

ANTIBIOOTTIEN KÄYTTÖ LASTEN PÄIVYSTYKSESSÄ

Nurmi Violetta
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteellinen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Marraskuu 2021
Tapiainen Terhi, do., las.el.
Mattila Suvi, LL, las.eval.

TIIVISTELMÄ

Nurmi, Violetta

Antibioottien käyttö lasten päivystyksessä
erilaisten hengitystiepatogeenien
aiheuttamissa infektioissa

Syventävien opintojen tutkielma:

17 sivua, 0 liitettä

Hengitystieinfektiot ovat hyvin yleinen tulosyy lasten päivystykseen. Tutkimusten mukaan lapset sairastavatkin noin 4-11 hengitystieinfektioita vuodessa. 80-90 %:ssa hengitystieinfektioista voidaan osoittaa taudinaiheuttajapateeni. Lasten hengitystieinfektioiden diagnostiikan ja hoidon epävarmuuden vuoksi antibiootteja määrätään usein liian herkästi. Tämän ikävänä seurauksen on antibioottiresistenssin kasvaminen. Nykyisin antibioottien määrääminen perustuu ensisijaisesti kliiniseen diagnoosiin. Osa diagnooseista vaatii antibiootihoidon, mutta osassa voisi mahdollisesti olla varaa vähentää turhien antibioottikuurien määräämistä.

Tässä poikkileikkaustutkimuksessa selvitettiin, kuinka antibioottien käyttö lasten hengitystieinfektioissa jakaantui suhteessa potilaiden ikään, diagnoosiin, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvoon ja taudinaiheuttajaan. Tutkimuksessa oli mukana 1195 kuumeen tai mahdollisen hengitystieinfektion vuoksi lasten päivystykseen tullutta 0-18 -vuotiasta lasta. Lapsista kerättiin limanäytteet, joista määritettiin polymeerasiketjureaktion (PCR) avulla viruspaneeli ja lisäksi pakastetuista limanäytteistä tutkittiin jälkepäin vielä PCR-menetelmällä bakteeripaneeli. Tämän lisäksi ESKO-potilastietojärjestelmästä kerättiin potilaista tarvittavat tutkimusmuuttajat.

Suurin osa potilasta oli 1-5 -vuotiaita ja yhteensä 31 % potilaista sai antibiootin. Antibiootteja määrättiin hieman enemmän vanhemmille ikäluokille, mutta jakautuminen oli kuitenkin melko tasaista eri ikäluokkien välillä. Eniten antibiootteja määrättiin pneumoniaan (90 %) ja otittiin (83 %). Muiden diagnoosien kohdalla antibiootteja määrättiin huomattavasti vähemmän. Yleisin suun kautta määrätty antibiootti oli amoksisilliini (50 %) ja yleisin suonensisäisesti määrätty antibiootti oli kefuroksiimi (61 %). Korkea CRP-arvo lisäsi selkeästi antibioottien käyttöä.

Tutkimuksen perusteella tulevaisuudessa voitaisiin mahdollisesti vähentää turhaa antibioottien määräämistä selkeästi virusperäisten hengitystieinfektioiden kohdalla. CRP:n käyttö ohjaa selkeästi hoitolinjaa. Tulevaisuudessa hoitoa voitaisiin ohjata patogeenilähtöisempään suuntaan ja näin vähentää antibioottien turhaa määräämistä.

Avainsanat: hengitystieinfektiot, lapset, antibiootit

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
1.1. Taustaa.....	4
1.2. Hengitystieinfektioiden aiheuttajat.....	4
1.3. Lasten hengitystieinfektioiden antibioottihoito.....	5
1.4. CRP ja lasten antibioottihoito.....	6
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA	7
3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	7
3.1. Tutkimusasetelma, tutkimusaineisto ja tutkimuksen kulku.....	7
3.2. Näytteenotto ja taudinaiheuttajien havaitseminen.....	8
3.3. Kliinisen hoidonpäätökset.....	8
3.4. Tie donkeruu.....	8
4. TULOKSET	9
5. POHDINTA	14
6. SYVENTÄVIIN OPINTOIHIN LIITTYVÄT TIETEELLISET TUTKIMUKSET	16
LÄHDELUETTELO	18

1. JOHDANTO

1.1. Taustaa

Akuutit hengitystieinfektiot ovat lapsilla hyvin yleisiä. Syynä tähän voivat olla vielä kehittymässä oleva immuunijärjestelmä ja voimakas altistuminen virusperäisille hengitystiepatogeeneille. Suurin osa lasten hengitystieinfektioista ei ole vakavia, mutta yleisyytensä vuoksi ne ovat merkittävä taakka lapsille ja vanhemmille. Saksalaisessa syntymäkohortissa seurattiin vuonna 1990 syntyneiden lasten hengitystieinfektioiden ilmaantuvuutta 12 vuoden ikään mennessä. Tutkimuksen mukaan lapset sairastivat noin 4-11 hengitystieinfektiota vuodessa. (Gruber ym. 2008.)

