

**HENGITYSTIEBAKTEERIEN MONITESTAUS LASTENTAUTIEN
PÄIVYSTYKSESSÄ: APUA KEUHKOKUUMEEN
DIAGNOSTIIKKAAN?**

Heikkilä, Reetta
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
04/2021
Ohjaajat: Terhi Tapiainen, dos. ja Suvi
Mattila, LL, Las. el.
OYS, Lapset ja nuoret, PEDEGO

TIIVISTELMÄ

Heikkilä, Reetta: Hengitystiebakteerien monitestausta lastentautien
päivystyksessä: apua keuhkokuumeen
diagnoosiin?
Syventävien opintojen tutkielma: 17 sivua

Lapsen keuhkokuumetta aiheuttavat noin kolmasosassa tapauksista hengitystievirukset, kolmasosassa hengitystievirukset ja bakteerit yhdessä ja kolmasosassa ensisijaisesti bakteerit. Lapsen keuhkokuumeen etiologian selvittäminen päivystyksessä on nykykeinoin vaikeaa. Käytännössä kaikki keuhkokuumeet hoidetaankin antibiootilla. Uusi polymeerasiketjureaktioon (PCR) perustuva diagnostiikka mahdollistaa hengitystieviruksien ja -bakteerien nopean tunnistamisen nenänielunäytteistä päivystyksissä. Tutkimusnäyttö vaikuttavuudesta ja hengitystiebakteerin yhteydestä keuhkokuumeeseen ja lapsen sairauden kulkuun kuitenkin puuttuu. Tämä syventävien tutkielma on osa laajempaa tutkimuskokonaisuutta, joka tutkii lasten hengitystiebakteerien laajan PCR-diagnostiikan hyötyjä lasten alahengitystieinfektioiden diagnosoinnissa ja hoitopäätöksissä päivystyspoliklinikalla.

Tämä tutkielma keskittyi lasten kahden yleisimmän hengitystiebakteerin eli *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokki) ja *Haemophilus influenzae* (hemofilus) löytymiseen nenänielusta PCR-tutkimuksella lapsipotilailla. Lapsilta kerättiin normaalin kliinisen käytännön mukaisesti nenänielunäytteet, joista analysoitiin seuraavaan päivään mennessä hengitystievirusnäytteet. Bakteerinäytteet tutkittiin jälkikäteen pakastetuista näytteistä. Sairauskertomustiedoista kerättiin tiedot lasten sairauden kulusta, hoitoajoista ja antibiootihoidosta. Tutkimuksella oli PPSHP:n eettisen toimikunnan ja Valviran tutkimuslupa.

Tutkimusaineisto koostui yhteensä 1252 äkillisesti sairaasta lapsesta, joilla oli kuume tai hengitystieinfektio. Yhteensä 153 lapsella (12 %) oli kliinisesti tai radiologisesti todettu keuhkokuume. Antibioottihoito aloitettiin 118 (77%) lapselle. Aineistossa todettiin nenänielusta pneumokokki tai hemofilus 610 lapsella (49%). Pneumokokkia tai hemofilusta esiintyi 68% niistä lapsista, joilla oli pneumonia. Pneumokokin tai hemofiluksen toteaminen nenänielusta nosti lapsen keuhkokuumeen riskin noin kaksinkertaiseksi (RR 2.2, 95% 1,6 -3,1).

Tässä isossa kohorttitutkimuksessa pneumokokin tai hemofiluksen toteaminen nenänielusta äkillisesti sairaalla lapsella lisäsi keuhkokuumeidiagnoosin riskiä noin kaksinkertaiseksi verrattuna muihin äkillisesti sairastuneisiin lapsiin. Pneumokokkia ja hemofilusta todettiin nenänielunäytteissä usein myös potilailla, joilla ei ollut keuhkokuumetta. Käyttökelpoisuus kliinisen diagnostiikan työkaluna päivystyksissä on siis vähäinen.

Avainsanat: *Haemophilus influenzae*, hemofilus, keuhkokuume, lapset, monitestausta, PCR, pneumokokki, *Streptococcus pneumoniae*

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	4
2	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	5
2.1	Kliininen ongelma	5
2.2	Tutkimuksen tavoite	5
2.3	Tutkimuskysymykset	6
3	TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	6
3.1	Aineisto	6
3.2	Tutkimuksen kulku.....	6
3.3	Aineiston kokoaminen.....	7
3.4	Käsitteiden määrittely	8
4	TULOKSET	8
5	POHDINTA	14
	LÄHDELUETTELO.....	16

1 JOHDANTO

Lapsen avohoitokeuhkokuumeen diagnoosi on ensisijaisesti kliininen, eikä keuhkokuvaa ole suositeltavaa ottaa rutiinisti kotona hoidetuissa taudeissa (1). Tällä pyritään välttämään lapsilla yleisten virusbronkioliittien ja viruksen laukaiseman uloshengitysvaikeuden hoitaminen tarpeettomilla antibiooteilla. Lapsen keuhkokuumeeseen viittaavia oireita ovat kuume $>38,5$ °C ja kohonnut hengitystiheys. Mikrobiologisia tutkimuksia ei yleensä suositella tehtäväksi rutiinisti lievissä ja kotona hoidettavissa tapauksissa. Vakavissa, tehohoitoa vaativissa taudeissa ja komplikaatioita epäiltäessä usein suositellaan tarkkaan diagnoosiin pyrkimistä. (1, 2)

