

**VERIVILJELYNEGATIIVISEN PNEUMOKOKKEMIAN ILMAANTUVUUS JA
TAUDINKUVA ENNEN PCV 10 ROKOTUKSIA JA NIIDEN JÄLKEEN**

Rintamäki Lilja Tuulia
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Lasteninfektioaudit
12/2016

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Professori Matti Korppin tutkimusryhmä

LILJA RINTAMÄKI: VERIVILJELYNEGATIIVISEN PNEUMOKOKKEMIAN ILMAANTUVUUS JA
TAUDINKUVA ENNEN PCV10-ROKOTUKSIA JA NIIDEN JÄLKEEN

Kirjallinen työ, 19 s.

Ohjaaja: professori Matti Korppi

Joulukuu 2016

Avainsanat: S. Pneumoniae, lapsi, ei infektiokokusta, leukosyytit, rokotukset

PCV10-rokotukset aloitettiin Suomessa 2010. Tämän jälkeen veriviljelypositiiviset pneumokokkemiat ovat vähentyneet merkittävästi. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vähenikö myös veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus rokotusten aloittamisen jälkeen, ja tutkia sen taudinkuvaa.

Aineisto kerättiin retrospektiivisesti TAYS:n lastenpäivystyksen 1–35 kk:n ikäisistä potilaista, joiden leukosyytit olivat $\geq 17,5 \times 10^9/l$, veriviljely jäi negatiiviseksi, eikä heillä ollut infektiokokusta. Aineisto kerättiin ennen PCV10-rokotuksia vuosilta 2008–2009 ja rokotusten aloittamisen jälkeen vuosilta 2012–2013. Ilmaantuvuudet laskettiin, ja keskimääräistä taudinkuvaa vertailtiin.

Tapauksia kertyi yhteensä 137, vuosilta 2008–2009 81 ja vuosilta 2012–2013 56. Ilmaantuvuus väheni, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. 1–35 kk:n ikäisillä ilmaantuvuus oli ennen rokotuksia 24,0/10 000 (95 % CI 19,2–29,7) ja rokotusten jälkeen vuonna 2013 14,6/10 000 (95 % CI 9,6–21,2). Eniten ilmaantuvuus väheni 1–11 kk:n ikäisillä. Heillä ilmaantuvuus oli ennen rokotuksia 26,9/10 000 (95 % CI 18,7–38,1) ja niiden jälkeen 9,6/10 000 (95 % CI 3,5–21,2).

Vaikka ilmaantuvuus väheni, tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Oletettavasti PCV10-rokotteella on vaikutus myös veriviljelynegatiiviseen pneumokokkemiaan. Veriviljelynegatiivista pneumokokkemian on tutkittu hyvin vähän, joten meillä ei ollut käytössä vertailevia tuloksia taudinkuvasta.

Sisällys

1.0 Johdanto	s. 1
2.0 Metodit	3
2.1 Aineisto	3
2.2 Ilmaantuvuus	4
2.3 Tapausten vertailu	5
3.0 Tulokset	6
3.1 Ilmaantuvuus	6
3.2 Taudinkuva	7
3.3 Hoito ja diagnoosi	10
4.0 Pohdinta	12
5.0 Lähteet	16
6.0 Artikkelit	20

1.0 Johdanto

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) on gram-positiivinen kokkibakteeri ja yleinen infektioiden aiheuttaja. *S. pneumoniae* kolonisoi nenänielun limakalvoilla, josta se voi levitä muualle hengitysteihin aiheuttaen paikallisia tulehduksia kuten otititeja ja sinuiitteja, tai verenkiertoon aiheuttaen vakavampia invasiivisia infektioita jopa sepsistä ja meningiittiä. Pienillä lapsilla *S. pneumoniae* aiheuttaa lisäksi bakteremiaa, pneumokokkemiaa. Englanninkielinen kirjallisuus käyttää termiä occult bacteremia (OB). Pneumokokkemiassa bakteeri pääsee ajoittain verenkiertoon, lapsi kuumeilee kovasti, mutta yleistila pysyy hyvänä. Pneumokokkemia ja occult bacteremian määritelmät vaihtelevat lähteestä riippuen. Monissa määritelmässä on korkea kuume $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$, veriviljelyssä kasvaa *S. pneumoniae*, lapsi on hyvävointinen, infektiotokusta ei löydy, lapsi on iältään 3–36 kk ja leukosyytit ovat koholla. Pneumokokkemialla on suuri riski edetä invasiiviseksi infektioksi. Invasiivisessa pneumokokki-infektiossa (IPD) *S. pneumoniae* kasvaa veri-, nivelneste-, likvor- tai keuhkopussinesteviljelyssä. (1,2)

