiinasta ja siihen hyväksyttiin MDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat, joilla ei ollut todettu muita merkittäviä elimellisiä tai psyykkisiä sairauksia. Tutkimusryhmän koko oli 70 potilasta, joista 38:n hoidossa oli käytetty sykloseriiniä. Iän keskiarvot olivat sykloseriini- ja kontrolliryhmissä 46,86 ja 47,69 vuotta. Suurin osa tutkimusryhmän potilaista oli miehiä. Kontrolliryhmän muu lääkeainekokonaisuus koostui 6 kuukauden hoitajaksosta pyratsiiniamidilla, amikasiinilla, levofloksasiinilla, protionamidilla ja p-aminosalisylaattilla ja sen jälkeisestä 18 kuukauden hoitajaksosta samalla lääkeainekokonaisuudella ilman amikasiinia. Sykloseriini-ryhmässä p-aminosalisylaatin tilalla käytettiin sykloseriiniä. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiivisten viljelytulosten määrää 6, 12 ja 24 kuukautta hoidon aloituksesta ja verrata näitä ryhmien kesken. Tilastollisena menetelmänä käytettiin χ^2 -testiä. Tutkimuksen mukaan negatiivisen viljelytuloksen saavutti 6 kuukauden kohdalla 65,79 % ja 40,63 % ($p=0,035$), 12 kuukauden kohdalla 92,11 % ja 59,38 % ($p=0,001$) ja 24 kuukauden kohdalla 100 % ja 71,88 % ($p<0,001$) sykloseriini- ja kontrolliryhmien potilaista. Ero ryhmien välillä oli kaikissa tapauksissa tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksen mukaan sykloseriinin käyttö lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamista verrattuna kontrolliryhmään, jossa sykloseriinin tilalla oli käytetty p-aminosalisylaattia (Gao ym. 2021).

Walt ym. (2020) tutkimus oli prospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin hoidon lopputuloksia MDR-tuberkuloosipotilailla, joiden hoidossa oli käytetty sykloseriiniä, terizidonia tai etambutolia muun lääkeainekokonaisuuden lisäksi. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2000–2004 välillä Etelä-Afrikasta, ja siihen sisällytettiin aikuiset MDR-tuberkuloosipotilaat, joilla ei ollut todettu resistenssiä etambutolille. Tutkimusryhmän koko oli 858 potilasta, joista 435:n hoidossa oli käytetty etambutolia, 278:n hoidossa sykloseriiniä ja 145:n hoidossa terizidonia. Tutkimusryhmän potilaiden iän

keskiarvo oli 36,3 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja yli 90 %:lla kyseessä oli tuberkuloosin uusintainfektio. Tutkimusryhmän jäsenet saivat neljästä tuberkuloosilääkkeestä koostuvaa lääkeainekokonaisuutta, jonka lisäksi viidentenä lääkkeenä annettiin etambutolia, terizidonia tai sykloseriiniä. Muut lääkeainekokonaisuuden lääkkeet olivat amikasiini/kanamysiini, pyratsiiniamidi, siprofloksasiini/ofloksasiini ja etionamidi. Tulosten analysointiin käytettiin Pearsonin χ^2 -testiä ja Wilcoxonin testiä. Lisäksi viljelytuloksiin mahdollisesti vaikuttaville tekijöille laskettiin ristitulosuhteet. Tutkimuksen mukaan mediaaniaika negatiivisen viljelytuloksen saamiseen oli etambutolilla 22,2 viikkoa, sykloseriinillä 25,4 viikkoa ja terizidonilla 31,2 viikkoa. Ero negatiiviseen viljelytulokseen kuluneessa ajassa etambutoliryhmän ja sykloseriiniryhmän välillä ei ollut merkitsevä ($p=0,31$). Etambutoliryhmässä negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika oli kuitenkin merkitsevästi lyhyempi kuin terizidoniryhmässä ($p=0,001$). Tutkimuksen mukaan potilaat, jotka saivat sykloseriiniä saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen todennäköisemmin kuin terizidonia tai etambutolia saavat (aOR=2,2, (1,12-4,38, 95 % CI), $p=0,02$). Tutkimuksen mukaan sykloseriinin käyttö siis lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamista, mutta etambutoliryhmässä negatiivinen viljelytulos saatiin nopeammin kuin terizidoniryhmässä (Walt ym. 2020).

5.3 Ryhmän C lääkkeet

5.3.1 Etambutoli

Etambutoli on etyleenidiamiinin johdoksiin kuuluva spesifisesti mykobakteereihin vaikuttava bakteriostaattinen antibiootti (Tuominen 2018). Sen tarkka vaikutusmekanismi tunnetaan huonosti, mutta vaikutusmekanismin uskotaan liittyvän jakautuvien mykobakteerien soluseinämän toiminnan häiritsemiseen (Huupponen ym. 2019g). Tämänhetkisen tiedon perusteella tarkemman vaikutusmekanismin uskotaan liittyvän arabinosyltransferaasi III:n toiminnan häiritsemiseen. Tällöin arabinosyltransferaasi III:n katalysoima arabinogalaktaanin synteesi häiriintyy johtaen bakteerin soluseinämän heikentymiseen (Tuominen 2018). Etambutoli annostellaan suun kautta, jolloin sen hyötyosuus on noin 80 %. Etambutolin erittyminen tapahtuu pääosin muuttumattomana munuaisten kautta. Pieni osa erittyy inaktiivisina metaboliatuotteina. Eliminaation puoliintumisaika on noin 10–15 tuntia (Huupponen ym. 2019g). Tärkein ja seurattavin haittavaikutus etambutolilla on 3–5 kuukauden kuluessa lääkityksen aloituksesta kehittyvä silmähermon tulehdus, joka voi

aiheuttaa näkökyvyn ja värinäön heikkenemistä sekä näkökentän kaventumista (Tuominen 2018, Huupponen ym. 2019g). Tämän vuoksi näöntarkkuus ja värinäkö suositellaan tarkistettavaksi ennen lääkityksen aloitusta sekä säännöllisesti lääkityksen aikana. Silmähermon tulehduksen riskiä lisäävät lääkkeen suuri annos ja hoidon pitkä kesto. Etambutolin käytön välitön lopettaminen haitan ilmaannuttua johtaa useimmiten näköhermovaurion korjaantumiseen. Muita haittoja ovat allergiset reaktiot, ruuansulatuskanavan oireet sekä suurempi riski sairastua kihtiin (Huupponen ym. 2019g). Lääkeaineen pitoisuutta suositellaan seurattavan hoidon aikana lapsilla sekä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Pharmaca Fennica 2021).

WHO:n meta-analyysissä etambutolin tehoa RR/MDR-tuberkuloosin hoidossa arvioitiin havainnointitutkimusten perusteella. Tulosten mukaan etambutolin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR= 0,40, (0,10–0,99, 95 % CI)). Luottamusvälin perusteella tulkittuna merkitsevää vaikutusta kuolleisuuteen ei havaittu (aOR=0,5, (0,1–1,7, 95 % CI)). Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan hyvin matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidulla kirjallisuushaulla ei löydetty sopivia tutkimuksia etambutolin käytöstä MDR-tuberkuloosin hoidossa. Vapaalla haulla löydettiin yksi tutkimuskysymyksiin vastaava artikkeli, jonka tarkemmat tiedot löytyvät sykloseriiniä ja terizidonia käsittelevästä kappaleesta. Walt ym. (2020) prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa verrattiin hoidon lopputuloksia MDR-tuberkuloosipotilailla, joiden hoidossa oli käytetty terizidonia, sykloseriiniä tai etambutolia muun lääkeainekokonaisuuden lisäksi. Tutkimuksen mukaan etambutoliryhmässä negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika oli merkitsevästi lyhyempi verrattuna terizidoniryhmään mutta sykloseriiniä saaneet saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen todennäköisemmin kuin etambutoliryhmän jäsenet. Hoidon onnistuminen oli myös merkitsevästi todennäköisempää muissa ryhmissä kuin etambutolia saavilla (Walt ym. 2020).

5.3.2 Delamanidi

Yksi uusimmista tuberkuloosin hoitoon hyväksytyistä lääkkeistä on delamanidi, joka aiemmin tunnettiin tutkimusnimellä OPC-67683. Se on spesifisesti mykobakteereihin vaikuttava nitro-dihydroimidatso-oksatsolin johdannainen. Vaikutusmekanismi delamanidilla liittyy sen kykyyn estää metoksimykoli- ja ketomykolihappojen synteesiä. Mykolihapot ovat tärkeä komponentti

mykobakteerien soluseinämän rakenteessa. Delamanidilla on myös osoitettu olevan tehoa intrasellulaarista *M. tuberculosis* vastaan (Matsumoto ym. 2006). Delamanidi annostellaan suun kautta ja hyötyosuus suurenee jopa 2,7-kertaiseksi ruuan kanssa otettuna. Imeydyttyään suurin osa delamanidista sitoutuu plasman proteiineihin. Delamanidin metaboloitumisreitit tunnetaan vielä huonosti, mutta uskotaan, että se metaboloituu pääasiassa plasman albumiinin vaikutuksesta sekä pienessä määrin CYP3A4:n kautta. Sen ei ole osoitettu erittyvän munuaisten kautta. Puoliintumisajaksi on arvioitu 30–38 tuntia. Delamanidin metaboliitin DM-6705:n uskotaan liittyvän delamanidin aiheuttamaan QT-ajan pidentymiseen. Mahdollisiin haittavaikutuksiin kuuluvat pahoinvointi, päänsärky, unettomuus, huimaus, tinnitus, hypokalemia, gastriitti sekä riski QT-ajan pidentymiselle. EKG suositellaankin ottamaan ennen lääkityksen aloitusta sekä kuukauden välein hoidon aikana. QTcF:n ylittäessä raja-arvon 500 ms, delamanidia ei suositella käytettävän. Muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden yhteiskäytössä sekä sydänsairaille potilailla delamanidia tulee käyttää harkiten. Delamanidia ei suositella annettavaksi, jos seerumin albumiinipitoisuus on alle 2,8 g/dL tai käytössä on jokin voimakas CYP3A4:n induktori kuten karbamatsepiini (EMA 2014).

WHO:n meta-analyysissä delamanidin tehoa RR/MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa arvioitiin RCT-tutkimusten perusteella. Analyysin mukaan delamanidin käytöllä ei havaittu merkitsevää vaikutusta hoidon onnistumiseen (RR= 0,993, (0,899-1,097, 95 % CI) tai kuolleisuuteen (RR=1,122, (0,498–2,527, 95 % CI)) 30 kuukautta hoidon aloituksesta arvioituna. Delamanidin käyttö ei myöskään lisännyt merkitsevästi negatiivisen viljelytuloksen saamista kahden (RR=1,096, (0,889-1,352, 95 % CI)) ja kuuden (RR=1,017, (0,927–1,115, 95 % CI)) kuukauden kohdalla arvioituna luottamusvälien perusteella tulkittuna. Tulosten varmuus arvioitiin vähintään kohtalaiseksi (WHO 2018). Uudessa MDR-tuberkuloosin lääkesuosituksessa oli delamanidin kohdalla lisäksi käytetty tutkijoiden antamia ei-säädettyjä riskisuhdearvoja, joiden mukaan delamanidin käytöllä ei havaittu merkitsevää vaikutusta hoidon epäonnistumiseen (RR=1,1, (0,4-2,8, 95 % CI)) tai kuolleisuuteen (RR=1,2, (0,5–3,0, 95 % CI)) (WHO 2019).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella löydettiin yhteensä kahdeksan tutkimuskysymyksiin vastaavaa artikkelia, joiden kooste löytyy liitteestä 8. Kirjallisuushaulla löydettiin useampi plasebokontrolloitu RCT-tutkimus delamanidin tehosta MDR-tuberkuloosin hoidossa. Groote-Bidlingmaier ym. (2019) plasebokontrolloidussa RCT-tutkimuksessa ei havaittu merkitsevää eroa negatiivisen viljelytuloksen saamisessa tai kuolleisuudessa delamanidiryhmän ja plaseboryhmän välillä.

Gler ym. (2012) tutkimus oli myös plasebokontroloitu RCT-tutkimus, jossa tutkittiin delamanidin tehoa MDR-tuberkuloosin hoidossa 200 mg ja 400 mg päiväannoksilla. Molemmista delamanidiryhmissä saavutettiin negatiivinen viljelytulos merkitsevästi useammin kuin plaseboryhmässä. Skripconoka ym. (2013) tutkimus oli Gler ym. (2012) tutkimuksen havainnollinen jatkotutkimus, jossa tutkittiin delamanidin käytön pitkäaikaisvaikutuksia. Tutkimuksen mukaan ≥ 6 kuukauden hoito delamanidilla lisäsi merkittävästi myönteisten hoidon lopputulosten määrää sekä vähensi kuolleisuutta verrattuna kontrolliryhmään. Wells ym. (2015) ja Gupta ym. (2015) tutkimukset olivat Gler ym. (2012) ja Skripconoka ym. (2013) tutkimusten post-hoc analyysijä. Wells ym. (2015) tutkimuksessa ≥ 6 kuukauden delamanidihoidossa olleilla kuolleisuus oli edelleen merkitsevästi pienempää kuin kontrolliryhmässä. Gupta ym. (2015) tutkimuksessa merkitseviä eroja negatiivisen viljelytuloksen saamisessa tai kuolleisuudessa XDR-tuberkuloosipotilailla ei havaittu. Zhang ym. (2013) plasebokontroloitu RCT-tutkimus oli Gler ym. (2012) tutkimuksen Kiinassa tehty osatutkimus. Tässä pienemmässä aineistossa merkitsevää eroa negatiivisen viljelytuloksen saamisessa ei koe- ja kontrolliryhmien välillä todettu. Kempker ym. (2020) ja Kim ym. (2018) kohorttitutkimukset käsittelivät delamanidin tehoa MDR-tuberkuloosin hoidossa verrattuna kontrolliryhmään, jossa oli käytetty delamanidin sijaan bedakiliinia. Tarkemmat kuvaukset kyseisistä tutkimuksista löytyvät bedakiliinia käsittelevästä kappaleesta. Kempker ym. (2020) tutkimuksessa negatiivinen viljelytulos saavutettiin todennäköisemmin bedakiliiniryhmässä ja Kim ym. (2018) tutkimuksessa eroa delamanidi- ja bedakiliiniryhmien välillä ei todettu.

Groote-Bidlingmaier ym. (2019) tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontroloitu faasin 3 tutkimus delamanidin tehosta MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusjoukko kerättiin vuosien 2011–2013 välillä Virossa, Latviasta, Liettuasta, Moldovasta, Perusta, Filippiineiltä ja Etelä-Afrikasta. Tutkimukseen hyväksyttiin kaikki 18–69-vuotiaat potilaat, joilla oli todettu pulmonaalinen MDR-tuberkuloosi ilman muita merkittäviä komorbiditeetteja. Tutkimukseen hyväksyttiin 511 tuberkuloosipotilasta, joista 341 potilasta hoidettiin delamanidilla ja 170 potilasta plasebolla kuuden kuukauden ajan yksilöllisesti kootun taustalääkekokonaisuuden lisäksi. Lopulliseen analyysiin lääkkeen tehosta osallistui 327 MDR-tuberkuloosia sairastavaa potilasta, 226 delamanidiryhmästä ja 101 plaseboryhmästä. Tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 31 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja noin 22 %:lla oli todettavissa keuhkokavitaatioita. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja verrata tuloksia ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi määritettiin kaksi

negatiivista viljelytulosta vähintään 25 päivän välein mitattuna. Tilastollisena menetelmänä käytettiin muunneltua Peto-Peto testiä. Tutkimuksen mukaan negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika oli delamanidiryhmässä 51 päivää ja plaseboryhmässä 57 päivää (HR=1,17, (0,91-1,51, 95 % CI), $p=0,22$). Negatiivisen viljelytuloksen saamiseen kuluneessa ajassa ei todettu merkitseviä eroja ryhmien välillä ($p=0,0562$). Myöskään kuolleisuudessa tai pitkän aikavälin hoitotuloksissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä (Groote-Bidlingmaier ym. 2019).

Gler ym. (2012) tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin delamanidin tehoa eri annoksilla MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2008–2010 välillä Filippiineiltä, Perusta, Latviasta, Virosta, Kiinasta, Japanista, Koreasta, Egyptistä ja Yhdysvalloista ja siihen hyväksyttiin 18–64-vuotiaat MDR-tuberkuloosipotilaat, joilla ei ollut todettu muita merkittäviä komorbiditeetteja. Tutkimusjoukko koostui 402 potilaasta, joista 141 sai delamanidia 100 mg kahdesti päivässä, 136 delamanidia 200 mg kahdesti päivässä ja 125 plasebolääkettä. Taustalääkekokonaisuudet laadittiin yksilöllisesti WHO:n ohjeiden mukaan. Tutkimusjoukon mediaani-ikä oli 35 vuotta, 68,4 % oli miehiä ja suurimmalla osalla oli historia aiemmasta tuberkuloosilääkehoidosta. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiivisen viljelytuloksen saaneiden määrää kaksi kuukautta hoidon aloittamisesta ja verrata tätä ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi määriteltiin vähintään viisi peräkkäistä negatiivista viljelytulosta. Tulosten analysointiin käytettiin Cochran–Mantel–Haenszel testiä, Hochbergin menetelmää ja Coxin regressioanalyysia. Tutkimuksen mukaan kahden kuukauden kohdalla hoidon aloittamisen jälkeen 64/141 (45,4 %) pienemmän delamanidiannoksen ryhmässä, 57/136 (41,9 %) suuremman delamanidiannoksen ryhmässä ja 37/125 (29,6 %) plaseboryhmässä saavutti negatiivisen viljelytuloksen. Erot sekä pienemmän delamanidiannoksen ryhmässä ($p=0,008$) että suuremman annoksen delamanidiryhmässä ($p=0,04$) olivat tilastollisesti merkitseviä verrattuna plaseboryhmään. Tulosten mukaan delamanidin käyttö lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamisen todennäköisyyttä (Gler ym. 2012).

Skripconoka ym. (2013) tutkimus oli vuosien 2011–2012 välillä toteutettu retrospektiivinen havainnointitutkimus, jossa analysoitiin Gler ym. (2012) tutkimuksen ja sen jälkeisen 6 kuukauden mittaisen jatkotutkimuksen pitkäaikaistuloksia delamanidin tehosta MDR- tai XDR- tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Gler ym. (2012) tutkimuksen jälkeen osa alkuperäiseen tutkimukseen osallistuneista potilaista osallistui jatkotutkimukseen, jossa potilaita hoidettiin vielä 6 kuukauden ajan

delamanidilla taustalääkekokonaisuuden lisäksi. Aiemman tutkimuksen osallistujista 421 potilasta suostui jatkotutkimukseen. Näistä 192 potilasta kuului ryhmään, jossa potilaita oli hoidettu ≥ 6 kuukauden ajan delamanidilla. Kontrolliryhmänä toimi 229 potilasta, joiden hoidossa oli joko käytetty plaseboa tai delamanidia ≤ 2 kuukauden ajan. Plaseboryhmässä olleet sekä alle 2 kuukautta delamanidia saaneet potilaat yhdistettiin yhdeksi ryhmäksi johtuen näiden osaryhmien samankaltaisista hoidon lopputuloksista. Tutkimusryhmästä 66 % oli miehiä, mediaani-ikä oli 34 vuotta ja 13,3 %:lla potilaista todettiin XDR-tuberkuloosi. Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella hoidon lopputuloksia 24 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta ja verrata tuloksia ryhmien kesken. Myönteiseksi hoidon lopputulokseksi luokiteltiin negatiivinen viljelytulos sekä tuberkuloosista parantuminen. Negatiiviseen hoidon lopputulokseen luokiteltiin kuolleet, hoidon keskeyttäneet sekä potilaat, joiden viljelytulos oli vielä hoidon jälkeenkin positiivinen. Tilastollisena menetelmänä käytettiin Cochran–Mantel–Haenszel testiä. Tutkimuksen mukaan 143/192 (74,5 %) pidemmän delamanidihoidon potilaista ja 126/229 (55 %) lyhyemmän delamanidihoidon sekä plaseboryhmän potilaista saavutti myönteisen hoidon lopputuloksen. Tulosten mukaan ≥ 6 kuukauden delamanidihoidon ryhmässä saavutettiin myönteinen hoidon lopputulos merkitsevästi useammin kuin kontrolliryhmässä (RR=1,35, (1,17–1,56, 95 % CI), $p < 0,001$). Myös kuolleisuus oli merkitsevästi vähäisempää pidemmän hoitoajan delamanidiryhmässä 1 % vs. 8,3 % (RR= 0,13, (0,03– 0,53, 95 % CI), $p < 0,001$). Samankaltaiset tulokset havaittiin myös XDR-tuberkuloosipotilaiden osaryhmässä (Skripconoka ym. 2013).

Myöhemmin tehdyssä post-hoc analyysissä, jossa käytettiin päivitettyä aineistoa Gler ym. (2012) ja Skripconoka ym. (2013) tutkimuksista todettiin ≥ 6 kuukauden delamanidihoidon ryhmässä kuolleisuus edelleen merkitsevästi pienemmäksi kuin kontrolliryhmässä, jossa delamanidia oli annettu alle 2 kuukauden ajan (OR=0,22, (0,09-0,54, 95 % CI), $p=0,001$) (Wells ym. 2015). Myöhemmin tehdyssä toisessa post-hoc analyysissä samasta aineistosta tutkittiin erikseen delamanidin tehokkuutta XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimuksessa todettiin enemmän negatiivisia viljelytuloksia kahden kuukauden kohdalla delamanidiryhmässä 7/16 (44 %) kuin plaseboryhmässä 1/10 (10 %). Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,10$). Analyysin mukaan XDR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuus oli yleisempää kontrolliryhmässä 2/9 (22 %) kuin ≥ 6 kuukauden delamanidihoidon ryhmässä 0/17 (0 %). Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,11$) (Gupta ym. 2015).

Zhang ym. (2013) tutkimus oli myös Gler ym. (2012) tutkimuksen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu osatutkimus, jossa tutkittiin delamanidin tehoa MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusjoukko kerättiin Kiinasta vuosien 2008–2010 välillä osana Gler ym. (2012) tutkimusta ja siihen hyväksyttiin 18–64-vuotiaat MDR-tuberkuloosia sairastavat potilaat. Sisäänottokriteerejä vastaavia potilaita löydettiin yhteensä 38, joista 26 potilasta hoidettiin delamanidilla ja 12 potilasta plasebolla yksilöllisesti kootun taustalääkekokonaisuuden lisäksi. Tutkimusjoukon mediaani-ikä oli 34,8 vuotta, 29 heistä oli miehiä ja yli 90 %:lla oli todettavissa keuhkokavitaatioita. Delamanidin annostus oli 200 mg tai 400 mg päivässä. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida negatiivisen viljelytuloksen saaneiden määrää tutkimuksen lopussa ja verrata tätä ryhmien kesken. Tulosten analysointiin käytettiin χ^2 -testiä. Tutkimuksen mukaan 18/26 (69,2 %) delamanidiryhmästä ja 5/12 (41,7 %) plaseboryhmästä saavutti negatiivisen viljelytuloksen 84 päivää hoidon aloittamisen jälkeen. Ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($\chi^2 = 2,622$, $p=0,106$) (Zhang ym. 2013).