Hengitystieinfektioilla tarkoitetaan ylä- ja alahengitysteissä esiintyviä infektioita. Ylähengitystieinfektioihin kuuluvat flunssa eli nuhakuume, laryngiitti, faryngiitti/tonsilliitti, akuutti riniitti, akuutti rinosinuiitti ja akuutti välikorvatulehdus. Alahengitystieinfektioihin kuuluvat akuutti bronkiitti, bronkioliitti, pneumonia ja trakeiitti. (National Institute for Health and Clinical Excellence 2008.) Yleisin hengitystieinfektion diagnoosi lapsilla on flunssa. Välikorvatulehdus on toiseksi yleisin diagnoosi. (Arnord ym. 1999.)

1.2. Hengitystieinfektioiden aiheuttajat

Hengitystieinfektion aiheuttaja voidaan nykyisin osoittaa noin 80-90 %:ssa tapauksista. Uudessa-Seelannissa tehdyssä tutkimuksessa lasten hengitystieinfektioissa yksi tai useampi virus löydettiin 87 %:ssa tapauksista. Näistä suurin osa oli alahengitystieinfektioita. Tutkimuksen mukaan RS-virus oli yleisin hengitystieinfektioiden aiheuttaja (48 %) ja seuraavaksi yleisimpiä olivat rinovirus, adenovirus ja influenssavirukset A ja B. (Jennings ym. 2004.) Suomalaisessa tutkimuksessa selvitettiin lasten flunssan etiologiaa. Rinovirus havaittiin olevan yleisin flunssan aiheuttava patogeeni (71 %). Muita viruksia flunssan taustalta löytyi vaihtelevissa suhteissa. Bokavirusta löytyi 14 %:lta, adenovirusta 12 %:lta,

enterovirusia 10 %:lta, koronaviruksia 6 %:lta, influenssaviruksia 6 %:lta, RS-virus 4 %:lta, parainfluenssaviruksia 4 %:lta ja metapneumovirus 2 %:lta. (Ruohola ym. 2009).

Toisessa Suomalaisessa tutkimuksessa havaittiin, että rinovirus esiintyi 23 %:lla lapsista, joilla oli jokin infektio. Muiden virusten kanssa yhdessä yleisimmin esiintyvät virukset olivat bokavirus (60 %) ja rinovirus (36 %). Yleisin bakteeri kaikissa infektioissa oli *Echerichia coli* (4,5 %). (Pöyry ym.2020). Yleisin keuhkokuumeen aiheuttava bakteeri on pneumokokki. Harvinaisempia lasten keuhkokuumeen aiheuttajia ovat mykoplasma ja keuhkoklamydia. Noin 45 % lasten keuhkokuumeista on viruksen aiheuttamia ja noin 23 %:lta löytyy sekä bakteeri että virus. (Michelow ym. 2004.) Suurin osa lasten nielutulehduksista on viruksen aiheuttamia, mutta 37 %:ssa tapauksista aiheuttajana on A-streptokokki (Dooling ym. 2014).

1.3. Lasten hengitystieinfektioiden antibioottihoito

Lasten hengitystieinfektioiden diagnostiikkaan, ennusteeseen ja hoitoon liittyy paljon epävarmuutta. Tämä johtaa usein antibioottien liialliseen käyttöön ja lisääntyvään bakteeriresistenssiin. Iso-Britanniassa tehdyn tutkimuksen mukaan lääkärit määräävät antibiootteja potilaan epätavallisten hengitystieoireiden, pitkittyneen kuumeen, pitkittyneiden oireiden keston ja vakavan sairauden vaikutelman mukaan. Tutkimuksessa bakteeri- ja virusinfektioiden erottaminen toisistaan hengitystieinfektioissa ei ollut usein mahdollista. Prognostinen epävarmuus etenkin keskivaikeissa taudeissa sai lääkärit määräämään antibiootteja herkemmin. Tutkimuksessa huomattiin myös, että vanhempien huoli lapsensa tilanteesta lisäsi antibioottien käyttöä (Horwood ym. 2016.).

Yhdysvalloissa tehdystä tutkimuksesta 60 %:lle akuuttia nielutulehdusta sairastavista lapsista määrättiin antibiootti (Dooling ym. 2014). Kanadassa tehdyn tutkimuksen mukaan lasten hengitystieinfektioissa määrättiin antibiootteja asianmukaisesti 89,5 %:ssa tapauksista. Tutkimuksessa hengitystieinfektion diagnoosin saaneista potilaista 6,6 %, nielutulehdus/kurkkumätä potilaista 13,5 %, astma/allerginen keuhkoputken tulehdus

potilaista 11,1 %, keuhkoputken tulehdus potilaista 42,2 % ja seroosin välikorvantulehduksen potilaista 40,2 % sai antibiootin. Samoin märkäisen välikorvatulehduksen potilaista 85 %, keuhkokuumeipotilaista 77,2 %, akuutin sinuiitin potilaista 84,9 %, hinkuyskä potilaista 44,4 % ja kurkunpääntulehdus/nielurisantulehdus potilaista 45,4 % sai antibiootin (Arnord ym. 1999.).