S. pneumoniae tunnetaan yli 90 erilaista serotyyppiä. Invasiivisia infektioita aiheuttaa vain pieni osa serotyypeistä (2). 7-valenttinen konjugaattirokote otettiin käyttöön Amerikassa 2000 ja Euroopassa 2001. Rokote kattaa Pohjois-Amerikassa yleisimmät invasiivisia tauteja aiheuttavat serotyypit. (3) Suomessa rokotusohjelmaan lisättiin 10-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote (PCV10) 2010. Rokote kattaa seuraavat serotyypit: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Ennen rokotuksia Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) veriviljelypositiivisia pneumokokkemiaita aiheuttivat eniten serotyypit 6B ja 14, yht. 50 %. Serotyypit 7F, 9V, 18C, 19A ja 19F aiheuttivat kukin 5–10 % infektioista. Kaikille 1.6.2010 jälkeen syntyneille lapsille on tarjottu rokotusta. Rokote annetaan rokotusohjelman mukaan 3, 5 ja 12 kk:n iässä. (4,5)

Veriviljelypositiiviset pneumokokkemat ovat vähentyneet Suomessa rokotusten jälkeen. 2012 tapauksia oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueella alle 5-vuotiailla vain yksi (6). Ilmaantuvuus ennen rokotuksia oli 13–24 kk:n ikäisillä 5,3/10 000 PSHP:n alueella (4). Koko Suomen kattavassa aineistossa invasiivisten pneumokokki-infektioiden ilmaantuvuus ennen

rokotuksia oli 3–42 kk:n ikäisillä 62,9/100 000 henkilövuotta ja rokotusten jälkeen 12,9/100 000. Suhteellinen vähentymä oli 80 % (95 % CI 72–85 %) rokotuksen saaneilla lapsilla. Alle 6-vuotiailla lapsilla, joita ei ollut rokotettu IPD vähentyi 48 % (95 % CI 18–69 %) samana seuranta aikana. (7)

Espanjalaisessa tutkimuksessa tutkittiin ensiavun lapsia, joilla oli infektio. Kyseisen aineiston lapsista veriviljely oli positiivinen vain 1,43 %:lla (95 % CI 1,34–1,51). Veriviljelyssä kasvoi useimmiten *S. pneumoniae* (194 tapausta 27,3 %) tai *E. coli* (147 tapausta 20,6 %). Kun rokotukset oli otettu käyttöön, *S. pneumoniae* ilmaantuvuus veriviljelyssä väheni 7 %. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Potilailla, joilla *S. pneumoniae* kasvoi veriviljelyssä, yleisin diagnoosi oli occult bacteremia (28,6 %). *S. pneumoniae* aiheutti septisen taudinkuvan 10 %:lle veriviljelypositiivisista potilaista. Espanjassa pneumokokkrokote ei ole osa rokotusohjelmaa, vaan se on hankittavissa omakustanteisesti. (8)

Kliinisen kokemuksen mukaan monilla lapsilla, joilla on pneumokokkemian taudin kuva, veriviljely jää negatiiviseksi. He vaikuttivat hyötyvän i.v. G-penisilliini hoidosta. Tässä tutkimuksessa tarkoituksena oli selvittää vähenikö veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus PCV10-rokotusten aloittamisen jälkeen. Jätimme tutkimuksen ulkopuolelle tapaukset, joissa veriviljely oli positiivinen. Pneumokokkemian riski lisääntyy kun kuumetta on yli 39 °C ja potilaalla on leukosytoosi, leuk >15 x 10E9/1, sensitiivisyys 80–86 %, spesifisyys 69–77 % (9). TAYS:n lastenpäivystyksestä kerätystä aineistossa veriviljelypositiivisilla pneumokokkemiapotilailla leukosyyttien keskiarvo oli 26 x 10E9/1 (4). Tässä tutkimuksessa mukaan otettiin potilaat, joiden leukosyytit olivat ≥17.5 x 10E9/1 päivystykseen saapuessa.

