

Syyhyn lääkeresistenssi – todellinen uhka hoidon onnistumiselle?

Jutta Kankaanpää
Lääketieteen kandidaatti
Helsingin yliopisto

Helsinki 1.3.2023 Tutkielma
jutta.kankaanpaa@helsinki.fi
Ohjaaja: Alexander Salava
HELSINGIN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta



Tiivistelmä

Tiedekunta: Lääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Lääketieteen koulutusohjelma

Opintosuunta: lääketiede

Tekijä: Jutta Kankaanpää

Työn nimi: Syyhyn lääkeresistenssi – todellinen uhka hoidon onnistumiselle?

Työn laji: Tutkielma

Kuukausi ja vuosi: Maaliskuu 2023

Sivumäärä:

Avainsanat: scabies, treatment, permethrin, ivermectin, resistance

Säilytyspaikka: Helsingin yliopiston avoin digitaalinen arkisto (HELDA)

Muita tietoja: -

Tiivistelmä:

Syyhy on yksi maailman tavallisimmista taudeista ja 2017 WHO lisäsin syyhyn laiminlyötyjen trooppisten tautien-listalle. Syyhyä aiheuttaa *Sarcoptes scabiei* var hominis-punkki ja pääasiallisina oireina on voimakas ihon kutina. Syyhyn mahdollinen lääkeresistenssi on herättänyt huolta maailmalla ja meillä Suomessa. Useimmissa pienemmissä tutkimuksissa on raportoitu heikompa vastetta nykyisille hoitosuosituksille. Joitain solutason mekanismeja on selvinnyt mahdollisen resistenssin taustalla mutta kuitenkin useimmiten heikko hoitovaste johtuu muista syistä kuin todellisesta lääkeresistenssistä perimetriiniä tai ivermektiiniä kohtaan. Tässä tutkielmassa pyrittiin selvittämään resistenssin tilannetta maailmalla, sen mahdollista vaikutusta kliiniseen työhön meillä Suomessa sekä muita keinoja, joilla parantaa syyhyn hoitovastetta. Tutkimusmenetelmänä käytiin systemaattisesti läpi alan kirjallisuutta aiheesta. Kirjallisuuskatsauksessa ei ilmennyt selvää lääkeresistenssiä, vaikka muutamia vakuuttavia mekanismeja sen synnylle onkin kuvattu. Tutkimuksissa on käynyt ilmi, että heikko vaste hoidolle on melkein aina johtunut potilaan vajaasta hoidon toteutuksesta ja paremman vasteen takaamiseksi tulee parantaa annetun hoidon toteutusta. Tämä tutkielma koostaa hyvin suomen kielellä syyhyn nykyiset hoitokäytänteet sekä ottaa kantaa tulevaisuuteen. Resistenssi on mahdollisesti

tulevaisuudessa ongelma myös meillä Suomessa. Vaikka vielä ei ole tarvetta muuttaa meidän hoitosuosituksiamme, on kuitenkin hoidon toteutuksessa parantamisen varaa. Lisäksi meidän tulee aktiivisesti seurata maailmalla tapahtuvaa lääkeshoidon kehitystä syyhyä vastaan sekä olla mahdollisuuksien mukaan mukana uusien hoitokeinojen kehityksessä.

Skabb är en av världens vanligaste sjukdomar. År 2017 tillsattes skabb på WHO:s lista över misskött tropiska sjukdomar. Skabb orsakas av *Sarcoptes scabiei* var hominis-fästingen och det huvudsakliga symptomet är stark klåda. Skabbens möjliga läkemedelresistens har väckt oro runt om i världen, även hos oss i Finland. Flera mindre forskning har rapporterat om sämre vårdresultat då man följt de nuvarande vårdrekommendationerna. Några mekanismer för möjlig resistens har hittats på cellnivå, men största delen av de sämre vårdresultaten orsakas ändå av andra orsaker än verklig läkemedelsresistens mot permetrin eller ivermektin. I den här litteraturöversikten utredde vi resistensläget i dagens värld, samt hur den eventuellt påverkar det kliniska arbetet här i Finland. Vi utredde även eventuella övriga metoder som kunde utnyttjas för att förbättra vårdresultaten vid behandling av skabb. I tidigare forskning som gjorts kring ämnet, har det framkommit att de dåliga vårdresultaten nästan alltid berott mera på bristfällig vårdkomplians och för att försäkra lyckad vård borde vi säkra att vården genomförs enligt instruktionerna. Denna studie sammanfattar den nuvarande vårdrekommendationen för behandling av skabb och spekulerar kring skabbens framtid. Vårdresistens kan vara ett kommande problem också för oss i Finland. Trots att vi inte ännu behöver göra förändringar i våra vårdlinjer, så måste vi förbättra genomförandet av den nu varande vården. Vi måste även aktivt följa med läkemedelsutvecklingen i världen och om möjligt, också själv delta i utvecklingen av vårdmetoderna mot skabb.

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
1.1 Tutkielman sisältö	1
1.2 Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet	1
2 Aineisto ja menetelmät	1
3 Kirjallisuuskatsaus	2
3.1 Syyhy	2
3.2 Nykyiset hoitosuosituks	6
3.3 Heikko vaste standardisoidulle hoidolle on lisääntynyt	8
3.4 Resistenssin mahdolliset mekanismit	11
4 Tulokset ja pohdinta	14
4.1 Yleisesti	14
4.2 Potilaan muut sairaudet tai ulkoiset tekijät	14
4.3 Heikko hoidon toteutus tai siihen sitoutuminen	15
4.4 Muut riskit epäonnistuneelle hoidolle	15
4.5 Riittääkö yksi lääke	16
5 Johtopäätökset	17
5.1 Yleisesti	17
5.2 Miten Suomessa voidaan varmistaa onnistunut hoito?	18
5.3 Vaihtoehdot tulevaisuudessa	20
Lähdeluettelo	23

1 Johdanto

1.1 Tutkielman sisältö

Tässä tutkielmassa kerrotaan alkuun yleisesti syyhyinfektiosta, sen aiheuttamista oireista ja diagnostiikasta sekä esitellään nykyiset hoitokäytännöt. Lisäksi perehdytään eri syihin, jotka ovat johtaneet syyhyn heikentyneeseen hoitovasteeseen. Yksi näistä syistä on lääkeresistenssi perimetriiniä ja ivermektiiniä kohtaan, jotka ovat tämän hetken hoitosuosituksen ensilinjan lääkkeitä. Lopussa pohditaan tutkimusten löydösten vaikutusta kliiniseen työhön meillä Suomessa sekä tarvetta mahdollisille hoitosuosituksen muuttamiselle.

1.2 Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet

Tässä tutkielmassa on tarkoitus kirjallisuuskatsauksena selvittää, ovatko syyhyepidemioiden kehittäneet todistettavasti resistenssiä nykyisille hoitomuodoille ja selvittää onko tällä vaikutusta käytössä oleviin hoitosuosituksiin (1). Syyhyn levinneisyys on lisääntynyt maailmalla ja hoitojen teho vaikuttaa laskeneen. Syyksi on pohdittu mahdollisen resistenssin kehittymistä mutta vakuuttavaa, laajaa tutkimusta asiasta ei ole vielä tehty. Meidän tulee Suomessa pohtia, onko resistenssi todellista ja onko meillä syytä muuttaa olemassa olevia hoitosuosituksia, mikäli resistenssi yleistyy ja käytössä olevien hoitojen teho vähenee.

2 Aineisto ja menetelmät

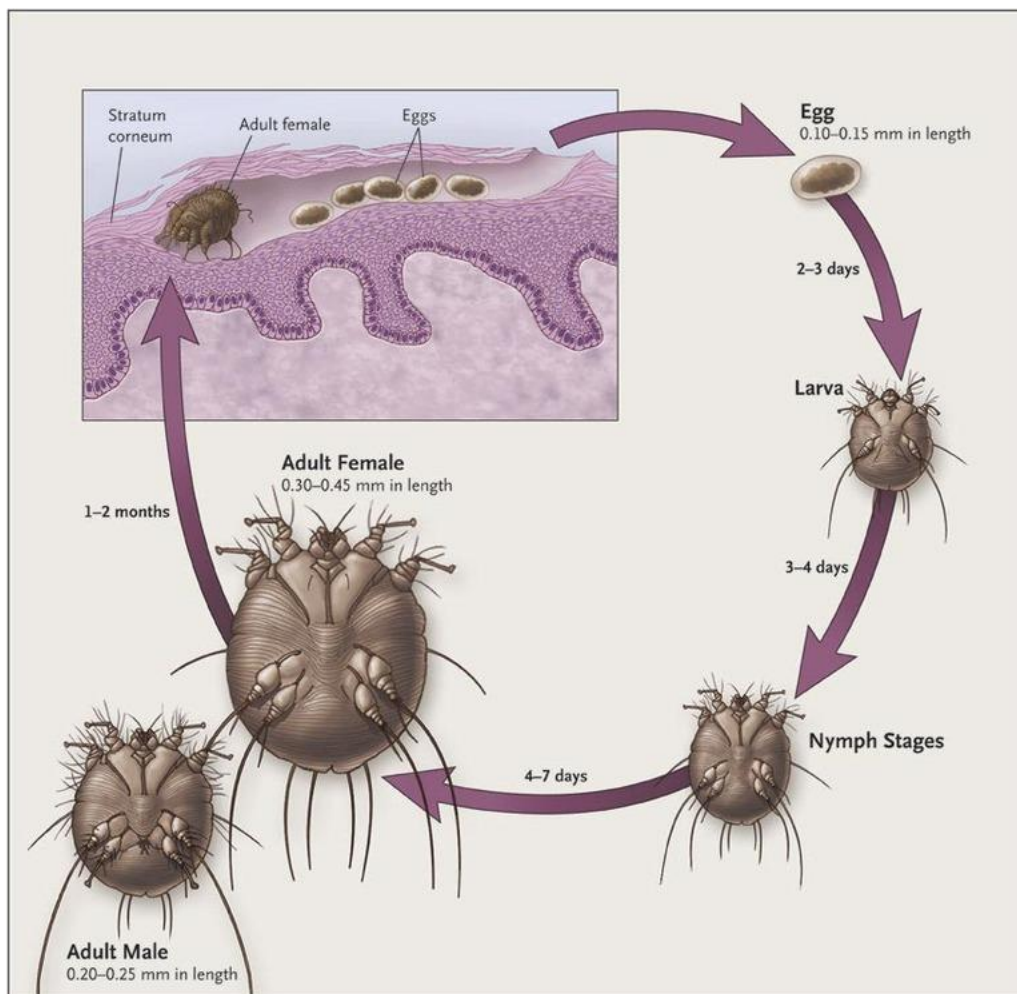
Tähän kirjallisuuskatsaukseen on kerätty aineistoa alan kirjallisuudesta: lehdistä, kirjoista ja artikkeleista. Tärkeimpänä lähteenä oli Pubmed hakuohjelma (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), jossa tehtiin kirjallisuushakua aiheeseen sopivilla sanoilla (mm. "scabies", "treatment", "permethrin", "ivermectin", "resistance").