5.3.3 Pyrasiiniamidi

Pyrasiiniamidi on bakterisidisesti tuberkuloosibakteeriin vaikuttava synteettinen nikotiiniamidin pyrasiinianalogi (Petri 2005). Pyrasiiniamidin tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tiedetä (Pharmaca Fennica 2021). Petrin (2005) mukaan Zimhony ym. (2000) artikkelissa yhdeksi vaikutusmekanismiksi arveltiin mykolihapposynteesissä tarvittavan mykobakteerin rasvahapposyntetaasi I:n geenin häirintä. Pyrasiiniamidi on erityisen tehokas intrasellulaarista *M. tuberculosisista* vastaan, sillä se muuttuu aktiiviseen muotoonsa fagolysosomien matalassa pH:ssa (Rang ym. 2007). Se imeytyy suun kautta otettuna täydellisesti ja metaboloituu maksassa pyrasiinohapoksi ja siitä edelleen 5-hydroksipyrasiinohapoksi. Lopullinen eliminaatio tapahtuu erittymällä munuaisten kautta (Petri 2005, Huupponen ym. 2019g). Eliminaation puoliintumisaika on noin 10–24 tuntia. Tyypillisenä haittavaikutuksena pyrasiiniamidilla on maksatulehdus, jonka vuoksi maksaentsyymien ja bilirubiinin seuraaminen ennen lääkityksen aloittamista ja sen aikana on aiheellista. Maksaentsyymitasojen noustessa huomattavasti, on hoito välittömästi lopetettava, jolloin maksavaurio useimmiten korjaantuu (Huupponen ym. 2019g). Mahdollisia muita haittavaikutuksia ovat ruuansulatuselimistön oireet sekä uraattipitoisuuden kohoamisesta johtuvat nivelkivut.

Uraattipitoisuutta suositellaan seurattavan ennen hoidon aloitusta sekä sen aikana (Huupponen ym. 2019g, Pharmaca Fennica 2021).

WHO:n meta-analyysissä pyratsiiniamidin tehoa RR/MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa tutkittiin havainnointitutkimusten perusteella. Analyysin mukaan pyratsiiniamidin käytöllä ei havaittu merkitsevää vaikutusta hoidon epäonnistumiseen (aOR=2,7, (0,7-10,9, 95 % CI)) tai kuolleisuuteen (aOR=1,2, (0,1-15,7, 95 % CI)) luottamusvälin perusteella tulkittuna. Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella löydettiin yhteensä kaksi artikkelia pyratsiiniamidin tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa. Vapaalla haulla löydettiin vielä kaksi tutkielmaan sopivaa artikkelia. Kooste löydetystä artikkeleista löytyy liitteestä 9. Dalcolmo ym. (2017) retrospektiivinen kohorttitutkimus tutki klofatsimiinin tehoa MDR-tuberkuloosin hoidossa verrattuna kontrolliryhmään, jossa klofatsimiinin tilalla oli käytetty pyratsiiniamidia. Tarkempi kuvaus tutkimuksesta on esitetty klofatsimiinia käsittelevässä kappaleesta. Tutkimuksen mukaan merkitsevää eroa hoitotuloksissa klofatsimiini- ja pyratsiiniamidiryhmien välillä ei todettu. Chang ym. (2012) retrospektiivisessä kohortissa tutkittiin pyratsiiniamidin käytön vaikutusta MDR-tuberkuloosipotilaiden hoitotuloksiin. Tutkimuksen mukaan pyratsiiniamidin käyttö paransi hoitotuloksia hieman verrattuna potilaisiin, joiden hoidossa ei ollut käytetty pyratsiiniamidia ja joilla oli todettu pyratsiiniamidiresistenssi. Samanlaista tulosta ei kuitenkaan havaittu, kun kontrolliryhmällä ei ollut pyratsiiniamidiresistenssiä. Franke ym. (2015) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin pyratsiiniamidin vaikutusta kuolleisuuteen MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimuksen mukaan pyratsiiniamidin käyttö ei vaikuttanut kuolleisuuteen lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla. Forsman ym. (2019) retrospektiivisessä kohortissa tutkittiin pyratsiiniamidin käytön vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saantiin MDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimuksen mukaan pyratsiiniamidin käyttö lyhensi merkitsevästi negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa.

Chang ym. (2012) tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin pyratsiiniamidin vaikutusta MDR-tuberkuloosipotilaiden hoitotuloksiin. Tutkimusryhmä kerättiin kiinalaisesta MDR-tuberkuloosipotilaiden rekisteristä vuosien 1995–2009 välillä hoidetuista potilaista. Tutkimukseen löydettiin yhteensä 194 MDR-tuberkuloosipotilasta, joita oli hoidettu fluorokinolonia sisältävällä lääkeainekokonaisuudella. Tutkimusjoukko jaettiin pienempiin osaryhmiin

pyratsiiniamidiresistenssin sekä pyratsiiniamidin käytön perusteella. Tutkimusryhmästä 83 pyratsiiniamidiherkkää ja 24 pyratsiiniamidiresistenttiä MDR-tuberkuloosipotilasta oli hoidettu pyratsiiniamidilla ja 40 pyratsiiniamidiherkkää ja 47 pyratsiiniamidiresistenttiä potilasta lääkeainekokonaisuudella ilman pyratsiiniamia. Tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 45 vuotta, valtaosa heistä oli miehiä ja noin puolella oli todettavissa kavitaatioita keuhkokuivissa. Tutkimuksen tavoitteena oli mitata negatiivisen viljelytuloksen saaneiden määrää 90 päivää hoidon aloituksesta sekä parantuneiden määrää pitkäaikaisseurannassa ja verrata näitä ryhmien kesken. Negatiiviseksi viljelytulokseksi luokiteltiin kaksi peräkkäistä vähintään 30 päivän välein mitattua negatiivista viljelytulosta. Tilastollisena menetelmänä käytettiin Poisson-regressioanalyysia, joka oli suhteutettu etambutolin ja p-aminosalisylaatin käytölle sekä ofloksasiini- ja etionamidiherkkyydelle, joita pidettiin mahdollisina sekoittavina tekijöinä. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida tilastollisen merkitsevyyden sijaan assosiaation vahvuutta. Tutkimuksen mukaan potilailla, jotka olivat pyratsiiniamidille herkkiä ja joita oli hoidettu pyratsiiniamidilla ei havaittu merkitsevää eroa negatiivisten viljelytulosten määrässä verrattuna pyratsiiniamidiherkkiin potilaisiin, joiden hoidossa ei ollut käytetty pyratsiiniamia (aRR=0,99 (0,81–1,22, 95 % CI). Verrattuna pyratsiiniamidiresistentteihin potilaisiin, joiden hoidossa ei ollut käytetty pyratsiiniamia, negatiivisia viljelytuloksia havaittiin hieman enemmän pyratsiiniamidilla hoidetuista ja sille herkistä potilaista (aRR=1,09 (0,84–1,42, 95 % CI). Tulos ei kuitenkaan ollut luottamusvälin perusteella tilastollisesti merkitsevä. Samansuuntaiset tulokset saatiin arvioitaessa hoidon tuloksia pitkäaikaisseurannassa. Tutkimuksen mukaan pyratsiiniamidin käyttö saattoi siis hieman parantaa hoitotuloksia MDR-tuberkuloosipotilailla mutta ei merkitsevästi (Chang ym. 2012).

Franke ym. (2015) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin pyratsiiniamidin käytön vaikutusta kuolleisuuteen MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla ensimmäisten kahdeksan hoitokuukauden aikana. Kohortti kerättiin vuosien 1999–2002 välillä Perussa hoidetuista MDR-tuberkuloosipotilaista. Tutkimusryhmän koko oli 668 potilasta. Tutkimusryhmästä yli puolella oli bilateraalaisia kavitaatioita keuhkokuivissa ja potilailla todettiin resistenssiä keskimäärin 5,4 antibiootille. Potilaiden hoidossa käytetyt lääkekokonaisuudet koottiin yksilöllisesti potilaiden aiemman lääkekäytön ja herkkyysmääritysten perusteella. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata kuolleisuutta ryhmissä, joista yhdessä oli neljän tehokkaan lääkkeen lisäksi käytetty pyratsiiniamia. Tilastollisena menetelmänä käytettiin Coxin regressioanalyysia ja tulosten analysoinnissa huomioidtiin aiemmin merkittäviksi kovariaateiksi paljastuneet tekijät. Tutkimuksen mukaan potilailla,

joilla pyrasiiniamidi ajateltiin tehokkaaksi lääkkeeksi, pyrasiiniamidin käyttö ei lisännyt tai vähentänyt kuolleisuutta MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla (aHR= 1,00, (0,12–8,00, 95 % CI)) verrattuna kontrolliryhmään. Potilailla, joilla pyrasiiniamidia ei ajateltu tehokkaaksi lääkkeeksi resistenssin vuoksi, pyrasiiniamidiryhmässä kuolleisuus oli suurempaa kuin kontrolliryhmässä (aHR=2,76, (0,92–8,27, 95 % CI)). Tämä tulos ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksen mukaan pyrasiiniamidin käytöllä ei siis ollut vaikutusta MDR/XDR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuuteen (Franke ym. 2015).

Forsman ym. (2019) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin pyrasiiniamidin käytön vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saantiin MDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 1992–2014 välillä hoidetuista MDR-tuberkuloosipotilaista Ruotsista. Tutkimusryhmän koko oli 158 potilasta, joista 92:n hoidossa oli käytetty pyrasiiniamidia. Tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 29 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja 13,9 % oli alle 18-vuotiaita. Muita lääkeainekokonaisuuksissa käytettyjä lääkkeitä olivat levofloksasiini, amikasiini, etambutoli, protionamidi, sykloseriini ja linetsolidi. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää eri antibioottien MIC-arvojen sekä pyrasiiniamidin käytön vaikutusta hoidon lopputuloksiin ja negatiivisen viljelytuloksen saantiin. Tulosten analysointiin käytettiin Coxin regressioanalyysia, jossa oli otettu huomioon sukupuoli, ikä, diagnoosivuosi, aiempi tuberkuloosihoito sekä diagnoosihetken ysköspositiivisuus mahdollisina sekoittavina tekijöinä. Tutkimuksen mukaan pyrasiiniamidin käyttö lyhensi negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa 27 päivällä (aHR=2,38, (1,39-4,06, 95 % CI), p=0,002) (Forsman ym. 2019).

5.3.4 Imipeneemi ja meropeneemi

Imipeneemi ja meropeneemi kuuluvat erittäin laajakirjoisten karbapeneemien antibioottiryhmään. Karbapeneemit ovat beetalaktaamiantibiootteja, joiden kemiallinen rakenne poikkeaa rengasrakenteiden osalta muista beetalaktaameista (Huupponen ym. 2019d). Beetalaktaamien antimikrobinen vaikutusmekanismi perustuu bakteerien soluseinämän synteesin estoon. Beetalaktaamiantibiootit pystyvät sitoutumaan bakteerien soluseinämässä oleviin entsyymeinä toimiviin valkuaisaineisiin, joita kutsutaan nimellä penicillin binding protein (PBP). Näitä ovat esimerkiksi transpeptidaasi ja transglykosidaasi. Sitoutuessaan näihin proteiineihin ne estävät niiden

normaalin toiminnan, johon kuuluu bakteerin soluseinämän peptidoglykaanin rakentaminen. Sen lisäksi beetalaktaamit aktivoivat bakteerien autolyysiä estämällä bakteerin autolysiinien inhibiittia. Vaikutukset ovat bakterisidisia ja vaativat toimiakseen ehjän beetalaktaamirengasrakenteen. Yleisin syy resistenssin kehittymiselle beetalaktaameja vastaan on bakteerien tuottamat karbapeneemaasit, jotka hajottavat karbapeneemien rengasrakenteen tehden niistä siten tehottomia (Huupponen ym. 2019b, Huupponen ym. 2019f, Vaara ym. 2019). Meropeneemi ja imipeneemi annostellaan parenteraalisesti ja usein useamman kerran vuorokaudessa johtuen niiden lyhyistä noin 1 tunnin puoliintumisajoista (Huupponen ym. 2019b, Pharmaca Fennica 2021). Meropeneemin ja imipeneemin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, ja ne eliminoituvat pääosin munuaisten kautta (Huupponen ym. 2019d, Huupponen ym. 2019f). Imipeneemi annostellaan yleensä silastatiinin kanssa, mikä estää virtsan dipeptidaasientsyymiä hajottamasta imipeneemiä (Huupponen ym. 2019d). Karbapeneemien haittavaikutukset ovat penisilliinien ja kefalosporiinien kaltaisia. Näitä ovat esimerkiksi allergiset reaktiot, suolistohaitat ja munuaistoksisuus. Laajakirjoisuutensa takia superinfektioiden riski on karbapeneemeillä muita beetalaktaamiantibiootteja suurempi (Järvinen ym. 2018b). Maksan aminotransferaaseja suositellaan seurattavan hoidon aikana maksatoksisen haittojen varalta (Pharmaca Fennica 2021). Klavulaanihappo on beetalaktaamiantibioottien kanssa annosteltava heikko antibiootti, joka estää bakteerien tuottamaa beetalaktamaasia toimimasta, estäen siten beetalaktaamirenkaan hajoamisen. Suomessa klavulaanihappo on amoksisilliinin kanssa saatava yhdistelmävalmiste (Huupponen ym. 2019f).

WHO:n meta-analyysissä imipeneemin ja meropeneemin tehoa RR/MDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa arvioitiin havainnointitutkimusten perusteella. Analyysin mukaan imipeneemi-silastatiinin tai meropeneemin käyttö vähensi sekä hoidon epäonnistumista (aOR=0,4, (0,2-0,7, 95 % CI)) että kuolemia (aOR=0,2, (0,1-0,5, 95 % CI)) verrattuna kontrolliryhmiin. Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan erittäin matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella ei löydetty kriteerejä vastaavia tutkimuksia imipeneemistä tai meropeneemistä, mutta vapaalla haulla löydettiin kaksi tutkimusta aiheesta. Koonti löydetyistä tutkimuksista löytyy liitteestä 10. Tiberi ym. (2016a) retrospektiivisessä kohortissa imipeneemi-klavulaanihapon käyttö vähensi negatiivisten viljelytulosten määrää ja lisäsi kuolleisuutta MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla. Tiberi ym. (2016b) toisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin meropeneemi-klavulaanihapon vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saantiin

MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla. Tutkimuksessa meropeneemi-klavulaanin käyttö ei vaikuttanut lisäävästi negatiivisten viljelytulosten määrään MDR- tai XDR-tuberkuloosipotilailla.

Tiberi ym. (2016a) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin imipeneemi-klavulaanin tehoa MDR/XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2003–2015 välillä hoidetuista MDR/XDR-tuberkuloosipotilaista. Tutkimusryhmän koko oli 252 potilasta, joista 84:n hoidossa oli käytetty imipeneemi-klavulaanin happea. Kontrolliryhmä koostui kansainvälisen karbapeneemien tutkimusryhmän potilaista, jotka kerättiin kahdeksasta Euroopan ja Latinalaisen Amerikan maasta. Koeryhmän potilailla todettiin enemmän resistenssiä tuberkuloosilääkkeille sekä enemmän aiempaa altistumista tuberkuloosilääkkeille kuin kontrolliryhmän potilailla. Tutkimuksen mukaan negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika oli pidempi imipeneemiryhmässä (60 päivää) kuin kontrolliryhmässä (42 päivää). Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,08$). Negatiivisten viljelytulosten määrä oli imipeneemiryhmässä 71,9 % kun vastaava tulos kontrolliryhmässä oli 100 %. Imipeneemiryhmässä saavutettiin siis merkitsevästi vähemmän negatiivisia viljelytuloksia ($p<0,001$). Lisäksi kuolleisuus todettiin suuremmaksi imipeneemiryhmässä (17,9 %) kuin kontrolliryhmässä (1,8 %) ($p<0,001$). Tutkimuksen mukaan imipeneemin käyttö ei siis lisännyt negatiivisen viljelytuloksen saamista ja lisäsi kuolleisuutta MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla (Tiberi ym. 2016a).

Tiberi ym. (2016b) retrospektiivisen kohorttitutkimuksen tarkoituksena oli tutkia meropeneemi-klavulaanin tehoa MDR/XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin vuosien 2003–2015 välillä hoidetuista yli 14-vuotiaista MDR/XDR-tuberkuloosipotilaista. Tutkimus- ja kontrolliryhmät kerättiin kansainvälisen karbapeneemien tutkimusryhmän potilaista kolmesta eri Euroopan ja Latinalaisen Amerikan maasta. Tutkimusryhmän koko oli 264 potilasta, joista 96 potilaan hoidossa oli käytetty meropeneemi-klavulaanin happea muun lääkeainekokonaisuuden lisäksi. Taustalääkeainekokonaisuudet koottiin yksilöllisesti herkkyysmääritysten perusteella. Tutkimusryhmän potilaiden iän mediaani oli 33 vuotta, suurin osa heistä oli miehiä ja 47,7 %:lla oli historia aiemmasta tuberkuloosilääkkeiden käytöstä. Meropeneemiryhmässä todettiin enemmän resistenssiä tuberkuloosilääkkeille sekä enemmän XDR-tuberkuloositapauksia. Tulosten analysointiin käytettiin χ^2 -testiä, Wilcoxonin Mann-Whitney testiä, Fisherin tarkkaa testiä sekä elinaika-analyysia. Tutkimuksen mukaan MDR-tuberkuloosipotilailla negatiivisen viljelytuloksen saavutti molemmissa ryhmissä 100 % potilaista ($p=1,00$). XDR-tuberkuloosipotilailla

meropeneemiryhmässä negatiivisten viljelytulosten määrä oli 88,0 % ja kontrolliryhmässä 100,0 %. Eroavaisuus ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=1,00$). Negatiiviseen viljelytulokseen kulunut aika oli meropeneemiryhmässä 44 päivää ja kontrolliryhmässä 42 päivää. Ero ryhmien välillä ei ollut merkitsevä ($p=0,81$). Tutkimuksen mukaan meropeneemi ei vaikuttanut lisäävästi negatiivisten viljelytulosten määrään, mutta sillä arveltiin olevan jonkinlaista tehoa MDR/XDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa, sillä hoidon lopputulokset olivat samanlaisia huolimatta siitä, että meropeneemiryhmän potilailla havaittiin enemmän resistenssiä tuberkuloosilääkkeille (Tiberi ym. 2016b).

5.3.5 Amikasiini ja streptomysiini

Amikasiini ja streptomysiini ovat aminoglykosideihin kuuluvia bakterisidisia antibiootteja. Niiden kemiallinen rakenne koostuu heksoosiytimeistä ja siihen useilla glykosididisidoksilla liittyneistä aminosokereista. Aminoglykosidien vaikutusmekanismi perustuu bakteerien proteiinisynteesin häirintään sitoutumalla bakteerien ribosomien 30S-alaosaan ja aiheuttamalla siten mRNA-luennan häiriöitä. Tuloksena bakteerissa syntyy sille toksisia proteiineja. Amikasiini ja streptomysiini annostellaan parenteraalisesti, tavallisesti lihaksensisäisenä injektiona (Huupponen ym. 2019a, Huupponen ym. 2019g). Polaarisisina yhdisteinä aminoglykosidit eivät herkästi läpäise biologisia solukalvoja kuten aivokalvoa. Bakteereihin aminoglykosidit pääsevät aktiivisen kuljetuksen mekanismeilla. Sitoutuminen plasman proteiineihin on myös vähäistä. Eliminoituminen tapahtuu nopeasti munuaisten kautta, puoliintumisaika amikasiinilla ja streptomysiinillä on noin 2–3 tuntia. (Järvinen ym. 2018a). Aminoglykosidit keräytyvät elimistössä etenkin munuaiskuoren soluihin ja korvan endo- ja perilymfaan, missä ne voivat aiheuttaa ototoksisuutta ja munuaisvaurioita. Nämä haittavaikutukset ilmenevät kuulo- ja tasapainoelinten ongelmina sekä munuaisten vajaatoimintana. Lääkityksen lopettaminen haittojen ilmaantuessa korjaa yleensä munuaisvaurion, mutta kuulo- ja tasapainoelinten vauriot jäävät yleensä pysyviksi. Muita haittavaikutuksia ovat hermolihaskiintymisen toiminnan häiriintyminen, etenkin henkilöillä, joilla on siihen altistavia tekijöitä kuten myastenia gravis. Näitä haittoja voidaan korjata iv-teitse annettavalla kalsiumilla. Yliherkkyyttä esiintyy etenkin streptomysiiniä käytettäessä. Käyttöä tulee välttää raskauden aikana (Järvinen ym.

2018a, Huupponen ym. 2019a). Lääkeainepitoisuuksia suositellaan seurattavan pidemmissä hoidoissa ja etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (Järvinen ym. 2018a).

WHO:n meta-analyysissä amikasiinin ja streptomysiinin tehoa MDR/RR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa arvioitiin havainnointitutkimusten pohjalta. Meta-analyysin mukaan amikasiinin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista (aOR=0,3, (0,1-0,8, 95 % CI)) mutta merkitsevää vaikutusta kuolleisuuteen ei havaittu (aOR=0,7, (0,4-1,2, 95 % CI)). Streptomysiinin käyttö vähensi kuolleisuutta (aOR=0,1, (0,0-0,4, 95 % CI)) mutta merkitsevää vaikutusta hoidon epäonnistumiseen ei havaittu (aOR=0,5, (0,1-2,1, 95 % CI)). Amikasiinin kohdalla tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan matalaksi ja streptomysiinin kohdalla erittäin matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella amikasiinista tai streptomysiinistä ei löydetty tutkielmaan sopivia artikkeleja. Vapaalla haulla löydettiin yksi amikasiinia käsittelevä tutkimus, jonka kooste löytyy liitteestä 11. Riccardi ym. (2019) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa amikasiinin käyttö yhdistettiin suurempaan todennäköisyyteen saada negatiivinen viljelytulos.

Riccardi ym. (2019) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin eri lääkeaineiden tehoa MDR- ja preXDR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa. Tutkimusryhmä kerättiin Italiasta vuosien 2000–2015 välillä hoidetuista ≥ 18 -vuotiaista MDR/preXDR-tuberkuloosipotilaista. Tutkimusryhmän koko oli 134 potilasta, joista 65 potilaan hoidossa oli käytetty amikasiinia. Tutkimusryhmän potilaiden iän mediaani oli 33 vuotta ja suurin osa heistä oli miehiä. Tutkimusryhmästä 91 ja 43 oli MDR- ja preXDR-tuberkuloosipotilaita. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata eri lääkeaineiden vaikutusta hoidon lopputuloksiin. Tulosten analysointiin käytettiin χ^2 -testiä ja Fisherin tarkkaa testiä. Tutkimuksen mukaan 55,4 % amikasiiniryhmästä ja 30,4 % kontrolliryhmästä parantui hoidon aikana. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,004$). Tutkimuksen mukaan amikasiinin käyttö siis lisäsi negatiivisten viljelytulosten määrää MDR- ja preXDR-tuberkuloosipotilailla (Riccardi ym. 2019).

5.3.6 Etionamidi ja protionamidi

Etionamidi ja protionamidi ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia tionamideihin kuuluvia isonikotiinihapon johdannaisia. Ne ovat aihiolääkkeitä, jotka muuttuvat elimistössä aktiiviseen muotoonsa

(WHO 2008). Petri (2005) viittaa Vanellin ym. (2002) artikkeliin, jonka mukaan etionamidi metaboloituu aktiiviseen muotoonsa mykobakteerin mono-oksigenaasi EtaA:n vaikutuksesta. EtaA on mahdollisesti mukana myös protionamidin metaboliassa, sillä protionamidille resistenteissä tuberkuloosikannoissa on todettu EtaA:n toimintaan vaikuttavia mutaatiota (Tan ym. 2017). Vaikutusmekanismina etionamidilla ja protionamidilla on mykolihapposynteesin inhibointi ja siten vaikuttaminen mykobakteerien soluseinämän muodostumiseen (Petri 2005, WHO 2008). Petrin (2005) mukaan Larsen ym. (2002) artikkelissa etionamidin kohdemolekyyliksi arveltiin enoyyli-ACP reduktaasia, joka on osa mykolihapposynteesissä tarvittavaa rasvahapposyntaasi II:sta. Kyseessä on sama inhA- geenin tuottama proteiini, johon myös isoniatsidi vaikuttaa. Sen vuoksi ristiresistenssiä isoniatsidin kanssa voi ilmetä (Petri 2005). Etionamidi ja protionamidi annostellaan suun kautta (WHO 2008). Etionamidi jakautuu nopeasti elimistöön ja merkittäviä pitoisuuksia saavutetaan myös selkäydinnesteessä. Se metaboloituu pääosin maksassa kahden tunnin puoliintumisaikalla. Vain pieni osa erittyy aktiivisessa muodossa virtsaan (Petri 2005). Lee ym. (2009) tutkimuksessa protionamidin puoliintumisaikan keskiarvo MDR-tuberkuloosipotilailla oli noin 2,7 tuntia. Yleisimpiin haittavaikutuksiin kuuluvat annoksesta riippuvaiset vaikeat ruuansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, ripuli, vatsakivut ja painonlasku. Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat posturaalinen hypotensio, masennus, väsymys, erilaiset neurologiset oireet ja maksatoksisuus. Neurologisten haittojen välttämiseksi antibiootin ohella suositellaan annettavan B6-vitamiinivalmistetta. Ennen lääkityksen aloitusta suositellaan tutkittavaksi maksan entsyymit, näkö ja verensokeri. Näitä sekä kilpirauhasen toimintakokeita suositellaan seurata säännöllisesti hoidon aikana (Petri 2005, WHO 2008).

