

# **VIERITESTAUS LASTEN HENGITYSTIEINFEKTIOISSA: SYSTEMAATTINEN KATSAUS**

Miettinen, Natalia  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
3.4.2020  
Tapiainen Terhi, dos., las. el.  
Mattila Suvu, LL, las. eval.

TIIVISTELMÄ

Miettinen, Natalia Vieritestaus lasten hengitystieinfektioissa:  
systemaattinen katsaus  
Syventävien opintojen tutkielma: 24 sivua, 0 liitettä

---

Lasten hengitystieinfektiot aiheuttavat paljon päivystyskäyntejä. Lapsilla hengitystievirukset ovat yleisiä taudinaiheuttajia. Diagnostiikan epävarmuus ja vakavan bakteeri-infektion pelko voi kuitenkin johtaa tarpeettoman antibioottikuurin määräämiseen. Turhat antibioottikuurit ovat ongelmallisia sekä yksilötasolla että väestötasolla. Antibiootti voi vaikuttaa lapsen suoliston normaaliflooraan haitallisesti ja lisätä antibioottiresistenssiä. Laboratoriotekniikka on kehittynyt paljon viime vuosina ja mahdollistaa jopa hengitystievirusten monitestauksen (ns. multiplex PCR) vieritestauksena päivystyspisteissä. Jos laboratoriotuloksen tulos olisi lääkärin käytettävissä jo lasta tutkittaessa ja hoitopäätöksiä tehtäessä, siitä voisi olla merkittävää hyötyä erotusdiagnostiikassa.

Teimme systemaattisen kirjallisuuskatsauksen hengitystievirusten vieridiagnostiikan hyödyistä äkillisesti sairailta lapsipotilailta. Hakusanoilla ”point-of-care testing” ja ”respiratory” PubMed-tietokannasta löytyi yhteensä 512 mahdollista julkaisua aiheesta. Kaikki työt arvioitiin otsikon perusteella. Seulonnan jälkeen 103 artikkelia arvioitiin abstraktin tai koko artikkelin perusteella, joista valittiin kahdeksan satunnaistettua kliinistä koetta systemaattisen katsaukseen. Lisäksi tehtiin täydentävä haku hakusanoilla ”rapid diagnostic” ja ”respiratory pathogen”, jolloin löydettiin vielä 6 kliinistä koetta.

Yhteensä 14 vieritestauksista lapsilla käsittelevistä artikkeleista kuusi käsitteli CRP käyttöä päivystyspisteissä ja kahdeksan hengitystievirustestausta. Hengitysvirustyöt käsittelivät yhtä työtä lukuun ottamatta influenssan pikatestausta. Yhteensä viidessä työssä todettiin vieritestauksen vähentävän antibioottihoitoja. Lisähyötyjä olivat muiden laboratoriotutkimusten määrän väheneminen testatuilla. Vain yhdessä tutkimuksessa oli huomioitu muitakin hengitystieinfektioiden patogeeneja. Myös CRP:n käyttö vieritestinä vähensi antibioottien määräämistä.

Influenssatestauksen hyödyllisyydestä lapsipotilailta on vahva tutkimusnäyttö, joka puoltaa testauksen käyttämistä. Tärkeimmät havaitut hyödyt olivat tarpeettomien antibioottihoitojen väheneminen ja muiden laboratoriotutkimusten väheneminen. Uusia hengitystiepatogeenien monitestausmenetelmiä (multiplex-PCR) ei vielä ole tutkittu korkealaatuisissa tutkimusasetelmissä.

Avainsanat: hengitystieinfektio, lapset, vieritestaus

## SISÄLLYSLUETTELO

<b>SISÄLLYSLUETTELO</b> .....	3
LYHENNELUETTELO .....	4
1. JOHDANTO .....	5
1.1. Yleistä diagnostiikasta .....	5
1.2. Antibiootit hengitystieinfektioiden hoidossa .....	5
1.3. Diagnostiikkamenetelmät lääkärin päätöksen tukena .....	6
1.4. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimusongelma .....	7
2. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	8
3. TULOKSET .....	8
3.1. Tutkimushaun tulokset .....	8
3.2. Löydetyt satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset .....	9
3.3. Satunnaistetut tutkimukset CRP:n käytöstä vieritestauksessa .....	9
3.4. Satunnaistetut tutkimukset hengitystiepatogeenien vieritestauksesta .....	12
3.4.1. Antibioottien määrääminen .....	13
3.4.2. Sairaalaan otto .....	14
3.4.3. Päivystyskäynnin kesto .....	14
3.4.4. Lisätutkimukset .....	14
4. POHDINTA .....	15
4.1. CRP vieritestin vaikutuksesta antibioottien määräämiseen .....	15
4.2. Hengitystieinfektiopatogeenien vieritestauksen merkitys .....	16
4.3. Loppuyhteenveto .....	18
LÄHDELUETTELO .....	22
KIITOKSET .....	24

## LYHENNELUETTELO

AB	antibiotic = antibiootit (taulukoissa)
ALMANACH	electronic algorithm delivered from IMCI = IMCI:n sähköinen algoritmi, diagnostinen työkalu
CRP	C-reactive protein = C-reaktiivinen proteiini
IMCI	integrated management of childhood Illness = YK:n ja WHO:n systemaattinen lähestymistapa lasten terveyteen
PCR	polymerase chain reaction = polymeerasiketjureaktio nukleiinihappomonistus
POCT	point of care testing = vieritestaus
RADT	rapid streptococcal A antigen detection test = streptokokki A:n antigeeni pikatesti
RCT	randomized controlled trial = satunnaistettu kliininen koe
RSV	respiratory syncytial virus = RS-virus

## **1. JOHDANTO**

Hengitystieinfektiot ovat merkittävä paitsi sairastavuutta, myös komplikaatioita, hoitoa ja sairauspoissaoloja aiheuttava tekijä. Hengitystieinfektiot vaihtelevat itsekseen parantuvasta nuhakuumeesta, aina vakavaan sairaalahoitoa vaativaan keuhkokuumeeseen. Infektiota aiheuttavat useat eri virukset ja bakteerit, sekä itsenäisesti, että sekainfektioina.

Alahengitystieinfektioita ovat laryngiitti, bronkiitti, bronkioliitti ja pneumonia. Virukset aiheuttavat kaiken tyyppisiä alahengitystieinfektiota, bakteerit tyypillisesti pneumonioita. RS-virus ja rinovirus ovat tärkeimpiä lasten alahengitysteiden tautia aiheuttavia viruksia ja pneumokokki (*Streptococcus pneumoniae*) on tärkein lasten keuhkokuumetta aiheuttava bakteeri (Michelow ym. 2004, Juven ym. 2000).

### **1.1. Yleistä diagnostiikasta**

Hengitystieinfektioiden diagnostiikka on haastavaa, oireet eivät ole spesifejä taudin aiheuttajalle, tai edes sille, onko kyseessä viruksen vai bakteerin aiheuttama sairaus. Varsinkin lapsilla hengitystieinfektion taudinkuvaan liittyy tavallisesti kuume. Muita oireita, joita voi esiintyä ovat kurkkukipu, nuha, tukkoinen nenä, lihaskivut, väsymys ja hengitysvaikeudet. Hengitystieinfektiot näkyvät käynteinä niin perusterveydenhuollossa kuin erikoissairaanhoidossakin. Yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan jopa lähes puolet alle 7-vuotiaiden päivystyskäynneistä johtuu akuuteista hengitystieinfektioista (Bourgeois ym. 2006).