Lapsen keuhkokuume hoidetaan yleensä sairaalassa, jos lapsen veren happikyllästeisyys (happisaturaatio) on alentunut tai jos herää epäily komplikaatiosta kuten pleuraeffuusiosta eli keuhkopussin nestekertymästä tai empyeemasta eli keuhkopussin märkäkertymästä. Komplikaatiota pitää epäillä erityisesti, jos jo hoitoa saavan lapsen oireet jatkuvat yli 48h hoidon alkamisesta. Kliinisesti diagnosoitu keuhkokuume lapsilla hoidetaan aina antibiooteilla, sillä viraalista ja bakteerista tautia ei voida luotettavasti erottaa toisistaan. Amoksisilliini on suositeltu ensilinjan antibiootti, ja mikäli epäillään mykoplasman tai keuhkoklamydian aiheuttamaa tautia tai taudinkuva on vakava, on lääkitykseen syytä lisätä makrolidi. (1) Sairaalassa käytetään suonensisäistä antibioottia, joista Suomessa tavallisimpia ovat penisilliini ja kefuroksiimi. Epäiltäessä *Streptococcus pyogenes* (A streptokokki) tai *Streptococcus aureus* aiheuttamaa tautia, hoitoon lisätään usein klindamysiini. (2)

Suomessa keuhkokuumeen sairastaa vuosittain noin 3,5 % alle 5-vuotiasta ja noin 1,5 % 5-14 vuotiasta lapsista (3). Lasten avohoitokeuhkokuumeen etiologiaksi on arvioitu noin 1/3 tapauksista pelkät virukset, 1/3 tapauksista virukset ja bakteerit (sekainfektio) ja 1/3 tapauksista pelkät bakteerit (4). Suomalaisessa katsauksessa viruksen ja bakteerin aiheuttamien sekainfektioiden osuus avohoitokuumeista oli 10-30 %. Tässä katsauksessa todettiin, että virusinfektiot usein edeltävät bakteeri-infektiota (5).

Isossa yhdysvaltalaisessa lasten keuhkokuumeaineistossa todettiin jokin hengitystiepatogeeni 81 %:lla lapsista, kun tehtiin järjestelmällistä hengitystie- ja verinäytteiden ottoa kolmessa sairaalassa. Merkittävimpiä taudinaiheuttajia olivat respiratory syncytial virus (RSV) 28 %, rinovirus 27 %, human metapneumovirus (HMPV) 13 %, adenovirus 11 %, *M. pneumoniae* 8 %, parainfluenssavirus 7 %, influenssavirus 7 %,

coronavirus 5 %, *S. pneumoniae* 4 %, *S. aureus* 1 % ja *S. pyogenes* 1 %. Rinovirusta todettiin myös 17 % terveistä kontrolleista ja muita patogeenejä alle 3 % kontrolleista (6).

Norjassa vuonna 2014 tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin lasten keuhkokuumeen etiologiaa väestössä, jossa on korkea pneumokokkirokotekattavuus. Tässä tutkimuksessa kausatiivinen patogeeni löydettiin 84 % tapauksista. Näistä 63 %:ssa patogeeninä oli yksi virus, 11 % pneumokokki ja 7.5 % mykoplasma (7).

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

2.1 Kliininen ongelma

Viime vuosina hengitystiebakteerien diagnostiikkaa on mullistanut samanaikaiseen PCR-monitestaukseen soveltuvat laitteet, jotka ovat mahdollistaneet hengitystiebakteerien ja hengitystievirusten nopean ja laajan diagnostiikan päivystyksissä jopa välittömänä vieritestauksena. Tutkimusnäytön riittämättömyys vaikuttavuudesta ja päivystyksessä todetun hengitystiebakteerin yhteydestä keuhkokuumeeseen ja lapsen sairauden kulkuun on vaikuttanut siihen, että tämä menetelmä ei ole vielä yleisesti käytössä.

2.2 Tutkimuksen tavoite

Tämä syventävien tutkielma on osana laajempaa tutkimuskokonaisuutta, jossa selvitetään, voisiko lasten hengitystiebakteerien laaja diagnostiikka nopealla PCR-menetelmällä auttaa lasten alahengitystieinfektioiden diagnosoinnissa ja hoitopäätöksissä päivystyspoliklinikalla. Tässä syventävien tutkielmassa keskitytään erityisesti lasten yleisimpien bakteeripatogeenien eli *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokki) ja *Haemophilus influenzae* (hemofilus) löytymiseen nenänielusta lapsipotilailla, joilla todetaan keuhkokuume tai muu hengitystieoire.

Virusten laajamittainen tutkiminen on normaali kliininen käytäntö suurimmassa osassa lastenklinikoita Suomessa.. Monitestauksen kliininen merkitys tutkittavien bakteerien suhteen on vielä epäselvä. Ennen kuin paneeli otetaan rutiininomaiseen käyttöön sairaalassamme, on järkevää ja kustannustehokasta selvittää paneeliin kuuluvien bakteerien osuus ja niiden yhteys oireisiin lasten alahengitystieinfektioissa. Tulosten avulla pyritään valaisemaan, olisiko bakteeridiagnostiikka tarpeellista jatkossa sisällyttää rutiininomaiseen virusdiagnostiikkaan mahdollisen hoidon kohdennetun ja riittävän varhaisen aloituksen takaamiseksi.

2.3 Tutkimuskysymykset

1. Hengitystiebakteerilöydöksen yhteys mihin tahansa keuhkokuumeeseen
2. Hengitystiebakteerilöydöksen yhteys radiologisesti todettuun keuhkokuumeeseen
3. Hengitystiebakteerin yhteys radiologisesti todettuun keuhkokuumeeseen, josta on poisluetettu bronkopneumoniat.