WHO:n meta-analyysissä etionamidin ja protionamidin tehoa MDR/RR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa arvioitiin havainnointitutkimusten perusteella. Analyysin mukaan etionamidin tai protionamidin käytöllä ei luottamusvälien perusteella havaittu merkitsevää vaikutusta hoidon epäonnistumiseen (aOR=1,6, (0,5-5,5, 95 % CI)) tai kuolleisuuteen (aOR=2,0, (0,8-5,3, 95 % CI)). Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan todella matalaksi (WHO 2018).

Strukturoidun kirjallisuushaun perusteella ei löydetty tutkielmaan sopivia artikkeleja etionamidista tai protionamidista lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa. Myöskään vapaalla haulla ei löydetty tutkielmaan sopivia artikkeleita.

5.3.7 P-aminosalisylaatti

P-aminosalisylaatti on bakteriostaattinen ja spesifisesti tuberkuloosibakteereihin vaikuttava antibiootti. Se on para-aminobentsoehapon rakenteellinen analogi, joka häiritsee mykobakteerin foolihapposynteesiä (Petri 2005). Rakenteellisena analogina se kilpailee para-aminobentsoehapon kanssa dihydropteroaattisyntetaasista, joka on foolihapposynteesissä tarvittava entsyymi. Tuloksena bakteerin foolihapposynteesi häiriintyy ja bakteerin kasvu hidastuu (Pharmaca Fennica 2021). Peroraalisen annostelun jälkeen p-aminosalisyylihappo imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta ja jakautuu laajalti elimistöön. Eliminoituminen tapahtuu pääosin munuaisten kautta asetyloidussa muodossa. Puoliintumisaika on noin yksi tunti. Koska munuaisten toiminta vaikuttaa paljon lääkkeen erittymiseen, ei sitä suositella käytettäväksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Mahdollisia haittavaikutuksia p-aminosalisylaatilla ovat ruuansulatuskanavan oireet, yliherkkyysreaktiot, nivelkivut, kurkkukipu, iho-oireet ja hematologiset poikkeavuudet kuten agranulosytoosi ja hemolyyttinen anemia (Petri 2005). Lääkettä ei suositella käytettäväksi raskauden tai imeytyksen aikana. Kilpirauhasarvoja suositellaan seurattavan henkilöillä, joilla on komorbideettina HIV-infektio (Pharmaca Fennica 2021).

WHO:n meta-analyysissä p-aminosalisylaatin tehoa MDR/RR-tuberkuloosipotilaiden hoidossa arvioitiin havainnointitutkimusten perusteella. Analyysin mukaan p-aminosalisylaatin käyttö lisäsi hoidon epäonnistumista (aOR=3,1, (1,1-8,9, 95 % CI)) mutta merkitsevää vaikutusta kuolleisuuteen ei todettu (aOR=1,0, (0,6-1,6, 95 % CI)). Tulosten varmuus arvioitiin korkeintaan matalaksi (WHO 2018).

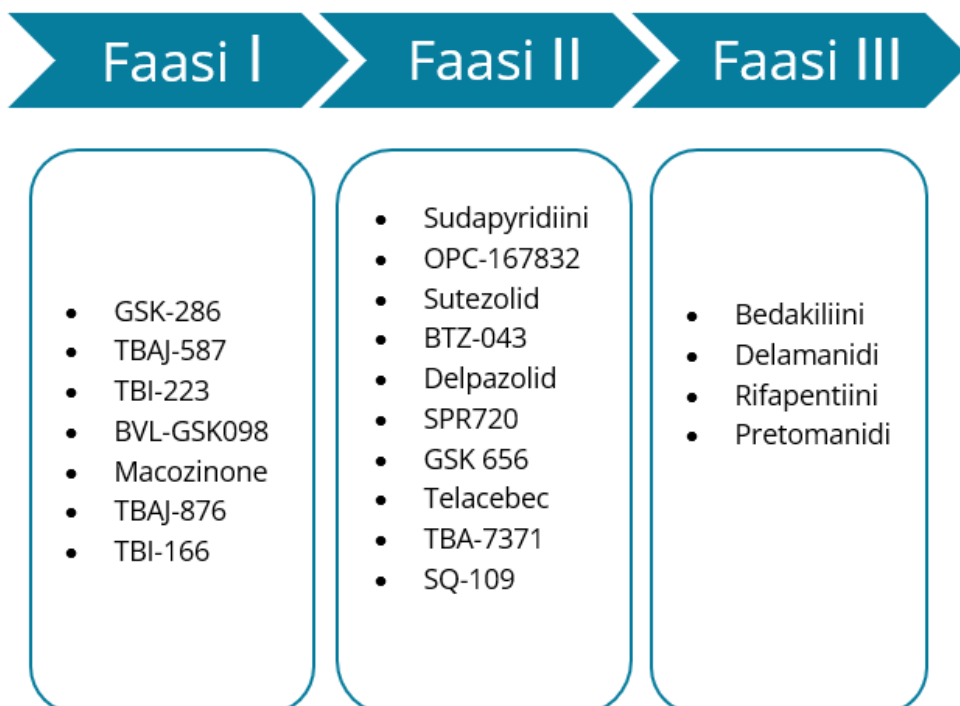
Strukturoidun kirjallisuuskatsauksen perusteella ei löydetty tutkielmaan sopivia artikkeleja p-aminosalisylaatista lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa. Vapaalla haulla löydettiin yksi prospektiivinen kontrolloitu tutkimus, jonka tarkemmat yksityiskohdat on kuvattu sykloseriiniä ja terizidonia käsittelevässä kappaleessa (Gao ym. 2021). Tutkimuksessa koeryhmälle annettiin sykloseriiniä sisältävää lääkekokonaisuutta ja kontrolliryhmälle vastaavaa lääkeainekokonaisuutta, jossa sykloseriinin tilalla oli käytetty p-aminosalisylaattia. Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata negatiivisten viljelytulosten määrää ryhmien välillä hoidon aikana. Tutkimuksen mukaan sykloseriiniryhmässä saavutettiin merkitsevästi enemmän negatiivisia viljelytuloksia verrattuna p-

aminosalisylaattiryhmään. Tutkimuksen mukaan p-aminosalisylaatin käyttö ei siis lisännyt negatiivisen viljelytuloksen saamista.

6 Uusia potentiaalisia tuberkuloosilääkkeitä

6.1 Tuberkuloosilääkkeiden kehityspotki 2023

Working Group on New TB Drugs (WGND) on uusien tuberkuloosilääkkeiden kehitykseen keskittynyt työryhmä, joka ylläpitää internetsivuillaan uusien tuberkuloosilääkkeiden kehityspotkea. WGND:n internetsivuilla esitellyssä kehityspotkessa raportoidaan uusista mahdollisista tuberkuloosilääkeaineista sekä niihin liittyvistä tutkimuksista (WGND 2023b). Uusien tuberkuloosilääkeaineiden kehitys on aktiivista. Syyskuussa 2022 faasin I, II ja III tutkimuksissa oli yhteensä 26 lääkettä, joista 17 oli kemiallisesti uusia lääkeaineita (WHO 2022). Kuviossa 3 esitellään WGND:n internetsivuilla löytyvän lääkeaineiden kehityspotken mukaisia faasin I, II ja III lääkeaineita. Etenkin uudet genetiikkaan perustuvat lähestymistavat lääkeainekehityksessä ovat mahdollistaneet mykobakteerin tärkeiden geenifunktioiden ja näin mahdollisten lääkeaineiden vaikutuskohteiden tunnistamisen. Uusien vaikutusmekanismien kehittäminen mahdollistaa sellaisten lääkeaineiden tuottamisen, jotka ovat tehokkaita sekä lääkeherkän että lääkeaineille resistentin tuberkuloosin hoidossa (Black ym. 2021).



Kuvio 3. Tuberkuloosilääkkeiden kehityspotki 2023. (Mukaellen WGND 2023a).

Pretomanidi on delamanidin tapaan bakterisidinen nitroimidatsolin johdannainen, jonka pääasiallinen vaikutusmekanismi liittyy aktiivisesti jakautuvan mykobakteerin mykolihapposynteesin estoon. Pretomanidilla on lisäksi huomattu olevan tehoa latenttia tuberkuloosia vastaan, minkä taustalla uskotaan olevan hypoksisissa olosuhteissa syntyvät pretomanidin metaboliitit sekä pentosifosfaattireitin inhibitio. Pretomanidi on hyväksytty osaksi bedakiliinia ja linetsolidia sisältävää lääkeainekokonaisuutta XDR-tuberkuloosin ja hoitoon vastaamattoman MDR-tuberkuloosin hoitoon. FDA hyväksyi lääkeaineen vuonna 2019 ja EMA vuonna 2020. Tutkimuksissa pretomanidin on osoitettu olevan tehokas tuberkuloosia vastaan lääkeainekokonaisuuksissa yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin tai bedakiliinin, moksifloksasiinin ja pyratsiiniamidin kanssa (Black ym. 2021).

Rifapentiini on rifamysiineihin kuuluva semisynteettinen rifampisiin johdannainen. Sen vaikutusmekanismi perustuu RNA-polymeraasin inhibitioon, mikä aiheuttaa mykobakteerin transkription epäonnistumisen. On epäilty, että rifapentiinin ja rifampisiin välillä on täydellinen ristiresistenssi. Rifapentiinillä on todettu lisäksi samanlaiset haittavaikutukset kuin rifampisiinilla. Tutkimusten mukaan neljän kuukauden hoitajakso rifapentiinillä yhdistettynä moksifloksasiiniin, isoniatsidiin ja pyratsiiniamidiin oli teholtaan samanlainen kuin kuuden kuukauden lääkeherkän tuberkuloosin standardoitu hoito. Tulokset ovat vahvistaneet ajatusta siitä, että rifapentiinin käyttö saattaa lyhentää kokonaishoitoaikaa lääkeherkän tuberkuloosin hoidossa (Edwards ym. 2022).

Sudapyridiini, TBAJ-876 ja TBAJ-587 ovat bedakiliinin tapaan diaryylikinolineihin kuuluvia ATP-syntaasin inhibiittoreita (Black ym. 2021, Edwards ym. 2022). In vitro-tutkimuksissa bakterisidinen vaikutus on osoittautunut TBAJ-876:lla bedakiliinin kaltaiseksi ja TBAJ-587:llä bedakiliinia paremmaksi (Edwards ym. 2022). Tutkimusten mukaan TBAJ-876 ja TBAJ-587 ovat mahdollisesti tehokkaita myös bedakiliinille resistenttejä tuberkuloosibakteereja vastaan. TBAJ-876 ja TBAJ-587 ovat vielä faasin I tutkimuksissa (Black ym. 2021). Sudapyridiini on tutkimusten mukaan yhtä tehokas kuin bedakiliini lääkeherkkää sekä lääkeresistenttiä tuberkuloosia vastaan. Sillä on mahdollisesti lisäksi pienempi riski QT-ajan pidentymiseen kuin bedakiliinilla. Lääke on tällä hetkellä faasin II tutkimuksissa (Edwards ym. 2022).

BTZ-043, TBA-7371, OPC-167832 ja macozinone ovat vaikutusmekanismiltaan mykobakteerin soluseinän synteesiin inhiboivasti vaikuttavia lääkeaineita. Tarkka vaikutusmekanismi lääkeaineilla perustuu DprE1 proteiinin inhibitioon ja siten arabinoglykaanin synteesiin vaikuttamiseen (Black

ym. 2021, Edwards ym. 2022). BTZ-043 ja macozinone ovat bentsotiatzoneihin, TBA-7371 atsaindoleihin ja OPC-167832 karbostyriileihin kuuluvia uusia tuberkuloosilääkeaineita. Näiden lääkeaineiden on ennustettu olevan erittäin tehokkaita tuberkuloosibakteeria vastaan (Black ym. 2021).

Delpazolid, sutezolid sekä TBI-223 ovat linetsolidin kanssa samaan lääkeluokkaan kuuluvia oksatsolidinonin johdannaisia, joiden vaikutusmekanismi perustuu mykobakteerin proteiinisynteesin inhibitioon. Sutezolidin on tutkimuksissa osoitettu olevan potentiaalisesti tehokkaampi lääke tuberkuloosibakteeria vastaan kuin linetsolidi ja sillä on todettu tehoa sekä intra- että ekstrasellulaarisia bakteereja vastaan. Myös delpazolidin on osoitettu olevan lähes yhtä tehokas kuin linetsolidi tuberkuloosin hoidossa. TBI-223 on vielä faasin yksi tutkimuksissa oleva lääkeaine, jonka käyttö on yhdistetty mahdollisesti parempaan turvallisuusprofiiliin kuin linetsolidilla (Black ym. 2021).

SQ109 on etyleenidiamiineihin kuuluva lääkeaine, jonka vaikutus perustuu bakteerin soluseinämän synteesin estoon. SQ109 inhiboi MmpL3:a, joka on mykobakteerin soluseinämän rakennuksessa tarvittava proteiini. Lääkeaine vaikuttaa mahdollisesti lisäksi bakteerin energiantuotantoon ja effluksipumppujen toimintaan. SQ109 on tutkimusten mukaan melko tehoton yhteiskäytössä rifampisiinin kanssa, mutta teho on parempi muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa käytettynä. Uskotaan, että rifampisiini mahdollisesti kiihdyttää SQ109:n metaboloitumista, mikä selittäisi heikentyneen tehon näiden lääkkeiden yhteiskäytössä. Myöhemmin tehdyssä tutkimuksessa SQ109:n käyttö lääkeainekokonaisuudessa, joka koostui rifampisiinista, isoniatsidista ja pyratsiiniamidista ei lisännyt negatiivisen viljelytuloksen saamista, ja tutkimus jouduttiin keskeyttämään hoidon tehottomuuden vuoksi (Black ym. 2021, Edwards ym. 2022).

Telacebec on imidatsopyridiineihin kuuluva lääkeaine, jonka vaikutusmekanismi perustuu sytokromi bc1 kompleksin inhibointiin. Bc1 kompleksin inhiboinnin kautta se vaikuttaa mykobakteerin energiametaboliaan. Lääkeaine poikkeaa muista kehitteillä olevista lääkkeistä ainutlaatuisen vaikutusmekanisminsa vuoksi. Tämän lisäksi lääkkeellä on myös muita hyödyllisiä ominaisuuksia kuten 90 % biologinen hyötyosuus ja lähes 24 tunnin puoliintumisaika. Lisäksi lääkeaine ei vaikuta sytokromi P450 isoentsyymeihin eikä siten aiheuta merkittäviä lääkeaineinteraktioita (Edwards ym. 2022). Lääkkeellä on todettu lisäksi mahdollinen synerginen vaikutus bedakiliinin kanssa käytettynä (Black ym. 2021). Tutkimusten mukaan telacebec on osoittautunut tehokkaaksi lääkkeeksi

ainakin lääkeherkkää tuberkuloosia vastaan, eikä vaikeita haittavaikutuksia ole havaittu (Edwards ym. 2022).

GSK-656 on oksaboroleihin kuuluva lääkeaine, jonka vaikutusmekanismi liittyy leusyyli-tRNA-syntetaasin inhibitioon. Vaikutuksen seurauksena bakteerin proteiinisynteesi estyy. Tutkimusten mukaan tulevaisuudessa GSK-656:lla voidaan mahdollisesti korvata oksatsolidinoneihin kuuluvat lääkeaineet ja näin välttää mitokondrioiden proteiinisynteesiin liittyvä toksisuus (Black ym. 2021).

SPR720 eli fodrepodacin on bentsimidatsoleihin kuuluva aihiolääke, joka muuntuu elimistössä aktiiviseksi SPR719:ksi. Sen vaikutusmekanismina on mykobakteerin DNA gyraasi B:n inhibitio ja siten DNA:n replikaation estäminen (Black ym. 2021, Edwards ym. 2022). Lääkkeen vaikutuksen on osoitettu säilyvän myös fluorokinoloneille resistentteihin bakteerikantoihin (Black ym. 2021). Sillä on osoitettu tehoa tuberkuloosin lisäksi myös ei-tuberkuloottisia mykobakteereja vastaan ja ilmeisesti lääkeaineen kehittänyt lääkeyhtiö keskittyykin tulevaisuudessa tutkimaan lääkeainetta ei-tuberkuloottisten mykobakteerien hoidossa (Edwards ym. 2022).

TBI-166 eli pyrifazimine on riminofenatsiineihin kuuluva antibiootti kuten klofatsimiini (Edwards ym. 2022). Vaikutusmekanismi lääkeaineella liittyy elektronitransporttereihin sekä reaktiivisten happiradikaalien tuottoon. Faasin I tutkimuksissa lääkeaine on yhdistetty lisääntyneeseen tehoon etenkin lääkeresistenttiä tuberkuloosia vastaan sekä parantuneeseen turvallisuusprofiiliin verrattuna klofatsimiiniin (Black ym. 2021, Edwards ym. 2022). Etenkin klofatsimiinin käyttöön liittyvä ihon värjäntyminen on vähäisempää pyrafaziminella sen pienemmän lipofiilisyyden vuoksi. Lääkeaineesta on suunnitteilla jo faasin II tutkimuksia (Edwards ym. 2022).

GSK-286 on pyrimidiini-2,4-dioni, jonka vaikutusmekanismi liittyy mykobakteerin kolesterimetabolian häirintään. GSK-286:n käyttö häiritsee mykobakteerin toimintaa, jolloin se ei pysty katabolimaan kolesterolia ihmisolusta ja käyttämään sitä hiililähteenä. Vaikutusmekanismin vuoksi lääkeaine pystyy selektiivisesti inhihoimaan intasellulaarisia tuberkuloosibakteereja (Edwards ym. 2022). Hiiritutkimuksissa lääkeaine on tehokkaasti tunkeutunut tuberkuloosileesioihin ja vähentänyt tuberkuloosin uusiutumista. Lääkeaine on vielä faasin I tutkimuksissa (Black ym. 2021).

BVL-GSK098 on amidopiperidiineihin kuuluva uusi lääkeaine. Lääkeainetta on tarkoitus käyttää yhdessä etionamidin tai protionamidin kanssa, jolloin näiden lääkeaineiden bakterisidinen aktiivisuus lisääntyy. Lisäksi yhteiskäyttö vähentää resistenssin kehittymistä etionamidille ja

protionamidille. Vaikutusmekanismin uskotaan liittyvän lääkeaineen kykyyn stimuloida MymA-aktivaattoria, joka lisää etionamidin muuntumista aihiolääkkeestä aktiiviseksi lääkeaineeksi. Lääkeaine on vielä faasin I tutkimuksissa, mutta faasin II tutkimuksia on jo suunnitteilla (Black ym. 2021, Edwards ym. 2022).

6.2 Haasteet lääkeainekehityksessä

Tarve uusille tuberkuloosilääkkeille on selvä. Kuitenkin viimeisten 40 vuoden aikana markkinoille on tullut vain muutamia uusia tuberkuloosilääkeaineita (Pontali ym. 2019). 1970-luvulla kehitettiin tehokas lääkeherkän tuberkuloosin neloshoito, jonka jälkeen tuberkuloosin lääkekehitys pysähtyi lähes kokonaan siinä uskossa, että uudella lääkeainekokonaisuudella sekä BCG-massaroketuksilla tuberkuloosin ilmaantuvuus saataisiin laskuun (Duncan 2003). Näin ei kuitenkaan täysin käynyt ja vuosikymmeniä kestänyt tauko tuberkuloosilääkkeiden kehityksessä aiheutti puutteita tuberkuloosin lääkekehityksen asiantuntijuudessa (Ginsberg 2010).

Useat asiat voivat vaikuttaa siihen, miten tehokkaasti uusia lääkeaineita tuberkuloosin hoitoon kehitetään. Yksi selkeä ja vaikuttava tekijä on tutkimusten rahoitus. WHO:n mukaan tuberkuloosin diagnostiikan, lääkeaineiden ja rokotteiden kehittämiseen käytetty vuosittainen rahasumma on reilusti vähemmän kuin mitä aiemmin on asetettu tavoitteeksi globaaleissa tuberkuloosia käsittelevissä kokouksissa (WHO 2022). Mahdollinen myötävaikuttava syy tälle voi olla tuberkuloosin vahva kytkeytyminen sosioekonomisiin tekijöihin ja tuberkuloositaakan painottuminen maihin, joissa tuberkuloosin hoidon tutkiminen ei ole välttämättä taloudellisesti mahdollista (Dartois ym. 2022). Uusien lääkeaineiden kehitys onkin vilkastunut viimeisten vuosikymmenien aikana, kun varakkaammat valtiot ja kansainväliset järjestöt kuten WHO ovat havahtuneet ja tunnistaneet tuberkuloosin roolin globaalina terveysuhkana (Ginsberg 2010). Fernandes ym. (2022) artikkelin mukaan viimeisten 10 vuoden aikana rahoituksesta noin 63 % on tullut vauraiden valtioiden julkisista varoista, 20 % hyväntekeväisyysäätiöiltä ja 14 % yksityisiltä bioteknologia- ja lääkeyrityksiltä. Huolimatta vauraiden maiden lisääntyneestä osallisuudesta tuberkuloosin lääkekehityksen rahoituksessa, tutkimusten rahoitus vaatisi edelleen suurempia ja kestävämpiä rahoitusmuotoja (Fernandes ym. 2022).

Yksi suurimmista ongelmista tuberkuloosin hoidossa on tuberkuloosibakteerin kyky kehittää helposti resistenssiä hoidossa käytettyjä antibiootteja vastaan. Osalle uusista lääkeaineista resistenssi voi kehittyä jo lääketutkimusten aikana, minkä vuoksi asian huomioonottaminen on tärkeää lääketutkimuksia suunnitellessa. Tutkimuksissa tulisi käyttää tarpeeksi suuria lääkeannoksia sekä sopivaa taustalääkekokonaisuutta resistenssin kehittymisen ehkäisemiseksi (Olaru ym. 2015). Lääkeainekehityksessä tulisi yksittäisten uusien lääkeaineiden lisäksi keskittyä uusien tehokkaiden ja mahdollisimman lyhytkestoisten ja turvallisten lääkeaineyhdistelmien kehittämiseen (Black ym. 2021). Haasteita aiheuttaa kuitenkin puute sopivista in vitro- ja eläinmalleista, jotka ennustaisivat luotettavasti lääkeainekokonaisuuksilla saavutettua hoidon onnistumista (Dartois ym. 2022).