### **1.2. Antibiootit hengitystieinfektioiden hoidossa**

Varsinkin lapsilla virus on hengitystieinfektion tavallisempi aiheuttaja, kuitenkin antibiootteja määrätään edelleen liian usein. Britanniassa tehdyn tutkimuksen mukaan akuuttiin ylähengitystieinfektioon määrättiin antibiootteja, koska lääkärit olivat epävarmoja diagnoosista ja lapsen sairauden vakavuudesta (Horwood ym. 2016). Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa puolestaan nielutulehdusta sairastavista lapsista 60 % määrättiin antibioottihoito, vaikka vain noin 37 % nielutulehduksista on bakteerien aiheuttamia (Dooling ym. 2014).

Antibioottien harkitsematon käyttö lisää antibioottiresistenssiä. Resistenttien kantojen synty on suurinta silloin, kun antibiootteja käytetään eniten (Bell ym. 2014). Eri maiden mikrobilääkkeiden käytössä on suuria eroja, mikrobilääkeresistenssi on kuitenkin maailmanlaajuinen ongelma ja se vaarantaa monien parannettavissa olevien infektioiden tehokkaan lääkehoidon (Seiskari 2018). Jotta antibioottiresistenssin kehittymistä voidaan hidastaa, on mikrobilääkkeiden asianmukaiseen käyttöön kiinnitettävä huomiota. Tärkeimmät käytön periaatteet sisältävät sen, että antibioottien aloittaminen perustuu työdiagnoosiin hoidettavasta taudista ja käyttöä tulee välttää, jos on näyttöä vain virusinfektiosta tai bakteerin aiheuttamasta, itsestään rajoittuvasta infektiosta (Rintala ym. 2018).

### **1.3. Diagnostiikkamenetelmät lääkärin päätöksen tukena**

Influenssa on tärkeä hengitystieinfektio ja sen esiintyminen on runsainta influenssakauden aikana, joka sijoittuu talvikuukausiin. Epidemioiden aikana taudin tarttuvuus on suurin lasten keskuudessa ja lapsilla onkin keskeinen rooli influenssan levittämisessä (Peltola ym. 2005). Vaikka aikuisilla kuumeen ja yskän yhtäaikainen esiintyminen influenssaepidemian aikana näyttää lisäävän influenssan todennäköisyyttä, ei vastaavaa oirespesifisyyttä ollut havaittavissa lapsilla. Varsinkin alle 5-vuotiailla lapsilla, joilla oli influenssaoireiden tyyppisiä oireita, oli infektion aiheuttaja jopa hieman useammin RS-virus kuin influenssavirus influenssan diagnostiikkaa tutkivassa tutkimuksessa (Peltola ym. 2005).

Suomessa yleisesti käytetty menetelmä vähentää hengitystieinfektioiden hoitoon käytettäviä antibioottikuureja on käyttää päätöksen tukena potilaan kliinisen tilan lisäksi CRP:n määrittäystä. CRP:n käytön on näytetty vähentävän mm yskän hoidoksi määrättyjä antibioottikuureja (Horwood ym. 2016). Karkeasti korkea CRP arvo viittaa bakteerietiologiaan ja matala CRP vastaavasti viruksen aiheuttamaan tautiin. Mikä sitten on se CRP-arvo, jonka jälkeen bakteerietiologia on todennäköinen? Tähän kysymykseen ei ole yksiselitteistä vastausta. Suomalaisessa tutkimuksessa on päädytty siihen, ettei mitään absoluuttista arvoa voida määrittää, mutta CRP 40 mg/l vaikuttaa paremmin soveltuvalta kuin 20 mg/l tai 80 mg/l, joihin sitä tutkimuksessa verrattiin (Korpi ja Kröger, 1992). Toki CRP:n käytössä pitää huomioida se, että adenovirus suurentaa CRP arvoa ja toisaalta vakavassakin bakteeri-infektiossa varsinkin infektion alkuvaiheessa CRP arvo voi olla matala. Potilaan yleistila on aina huomioitava työdiagnoosia ja hoitopäätöksiä tehtäessä.

Virusten nukleiinihappojen osoittaminen PCR teknologiaa käyttäen on nopeasti yleistynyt virusdiagnoosiin tekeissä laboratorioissa. PCR tekniikka on perinteisiin menetelmiin verrattuna nopea sekä omaa suuren herkkyyden ja tarkkuuden. Lisäksi merkittävä osa hengitystie- ja keskushermostoinfektioiden aiheuttajista voidaan diagnosoida nopeasti monianalyttisen PCR-testin avulla (Vuorinen & Peltola 2016).

Laboratoriotestauksen lisäksi nukleiinihappojen osoittaminen PCR-tekniikalla on siirtynyt myös vieritestauksen käyttöön, joka on nopeutensa ansiosta kiinnostava testausmenetelmä erityisesti päivystyksiin ja muihin nopeaa diagnoosiin edellyttäviin tilanteisiin. Lasten hengitystieinfektioiden osalta vieritestaus jo käytössä olevan pika-CRP:n lisäksi tarkoittaa hengitystieinfektio patogeenien tunnistamista. PCR menetelmällä, jonka avulla voidaan tunnistaa useiden virusten nukleiinihappoja yhdestä näytteestä samanaikaisesti. Testien käytön kustannusvaikuttavuus ja kliininen hyöty ovat kuitenkin toistaiseksi epäselviä.

#### **1.4. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimusongelma**

Tutkimuskysymys on miten tätä diagnoosiin voisi helpottaa ja sujuvoittaa niin, että antibioottikuurit kohdistuisivat sinne, missä niille on tarvetta ja terveydenhuollon resurssien käyttö olisi järkevää.

Laboratoriotestaus menetelmien kehittyminen on luonut uusia mahdollisuuksia testata samasta näytteestä useita patogeenejä samanaikaisesti ja tämän lisäksi testien toteuttaminen vieritestinä, jolloin tulokset saadaan nopeasti, on myös enenevässä määrin mahdollista. Tulosten ollessa saatavilla jo potilasta tutkittaessa ja hoitopäätöksiä tehtäessä voisi tuoda kliinistä hyötyä helpottamalla diagnoosiin. Testitulokset voisivat kertoa, onko taudin aiheuttaja virus vai bakteeri ja ohjata näin annettavaa hoitoa vähentäen turhia antibioottikuureja ja mahdollistaen antiviraalisen lääkkeen käytön silloin kun siitä on apua.