3 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

3.1 Aineisto

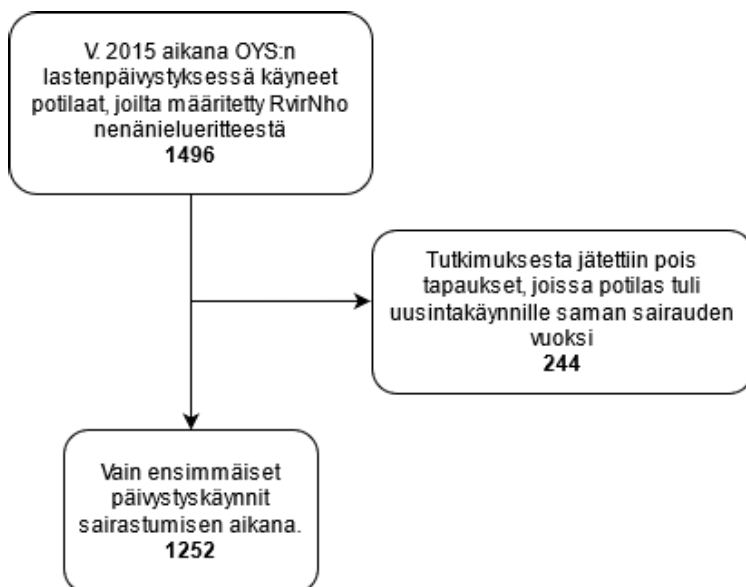
Oulun yliopistollisen sairaalan lastentautien päivystyspoliklinikalla tehtiin vuoden 2015 aikana aktiivista mikrobiologista diagnostiikkaa osana kliinistä käytäntöä. Lapsista, jotka olivat saapuneet päivystyspoliklinikalle kuumeen tai hengitystieinfektion vuoksi, kerättiin normaalin kliinisen käytännön mukaisesti nenänielueritenäytteet hengitysteiden virusdiagnostiikkaa varten (RVirNh). Näytteet on otettu noin 1500 päivystyskäynnistä. Kaikki nämä ajanjaksolla otetut hengitystienäytteet pakastettiin, ja tutkittiin tutkimusnäytteinä hengitystiebakteerien monitestauksella (Seegene, Allplex Respiratory panel 4), (engl. multiplex PCR), jolla tutkittiin *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussiksen*, *Bordetella parapertussiksen*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophilan*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* hengitystienäytteistä (Taulukko 1). Näytteet analysoitiin Nordlabin mikrobiologiadiagnostiikassa, ja tulokset määriteltiin positiiviseksi tai negatiiviseksi.

Tätä syventävien tutkielmaa varten aineistosta mukaan luettiin vain saman sairauden aikaiset ensimmäiset päivystyskäynnit. Uusintakäynnit saman sairauden vuoksi poissuljettiin. Lopullinen aineiston koko oli 1252 lasta.

3.2 Tutkimuksen kulku

Tutkimussuunnitelma sai PPSHP:n eettisen toimikunnan hyväksynnän, ja toimikunnan suosituksesta pakastettujen näytteiden tutkimiseen bakteerien nukleiinihapon osoittamiseen perustuvalla menetelmällä haettiin myös Valviran lupa, joka myönnettiin 19.7.2017. Valmiiksi pakastetut näytteet tutkittiin vuoden 2018 aikana. Tässä työssä sairauskertomukset läpikäytiin ja kirjattiin järjestelmällisesti syöttöpohjaan 2019-2020. Tutkimus oli riskitön lapselle tai perheelle eikä siihen liittynyt ylimääräisiä käyntejä. Koska näytteidenotosta

kulunut aika oli pitkä ja vastauksilla ei ollut enää merkitystä lasten klinisen hoidon kannalta, mahdollisista bakteerilöydöksistä ei tiedotettu perheitä eikä hoitaneita lääkäreitä.



Kuva 1. Tutkimuksen kulku

Taulukko 1. Hengitystienäytteistä tutkitut mikrobit. Menetelmät perustuvat nukleiinihapon osoitukseen (PCR) hengitysteistä.

Virukset (<i>AnplexTM II RV16 Detection</i>) Nykykäytäntö	Bakteerit (<i>AllplexTM Respiratory Panel 4</i>) Uusi bakteeriosio jälkikäteen
Adenovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Influenza A/B virus	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Parainfluenza virus 1/2/3/4	<i>Legionella pneumophila</i>
Rhinovirus A/B/C	<i>Bordetella pertussis</i>
Respiratory syncytial virus A/B	<i>Bordetella parapertussis</i>
Bocavirus 1/2/3/4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Metapneumovirus	<i>Haemophilus influenzae</i>
Coronavirus 229E/NL63/OC43	
Enterovirus	

3.3 Aineiston kokoaminen

Tiedot tutkittavien jatkohoitopaikoista, hoitajaksojen pituudesta sekä päivystyskäyntien ja osastojaksojen diagnooseista haettiin sähköisesti sairaalan rekisterijärjestelmästä. Lisäksi syöttöpohjaan kerättiin sairaskertomusjärjestelmän merkintöjen perusteella tiedot aloitetuista antibiootihoidosta ja antiviraalisesta lääkityksestä, lisähapen tarpeesta, tulovaiheen auskultaatiolöydöksistä, keuhkokuvalöydöksistä sekä CRP- ja

virusnäytevastauksista. Radiologiset löydökset kirjattiin radiologien lausuntojen mukaan. Mikäli lausunnossa ei suoraan mainittu haettuja termejä, luokiteltiin tapaus parhaiten sopien keuhkokuvan avulla. Epäselvissä tapauksissa pyrittiin vähintään määrittämään, oliko kyseessä bronkopneumonia vai ei.

Tässä työssä keskityttiin keuhkokuumeen radiologisiin ja kliinisiin löydöksiin sekä pneumokokin ja hemofiluksen esiintyvyyteen nenänielussa.