Tuberkuloosin monimutkainen patogeneesi, sekä tuberkuloosibakteerin kyky selviytyä useissa eri elimistön elinolosuhteissa on myös asettanut haasteita sopivien lääkeaineiden löytämiselle. Tuberkuloosibakteeri kykenee lisäksi suojautumaan lääkeaineilta lipidirikkaalla matalan permeabiliteetin soluseinämällä sekä aktiivisilla effluksipumpuilla, minkä vuoksi lääkeaineet eivät välttämättä pääse sitoutumaan vaikutuskohtaansa. Tuberkuloosin hoitoon suunniteltujen lääkeaineiden tulisi olla sellaisia, jotka kestävät erilaisia olosuhteita kuten matalaa pH:ta ja hypoksiaa, saavuttavat granuloomien tai fagosyyttien sisäiset tuberkuloosibakteerit sekä pystyvät välttämään tuberkuloosibakteerin sisäiset puolustautumismekanismit. Nämä tekijät ovat tuoneet lisähaasteita uusien tuberkuloosilääkkeiden kehitykselle (Fernandes ym. 2022).

Lopuksi lääkeainekehityksessä tulee miettiä myös tutkimusten eettisiä puolia. Uusia tehokkaita lääkeaineita tai lääkeaineyhdistelmiä kehittäessä, voi olla eettisesti väärin hoitaa vain koeryhmää kyseisellä hoidolla, jos sen tiedetään aiempien tutkimusten perusteella parantavan potilaiden ennustetta. Samoin jo aiemmissa tutkimuksissa tehottomiksi todettujen lääkeaineiden lisätutkimukset voivat samasta syystä olla eettisesti haastavia.

7 Pohdinta

7.1 Tutkimusten luotettavuuden arviointi

Tutkimusten luotettavuuden arvioinnissa käytettiin Hoitotyön tutkimussäätiön (HOTUS) internet-sivuilla julkaistuja suomenkielisiä versioita Joanna Briggs Instituutin (JBI) julkaisemista ohjelistaista RCT- ja kohorttitutkimusten laadunarvioinnille. Arviointikysymykset, joita tutkimusten laadunarviointiin käytettiin, esitellään tarkemmin taulukoissa 2 ja 3. Laadunarvioinnin yhteenvedot tutkimuksille esitetään liitteissä 13 ja 14.

Levofloksasiinin ja moksifloksasiinin tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa löydettiin yhteensä viisi kohorttitutkimusta. Kaikki tutkimukset täyttivät vähintään 50 % JBI:n asettamista kriteereistä, jonka vuoksi ne arvioitiin luotettaviksi. Kaikissa tutkimuksissa oli tunnistettu sekoittavia tekijöitä ja otettu ne huomioon analyysissä sekä käytetty soveltuvia tilastollisia menetelmiä datan analysoimiseksi. Kaikissa tutkimuksissa oli lisäksi mitattu altistuminen samalla tavalla jaettaessa tutkittavia altistuneiden ja altistumattomien ryhmiin, mutta ainoastaan Chien ym. (2016) ja Seifert ym. (2017) tutkimuksissa altistumisen määritelmä oli kuvattu tarpeeksi tarkasti, jotta altistumisen mittaaminen arvioitiin luotettavaksi. Kaikissa tutkimuksissa oli myös varmistettu, ettei tutkittavilla ollut tutkittavaa tilaa eli negatiivista viljelytulosta tai kuolemaa tutkimuksen alkaessa. Ainoastaan Al-Shaer ym. (2019) kohortissa tulosmuuttujan mittaria ei arvioitu luotettavaksi, sillä se ei perustunut WHO:n asettamaan määritelmään negatiivisesta viljelytuloksesta. Kaikissa muissa tutkimuksissa paitsi Seifert ym. (2017) kuolleisuutta tutkivassa prospektiivisessä kohortissa, jossa seuranta kesti keskimäärin puoli vuotta, seuranta-aika arvioitiin tarpeeksi pitkäksi luotettavien tulosten saamiselle. Seifert ym. (2017) tutkimus oli myös ainoa, jossa tutkimusjoukon kadon syyt oli kuvattu tarpeeksi tarkasti. Missään tutkimuksista ei ollut käytetty tilastollisia menetelmiä kadon huomiointiseksi analyysissä, vaan tutkimuksista tippuneet tutkittavat poissuljettiin analyysistä. Lisäksi ainoastaan Chien ym. (2016) tutkimuksessa tutkimus- ja kontrolliryhmän ominaisuudet oli esitetty selkeästi erillisinä, jolloin ryhmien välisiä eroja pystyi arvioimaan. Luotettaviksi arvioitujen kohorttitutkimusten mukaan levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttö nopeutti negatiivisen viljelytuloksen saamista RR- ja MDR-tuberkuloosipotilailla (Chien ym. 2016, Al-Shaer ym. 2019). Uuden sukupolven fluorokinolonien käyttö vähensi lisäksi kuolleisuutta MDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla

(Balabanova ym. 2016, Seifert ym. 2017, Gayoso ym. 2018). Kaikki löydetyt tutkimukset olivat kohorttitutkimuksia, minkä vuoksi tuloksiin on voinut helpommin vaikuttaa sekoittavia tekijöitä. Lisäksi kahden tutkimuksen tutkimusasetelmien ensisijainen tarkoitus ei ollut tutkia fluorokinolonien vaikutusta kuolleisuuteen vaan kaikkia mahdollisia kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä (Balabanova ym. 2016, Gayoso ym. 2018). Huomioitavaa on myös, että Chien ym. (2016) tutkimuksen pieni otoskoko on voinut osaltaan vääristää tuloksia. Tästä huolimatta tulokset olivat yhdenmukaisia ja niiden mukaan levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttö vähentää kuolleisuutta ja parantaa hoitotuloksia lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla.

Kaikki bedakiliinista löydetyt artikkelit täyttivät vähintään 50 % JBI-kriteereistä, minkä vuoksi ne arvioitiin luotettaviksi. Molemmissa löydetyissä RCT-tutkimuksissa tutkimusryhmien jako oli satunnaistettu, ja tulosmuuttujien mittaajat sekä tutkittavat oli sokkoutettu tutkimuksen ryhmäjaosta (Diacon ym. 2012, Diakon ym. 2014). Kuitenkin ainoastaan Diakon ym. (2014) tutkimuksesta löytyi tarkka kuvaus, mitä satunnaistamismenetelmää oli käytetty. Ainoastaan tässä tutkimuksessa oli lisäksi kerrottu, että intervention toteuttajat olivat myös sokkoutettu tutkimuksen ryhmäjaosta. Molemmissa tutkimuksissa kuvattiin seurannasta tippuneiden määrät ja syyt kadolle sekä tehtiin erillisiä analyysejä seurannasta tippuneiden huomioimiseksi. Molemmissa tutkimuksissa tulosmuuttujat mitattiin samalla tavalla koe- ja kontrolliryhmissä sekä käytettiin soveltuvia tilastollisia menetelmiä. Tutkimuksissa käytettiin perinteistä RCT-tutkimusasetelmaa, jonka vuoksi arviointikysymystä 13 ei sovellettu tutkimuksia arvioitaessa. Ainoastaan Diakon ym. (2014) tutkimuksessa oli raportoitu lähtöryhmien mukainen hoitoaieanalyysi. Tässä tutkimuksessa todettiin kuitenkin eroavaisuuksia koe- ja kontrolliryhmien lähtöominaisuuksissa, kun taas Diakon ym. (2012) tutkimuksessa molemmat tutkimusryhmät todettiin tutkimuksen alussa samankaltaisiksi. Kummankaan tutkimuksen tulosmuuttujan mittausta ei arvioitu luotettavaksi, sillä mittauksista oli tarjolla vähän tietoa ja negatiivisen viljelytuloksen määritelmä ei perustunut WHO:n määritelmään. Kummassakin tutkimuksessa taustalääkekokonaisuus erosi tutkittavien kesken, minkä vuoksi arvioitiin, ettei ryhmiä kohdeltu tutkimusten aikaan täysin yhdenmukaisesti. Loput tutkimuksista arvioitiin kohorttitutkimusten JBI-kriteerien perusteella, mukaan lukien Fu ym. (2021) ei-satunnaistettu, prospektiivinen kontrolloitu tutkimus, sillä kohorttitutkimuksia arvioivat kriteerit sopivat tutkimuksen arviointiin RCT-kriteerejä paremmin. Kaikissa kohorttitutkimuksissa oli tunnistettu sekoittavia tekijöitä, käsitelty näitä asianmukaisesti sekä kuvattu riittävän pitkä seuranta-aika. Kaikissa tutkimuksissa oli lisäksi varmistettu, ettei tutkittavilla ollut tutkimuksen kohteena ollutta

negatiivista viljelytulosta tai kuolemaa tutkimuksen alkaessa. Kaikissa tutkimuksissa altistuminen lääkkeelle arvioitiin koe- ja kontrolliryhmissä samanlaiseksi, paitsi Zhao ym. (2019) tutkimuksessa, jossa altistumistiedot kerättiin koe- ja kontrolliryhmissä eri tietokannoista ja eri kriteerein. Yhdesäkään tutkimuksista ei arvioitu altistumisen olleen luotettava, sillä tutkimuksista puuttuivat tiedot, kenen toimesta altistumisen mittaaminen tapahtui ja mikä määriteltiin altistumiseksi lääkkeelle. Chesov ym. (2021) ja Schnippel ym. (2018) tutkimukset olivat ainoat, joissa koe- ja kontrolliryhmien lähtöominaisuuksissa ei huomattu olevan muita merkittäviä eroja intervention lisäksi. Zhao ym. (2019), Kempker ym. (2020) ja Fu ym. (2021) tutkimuksissa tulosmuuttujan määritelmä ei ollut WHO:n määritelmän mukainen, jonka takia näiden tutkimusten tulosmuuttujien mittausta ei arvioitu luotettavaksi. Ainoastaan Kim ym. (2018) ja Zhao ym. (2019) tutkimuksissa seuranta-aikana tapahtunut kato ja syyt kadolle oli selkeästi ilmoitettu ja ainoastaan Schnippel ym. (2018) ja Chesov ym. (2021) tutkimuksissa kato oli otettu huomioon tutkimusten analyysissä. Kim ym. (2018) ja Chesov ym. (2021) tutkimuksissa käytettiin tilastollisia menetelmiä, joiden analyyseissä ei ollut otettu huomioon mahdollisia kovariaatteja, minkä vuoksi niitä ei arvioitu soveltuviksi tilastollisiksi menetelmiksi. Luotettavaksi arvioitujen tutkimusten mukaan bedakiliinin käyttö nopeutti negatiivisen viljelytuloksen saamista ja paransi hoitotuloksia MDR-tuberkuloosipotilailla suurimmassa osassa löydetyistä tutkimuksista (Diacon ym. 2012, Diacon ym. 2014, Zhao ym. 2019, Kempker ym. 2020, Chesov ym. 2021). Bedakiliinin käyttö yhdistettiin lisäksi vähentyneeseen kuolleisuuteen MDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla (Schnippel ym. 2018, Chesov ym. 2021). Kuitenkin osassa tutkimuksista bedakiliinin käyttö ei nopeuttanut negatiivisen viljelytuloksen saamista tai vähentänyt kuolleisuutta (Kim ym. 2018, Zhao ym. 2019, Fu ym. 2021). Tulokset olivat poikkeavia keskenään, mutta suurimmassa osassa tutkimuksista bedakiliinin käyttö yhdistettiin nopeampaan negatiivisen viljelytuloksen saantiin, sekä vähentyneeseen kuolleisuuteen. Syitä poikkeaville tuloksille tutkimusten kesken on voinut aiheuttaa esimerkiksi Kim ym. (2018) tutkimuksen pieni otoskoko sekä se, ettei tämän tutkimuksen analyysissä ollut otettu huomioon tuloksiin mahdollisesti vaikuttaneita kovariaatteja. Fu ym. (2021) tutkimus arvioitiin lisäksi kohorttitutkimusten arviointilistan mukaan parempien arviointikriteerien puuttuessa, mikä on voinut vaikuttaa tutkimuksen luotettavuusarvioon. RCT-tutkimuksen kriteerejä käyttäessä tutkimus ei olisi läpäissyt luotettavuusarviota, sillä tutkimuksessa ei ollut satunnaistettu koe- ja kontrolliryhmiä. Siten on mahdollista, etteivät Fu ym. (2021) tutkimuksen tulokset ole luotettavia. Lisäksi Fu ym. (2021) tutkimuksessa oli muita tuloksia sekoittavia tekijöitä, kuten se, että tutkittavat joutuivat kustantamaan

tutkimuslääkkeet itse ja että tutkimus- ja kontrolliryhmän välillä oli huomattava ero sairastavien omistavissa henkilöissä. Toisaalta myös muissa tutkimuksissa oli mahdollisesti tulosten luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä kuten Diacon ym. (2012) ja Kempker ym. (2020) tutkimusten pienet otoskoot. Huolimatta siitä, että tuloksissa oli poikkeavuuksia eri tutkimusten välillä, voidaan sanoa, että luotettavimmat tutkimukset osoittivat bedakiliinin vähentävän kuolleisuutta ja parantavan hoitotuloksia lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla.

Linetsolidista löydettiin kirjallisuuskatsauksessa yhteensä neljä tutkimusta, joista ainoastaan kaksi täytti vähintään 50 % JBI-kriteereistä. Kaksi löydetystä tutkimuksesta oli RCT-tutkimuksia, joista vain Lee ym. (2012) tutkimus luokiteltiin arvion mukaan luotettavaksi (Tang ym. 2015b, Lee ym. 2012). Molemmissa RCT-tutkimuksissa tutkittavat oli jaettu ryhmiin satunnaisesti, koe- ja kontrolliryhmät olivat lähtöominaisuuksiltaan samanlaisia ja tulosmuuttujan mittaaminen perustui koe- ja kontrolliryhmissä samanlaisiin menetelmiin. Lisäksi Tang ym. (2015b) tutkimuksessa tulokset oli raportoitu hoitoaieanalyysin mukaisesti. Tang ym. (2015b) tutkimuksessa mitkään muut JBI-kriteerit eivät täytyneet tai niitä ei tarkempien tietojen puuttuessa voitu arvioida. Tähän vaikutti paljon se, ettei tutkimuksesta ollut tarjolla tarkempaa tutkimusprotokollaa. Ei siis ole varmuutta olisiko tutkimus täyttänyt JBI-kriteerit, jos tutkimuksesta olisi ollut julkisesti tarjolla tarkempaa tietoa. Arviointikysymystä 13 ei myöskään tutkimuksen kohdalla arvioitu, sillä tutkimuksessa käytettiin perinteistä RCT-asetelmaa. Lee ym. (2012) tutkimuksesta oli tarjolla tarkempi tutkimusprotokolla, jonka mukaan ryhmäjaon tehnyt henkilö sekä tulosmuuttujan mittaaja oli sokkoutettu tutkimuksen ryhmäjaosta. Sen sijaan tutkittavia tai intervention toteuttajia ei oltu sokkoutettu. Tutkimus- ja kontrolliryhmät saivat tutkimuksessa erilaisia taustalääkekokonaisuuksia, jonka vuoksi arvioitiin, että ryhmiä ei kohdeltu yhdenmukaisesti. Tutkimuksesta ei myöskään löydetty lähtöryhmien perusteella tehtyä hoitoaieanalyysia. Tutkimuksessa käytettyä tilastollista menetelmää ei arvioitu soveltuvaksi, sillä siinä ei ollut huomioitu tuloksiin vaikuttavia mahdollisia sekoittavia tekijöitä. Myöskään tulosmuuttujan mittaamista ei arvioitu luotettavaksi, sillä negatiivisen viljelytuloksen määritelmä ei perustunut WHO:n määritelmään. Tutkimuksessa oli käytetty askeltaen avartuvan satunnaistamisen asetelmaa, joka arvioitiin tutkittavan aihealueen näkökulmasta asianmukaiseksi. Lee ym. (2012) tutkimuksessa oli lisäksi raportoitu tarkasti seurannasta tippuneiden määrät ja syyt kadolle sekä huomioitu kato datan analyysissä. Loput kaksi tutkimusta olivat retrospektiivisiä kohortteja, joista ainoastaan Zhang ym. (2014) kohorttitutkimus täytti vähintään 50 % arviointikriteereistä (Zhang ym. 2014, Ramírez-Lapausa ym. 2016). Molemmissa tutkimuksissa

altistuminen lääkeaineelle arvioitiin samanlaiseksi koe- ja kontrolliryhmissä, sekoittavia tekijöitä oli tunnistettu ja tutkittavilla ei ollut tutkimuksen kohteena ollutta tilaa eli negatiivista viljelytulosta tutkimuksen alussa. Molemmista tutkimuksista oli kuvattu lisäksi riittävän pitkä seuranta-aika. Kummassakaan tutkimuksesta sekoittavia tekijöitä ei kuitenkaan ollut otettu huomioon datan analyysissä tai käytetty soveltuvia tilastollisia menetelmiä, jotka olisivat ottaneet huomioon tuloksiin vaikuttavat mahdolliset kovariaatit. Tulosuuttujan mittaamista ei myöskään kummassakaan tutkimuksesta arvioitu päteväksi, sillä negatiivisen viljelytuloksen määritelmänä ei ollut käytetty WHO:n määritelmää. Arviointikysymyksiä 9 ja 10 ei arvioitu soveltuviksi Zhang ym. (2014) tutkimukseen, sillä tutkimuksen mukaan katoa tutkimus- tai kontrolliryhmissä ei seuranta-aikana ollut. Ramírez-Lapausa ym. (2016) tutkimuksessa sen sijaan seurannasta tippuneiden määrä ja syyt seurannasta tippumiselle oli kuvattu, mutta katoa ei ollut otettu huomioon analyysissä. Ainoastaan Zhang ym. (2014) tutkimuksessa koe- ja kontrolliryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja ja altistumisen mittaaminen arvioitiin päteväksi. Luotettavia tutkimuksia arvion mukaan olivat siis Zhang ym. (2014) retrospektiivinen kohorttitutkimus sekä Lee ym. (2012) RCT-tutkimus. Linetsolidin käyttö nopeutti löydettyjen RCT- ja kohorttitutkimuksen mukaan merkitsevästi negatiivisen viljelytuloksen saantia XDR-tuberkuloosipotilailla (Lee ym. 2012, Zhang ym. 2014). Huomioitavaa on, että luotettavien tutkimusten otoskoot olivat pieniä, mikä heikentää tulosten luotettavuutta ja yleistettävyyttä. Tutkimusten mukaan linetsolidin käyttö saattaa lisätä negatiivisen viljelytuloksen saantia lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla. Kuolleisuutta käsitteleviä tutkimuksia ei löydetty.

Kirjallisuuskatsauksen aineistohaulla klofatsimiinista löydettiin yhteensä kuusi tutkimusta, joista neljä täytti vähintään 50 % JBI-kriteereistä. Tutkimuksista neljä oli RCT-tutkimuksia, joissa kaikissa tutkittavien jako koe- ja kontrolliryhmiin oli satunnaistettu, koe- ja kontrolliryhmät olivat tutkimuksen alussa samanlaisia ominaisuuksiltaan, tulokset oli raportoitu hoitoaieanalyysin mukaisesti ja tulosmuuttajat oli mitattu samalla tavalla koe- ja kontrolliryhmissä (Tang ym. 2015a, Wang ym. 2018, Duan ym. 2019, Du ym. 2020). Kaikissa tutkimuksissa oli lisäksi käytetty perinteistä RCT-asetelmaa, jonka vuoksi arviointikysymystä 13 ei arvioitu soveltuvaksi tutkimusten kohdalla. Yleisenä heikkoutena kaikissa löydettyissä RCT-tutkimuksissa oli se, ettei ryhmäjaon toteuttajia, tutkittavia, intervention toteuttajia tai laboratoriotyöntekijöitä oltu sokkoutettu ryhmäjaosta tai tästä ei löydetty tarkempaa tietoa esimerkiksi tutkimusten liitteistä. Tutkimuksista ei myöskään löytynyt tietoa erillisestä analyysistä, jossa kadon vaikutusta tutkimustuloksiin olisi tarkemmin tutkittu,

vaikka kadon määrät ja syyt kadolle olikin asianmukaisesti ilmoitettu. Ainoastaan Duan ym. (2019) ja Du ym. (2020) tutkimuksissa koe- ja kontrolliryhmillä oli tarpeeksi samanlaiset taustalääkekokonaisuudet, jotta voitiin arvioida, että näissä tutkimuksissa ryhmiä kohdeltiin yhdenmukaisesti. Tang ym. (2015a) ja Du ym. (2020) tutkimuksissa mukana olleille laboratorioille oli tehty laadun- tarkastus, ja tulosmuuttujien määritelmät perustuivat WHO:n määritelmiin, jonka vuoksi tulos- muuttujien mittaaminen arvioitiin luotettavaksi. Lisäksi ainoastaan Duan ym. (2019) ja Du ym. (2020) tutkimuksissa käytetyt tilastolliset menetelmät arvioitiin soveltuviksi, sillä niissä oli käytössä monimuuttuja-analyysi, toisin kuin muiden tutkimusten tilastollisissa menetelmissä. Laadunarvi- oinnissa vain Duan ym. (2019) ja Du ym. (2020) tutkimukset täyttivät vähintään 50 % arviointikri- teereistä. Loput kaksi tutkimuksista olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia (Padayatchi ym. 2014, Dalcolmo ym. 2017). Molemmissa kohorttitutkimuksissa altistumisen mittaaminen perustui koe- ja kontrolliryhmissä samanlaisiin menetelmiin, sekoittavia tekijöitä oli tunnistettu ja ne oli otettu huomioon analyysissä sekä riittävän pitkä seuranta-aika oli kuvattu. Molemmissa tutkimuk- sissa oli lisäksi käytetty monimuuttuja-analyysia, jonka vuoksi käytetyt tilastolliset menetelmät ar- vioitiin soveltuviksi. Molemmissa tutkimuksissa tulosmuuttujan määritelmänä pidettiin WHO:n määritelmää ja tutkittavat olivat tutkimusten alussa viljelypositiivisia. Yhteistä tutkimuksille oli li- säksi se, että kummassakaan tutkimuksista altistumisen mittaamista ei arvioitu luotettavaksi tie- tojen puutteen vuoksi ja seurannasta tippuneiden raportointi ja kadon analysointi oli puutteellista. Ainoastaan Padayatchi ym. (2014) tutkimuksessa koe- ja kontrolliryhmät olivat taustaominaisuuksiltaan samankaltaisia tutkimuksen alussa. Molemmat kohorttitutkimukset täyttivät vähintään 50 % JBI-kriteereistä. Luotettavuusarvion perusteella valittujen tutkimusten tulokset olivat ristiriitai- sia. Osassa RCT- ja kohorttitutkimuksista klofatsimiinin käyttö yhdistettiin suurempaan todennä- köisyyteen saada negatiivinen viljelytulos ja myönteinen hoidon lopputulos sekä MDR- että XDR- tuberkuloosipotilailla (Padayatchi ym. 2014, Duan ym. 2019). Lisäksi Du ym. (2020) tutkimuksessa klofatsimiiniryhmä saavutti negatiivisen viljelytuloksen kontrolliryhmää nopeammin, vaikka hoi- don lopputuloksissa ei havaittu ryhmien välillä eroja. Kuitenkin yhdessä tutkimuksista klofatsimii- nin käyttö ei lisännyt hoidon onnistumista vaan se yhdistettiin lisääntyneeseen kuolleisuuteen (Dalcolmo ym. 2017). Padayatchi ym. (2014) tutkimuksessa koe- ja kontrolliryhmien välillä ei huo- mattu merkitseviä eroja kuolleisuudessa. Yksi selittävä tekijä ristiriitaisille tuloksille voi olla se, että Dalcolmo ym. (2017) tutkimuksessa todettiin merkittäviä eroja koe- ja kontrolliryhmien välillä, jotka ovat voineet vaikuttaa hoidon lopputuloksiin. Lisäksi Dalcolmo ym. (2017) tutkimuksen

tutkijoiden mukaan klorofatsiiniiryhmän suurempi kuolleisuus voi selittyä sillä, että kontrolliryhmässä käytettiin taustalääkekokonaisuudessa ofloksasiinin tilalla levofloksasiinia, joka tiedetään tehokkaammaksi lääkkeeksi MDR-tuberkuloosin hoidossa. Duan ym. (2020) ja Du ym. (2019) tutkimuksissa klorofatsiiniiryhmä saavutti negatiivisen viljelytuloksen kontrolliryhmää nopeammin, mutta ainoastaan Duan ym. (2019) tutkimuksessa klorofatsiiniiryhmässä todettiin merkitsevästi enemmän parantuneita hoidon lopussa. Eroa voi selittää se, että Duan ym. (2019) tutkimuksessa kato oli suurempaa kuin Du ym. (2019) tutkimuksessa, mikä on voinut vääristää tuloksia. Kuitenkin enemmistöissä RCT-tutkimuksia klorofatsiinin käyttö yhdistettiin nopeampaan negatiivisen viljelytuloksen saamiseen, jonka takia klorofatsiinin käytöllä on mahdollisesti vaikutusta ainakin lääke-resistentin tuberkuloosin alkuvaiheen hoidossa. Tulosten mukaan klorofatsiinin käyttö kuitenkin mahdollisesti myös lisää kuolleisuutta, jonka vuoksi sen käyttöön tulee suhtautua varauksella.