Hollannissa ja Israelissa tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin antibioottien käyttöä lasten RS-viruksen aiheuttamissa alahengitystieinfektioissa. Tutkimuksessa 49 % RS-virus positiivisista alahengitystieinfektioista hoidettiin antibiooteilla, sillä potilaiden kliinisenä diagnoosina pidettiin pneumoniaa tai keuhkoputken tulehdusta. 14 % RS-viruspotilaista oli lisäksi bakteeri-infektio. Tutkimuksessa kaikki lapset, joilla oli RS-viruksen lisäksi bakteeri-infektio, saivat antibiootin. Tutkimuksessa huomattiin, että antibiootteja käytetään liikaa tarpeeseen nähden lasten hengitystieinfektioissa. (van Houten ym 2018.) Antibioottien kulutuksella ja bakteeriresistenssin kehittymisen välillä on yhteys sekä yksilön että yhteisön tasolla (Bell ym. 2014).

1.4. CRP ja lasten antibioottihoito

CRP:n testaaminen vähentää antibiootin kulutusta akuuteissa ala- ja ylähengitystieinfektioissa. (Aebenhuis 2014). Vietnaminassa tehdyssä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin vähentääkö CRP:n määrittäminen antibioottien käyttöä aikuisilla ja lapsilla ei-vakavissa hengitystieinfektioissa. Tutkimuksessa CRP määrittäminen vähensi antibioottien määräämistä sekä aikuisilla että lapsilla. Antibioottien käyttö väheni 14 % 14 vuorokauden aikana CRP-testatuilla potilailla. (Do ym 2016.) Iso-Britanniassa tehdyn tutkimuksen mukaan CRP-testatut lapset saivat huomattavasti vähemmän antibioottireseptejä kuin verrokki, joiden CRP arvoa ei testattu. Tutkimuksen mukaan lasten antibioottien määräämistä voitaisiin vähentää, jos CRP:n ollessa alle 20 mg/L antibiootin määräämisestä pidätyttäisiin. Toisaalta vakavia infektioita voi esiintyä myös lapsilla, joiden CRP arvo taudin alussa on alle 5 mg/L. (Van den Bruel ym 2016.)

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää antibioottien käyttöä lasten päivystyksessä erilaisen hengitystiepatogeenien aiheuttamissa infektioissa. Tutkimuksessa selvitetään, mitä antibiootteja lapsille määrätään, millä diagnoosilla antibiootteja määrätään, miten antibioottien käyttö näissä tilanteissa jakautuu eri ikäryhmittäin, miten suhteessa taudin aiheuttajaan viruksittain ja bakteereittain sekä miten suhteessa CRP-arvoon.

Tutkimuksen tavoite on tuottaa tietoa, jotta jatkossa voidaan tehokkaasti vähentää mahdollista turhien antibioottien määräämistä. Tutkimus on osa antibioottien järkevään käyttöön tähtäävää tutkimustoimintaa, ns. *antimicrobial stewardship*. Tutkimuksen avulla saadaan kuva antibioottien käytöstä lasten päivystyksessä hengitystieinfektioissa. Tutkimuksesta saadaan myös tärkeää tietoa, mihin jatkossa tulisi suunnata koulutusta ja kuinka voidaan kehittää hoitopäätösten tekoa ja diagnostiikkaa.

3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

3.1. Tutkimusasetelma, tutkimusaineisto ja tutkimuksen kulku

Kyseessä on poikkileikkaustutkimus Suomessa Oulun yliopistollisen sairaalan lastentautien päivystyksessä antibioottien käytöstä suhteessa potilaiden ikään, diagnoosiin, CRP-arvoon ja taudinaiheuttajaan. Tutkimukseen sisällytettiin 1/2015-12/2015 välillä Oulun yliopistollisen sairaalan lasten päivystyspoliklinikalle tulleet 0-18 -vuotiaat potilaat, joilla oli kuumetta tai mahdollinen hengitystieinfektio. Tutkimuksessa oli yhteensä 1195 lasta. Näistä lapsista kerättiin normaalin käytännön mukaisesti limanäytteet hengitysteiden virusdiagnoosiin varten (RVirNh). Jokainen limanäyte pakastettiin myöhempää menetelmäntestausta ja laadunvalvontaa varten. Näytteiden keruun jälkeen käyttöön on tullut nukleiinihappojen osoitukseen perustuva hengitysteiden bakteeriosio. 2018

pakastetuista limanäytteistä tutkittiin vielä seitsemän alahengitystieinfektioihin assosioituvaa aiheuttajabakteeria. Jälkeenpäin ESKO-potilastietojärjestelmästä kerättiin potilaista tarvittavat tutkimusmuuttujat.

Suomen sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto hyväksyi pakastenäytteiden käytön tutkimuksessa. Tutkimuksen on lisäksi hyväksynyt Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta. Edellä mainitut hyväksynnät mahdollistivat tietojen keräämisen rekisteripohjaiseen tutkimukseen potilaskertomuksista ilman osallistujien tietoista suostumusta.

3.2.Näytteenotto ja taudinaiheuttajien havaitseminen

Lastentautien päivystyksen sairaanhoitajat keräsivät nenänielunäytteet osana rutiininomaista käytäntöä. Näytteet kuljetettiin Oulun yliopistollisen sairaalaan mikrobiologiseen laboratorioon huoneenlämmössä. Näytteistä määritettiin polymeraasiketjureaktion (PCR) avulla viruspaneeli, joka tunnistaa 16 viruspatogeenia: adenovirus, influenssavirukset A ja B, parainfluenssavieukset 1-4, RS-virukset A ja B, bokavirus, metapneumovirus, koronavirukset 229E/NL63/OC43, rinovirus ja enterovirus. 2018 pakastetuista limanäytteistä tutkittiin vielä bakteeripaneeli PCR menetelmällä, joka sisälsi 7 bakteeria: pneumokokki, *Nontypeable Haemophilus influenzae*, mykoplasma, keuhkoklamydia, legionella, *Bordetella pertussis* ja *Bordetella parapertussis*.