3.4 Käsitteiden määrittely

Tässä tutkimuksessa kaikki tapaukset, joissa jokin seuraavista ehdoista täyttyy, on määritelty keuhkokuumeeksi.

1. Antibioottihoito aloitettu keuhkokuumeen indikaatiolla.
2. Radiologin keuhkokuvalausunnossa maininta alveolaarisesta tai lobulaarisesta infiltraatista tai empyeemasta.
3. Sairauskertomusmerkintöjen tulotekstissä maininta hengitysänten ritinästä.

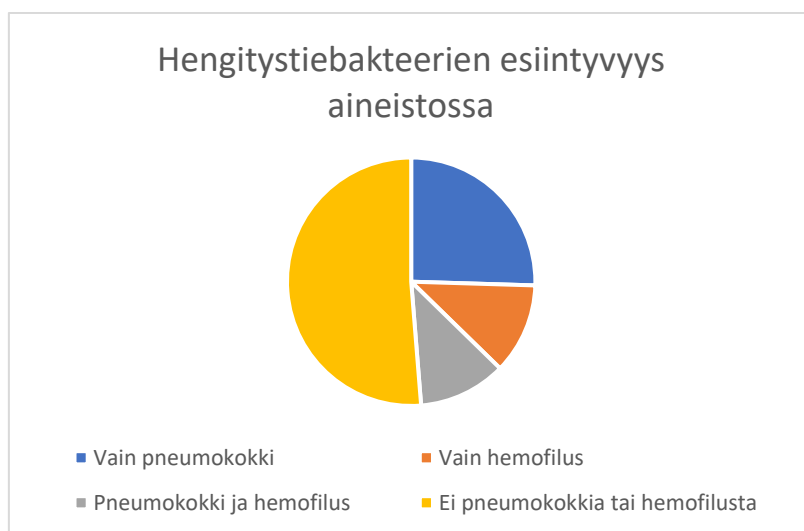
Kliininen keuhkokuume on määritelty tarkoittamaan tapausta, jossa on aloitettu antibioottihoito (päivystyksessä) keuhkokuumeindikaatiolla. Radiologisesti todettu keuhkokuume viittaa tapauksiin, jossa radiologin keuhkokuvalausunnossa on ollut maininta alveolaarisesta tai lobulaarisesta infiltraatista, empyeemasta tai bronkopneumoniasta. Radiologisesti todettu keuhkokuume ilman bronkopneumoniaa viittaa edeltäviin tapauksiin, joista on poisluettu ne tapaukset, joissa radiologin lausunnossa mainitaan bronkopneumonia. Nämä edustavat radiologisesti selkeimpiä keuhkokuumetapauksia.

4 TULOKSET

Noin puolella kaikista lapsipotilaista todettiin nenänielussa joko pneumokokki tai hemophilus tai kumpikin näistä. Pneumokokkia esiintyi 36.9 % ja hemofilusta 23.2 % lapsista. Hieman yli puolella lapsista ei esiintynyt pneumokokkia tai hemofilusta (Taulukko 2 ja kuva 1).

Taulukko 2. Hengitystiebakteerien esiintyvyys aineistossa

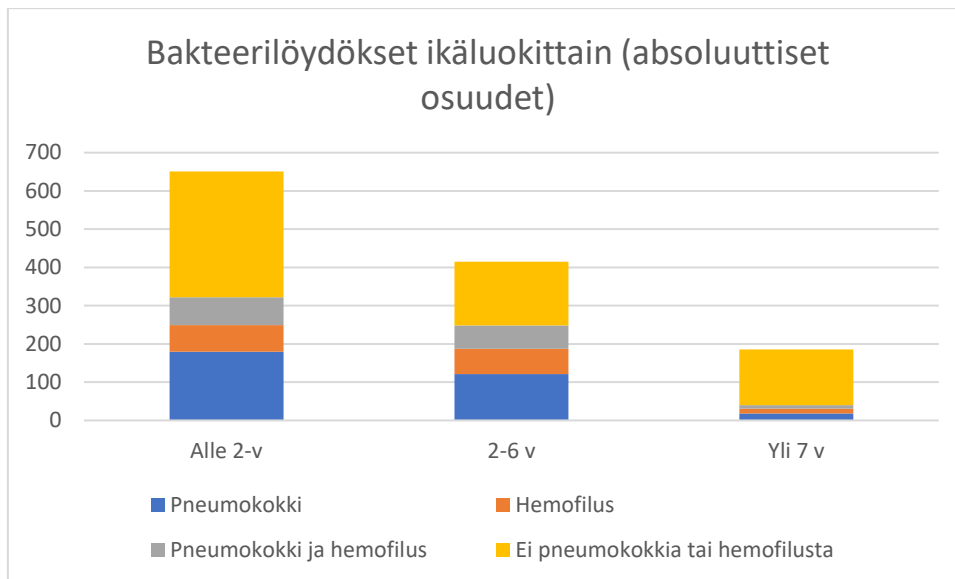
	Abs.	Koko aineisto (%)
Vain pneumokokki	319	25.5
Vain hemofilus	148	11.8
Pneumokokki ja hemofilus	143	11.4
Pneumokokki tai hemofilus	610	48.7
Ei pneumokokkia tai hemofilusta	642	51.3
Yht.	1252	100.0