Sykloseriinistä ja terizidonista löydettiin yhteensä kolme aihetta käsittelevää tutkimusta (Li ym. 2019, Walt ym. 2020, Gao ym. 2021). Tutkimusten luotettavuusarviot tehtiin kohorttitutkimusten JBI-kriteerejä käyttämällä. Myös Gao ym. (2021) prospektiivinen kontrolloitu tutkimus arvioitiin näitä kriteerejä käyttämällä, sillä tutkimuksessa tutkimusryhmiä ei ollut satunnaistettu, minkä takia kohorttitutkimusten kriteerit sopivat tutkimuksen arviointiin paremmin. Kaikissa löydetyissä tutkimuksissa oli altistuminen koe- ja kontrolliryhmissä mitattu samalla tavalla, sekoittavia tekijöitä tunnistettu ja riittävän pitkä seuranta-aika kuvattu. Kaikissa tutkimuksissa oli lisäksi varmistettu, että tutkittavilla ei ollut tutkimuksen kohteena ollutta negatiivista viljelytulosta tutkimuksen alussa. Ainoastaan Walt ym. (2020) ja Li ym. (2019) tutkimuksissa oli kuvattu, miten sekoittavia tekijöitä oli käsitelty sekä käytetty monimuuttuja-analyysia, jonka takia tutkimusten tilastolliset menetelmät arvioitiin soveltuviksi. Missään tutkimuksista altistumisen mittaamista ei arvioitu luotettavaksi tietojen puuteellisuuden vuoksi. Kaikista tutkimuksista puuttui lisäksi kadon määrän tarkka kuvaus sekä asianmukaiset toimenpiteet kadon huomioimiseksi analyysissä. Gao ym. (2021) ja Walt ym. (2020) tutkimuksissa koe- ja kontrolliryhmien välillä ei todettu merkittäviä eroja tutkimuksen alussa. Ainoastaan Li ym. (2019) tutkimuksessa tulosmuuttujan määritelmänä oli käytetty WHO:n virallista määritelmää, jonka vuoksi ainoastaan tässä tutkimuksessa tulosmuuttujan mittaaminen arvioitiin luotettavaksi. Luotettavuusarvion perusteella vain Walt ym. (2020) ja Li ym. (2019) tutkimukset täyttivät vähintään 50 % JBI-kriteereistä. Luotettaviksi arvioitujen tutkimusten perusteella sykloseriinin ja terizidonin käyttö lisäsi merkitsevästi hoidon onnistumista MDR-tuberkuloosipotilailla (Li ym. 2019, Walt ym. 2020). Sykloseriinin käyttö lisäsi myös merkitsevästi

negatiivisten viljelytulosten määrää verrattuna kontrolliryhmiin, joissa oli käytetty etambutolia tai terizidonia sykloseriinin tilalla (Walt ym. 2020). Sykloseriinin käyttö ei kuitenkaan Walt ym. (2020) tutkimuksessa nopeuttanut negatiivisen viljelytuloksen saamista tai Li ym. (2019) tutkimuksessa lisännyt negatiivisten viljelytulosten määrää. Sykloseriinin käyttö ei myöskään lisännyt hoidon onnistumista pre-XDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla (Li ym. 2021). Mahdollinen selitys sille, miksi Li ym. (2019) tutkimuksessa sykloseriinin käyttö ei lisännyt negatiivisten viljelytulosten määrää voi olla tutkimuksen tutkimusjoukon suurempi resistenssitilanne, sillä viljelytuloksia vertaillessa myös preXDR- ja XDR-tuberkuloosipotilaat sisällytettiin analyysiin. Tutkimusten mukaan sykloseriinin ja terizidonin käyttö mahdollisesti lisää hoidon onnistumista MDR-tuberkuloosipotilailla. Vahvaa suositusta ei kuitenkaan tutkimusten pienen määrän ja observatorisen luonteen vuoksi voida antaa. Kuolleisuutta käsiteltäviä tutkimuksia ei löydetty.

Walt ym. (2020) tutkimus oli ainoa etambutolista löydetty tutkimus. Tutkimus täytti vähintään 50 % JBI-kriteereistä, joten se arvioitiin luotettavaksi. Tutkimuksen mukaan etambutolin käyttö lyhensi jonkin verran negatiivisen viljelytuloksen kulunutta aikaa MDR-tuberkuloosipotilailla, mutta sen käyttöä ei yhdistetty suurempaan todennäköisyyteen saavuttaa negatiivinen viljelytulos tutkimuksessa, jossa kontrolliryhmässä etambutolin tilalla oli käytetty sykloseriiniä tai terizidonia (Walt ym. 2020). Kuolleisuutta käsitteleviä tutkimuksia ei löydetty. Tutkimusnäyttö lääkeaineen tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa jää vajavaiseksi, sillä lääkeaineesta löydettiin vain yksi tutkimus.

Delamanidista löydettiin kahdeksan artikkelia, joista kolme oli RCT-tutkimuksia (Gler ym. 2012, Zhang ym. 2013, Groote-Bidlingmeier ym. 2019). Kaikissa löydetyissä RCT-tutkimuksissa osallistujat oli jaettu koe- ja kontrolliryhmiin satunnaisesti ja potilaat, ryhmäjaon tehneet sekä interventiota toteuttaneet tutkijat olivat sokkoutettu ryhmäjaosta. Lisäksi kaikissa tutkimuksissa tulosuuttajat oli mitattu samalla tavalla koe- ja kontrolliryhmissä. Arviointikysymystä 13 ei sovellettu missään tutkimuksista, sillä kaikissa löydetyissä tutkimuksissa oli käytetty perinteistä RCT-asetelmaa. Yhdessäkään tutkimuksista ei ollut erikseen mainittu, oliko laboratoriotyöntekijöitä sokkoutettu ryhmäjaosta. Kaikissa tutkimuksissa oli lisäksi muu taustalääkekokonaisuus koottu yksilöllisesti, jonka vuoksi arvioitiin, ettei koe- ja kontrolliryhmiä kohdeltu täysin yhdenmukaisesti. Ainoastaan Gler ym. (2012) tutkimuksessa oli kato analysoitu tarpeeksi huolellisesti sekä käytetty soveltuvaa tilastollista menetelmää eli Coxin regressioanalyysia. Zhang ym. (2013) tutkimus oli ainoa, jossa

tulosmuuttujan mittaus arvioitiin luotettavaksi, sillä tutkimuksessa oli käytetty WHO:n määritelmiä, ja laboratorion työn laatua oli arvioitu. Tämä oli myös ainoa tutkimus, jossa oli raportoitu lähtöryhmien mukainen hoitoaieanalyysi. Ainoastaan Groote-Bidlingmeier ym. (2019) ja Gler ym. (2012) tutkimuksissa koe- ja kontrolliryhmien ominaisuuksissa ei todettu merkittäviä eroja tutkimuksen alussa. Kaikki löydetty RCT-tutkimukset täyttivät vähintään 50 % arviointikriteereistä ja ne arvioitiin luotettaviksi. Loput löydettyistä tutkimuksista olivat kohorttitutkimuksia (Skriponoka ym. 2013, Kim ym. 2018, Kempker ym. 2020). Kaikissa kohorttitutkimuksissa oli kuvattu tarpeeksi pitkä seuranta-aika, tunnistettu tutkimuksen sekoittavia tekijöitä sekä varmistuttu siitä, ettei tutkittavilla ollut tutkimuksen kohteena ollutta negatiivista viljelytulosta tutkimuksen alussa. Kaikissa tutkimuksissa oli lisäksi altistumista mitattu samalla tavalla jaettaessa tutkittavia koe- ja kontrolliryhmiin. Missään tutkimuksista koe- ja kontrolliryhmiä ei kuitenkaan arvioitu ominaisuuksiltaan samanlaisiksi tutkimuksen alussa. Tutkimuksissa ei myöskään ollut tehty tarpeeksi tarkkaa analyysia kadon huomioimiseksi. Ainoastaan Kim ym. (2018) ja Kempker ym. (2020) tutkimuksissa sekoittavat tekijät oli otettu huomioon tutkimusten analyyseissä ja Skriponoka ym. (2013) ja Kim ym. (2018) tutkimuksissa tulosmuuttujien määritelmänä oli käytetty WHO:n määritelmiä. Kempker ym. (2019) tutkimus oli ainoa, jossa oli käytetty sekoittavat tekijät huomioon ottavaa analyysia tilastollisena menetelmänä. Skriponoka ym. (2013) tutkimus oli ainoa, jossa altistuminen lääkkeelle arvioitiin luotettavaksi ja Kim ym. (2019) tutkimus ainoa, jossa kadon määrät ja syyt seurannasta tippumiselle oli kuvattu tarpeeksi tarkasti. Myös kaikki löydettyistä kohorttitutkimuksista täyttivät vähintään 50 % JBI-kriteereistä. Koska Wells ym. (2015) ja Gupta ym. (2015) olivat post-hoc analyysejä Gler ym. (2012) ja Skriponoka ym. (2013) tutkimusten aineistoista arvioitiin nekin luotettaviksi. Kahdessa löydettyistä RCT- ja kohorttitutkimuksista delamanidin käyttö lisäsi negatiivisen viljelytuloksen sekä myönteisen hoidon lopputuloksen saamista MDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla (Gler ym. 2012, Skriponoka ym. 2013). Osassa tutkimuksista delamanidin käyttö yhdistettiin myös vähentyneeseen kuolleisuuteen MDR- ja XDR-tuberkuloosipotilailla (Skriponoka ym. 2013, Wells ym. 2015). Kuitenkin enemmistössä löydettyistä tutkimuksista delamanidin käyttö ei nopeuttanut tai lisännyt negatiivisen viljelytuloksen saamista tai vähentänyt kuolleisuutta MDR-tuberkuloosipotilailla (Zhang ym. 2013, Gupta ym. 2015, Kim ym. 2018, Groote-Bidlingmeier ym. 2019, Kempker ym. 2020). Tutkimusten välillä on useita eroja, jotka voivat selittää tulosten ristiriitaisuuden. Tutkimuksissa, joissa delamanidin käyttöä ei yhdistetty hoidon onnistumiseen, otoskoot olivat suhteellisen pieniä Groote-Bidlingmeier ym. (2019) tutkimusta lukuun ottamatta,

jonka vuoksi näiden tutkimusten tulokset ovat heikommin yleistettävissä. Groote-Bidlingmeier ym. (2019) tutkimuksessa delamanidiryhmässä todettiin lisäksi enemmän resistenssiominaisuuksia sekä keuhkokavitaatioita, jotka ovat voineet vaikuttaa potilaiden hoidon lopputuloksiin plaseboryhmää suosien. Kempker ym. (2020) ja Kim ym. (2018) tutkimusasetelmissä delamanidiryhmiä verrattiin kontrolliryhmiin, joissa delamanidin tilalla oli käytetty bedakiliinia, mikä on voinut vaikuttaa hoidon lopputuloksiin, koska tiedetään että bedakiliini on suhteellisen tehokas lääke MDR-tuberkuloosin hoidossa. Huomioitavaa kuitenkin on, että tutkimukset, joissa delamanidin käyttö yhdistettiin parempiin hoidon lopputuloksiin, olivat kaikki samasta aineistosta. On siis mahdollista, että aineistossa on ollut jokin muu selittävä tekijä delamanidiryhmän paremmille hoitotuloksille. Delamanidista löydetyt tutkimustulokset olivat ristiriitaisia, minkä vuoksi ei voida varmuudella sanoa, onko delamanidi todellisuudessa tehokas lääke lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa.

Pyratsiiniamidin tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa löydettiin yhteensä neljä retrospektiivistä kohorttitutkimusta (Chang ym. 2012, Franke ym. 2015, Dalcolmo ym. 2017, Forsman ym. 2019). Kaikissa löydyissä tutkimuksissa oli tunnistettu mahdollisia sekoittavia tekijöitä, otettu ne huomioon tilastollisessa analyysissä, kuvattu tarpeeksi pitkä seuranta-aika ja käytetty soveltuvaa tilastollista menetelmää. Tutkimuksissa oli lisäksi mitattu lääkkeelle altistumista samalla tavalla koe- ja kontrolliryhmissä, varmistuttu siitä, ettei tutkittavilla ollut tutkimuksen kohteena ollutta tulosmuuttujaa tutkimuksen alussa sekä käytetty tulosmuuttujan määritelmänä luotettavaksi arvioitua WHO:n määritelmää. Yhteistä tutkimuksille oli lisäksi se, että koe- ja kontrolliryhmät eivät olleet tutkimuksen alussa ominaisuuksiltaan täysin samanlaisia ja että kadon syitä ei ollut raportoitu tarpeeksi tarkasti. Ainoastaan Chang ym. (2012) ja Forsman ym. (2019) tutkimuksissa oli lääkkeelle altistumisen mittaaminen kuvattu tarpeeksi tarkasti, jotta se voitiin arvioida luotettavaksi. Lisäksi ainoastaan Franke ym. (2015) tutkimuksessa oli kato huomioitu käyttämällä analyysissä seuranta-aikana henkilökuukausia. Kaikki löydetyt tutkimukset täyttivät vähintään 50 % JBI-kriteereistä. Yhdessä tutkimuksessa pyratsiiniamidin käyttö nopeutti negatiivisen viljelytuloksen saantia MDR-tuberkuloosipotilailla (Forsman ym. 2019). Lisäksi Chang ym. (2012) tutkimuksessa pyratsiiniamidin käyttö saattoi lisätä negatiivisen viljelytuloksen saamista. Tämä tulos havaittiin kuitenkin vain silloin, kun kontrolliryhmänä oli käytetty pyratsiiniamidille resistenttejä potilaita, mutta samaa tulosta ei havaittu, kun kontrolliryhmänä käytettiin pyratsiiniamidille herkkiä potilaita. On siis mahdollista, että tulos selittyy jollain muulla erolla koe- ja kontrolliryhmän välillä. Lisäksi Chang ym. (2012) tutkimuksessa ei tutkittu varsinaista tilastollista merkitsevyyttä

vaan assosiaation vahvuutta, eikä luottamusvälin tulokinnan perusteella tulos ollut tilastollisesti merkitsevä. Osassa tutkimuksista pyrasiiniamidin käyttö ei lisännyt myönteisiä hoidon lopputuloksia tai vähentänyt kuolleisuutta (Franke ym. 2015, Dalcolmo ym. 2017). Tulosten eroja tutkimusten välillä voivat selittää Forsman ym. (2019) ja Chang ym. (2012) tutkimusten selkeästi pienemmät otosmäärät verrattuna muihin tutkimuksiin. Tutkimusten perusteella pyrasiiniamidin käyttö saattaa lyhentää negatiivisen viljelytulokseen kulunutta aikaa. Vaikutusta kuolleisuuteen ei tutkimusten perusteella ole. Ristiriitaisten tulosten takia vahvaa näyttöä pyrasiiniamidin tehosta lääke-resistenttiä tuberkuloosia vastaan ei kuitenkaan voida sanoa olevan.

Imipeneemistä ja meropeneemistä löydettiin yhteensä kaksi tutkimusta, jotka olivat molemmat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia (Tiberi ym. 2016a, Tiberi ym. 2016b). Molemmissa tutkimuksissa oli tunnistettu sekoittavia tekijöitä, kuvattu tarpeeksi pitkä seuranta-aika ja mitattu altistumista koe- ja kontrolliryhmissä samalla tavalla. Molemmissa tutkimuksissa oli lisäksi varmistuttu, ettei tutkittavilla ollut tutkimuksen kohteena ollutta negatiivista viljelytulosta tutkimuksen alussa. Tutkimusten analyyseissä ei kuitenkaan ollut otettu huomioon merkittäviä sekoittavia tekijöitä, kuten suurempaa resistenssitilannetta koeryhmissä tai käytetty soveltuvia kovariaatit huomioon ottavia tilastollisia analyyseja. Tutkimusten puutteellisten tietojen vuoksi ei myöskään voida sanoa olivatko lääkkeelle altistumisen tai tulosmuuttujan mittaukset luotettavia. Molemmissa ryhmissä todettiin merkittäviä mahdollisesti tuloksiin vaikuttavia eroja koe- ja kontrolliryhmien välillä ja molemmissa tutkimuksissa oli puutteelliset tiedot kadosta sekä sen huomioonottamisesta analyyseissä. Kumpikaan tutkimus ei siten täyttänyt vaadittua määrää JBI-kriteereistä eikä johtopäätöksiä näiden tutkimusten pohjalta voida tehdä.

Amikasiinin tehosta MDR-tuberkuloosin hoidossa löydettiin vain yksi retrospektiivinen kohorttitutkimus (Riccardi ym. 2019). Tässä tutkimuksessa oli tunnistettu sekoittavia tekijöitä, kuvattu tarpeeksi pitkä seuranta-aika sekä mitattu altistumista lääkkeelle samalla tavalla koe- ja kontrolliryhmissä. Tutkimuksessa oli lisäksi varmistuttu siitä, ettei tutkittavilla ollut tutkimuksen kohteena ollutta negatiivista viljelytulosta tutkimuksen alussa. Tutkimuksessa ei ollut kuitenkaan käytetty soveltuvaa tilastollista menetelmää, huomioitu tai analysoitu katoa tarkemmin tai otettu sekoittavia tekijöitä huomioon tutkimuksen analyyseissä. Tutkimuksessa ei ollut myöskään vertailtu koe- ja kontrolliryhmien ominaisuuksia erikseen, eikä tulosmuuttujan tai altistumisen mittausta arvioitu luotettavaksi puutteellisten tietojen takia. Tutkimusta ei arvioitu luotettavaksi, sillä se ei täyttänyt

tarvittavaa määrää JBI-kriteereistä. Tämän takia arviota amikasiinin tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa ei voida tehdä.

Protionamidista, etionamidista tai streptomysiinistä ei löydetty tutkielmaan sopivia tutkimuksia, minkä vuoksi niiden tehoa lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa ei voida arvioida. P-aminosalisylaatin vaikutusta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidon lopputuloksiin on arvioitu Gao ym. (2021) tutkimuksessa, jossa sykloseriinin tehoa tutkivassa tutkimuksessa oli kontrolliryhmässä käytetty p-aminosalisylaattia sykloseriinin tilalla. Tutkimus ei kuitenkaan täyttänyt tarvittavaa määrää JBI-kriteereistä, jonka vuoksi tutkimusta ei arvioitu luotettavaksi.

7.2 Tulosten tulkinta ja vertailu aiempiin tutkimuksiin

Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää, parantavatko nykyisen WHO:n suosituksen mukaiset lääkeaineet lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavien potilaiden ennustetta. Tarkoituksena oli löytää kontrolloituja alkuperäistutkimuksia, jotka käsittelivät lääkeaineiden vaikutusta negatiivisen viljelytuloksen saamiseen sekä kuolleisuuteen lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla. Lääkeaineista, joista löydettiin tutkimuksia, negatiivisen viljelytuloksen saanti yhdistettiin levofloksasiinin, moksifloksasiinin ja bedakiliinin käyttöön. Lisäksi linetsolidilla, klofatsimiinilla, sykloseriinillä ja terizidonilla havaittiin tehoa lääkeresistenttiä tuberkuloosia vastaan, mutta tulosten laatu ja luotettavuus olivat vähäisemmät kuin uuden sukupolven fluorokinoloneilla ja bedakiliinilla. Levofloksasiinin, moksifloksasiinin ja bedakiliinin käyttö yhdistettiin lisäksi vähentyneeseen kuolleisuuteen. Delamanidista ja pyratsiiniamidista löydetty tutkimustulokset olivat liian ristiriitaisia, jotta näiden lääkkeiden tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa voitaisiin tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Etambutolista löydettiin vain yksi tutkimus, jonka pohjalta ei voida myöskään tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Etionamidista, protionamidista, p-aminosalisylaatista, karbapeneemeistä, amikasiinista ja streptomysiinistä ei löydetty luotettavia tutkielmaan sopivia RCT- tai kohorttitutkimuksia, minkä vuoksi arviota näiden lääkeaineiden tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa ei voida myöskään tehdä.

Tutkimustuloksia arvioitaessa on huomioitava myös tulosten merkitys kliinisesti, sillä tulosten tilastollinen merkitsevyys ei välttämättä tarkoita, että lääkkeiden käytöllä olisi yhtä merkittävää vaikutusta kliinisessä lääkeshoidossa. WHO:n suosittelimilla A-ryhmän lääkeaineilla näyttää

löydettyjen tutkimusten perusteella olevan myös eniten kliinistä merkitystä. Al-Shaer ym. (2019) tutkimuksessa nähtävä negatiiviseen viljelytulokseen kuluneen ajan lyheneminen 24 viikolla fluoro-rokinolonihoitolla on kliinisesti merkittävämpi kuin esimerkiksi Forsman ym. (2019) tutkimuksessa havaittu vastaavan ajan lyheneminen 27 päivällä pyratsiiniamidihoidolla. Myös linetsolidihoitoon yhdistetty negatiivisten viljelytulosten määrän lisääntyminen XDR-tuberkuloosipotilailla 38,6 %:lla ja 44 %:lla on kliinisesti merkitsevämpi tulos kuin klofatsimiinihoitolla saavutettu negatiivisten viljelytulosten määrän lisääntyminen 11,4 %:lla (Lee ym. 2012, Padayatchi ym. 2014, Zhang ym. 2014). On myös pidettävä mielessä, että negatiivisen viljelytuloksen saaminen esimerkiksi 4 kuukautta hoidon aloituksesta ennustaa melko huonosti lopullista hoitovastetta ja lääkkeiden vaikutusta arvioitaessa olisi hyvä saada tietoa myös pidemmän aikavälin hoitotuloksista. Kuolleisuutta käsittelevissä tutkimuksissa yli 50 % kuolleisuuden lasku voidaan tulkita myös kliinisesti merkittäväksi, mutta esimerkiksi 11,4 % ero ryhmien kuolleisuudessa ei käytännössä ole niin merkittävä, että sen perusteella voisi tehdä päätöksiä lääkityksen valinnasta (Seifert ym. 2017, Chesov ym. 2021). Huomioitavaa on myös potilaiden pitkäaikaisennuste. Vaikka vuoden kestävä tutkimuksen aikana kuolleisuus laskisikin muutamalla kymmenellä prosentilla, voi potilaiden elämä tänä aikana olla laadullisesti huonoa raskaan hoidon ja mahdollisten lääkehaittojen vuoksi eikä potilaan pitkäaikaisennuste välttämättä lääkityksestä huolimatta parane.