3.3.Kliinisen hoidonpäätökset

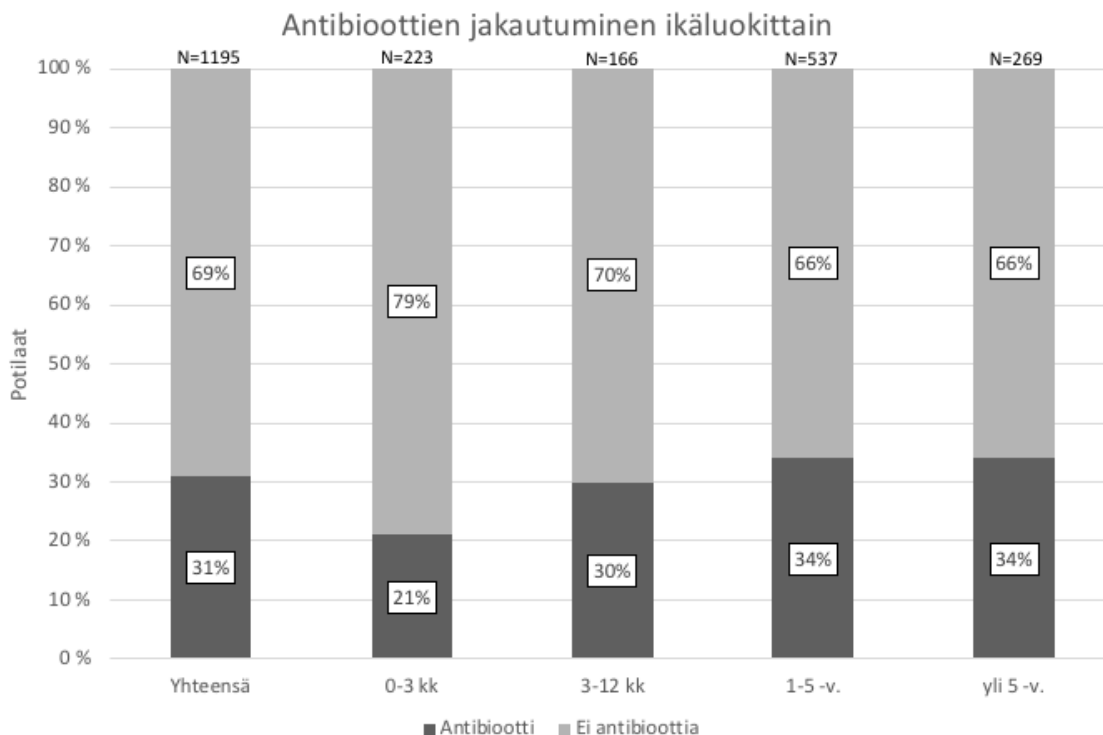
Päivystyspoliklinikalla työskennelleet lääkärit eivät tienneet PCR patogeenien tuloksia päivystysvastaanotolla. Päätökset antibioottien aloituksesta tai potilaan ottamisesta sairaalan osastolle tehtiin kliinisen arvioinnin perusteella. PCR tulokset virusten osalta olivat lääkärien käytettävissä seuraavana työpäivänä. Bakteerien PCR-tulokset olivat käytössä vain tutkimustuloksia varten.

3.4.Tiedonkeruu

2019-2020 aikavälillä ESKO-potilastietojärjestelmästä kerättiin tutkittavat muuttajat potilaiden päivystysteksteistä sekä mahdollisista hoitajaksoilla tehdyistä merkinnöistä. Aineistosta kerättiin järjestelmällisesti erilaisia tietoja ja tämän tutkimuksen osalta oleellisia muuttujia ovat potilaalle aloitetut antibiootit, potilaalle asetettu diagnoosi, tulovaiheen CRP-arvo ja potilaan ikä. Tutkimuksessa keskityttiin suun kautta otettaviin ja suonensisäisiin antibiootteihin.

4. TULOKSET

Suurin osa tutkimuksessa olleista potilaista oli 1-5 -vuoden ikäisiä (537; 45 %). Yli 5 -vuoden ikäisiä oli toiseksi eniten (269; 26 %). Melkein yhtä paljon oli alle 3 kk ikäisiä (223; 19 %) ja vähiten oli 3-12 kuukauden ikäisiä potilaita (166; 14 %). Yhteensä 370 (31 %) potilasta sai antibiootin. Antibiootin määräämisessä eri ikäryhmien välillä ei ollut suurta eroa, mutta se lisääntyi hieman vanhempien ikäluokkien kohdalla. Eniten ikäluokassaan antibiootteja sai yli 5 -vuotiaat (34 %). 1-5 -vuotiaiden ikäluokassa lähes yhtä suuri osa sai antibiootin (34 %). Kolmanneksi eniten antibiootteja ikäluokassaan sai 3-12 kuukauden ikäiset potilaat (30 %). Vähiten antibiootteja ikäluokassaan saivat alle 3 kuukauden ikäiset potilaat (21 %) (kuvio 1).