**Kuva 1.** Hengitystiebakteerien esiintyvyys aineistossa

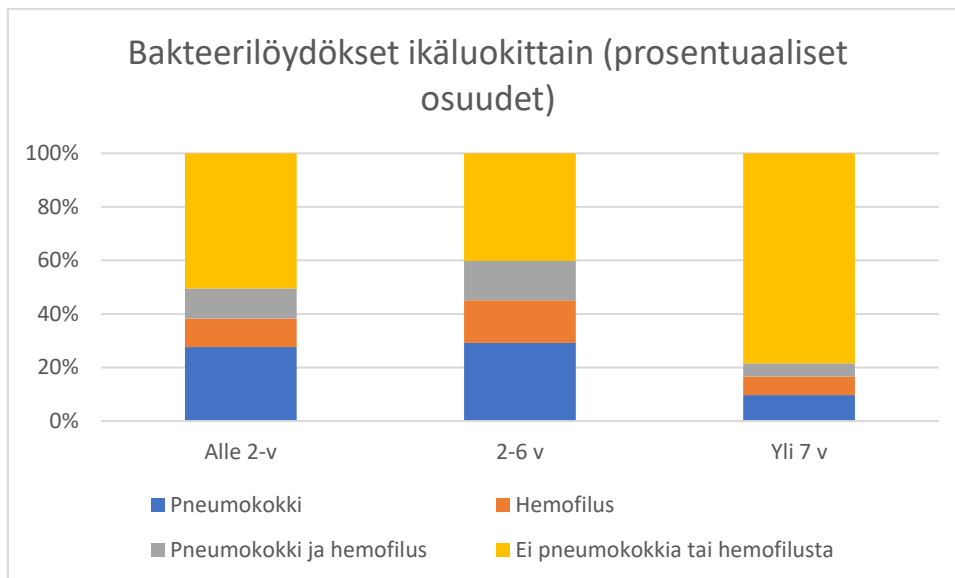
Pneumokokin tai hemofiluksen esiintyvyys nenänielussa oli suurimmillaan leikki-ikäisillä lapsilla (2-6 v) ollen noin 60 %. Pienten lasten ikäryhmässä (alle 2 v) noin puolella ja kouluikäisistä (yli 7 v) vain noin viidesosalla esiintyi pneumokokki tai hemofilus. Pneumokokki oli kaikissa ikäluokissa yleisin bakteerilöydös. (Taulukko 3 ja kuvat 3 ja 4).

Taulukko 3. Bakterilöydökset ikäluokittain

	Alle 2-v		2-6 v		Yli 7 v	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Pneumokokki	180	27.6	121	29.2	18	9.7
Hemofilus	69	10.6	66	15.9	13	7.0
Pneumokokki ja hemofilus	73	11.2	61	14.7	9	4.8
Pneumokokki tai hemofilus	322	49.5	248	59.8	40	21.5
Ei pneumokokkia tai hemofilusta	329	50.5	167	40.2	146	78.5
Yht.	651		415		186	



Kuva 2. Bakteerilöydökset ikäluokittain (absoluuttiset osuudet).



Kuva 3. Bakteerilöydökset ikäluokittain (prosentuaaliset osuudet).

Keuhkokuumeita todettiin 153 lapsella eli 12.2 % aineistosta. Kliinistä pneumoniamia oli 82.4 % kaikista keuhkokuumeista ja 56.9 % keuhkokuumeista olivat radiologisesti todettuja. Keuhkokuva otettiin 225 lapselta hoitajakson aikana ja radiologisesti todettuja keuhkokuumeita oli 87, joten noin 40 %:ssa otetuista keuhkokuuvista todettiin keuhkokuume. Auskultaatiolöydöksistä hengityssänten ritinää (joko sisään- tai uloshengityksen) esiintyi 27.5 % keuhkokuumeista eli vähän yli neljäsosalla. Toispuolisesti vaimentuneita hengityssäniä esiintyi 14.4 %:lla ja molemminpuolisesti vaimentuneita hengityssäniä 2 %:lla keuhkokuumeetapauksista (Taulukko 4).

Taulukko 4. Lasten keuhkokuumeet ja niiden kliiniset ja radiologiset löydökset.

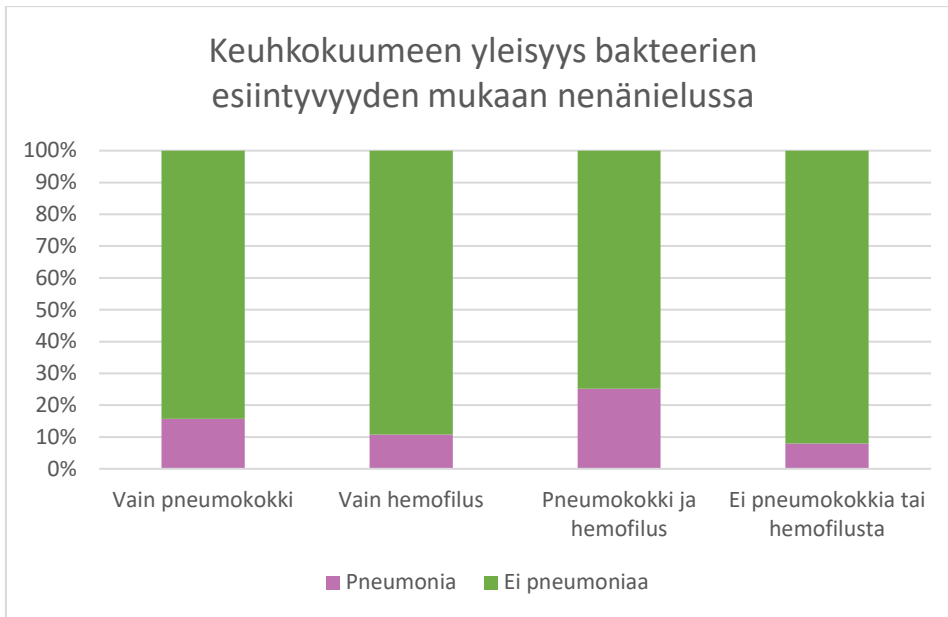
	Abs.	Osuus
Kliininen pneumonia	126	82.4%
Radiologisesti todetut		
◦ Yhteensä	87	56.9%
◦ Alveolaarinen infiltraatti	40	26.1%
◦ Lobulaarinen infiltraatti	29	19.0%
◦ Empyeema	40	26.1%
◦ Bronkopneumonia	76	49.7%
Auskultaatiolöydökset		
◦ Toispuoliset vaimentuneet hengityssänet	22	14.4%
◦ Moleminpuoliset vaimentuneet hengityssänet	3	2.0%
◦ Hengityssänten ritinä	42	27.5%
Kaikki keuhkokuumeet	153	100.0%