3 Kirjallisuuskatsaus

3.1 Syyhy

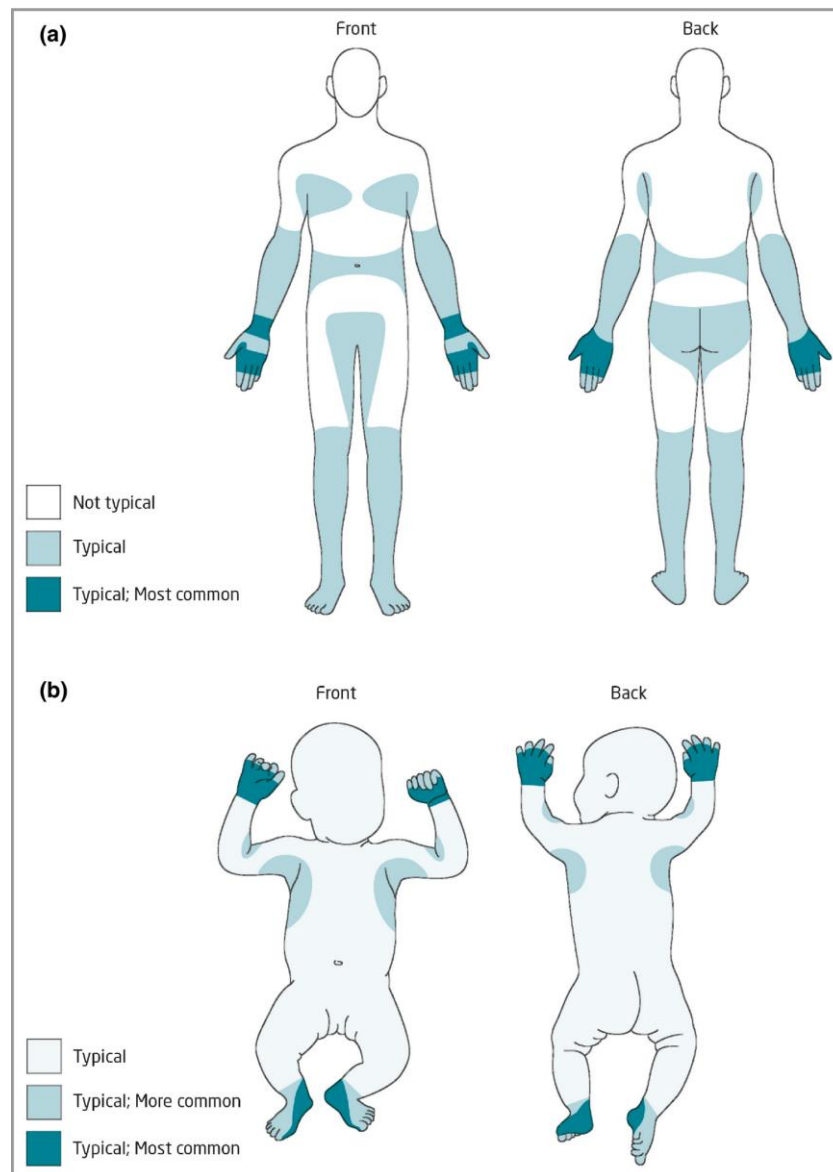
Syyhyä aiheuttaa ulkoloispunkki *Sarcoptes scabiei* var *hominis* (*S. scabiei*). Se elää koko elinkiertonsa ihmisessä. Naaraspunkki kaivautuu ihoon, jonne se munii munansa, joista kehittyi toukkia 2–3 päivässä. Toukat lähtevät liikkeelle, kaivaen omia onkaloita ihoon. Toukista tulee täysi-ikäisiä punkkeja parissa viikossa ja ne elävät noin 1–2 kuukautta. (2)

Kuva 1. Syyhypunkin elinkaari (3)



Punkki kaivaa käytäviä ihoon ja tyypipaikkoina nähdään ihomuutoksia rannepoimun seudussa, sormien hangoissa tai sivuissa, genitaalialueella sekä jalkaterissä. Papulaista ihottumaa esiintyy myös kainaloissa, ihopoimuissa ympäri kehoa, harvemmin kuitenkin pään alueella.

Kuva 2. Syyhyn tyypilliset esiintymispaikat (4)



Syyhyinfektiossa iholle muodostuu papuloita, jotka puolestaan muodostavat käytäviä ja joissa punkki pesii. Myös erilaisia märkäisiä- tai vesirakkuloita, sekundääristä ekseemaa ja punkin kyhmymäisiä käytäviä esiintyy.

Kuva 3. Syyhyinfektion manifestaatioita iholla (5)



A: tyypillisiä ihomuutoksia sormien hangoissa

B: genitaalialueen papulamaisia muutoksia

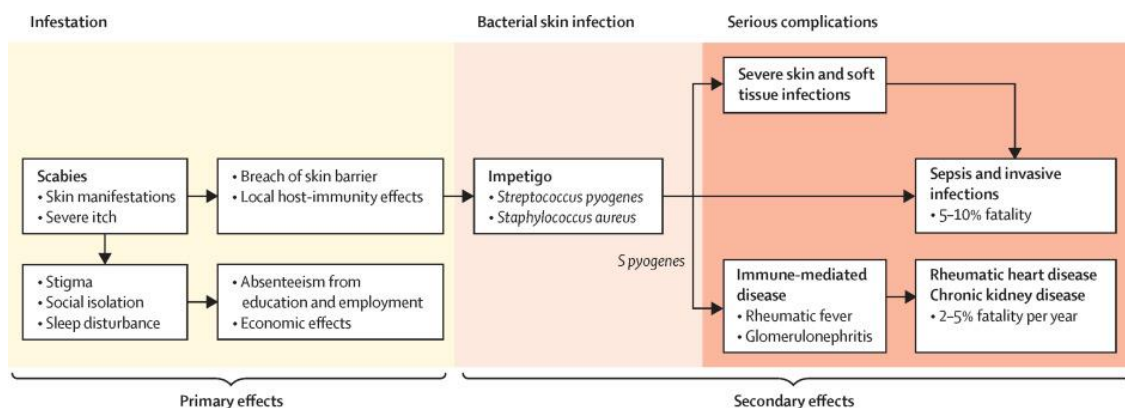
C: naisen rinnan ihomuutoksia

D: punkin kaivama käytävä

E: epäspesifiä ihomuutosta, voi esiintyä missä vain vartalolla, tässä mukana sekundaarista infektoitumista

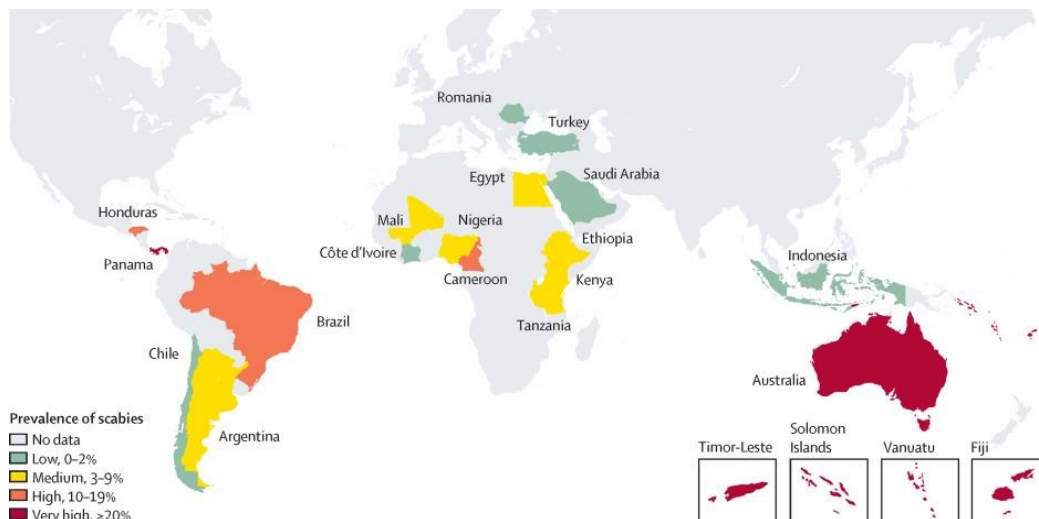
Pääasiallisena oireena on voimakas kutina, joka pahenee iltaa ja yötä kohden, mutta usein punkkia levittävä tartuttava ihminen voi myös olla täysin oireeton. Voimakkaan kutinan vuoksi myös raapimajäljet ovat hyvin yleisiä ja ei ole tavatonta, että raapimajäljistä kehitty sekundaari-ihoinfektioita (esim. märkärupi, impetigo). Nämä sekundaari-ihoinfektiot voivat puolestaan johtaa vakavampiin komplikaatioihin, kuten sepsikseen, munuaisvaurioon, sydänvaivoihin ja siten johtaa jopa kuolemaan. (6)