Toisaalta testilaitteet ovat arvokkaita, vaativat mahdollisesti henkilökunnalta jonkinasteista perehtymistä tai koulutusta niiden käyttöön ja tietysti myös niiden käyttö vie henkilökunnan resursseja. Kysymys kuuluu, onko tämä panostus kannattavaa, onko vieritestauksen toteutuksesta todella kliinistä hyötyä ja kuinka tämä hyöty suhtautuu mahdollisiin panostuksiin? Tärkein kliininen hyöty koskisi varmasti yllä mainittua

diagnostiikan helpottumista ja sitä kautta mikrobilääkkeiden kohdennetumpaa käyttöä ja antibioottiresistenssin kehittymisen hidastumista. Aihealueesta tehdyssä Cochrane kirjallisuuskatsauksessa on linjattu, että 25 % prosentin väheneminen antibioottihoitojen määräämisessä on kliinisesti merkittävä (Doan ym. 2014). Tämän tutkimuksen tarkoitus on systemaattisen kirjallisuuskatsauksen muodossa, luoda läpileikkaus siihen minkälaisia tutkimuksia on tehty vieritestauksen käytöstä lasten hengitystieinfektioiden diagnostiikassa ja minkälaisia tuloksia niistä on saatu.

## **2. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

Tutkimusta varten haettiin Pubmed-tietokannasta lasten hengitystieinfektioiden vieritestausta käsitteleviä artikkeleita. Hakusanoina käytetään termejä ”point of care testing” AND ”respiratory”. Löydetyt artikkelit käytiin aluksi läpi otsikon ja/tai tiivistelmän tasolla ja jaoteltiin ne karkeasti näiden tietojen perusteella sen mukaan, oliko niissä kyse hengitystieinfektioiden vieritestauksesta ja koskiko tutkimus lapsia. Oikean aihealueen satunnaistettuihin tutkimuksiin perehdyttiin tarkasti.

## **3. TULOKSET**

Tutkimusta varten tehtiin 14.1.2020 haku Pubmed:istä käyttäen hakusanoja ”point of care testing” AND ”respiratory”. Tuloksena saatiin 512 artikkelia (Kuva 1). Kyseiset artikkelit jaoteltiin otsikon ja/tai tiivistelmän perusteella sen mukaan onko niissä todella kyse hengitystieinfektioiden vieritestauksesta ja koskeeko tutkimus lapsia vai ainoastaan aikuisia.

### **3.1. Tutkimushaun tulokset**

Otsikon ja tiivistelmän perusteella voitiin suoraan kategorisoida 45 vain aikuisia käsittelevää, 305 muuta aihetta kuin hengitystieinfektion vieridiagnostiikkaa koskevaa tutkimusta sekä kolme ei englannin kielistä, jotka suljettiin tarkastelun ulkopuolelle. Lopuista 159 tutkimuksista hankittiin koko tutkimus pdf-muodossa, joko yliopiston tiedonhaun tietokantojen kautta tai tarvittaessa lääketieteellisen kirjaston etälainaamon



kautta. Koko tutkimusten tarkastelussa löytyi 34 vain aikuisia ja 22 neutraalia tutkimusta, jossa ei otettu kantaa testattavaan populaatioon vaan kyseessä oli testimenetelmien validoiminen. Myös nämä tutkimukset suljettiin tarkastelun ulkopuolelle. Joissakin tutkimuksissa tutkittavat oli rajattu 13-15 vuotiaista ylöspäin, ja nämä tutkimukset luokiteltiin vain aikuisia koskeviksi, koska teini-ikäiset vastaavat paremmin aikuisia kuin lapsia. Useissa tällaisissa tutkimuksissa tutkittavien keski-ikä saattoi olla jopa yli 50 vuotta, joten teini-ikäiset edustivat silloin myös vähemmistöä tutkittavista. Tutkimushaun kulku ja dokumenttien jakautuminen eri kategorioihin on esitetty oheisessa vuokaaviossa kuviossa 1.

Jäljelle jääneisiin 103 tutkimukseen, jotka kohdistuivat lasten hengitystieinfektioiden vieritutkimuksiin, tutustuttiin tarkemmin. Tutkimukset jaoteltiin tutkimustyyppin mukaan ja kahdeksaan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen keskityttiin tässä työssä.

### **3.2. Löydetyt satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset**

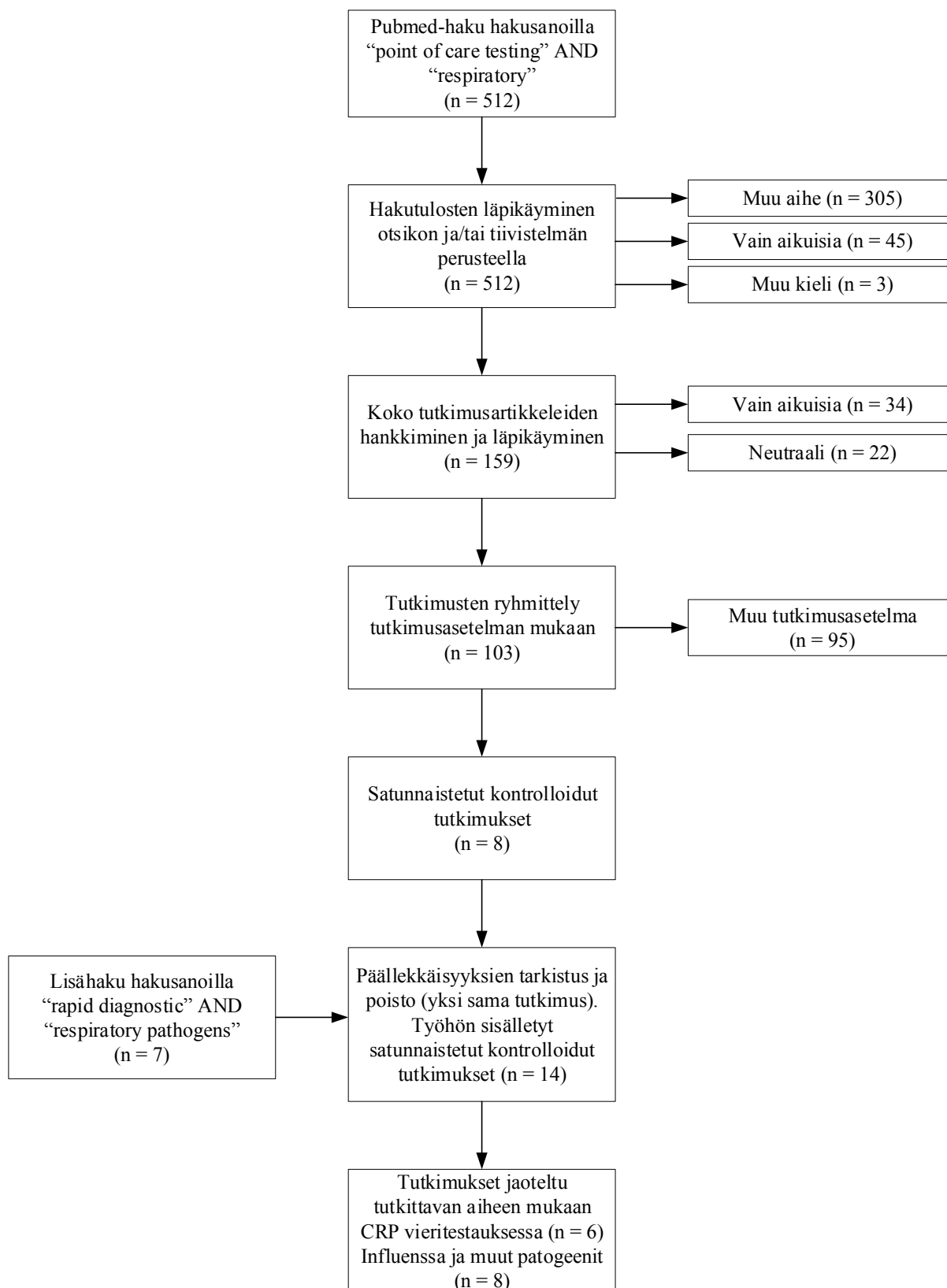
Kyseisillä hakusanoilla löytyi vain kaksi influenssaa koskevaa työtä ja sen lisäksi suurin osa satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia koski CRP:n käyttöä vieridiagnostiikassa. Koska etukäteen oli tiedossa, että influenssaa koskien on tehty muitakin satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, täydennettiin hakua Pubmed:istä vielä hakusanoilla ”rapid diagnostic” AND ”respiratory pathogens”.