Niistä lääkeaineista, joista löydettiin luotettavia tutkimuksia, samansuuntaiset tulokset WHO:n meta-analyysin kanssa saatiin levofloksasiinista, moksifloksasiinista, bedakiliinista, linetsolidista, klofatsimiinista, sykloseriinistä ja terizidonista. Näillä lääkeaineilla todettiin molemmissa tutkimuksissa yhteys hoidon onnistumiseen. WHO:n meta-analyysissä pyratsiiniamidin käytöllä ei havaittu merkitsevää vaikutusta hoidon lopputuloksiin tai kuolleisuuteen, mikä vastaa tämän kirjallisuuskatsauksen löydöksiä, vaikka yhdessä löydetyssä tutkimuksessa pyratsiiniamidin käyttö yhdistettiin nopeampaan negatiivisen viljelytuloksen saamiseen. Delamanidin käytöllä ei WHO:n meta-analyysissä myöskään havaittu merkitseviä vaikutuksia hoitotuloksiin, vaikka osassa tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista delamanidin käytöllä havaittiin positiivinen vaikutus hoidon lopputuloksiin. Etambutolin käyttö vähensi WHO:n meta-analyysissä hoidon epäonnistumista, mutta samanlaisiin tuloksiin ei tutkimusten pienen määrän vuoksi tässä kirjallisuuskatsauksessa päästy (WHO 2018). Muiden lääkeaineiden osalta vertailua ei voida tehdä, sillä luotettavia tutkimuksia ei löydetty.

Aihetta on samassa laajuudessa tutkittu WHO:n meta-analyysin lisäksi Ahmad ym. (2018) meta-analyysissä, jossa tutkittiin eri lääkeaineiden vaikutusta MDR-tuberkuloosipotilaiden kuolleisuuteen sekä hoidon lopputuloksiin. Meta-analyysiin hyväksyttiin vuosien 2009–2015 välillä julkaistuja aihetta käsitteleviä tutkimuksia. Tutkimus koostui 12 030 potilaan tiedoista 50 eri tutkimuksesta. Meta-analyysissä hoidon onnistuminen yhdistettiin levofloksasiinin, moksifloksasiinin, bedakiliinin, linetsolidin, klofatsimiinin, imipeneemin ja meropeneemin käyttöön. Levofloksasiinin, moksifloksasiinin, bedakiliinin ja linetsolidin käyttö yhdistettiin lisäksi vähentyneeseen kuolleisuuteen. Klofatsimiinilla tai karbapeneemeillä ei havaittu vaikutusta kuolleisuuteen. Sykloseriinin ja terizidonin käyttö havaittiin hyödylliseksi kuolleisuuden ja hoidon onnistumisen kannalta, mutta vaikutus oli pienempi kuin aiemmin mainituilla lääkkeillä. Pyrasiiniamidin käyttö yhdistettiin vähentyneeseen kuolleisuuteen, mutta myönteistä vaikutusta hoidon onnistumiseen ei havaittu. Amikasiinin ja streptomysiinin käytöllä havaittiin lisäksi myönteinen vaikutus hoidon onnistumiseen sekä streptomysiinillä vaikutus vähentyneeseen kuolleisuuteen. Vaikutus oli kuitenkin pienempi kuin esimerkiksi uuden sukupolven fluorokinoloneilla. Etambutolin, etionamidin, protionamidin ja p-aminosalisylaatin käytöllä ei löydetty yhteyttä kuolleisuuteen tai hoidon onnistumiseen lääkkeille herkissä tuberkuloosikannoissa. Lääkkeiden käyttö näille antibiooteille resistenteissa kannoissa yhdistettiin hoidon epäonnistumiseen ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Analyysia delamanidin tehosta ei pystytty vähäisen tutkimusdatan vuoksi tekemään (Ahmad ym. 2018).

Verrattuna Ahmad ym. (2018) tutkimukseen, samansuuntaiset tulokset lääkeaineiden hyödystä lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa saatiin levofloksasiinin, moksifloksasiinin, bedakiliinin, linetsolidin, klofatsimiinin, sykloseriinin ja terizidonin suhteen. Linetsolidista ei tässä kirjallisuuskatsauksessa löydetty kuolleisuutta tutkivia tutkimuksia. Myöskään karbapeneemeistä ei tässä kirjallisuuskatsauksessa löydetty luotettavia tutkimuksia, minkä vuoksi vertailua Ahmad ym. (2018) tutkimuksen tuloksiin ei voida tehdä. Pyrasiiniamidin käyttö yhdistettiin Ahmad ym. (2018) meta-analyysissä vähentyneeseen kuolleisuuteen, mutta tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa pyrasiiniamidilla ei löydetty vaikutusta kuolleisuuteen. Ahmad ym. (2018) meta-analyysissä ei ollut tutkittu delamanidin vaikutusta MDR-tuberkuloosipotilaiden hoitotuloksiin tutkimusdatan pienen määrän vuoksi. Tässä kirjallisuuskatsauksessa löydettiin useampi delamanidia käsittelevä tutkimus, joissa valtaosassa delamanidin käyttöä ei yhdistetty negatiivisen viljelytuloksen saamiseen tai vähentyneeseen kuolleisuuteen.

7.3 Tutkimusmenetelmän luotettavuus

Tutkimuksen luotettavuuden arviointi perustuu tutkimuksen validiteettiin ja reliabiliteettiin arviointiin. Näitä kahta osatekijää voidaan käyttää arvioitaessa, onko tuotettu tutkimustieto käyttökelpoista (Karjalainen 2010). Validiteetilla tarkoitetaan tutkimuksen pätevyyttä eli sitä saatiinko tutkimuksella mitattua haluttua asiaa. Validiteetti voidaan jakaa kahteen osa-alueeseen, sisäiseen ja ulkoiseen validiteettiin. Sisäisellä validiteetilla tarkoitetaan tutkimuksen omaa pätevyyttä. Siinä otetaan huomioon tutkimuksen sisäiset osatekijät, jotka ovat voineet vaikuttaa tutkimuksen lopputulokseen. Ulkoista validiteettia arvioitaessa tarkastellaan sitä, onko tutkimustulos yleistettävissä siihen perusjoukkoon, jonka otantaa tutkitaan (Metsämuuronen 2011). Reliabiliteetilla tarkoitetaan tutkimuksen toistettavuutta eli sitä, että saadut tulokset pysyvät samana, vaikka tutkimus uusittaisiin myöhemmin (Karjalainen 2010). Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen arvioinnille on olemassa erilaisia arviointikriteerejä, joissa otetaan huomioon tehdyn tutkimuksen validiteetti ja reliabiliteetti. Käypä Hoito-suosituksen hoitosuositusryhmän käsikirjan mukaan järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen arvioinnissa tulisi ottaa huomioon kolmeen eri aihealueeseen liittyviä seikkoja mukaan lukien tutkimuksen validiteetin, tutkimustuloksiin ja sovellettavuuteen liittyviä seikkoja (Honkanen ym. 2016). Tarkemmat hoitosuositusryhmän käsikirjan mukaiset arviointikysymykset, jotka olivat sovellettavissa tähän kirjallisuuskatsaukseen, esitellään taulukossa 5.

TAULUKKO 5. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen arviointikriteerit (mukaellen Honkanen ym. 2016).

Tutkimuksen validiteetti

1. Esitettiinkö kirjallisuuskatsauksessa rajattu kliininen kysymys?
 2. Valittiinko kirjallisuuskatsaukseen tutkimusasetelmaltaan tutkimuskysymykseen luotettavimmin vastaukset antavat alkuperäisjulkaisut?
 3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana kirjallisuuskatsauksessa?
 4. Arvioitiinko mukaan otettujen tutkimusten pätevyys ja perustuivatko päätulokset luotettavimmiksi arvioituihin tutkimuksiin?
 5. Onko tutkimusten arviointi toistettavissa?
-

Tutkimuksen tulokset

6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?
-

Tutkimustulosten merkitys hoitopäätöksissä

7. Voidaanko tuloksia soveltaa omiin potilaisiin?
 8. Otettiin tutkimuksessa kaikki hyödyt ja haitat huomioon?
-

Tämän tutkielman aihealue oli laaja johtuen useista erillistä hauista ja tutkimusten määrän ja laadun heterogeenisyydestä lääkaineiden välillä. Tutkimuksen alussa määritettiin kuitenkin tarkat tutkimuskysymykset, joiden pohjalta kirjallisuushakua ryhdyttiin suunnittelemaan. Tutkimuskysymyksissä on samoja elementtejä kuin hoitosuositusryhmän suosittelman PICO-mallin kautta luoduissa kysymyksissä. Tutkimuskysymysten laadinnassa määritettiin tietty tutkimusjoukko (MDR/XDR/RR-tuberkuloosipotilaat), interventiona oli WHO:n suosittelat lääkaineet ja vertailtavana hoidon lopputuloksena oli negatiivisen viljelytuloksen saaminen tai kuolleisuus.

Tutkielmaan hyväksyttiin sekä RCT-tutkimukset että observatorista dataa tuottavat kontrolloidut kohorttitutkimukset, sillä WHO:n suosituksen perusteella ei oletettu, että kaikista lääkaineista löydettäisiin satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia. Hoidon tehokkuutta arvioitaessa observatoriset kohorttitutkimukset eivät tuota luotettavinta tutkimustietoa, mikä heikentää tämän tutkielman validiteettia. Johtopäätöksiä tehtäessä observatoristen tutkimusten luonne on otettu kuitenkin huomioon ja RCT-tutkimusten tuloksille on asetettu enemmän painoarvoa. Useissa tutkimuksissa oli lisäksi koe- ja kontrolliryhmissä käytetty yksilöllisesti koottuja

taustalääkekokonaisuuksia, minkä vuoksi yksittäisen lääkeaineen vaikutuksen arviointi ei ole ollut täysin luotettavaa kaikissa tutkimuksissa.

Käytetyt hakulauseet löysivät paljon aiheeseen liittymättömiä julkaisuja etenkin Scopus-tietokannasta, ja osalla lääkeaineista vapailla hakusanoilla tehty haku tuotti enemmän sopivia tutkimuksia kuin strukturoitu haku. Hakulauseiden optimoimiseksi tutkielmassa olisi voinut käyttää kirjaston tietoasiantuntijan apua. Useammalla ei-strukturoidulla haulla pyrittiin kuitenkin kattamaan laajasti strukturoidun haun ulkopuolelle jääneet tutkimukset. Artikkelien läpikäynti manuaalisesti varmisti, että kaikki aiheeseen liittyvät kirjallisuushaulla löydetyt artikkelit sisällytettiin katsaukseen. Koska haku suoritettiin vain kahteen tietokantaan, on mahdollista, että osa tutkielmaan sopivista tutkimuksista jäi löytymättä. Tutkielmaan ei myöskään haettu tutkimuksia clinical trials tietokannasta, jonne tallennetaan kaikkien aloitettujen tutkimusten tiedot, minkä vuoksi tutkielmaan on voinut valikoitua vain tutkimustuloksia, jotka on haluttu julkaista. Haun ulkopuolelle on voinut jäädä myös aikavälin 2012–2022 ulkopuolella julkaistuja tutkielmaan sopivia tutkimuksia. Tarkoituksena oli kuitenkin rajata tutkimusten määrää ja sisällyttää tutkielmaan mahdollisimman tuoreet tutkimukset.

Jokaisen sisäänottokriteerit täyttäneen tutkimusartikkelin luotettavuus arvioitiin käyttäen Hoito-työn tutkimussäätiön suomentamia JBI-kriteerejä, jotka on esitelty tarkemmin kappaleessa 4. Lisäksi jokaisen luotettavuusarviointivaiheeseen siirtyneen tutkimuksen ominaisuudet on tarkasti kuvattu lääkeaineita käsittelevissä kappaleissa. Kirjallisuushaulla löydettyjen artikkelien luotettavuusarvioinnit esitellään sanallisesti pohdintakappaleessa sekä numeerisesti liitteissä 13 ja 14. Luotettavuusarvioista on tallennettuna lisäksi erillinen Word-tiedosto, jossa esitetään tekstinäytteitä tutkimuksista perusteluina arvioinnille. Ainoastaan luotettaviksi arvioiduista tutkimuksista päädyttiin tekemään johtopäätöksiä.

Tässä tutkielmassa käytetyt hakulauseet sekä hakujen ajankohdat on tarkasti dokumentoitu tutkielman liitteessä 1. Lisäksi hakutulosten viitteet on tallennettu erilliseen Word-tiedostoon myöhempää tarkastelua varten tehden kirjallisuuskatsauksesta helposti toistettavan. Tutkimusten sisäänotto- poissulkukriteerit määritettiin etukäteen tutkimuksen objektiivisuuden lisäämiseksi ja ne on tarkasti dokumentoitu tutkielman metodiosassa. Myös tutkimusten luotettavuuden arvioinnissa käytetyt kriteerit sekä perusteet luotettavuusarvioille on dokumentoitu myöhempää

tarkastelua varten. Tutkimusten valinnassa tai luotettavuusarvioinnissa ei kuitenkaan käytetty kahta eri tutkijaa, sillä se ei opinnäytetyöprosessin resurssien puitteissa ollut mahdollista.

Tutkielmaan hyväksytyjen tutkimusten interventiot olivat lähes kaikissa tutkimuksissa riittävän samanlaiset, jotta tuloksia voitiin verrata tutkimusten välillä. Kirjallisuuskatsaukseen hyväksyttiin vain tutkimuksia, joissa verrattiin yhden lääkeaineen tehoa kontrolliryhmään. Suurimmassa osassa tutkimuksista oli lisäksi käytetty samoja WHO:n julkaisemia määritelmiä tulosmuuttujille, jonka vuoksi tuloksia pystyttiin vertailemaan. Eroavaisuuksia tutkimusten välille toivat erilaiset tutkimusryhmiin liittyvät seikat. Osalla tutkittavista hoidettiin XDR-tuberkuloosia MDR-tuberkuloosin sijaan, minkä vuoksi tulokset tutkimusten välillä eivät olleet täysin vertailtavissa, sillä XDR-tuberkuloosiin liittyy lähtökohtaisesti huonompi ennuste. Selvin ja vaikuttavin ero tähän tutkielmaan sisällytetyillä tutkimuksilla oli kuitenkin se, että osa niistä oli luonteeltaan observatorisia tutkimuksia ja osa RCT-tutkimuksia, minkä vuoksi niiden tuloksia tuli arvioida erilaisella painotuksella.

MDR-tuberkuloosin ilmaantuvuus on Suomessa onneksi vielä hyvin pientä. Kuitenkin ihmisten lisääntynyt matkustelu sekä maahanmuutto Suomeen MDR-tuberkuloosin korkean insidenssin maista tulee todennäköisesti lisäämään MDR-tuberkuloositapausten määrää myös Suomessa. Tämän vuoksi tutkielman tulokset ovat ajankohtaisia myös Suomen väestössä ja käytettävissä suomalaisessa potilasaineistossa. Tässä tutkielmassa käsiteltiin vain lääkkeiden tehokkuutta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa eikä hoitojen mahdollisia haittavaikutuksia otettu huomioon, vaikka ne ovat tärkeä osa kliinistä lääkehoitoa. Varsinkin tuberkuloosilääkkeillä kliinisten haittojen huomioonottaminen on tärkeää, sillä tuberkuloosilääkkeillä tiedetään olevan vaikeita ja vakavia haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat käytännön lääkehoitoon sekä hoitomyöntyvyyteen.

7.4 Johtopäätökset ja jatkotutkimukset

Tehdyn systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella näyttöä tehosta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa on uuden sukupolven fluorokinoloneilla levofloksasiinilla ja moksifloksasiinilla sekä bedakiliinilla. Lisäksi linetsolidilla, klofatsimiinilla, sykloseriinillä ja terizidonilla havaittiin positiivinen vaikutus hoidon lopputuloksiin, vaikka tutkimusnäytön vahvuus jäikin vähäisemmäksi. Muiden lääkeaineiden kohdalla tutkimusten vähäisen tai olemattoman määrän sekä

tutkimustulosten ristiriitaisuuden ja laadun heikkouden vuoksi luotettavaa arviota tehokkuudesta lääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa ei voida tehdä.

Kirjallisuuskatsauksen tulosten perusteella voidaan sanoa, että vuosikymmeniä MDR-tuberkuloosin hoidossa käytössä olleilta lääkaineilta puuttuu edelleen vahva tutkimusnäyttö. MDR-tuberkuloosin hoidossa käytetään edelleen lääkkeitä, joilla ei ole tutkimusten perusteella tehoa MDR-tuberkuloosia vastaan vaan sen sijaan hoidon epäonnistumista ja kuolleisuutta lisäävä vaikutus. Käytössä olevista toisen linjan tuberkuloosilääkkeistä tarvitaan tämän vuoksi enemmän satunnaistettuja ja plasebokontrolloituja tutkimuksia, jotta lääkkeiden käytölle olisi vahvaan tutkimusnäyttöön pohjautuvat perusteet. Tämän lisäksi tutkimuksia tulisi kohdentaa myös uusien lääkaineiden sekä lääkainekokonaisuuksien kehittämiseen huomioiden tämänhetkisten hoitovaihtoehtojen rajallinen määrä. Koska lääkeresistenssin kehittyminen liittyy puuteellisten lääkehoitojen käyttöön, tulisi tutkimuksia sekä varoja kohdistaa myös MDR-tuberkuloosin diagnostiikan kehittämiseen sekä hoidon toteutumista varmistavien keinojen löytämiseen.

8 Lähdeluettelo

- Ahmad N, Ahuja S. D, Akkerman O. W, Alffenaar J. C, Anderson L. F, Baghaei P, Bang D, Barry P. M, Bastos M. L, Behera D, Benedetti A, Bisson G. P, Boeree M. J, Bonnet M, Brode S. K, Brust J. C. M, Cai Y, Caumes E, Cegielski J. P, Centis R, Chan P. C, Chan E. D, Chang K. C, Charles M, Cirule A, Dalcolmo M. P, D'Ambrosio L, de Vries G, Dheda K, Esmail A, Flood J, Fox G. J, Fréchet-Jachym M, Fregona G, Gayoso R, Gegia M, Gler M. T, Gu S, Guglielmetti L, Holtz T. H, Hughes J, Isaakidis P, Jarlsberg L, Kempker R. R, Keshavjee S, Khan F. A, Kipiani M, Koenig S. P, Koh W. J, Kritski A, Kuksa L, Kvasnovsky C. L, Kwak N, Lan Z, Lange C, Laniado-Laborín R, Lee M, Leimane V, Leung C. C, Leung E. C, Li P. Z, Lowenthal P, Maciel E. L, Marks S. M, Mase S, Mbuagbaw L, Migliori G. B, Milanov V, Miller A. C, Mitnick C. D, Modongo C, Mohr E, Monedero I, Nahid P, Ndjeka N, O'Donnell M. R, Padayatchi N, Palmero D, Pape J. W, Podewils L. J, Reynolds I, Riekstina V, Robert J, Rodriguez M, Seaworth B, Seung K. J, Schnippel K, Shim T. S, Singla R, Smith S. E, Sotgiu G, Sukhbaatar G, Tabarsi P, Tiberi S, Trajman A, Trieu L, Udwardia Z. F, van der Werf T. S, Veziris N, Viiklepp P, Vilbrun S. C, Walsh K, Westenhause J, Yew W. W, Yim J. J, Zetola N. M, Zignol M, Menzies D. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018;392(10150):821–834.
- Al-Shaer M. H, Alghamdi W. A, Alsultan A, An G, Ahmed S, Alkabab Y, Banu S, Barbakadze K, Houpt E, Kipiani M, Mikiashvili L, Cegielski J. P, Kempker R. R, Heysell S. K, Peloquin C. A. Fluoroquinolones in Drug-Resistant Tuberculosis: Culture Conversion and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment To Guide Dose Selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(7):e00279-19.
- Alsultan A, Peloquin C. A. Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis: An Update. *Drugs* 2014;74(8):839–854.
- Balabanova Y, Ignatyeva O, Fiebig L, Riekstina V, Danilovits M, Jaama K, Davidaviciene E, Radiulyte B, Popa C. M, Nikolayevskyy V, Drobniowski F. Survival of patients with multidrug-resistant TB in Eastern Europe: what makes a difference? *Thorax* 2016;71(9):854-861.
- Black T. A, Buchwald U. K. The pipeline of new molecules and regimens against drug-resistant tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2021; 25:100285.
- Cadena A. M, Flynn J. L, Fortune S. M. The Importance of First Impressions: Early Events in Mycobacterium tuberculosis Infection Influence Outcome. *mBio* 2016;7(2):e00342-16.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(1):7-10.
- Chakraborty S, Rhee K. Y. Tuberculosis Drug Development: History and Evolution of the Mechanism-Based Paradigm. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(8):a021147.