Keuhkokuumetta todettiin noin neljäsosalla lapsista ryhmässä, jossa nenänielussa esiintyi sekä pneumokokki että hemofilus (Taulukko 5). Muissa ryhmissä keuhkokuumetta todettiin selkeästi vähemmän. Seuraavaksi eniten keuhkokuumetta todettiin ryhmässä, jossa löydöksenä oli vain pneumokokki (noin 15 %). Keuhkokuumetta todettiin n. 8 % lapsista, joilla ei esiintynyt pneumokokkia tai hemofilusta.

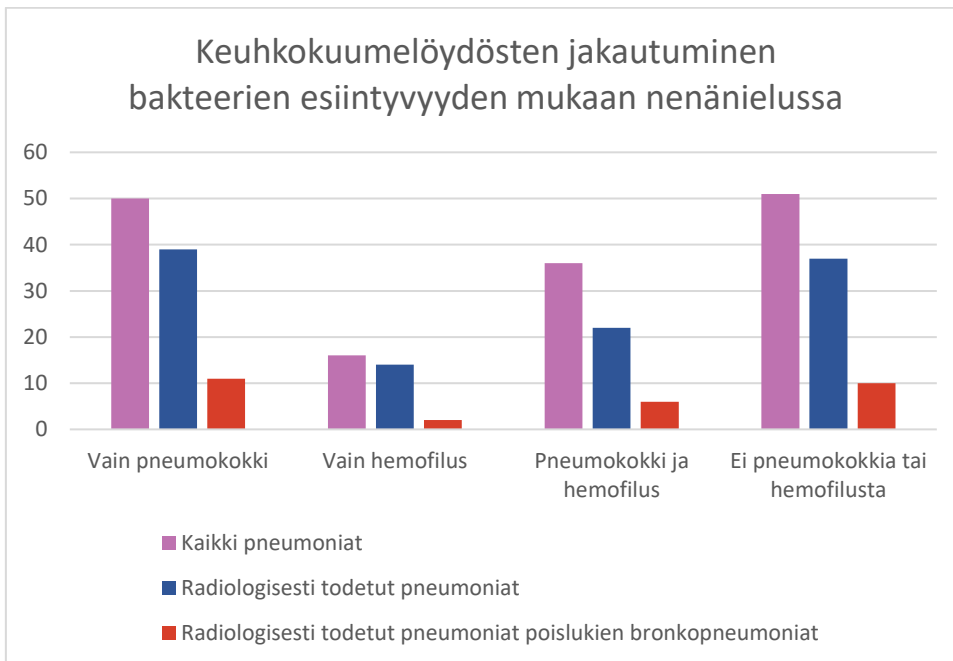
Alveolaarisia infiltraatteja, lobulaarisia infiltraatteja tai empyeemia todettiin suhteellisesti eniten lapsilla, joiden nenänielusta havaittiin sekä pneumokokki että hemofilus (n. 4 %). Vain pneumokokki -ryhmä oli tässäkin seuraavaksi suurin (n. 3 %). lapsilla, joiden nenänielusta havaittiin vain hemofilus tai joilta ei havaittu kumpaakaan bakteeria -ryhmissä alveolaaristen infiltraattien, lobulaaristen infiltraattien tai empyeemien esiintyvyys oli 1,5 % luokkaa eli selkeästi vähemmän.

Taulukko 5. Keuhkokuumelöydökset nenänielun bakteerien esiintyvyyden mukaan.

	Vain pneumokokki		Vain hemofilus		Pneumokokki ja hemofilus		Ei pneumokokkia tai hemofilusta	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Ei pneumoniaa	269	84.3	132	89.2	107	74.8	591	92.1
Radiologisesti todetut pneumoniat	39	12.2	14	9.5	22	15.4	37	5.8
Radiologisesti todetut pneumoniat (poislukien bronkopneumoniat)	11	3.4	2	1.4	6	4.2	10	1.6
Kaikki pneumoniat	50	15.7	16	10.8	36	25.2	51	7.9
Yhteensä	319	100.0	148	100.0	143	100.0	642	100.0



Kuva 4. Keuhkokuumeen yleisyys bakteerien esiintyvyyden mukaan nenänielussa.