Kuva 4. Primääri ja sekundaari-infektiot syyhytartunnassa (6)



Tutkimuksissa on osoitettu, että punkki selviää ihmisen ihon ulkopuolella mahdollisesti 2–3 päivää ja tarttuu pääosin iho-iho kontaktissa mutta voi tarttua myös esineiden kautta, kuten vaatteiden tai lakanoiden välityksellä (7). Iho-iho kontaktin tulee olla melko pitkä, ainakin 15–20 minuuttia, jotta tartunta on todennäköinen. Kyseessä on ihmisen syyhypunkki (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*), joten kotieläimissä ei kyseistä punkkia esiinny ja eläinten syyhy ei voi tarttua ihmiseen. Syyhyä tavataan maailmanlaajuisesti ja sen tartuttavuuden takia syyhyä esiintyy lapsilla mm. päiväkodeissa ja ahtaissa olosuhteissa elävillä, kuten hoitolaitoksissa, vankiloissa ja pakolaisleireillä sekä kehittyvissä maissa, joissa asutaan tiheämmin. (8)

Kuva 5. Syyhyn esiintyvyys alle 19-vuotiailla (6)



Syyhyn itämisaika on yleensä 2–6 viikkoa, uusintainfektiossa itämisaika voi kuitenkin olla jo kehittyneen soluvälitteisen immunitetin takia selvästi lyhyempi, vain 1–2 päivää. Taudinkuvan, kutinan ja ihottuman vaikeusasteen tiedetään vahvasti korreloivan immunitettiin, mahdollisesti Th2-tyypin immuunivasteeseen. (9) Kun punkki on tunkeutunut ihoon ja päässyt kosketukseen keratinosyyttien ja Langerhansin solujen kanssa, vapauttaa se eri immunologisia välittäjäaineita aiheuttaen monen solulinjan inflammatorisen immuunireaktion (10). Yleistynyt syyhy (Crusted tai Norwegian scabies) on hyvin hankala tautimuoto ja sitä esiintyy lähinnä immuunipuutteisilla henkilöillä, esimerkiksi HIV-potilailla vaikea taudinkuva johtuu CD4+ T-solujen vähydestä

(11). Tavallisessa syyhyssä punkkeja on iholla alle 100, yleistyneessä muodossa punkkeja voi olla jopa tuhansia.

Syyhyn diagnoosi on kliininen ja perustuu käytävien tai itse punkin löytymiseen iholta, joko dermatoskoopilla tai kaivamalla punkki ihosta tavanomaista mikroskopointia varten. Diagnoosin tekemisen apuna lääkäri voi käyttää esimerkiksi suurennuslasia tai dermatoskooppia (12). Diagnoosin voi myös asettaa, mikäli potilaalla on tautiin sopivia oireita ja lähipiirissä on todettuja syyhytartuntoja.

Syyhy on yksi maailman tavallisimmista taudeista ja 2017 WHO lisäsin syyhyn laiminlyötyjen trooppisten tautien-listalle (”neglected tropical diseases”, NTDs) (13). Viime vuosikymmenen ja etenkin COVID-19 pandemian aikana ja sen jälkeen syyhyä on todettu lisääntyvästi Euroopassa ja Suomessakin (14).

3.2 Nykyiset hoitosuositukset

Suomessa käytetyt hoitostrategiat ja paikalliset ja systeemiset syyhyhoidot perustuvat eurooppalaisiin hoitosuosituksiin (1). Hoito koostuu lääkkeettömästä ja lääkkeellisestä osuudesta. Lääkkeettömään hoitoon kuuluu muun muassa kontaminoituneiden vaatteiden säilöminen suljettuun muovipussiin viikoksi sekä petivaatteiden pesu 60 asteessa. On erittäin tärkeää hoitaa potilaan koko lähipiiri samalla kertaa, jotta vältetään uusintainfektioilta mahdolliselta oireettomalta kantajalta. Lääkehoitoon on eri vaihtoehtoja, osa on ihon pinnalle levitettäviä voiteita, osa suun kautta otettavia systeemisiä lääkkeitä. Voiteita tulee pääasiassa levittää koko keholle (6).

3.2.1 Paikallishoidot

Voiteista käytetyin on permetriinivoide 5 %, jota levitetään koko vartalolle ja annetaan vaikuttaa 8-12 tuntia, jonka jälkeen voide pestään pois. Hoito toistetaan 7–14 vuorokauden jälkeen. Toinen vaihtoehto on bentsyyli bentsoaatti voide 10–25%, jota levitetään kahtena peräkkäisenä yönä, toistetaan kertaalleen

seitsemän vuorokauden jälkeen. Joissakin maissa käytetään myös paikallista krotamitonia tai rikkiyhdisteitä sisältäviä lääkevoiteita. (15)

3.2.2 Systeeminen ivermektini

Systeemisenä lääkkeenä on käytössä ivermektini 200 mikrogrammaa/kg, josta otetaan kaksi annosta seitsemän vuorokauden välillä. Ivermektini ei tehoa syyhyypunkin muniin, joten siksi on tärkeää toistaa hoito viikon välillä, jotta ensimmäisellä hoitokerralla vielä kuoriutumattomat punkit myös hävitetään. Ivermektini on osoittautunut hyväksi hoidoksi isoille joukoille sen helpon annostelun vuoksi. Se ei kuitenkaan sovellu käytettäväksi raskauden aikana tai lapsille, jotka painavat alle 15 kg (16).

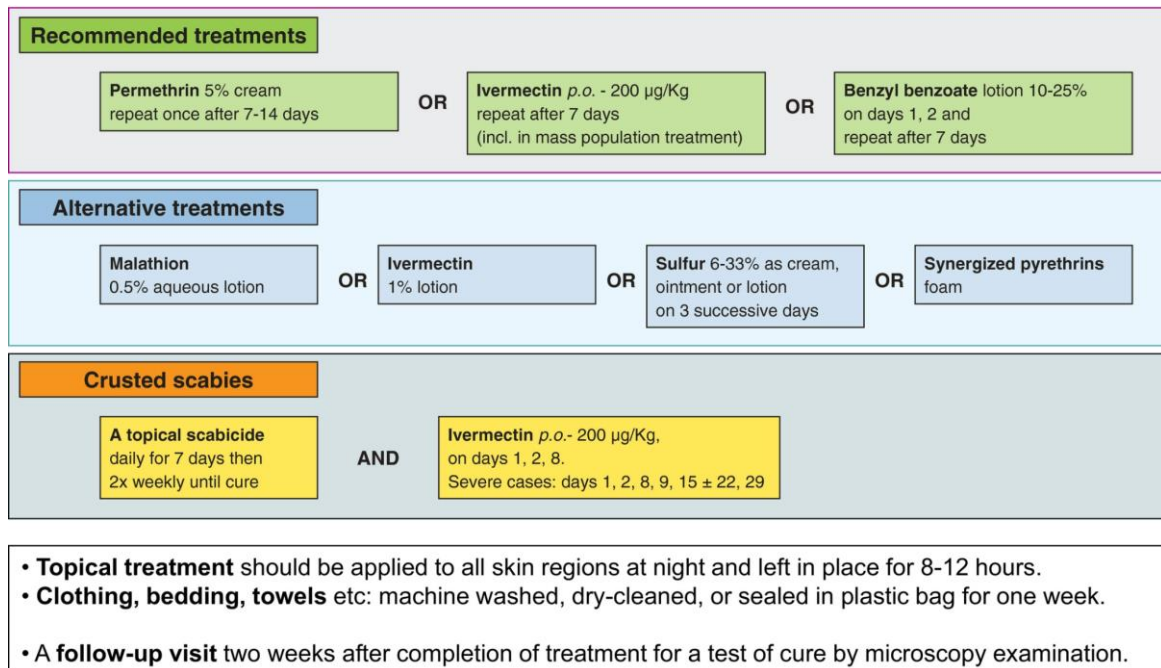
3.2.3 Jälkioireiden hoito

Hoidon jälkeen tartuttavuus loppuu, joten esimerkiksi lapsi voi palata päiväkotiin hoidon jälkeen. Kutinaa voi kuitenkin esiintyä onnistuneesta hoidosta huolimatta useamman viikon ajan. Tätä ei pidä kuitenkaan hoitaa uudestaan syyhynä, ellei punkkia löydy iholta. Kutinaa voi lievittää suun kautta otettavilla antihistamiineilla ja hydrokortisonivoiteilla (17).

3.2.4 Muut paikallishoidot

Edellä mainittujen kolmen eri lääkehoidon lisäksi on olemassa muutamia vaihtoehtoisia lääkeaineita, joilla syyhyä voidaan hoitaa. Näitä ovat esimerkiksi Malation 0,5 % voide, Ivermektini 1% voide ja rikkiyhdisteitä (sulfur. medic.) sisältävät 6–33% voiteet. Aiemmin käytössä olleen Lindanen käytöstä on luovuttu sen neurotoksisuuden vuoksi, tosin tietyissä osissa maailmaa kyseinen lääke on edelleen käytössä. Vaihtoehtoiset paikallishoidot voivat tulla kyseeseen hoitoresistentin syyhyn hoidossa. Esimerkiksi kun epäillään perimetriiniresistenssiä ja ivermektinihoito ei tule kyseeseen. Ex tempore rikkivalmisteita käytetään alle 2 kk ikäisillä vauvoilla (esim. 6 % rikki vaseliini).