### **3.3. Satunnaistetut tutkimukset CRP:n käytöstä vieritestauksessa**

Satunnaistettuja tutkimuksia CRP:n käytöstä vieridiagnostiikassa löytyi 6 kpl ja kaikki tutkimukset ovat 2010-luvulta (Taulukko 1).

Eri tutkimusten tutkimusasetelmat erosivat jonkin verran toisistaan. Useimmissa tutkimuksissa sisäänottokriteerinä oli kuume ja toisaalta monia kroonisia sairauksia sairastavat tai hyvin vakavasti sairaat yleensä suljettiin tutkimusten ulkopuolelle. Tutkittavien määrässä, iässä ja tutkimuksen sijainnissa oli eroja. Kaksi tutkimuksista oli toteutettu selvästi vähemmän kehittyneissä olosuhteissa, toinen Vietnamsissa ja toinen Tansaniassa, loput taas länsimaissa. Lisäksi Tansaniassa toteutetussa tutkimuksessa verrattiin oikeastaan kahta eri älypuhelinsovellusta, joita voidaan käyttää apuna potilaan

diagnostiikassa (Keitel ym. 2017). Vieritestaus ja CRP:n käyttö sen osana oli vain osa sovellusta. Yhteistä kaikille tutkimuksille kuitenkin oli, että kaikissa yhtenä muuttujana oli antibioottihoito.



Kuva 1: Vuokaavio Pubmed:istä tehdystä hausta, sekä hakutulosten jakautumisesta eri luokkiin.

Joissain tutkimuksissa annettiin ohjeistusta CRP:n arvojen tulkinnasta, kuinka niihin pitäisi suhtautua suhteessa antibioottien määräämiseen. Esimerkiksi voitiin sanoa, että 20 mg/L pienemmillä arvoilla ei tulisi määrätä antibioottihoitoa tai vastaavasti, että 80 mg/L isommilla CRP arvoilla vakavan infektion todennäköisyys on merkittävä (Van den Bruel ym. 2016). Osa tutkimuksista taas ei antanut minkäänlaisia ohjeistusta, kuinka hyödyntää CRP arvoja hoitopäätöksiä tehdessä. Altinerin tutkimus on oikeammin vasta suunnitelma tutkimusasetelmasta, eikä sisällä minkäänlaisia tuloksia. Koska suunnitelma on jo vuodelta 2012 yritin vielä erikseen hakea tutkimusraporttia, mutta en löytynyt mitään julkaisua tuloksista (Altiner A ym. 2012).

Kahdessa tutkimuksessa havaittiin PCR vieritestatussa ryhmässä tilastollisesti merkitsevä vähentyminen antibioottien määräämisessä verrattuna kontrolliryhmiin (64 % vs. 78 %  $p < 0.001$  ja 11.5 % vs. 29.7%  $p < 0.001$ ) (Do ym. 2016 ja Keitel ym. 2017). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa havaittiin, että 10 vrk seurannassa vieritestatulle CRP ryhmällä määrättiin tilastollisesti merkitsevästi vähemmän antibiootteja (Van den Bruel ym. 2016). Muidenkin tutkimusten trendi näytti olevan, että vieritestatussa ryhmässä oli vähemmän antibioottien käyttöä kuin kontrolliryhmässä, ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

### **3.4. Satunnaistetut tutkimukset hengitystiepatogeenien vieritestauksesta**

Yhteensä kahdeksan tutkimusta käsitteli hengitystievirusten vieritestausta (Taulukko 2). Ainoastaan täydentävällä haulla löytyneet tutkimukset on merkitty tähdellä (\*). Tutkimusten avainkohdat on koottu taulukkoon 2, jossa tutkimukset on esitetty kronologisessa järjestyksessä.

Näissäkin tutkimuksissa tutkimusasetelman vaihtelivat tutkimuksen mukaan. Kaikissa tutkimuksissa sisäänottokriteerinä oli akuutit hengitystieoireet tai influenssan kaltaiset oireita, useimmiten kuume oli mainittu. Kuumeen raja kuitenkin vaihteli tutkimusten välillä. Alimmillaan riitti 37.8 C (Ozkaya ym. 2009), toisessa tutkimuksessa haluttiin yli 39 C (Abanses ym. 2006). Lisäksi muita vaadittavia oireita tai vastaavasti sairauksia tai muita ehtoja, joilla jäi tutkimuksen ulkopuolelle, lueteltiin vaihtelevasti. Viisi tutkimusta kahdeksasta oli tehty USA:ssa, kolme muuta Kanadassa, Turkissa ja Italiassa.

Tutkimuspaikka oli (lasten)päivystys ja tutkimukset olivat satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia kahta poikkeusta lukuun ottamatta, joista toisessa satunnaistaminen oli henkilökunnan sitoutumattomuuden takia jäänyt toteutumatta ja toinen oli alun perinkin tapausverrokki tutkimus. Kaikki tutkimukset testasivat influenssaa, jonka lisäksi yhdessä tutkimuksessa oli myös adenovirus, parainfluenssavirukset 1, 2, 3 ja RSV tutkimuksen kohteena (Doan ym. 2009).

Tutkimusten pää- ja toissijaiset vastemuuttujan vaihtelivat jonkin verran, mutta kaikissa tutkimuksissa tarkasteltiin antibiootin määräämistä sekä potilaille tehtäviä muita diagnostisia tutkimuksia. Lisäksi osassa tutkimuksista oli erilaisia aikaan ja rahaan liittyviä vastemuuttujia kuten päivystyskäynnin kustannukset, päivystyskäynnin pituus tai sijoituspäätökseen kulunut aika. Antiviraalisten lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin myös muutamassa tutkimuksessa.

Taulukossa 2 esitetään vieritettiin kulunut aika sekä tapa/paikka jossa testaus toteutettiin. Kaikista tutkimuksista näitä vieritestille joksikin oleellisia tietoja ei kuitenkaan löytynyt. Useimmissa tutkimuksissa testaja oli hoitohenkilökunta ja testin tulokset olivat lääkärin käytettävissä vastaanoton aikaan. Joissain tapauksissa kyseessä ei kuitenkaan ollut todellinen vieritesti, koska vastauksen saamiseen kului keskiarvoisesti jopa 2 tuntia aikaa ja testi vietiin laboratorioon tutkittavaksi (Doan ym. 2009). Aika monesta tutkimuksesta ei löytänyt tietoa siitä, kuinka kauan testituloksen saaminen kesti.