- Chang K-C, Leung C-C, Yew W-W, Leung E. C, Leung W-M, Tam C-M, Zhang Y. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(11):5465-5475.
- Chen M-Y, Lo Y-C, Chen W-C, Wang K-F, Chan P-C. Recurrence after Successful Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. *PLoS One* 2017;12(1):e0170980.
- Chesov D, Heyckendorf J, Alexandru S, Donica A, Chesov E, Reimann M, Crudu V, Botnaru V, Lange C. Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. *Eur Respir J* 2021;57(6):2002544.
- Chien J-Y, Chien S-T, Chiu W-Y, Yu C-J, Hsueh P-R. Moxifloxacin Improves Treatment Outcomes in Patients with Ofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(8):4708-4716.
- Corbetta L, Tofani A, Montinaro F, Michieletto L, Ceron L, Moroni C, Rogasi P. G. Lobar Collapse Therapy Using Endobronchial Valves as a New Complementary Approach to Treat Cavities in Multidrug-Resistant Tuberculosis and Difficult-to-Treat Tuberculosis: A Case Series. *Respiration* 2016;92(5):316-328.
- Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha J. L, Borga L, Fandinho F, Braga J. U, Galesi V. M, Barreira D, Sanchez D. A, Dockhorn F, Centis R, Caminero J. A, Migliori G. B. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J* 2017;49(3):1602445.
- Dartois V. A, Rubin E. J. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(11):685-701.
- Diacon A. H, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, Pistorius C, Krause R, Bogoshi M, Churchyard G, Venter A, Allen J, Palomino J. C, De Marez T, van Heeswijk R. P, Lounis N, Meyvisch P, Verbeeck J, Parys W, de Beule K, Andries K, Mc Neeley D. F. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360(23):2397-2405.
- Diacon A. H, Donald P. R, Pym A, Grobusch M, Patientia R. F, Mahanyele R, Bantubani N, Narasimooloo R, De Marez T, van Heeswijk R, Lounis N, Meyvisch P, Andries K, McNeeley D. F. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):3271-3276.
- Diacon A. H, Pym A, Grobusch M. P, de los Rios J. M, Gotuzzo E, Vasilyeva I, Leimane V, Andries K, Bakare N, De Marez T, Haxaire-Theeuwes M, Lounis N, Meyvisch P, De Paepe E, van Heeswijk R. P, Dannemann B; TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371(8):723-732.
- Du Y, Qiu C, Chen X, Wang J, Jing W, Pan H, Chen W, Liu Y, Li C, Xi X, Yin H, Zeng J, Zhang X, Xu T, Wang Q, Guo R, Wang J, Pang Y, Chu N. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing

- Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized Control Trial in China. *Clin Infect Dis* 2020;71(4):1047-1054.
- Duan H, Chen X, Li Z, Pang Y, Jing W, Liu P, Wu T, Cai C, Shi J, Qin Z, Yin H, Qiu C, Li C, Xia Y, Chen W, Ye Z, Li Z, Chen G, Wang S, Liu Y, Chu L, Zhu M, Xu T, Wang Q, Wang J, Du Y, Wang J, Chu N, Xu S. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(2):190-195.
- Duncan K. Progress in TB drug development and what is still needed. *Tuberculosis (Edinb)* 2003;83(1-3):201-207.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Tuberculosis – Annual Epidemiological Report for 2018. Tukholma: ECDC 2020a.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 – 2018 data. Tukholma: ECDC 2020b.
- Edwards B. D, Field S. K. The Struggle to End a Millennia-Long Pandemic: Novel Candidate and Repurposed Drugs for the Treatment of Tuberculosis. *Drugs* 2022;82(18):1695-1715.
- Egger M, Davey-Smith G. Principles of and procedures for systematic reviews. Teoksessa Egger M, Davey-Smith G, Altman D. (toim.) *Systematic reviews in health care: Meta-Analysis in Context*. Lontoo: BMJ Publishing Group 2001a, s. 23–40.
- Egger M, Davey-Smith G, O' Rourke K. Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. Teoksessa Egger M, Davey-Smith G, Altman D. (toim.) *Systematic reviews in health care: Meta-Analysis in Context*. Lontoo: BMJ Publishing Group 2001b, s. 3–5.
- Eldholm V, Balloux F. Antimicrobial Resistance in Mycobacterium tuberculosis: The Odd One Out. *Trends Microbiol* 2016;24(8):637-648.
- EMA (European Medicines Agency). 2014. Delyba: EPAR-Product Information. Saatavilla pdf-muodossa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf (Päivitetty 11.5.2021).
- Esmail H, Barry C. E 3rd, Young D. B, Wilkinson R. J. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369(1645):20130437.
- Fernandes G. F. S, Thompson A. M, Castagnolo D, Denny W. A, Dos Santos J. L. Tuberculosis Drug Discovery: Challenges and New Horizons. *J Med Chem* 2022;65(11):7489-7531.
- Forbes B. A, Hall G. S, Miller M. B, Novak S. M, Rowlinson M. C, Salfinger M, Somoskövi A, Warschauer D, Wilson M. L. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(2):e00038-17.
- Forsman L. D, Jonsson J, Wagrell C, Werngren J, Mansjö M, Wijkander M, Groenheit R, Hammar U, Giske C. G, Schön T, Bruchfeld J. Minimum Inhibitory Concentrations of Fluoroquinolones and Pyrazinamide Susceptibility Correlate to Clinical Improvement in Multidrug-resistant

- Tuberculosis Patients: A Nationwide Swedish Cohort Study Over 2 Decades. *Clin Infect Dis* 2019;69(8):1394-1402.
- Franke M. F, Becerra M. C, Tierney D. B, Rich M. L, Bonilla C, Bayona J, McLaughlin M. M, Mitnick C. D. Counting pyrazinamide in regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(5):674-679.
- Fu L, Weng T, Sun F, Zhang P, Li H, Li Y, Yang Q, Cai Y, Zhang X, Liang H, Chen X, Wang Z, Liu L, Zhang W, Deng G. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2021; 111:138-147.
- Gao W, Yang N, Mei X, Zhu X, Hu W, Zeng Y. Influence of anti-tuberculosis drugs plus cycloserine on sputum negative conversion rate, adverse reactions and inflammatory factors in multi-drug resistant tuberculosis. *Am J Transl Res* 2021;13(8):9332-9339.
- Gayoso R, Dalcolmo M, Braga J. U, Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. *Braz J Infect Dis* 2018;22(4):305-310.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson R. E, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015;372(22):2127-2135.
- Ginsberg A. M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead. *Tuberculosis (Edinb)* 2010;90(3):162-167.
- Gler M. T, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero J. L, Vargas-Vasquez D. E, Gao M, Awad M, Park S-K, Shim T. S, Suh G. Y, Danilovits M, Ogata H, Kurve A, Chang J, Suzuki K, Tupasi T, Koh W-J, Seaworth B, Geiter L. J, Wells C. D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366(23):2151-2160.
- Golden M. P, Vikram H. R. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72(9):1761-1768.
- Groote-Bidlingmaier F von, Patientia R, Sanchez E, Balanag V Jr, Ticona E, Segura P, Cadena E, Yu C, Cirule A, Lizarbe V, Davidaviciene E, Domente L, Variava E, Caoili J, Danilovits M, Bielskiene V, Staples S, Hittel N, Petersen C, Wells C, Hafkin J, Geiter LJ, Gupta R. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7(3):249-259.
- Gualano G, Mencarini P, Lauria F. N, Palmieri F, Mfinanga S, Mwaba P, Chakaya J, Zumla A, Ippolito G. Tuberculin skin test - Outdated or still useful for Latent TB infection screening? *Int J Infect Dis* 2019;80S:S20-S22.
- Gupta R, Geiter L. J, Wells C. D, Gao M, Cirule A, Xiao H. Delamanid for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2015;373(3):291-292.

- Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. J Clin Microbiol 2007;45(8):2635-2640.
- Hirama T, Sabur N, Derkach P, McNamee J, Song H, Marras T, Brode S. Risk factors for drug-resistant tuberculosis at a referral centre in Toronto, Ontario, Canada: 2010-2016. Can Commun Dis Rep 2020;46(4):84-92.
- Honkanen M, Jousimaa J, Komulainen J, Kunnamo I, Sipilä R. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen arviointi. Teoksessa Honkanen M, Jousimaa J, Komulainen J, Kunnamo I, Sipilä R. (toim.) Hoitosuositustyöryhmien käsikirja. Helsinki: Duodecim 2016.
- HOTUS (Hoitotyön tutkimussäätiö). (2019a). JBI kriteerit ja selosteosa kohorttitutkimukselle. Saatavilla pdf-muodossa osoitteessa: <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-ja-selosteosa-kohorttitutkimus.pdf> (Luettu 8.12.2022).
- HOTUS (Hoitotyön tutkimussäätiö). (2019b). JBI kriteerit ja selosteosa satunnaistetulle kontrolloidulle tutkimukselle. Saatavilla pdf-muodossa osoitteessa: <https://www.hotus.fi/wp-content/uploads/2019/03/jbi-kriteerit-ja-selosteosa-satunnaistettu-kontrolloitu-tutkimus.pdf> (Luettu 8.12.2022).
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Aminoglykosidit. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019a, s. 1034-1036.
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Beetalaktaamiantibiootit. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019b, s. 1017.
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Fluorokinolonit. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019c, s. 1038-1040.
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Karbapeneemit. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019d, s. 1026-1027.
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Oksatsolidinonit. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019e, s.1033-1034.
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Penisilliinit. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O,

- Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019f, s. 1017–1023.
- Huupponen R, Vaara M, Khawaja T, Kantele A. Tuberkuloosilääkkeet. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Duodecim 2019g, s.1043-1045.
- Jilani T. N, Avula A, Zafar Gondal A, Siddiqui A. H. 2020. Active Tuberculosis. Saatavilla www-muodossa osoitteessa: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/ (Luettu 6.2.2020).
- Järvinen A, Männistö P.T. Proteiinisynteesiä estävät mikrobilääkkeet. Teoksessa Koulu M, Merivaala E. (toim.) Farmakologia ja toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2018a, s. 949–968.
- Järvinen A, Tuominen R. K. Soluseinämää heikentävät mikrobilääkkeet. Teoksessa Koulu M, Merivaala E. (toim.) Farmakologia ja toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2018b, s. 925–947.
- Karjalainen L. Tilastotieteen perusteet. (1. painos). Keuruu: Otavan Kirjapaino Oy 2010, s.16.
- Kempker R. R, Mikiashvili L, Zhao Y, Benkeser D, Barbakadze K, Bablishvili N, Avaliani Z, Peloquin C. A, Blumberg H. M, Kipiani M. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):2336-2344.
- Kendall E. A, Fofana M. O, Dowdy D. W. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3(12):963-972.
- Kim C. T, Kim T-O, Shin H-J, Ko Y. C, Hun Choe Y, Kim H-R, Kwon Y-S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur Respir J* 2018;51(3):1702467.
- Kim S. J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25(3):564-569.
- Lee M, Lee J, Carroll M. W, Choi H, Min S, Song T, Via L. E, Goldfeder L. C, Kang E, Jin B, Park H, Kwak H, Kim H, Jeon H-S, Jeong I, Joh J. S, Chen R. Y, Olivier K. N, Shaw P. A, Follmann D, Song S. D, Lee J-K, Lee D, Kim C. T, Dartois V, Park S-K, Cho S-N, Barry C. E 3rd. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367(16):1508-1518.
- Lee H. W, Kim D. W, Park J. H, Kim S-D, Lim M-S, Phapale P. B, Kim E-H, Park S. K, Yoon Y-R. Pharmacokinetics of prothionamide in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(9):1161–1166.
- Lewinsohn D. M, Leonard M. K, LoBue P. A, Cohn D. L, Daley C. L, Desmond E, Keane J, Lewinsohn D. A, Loeffler A. M, Mazurek G. H, O'Brien R. J, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick T. M, Sterling T. R, Warshauer D. M, Woods G. L. Official American Thoracic Society/Infectious

- Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017;64(2):111-115.
- Li Y, Wang F, Wu L, Zhu M, He G, Chen X, Sun F, Liu Q, Wang X, Zhang W. Cycloserine for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study in China. *Infect Drug Resist* 2019; 12:721-731.
- Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;6(1):a017848.
- Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, Shimokawa Y, Komatsu M. OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazooxazole Derivative with Promising Action against Tuberculosis In Vitro and In Mice. *PLoS Med* 2006;3(11):e466.
- Metsämuuronen J. Laadullisen tutkimuksen käsikirja. (e-kirja 1. painos) Helsinki: International methelp KY 2011, s. 52–61.
- Mitchison D. A. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(7):699-706.
- Mulubwa M, Mugabo P. Steady-state population pharmacokinetics of terizidone and its metabolite cycloserine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(9):1946-1956.
- Narasimhan P, Wood J, Macintyre C. R, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med* 2013; 2013:828939.
- Needleman I. G. A guide to systematic reviews. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl. 3): 6-9.
- Olaru I. D, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J, Yew W. W, Lange C, Chang K. C. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Eur Respir J* 2015;45(4):1119-1131.
- Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, Werner L, Naidoo K, Master I, O'Donnell MR. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(11):3103-3107.
- Pandey P, Pant N. D, Rijal K. R, Shrestha B, Kattel S, Banjara M. R, Maharjan B, Kc R. Diagnostic Accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS One* 2017;12(1):e0169798.
- Peto H. M, Pratt R. H, Harrington T. A, LoBue P. A, Armstrong L. R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1350-1357.
- Petri W. A, Jr. Chemotherapy of tuberculosis, mycobacterium avium complex disease, and leprosy. Teoksessa Brunton L. L, Lazo J. S, Parker K. L. (toim.) Goodman & Gilman`s the pharmacological basis of therapeutics-11th ed. Yhdysvallat: The McGraw-Hill Companies 2005, s. 1203–1223.

- Pharmaca Fennica 2021. Kariaho E, Gruzdaitis P, Hednäs P, Järvinen H, Kokkonen M, Leppä E, Leppänen R, Oinonen A, Snellman V, Tuderman P. (toim.) Helsinki: Lääketietokeskus Oy 2021, s. 29–90.
- Pontali E, Raviglione M. C, Migliori G. B; and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2019;28(152):190035.
- Raghuvanshi V, Sood R. G, Jhobta A, Sarkar M, Tomar A, Khanna S. Use of High-Resolution Computed Tomography (HRCT) in Diagnosis of Sputum Negative Pulmonary Tuberculosis. *Turk Thorac J* 2016;17(2):59–64.
- Rajalahti I, Kreivi H-R, Vasankari T. Tuberkuloosin oireet. Teoksessa Kaarteenaho R, Halme M, Koskela H, Saaresranta T. (toim.) *Keuhkosairaudet*. Helsinki: Duodecim 2021a, s.182.
- Rajalahti I, Kreivi H-R, Vasankari T. Tuberkuloositartunta ja sairastuminen. Teoksessa Kaarteenaho R, Halme M, Koskela H, Saaresranta T. (toim.) *Keuhkosairaudet*. Helsinki: Duodecim 2021b, s. 181-182.
- Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2012;12(5):352-366.
- Ramírez-Lapausa M, Pascual Pareja J. F, Carrillo Gómez R, Martínez-Prieto M, González-Ruano Pérez P, Noguerado Asensio A. Retrospective study of tolerability and efficacy of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (1998-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(2):85-90.
- Rang H. P, Dale M. M, Ritter J. M, Flower R. J. Rang and Dale`s Pharmacology- 6th ed. Lontoo: Elsevier 2007, s. 661-678.
- Riccardi N, Alagna R, Sadari L, Ferrarese M, Castellotti P, Mazzola E, De Lorenzo S, Viggiani P, Udawadia Z, Besozzi G, Cirillo D, Sotgiu G, Codecasa L; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):564.
- Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, Hughes J, Ferreira H, Padanilam X, Romero R, Te Riele J, Conradie F. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6(9):699-706.
- Seifert M, Georghiou S. B, Garfein R. S, Catanzaro D, Rodwell T. C. Impact of fluoroquinolone use on mortality among a cohort of patients with suspected drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017;65(5):772–778.
- Seung K. J, Keshavjee S, Rich M. L. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(9):a017863.
- Sharma S. K, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120(4):316-353.

- Sharma S. K, Mohan A, Sharma A, Mitra D. K. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):415–430.
- Siltanen H, Hamari L, Heikkilä K, Parisod H, Holopainen A. 2021. Hoitosuosituksen laadinta – käsikirja suositustyöryhmille. Versio 2.1. Helsinki: Hoitotyön tutkimussäätiö.
- Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2015; 32:87-93.
- Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, Cirule A, Leimane V, Kurve A, Levina K, Geiter L. J, Manissero D, Wells C. D. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013;41(6):1393–1400.
- Suomen virallinen tilasto. Kuolemansyyt 2019. Helsinki: Tilastokeskus 2020, s. 22.
- Tan Y, Su B, Zheng H, Song Y, Wang Y, Pang Y. Molecular Characterization of Prothionamide-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Southern China. *Front Microbiol* 2017; 8:2358.
- Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, Li M, Li F, Wu M, Zhu Y, Sun H, Gu J, Wang X, Zhang Z. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis* 2015a;60(9):1361-1367.
- Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, Wu M, Zen L, Sun H, Liu Y, Gu J, Lin F, Wang X, Zhang Z. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J* 2015b;45(1):161–170.
- Tang S, Tan S, Yao L, Li F, Li L, Guo X, Liu Y, Hao X, Li Y, Ding X, Zhang Z, Tong L, Huang J. Risk factors for poor treatment outcomes in patients with MDR-TB and XDR-TB in China: retrospective multi-center investigation. *PLoS One* 2013;8(12):e82943.
- Theron G, Peter J, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, Steingart K. R, Dheda K. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD010705.
- THL (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos). Tartuntataudit Suomessa 2019. Helsinki: THL 2019, s. 58–60.
- THL (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos). Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2020 – Tuberkuloosin ehkäisy, hoidon ja seurannan suositukset. Helsinki: THL 2020.
- Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Arbex M. A, Alarcon Arrascue E, Alffenaar J. W, Caminero J. A, Gaga M, Gualano G, Skrahina A, Solovic I, Sulis G, Tadolini M, Alarcon Guizado V, De Lorenzo S, Roby Arias A. J, Scardigli A, Akkerman O. W, Aleksa A, Artsukevich J, Avchinko V, Bonini E. H, Chong Marín F. A, Collahuazo López L, de Vries G, Dore S, Kunst H, Matteelli A, Moschos C, Palmieri F, Papavasileiou A, Payen MC, Piana A, Spanevello A, Vargas Vasquez D, Viggiani P, White V, Zumla A, Migliori G. B. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016a;62(9):1188–1190.

- Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Alarcon Guizado V, Alffenaar JW, Abdo Arbex M, Caminero JA, Centis R, De Lorenzo S, Gaga M, Gualano G, Roby Arias AJ, Scardigli A, Skrahina A, Solovic I, Sulis G, Tadolini M, Akkerman OW, Alarcon Arrascue E, Aleska A, Avchinko V, Bonini EH, Chong Marín FA, Collahuazo López L, de Vries G, Dore S, Kunst H, Matteelli A, Moschos C, Palmieri F, Papavasileiou A, Spanevello A, Vargas Vasquez D, Viggiani P, White V, Zumla A, Migliori GB. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J* 2016b;47(4):1235–1243.
- Tuominen R. K. Tuberkuloosilääkkeet ja sulfonit. Teoksessa Koulu M, Mervaala E. (toim.) *Farmakologia ja toksikologia*. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2018, s. 993–1000.
- Turner R. D, Bothamley G. H. Cough and the transmission of tuberculosis. *J Infect Dis* 2015;211(9):1367-1372.
- Vaara M, Kantele A. Bakteerilääkkeiden vaikutusmekanismeja. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E. R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K. (toim.) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Helsinki: Duodecim 2019, s. 1008–1009.
- Walt M. L van der, Shean K, Becker P, Keddy K. H, Lancaster J. Treatment Outcomes and Adverse Drug Effects of Ethambutol, Cycloserine, and Terizidone for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;65(1):e00744-20.
- Wang Q, Pang Y, Jing W, Liu Y, Wang N, Yin H, Zhang Q, Ye Z, Zhu M, Li F, Liu P, Wu T, Chen W, Wu W, Qin Z, Qiu C, Deng Q, Xu T, Wang J, Guo R, Du Y, Wang J, Huang H, Chen X, Chu N. Clofazimine for Treatment of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(4):e02149-17.
- Wells C. D, Gupta R, Hittel N, Geiter L. J. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid. *Eur Respir J* 2015;45(5):1498-1501.
- WGND (Working Group on New TB Drugs). 2023a. Clinical Pipeline. Saatavilla osoitteessa: <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical> (Luettu 26.1.2023).
- WGND (Working Group on New TB Drugs). 2023b. Terms of the Global TB Drug Pipeline. Saatavilla pdf-muodossa osoitteessa: https://www.newtbdrugs.org/downloads/Terms_of_the_Pipeline_Final.pdf (Luettu 26.1.2023).
- WHO (World Health Organization). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Emergency update 2008. Geneve: WHO 2008.
- WHO (World Health Organization). Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneve: WHO 2015.
- WHO (World Health Organization). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneve: WHO 2016.
- WHO (World Health Organization). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneve: WHO 2017.

- WHO (World Health Organization). Annex 8. GRADE evidence summary tables. Geneva: WHO 2018.
- WHO (World Health Organization). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO 2019.
- WHO (World Health Organization). Global tuberculosis report 2020a. Geneva: WHO 2020.
- WHO (World Health Organization). 2020b. The top 10 causes of death. Saatavilla osoitteessa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Luettu 25.3.2023).
- WHO (World Health Organization). Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO 2021.
- WHO (World Health Organization). Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO 2022.
- Witney A. A, Cosgrove C. A, Arnold A, Hinds J, Stoker N. G, Butcher P. D. Clinical use of whole genome sequencing for Mycobacterium tuberculosis. BMC Med 2016; 14:46.
- Young D. B, Gideon H. P, Wilkinson R. J. Eliminating latent tuberculosis. Trends Microbiol 2009;17(5):183-188.
- Zhang Q, Liu Y, Tang S, Sha W, Xiao H. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. Cell Biochem Biophys 2013;67(3):957-963.
- Zhang L, Pang Y, Yu X, Wang Y, Gao M, Huang H, Zhao Y. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. Infection 2014;42(4):705-711.
- Zhang Y, Yew W-W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015. Int J Tuberc Lung Dis 2015;19(11):1276-1289.
- Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, Leslie J, Boulle A, Mudaly V, Kock Y, Meintjes G, Wasserman S. Improved Treatment Outcomes With Bedaquiline When Substituted for Second-line Injectable Agents in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2019;68(9):1522-1529.
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn C. F. Tuberculosis. N Engl J Med 2013;368(8):745-755.

LIITE 1. Hakulauseet ja haun tulokset

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <p>PubMed: 7.11.2021 (((Levofloxacin) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> | PubMed: 22 | → 6 | 12 | 3 |
| <p>Scopus: 8.11.2021 (TITLE-ABS-KEY (levofloxacin) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND TITLE-ABS-KEY ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals))</p> | Scopus: 88 | → 11 | | |
| <p>PubMed: 9.11.2021 (((Moxifloxacin) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> | PubMed: 24 | → 9 | 17 | 3 |
| <p>Scopus: 9.11.2021 (TITLE-ABS-KEY (moxifloxacin) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND TITLE-ABS-KEY ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals))</p> | Scopus: 127 | → 16 | | |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <p>PubMed: 16.11.2021 (((Bedaquiline) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> <p>Scopus: 17.11.2021 TITLE-ABS-KEY (bedaquiline) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))</p> | <p>PubMed: 65</p> <p>Scopus: 101</p> | <p>→ 10</p> <p>→ 16</p> | <p>19</p> | <p>6</p> |
| <p>PubMed: 9.1.2022 (((Linezolid) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> <p>Scopus: 18.1.2022 TITLE-ABS-KEY (linezolid) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multidrug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("Clinical Trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))</p> | <p>PubMed: 35</p> <p>Scopus: 71</p> | <p>→ 6</p> <p>→ 3</p> | <p>7</p> | <p>2</p> |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <p>PubMed: 22.2.2022 (((Clofazimine) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> | PubMed: 17 | → 5 | 6 | 4 |
| <p>Scopus: 27.2.2022 TITLE-ABS-KEY (clofazimine) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))</p> | Scopus: 74 | → 4 | | |
| <p>PubMed: 8.3.2022 (((Cycloserine) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> | PubMed: 8 | → 0 | 1 | 0 |
| <p>Scopus: 8.2.2022 TITLE-ABS-KEY (cycloserine) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))</p> | Scopus: 72 | → 1 | | |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| PubMed: 8.3.2022 (((terizidone) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 3 | → 0 | 0 | 0 |
| Scopus: 9.3.2022 TITLE-ABS-KEY (terizidone) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multidrug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 31 | → 0 | | |
| PubMed: 9.3.2022 (((Ethambutol) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 26 | → 0 | 1 | 0 |
| Scopus: 10.3.2022 TITLE-ABS-KEY (ethambutol) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 168 | → 1 | | |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| PubMed: 27.3.2022 (((delamanid) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 40 | → 8 | 11 | 8 |
| Scopus: 27.3.2022 TITLE-ABS-KEY (delamanid) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 63 | → 7 | | |
| PubMed: 5.4.2022 (((Pyrazinamide) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 35 | → 2 | 8 | 2 |
| Scopus: 6.4.2022 TITLE-ABS-KEY (pyrazinamide) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 179 | → 8 | | |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| PubMed: 9.4.2022 (((Imipenem) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 1 | → 0 | 0 | 0 |
| Scopus: 10.4.2022 TITLE-ABS-KEY (imipenem) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 13 | →0 | | |
| PubMed: 10.4.2022 (((Meropenem) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 1 | →0 | 0 | 0 |
| Scopus: 10.4.2022 TITLE-ABS-KEY (meropenem) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 14 | →0 | | |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <p>PubMed: 13.4.2022 (((Amikacin) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> <p>Scopus:13.4.2022 TITLE-ABS-KEY (amikacin) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multidrug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))</p> | <p>PubMed: 6</p> <p>Scopus: 84</p> | <p>→0</p> <p>→1</p> | <p>1</p> | <p>0</p> |
| <p>PubMed: 14.4.2022 (((Streptomycin) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals))</p> <p>Scopus: 14.4.2022 TITLE-ABS-KEY (streptomycin) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))</p> | <p>PubMed: 8</p> <p>Scopus: 102</p> | <p>→0</p> <p>→2</p> | <p>2</p> | <p>0</p> |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| PubMed: 15.4.2022 (((Ethionamide) AND (Tuberculosis, Multi-drug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 5 | →0 | 2 | 0 |
| Scopus: 15.4.2022 TITLE-ABS-KEY (ethionamide) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 82 | →2 | | |
| PubMed: 17.4.2022 (((Prothionamide) AND (Tuberculosis, Multidrug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 3 | →1 | 3 | 0 |
| Scopus: 17.4.2022 TITLE-ABS-KEY (prothionamide) AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multi-drug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (| Scopus: 9 | →3 | | |

| Käytetyt hakulauseet | Tulokset | Otsikon ja abstraktin perusteella valitut artikkelit | Duplikaattien poiston jälkeen | Valitut artikkelit |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | | | | |
| PubMed: 18.4.2022 (((Aminosalicylic Acid) AND (Tuberculosis, Multidrug-Resistant)) AND (Clinical Trial)) NOT ((Animal OR Animals)) | PubMed: 3 | →0 | 1 | 0 |
| Scopus: 18.4.2022 TITLE-ABS-KEY ("Aminosalicylic Acid") AND TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis, Multidrug-Resistant") AND ("Clinical Trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY (animal OR animals) AND NOT TITLE (protocol) AND INDEXTERMS ("clinical trial") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) | Scopus: 55 | →1 | | |