Kuva 6. Eurooppalainen hoitosuositus syyhyn hoitoon (1)



3.3 Heikko vaste standardisoidulle hoidolle on lisääntynyt

Eniten käytetty ja paikallishoitojen ensisijainen lääke syyhyyn on tällä hetkellä permetriinivoide 5 % ja vaste hoidolle oli aikaisemmin lähes 100 %. Kuitenkin huolestuttavasti maailmalla ja mm. Euroopassa on useissa pienemmissä tutkimuksissa tullut esiin lääkeresistenssiä permetriinille (18).

3.3.1 Resistenssi permetriini-hoidolle

Kolmessa pienemmässä eurooppalaisessa tutkimuksessa on noussut esiin mahdollisuus syyhypunkin permetriini-resistenssille. Esimerkiksi Italiassa suoritetussa tutkimuksessa tutkittiin syyhypotilaita maan kahdesta eri sairaalasta. 31:stä potilaasta 21 ei parantunut standardoidulla permetriinihoidolla, vaan vaativat jatkohoitoa syyhyn suhteen. Vastaavasti bentsyylibentsoaatilla hoidetuista potilaista parani melkein 63 % eli 47/75. (19) Toisessa pienessä tutkimuksessa Itävallassa on päädytty samaan lopputulokseen, että permetriinin teho vaikuttaa laskeneen. Tutkimuksessa jaettiin potilaat kolmeen ryhmään. Ryhmä A hoidettiin permetriinillä standardin mukaisesti eli kaksi hoitokertaa

viikon välillä. Ryhmä B sai intensiivisempää permetriinihoitoa. Standardin viikon intervallin lisäksi he levittivät voidetta päivittäin alueille, jotka oli dermatoskoopilla vahvistettu infektoituneiksi. Ryhmä C koostui potilaista, joiden hoito oli epäonnistunut A ryhmässä ja saivat siten uuden hoitokierroksen B:n hoitosuunnitelman mukaan. A-ryhmästä parani 29 %, B-ryhmässä 31%. C-ryhmässä olleet eivät juurikaan hyötäneet tehokkaammasta hoidosta. (20) Myös eri puolilla Saksaa on dokumentoitu heikompaa vastetta permetriini-hoidolle. Eläviä syyhyypunkteja on kerätty potilailta, jotka ovat läpikäyneet hyvin toteutetun permetriini-hoidon. Löydöksiä on tehty muun muassa Münsterissa, Oberhausenissa, Ludwigshafenissa ja Würzburgissa. (21)

3.3.2 Lääkeaineresistenssi vai muu syy epäonnistuneessa hoidossa?

Toistaiseksi on vielä osittain epäselvää mitkä ovat tarkat permetriiniresistenssin mekanismit, laajempia tutkimuksia syyhyn lääkeresistenssistä ei ole tehty. Onko kyseessä niin sanottu aito farmakodynaaminen resistenssi vai johtuuko huonompi hoitomenestys vääränlaisesta käytöstä (liian lyhyt vaikutusaika, pitäisikö olla yli 12 h, liian vähän voidetta käytetty?) tai farmakokinetiikasta (mahdollisesti penetraatio ihoon). (22) Epäselväksi on myös jäänyt pitäisikö pään ja hiuspohjan alueet hoitaa aikuisilla (lapsille näiden hoito on suositusten mukaista). Resistenssin lisäksi hoitovastetta voi heikentää muun muassa alun perin väärä diagnoosi, väärän lääkityksen aloittaminen, potilaan heikko hoitokomplianssi ja sitoutuminen hoitoon tai yliherkkyys kyseiselle lääkkeelle.

Eräässä tutkimuksessa kerättiin syyhyypunkteja potilailta, joiden syyhy ei ollut parantunut kolmen kuukauden permetriinihoidosta huolimatta. Punkit kerättiin ja jaettiin neljään eri ryhmään. Kontrolliryhmää hoidettiin immersioöljyllä ja muita kolmea ryhmää hoidettiin 5 %, 7 % ja 10 % vahvuisella permetriinillä. Kaikissa kolmessa permetriinillä hoidetussa ryhmässä punkit kuolivat eli hoito oli tehokas. Näin ollen tutkimuksessa todettiin, että huono hoitovaste johtuu todennäköisemmin potilaan heikosta hoitokomplianssista tai sitoutumisesta hoitoon, kuin punkkien permetriiniresistenssistä. (23)

3.3.3 Riskitekijöitä epäonnistuneelle hoidolle

Toisessa tutkimuksessa Koreassa todettiin erilaisia ennakoivia riskitekijöitä epäonnistuneelle hoidolle ja lääkeaineresistenssin kehittymiselle. Tutkimuksessa hoidettiin permetriinillä 138 potilasta, joista 28 % ei parantunut ja kehittivät resistenssin. Onnistunut hoito todettiin KOH-tutkimuksella. Tutkimuksessa nousi esiin yksittäisinä riskitekijöinä epäonnistuneelle hoidolle (i) alentunut kognitiivinen kyky, (ii) immobilisaatio/rajoittunut kyky liikkua, (iii) sairaalassa oleminen vs. avohoito sekä (iv) topikaalinen että systeeminen kortikosteroidin käyttö edeltävästi. Kun otettiin yhtä aikaa huomioon monta muuttujaa potilaan riskitiedoissa, tärkeimmiksi nousi rajoittunut liikkuminen sekä topikaalisen kortikosteroidin käyttö ennen syyhyn hoidon aloitusta. (24) Ranskassa toteutetussa tutkimuksessa etsittiin myös riskitekijöitä epäonnistuneelle hoidolle. Tässä tutkimuksessa tärkeimmiksi yksittäisiksi syiksi heikolle hoitovasteelle nousi (i) vain yhden lääkkeen käyttö (bentsyyli bentsoaatti tai systeeminen ivermektiini) vs. kyseisten lääkkeiden yhteiskäyttö, (ii) systeemisen ivermektiini hoidon toistamatta jättäminen (0vrk + 7vrk vs. vain 0vrk.), (iii) ivermektiinin ottaminen ruokailun yhteydessä vastoin ohjeistusta, (iv) lähipiirin vajaa hoitaminen, (v) lääkkeettömän hoidon riittämätön toteutus, (vi) kirjallisten hoito-ohjeiden puuttuminen sekä (vii) topikaalisen kortikosteroidivoiteen käyttö syyhyhoidon jälkeen. (25) Kummassakaan tutkimuksessa riskitekijöiksi ei noussut potilaan sosioekonominen tilanne, Ranskalaisessa tutkimuksessa oli myös huomioitu lääkkeiden kallis hinta mutta tämäkään ei noussut esiin mahdollisena riskitekijänä heikolle hoitovasteelle.

3.3.4 Hoidon kustannus epäonnistuneen hoidon taustalla

Yksi ehkä vähemmän esiintuotu ongelma syyhyn hoidossa on hoidon hinta. Permetriini-voiteen hinta on suurin piirtein 30–50 e/30g ja hoitosuosituksen mukaiseen kahteen levityskertaan tarvitaan 2 x 30g eli potilaan tulee ostaa kaksi pakkausta. Ivermektiini pakkaus Suomessa sisältää 4kpl. 3mg tablettia ja hintaa tälle on n. 50-60e. Hoitosuositus tällä hetkellä on 200 mikrog./kg niin esimerkiksi 70kg painava potilas tarvitsee lääkettä n. 14mg ja tarvitsee näin 2-3 pakkausta. Eli yhden potilaan hoito kustantaa n. 100-150e ja vielä lisäksi, kun ottaa huomioon, että potilaan lisäksi tulee hoitaa onnistuneesti koko lähipiiri, niin yhden

todetun syyhytartunnan hinta voi perheelle olla useita satoja euroja. Hoidon korkea hinta voi osittain olla mukana vaikuttamassa heikommassa hoitotuloksissa, koska potilaat eivät sitoudu suorittamaan hoitoa loppuun asti korkeiden kustannusten vuoksi. (26)

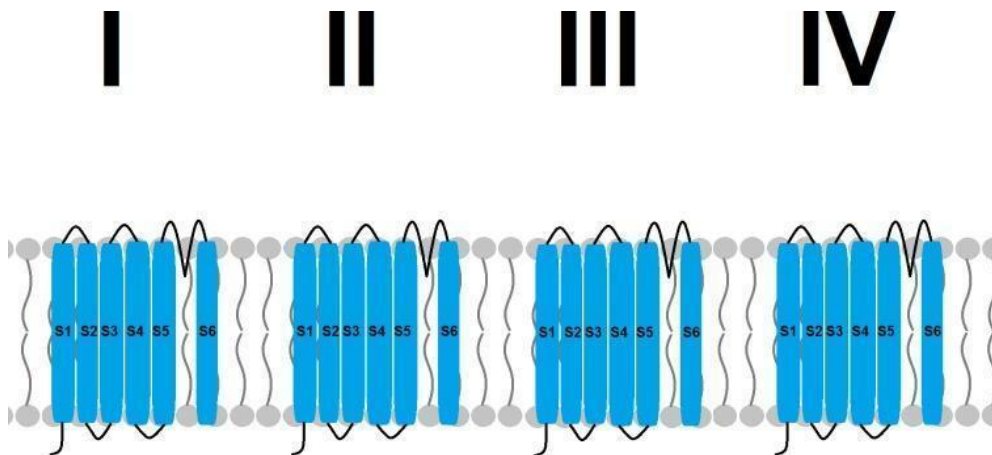
3.4 Resistenssin mahdolliset mekanismit

Tutkimuksissa on pääosin noussut esiin neljä eri mekanismia, joiden kautta syyhyn resistenssi voi syntyä joko topikaalista perimetriiniä, systeemistä tai topikaalista ivermektiiniä tai molempia kohtaan (22).