#### ***3.4.1. Antibioottien määrääminen***

Useimmissa tapauksissa hengitystiepatogeenien vieritetausta näytti vähentävän antibioottien määräämistä. Tilastollisesti merkitsevä ero todettiin kuitenkin vain kahdessa tutkimuksessa (Bonner ym. 2003, Esposito ym. 2003). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa (Doan ym. 2009) 7 vrk sisällä tapahtuvilla uusintakäynneillä lääkärin määrättiin vähemmän antibiootteja, mutta päivystyskäynnin aikaisella antibiootin aloittamisella ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kolmen työn johtopäätös oli, että vieritetauksella ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta antibiootin määräämiseen (Albaneses ym. 2006, Poehling ym. 2006 ja Schechter-Perkins ym. 2019). Iyer kirjasi johtopäätelmiksi, että influenssa positiivisilla oli vähemmän antibioottien määräämistä kuin negatiivisilla, mutta vieritetausta ei tuonut lisähyötyä normaaliin influenssa testaamiseen nähden (Iyer ym. 2006). Lisäksi yhdessä

työssä sanottiin, että influenssapikatestatuilla oli vähemmän antibiootteja kuin kontrolliryhmällä, samaan aikaan tutkimuksen kontrolliryhmä oli muodostettu vain antibioottihoidon saaneista, joten tulos ei ole suoraan vertailukelpoinen muihin tutkimuksiin (Ozkaya ym. 2009).

### **3.4.2. Sairaalaan otto**

Kolmessa tutkimuksessa oli muuttujana sairaalaa ottaminen. Espositon tutkimuksessa näkyi vaikutelma, että vieritestissä positiivisen tuloksen saaneilla oli pienempi todennäköisyys tulla otetuiksi sairaalaan kuin negatiivisilla tai testaamattomilla 0% vs. 4.6 % vs. 5.8 %;  $p = 0.240$  ja  $p = 0.154$ . Tulos ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä (Esposito ym. 2003).

Kahdessa muussa tutkimuksessa vieritestatuissa hieman useampi päätyi sairaalaan kuin kontrolliryhmästä 1.4 % vs. 1.1% (Abanses ym. 2006) ja 11.6 % vs. 10.4 % (Iyer ym. 2006). Lisäksi Iyer sai tulokseksi, että influenssa positiivisista tilastollisesti merkitsevästi harvempi otettiin osastolle kuin influenssa negatiivisista, mutta tässä ei ollut eroa oliko kyseessä vieritesti vai normaali influenssa testi.

### **3.4.3. Päivystyskäynnin kesto**

Päivystyskäynnin kesto oli muuttujana neljässä tutkimuksessa. Kahdessa tutkimuksessa vieritestatuilla influenssa positiivisilla oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi päivystyskäynnin pituus (25 min vs. 49 min  $p < 0.001$  ja 156 min vs. 195 min 95% LV 19-60) (Bonner ym. 2003 ja Albaneses ym. 2006). Kahdessa muussa tutkimuksessa vieritestattujen influenssa positiivisten käynnit olivat myös jonkin verran lyhyempiä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Iyer ym. 2006 ja Doan ym. 2009).

### **3.4.4. Lisätutkimukset**

Kuudessa tutkimuksessa lisätutkimukset olivat tarkastelun kohteena. Laboratoriokokeiden osalta kolme tutkimusta raportoi tuloksen, että vieritestatuilla oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän laboratoriokokeita (Bonner ym. 2003, Esposito ym. 2003 ja Albaneses ym. 2006). Loput kolme päätyivät tulokseen, että vaikka vähenemää vaikutti

vieritestatulla ryhmällä olevan ei se ollut tilastollisesti merkitsevää (Iyer ym. 2006, Poehling ym. 2006 ja Doan ym. 2009).

Röntgen tutkimuksien osalta vain yksi tutkimus raportoi merkittävän vähenemisen vieritestatulla ryhmällä 7 vieritestatuilla influenssa positiivisilla ja 26 testaamattomilla,  $p < 0.001$  (Bonner ym. 2003).

#### **4. POHDINTA**

Ensimmäisen haun tulos oli siinä mielessä hieman yllättävä, että ”point of care testing” termillä ei löytynyt suurta osaa influenssan vieritestauksen tutkimuksista. Tämä ehkä osoittaa sitä, että sillä miten tutkimuksen avainsanat ja otsikko on valittu ja tietysti toisaalta myös sillä, miten hakusanan valitsee, on suuri merkitys siihen mitä löytyy ja minkälaisen käsityksen kyseisestä aiheesta tehdystä tutkimuksesta saa. Ja vaikka haussa oli sekä ”point of care testing” että ”respiratory” oli lopulta saaduista hakutuloksista reilut puolet jotain muuta kuin hengitystieinfektion vieridiagnostiikkaa.

##### **4.1. CRP vieritestin vaikutuksesta antibioottien määräämiseen**

CRP tutkimuksissa tutkimusasetelmat vaihtelevia ja sen takia tutkimuksia on haastavaa verrata suoraan keskenään. Lähtökohdat ovat toki kovin erilaiset Vietnamin maaseudulla, jossa antibioottia määrätään lähes 80 % lasten hengitystieinfektiosta ja länsimaissa, jossa määrätään noin puolet tai kolmannes tuosta määrästä jo lähtökohtaisesti. Tämän pohjalta ei myöskään ole hirveän yllättävää, että selvin väheneminen antibioottien käytössä tuli juuri Vietnamin tehtyissä tutkimuksissa (Do ym. 2016).

Parissa tutkimuksessa, jossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, olivat tutkimuksiin osallistuneiden lasten määrät varsin pienet. Jos satunnaistettujen lasten määrä on vain reilut 50 ja kun se jaetaan testi- ja kontrolliryhmään, jossa kummassakin vain pienelle osalle määrätään antibioottia, on tilastollisen eron löytäminen ryhmien välille hyvin haastavaa (Van den Bruel ym. 2016). Lisäksi tutkimuksessa mainittiin syinä antibioottihoidoille tai lasten sairaalahoitoon sijoittamiseen mm pneumonia ja appendisiitti.

Belgialaisten tutkimuksessa ei myöskään ollut tilastollisesti merkittävää eroa antibioottien määräämisessä kontrolliryhmän ja vieritestiryhmän välillä, molemmat olivat noin 25 % (Lemiengre M ym. 2018). Kuitenkin ryhmä, jossa selvitettiin vanhempien huolestuneisuutta ja tarjottiin vanhemmille tukea verkoston kautta määräsi noin 35 % antibiootteja. Tutkimukseen osallistuneiden joukossa antibioottien määrääminen oli oletettua alhaisempaa, normaalisti Belgiassa lasten hengitysteihin määrättyjen antibioottien määrä lähentelee 40 %. Tästä eräs mahdollinen johtopäätelmä voisi olla, itse paperissakin esitetty arvelu siitä, että jo pelkkä testitilanne voi vaikuttaa lääkäreiden käyttäytymiseen. Kun tiedostetaan, että antibioottien määräämistä lasten hengitystieinfektioihin seurataan voi määräämiskynnys nousta.