2.0 Metodit

2.1 Aineisto

Aineisto kerättiin TAYS:n lastenpäivystyksen potilaista. Lasten tuli olla iältään 1–35 kk. Potilastietokannoista kerätty lista pohjautui kohonneisiin leukosyyttiarvoihin. Mukaan otettiin kaikki lapset, joilla plasman leukosyytit olivat $\geq 17,5 \times 10^9/L$. Tämän potilasryhmän kävimme yksitellen läpi. Koska veriviljelynegatiivinen pneumokokkemia on kliininen diagnoosi, muodostui lopullinen aineisto sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella. Ensimmäinen rajaava tekijä oli selkeä infektiofokus. Tapaukset, joissa lopullinen diagnoosi oli meningiitti, pyelonefriitti, tonsilliitti, lymfadeniitti, mastoidiitti tai osteomyeliitti jätettiin pois. Jos veriviljelyssä kasvoi bakteeri, jätettiin tapaus tutkimuksen ulkopuolelle. Poikkeuksena kontaminaatioon viittaavat bakteeriviljelylöydökset, jotka otettiin mukaan tutkimukseen. Mikäli infektiofokuksena oli pneumonia tai otiitti otettiin tapaus mukaan tutkimukseen, sillä pneumoniaan liittyy usein bakteremiaa ja otiitti on itsenäisenä infektiona harvemmin sairaalahoitoa vaativa tauti. Pneumokokki on yleinen pneumonian ja otiitin aiheuttaja pienillä lapsilla. (10,11)

Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joilla oli obstruktiivista hengenhädistystä. Poissulkevia diagnooseja olivat laryngiitti, astma, obstruktiivinen bronkiitti tai bronchioliitti. Varmistuneet influenssatapaukset jätettiin pois. Jos diagnoosina oli vain virusinfektio tai sen epäily, otettiin tapaus mukaan. Virusinfektio ei poissulje samanaikaista bakteeri-infektiota. Jotta tapaus sopisi pneumokokkemiaan, vaadittiin, että potilas on saanut i.v. antibioottihoitoa sairaalassa. (12,13)

Aineisto kuvaa perusterveitä lapsia. Syöpää sairastavat, elinsiirron saaneet ja lapset, joilla on lääkitystä vaativa sydänsairaus tai kortisonihoitoa vaativa astma jätettiin pois.

Aineiston keräsi kaksi lääketieteen kandidaattia. Kävimme molemmat läpi tapaukset vuodelta 2009. Vertailimme tulokset, jotta varmistui, että aineisto muodostui molemmilla samalla tavalla. Itse keräsin lisäksi tapaukset heinäkuulta joulukuulle vuodelta 2008 ja kokonaan vuoden 2012. Neea Laaksonen keräsi tapaukset tammikuulta kesäkuulle 2008 ja vuoden 2013. Aineiston valmistuttua potilasaineisto jaettiin kahtia thorax-röntgenkuvan perusteella. Jako tehtiin lausunnon perusteella yhdessä professori Matti Korppin kanssa. Tämän aineiston potilailla ei ole pneumoniaan viittaavaa löydöstä thorax-röntgenkuvassa.

Mukaan otetuista potilastapauksista keräsimme seuraavat tiedot: potilaan ikä, sukupuoli, tulovaiheessa mitattu lämpö, CRP- ja leukosyytti-arvo, seuraavana aamuna mitattu lämpö, CRP- ja leukosyytti-arvo, käytetty antibiootti ja antibioottihoidon kesto (erikseen suoneen ja suun kautta), kuumeen kesto antibiootin aloittamisen jälkeen, sairaalahoitoaika, otettiinkö veriviljely, keuhkokuvan lausunto, yleistilan arvioi sekä lopulliset diagnoosit.