Kuvio 1. Antibioottien jakautuminen ikäluokittain.

Tutkimuksessa tarkasteltiin myös antibioottien käyttöä eri diagnoosikoodeittain. Pneumonian diagnoosiksi saaneista potilaista 90 % sai antibiootin. Myöskin potilaat, joiden diagnoosiksi asetettiin otitiitti, saivat runsaasti antibiootteja (83 %). Muiden diagnoosien kohdalla antibiootteja määrättiin pienemmälle osuudelle. Määrittämätön virusinfektio -diagnoosilla 20 % potilaista sai antibiootin ja määrittämätön hengitystieinfektio -diagnoosilla 17 % (taulukko 1).

Taulukko 1. Antibiootin saaneet diagnooseittain.

	Antibiootin saaneet absoluuttinen arvo	Antibiootin saaneet %-osuus	Ei antibioottia absoluuttinen arvo	Yhteensä absoluuttinen arvo
Määrittämätön ylähengitystieinfektio	17	9,0	167	184
Määrittämätön virusinfektio	20	14	122	142
Obstruktiivinen bronkiitti	17	17	86	103
Otiitti	83	83	17	100
Pneumonia	90	92	8	98
Bronkiitti	16	20	66	82
Laryngiitti	1	4	25	26

Yhteensä 201 potilaalle aloitettiin päivystyksessä joko yksi tai useampi antibiootti suun kautta. Eniten suun kautta annettavista antibiooteista aloitettiin amoksisilliinia (50 %). Seuraavaksi eniten ja melko tasaisesti aloitettiin amoksisilliini-klavulaanihappoa (10 %), kefaleksiinia (12 %), asitromysiinia (9,5 %) ja klaritromysiinia (12 %). Yleisin useamman suunkautta annosteltavan antibiootin yhdistelmä oli amoksisilliini ja klaritromysiini (6,5 %). Yhteensä 144 potilaalle aloitettiin päivystyksessä suonensisäinen antibiootti. Yleisin aloitetuista suonensisäisistä antibiooteista oli kefuroksiimi (61 %). Toiseksi yleisin suonensisäisesti aloitettu antibiootti oli penisilliini (27 %). Yleisin suonensisäisten antibioottien yhdistelmä oli kefuroksiimi ja klindamysiini (5,6 %) (taulukot 2 ja 3).

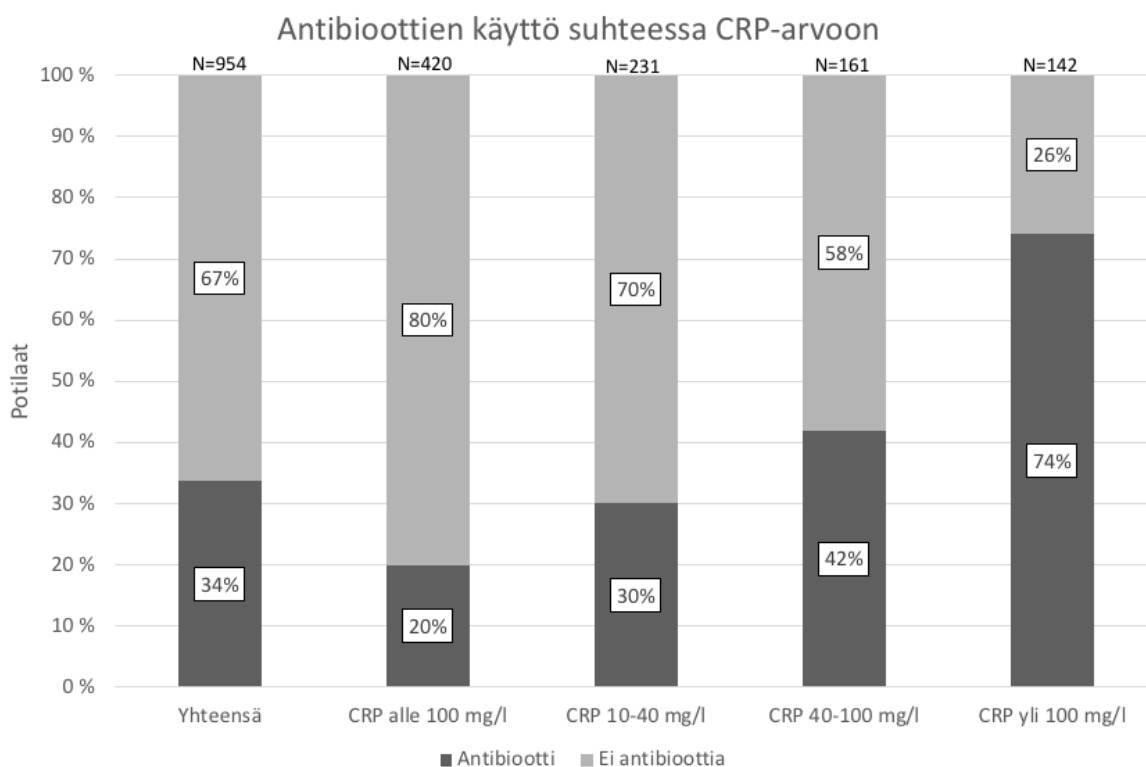
Taulukko 2. Päivystyskäynnillä suun kautta aloitettu antibioottihoito