3.4.1 Jänniteherkät natriumkanavat (voltage-gated sodium channels)

Nämä kanavat ovat tärkeitä neuronien ja myosiittien normaalille toiminnalle. Kanavat koostuvat alfa-, beta1- ja beta2-alyksikoista, joista alfa-yksikkö on tärkein toiminnan kannalta. Se koostuu neljästä osasta (I-IV), jotka puolestaan jakautuvat vielä kuuteen segmenttiin (S1-S6). Näistä S1-S4 ovat jänniteherkkiä ja S5-S6 muodostaa kanavan. Permetriinin vaikutus perustuu sen kykyyn pitää kanavaa auki ja mahdollistaa natriumin lisääntyntä sisäänottoa soluun. Lisääntynyt natriumin pitoisuus taas lisää aktiivisuutta solujen välillä aksoneissa ja tämä tainnuttaa syyhypunkit, lopulta tappaen ne. Natriumkanavaan perustuva resistenssi johtuu mutaatiosta, joka pitää kanavia kiinni ja koska perimetriini sitoutuu pääosin kanavaan silloin kun se on auki tai aktiivinen, lääkkeen teho laskee kanavan ollessa jatkuvasti kiinni. Mutaation on tunnistettu olevan yhden nukleotidin mutaatio (G→A), mikä johtaa siihen, että peptidi kyseessä vaihtuu glysiinistä asparagiinihapoksi III-osassa segmentissä S6. (27)

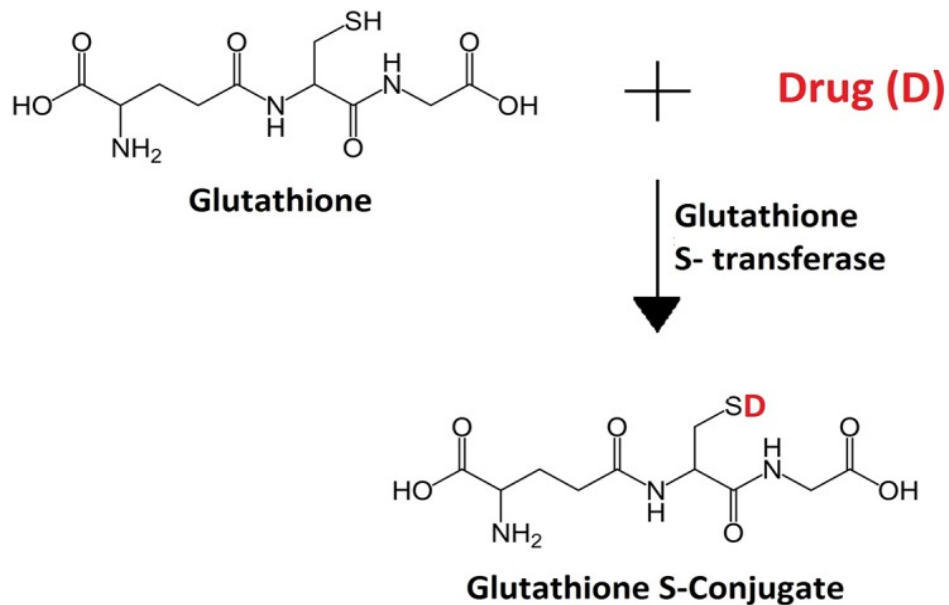
Kuva 7. Kanavan neljä (I-IV) osaa, jotka jakautuvat kuuteen segmenttiin (S1-S6)
(22)



3.4.2 GST-entsyymi

Glutathioni muodostaa sidoksen monen eri lääkkeen kanssa ja viestii näin keholle, että kyseinen lääke on valmis eritettäväksi ulos kehosta. Tätä sidoksen muodostusta katalysoi GST-entsyymi. Tutkimuksissa on löydetty yhteys perimetriinin ja ivermektiinin lääkeresistenssin sekä lisääntyneen GST-entsyymin aktiivisuuden tai esiintyvyyden välillä. Eräässä tutkimuksessa tutkittiin erilaisia eristettyjä syyhyypunkteja. Osa punkeista oli jo kehittänyt lääkeresistenssin kantajassaan, ja osa punkeista ei ollut kohdannut kyseistä lääkettä ollenkaan. Varsinkin perimetriinihoidolle resistenteissa punkeissa todettiin lisääntyneitä GST transkriptiota. Myös ivermektiinihoitoa saaneilla todettiin lisääntyneitä GST määriä. (28) Näin ollen resistenssin muodostus perustuu siihen, että kyseinen lääke ei ehdi kunnolla vaikuttamaan, koska sitä eritetään lisääntyneellä tahdilla pois kehosta.

Kuva 8. Glutathionin sitoutuminen lääkkeeseen erittämistä varten (22)



3.4.3 ATP:tä sitova kasettikuljettaja (ABC-kuljettaja)

Solukalvolla esiintyy erilaisia ATP:tä vaativia kuljettajaproteiineja ja -ryhmiä, yksi näistä on ABC-kuljettajat, jotka jaetaan 8 alaryhmään A:sta G:hen. Eniten tunnettu on B-alaryhmä (P-glykoproteiini) tai “multidrug-resistant protein” (MDPR). Lisääntynyt määrä MDPR:ää liittyy lääkeresistenssiin monen eri lääkkeen kohdalla, muun muassa juuri ivermektiinin kohdalla. (29) Aihe vaatii kuitenkin vielä lisätutkimusta eikä mekanismi päde todistetusti perimetriiniresistenssiin.

3.4.4 Välittäjäaineohjatut kloorikanavat

Kyseiset kanavat ovat tärkeitä neuronien ja lihaksien toiminnan kannalta, niiden avautuminen johtaa solun hyperpolarisaatioon. Ivermektiini vaikuttaa juuri näihin kanaviin ja resistenssiä on todettu monessa muussa lajissa, mutta syyhyssä tätä mekanismia ei ole vielä kuvattu resistenssin taustalla. Syyhystä on kuitenkin löydetty hyvin samantapainen kloorikanava, joka toimii pH:n mukaan. Tutkijoiden mukaan kyseinen kanava osallistuu mahdollisesti ivermektiinin resistenssin taustalla, mutta asia vaatii lisää tutkimusta. (30) Myöskään tämä mekanismi päde todistetusti perimetriiniresistenssiin.

4 Tulokset ja pohdinta

4.1 Yleisesti

Syyhyn yleistyessä maailmalla ja meillä Suomessa sekä mahdollisen lääkeresistenssin kehittymisen myötä meidän tulee pohtia, onko meillä tarvetta tehdä muutoksia hoitokäytäntöihin. Edelleen on siis epäselvää mistä heikommista hoitovasteista johtuvat. Kuten aiemmin tässä tekstissä on todettu niin hoidon onnistumiseen vaikuttaa monta asiaa, kuten potilaan sitoutuminen hoitoon ja hoidon oikeanlainen toteutus, muut sairaudet/ulkoiset tekijät jotka voivat vaikuttaa hoidon onnistumiseen, mahdollinen syyhypunkin lääkeresistenssi ja niin edelleen.

4.2 Potilaan muut sairaudet tai ulkoiset tekijät

Kuten totesin aiemmin kohdassa 3.2, on korealaisessa tutkimuksessa (24) löydetty riskitekijöitä, jotka voivat vaikuttaa epäonnistuneeseen hoitoon ja resistenssin kehittymiseen. Tärkeimpänä esiin nousi potilaan rajoittunut liikkuminen sekä edeltävästi käytetty steroidivoide. Nämä olisi hyvä ottaa huomioon myös Suomessa. Tutkimuksessa oli pohdittu immobilisaation mekanismeita heikon hoitotuloksen taustalla. Esimerkiksi oli ajateltu, että perimetriinin levittäminen on todennäköisesti riittämätöntä, mikäli potilas ei kykene liikkumaan, jolloin osa kehosta jää siis hoitamatta. Lisäksi esimerkiksi kipsiä käyttävän potilaan osa ihosta on peitettynä ja jää siten ilman hoitoa ja perimetriini-hoito ei siksi onnistu. Koska syyhyä esiintyy paljon muun muassa vanhainkodeissa, missä on heikommin liikkuvia potilaita, tulee tämä ottaa huomioon syyhyn hoidossa kyseisissä paikoissa. Tällöin voisi pohtia, olisiko hoito parempi toteuttaa suun kautta systeemisesti vaikuttavalla ivermektiinillä, jolloin rajoittunut liikkuminen ei ole este onnistuneelle hoidolle. Edeltävästi käytettävää kortikosteroidivoideita voisi välttää sillä, että hoitavilla lääkäreillä olisi tieto ja kyky asettaa heti oikea diagnoosi. Voi olla, että kutinan kanssa vastaanotolle tuleva potilas on jo itse käyttänyt käsikauppana saatavaa hydrokortisonivoideita ja hoitava lääkäri saattaa päätyä väärään diagnoosiin ja kirjoittaa reseptin vahvemmassa steroidivoiteesta hoitokokeiluna. Ranskalaisessa tutkimuksessa (25) ei oltu hoidettu potilaita perimetriinillä, mikä on tällä hetkellä Suomessa

lähtökohtaisesti ensimmäinen hoitolinja. Kuitenkin osa tutkimuksen löydöksistä pätee myös Suomeen ja tulee ottaa huomioon meillä syyhyn hoidossa. Muun muassa hoitoa heikensi puuttuvat kirjalliset ohjeet, mikä ehkä osaltaan on johtanut siihen, että potilaat ovat ottaneet ivermektisiin ruokailun yhteydessä, vaikka lääke tulisi ottaa tyhjiin vatsaan, jotta sen teho voidaan varmistaa. Kyseinen hoitoa heikentävä tekijä on helposti korjattavissa meillä.