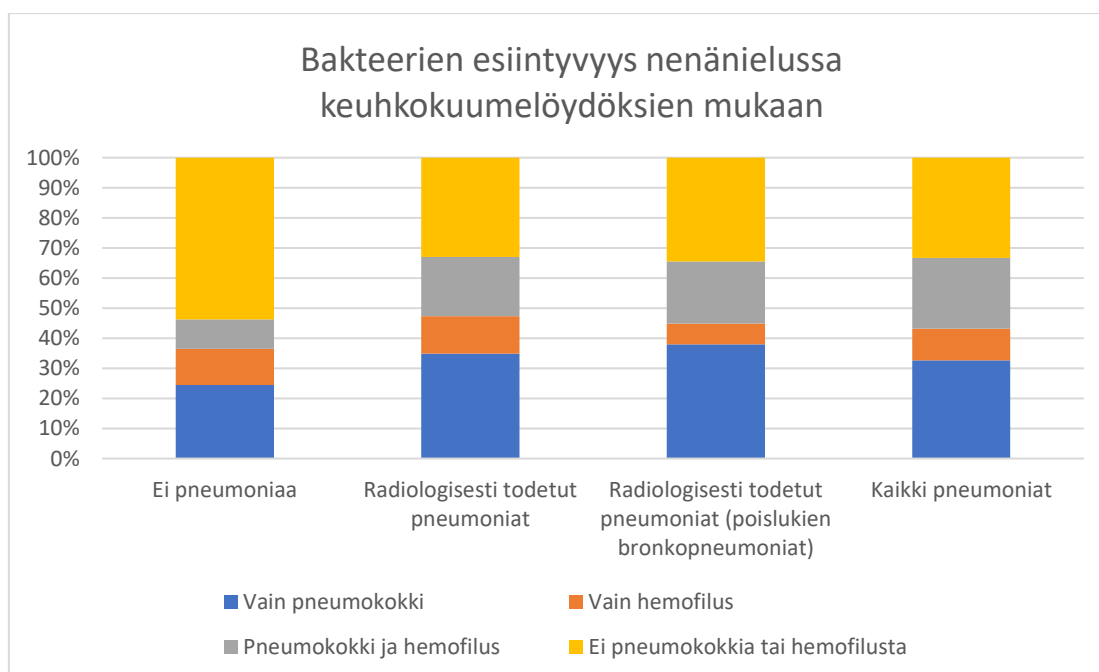
Kuva 5. Keuhkokuumelöydösten jakautuminen bakteerien esiintyvyyden mukaan nenänielussa.

Pneumokokkia tai hemofilusta esiintyi n. 60 % niistä lapsista, joilla oli pneumonialöydöksiä. Radiologisesti todetuista keuhkokuumeista jopa 67 % esiintyi joko pneumokokkia tai hemofilusta nenänielussa. Kuitenkin pneumokokkia tai hemofilusta esiintyi n. 46 % myös niillä lapsilla, joilla ei ollut pneumonialöydöksiä (Taulukko 5).

Bakteerilöydösten suhteellinen jakautuminen ei eronnut juurikaan eri keuhkokuumeekategorioiden välillä (Kuva 6). Radiologisesti todetut pneumoniat ilman bronkopneumoniaa -kategoriassa vain hemofilus -löydöksen osuus oli suhteellisesti pienempi kuin kahdessa muussa kategoriassa (n. 7 % vs n. 11-13 %).

Taulukko 5. Bakteerien esiintyvyys nenänielussa keuhkokuumelöydöksen mukaan.

	Ei pneumoniaa		Radiologisesti todetut pneumoniat		Radiologisesti todetut pneumoniat (poislukien bronkopneumoniat)		Kaikki pneumoniat	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Vain pneumokokki	269	24.5	39	34.8	11	37.9	50	32.7
Vain hemofilus	132	12.0	14	12.5	2	6.9	16	10.5
Pneumokokki ja hemofilus	107	9.7	22	19.6	6	20.7	36	23.5
Pneumokokki tai hemofilus	508	46.2	75	67.0	19	65.5	92	60.1
Ei pneumokokkia tai hemofilusta	591	53.8	37	33.0	10	34.5	51	33.3
Yhteensä	1099	100.0	112	100.0	29	100.0	153	100.0



Kuva 6. Bakteerien esiintyvyys nenänielussa keuhkokuumelöydöksen mukaan.

Pneumokokin tai hemofiilus toteaminen nenänielusta nosti lapsen keuhkokuumeen riskin noin kaksinkertaiseksi (RR 2.2, 95% 1,6 -3,1).

5 POHDINTA

Nykyaikainen PCR-monitestaukseen perustuva diagnostiikka mahdollistaa hengitystievirusien ja -bakteerien nopean laajan tunnistamisen nenänielunäytteistä päivystyksissä. Tutkimusnäyttö hengitystiepatogeenien monitestauksen vaikuttavuudesta ja nenänielusta PCR-tutkimuksella todettavan hengitystiebakteerin yhteydestä keuhkokuumeeseen kuitenkin puuttuu. Tässä isossa rekisteripohjaisessa kohorttitutkimuksessa pneumokokin tai hemofiluksen toteaminen äkillisesti sairaan lapsen nenänielusta lisäsi lapsen keuhkokuumediatnoosin riskin noin kaksinkertaiseksi verrattuna muihin äkillisesti sairastuneisiin lapsiin. Pneumokokkia ja hemofilusta todettiin nenänielunäytteissä kuitenkin usein myös potilailla, joilla ei ollut keuhkokuumetta. Käyttökelpoisuus kliinisen diagnostiikan helppona työkaluna päivystyksissä on siis vähäinen.

Tässä tutkimuksessa noin puolella potilaista todettiin nenänielussa joko pneumokokki tai hemofilus, mikä vastaa olennaisesti aiempien tutkimusten esittämiä arvioita (8). Suomessa vuosina 2012-2017 syntyneiden lasten joukossa pneumokokkirokotesarjan kattavuus on 93-96 % (9). Tutkimustuloksemme on siis yleistettävissä aineistoihin, joissa kansalliseen rokotusohjelmaan kuuluu pneumokokkikonjugaattirokote.