	Absoluuttinen osuus	%-osuus
Suun kautta antibiootin saaneet yhteensä	201	17
Amoksisilliini	101	50
Amoksisilliini-klavulaanihappo	21	10
Kefaleksiini	25	12
Penisilliini	2	1,0
Sulfa-trimetopriimi	3	1,5
Klindamysiini	1	0,50
Siprofloksasiini	3	1,5
Asitromysiini	19	9,5
Doksisykliini	1	0,50
Klaritromysiini	24	12
Amoksisilliini ja klindamysiini	1	0,50
Amoksisilliini ja klaritromysiini	13	6,5
Amoksisilliini-klavulaanihappo ja kefaleksiini	1	0,50
Penisilliini ja klaritromysiini	1	0,50
Ei suun kautta antibioottia	973	83
Kaikki yhteensä	1174	100

Taulukko 3. Päivystyksessä aloitettu suonensisäinen antibioottihoito

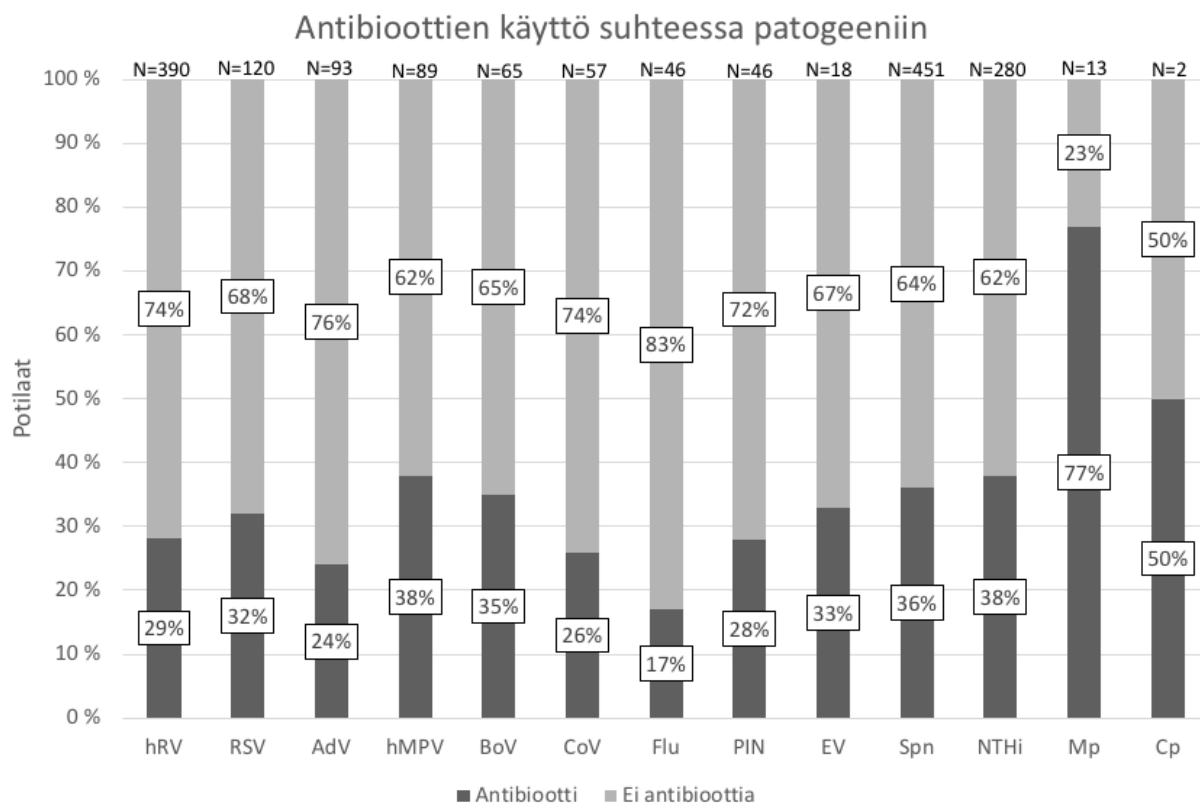
	Absoluuttinen osuus	%-osuus
Suonensisäisen antibiootin saaneet	144	13
Kefuroksiimi	88	61
Penisilliini	39	27
Piperasilliini-tatsobaktaami	1	0,70
Kloksasilliini	3	2,1
Keftriaksoni	9	6,3
Metronidatsoli	1	0,70
Tobramysiini	1	0,70
Asitromysiini	2	1,4
Kefuroksiimi ja klindamysiini	8	5,6
Kefuroksiimi ja keftriaksoni	1	0,70
Kefuroksiimi ja metronidatsoli	1	0,70
Ei suonensisäistä antibioottia	1027	88
Yhteensä	1171	100

Yhteensä 954 potilaalla oli tutkittu tulovaiheen CRP arvo. Edellä mainituista potilaista 326 (34 %) sai antibiootin. Mitä korkeampi oli CRP-arvo, sitä suurempi osa sai antibiootin. 74 % potilaista, joiden CRP-arvo oli yli 100 mg/l sai antibiootin. CRP-arvolla 40-100mg/l 42 % potilaista sai antibiootin. CRP-arvolla 10-40mg/l 30 % potilasta sai antibiootin. 20 % potilaista CRP-arvolla alle 10 mg/l sai antibiootin (kuviot 2).