Ilmaantuvuuden laskemiseksi tarvitsimme PSHP:n alueen väestön määrän iän perusteella. Tieto haettiin tilastokeskuksen taulukoista PX-Web tietokannasta. Taulukosta saatiin väestömäärät vuosille 2008, 2009, 2012 ja 2013 iän mukaan vuoden tarkkuudella. Käytössä oli vuoden 2015 sairaanhoitopiirijako. (14)

2.3 Ilmaantuvuus

Ilmaantuvuudet laskettiin Mid-P exact testillä openepi.com sivustolla. Näin saatiin selville myös 95 % luottamusvälit (15). Ilmaantuvuutta laskiessa oletettiin, että kaikkia PSHP:n alueen lapsia on seurattu yhden vuoden ajan/ jokainen tutkimukseen otettu vuosi. TAYS on alueen ainoa sairaala, jossa on lastenosasto eli edellytykset hoitaa pneumokokkemiaa. Alueen lasten määrä vastaa seurattujen henkilövuosien määrää.

2.4 Tapausten vertailu

Tapauksia vertailtiin SPSS 23.0 ohjelmalla. Numeerisille muuttujille laskettiin mediaanit, interkvartaalivälit ja vaihteluväli. Numeeristen muuttujien vertailussa käytettiin mediaanin mukaan vertailevia testejä, sillä joukot eivät olleet normaalijakauman mukaisia. P-arvot laskettiin Mann-Whitney:n testillä. Kategorisia muuttujia vertailtiin khii²-riippumattomuustestillä, jos sille oli edellytykset. Monen muuttujan kohdalla aineisto oli liian pieni khii²-testin käyttöön. Näissä tapauksissa vain vertailtiin prosenttiosuuksia. Dikotomisten muuttujien p-arvot laskettiin Fisherin testillä.

3.0 Tulokset

3.1 Ilmaantuvuus

Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus vähentyi rokotusten aloittamisen jälkeen. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä, sillä 95 % luottamusvälit menivät päällekkäin. (taulukko 1) Merkitsevää tulosta ei saatu, vaikka tutkimuspopulaatiota kasvatettiin yhdistämällä vuodet 2008 ja 2009 (taulukko 2). Ilmaantuvuus väheni 1–35 kk:n ikäisillä 39 %. Ilmaantuvuuksien laskennassa käytetty tutkimuspopulaatio löytyy taulukosta 3.

Taulukko 1. Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus vuosittain ennen PCV-10 rokotuksia ja niiden jälkeen 1–35 kk: ikäisillä lapsilla.

	2008	2009	2012	2013
Kaikki, n	38	43	31	25
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	22,7 (16,3–30,8)	25,8 (18,5–33,7)	17,9 (12,4–25,1)	14,6 (9,6–21,2)
Ikä 1–11 kk, n	15	14	13	5
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	28,6 (16,3–45,2)	25,8 (14,7–42,2)	23,3 (13,0–39,0)	9,6 (3,5–21,2)
Ikä 12–23 kk, n	18	21	12	14
Ilmaantuvuus/10 000 (95 % CI)	31,6 (19,3– 49,0)	35,9 (22,8–53,9)	20,1 (11,2–35,0)	22,9 (13,1– 37,6)
Ikä 24–35 kk, n	5	8	6	6
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	8,8 (3,2– 19,5)	14,0 (6,5–26,6)	10,2 (4,1–21,1)	10,2 (4,12–21,3)

Taulukko 2. Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus ennen PCV-10 rokotuksia ja niiden jälkeen vuonna 2013 1–35 kk: ikäisillä lapsilla.

	2008 ja 2009	2013
Kaikki, n	81	25
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	24,0 (19,2–29,7)	14,6 (9,6–21,2)
Ikä 1–11 kk, n	29	5
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	26,9 (18,7–38,1)	9,6 (3,5–21,2)
Ikä 12–23 kk, n	39	14
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	33,7 (24,3–45,7)	22,9 (13,1–37,6)

Ikä 24–35 kk, n	13	6
Ilmaantuvuus /10 000 (95 % CI)	11,4 (6,4–19,0)	10,2 (4,2–21,3)

Taulukko 3. Käytetty tutkimuspopulaatio, PSHP:n alueen lasten väestö.