Yleisesti voidaan kuitenkin sanoa, että CRP:n käyttö vieritestauksessa vähentää antibioottien määräämistä ja toimii tukena lääkärin diagnostiikassa. Itse tulosta yllättävämpää oli kohtalaisen tuoreiden CRP tutkimusten suuri määrä. Onhan pika-CRP ollut Suomessa käytössä ja pitkään ja tuntuu aivan jokapäiväiseltä työkalulta. Toki muutama tutkimus oli tehty hieman vähemmän kehittyneissä olosuhteissa kuten Vietnamin ja Tansanian maaseudulla, jossa ymmärrän, ettei laboratoriotutkimusten ja vieridiagnostiikan saatavuus varmasti ole samaa tasoa kuin Suomessa, mutta osa tutkimuksista oli länsimaista ja vain muutaman vuoden takaa.

#### **4.2. Hengitystieinfektiopatogeenien vieritestauksen merkitys**

Vieritestaus näyttäisi kyseisten tutkimusten perusteella vaikuttavan varovaisen positiivisesti tukemaan lääkärin päätöksen tekoa diagnoosin suhteen ja vähentävän jonkin verran lisätutkimuksista tai sairaalaan ottamisesta. Virusinfektion vieridiagnostiikka näytti vähentävät röntgenkuvien määräämistä päivystyksessä ja myös antibioottien määrääminen vaikutti olevan vähäisempää vieritestatulla ryhmällä, mutta useissa tutkimuksissa ei saatu esiin tilastollisesti merkitsevää eroa.

Vain yhdessä hengitystieinfektio patogeenitutkimuksista oli mukana muitakin patogeenejä kuin influenssavirukset. Tämän tutkimuksen mukaan 73 – 95 % positiivisista virustesteistä koostui RSV ja influenssa viruksista (Doan ym. 2009). Mahdollisesti tulevilla tutkimuksilla, joissa näitä ja muitakin patogeenejä, niin viruksia kuin bakteereitakin, tutkitaan laajemmassa määrin, saadaan selvempiä tuloksia. Isoja satunnaistettuja



kontrolloituja tutkimuksia tarvitaan, jotta tutkimuksilla on voimaa tilastollisesti merkitsevien tulosten saavuttamiseen, kuten Doanin katsauksessakin mainittiin (Doan ym. 2014). Samaisessa katsauksessa mainittiin toinenkin mielenkiintoinen näkökanta tutkimuksiin. Useammassa tutkimuksessa tarkastellaan erikseen influenssa positiivia potilaita ja verrataan sitä ryhmää joko negatiivisiin ja/tai kontrolli ryhmään. Tässä on kuitenkin se heikkous, ettei ennen testin tekemistä tiedä kuka on positiivinen tai negatiivinen, joten hyötyä testin tekemiseen ei oikeastaan voi perustella vain positiivisten ryhmällä (Doan ym. 2014). Se onko testauksesta hyötyä pitää päättää ennen testin tekemistä. Eräessä tutkimuksessa influenssan vieritestatuille kuitenkin määrättiin ensiavussa vähemmän muita diagnostisia testejä ja tämä riippumatta siitä oliko testin tulos positiivinen vai negatiivinen (Poehling K ym. 2006). Voidaanko tästä päätellä, että jo pelkkä testin tekeminen on tärkeää.

Ehkä vielä erikoisempi ratkaisu tarkasteltavien ryhmien suhteen oli Ozkayan tutkimuksessa, jossa kontrolliryhmä oli määritelty niin, että kaikille oli määrätty antibiootti ja vieritestiryhmää, jossa influenssa testin tulos oli saatavilla, verrattiin sitten antibioottien määräämisprosentin perusteella tähän ryhmään (Ozkaya ym. 2009). Ryhmien välillä nähtiin toki selvä 32 % ero antibioottien määräämisessä, mutta tuollainen ryhmien asettelu ei palvele suoraan tuomaan näyttöä vieritestauksen hyödyistä.

Varsinaisten vastemuuttujien tarkastelun lisäksi parissa tutkimuksessa todettiin, ettei influenssa positiivisista yhdelläkään ei ollut viitteitä vakavaan bakteeri-infektioon, kun asia tarkastettiin laboratorionkokein ja keuhkokuvin (Bonnier ym. 2003 ja Iyer ym. 2006). Tämä näyttäisi tukevan sitä havaintoa, että kun lapsella on todistetusti influenssa ei useimmiten ole muuta samanaikaista bakteeri-infektiota.

Tutkimuksissa ei otettu kantaa turvallisuuteen, testien kustannuksiin tai kustannustehokkuuteen tai mahdollisiin haittoihin. Lisäksi harmittavasti ainoassa tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin muitakin hengitystieinfektiopatogenejä kuin influenssaa ei ollut kyseessä mikään todellinen vieritesti, sillä testi vietiin laboratorioon ja keskimääräinen aika oli 2h (Doan ym. 2009). Toinen samaisen tutkimuksen tuloksiin mahdollisesti vaikuttanut asia oli, että vain puolet soveltuvista lapsista osallistuivat tutkimukseen.

### 4.3. Loppuyhteenvedo

Tutkimuksen silmiinpistävin löydös oli satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten kohtalaisen pieni määrä ja yksipuolisuus. Useimmat tutkimukset vielä kohtuu viime vuosilta käsittelivät CRP:n käyttöä ja sen lisäksi keskityttiin hyvin pitkälle influenssan testaamiseen. Toki influenssa on merkittävä hengitystieinfektio, lapset ovat keskeisessä osassa sen levittämisessä ja jokavuotisen influenssakauden takia sen testaaminen on helppo ymmärtää. Monet muutkin virukset ja bakteerit ovat merkittäviä taudin aiheuttajia mutta vain yhdessä tutkimuksessa oli mukana adeno-, parainfluenssa 1, 2, 3 ja RS-virus. Monille muillekin patogeeneille on olemassa testausmenetelmiä, myös monia patogeeneja samaan aikaan testaavia laitteita. Pelkkä CRP:n tai influenssan testaaminen ei myöskään poista diagnostista ongelmaa, onko sairaus viruksen vai bakteerin aiheuttama ja tarvitaanko antibioottia vai ei.

Useamman patogeenin samanaikaisesta testaamisesta voisi olla apua lasten hengitystieinfektioiden diagnostiikkaan päivystystilanteessa sekä päätökseen määrätäkö antibioottia tai antiviraalista lääkettä. Toki myös kulut pitää huomioida ja hyöty tulisi todistaa tieteellisesti eli tarpeeksi ison otannan käsittävät satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, jotka tarjoavat tilastollisesti merkitseviä tuloksia olisivat tarpeen.

Taulukko 1. CRP:tä käsittelevien satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten tutkimusasetelma, muuttujat ja tulokset lyhyesti.