4.3 Heikko hoidon toteutus tai siihen sitoutuminen

Kuten ranskalaisessa tutkimuksessa (25) nousi esiin, on tärkeää, että potilas sitoutuu hoitoon ja toteuttaa sen ohjeistuksen mukaisesti. Esimerkiksi hoitotulosta heikensi riittämätön lääkkeetön hoito, muun muassa sohvatyynyt ja auton penkit olivat puhdistettu huonosti tai ei ollenkaan, mikä johti uudelleen infektoitumiseen. Myös muissa tutkimuksissa on todettu huonon hoitovasteen syyksi potilaan heikko hoidon toteutus (23). Kyseisessä tutkimuksessa kaikki syyhyypunkit kuolivat lopulta perimetriini-hoitoon in vitro olosuhteissa, joten päätelmänä oli, että potilaan voiteen käyttö oli ollut riittämätöntä.

4.4 Muut riskit epäonnistuneelle hoidolle

Heikentyneen hoitovasteen lisäksi syyhy on lisääntynyt määrällisesti ympäri maailmaa, myös Euroopassa. Lääketieteen kehittymisen myötä väestö ikääntyy entisestään ja ihmiset ovat sairaampia, esimerkiksi immunosuppressoituja potilaita on yhä enemmän ja enemmän. Nämä luovat hyvät mahdollisuudet syyhyn leviämiseen ja kyseiset potilaat kehittävät helpommin vakavamman muodon syyhystä, jolloin he ovat myös tartuttavampia. Myös koko ajan lisääntyvä maahanmuutto ja pakolaisuus todennäköisesti lisää syyhyn määrää Euroopassa. Ihmisiä saapuu korkeanriskin alueilta, eikä syyhytartuntaa välttämättä huomata ja hoideta maahanmuuttokeskuksissa. (21) Edellä olevat pohdinnat Saksan syyhyn lisääntyneeseen määrään pätevät varmasti myös Suomeen. Tämä on hyvä ottaa huomioon, mikäli syyhyä on määrällisesti enemmän liikkeellä, on myös mahdollista, että potilas saa onnistuneen hoidon jälkeen heti uuden tartunnan ja tämä voi näyttäytyä terveydenhuollon henkilökunnalle epäonnistuneena hoitona. Näin ollen on erityisen tärkeää, että syyhyn diagnoosiin päästäisiin heti ensimmäisellä terveydenhuollon kontaktinnilla. Tätä

tukisi yhteiset, tarkat diagnostiset kriteerit, jotka ovat hyvin ihotauteja hoitavien lääkäreiden tietoisuudessa. Vuonna 2020 IASC (“International Alliance for the Control of Scabies”) loi yhteiset kriteerit syyhyn diagnostiikalle (“Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies”). Tämä sisältää kolme eri diagnostiikan tasoa ja kahdeksan alakategoriaa. (4) Nämä kriteerit tulisi ottaa myös laajasti käyttöön meillä Suomessa ja tässä on tärkeässä roolissa lääketieteen opiskelijoiden ja lääkäreiden koulutus aiheesta.

Kuva 9. IACS:n diagnostiset kriteerit. Diagnoosi voidaan asettaa, mikäli yksi taso täyttyy (A, B tai C). (4)

<p>A. Confirmed scabies</p> <p>At least one of:</p> <p>A1: Mites, eggs or faeces on light microscopy of skin samples</p> <p>A2: Mites, eggs or faeces visualized on an individual using a high-powered imaging device</p> <p>A3: Mite visualized on an individual using dermoscopy</p> <p>B. Clinical scabies</p> <p>At least one of:</p> <p>B1: Scabies burrows</p> <p>B2: Typical lesions affecting male genitalia</p> <p>B3: Typical lesions in a typical distribution and two history features</p> <p>C. Suspected scabies</p> <p>One of:</p> <p>C1: Typical lesions in a typical distribution and one history feature</p> <p>C2: Atypical lesions or atypical distribution and two history features</p> <p>History features</p> <p>III: Itch</p> <p>III2: Positive contact history</p>

4.5 Riittääkö yksi lääke?

Viime vuosina on tehty tutkimuksia eri lääkkeiden tehosta syyhyn hoitoon. Esiin on noussut eriäviä mielipiteitä siitä, pitäisikö eri hoitoja yhdistää. Suotuisa esimerkki hoitojen yhdistämisestä saatiin yhdistämällä topikaalinen permetriini ja systeeminen ivermektini. Näin saavutettiin korkeampi paranemisprosentti, vähemmän hoidon jälkeistä kutinaa sekä vähemmän epäsuotuisia haittavaikutuksia. (31) Toisessa tutkimuksessa todettiin myönteisiä vaikutuksia

hoidon onnistumiseen yhdistämällä topikaalinen bentsyylibentsoaatti ja systeeminen ivermektiini niin, että voidetta levitettiin kerran ja systeemistä ivermektiiniä otettiin kahdesti. Tutkimuksessa todettiin tärkeimmäksi syyksi epäonnistuneelle hoidolle vain yhden lääkkeen käyttö ja näin kannustettiin kliinisessä käytössä yhdistämään kaksi eri hoitoa potilailla. (25) Kuitenkaan kaikki eivät suosittele yhdistämään kahta lääkettä, koska tämän tehosta ei ole vielä tarpeeksi tutkimusnäyttöä eikä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ole tutkittu tarpeeksi. Myös todettu kahden lääkkeen teho saattaa olla virheellinen tilanteessa, jossa ivermektiini oikeasti tehoaa ja peittää alleen vain epäonnistuneen permetriinin käytön, jolloin permetriinin käyttö on ollut turhaa. (21) Kahden lääkkeen yhteiskäyttöä vastaan puhuu myös lääkkeiden korkea hinta potilaalle. Aiemmin tekstissä on jo laskettu yhden syyhypotilaan hoidon hinnaksi n. 100-150e käytettäessä yhtä lääkettä, joko permetriiniä tai ivermektiiniä. Mikäli hoidot haluttaisiin yhdistää niin hoidon hinta käytännössä tuplaantuisi, mikäli varmasti johtaisi huonompaan hoitotulokseen sitä kautta, että potilaat eivät suorittaisi hoitoa loppuun asti ohjeiden mukaisesti. Toistaiseksi, koska riittävää tutkimustietoa ei ole saatavilla kahden lääkkeen yhdistelmähoidon selvästä paremmuudesta, en näe tarpeelliseksi Suomessa tämän toteutukselle kliinisessä työssä.

5 Johtopäätökset

5.1 Yleisesti

Tutkittuani resistenssistä tehtyä tutkimusta, on selvää, että jonkinlaista lääkeresistenssiä syyhyn hoidossa esiintyy. Kuitenkin edelleen isoin osa epäonnistuneista hoidoista johtuu muista syistä, kuin todetusta resistenssistä. En näe, että lisääntynyt resistenssi olisi vielä lähitulevaisuudessa ongelma meillä Suomessa, mutta meidän tulee panostaa hyvään hoitokomplianssiin ja terveydenhuollon ammattilaisten koulutukseen aiheesta, jotta olemassa olevat hoidot saadaan vietyä läpi onnistuneesti. Lisäksi meidän tulee perehtyä uusiin

mahdollisiin hoitoihin ja opetella näiden käyttöä hankalissa, mahdollisesti resistenteissa syyhyinfektioissa. En näe tarpeelliseksi muuttaa Suomen hoitolinjoja syyhyn suhteen nyt, mutta tämän tarpeellisuutta tulee harkita säännöllisin väliajoin, mikäli vaikeasti hoidettavat tapaukset yleistyisivät myös meillä.

5.2 Miten Suomessa voidaan varmistaa onnistunut hoito?

Lisääntyneet epäonnistuneet hoidot vaativat tarkkaa selvittelyä syistä, jotka ovat johtaneet hoidon epäonnistumiseen. Kuten jo aiemmin mainittu, syyhyn hoito vaatii potilailta sitoutumista ja tarkkaa hoito-ohjeiden noudattamista ja useimmissa epäonnistuneen hoidon tapauksissa on kyse ennemminkin huolimattomasti toteutetusta hoidosta kuin oikeasta lääkeresistenssistä. Espanjassa on tehty helppo potilasohje, jota seuraamalla, potilas todennäköisemmin onnistuu hoidon oikeassa toteutuksessa. Ohje sisältää sekä lääkkeellisen hoidon ohjeet perimetriinille ja ivermektiinille sekä ohjeet hyvän lääkkeettömän hoidon toteutukseen. Lomake toimii rasti ruutuun-periaatteella ja potilas seuraa ohjetta askel askeleelta. (32) Kyseinen lomake olisi hyvä ottaa käyttöön myös Suomessa ja liittää se osaksi syyhyn standardisoitua hoitopolkua. Näin voisimme todennäköisesti vähentää epäonnistuneita hoitoja, jotka johtuvat potilaasta. Hoitohenkilökunnan lisäksi apteekkareilla on tärkeä rooli oikeaoppisen hoidon ohjeistuksessa. Potilas ei välttämättä muista, mitä lääkärin vastaanotolla on keskusteltu, tämän riskiä vähentää itsessään jo alla olevan lomakkeen käyttöönotto, mutta myös toistettu ohjeistus hoitoon olisi hyvä apteekeissa potilaan hakiessa lääkettä.