	2008	2009	2012	2013
Ikä 1–35 kk	16 715	17 008	17 293	17 182
Ikä 1–11 kk	5 345	5 433	5 560	5 224
Ikä 12–23 kk	5 698	5 858	5 831	6 103
Ikä 24–35 kk	5 672	5 717	5 902	5 855

Taulukko 4. Veriviljelynegatiivista pneumokokkemäa sairastaneiden ikäjakauma.

Ryhmät	Ikä 0–11 kk	Ikä 12–23 kk	Ikä 24–36 kk
Ennen rokotuksia 2008–2009 n=81	29 (35,8 %)	39 (48,1 %)	13 (16,0 %)
Rokotusten jälkeen 2012–2013 n=56	18 (32,1 %)	26 (46,4 %)	12 (21,4 %)
Kaikki n=137	47 (34,3 %)	65 (47,4 %)	25 (18,2 %)

3.2 Taudinkuva

Kun potilaita vertailtiin ennen rokotuksia ja niiden jälkeen, ei kliinisessä taudinkuvassa ollut tilastollisesti merkitseviä eroja, p-arvot > 0,05 (taulukko 5). Tilastollinen ero löytyi vain sukupuolesta (p-arvo < 0,05). Tämä lienee pienestä tutkimuspopulaatiosta johtuva sattuma. Suurin osa potilaista oli 12–23 kk:n ikäisiä (taulukko 3). Koska kliinisessä kuvassa ryhmien välille ei löytynyt tilastollista eroa, voidaan kaikkia tapauksia tarkastella yhtenä joukkona (taulukko 6). Taudinkuvassa näkyy tulovaiheen korkeampi kuume ja leukosytoosi, kun verrataan noin vuorokausi antibiootin aloittamisen jälkeen mitattuihin arvoihin. Sairaalahoido jää suurimmalla osalla kahteen vuorokauteen, ja antibioottikuuri jatkui keskimäärin viikon kotiutumisen jälkeen. Thorax-röntgenkuva oli otettu 91 %:lla ja veriviljely 94,2 %:lla. Veriviljelyssä oli kontaminaatioksi sopiva löydös 3:lla. Viljelyissä kasvoi kahdella koagulaasinegatiivinen stafylokokki ja yhdellä tarkemmin määrittelemätön Micrococcus bakteeri. Otiitti oli diagnosoitu 23,4 %:lla.

Taulukko 5. Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian kliinisen kuvan vertailu ennen PCV10-rokotuksia ja niiden jälkeen.

Löydös, yksikkö	2008–2009 (n=81) Mediaani [IQ=25–75 %] (Vaihteluväli)	2012–2013 (n= 56) Mediaani [IQ=25–75 %] (Vaihteluväli)	p-arvo	testi
Ikä, kk	13 [10–18] (1–35)	14 [7–20] (1–35)	0,95	Mann-Whitney
Sukupuoli pojat/ tytöt (pojat %)	39/42 (48,1 %)	34/22 (60,7 %)	0,033	Khii ²
Tulovaiheen tilanne				
Yleistila, n (%)			0,084	Khii ²
Hyvä	58 (71,6 %)	34 (60,7 %)		
Kohtalainen	20 (24,7 %)	22 (39,3 %)		
Huono	3 (3,7 %)	0		
Leukosyytit, x10E9/l	23,7 [21,1 – 26,4] (18,5–39,0)	23,1 [20,4–25,5] (17,5–42,4)	0,43	Mann-Whitney
CRP, mg/l	67,5 [33,1–108,9] (1–186)	74,7 [33,0–121] (1,6–202)	0,34	Mann-Whitney
Kuume, °C	38,8 [37,9–39,6] (36,5–41,3)	38,5 ^{tieto puuttui 3} [37,9–39,1] (36,6–40,1)	0,60	Mann-Whitney
Seuranta, 24–72 h				
Leukosyytit, x10E9/l	15,4 ^{tieto puuttui 7} [11,4–19,1] (6,3–33,0)	16,5 ^{tieto puuttui 1} [12,7–21,6] (6,7–57,4)	0,17	Mann-Whitney
CRP, mg/L	58,3 ^{tieto puuttui 8} [37,7–58,3] (6,2–222)	62,1 ^{tieto puuttui 1} [41,6–114] (7,3–212)	0,16	Mann-Whitney
Kuume, °C	37,0 [36,6–37,7] (35,5–40,1)	37,1 ^{tieto puuttui 12} [36,3–37,7] (36,0–38,9)	0,68	Mann-Whitney
Kuumeen kesto ant. aloituksen jälkeen, h	6 [6–12] (0–36)	6 ^{tieto puuttui 15} [1,5–12] (0–21)	0,78	Mann-Whitney
Sairaalahoito kesto, vrk	2 [1–3] (1–14)	2 [2–3] (1–6)	0,34	Mann-Whitney
I.v. antibiootihoidon kesto, h	36 [18–57] (6–111)	36 [26–59] (6–138)	0,60	Mann-Whitney
P.o. antibiootihoidon kesto, vrk	7 ^{tieto puuttui 12} [7–10] (0–11)	7 ^{tieto puuttui 15} [7–8] (0–12)	0,14	Mann-Whitney