Tutkimus	Otoskoko	Ikä	Menetelmä	Muuttujat	Tulokset
Van den Bruel ym. 2016	54/200	1 kk – 16 v	Finger-prick blood CRP testi	Tutkimukseen osallistuminen, antibioottien määrääminen, lähete sairaalaan tai osastolle ottaminen, muiden testien määrääminen, uudelleen konsultointi	297 testiin soveltuvasta 97 ei saatu huoltajan suostumusta: osallistuminen 67,3 % (95 % LV 61.7% to 72.6 %) Ei tilastollisesti merkittävää eroa, ainoastaan 10 vrk seurannassa CRP ryhmälle määrättiin merkittävästi vähemmän AB-hoitoa.
Do ym. 2016	1028 lasta 1009 aikuista	1-65v 1-15v käsitelty lapsena	Finger prick, Nycocard II Reader, Alere Technologies	AB käyttö 14 vrk, antimikrobinen aktiivisuus virtsassa, välitön AB:en määrääminen, AB:n käyttö ilman määräystä, määräys uusintakäynnillä, määräys uudelleen käyntien tiheys, komplikaatiot, parantumisaika, potilaan tyytyväisyys	Antibioottien käyttö 14 vrk CRP ryhmä 64 %, Kontrolli ryhmä 78 % OR 0.49, p<0.001 Ero oli tilastollisesti merkitsevä sekä lapsilla, että aikuisilla, eri keskusten välillä suuria eroja Antibioottinen aktiivisuus virtsassa CRP ryhmä 30 %, Kontrolli ryhmä 36 % OR 0.78, p=0.015
Keitel ym. 2017	3192	2-59 kk	e-POCT, älypuhelin, CRP: bioNexia CRPplus, Biomerieux	Hoidon epäonnistuminen, komplikaatiot, antibioottien määrääminen vastaanotolla tai 7 vrk kuluessa, läheteiden määrä	Hoidon epäonnistuminen e-POCT ryhmässä 2,3 %, ALMANACH ryhmässä 4.1 %, ja kontrolliryhmässä 4.6 % eli 43 % ja 49 % väheneminen suhteellisessa riskissä hoidon epäonnistumiseen, p=0.005. Komplikaatiot 0,6 % ja 1,5 %, p=0.02 Antibiootit 11,5 % ja 29.7 %, p< 0.001
Lemiengre ym. 2018	2227	1kk-16v		Välitön antibioottien määrääminen, antibioottien määrääminen kokonaisuutena	POCT CRP ei vaikuttanut antibiootin määräämiseen: AOR 1.01, 95 % LV 0.57 – 1.19
Schot ym. 2018	301	3kk-12v	Afinion, Alere Technologies	Antibioottien määrääminen, uusi lääkärikontakti, tai 3 kk sisällä hengitystieinfektioon liittyvä kontakti tai AB-hoito	Antibioottien määräämisessä ei ollut tilastollisesti merkittävää vähenemistä 30.9 % CRP ryhmä ja 39.4 % kontrolli, OR 0.6, 95% LV 0.29-1.23
Altiner ym. 2012	30 000	Yli 3 kk	CRP + RADT	Antibioottien määrääminen, uusi lääkärikontakti, komplikaatiot, onko määrätty antibiootti suositusten mukainen	(suunnitelma, ei tuloksia) **

\*\* Testaus suunnitelma on vuodelta 2012, mutta hausta huolimatta ei edelleenkään löytynyt julkaistuja tuloksia

Taulukko 2. Influenssa koskevien satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten tutkimusasetelmat, muuttujat ja tulokset lyhyesti.

Tutkimus	Tutkimus-asetelma	Otos-koko	Ikä	Menetelmä	Patogeenit	Tulos (min)	Testin ottaminen	Muuttujat	Tulokset
Bonner ym. 2003 *	Lastenpäivystys RCT	391	2kk-21v	FluOIA	Influenssa A/B	20-25	Tutkimus-henkilökunta tekee, tulos saatavilla ennen vastaanottoa	Lisätutkimukset, antibioottien ja antiviraalisen lääkityksen määrääminen, päivystyskäynnin kustannukset ja pituus	Tilastollisesti merkitsevästi vähemmän lisätutkimuksia ja määrättyjä antibiootteja, lyhyempi päivystyskäynti ja enemmän antiviraalisten lääkkeiden käyttöä influenssapositiivisilla lapsilla, joiden vastaus tiedossa. AB: (kaikki: 7/96 vs. 26/106, p<0.01) ja (2-36kk: 4/52 vs. 23/74 p=0.002)
Esposito ym. 2003 *	Lastenpäivystys RCT	957	0-15v	Quickvue	Influenssa A/B	10	Opiskelijat testasivat	Laboratoriokokeet, keuhkokuva, antibioottien määrääminen, osastolle otto	Testatut influenssa+ vähemmän laboratoriokokeita (2,3% vs. 14,5% vs. 15.0%, p=0.045 ja p=0.038), AB-hoitoja (32.6% vs. 64.8% vs. 61.8%, p<0.0001 ja p=0.0003) kuin negatiiviset tai testaamattomat, röntgen ja osastolle otto ei tilastollisesti merkitsevä ero
Albaneses ym. 2006 *	Lastenpäivystys Tapaus-verrokki, suunniteltu satunnaistaminen ei toteutunut	1007	3-36kk	Directigen Flu A+B	Influenssa A/B	-	Testatuilla testitulokset saatavilla tietokoneella ennen potilaan tutkimista	Lisätutkimukset, päivystyskäynnin pituus ja maksu, antibioottihoidon määrääminen, potilaan osastolle otto	Tilastollisesti merkitsevästi vähemmän RSV-testejä (18% vs. 7% RR 2,5 95% CI 1.6-3.9) ja keuhkokuivia (26 % vs. 20 % RR 1.3 95% CI 1.01-1.7) testattujen ryhmässä. Sen sijaan antibioottihoidoissa ei ollut eroa (30% vs. 35% RR 0.84 95% CI 0.70-1.02). Standardihoidon saaneilta influenssa positiivisilta otettiin enemmän

									lisätestejä, päivystys käynti oli pidempi ja kalliimpi.
Iyer ym. 2006 *	Lastenpäivystys RCT	700	2-24kk	Quickvue	Influenssa	30	Tutkimusassistentti testasi ja toimitti tuloksen lääkärille ennen päätöksiä.	Veriviljely, laboratoriokokeet, keuhkokuva, antibiootit, osastolle otto, jatkokäynnit, käyntikulut, käynnin kesto	Ryhmiä välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa useimmissa muuttujissa, veriviljelyitä oli vähemmän POCT positiivisissa. Antibiootteja vähemmän influenssa positiivisille kuin negatiivisille, mutta POCT:ta ei lisähyötystä. (15,7% 95% CI 11.8-19.5 vs. 16.6% 95% CI 12.7-20.5, OR 0.53 vs. 0.57, p=0.703)
Poehling ym. 2006	Lastenpäivystys ja akuuttipoli joukko-RCT	468	Alle 5v	Quickvue	Influenssa A/B	-	Hoitaja ottaa ekstra näytteen POCT testiin	Diagnostiset lisätutkimukset, AB-hoidon määrääminen	Vieritestausryhmälle vähemmän lisätestejä (39% vs. 52%, p=0.03). Antibioottien määräämisessä ei ollut eroa (32% vs. 29%, p=0.57)
Doan ym. 2009 *	Lastenpäivystys RCT	200	3-36kk	VIRAP, SimulFluor respiratory screening agent	Adenovirus, influenssa A/B, parainfluenssavirus 1,2,3 ja RSV	30-150	Hoitaja ottaa näytteen ja vie laboratorioon, tulos heti potilastietoihin	Päivystyskäynnin pituus, antibioottien määrääminen, tehdyt lisätutkimukset	AB aloituksen määrässä ei tilastollisesti merkittävää eroa (18% vs. 20.9% RR 0.86 95% CI 0.48-1.53), viiveellä 7 vrk sisällä uusintakäynnillä vähemmän AB-hoitoja (5.6% vs. 15.5% RR 0.36 95% CI 0.14-0.95)
Ozkaya ym. 2009 *	Lastenpäivystys tapausverrokki	97	3-14v	Influenza A/B rapid test	Influenssa A/B	-	Näytteen otti ja testin teki mikrobiologi a tekniikko	Antibioottien määrääminen, vieritestin hinta vs. AB hinta	Influenssavieriteistä ryhmälle vähemmän antibiootteja (68% vs. 100%, p<0.0001)
Schechter-Perkins ym. 2019	Päivystys RCT	200	4kk-82v	Cobas Liat	Influenssa	20	POC	Sijoituspäätöksen kuluva aika, antibioottien määrääminen	Aika (146.5 min vs. 165.5 min, p=0.26) POC vs. labra ryhmä, AB-hoidossa ei tilastollisesti merkitsevää eroa (14% vs. 14.4% p=0.93)