Kuvio 2. Antibioottien käyttö suhteessa CRP-arvoon.

Yleisin taudinaiheuttajapatogeeni oli rinovirus ja sitä todettiin 390:llä potilaalla. Toiseksi yleisin oli *Nontypeable Haemophilus influenzae*, sitä todettiin 280 potilaalla. Mykoplasma todettiin 13 potilaalla ja keuhkoklamydia todettiin vain kahdella potilaalla. Yhdelläkään potilaalla ei todettu *Bordetella pertussista*, *Bordetella parapertussista* tai legionellaa. Antibiootteja määrättiin kaikkien taudinaiheuttajien kohdalla. Eniten antibioottia suhteessa tartuntamääriin määrättiin mykoplasma tartuntaryhmässä (77 %). Toiseksi eniten antibioottia määrättiin keuhkoklamydiatartuntojen kohdalla (50 %). Vähiten antibioottia suhteessa tartuntoihin määrättiin influenssavirusten kohdalla (17 %) (kuvio 3).



Kuvio 3. Antibioottien käyttö suhteessa patogeneeniin.

Selitteet: hRV, rinovirus; RSV, RS-virukset A ja B; AdV, adenovirus; hMPV, metapneumovirus; BoV, bokavirus; CoV, koronavirukset 229E, NL63 ja OC43; Flu, influenssavirukset A ja B; PIN, Parainfluenssavirukset 1-4; EV, enterovirukset; Spn, pneumokokki; NTHi, *Nontypeable Haemophilus influenzae*; Mp, mykoplasma; Cp, keuhkoklamydia.

5. POHDINTA

Tämä poikkileikkaustutkimus antoi tietoa antibioottien käytöstä hengitystieinfektioissa lasten päivystyksessä. Yhteensä 1195 lasta sisällytettiin tutkimukseen. Antibioottien käyttö oli virusinfektioiden kohdalla melko kohtuullista, mutta joissakin tilanteissa antibioottien käyttöä voitaisiin vähentää entisestään. Diagnooseittain eniten antibiootteja määrättiin pneumoniaan (90 %) ja otitiini (83 %). Näistä pneumonian kohdalla antibiootteja voitaisiin

vähentää tilanteissa, joissa kliinisesti herää vaikutelma virusperäisestä infektiosta. Korkea CRP-arvo lisäsi selkeästi antibioottien käyttöä.

Osassa diagnooseja antibioottihoito oli suositeltavaa, mutta osassa diagnooseja antibioottien tarve jäi hieman epämääräiseksi. Tutkimuksessa havaittiin, että määrittämättömään virusinfektioon aloitettiin suhteellisen vähän antibiootteja (17 %). Tämän kohdalla antibioottien käyttö oli siis melko hyvin linjassa diagnoosin kanssa. Pneumonian kohdalla taas antibiootin tarve jää hieman epämääräiseksi. Aiemmissä tutkimuksissa oli havaittu, että noin 45 % lasten keuhkokuumeista on viruksen aiheuttamia ja noin 23 %:sta löytyy sekä bakteeri että virus (Michelow ym. 2004). Lisäksi tuoreessa Amerikkalaisessa tutkimuksessa on havaittu, että antibiootin määrääminen ei tuota hoidollisesti parempaa lopputulosta pneumoniaepäilyissä lasten päivystyksessä (Lipshaw ym. 2020). Antibiootin voisi jättää määräämättä tilanteissa, joissa CRP-arvo on matala, vaikka auskultaatiolöydös viittaisikin pneumoniaan. Näissä tapauksissa virus on todennäköisempi taudinaiheuttaja.

Antibiootteja määrättiin kaikkien eri taudinaiheuttajien kohdalla hengitystieinfektioissa. Influenssavirusten kohdalla antibioottien osuus jäi kaikkein pienimmäksi. Tämä positiivinen löydös viittaa siihen, ettei antibiootteja aloiteta turhaan varalle tällaisissa tilanteissa. Tutkimuksessa huomattiin myös, että enteroviruksen, RS-viruksen, parainfluenssaviruksen, metapneumoviruksen ja adenoviruksen kohdalla käytettiin aika paljon antibiootteja turhaan. Osa näistä voi selittyä otiitti diagnoosilla, sillä oireet voivat olla hyvin samankaltaiset virus- ja bakteeriperäisessä infektiossa. Tämän suhteen herääkin kysymys, pitäisikö lääkäreitä kouluttaa enemmän tämän suhteen.

Tutkimuksessa huomattiin myös, että suun kautta otettavista antibiooteista klaritromysiiniä oli 12 % ja asitromysiiniä 9,5 %. Näitä antibiootteja käytetään usein empiirisesti mykoplasmaa ja keuhkoklamydiaa vastaan tilanteissa, joissa lääkäri ei tiedä mikä aiheuttaja bakteeri-infektiossa on kyseessä. Näiden bakteerien rooli antibioottihoidon tarpeen suhteen on epäselvä. Tutkimuksessa makrolidien käyttö oli siis kohtalaista, mutta niiden suhteen antibioottien käyttöä voisi tulevaisuudessa vähentää entisestään.