LIITE 2. Artikkelit: levofloksasiini ja moksifloksasiini

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|---------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Al-Shaer ym. 2019 | Retrospektiivinen kohortti | Levofloksasiini ja moksifloksasiini vs. vanhan sukupolven fluorokinolonit | N= 124 | Levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttö nopeutti negatiivisen viljelytuloksen saamista MDR/RR-tuberkuloosipotilailla verrattuna vanhan sukupolven fluorokinoloneihin. (aHR= 2,16 (1,28–3,64, 95 % CI)). |
| Gayoso ym. 2018 | Retrospektiivinen kohortti | Levofloksasiini ja moksifloksasiini vs. ei fluorokinoloneita | N= 3802 | Levofloksasiinin (HR=0,75, (0,60–0,94, 95 % CI)) ja moksifloksasiinin (HR=0,44, (0,25–0,80, 95 % CI)) käyttö vähensivät kuolleisuutta MDR-tuberkuloosipotilailla. |
| Seifert ym. 2017 | Prospektiivinen kohortti | Levofloksasiini ja moksifloksasiini vs. ei fluorokinoloneita tai vanhan sukupolven fluorokinolonit | N= 834 | Levofloksasiinin ja moksifloksasiinin käyttö hoidossa vähensi kuolleisuutta MDR-tuberkuloosipotilailla. (aHR= 0,46 (0,26–0,80, 95 % CI)). |
| Balabanova ym. 2016 | Prospektiivinen kohortti | Moksifloksasiini vs. vanhan sukupolven fluorokinolonit | N= 661 | Moksifloksasiinin käyttö saattoi vähentää kuolleisuutta MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla verrattuna vanhemman sukupolven fluorokinoloneihin. |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chien ym. 2016 | Retrospektiivinen kohortti | Moksifloksasiini vs. ei moksifloksasiinia | N= 81 | <p>(HR=0,47, (0,23-0,97, 95 % CI)).</p> <p>Moksifloksasiinin käyttö nopeutti negatiivisen viljelytuloksen saamista ofloksasiinille resistenteissä MDR-tuberkuloosikannoissa. (HR=3,12, (1,48-6,54, 95 % CI), p=0,003).</p> |

LIITE 3. Artikkelit: bedakiliini

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chesov ym. 2021 | Retrospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. ei bedakiliinia | N= 228 | Bedakiliinin käyttö lisäsi negatiivisen viljelytuloksen saamista (66,7 % vs. 40,3 %, $p<0,001$) ja vähensi kuolleisuutta (8,8 % vs. 20,2 %, $p<0,001$) MDR-tuberkuloosipotilailla. |
| Fu ym. 2021 | Prospektiivinen ei-satunnaistettu kontrolloitu tutkimus | Bedakiliini vs. ei bedakiliinia | N= 103 | Bedakiliinin lisääminen lääkekokonaisuuteen ei merkitsevästi lyhentänyt negatiivisen viljelytulokseen kulunutta aikaa MDR/RR-tuberkuloosipotilailla. (HR=1,208 (0,733-1,991, 95 % CI, $p=0,459$)). |
| Kempker ym. 2020 | Prospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. delamanidi | N= 91 | MDR-tuberkuloosipotilailla bedakiliiniryhmässä saavutettiin negatiivinen viljelytulos todennäköisemmin 6 kk kohdalla hoidon aloituksesta kuin delamanidiryhmässä ($p<0,01$). |
| Zhao ym. 2019 | Retrospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. ei bedakiliinia | N= 330 | MDR-tuberkuloosipotilailla 6 kk kohdalla hoidon aloituksesta 87,4 % bedakiliiniryhmästä ja 78,3 % kontrolliryhmästä |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | saavutti negatiivisen viljelytuloksen (aHR=1,32, (1,00-1,76, 95 % CI), p=0,048). Kuolleisuudessa 12kk kohdalla hoidon aloituksesta ei todettu eroja ryhmien välillä (p=0,96). |
| Kim ym. 2018 | Retrospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. delamanidi | N= 55 | Merkitsevää eroa MDR-tuberkuloosipotilailla negatiivisen viljelytuloksen saamisessa bedakiliiniryhmän, delamanidiryhmän ja molemmilla lääkkeillä hoidettujen välillä ei löydetty (p= 0,160). |
| Schnippel ym. 2018 | Retrospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. ei bedakiliinia | N= 19 617 | Bedakiliinin lisääminen lääkehoitoon vähensi kuolemia MDR/RR-tuberkuloosipotilailla. (HR=0,34 (0,24-0,49, 95 % CI, p<0,0001)) ja XDR-tuberkuloosipotilailla (aHR=0,25 (0,07-0,91, 95 % CI)). |
| Diacon ym. 2014 | RCT | Bedakiliini vs. plasebo | N= 132 | Bedakiliiniryhmässä saavutettiin MDR-tuberkuloosipotilailla negatiivinen viljelytulos nopeammin verrattuna plaseboryhmään. (HR=2,44 (1,57- |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|-----------------|----------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diacon ym. 2012 | RCT | Bedakiliini vs. plasebo | N= 44 | 3,80, 95 % CI, p<0,001)). Bedakiliiniryhmässä saavutettiin MDR-tuberkuloosipotilailla negatiivinen viljelytulos nopeammin verrattuna plaseboryhmään. (HR =2,253 (1,08-4,71, 95 % CI, p=0,031)). |

LIITE 4. Artikkelit: linetsolidi

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ramírez-Lapausa ym. 2016 | Retrospektiivinen kohortti | Linetsolidi vs. ei linetsolidia | N= 55 | Linetsolidin lisääminen lääkeainekokonaisuuteen ei merkitsevästi lyhentänyt negatiiviseen viljelytulokseen kulunutta aikaa XDR/MDR-tuberkuloosipotilailla (73,5 pv vs. 61 pv, p=0,29). |
| Tang ym. 2015b | RCT | Linetsolidi vs. ei linetsolidia | N= 65 | XDR-tuberkuloosipotilailla 24 kuukauden kohdalla hoidon alusta linetsolidiryhmässä oli merkitsevästi enemmän negatiivisia viljelytuloksia (78,8 %) kuin kontrolliryhmässä (37,6 %) (p<0,001). |
| Zhang ym. 2014 | Retrospektiivinen kohortti | Linetsolidi vs. ei linetsolidia | N= 43 | Linetsolidin käyttäminen lisäsi negatiivisten viljelytulosten määrää XDR-tuberkuloosipotilailla (60 % vs. 21,4 %, p=0,011). |
| Lee ym. 2012 | Stepped-wedge RCT | Linetsolidi vs. myöhästetty linetsolidin anto | N= 39 | XDR-tuberkuloosipotilaat, jotka olivat saaneet linetsolidia heti tutkimuksen alussa saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen nopeammin (79 %) kuin toinen ryhmä, jolle linetsolidi annettiin |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------|----------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| | | | | viivästyneesti (35 %) (P=0,001). |

LIITE 5. Artikkelit: klofatsimiini

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|------------------|---------------|-------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Du ym. 2020 | RCT | Klofatsimiini vs. ei klofatsimiinia | N= 185 | MDR-tuberkuloosipotilailla ei havaittu merkitsevää eroa parantuneissa klofatsimiiniryhmän (42/67 (62,7 %) ja kontrolliryhmän (42/68 (61,8 %) välillä. Klofatsimiiniryhmässä suuremmalla osalla oli kuitenkin negatiivinen viljelytulos 3 kk hoidon aloittamisen jälkeen (68,7 % vs. 55,9 %, p=0,04). |
| Duan ym. 2019 | RCT | Klofatsimiini vs. ei klofatsimiinia | N= 140 | Klofatsimiiniryhmässä saavutettiin merkitsevästi enemmän myönteisiä hoidon lopputuloksia (43/66 (65,1 %) kuin kontrolliryhmässä (35/74 (47,3 %)), RR=0.661, (0,243-0,949, 95 % CI), p=0,034. Klofatsimiiniryhmässä saavutettiin myös negatiivinen viljelytulos kontrolliryhmää aikaisemmin MDR-tuberkuloosipotilailla (p=0,031). |
| Wang ym. 2018 | RCT | Klofatsimiini vs. ei klofatsimiinia | N= 49 | XDR-tuberkuloosipotilailla merkitsevää eroa negatiivisen |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|---------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>viljelytuloksen määrissä koeryhmän (8/22 (36,4 %)) ja kontrolliryhmän (12/27 (44,4 %)) välillä ei todettu.</p> <p>Myöskään merkitsevää eroa negatiiviseen viljelytulokseen kuluneessa ajassa ei ryhmien välillä havaittu (p=0,57).</p> |
| Dalcolmo ym. 2017 | Retrospektiivinen kohortti | Klofatsimiini vs. pyratsiiniamidi | N= 2542 | MDR-tuberkuloosipotilailla klofatsimiinin lisääminen lääkeainekokonaisuuteen ei merkitsevästi parantanut hoitotuloksia verrattuna pyratsiiniamidiryhmään (880/1446 (60,9 %) vs. 708/1096 (64,6 %) p=0,054). |
| Tang ym. 2015a | RCT | Klofatsimiini vs. ei klofatsimiinia | N= 105 | MDR-tuberkuloosipotilailla klofatsimiinin käyttö nopeutti merkitsevästi negatiivisen viljelytuloksen saamista (p=0,042). |
| Padayatchi ym. 2014 | Retrospektiivinen kohortti | Klofatsimiini vs. ei klofatsimiinia | N= 85 | XDR-tuberkuloosipotilailla klofatsimiiniryhmässä negatiivisten viljelytulosten määrä oli yli kaksinkertainen verrattuna kontrolliryhmään. |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>(HR=2,54, (0,99-6,52, 95 % CI), p=0,05).</p> <p>Tutkimuksen lopussa 40 % klofatsimiiniryhmästä ja 28,6 % kontrolliryhmästä saavutti negatiivisen viljelytuloksen (p=0,05).</p> |

LIITE 6. Artikkelit: sykloseriini ja terizidoni

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gao ym. 2021 | Prospektiivinen kontrolloitu tutkimus | Sykloseriini vs. p-aminosalisylaatti | N= 70 | MDR-tuberkuloosipotilailla sykloseriinin käyttö lisäsi merkittävästi negatiivisen viljelytuloksen saamista 6 kk 65,79 % vs. 40,63 % (p=0,035), 12 kk 92,11 % vs. 59,38 % (p=0,001) ja 24 kk 100 % vs. 71,88 % (p<0,001) kohdalla arvioiduna verrattuna kontrolliryhmään. |
| Walt ym. 2020 | Prospektiivinen kohortti | Sykloseriini vs. terizidoni vs. etambutoli | N= 858 | Sykloseriinillä hoidetut MDR-tuberkuloosipotilaat saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen todennäköisemmin kuin terizidonilla tai etambutolilla hoidetut. (aOR=2,2, (1,12-4,38, 95 % CI), p=0,02). |
| Li ym. 2019 | Retrospektiivinen kohortti | Sykloseriini vs. ei sykloseriiniä | N= 325 | Sykloseriinin käyttö vähensi hoidon epäonnistumista verrattuna kontrolliryhmään (HR=0,58, (0,38-0,86, 95 % CI), p=0,008). Lisäksi sykloseriini lisäsi hoidon onnistumista merkittävästi MDR- |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------|----------------------|-------------------------|-----------------|------------------------------------------------------|
| | | | | tuberkuloosipotilailla (80,0 % vs. 62,4 %, p=0,007). |

LIITE 7. Artikkelit: etambutoli

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|---------------|--------------------------|--------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Walt ym. 2020 | Prospektiivinen kohortti | Sykloseriini vs. terizidoni vs. etambutoli | N= 858 | <p>Etambutolilla hoidetut saavuttivat negatiivisen viljelytuloksen nopeammin kuin terizidoniryhmä. (p=0,001).</p> <p>Sykloseriiniryhmässä negatiivinen viljelytulos saavutettiin kuitenkin todennäköisemmin kuin etambutoliryhmässä. (aOR=2,2, (1,12-4,38, 95 % CI), p=0,02).</p> |

LIITE 8. Artikkelit: delamanidi

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kempker ym. 2020 | Prospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. delamanidi | N= 91 | Bedakiliiniryhmässä saavutettiin negatiivinen viljelytulos todennäköisemmin kuuden kuukauden kohdalla kuin delamanidiryhmässä ($p<0,01$) MDR-tuberkuloosipotilailla. |
| Groote-Bidlingmaier ym. 2019 | RCT | Delamanidi vs. plasebo | N= 327 | MDR-tuberkuloosipotilailla negatiivisen viljelytuloksen saavuttamiseen kulu-neessa ajassa ei todettu merkitseviä eroja ryhmien välillä ($p=0,0562$). |
| Kim ym. 2018 | Retrospektiivinen kohortti | Bedakiliini vs. delamanidi | N=55 | Merkitsevää eroa negatiivisen viljelytuloksen saamisessa bedakiliiniryhmän, delamanidiryhmän ja molemmilla lääkkeillä hoidettujen välillä ei löydetty MDR-tuberkuloosipotilailla ($p= 0,160$). |
| Gupta ym. 2015 | Post-hoc analyysi | Delamanidi ≥ 6 kk vs. delamanidi tai plasebo ≤ 2 kk | N= 26 | XDR-tuberkuloosipotilailla merkitsevää eroa negatiivisen viljelytuloksen saamisessa ei ryhmien välillä todettu 7/16 (44 %) vs. 1/10 (10 %) ($p=0,10$). |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|----------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | Myöskään merkitsevää eroa kuolleisuudessa ei todettu 2/9 (22 %) vs. 0/17 (0 %). (p=0,11). |
| Wells ym. 2015 | Post-hoc analyysi | Delamanidi ≥ 6 kk vs. delamanidi ≤ 2 kk tai plasebo | N= 464 | MDR-tuberkuloosipotilailla ≥ 6 kk delamanidihoidon ryhmässä kuolleisuus oli merkitsevästi vähäisempää kuin kontrolliryhmässä. (OR=0,22, (0,09-0,54, 95 % CI), p=0,001). |
| Skripconoka ym. 2013 | Retrospektiivinen kohortti | Delamanidi ≥ 6 kk vs. delamanidi ≤ 2 kk tai plasebo | N= 421 | MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla ≥ 6 kk delamanidihoidon ryhmässä saavutettiin myönteinen hoidon lopputulos merkitsevästi useammin. (RR=1,35, (1,17-1,56, 95 % CI), p<0,001). Myös kuolleisuus oli merkitsevästi pienempää tässä ryhmässä 1 % vs. 8,3 %. (RR= 0,13, (0,03-0,53, 95 % CI), p<0,001). |
| Zhang ym. 2013 | RCT | Delamanidi vs. plasebo | N= 38 | MDR-tuberkuloosipotilailla merkitsevää eroa negatiivisen viljelytuloksen määrässä ryhmien |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|---------------|----------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | välillä ei todettu 18/26 (69,2 %) vs. 5/12 (41,7 %) ($\chi^2=2,622$, $p=0,106$). |
| Gler ym. 2012 | RCT | Delamanidi vs. plasebo | N= 402 | Delamanidilla hoidetuista MDR-tuberkuloosipotilaista suurempi osa saavutti negatiivisen viljelytuloksen verrattuna plaseboon 64/141 (45,4 %) vs. 37/125 (29,6 %) ($p=0,008$). |

LIITE 9. Artikkelit: pyrasiiniamidi

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|-------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forsman ym. 2019 | Retrospektiivinen kohortti | Pyrasiiniamidi vs. ei pyrasiiniamidia | N= 158 | MDR-tuberkuloosipotilailla pyrasiiniamidin käyttö lyhensi negatiiviseen viljelytulokseen kulu- nutta aikaa 27 päi- vällä (aHR=2,38, (1,39-4,06, 95 % CI), p=0,002). |
| Dalcolmo ym. 2017 | Retrospektiivinen kohortti | Klofatsimiini vs. pyrasiiniamidi | N= 2542 | MDR-tuberkuloosipotilailla merkitsevää eroa hoitotulok- sissa ryhmien vä- lillä ei todettu 880/1446 (60,9 %) vs. 708/1096 (64,6) p=0,054. |
| Franke ym. 2015 | Retrospektiivinen kohortti | Pyrasiiniamidi vs. ei pyrasiiniamidia | N= 668 | Pyrasiiniamidin käyttö ei lisännyt tai vähentänyt kuolleisuutta MDR-tuberkuloosipotilailla (HR= 1,00, (0,12–8,00, 95 % CI)) verrattuna kontrolliryhmään. |
| Chang ym. 2012 | Retrospektiivinen kohortti | Pyrasiiniamidi vs. ei pyrasiiniamidia | N= 194 | MDR-tuberkuloosipotilailla pyrasiiniamidin käyttö lisäsi hieman negatiivisten viljelytulosten määrää verrattuna pyrasiiniamidi-resistantteihin potilaisiin, joiden hoidossa ei ollut käytetty pyrasiiniamidia (aRR=1,09 |

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------|----------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | (0,84–1,42, 95 % CI), mutta samantaista tulosta ei havaittu pyrat-siiniamidiherkillä potilailla. (aRR=0,99 (0,81–1,22, 95 % CI). |

LIITE 10. Artikkelit: imipeneemi ja meropeneemi

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tiberi ym. 2016a | Retrospektiivinen kohortti | Imipeneemi vs. ei imipeneemiä | N= 252 | Imipeneemi-klavulaanihapon käyttö vähensi negatiivisen viljelytuloksen saantia 71,9 % vs. 100 %, (p<0,001) ja lisäsi kuolleisuutta 17,9 % vs.1,8 %, (p<0,001) verrattuna kontrolliryhmään MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla. |
| Tiberi ym. 2016b | Retrospektiivinen kohortti | Meropeneemi vs. ei meropeneemiä | N= 264 | Meropeneemi-klavulaanihapon käyttö ei lisännyt merkitsevästi negatiivisten viljelytulosten määrää MDR/XDR-tuberkuloosipotilailla (p=1,00). |

LIITE 11. Artikkelit: amikasiini ja streptomysiini

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riccardi ym. 2019 | Retrospektiivinen kohortti | Amikasiini vs. ei amikasiinia | N= 134 | Amikasiinilla hoidetuista suurempi osa parantui hoidon aikana 55,4 % vs. 30,4 % (p=0,004). |

LIITE 12. Artikkelit: p-aminosalisylaatti

| Viite | Tutkimusmuoto | Tutkimusasetelma | Otoskoko | Keskeisimmät tulokset |
|--------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gao ym. 2021 | Prospektiivinen kontrolloitu tutki- mus | Sykloseriini vs. p-aminosalisylaatti | N= 70 | MDR- tuberkuloosipoti- lailla sykloseriinin käyttö lisäsi mer- kitsevästi negatiivi- sen viljelytuloksen saamista 6 kk 65,79 % vs. 40,63 % (p=0,035), 12 kk 92,11 % vs. 59,38 % (p=0,001) ja 24 kk 100 % vs. 71,88 % (p<0,001) koh- dalla arvioituna. |

LIITE 13. Laadunarviointi RCT-tutkimuksille JBI-kriteerien mukaan

| Viite | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | Tulos |
|------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-------|
| Diacon ym. 2012 | K | ? | K | K | ? | K | E | K | E | K | E | K | X | 7/12 |
| Diacon ym. 2014 | K | K | E | K | K | K | E | K | K | K | E | K | X | 9/12 |
| Tang ym. 2015b | K | ? | K | E | ? | ? | E | E | K | K | E | E | X | 4/12 |
| Lee ym. 2012 | K | K | K | E | E | K | E | K | E | K | E | E | K | 7/13 |
| Tang ym. 2015a | K | ? | K | E | ? | ? | E | E | K | K | K | E | X | 5/12 |
| Du ym. 2020 | K | E | K | E | E | ? | K | E | K | K | K | K | X | 7/12 |
| Duan ym. 2019 | K | E | K | E | E | E | K | E | K | K | E | K | X | 6/12 |
| Wang ym. 2018 | K | E | K | E | E | ? | E | E | K | K | E | E | X | 4/12 |
| Groote-Bidlingmaier ym. 2019 | K | K | K | K | K | ? | E | E | ? | K | E | E | X | 6/12 |
| Gler ym. 2012 | K | K | K | K | K | ? | E | K | E | K | E | K | X | 8/12 |
| Zhang ym. 2013 | K | K | E | K | K | ? | E | E | K | K | K | E | X | 7/12 |

E= Ei vastaa kriteerejä, K= Vastaa kriteerejä, ?= Epäselvä, X= Ei arvioitavissa

LIITE 14. Laadunarviointi kohorttitutkimuksille JBI-kriteerien mukaan

| Viite | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | Tulos |
|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
| Seifert ym. 2017 | E | K | K | K | K | K | K | E | K | E | K | 8/11 |
| Al-Shaer ym. 2019 | ? | K | E | K | K | K | E | K | E | E | K | 6/11 |
| Balabanova ym. 2016 | ? | K | E | K | K | K | K | K | E | E | K | 7/11 |
| Gayoso ym. 2018 | E | K | E | K | K | K | K | K | ? | E | K | 7/11 |
| Chien ym. 2016 | K | K | K | K | K | K | K | K | ? | E | K | 9/11 |
| Kim ym. 2018 | E | K | E | K | K | K | K | K | K | E | E | 7/11 |
| Kempker ym. 2020 | E | K | E | K | K | K | E | K | E | E | K | 6/11 |
| Schnippel ym. 2018 | K | K | E | K | K | K | K | K | E | K | K | 9/11 |
| Zhao ym. 2019 | E | E | E | K | K | K | E | K | K | E | K | 6/11 |
| Chesov ym. 2021 | K | K | E | K | K | K | K | K | E | K | E | 8/11 |
| Fu ym. 2021 | E | K | E | K | K | K | E | K | E | E | K | 6/11 |
| Ramírez-Lapausa ym. 2016 | E | K | E | K | E | K | E | K | K | E | E | 5/11 |
| Zhang ym. 2014 | K | K | K | K | E | K | E | K | X | X | E | 6/9 |
| Dalcolmo ym. 2017 | E | K | E | K | K | K | K | K | E | E | K | 7/11 |
| Padayatchi ym. 2014 | K | K | E | K | K | K | K | K | E | E | K | 8/11 |
| Walt ym. 2020 | K | K | E | K | K | K | E | K | E | E | K | 7/11 |
| Li ym. 2019 | E | K | E | K | K | K | K | K | E | E | K | 7/11 |
| Gao ym. 2021 | K | K | E | K | E | K | E | K | E | E | E | 5/11 |
| Skripconoka ym. 2013 | E | K | K | K | E | K | K | K | E | E | E | 6/11 |
| Forsman ym. 2019 | E | K | K | K | K | K | K | K | E | E | K | 8/11 |
| Franke ym. 2015 | E | K | E | K | K | K | K | K | E | K | K | 8/11 |
| Chang ym. 2012 | E | K | K | K | K | K | K | K | E | E | K | 8/11 |
| Tiberi ym. 2016a | E | K | E | K | E | K | E | K | E | E | E | 4/11 |
| Tiberi ym. 2016b | E | K | E | K | E | K | E | K | E | E | E | 4/11 |
| Riccardi ym. 2019 | E | K | E | K | E | K | E | K | E | E | E | 4/11 |

E= Ei vastaa kriteerejä, K= Vastaa kriteerejä, ?= Epäselvä, X= Ei arvioitavissa