\* löydetty täydennyshaulla "rapid diagnostic" AND "respiratory pathogens"

## LÄHDELUETTELO

- Abanses J, Dowd M, Dimon S & Sharma V (2006). Impact of Rapid Influenza Testing at Triage on Management of Febrile Infants and Young Children. *Pediatric Emergency Care*, 22 (3), 145-9, Mar 2006
- Altiner A, Berger R, Diener A, Feldmeier G, Köchling A, Löffler C ym (2012). Converting habits of antibiotic prescribing for respiratory tract infections in German primary care – the cluster-randomized controlled CHANGE-2 trial. *BMC Family Practice*. 13, 124 2012 Dec 20
- Bell B, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H & Pringle M (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:13.
- Bourgeois F, Valim C, Wei J, McAdam A & Mandl K (2006). Influenza and other respiratory virus-related emergency department visits among young children. *Pediatrics* 2006; 118:1-8
- Doan Q, Kisson N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B ym (2009). A Randomized, Controlled Trial of the Impact of Early and Rapid Diagnosis of Viral Infections in Children Brought to an Emergency Department with Febrile Respiratory Tract Illnesses. *The Journal of Pediatrics*, 154 (1), 91-5, Jan 2009
- Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP & Johnson DW (2014). Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15;(9)
- Do N, Ta N, Tran N, Than H, Vu B Hoang L ym (2016). Point-of-care C-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in Vietnamese primary health care: a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*, 4 (9), e633-41
- Dooling K, Shapiro D, Van Beneden C, Hersh A & Hicks L (2014). Overprescribing and inappropriate antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997-2010. *JAMA Pediatrics* 2014; 168: 1073-1074.
- Esposito S, Marchisio P, Morelli P, Crovari P & Principi N (2003). Effect of a rapid influenza diagnosis. *Arch Dis Child* 2003;88:525–526
- Horwood J, Cabral C, Hay A & Ingram J (2016). Primary care clinician antibiotic prescribing decisions in consultations for children with RTIs: a qualitative interview study. *British Journal of General Practice*, March 2016.
- Iyer S, Gerber M, Pomerantz W, Mortensen R & Ruddy R (2006). Effect of Point-of-care Influenza Testing on Management of Febrile Children. *Academic Emergency Medicine*, 13 (12), 1259-68, Dec 2006
- Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivanen M ym (2000). Etiology of Community-Acquired Pneumonia in 254 Hospitalized Children. *The pediatric Infectious Disease Journal*, 19 (4), 293-8, Apr 2000
- Kankapää M, Raitakari M, Muukkonen L, Gustafsson S, Heitto M, Palomäki A, Suojanen K & Hartola V-P (2016). Use of point-of-care testing and early assessment model reduces length of stay for ambulatory patients in an emergency department. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 24:125 DOI 10.1186/s13049-016-0319-z
- Keitel K, Kangoro F, Samaka J, Said Z, Temba H, Miaganille T ym (2017). A novel electronic algorithm using host biomarker point-of-care tests for the management of

- febrile illnesses in Tanzanian children (e-POCT): A randomized, controlled non-inferiority trial. *Plos Medicine* 14 (10), e1002411, 2017 Oct 23
- Korpi M & Kröger L (1992). C-Reactive Protein in Viral and Bacterial Respiratory Infection in Children. *Scandinavian Journal of infectious diseases* 25: 207-213, 1992
- Lemiengre M, Verbakel J, Colman R, De Burghagraeve T, Buntinx F, Aergeerts B ym (2018). Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *The British Journal of General Practice*, 68 (668), e204-e210, Mar 2018
- Michelow I, Olsen K, Lozano J, Rollins N, Duffy L, Ziegler T ym (2004). Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 113:4, 701-707
- Ozkaya E, Cambaz N, Coskun Y, Mete F, Geyik M & Samanci N (2009). The effect of rapid diagnostic testing for influenza on the reduction of antibiotic use in paediatric emergency department. *Acta paediatrica*, 98 (10), 1589-92, Oct 2009
- Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H & Heikkinen T (2005). Accuracy of Clinical Diagnosis of Influenza in Outpatient Children. *Clinical infectious diseases*, 41 (8), 1198 – 200.
- Poehling K, Zhu Y, Tang Y & Edwards K (2006). Accuracy and impact of point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illness. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 160 (7), 713-8, Jul 2006
- Rintala E, Peltoniemi J & Huttunen R (2018). Miten käytön antibiootteja oikein? *Lääkärilehti* 43/2018: 73, 2497-2502
- Schechter-Perkins E, Mitchell P, Nelson K, Liu J, Shannon A, Ahern J ym (2018). Point-of-care influenza does not significantly shorten time to disposition among patients with an influenza-like illness. *American Journal of Emergency Medicine*, 37 (5), 873-878 May 2019
- Schot M, Van den Bruel A, Broekhuizen B, Cals J, Noteboom E, Balmans W ym (2018). Point-of-care C-reactive protein to assist in primary care management of children with suspected non-serious lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *BJGP Open* 2018; DOI: 10.3399/bjgpopen18X101600
- Seiskari T (2018). Mikrobilääkeresistenssin synty. *Lääkärilehti* 43/2018: 73, 2493-2496
- Van den Bruel A, Jones C, Thompson M & Mant D (2016). C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Archives of diseases of childhood* 101 (4), 382-5, Apr 2016
- Vuorinen T & Peltola V (2016). Miten moderni virusdiagnostiikka auttaa klinikkoa. *Suomen Lääkärilehti* 5/2016: 73, 283

## KIITOKSET

Haluan kiittää lastentautien dosentti Terhi Tapiasta mahdollisuudesta tehdä syventävät opinnot kiinnostavasta ja yllättävänkin ajankohtaiseksi osoittautuneesta aiheesta. Kiitän molempia ohjaajiani Terhi Tapiasta ja Suvi Mattilaa asiantuntevasta ohjaamisesta, tuesta ja neuvoista. Lisäksi kiitän lasten infektio­lääkäri Niko Paalannetta saamistani kommentteista. Lopuksi vielä kiitokset Pasi Kyheröiselle kannustavasta asenteesta ja teknisestä avusta tekstinkäsittelyohjelman kansa.