Tässä aineistossa pneumokokin ja/tai hemofiluksen suhteellinen esiintyvyys oli suurin imeväisiässä ja leikki-ikäisten keskuudessa. Tämä vastaa aiempia tutkimustuloksia. Unkarilaisessa tutkimuksessa vuosilta 2015-2016 tutkittiin eri bakteerien kantajuutta oireettomilla lapsilla. Pneumokokkia ja hemofilusta esiintyi tuossa tutkimuksessa suhteellisesti eniten 1-3 -vuotiailla lapsilla. (10). Suuressa yhdysvaltalaisessa pneumonia-aineistossa pneumokokin esiintyvyys oli suurin alle 2-vuotiailla lapsilla (6).

Tässä tutkimuksessa pneumokokin tai hemofiluksen esiintyminen nenänielusta lisäsi lapsen keuhkokuumeen riskiä. Kuitenkin kaikissa ryhmissä huomattavasti suurimmalla osalla niistä, joilla todettiin jokin bakteeri nenänielussa, ei ollut keuhkokuumetta. Lapsilla nenänielussa onkin paljon hengitystiebakteerien oireetonta kantajuutta, mikä todennäköisesti vaikeuttaa PCR-tutkimuksen käyttöä kliinisen työn apuvälineenä.

Eniten keuhkokuumelöydöksiä oli lapsilla, joilla todettiin sekä pneumokokki että hemofilus. Pneumokokin on yleisesti todettu olevan *S. aureuksen* ohella merkittävin vakavan

keuhkokuumeen aiheuttaja (14). Aiemmissä tutkimuksissa pneumokokin esiintyvyys sairaalassa hoidetuilla pneumoniatilailta on ollut noin 37-44 % ja avohoitopotilailta 18 % (11, 12, 13). Tässä tutkimuksessa pneumokokin ja hemofiluksen aiheuttamat sekainfektiot nousivat esiin merkittävänä keuhkokuumeiden aiheuttajana.

Keuhkokuumeen mikrobidiagnostiikan kehittämisen tavoitteena on vähentää turhien antibioottien käyttöä sekä ohjata klinikon päätöksentekoa hoidon sekä hoitopaikan valinnassa. Pneumokokkrokotteiden hyvä kattavuus on nopeasti viime vuosien aikana vähentänyt huomattavasti alle 5-vuotiaiden lasten invasiivisia pneumokokki-infektioita (15). Pneumokokin antibioottiresistenssi on ollut kasvussa viime vuosikymmenien aikana (16), joten olisi erittäin tärkeää pystyä kohdistamaan antibioottihoito niille potilaille, jotka sitä tarvitsevat.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu, että hengitystiebakteeridiagnostiikka tehtiin systemaattisesti isossa ja valikoitumattomassa lasten päivystys-aineistossa. Tutkimuksessa ei poisluetettu potilaita perussairauksien vuoksi, joten yleistettävyyttä kaikkiin päivystyspotilaisiin on hyvä. Potilaita kerättiin yhden kokonaisen epidemiologisen vuoden ajan, joten aineisto edustaa hyvin kaikkia vuosittaisia hengitystie-epidemioita. Tutkittavilta kerättiin huolellisesti tieto keuhkokuumeesta sekä klinikon että radiologin arvioimana. Kliinikot eivät tienneet bakteeritutkimustulosta, joten keuhkokuumeidiagnoosi tehtiin itsenäisesti ja sokkona laboratoriotulokselle. Tämä kuvastaa hyvin normaalia kliinistä hoitopäätöstä.

Tutkimuksen heikkous on, että kliiniset tiedot kerättiin aidoista sairauskertomuksista. Normaaleja päivystystekstejä ja radiologisia lausuntoja ei yleensä kirjoiteta systemaattisesti. Etenkin keuhkokuvalausuntojen kohdalla osa vastauksista oli vaikeasti tulkittavia tai määriteltäviä. Vaikka tutkimusaineisto kerättiin yhden epidemiologisen vuoden aikana, eri vuosien välillä tapahtuneet epidemiatilanteet voivat vaikuttaa tuloksiin oikeassa elämässä.

Tämä tutkimus selvitti pneumokokin ja hemofiluksen yleisyyttä ja yhteyttä lasten keuhkokuumeidiagnooseihin. Bakteerien toteaminen lisäsi lapsen keuhkokuumeen riskiä, mutta käytettävyys kliinisessä työssä on vaikeaa, sillä pneumokokki ja hemofilus olivat yleisiä löydöksiä myös lapsilla, joilla ei todettu keuhkokuumetta.

LÄHDELUETTELO

1. Harris M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(Suppl 2):ii1-23
2. Alahengitystieinfektiot (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 22.05.2020).
3. Jokinen C *et al.* Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88
4. Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr* 2010;99:1602-8
5. Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *APMIS* 2002 Aug;110(7-8):515-22.
6. Jain S. *et al.* Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med* 2015; 372:835-845
7. Berg, A. S. *et al.* Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: 2016;35:e69-e75
8. Giucă M. C. *et al.* Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae nasopharyngeal molecular detection in children with acute respiratory tract infection in SANADOR Hospital, Romania. *Journal of Medical Microbiology* 2019;68:1466–147
9. THL Rokotuskattavuus 2012 syntyneet lapset, PVC 3. annos. <https://www.thl.fi/roko/rokotusrekisteri/atlas/public/atlas.html?show=infantbc>
10. Kovács E, *et al.* Co-carriage of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among three different age categories of children in Hungary. 2020. *PLoS ONE* 15(2): e0229021
11. Juven T, *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293– 8.
12. Michelow IC, *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701– 7.
13. Don M, Fasoli L, *et al.* Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 806– 12.
14. Fernando M de Benedictis, *et al.* Complicated pneumonia in children, *The Lancet* 2020, Volume 396, Issue 10253, Pages 786-798.
15. Palmu A. *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013 Jan 19;381(9862):214-22.
16. Lynch J. *et al.* Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010 May;16(3):217-25.