CRP-arvon mittaaminen osoittautui tutkimuksessa merkittäväksi antibiootin käyttöä ohjaavaksi tekijäksi. Mitä korkeampi oli CRP-arvo, sitä enemmän antibiootteja määrättiin.

Korkea CRP-arvo lisää bakteeritaudin todennäköisyyttä ja on hyödyllinen tutkimus harkitessa antibiootin tarvetta infektion hoidossa.

Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää sitä, että se kuvaa hyvin antibioottien käyttöä suomalaisten lasten hengitystieinfektioissa Pohjois-Pohjanmaan alueella. Rajoituksena tässä tutkimuksessa on tutkimuksen ajoitus ennen maailmanlaajuista covid-19 pandemiaa. Tutkimuksessa ei näy covid-19 vaikutus tuloksiin. Tutkimus on tehty yhden sairaanhoitopiirin potilaista, joten se ei anna välttämättä luotettavaa kuvaa tilanteesta muualla Suomessa. Lisäksi pneumokokki ja *Nontypeable Haemophilus influenzae* voivat olla myös kolonisaatiota, joka voi vaikuttaa tutkimustulokseen. Tutkimusten mukaan terveiden lasten ylähengitysteissä on 62 %:lla pneumokokin kolonisaatio ja vastaavasti 50 %:lla *Haemophilus influenzae* kolonisaatio (van den Bergh ym. 2012).

Tutkimus antoi hyödyllistä tietoa antibioottien käytöstä hengitystieinfektioissa lasten päivystyksessä. Tulevaisuudessa olisi hyvä pyrkiä vähentämään antibioottien käyttöä virusperäisten hengitystieinfektoiden kohdalla entisestään. Hyvänä esimerkkinä toimii pneumonia, jossa CRP:n ollessa matala auskultaatiolöydöksestä huolimatta voitaisiin jättää antibiootti määräämättä. Tutkimus herätti myös ajatuksia, pitäisikö tulevaisuudessa pyrkiä hoitoon, jonka määrittää ensisijaisesti taudinaiheuttajapatogeeni eikä itse diagnoosi.

6. SYVENTÄVIIN OPINTOIHIN LIITTYVÄT TIETEELLISET TUTKIMUKSET

Tämän syventävä opinnäytetyön lisäksi olen ollut mukana kirjoittajana kahdessa muussa tutkimuksessa, jotka ovat tehty samaa aineistoa käyttäen. Edellä mainituista toinen artikkeli on Risk for Penumonia and the Need for Respiratory Support in Acutely Ill Children with Nasopharyngeal Viral and Bacterial Detections by Multiplex PCR: A Cross Sectional Study, jossa kirjoittajana ovat Suvi Mattila, Suvi Sarlin, Reetta Heikkilä, Emilia Leinonen, Violetta Nurmi, Jonni Riikonen, Niko Paalanne, Minna Honkila, Heikki Huhtamäki, Tytti Pokka, Ulla Koskela, Marjo Renko ja Terhi Tapiainen. Lisäksi toinen artikkeli on Risk and severity of acute otitis media in acutely ill children with nasopharyngeal viral and bacterial detections by multiplex PCR: A cross-sectional study, jossa kirjoittajina ovat Suvi Sarlin, Suvi Mattila,

Ulla Koskela, Emilia Leinonen, Jonni Riikonen, Reetta Heikkilä, Violetta Nurmi, Minna Hokkila Niko Paalanne, Marjo Renko, Tytti Pokka, Heikki Huhtamäki ja Terhi Tapiainen.

LÄHDELUETTELO

- Arnord SR, Allen UD, Al-Zahrani M, Tan D H.S & Wang EEL (1999). Antibiotic Prescribing by Pediatricians for Respiratory Tract Infection in Children. *Clinical Infectious Diseases* 29 (2): 312–317.
- Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A & Bjerrum L (2014) Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care (Review). *Cochrane library*, John Wiley & Sons.
- 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* 14:13.
- 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): 633-41
- 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* 168: 1073-1074.
- Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V ym. (2008). History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 19: 505–512.
- 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* 66 (644): 207-213.
- Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA & Murdoch DR (2004). Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital, Role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23: 1003–1007.
- Lipshaw MJ, Eckerle M, Florin TA, Crotty EJ, Lipscomb J, Jacobs J ym. (2020). Antibiotic Use and Outcomes in Children in the Emergency Department With Suspected Pneumonia. *Pediatrics* 145 (4): e20193138.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziekler T ym. (2004). Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 113:701-7.
- National institute for health and clinical excellence (UK) (2008). Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing. Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. NICE Clinical Guidelines, No. 69.
- Pöyry H, Raappana A, Kiviniemi M, Pokka T, Honkila M, Paalanne N, Valmari P, Renko M & Tapiainen T (2020). Etiology of infectious diseases in acutely ill children at a pediatric hospital in Finland. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 40 (6): 245-247.
- Ruohola A, Heikkinen T, & Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerging infectious Diseases* Vol. 15, No. 2: 344-346.
- 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.

- Van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JWA, A de SteenhuijsenPiters WA, Bosch AATM, van Gils EJM ym. 2012. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. *Plos One* 7 (10): e47711.
- Van Houten CB, Naaktgeboren C, Buiteman BJM, Van der Lee M, Klein A, Srugo I ym. (2018). Antibiotic overuse in children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 37 (11): 1077-1081.