Kuva 10. Potilaalle annettava ohjelomake (32)

• MEDICAL TREATMENT

TREATMENT WITH PERMETHRIN (TOPICAL)

- Cut nails before starting treatment
- Wash the whole body before applying cream
- Apply a layer of permethrin 5% cream over the whole dried body after a shower, from the neck to the feet (included). Also include the head in the case of breastfed.
- Pay close attention to areas with higher mite concentrations: between the fingers, the wrists, ankles, under the nails, between the buttocks, below the breastfed
- Do not wash hands after application
- The cream should act for at least 12 hours, and longer if so indicated by the physician
- In the morning, after a minimum 12 hours of treatment application, wash the whole body with abundant water and soap, preferably with cold or tepid water
- Use clean clothing afterwards
- Start individual treatment and treatment of close contacts and cohabitants at the same time (within 24 hours)
- Repeat the procedure when indicated by the physician (in general, after 1 week)

- TREATMENT WITH IVERMECTIN (ORAL)

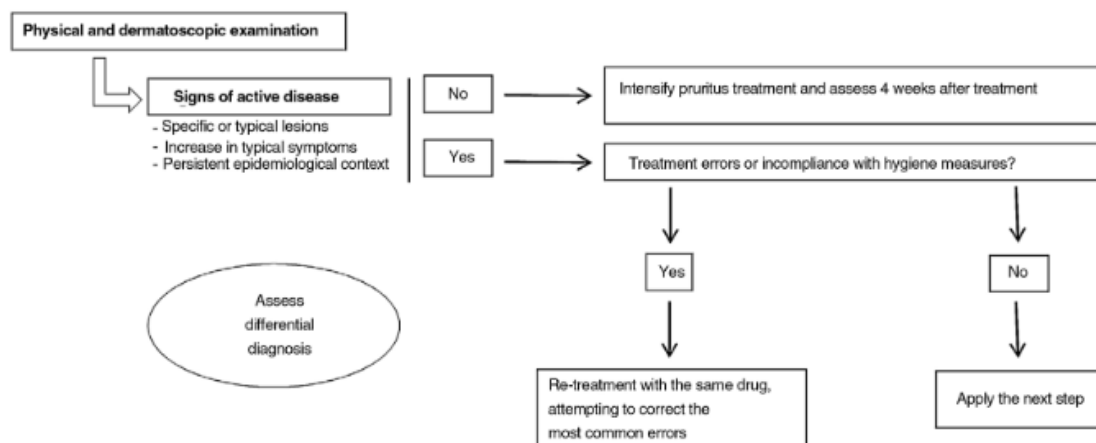
- Administer all prescribed tablets at the same time and after 2 hours fasting. Do not ingest any food in the 30 minutes after drug administration
- Start individual treatment and treatment of close contacts and cohabitants at the same time (within 24 hours)
- Repeat treatment when indicated by the physician

• HYGIENE AND BEHAVIORAL MEASURES

- Start on the same day that medical treatment starts
- Washable cloths or fabric: place in a washing machine with hot water, at least 10 minutes at 50°C, or use a dryer in a hot cycle for 20 minutes
- Nonwashable clothes or fabric (blankets and cushions, for example): place directly in a well-sealed plastic bag for at least 8 days and then air for 24 hours
- Hard surfaces in living space: routine cleaning and disinfecting with bleach or steam-cleaning systems in which steam temperatures above 120°C can be attained
- Do not share clothes or towels
- If you have a pet (in particular a dog), check whether it has any skin lesions and, if this is the case, consult a veterinarian
- Isolation until more than 24 hours after finishing treatment
- Persistent itching up to 4 weeks after finishing scabies treatment

Mikäli kunnolla toteutetusta hoidosta huolimatta potilaalla on edelleen viitteitä syyhyinfektiosta, tulisi suorittaa huolellinen ihon tutkiminen. Kutinaa voi esiintyä jopa neljä viikkoa sen jälkeen, kun hoito on onnistunut ja syyhy punkki hävitetty ihosta. (1) Huolellisessa inspektiolla voidaan selvittää, onko punkkeja vielä ihossa. Mikäli punkkeja ei löydy, tulee hoitaa kutinaa oireena, ei uusia syyhyhyn hoitoa.

Kuva 11. Hoidetun syyhyn jatko selvittelyt (32)



5.3 Vaihtoehdot tulevaisuudessa

Kuten olen aiemmin tässä tekstissä todennut ja kuten useissa tutkimuksissa on tullut ilmi, johtuu useimmiten epäonnistunut hoito muista asioista kuin syyhyypunkin lääkeresistenssistä. Kuitenkin resistenssin syntymiselle on löydetty ainakin neljä mahdollista mekanismia ja hoitovaihtoehtoja tulee miettiä, mikäli potilaalla todetaan resistentti syyhytartunta. Mahdollisuuksia olisi uusien lääkkeiden/luontaistuotteiden käyttö tai rokotuksen kehittäminen. (22)

Esimerkiksi lampaiden ja koirien syyhyn hoidossa käytetty moksidektiini voitaisiin laajentaa myös ihmisten syyhyn hoitoon. Moksidektiinin vaikutusmekanismi muistuttaa ivermektiniä, mutta se on paljon pidempivaikutteisempi. Näin ollen moksidektiiniä voisi riittää vain yksi annos, koska lääke vaikuttaa kehossa tarpeeksi pitkään ja näin ollen lääkkeen oton aikana vielä kuoriutumattomat syyhyypunkit hoituisivat myös. (33) Pitkän vaikutusajan vuoksi moksidektiini suojaa todennäköisesti potilaita myös välittömästi tapahtuvalta uusintainfektiolta. Lupaavaa näyttöä on myös hyönteismyrkkinä käytetystä spinosadista. Eräässä tutkimuksessa todettiin 0,9 % spinosadin olevan tehokas lääke syyhyn hoitoon ja Yhdysvalloissa se on hyväksytty lääke syyhyn hoitoon yli 4-vuotiailla. (34) Toinen Yhdysvalloissa hyväksytty uusi lääke syyhyä vastaan on krotamitoni. Voiteena käytettävä lääke levitetään koko vartalolle, kahtena peräkkäisenä päivänä. Lääkkeellä ei kuitenkaan ole todettu kovin suurta tehoa, joten sen ei tulisi olla

ensilinjan lääkkeenä. Sillä on kuitenkin hyvä vaikutus voimakkaaseen kutinaan ja on siksi yksi mahdollisista lääkkeistä syyhyn hoidossa. (35) Yksi uusista hoitovaihtoehdoista olisi syyhyn elinkiertoön vaikuttaminen. Fluazuroni vaikuttaa kuoriutumattomiin syyhypunkkeihin haitaten niiden kehitystä estämällä mm. syyhypunkkien ulkokuoren kehitystä. Pienessä tutkimuksessa todettiin, että yhdistämällä fluazuroni-hoito ivermektiniin, ei välttämättä tarvittaisi toista annosta ivermektiniä. (36) ja näin voitaisiin vähentää varsinaisten lääkkeiden käyttöä ja samalla vähentää mahdollisten resistenssien syntyä, kun punkit eivät altistu lääkkeelle yhtä paljoa. Uusien lääkkeiden lisäksi hoitovaihtoehtoja voitaisiin laajentaa myös luontaistuotteiden puolelle. Australiassa Royal Darwin Hospital:ssa käytetään *Melaleuca alternifolia* kasvin teepuuöljyä lisähoitona tavallisten hoitojen rinnalla. Kyseisessä sairaalassa toteutettiin pieni in vitro tutkimus teepuuöljyn tehosta syyhypunkkien kuolleisuuteen todeten, että hoito merkittävästi vähensi punkkien selviytymistä. (37)

Uusien lääkkeiden lisäksi on tarkasteltu jo käytössä olevien lääkkeiden käyttöä, annosmäärää, käytön pituutta tai lääkkeen antotiheyttä. Yhdysvalloissa on parhaillaan käynnissä tutkimus, jossa vertaillaan kahta eri annosta ivermektiniä, nykyistä hoitosuositusta 200 mikrog/kg vs. uutta korkeampaa annosta 400 mikrog/kg. Nähtäväksi jää, onko isommalla annoksella parempi hoitotulos. Mikäli tulokset puhuvat isomman annoksen puolesta, tulisi Suomessa pohtia tulisiko meidän päivittää omat hoitosuositukset niin että ottaisimme käyttöön isomman annoksen. (38) Saksassa on pohdittu toimenpiteitä lisääntyneen syyhyn hillitsemiseksi (21). Muun muassa permetriinin vaikutusaika tulisi aina olla 12 tuntia ja lisäksi hoidon jälkeen tulisi välttää ihokontaktia muiden kanssa 1,5 vuorokauden ajan. Tällä hetkellä eurooppalaisissa hoitosuosituksissa ohjeistetaan permetriinin vaikutusajaksi 8–12 h (1). Koska permetriinin oikeaoppinen käyttö vaatii potilaalta paljon, tulisi käyttää ensisijaisesti ivermektiniä, mikäli herää epäily, ettei potilas kykene suorittamaan hoitoa annettujen ohjeiden mukaisesti. Tai vaihtoehtoisesti, esimerkiksi vanhuksille, tulisi varmistaa apu voiteen levitykseen, jotta varmistetaan koko vartalon rasvaus lääkkeellä. (21)

Yksi syyhyn hoitotavoitteista on vähentää syyhyn esiintyvyyttä ylipäätään ja tässä on merkittävässä roolissa mahdollisen rokotteen kehittäminen. Kuten kirjoitin aiemmin, ei syyhyinfektion käynnistämää immuunipuolustusta vielä täysin ymmärretä ja tämä on osittain vielä esteenä toimivan rokotteen kehittämiseksi. Tutkimusta asiasta kuitenkin tehdään ja on mahdollista, että toimiva rokote saataisiin käyttöön tulevaisuudessa. (39)

Lähteet:

1. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1248-1253. doi: 10.1111/jdv.14351. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639722.
2. Arlian LG, Morgan MS. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future. *Parasit Vectors*. 2017 Jun 20;10(1):297. doi: 10.1186/s13071-017-2234-1. PMID: 28633664; PMCID: PMC5477759.
3. Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):717-25. doi: 10.1056/NEJMct0910329. PMID: 20181973.
4. Engelman D, Yoshizumi J, Hay RJ, Osti M, Micali G, Norton S, Walton S, Boralevi F, Bernigaud C, Bowen AC, Chang AY, Chosidow O, Estrada-Chavez G, Feldmeier H, Ishii N, Lacarrubba F, Mahé A, Maurer T, Mahdi MMA, Murdoch ME, Pariser D, Nair PA, Rehmus W, Romani L, Tilakaratne D, Tuicakau M, Walker SL, Wanat KA, Whitfeld MJ, Yotsu RR, Steer AC, Fuller LC. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. *Br J Dermatol*. 2020 Nov;183(5):808-820. doi: 10.1111/bjd.18943. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32034956; PMCID: PMC7687112.
5. Chosidow O. Clinical practices. Scabies. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1718-27. doi: 10.1056/NEJMcp052784. PMID: 16625010.
6. Engelman D, Cantey PT, Marks M, Solomon AW, Chang AY, Chosidow O, Enbiale W, Engels D, Hay RJ, Hendrickx D, Hotez PJ, Kaldor JM, Kama M, Mackenzie CD, McCarthy JS, Martin DL, Mengistu B, Maurer T, Negussu N, Romani L, Sokana O, Whitfeld MJ, Fuller LC, Steer AC. The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):81-92. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31136-5. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178154.
7. Tarbox M, Walker K, Tan M. Scabies. *JAMA*. 2018 Aug 14;320(6):612. doi: 10.1001/jama.2018.7480. PMID: 30120479.
8. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2015

- Aug;15(8):960-7. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00132-2. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26088526.
9. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 23;9(3):303. doi: 10.3390/vaccines9030303. PMID: 33807098; PMCID: PMC8005108.
 10. Arora P, Rudnicka L, Sar-Pomian M, Wollina U, Jafferany M, Lotti T, Sadoughifar R, Sitkowska Z, Goldust M. Scabies: A comprehensive review and current perspectives. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13746. doi: 10.1111/dth.13746. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32484302.
 11. Gazi U, Taylan-Ozkan A, Mumcuoglu KY. Immune mechanisms in human *Sarcoptes scabiei* (Acari: Sarcoptidae) infestations. *Parasite Immunol*. 2022 Jan;44(1-2):e12900. doi: 10.1111/pim.12900. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34923637.
 12. Kosmala A, Kowalczyk MJ, Żaba R. Dermoscopy, light microscopy, and real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of scabies. Preliminary results. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Aug;38(4):578-584. doi: 10.5114/ada.2020.94275. Epub 2020 Apr 7. PMID: 34658697; PMCID: PMC8501433.
 13. WHO Neglected tropical diseases, https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1, vuosilta 2009, 2013, 2017 ja 2020
 14. Bassi A, Mazzatenta C, Piccolo V. Diagnosis and management of pediatric scabies: Results from a survey on 317 Italian dermatologists. *Travel Med Infect Dis*. 2022 Nov-Dec;50:102461. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102461. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36116769.
 15. Rao MA, Raza N, Faheem M, Saleem MA. Comparison Of Efficacy Of Permethrin 5% Cream With Crotamiton 10% Cream In Patients With Scabies. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019 Apr-Jun;31(2):230-232. PMID: 31094122.
 16. Stromectol (ivermectin), SPC. Merck Co. Inc., 2009, lääkkeen pakkausselosteen tiedot
 17. Morrison EJ, Middleton J, Lanza S, Cowen JE, Hewitt K, Walker SL, Nicholls M, Rajan-Iyer J, Fletcher J, Cassell JA. Do we know how scabies

- outbreaks in residential and nursing care homes for the elderly should be managed? A systematic review of interventions using a novel approach to assess evidence quality. *Epidemiol Infect.* 2019 Aug 5;147:e250. doi: 10.1017/S0950268819001249. PMID: 31496448; PMCID: PMC6805746.
18. Velasco-Amador JP, Prados-Carmona A, Ruiz-Villaverde R. RF - Resistance to Permethrin in Scabies Treatment: Does It Really Exist? *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Dec 22:S0001-7310(22)01057-2. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2022.05.036. Epub ahead of print. PMID: 36567030.
19. Mazzatenta C, Piccolo V, Argenziano G, Bassi A. Is Scabies becoming less sensitive to permethrin therapy? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Sep;35(9):e607-e609. doi: 10.1111/jdv.17339. Epub 2021 May 28. PMID: 33974300.
20. Meyersburg D, Kaiser A, Bauer JW. 'Loss of efficacy of topical 5% permethrin for treating scabies: an Austrian single-center study'. *J Dermatolog Treat.* 2022 Mar;33(2):774-777. doi: 10.1080/09546634.2020.1774489. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32495666.
21. Sunderkötter C, Aebischer A, Neufeld M, Löser C, Kreuter A, Bialek R, Hamm H, Feldmeier H. Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Jan;17(1):15-23. doi: 10.1111/ddg.13706. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30480868.
22. Khalil S, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Scabies in the age of increasing drug resistance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Nov 30;11(11):e0005920. doi: 10.1371/journal.pntd.0005920. PMID: 29190303; PMCID: PMC5708620.
23. Yürekli A. Is there a really resistance to scabies treatment with permethrin? In vitro killing activity of permethrin on *Sarcoptes scabiei* from patients with resistant scabies. *Dermatol Ther.* 2022 Mar;35(3):e15260. doi: 10.1111/dth.15260. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34897912.
24. Lee SK, Kim JH, Kim MS, Lee UH. Risk factors for scabies treatment resistance: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jan;36(1):126-132. doi: 10.1111/jdv.17713. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34592030.

25. Aussy A, Houivet E, Hébert V, Colas-Cailleux H, Laaengh N, Richard C, Ouvry M, Boulard C, Léger S, Litrowski N, Benichou J, Joly P; investigators from the Normandy Association of Medical Education in Dermatology. Risk factors for treatment failure in scabies: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2019 Apr;180(4):888-893. doi: 10.1111/bjd.17348. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30376179.
26. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites: Scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):533-548. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.109. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31310840.
27. Pasay C, Arlian L, Morgan M, Vyszynski-Moher D, Rose A, Holt D, Walton S, McCarthy J. High-resolution melt analysis for the detection of a mutation associated with permethrin resistance in a population of scabies mites. *Med Vet Entomol*. 2008 Mar;22(1):82-8. doi: 10.1111/j.1365-2915.2008.00716.x. PMID: 18380658.
28. Mounsey KE, Pasay CJ, Arlian LG, Morgan MS, Holt DC, Currie BJ, Walton SF, McCarthy JS. Increased transcription of Glutathione S-transferases in acaricide exposed scabies mites. *Parasit Vectors*. 2010 May 18;3:43. doi: 10.1186/1756-3305-3-43. PMID: 20482766; PMCID: PMC2890653.
29. James CE, Davey MW. Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode *Caenorhabditis elegans*. *Int J Parasitol*. 2009 Jan;39(2):213-20. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.06.009. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18708066.
30. Mounsey KE, Dent JA, Holt DC, McCarthy J, Currie BJ, Walton SF. Molecular characterisation of a pH-gated chloride channel from *Sarcoptes scabiei*. *Invert Neurosci*. 2007 Sep;7(3):149-56. doi: 10.1007/s10158-007-0050-6. Epub 2007 Jun 30. PMID: 17602250.
31. Kunlawat Thadanipon, Thunyarat Anothaisintawee, Sasivimol Rattanasiri, Ammarin Thakkinstian, John Attia, Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 80, Issue 5, 2019, Pages 1435-1444, ISSN 0190-9622
32. Lluch-Galcerá JJ, Carrascosa JM, Boada A. Epidemic Scabies: New Treatment Challenges in an Ancient Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2023

- Feb;114(2):132-140. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2022.07.017. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35963332.
33. Bernigaud C, Fang F, Fischer K, Lespine A, Aho LS, Dreau D, Kelly A, Sutra JF, Moreau F, Lilin T, Botterel F, Guillot J, Chosidow O. Preclinical Study of Single-Dose Moxidectin, a New Oral Treatment for Scabies: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Compared to Two-Dose Ivermectin in a Porcine Model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Oct 12;10(10):e0005030. doi: 10.1371/journal.pntd.0005030. PMID: 27732588; PMCID: PMC5061321.
 34. Jeffrey C. Seiler, Richard C. Keech, Julie L. Aker, William Miller, Christopher Belcher, Kerry W. Mettert, Spinosad at 0.9% in the treatment of scabies: Efficacy results from 2 multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled studies, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 86, Issue 1, 2022, Pages 97-103, ISSN 0190-9622
 35. David W. Martell, Benjamin N. Lockshin, 44 - Topical Antiparasitic Agents, Editor(s): Stephen E. Wolverson, *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy (Fourth Edition)*, Elsevier, 2021, Pages 504-510.e1, ISBN 9780323612111
 36. Pasay C, Rothwell J, Mounsey K, Kelly A, Hutchinson B, Miezler A, McCarthy J. An exploratory study to assess the activity of the acarine growth inhibitor, fluazuron, against *Sarcoptes scabiei* infestation in pigs. *Parasit Vectors*. 2012 Feb 16;5:40. doi: 10.1186/1756-3305-5-40. PMID: 22336283; PMCID: PMC3298804.
 37. Walton SF, McKinnon M, Pizzutto S, Dougall A, Williams E, Currie BJ. Acaricidal activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: in vitro sensitivity of *Sarcoptes scabiei* var *hominis* to terpinen-4-ol. *Arch Dermatol*. 2004 May;140(5):563-6. doi: 10.1001/archderm.140.5.563. PMID: 15148100.
 38. Efficacy study between two different dosages of an antiparasitic in patients with crusted scabies, *ClinicalTrials.gov*.
 39. Liu X, Walton S, Mounsey K. Vaccine against scabies: necessity and possibility. *Parasitology*. 2014 May;141(6):725-32. doi: 10.1017/S0031182013002047. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24476932.