Veriviljely otettu, %	95,1 %	92,9 %	0,71	Fisher
Thorax-rtg otettu, %	92,6 %	91,1 %	0,76	Fisher
Otiitti, %	27,2 %	17,9 %	0,22	Fisher

Taulukko 6. Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian keskimääräinen kliininen kuva koko aineistossa.

Löydökset	mediaani [IQ = 25–75 %] (Vaihteluväli, %)
Ikä, kk	13 [9–20] (1–36)
Sukupuoli, pojat / tytöt (pojat %)	73/64 (53,5 %)
Tulovaiheen tilanne	
Yleistila, n (%)	
Hyvä	92 (66,7 %)
Kohtalainen	42 (30,4 %)
Huono	3 (2,2 %)
Leukosyytit, x10E9/l	23,4 [21,0–26,1] (17,5–42,4)
CRP ,mg/l	70,0 [33,7–114,2] (1,0–202,2)
Kuume, °C	38,7 [38,0–39,3] (36,5–41,3)
Seuranta, 24–72 h	
Leukosyytit, x10E9/l	15,9 ^{tieto puuttui 9} [11,6–19,5] (6,3–57,4)
CRP, mg/L	61,5 ^{tieto puuttui 9} [39,1–93,5] (6,2–222,4)
Kuume > 37,5°C, (oli/ei)	39/136 (28,7 %)
I.v. antibioottihoidon kesto, h	36,0 [24–58,5] (6–138)
P.o. antibioottihoidon kesto	7 [7–9] (4–12)
Sairaalahoidon kesto, vrk	2 [1–3] (1–14)

3.3 Hoito ja diagnoosi

Suurin osa potilaista sai antibioottihoidoksi sairaalassa G-penisilliinillä (72,3 %). Kefuroksiimin käyttö näytti hieman yleistyneen vuosina 2012 ja 2013 (taulukko 7). Antibioottihoito jatkui kotona suun kautta otetulla antibiootilla kaikilla, mutta noin 10 %:lla tapauksista meillä puuttui tieto siitä, mitä antibioottia oli käytetty. Amoksisilliinia käytettiin selkeästi eniten 67,9 % (taulukko 8). Potilaiden diagnoosit ovat taulukossa 9. Vain alle 40 % oli saanut diagnoosiksi pneumokokkemian, pneumokokkisepsiksen, tai niiden epäilyn. Tilastollista vertailua antibioottien käytöstä tai diagnooseista ei voinut tehdä aineiston pienen koon takia.

Taulukko 7. Infektion hoitoon sairaalassa käytetty i.v. antibiootti veriviljelynegatiivista pneumokokkemiala sairastavilla potilailla.

			2008–2009	2012–2013	
Antibiootti	G-penisilliini	n	64	35	99
		%	79,0 %	62,5 %	72,3 %
	Kefuroksiimi	n	7	13	20
		%	8,6 %	23,2 %	14,6 %
	Keftriaksoni	n	4	2	6
		%	4,9 %	3,6 %	4,4 %
	G-penisilliini + keftriaksoni	n	3	0	3
		%	3,7 %	0 %	2,2 %
	Beetalaktaami+aminoglykosidi*	n	3	6	9
		%	3,7 %	10,7 %	6,6 %
Yhteensä		n	81	56	137
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %

*Yhdellä oli ampicilliini + netilmysiini, yhdellä G-penisilliini + netilmysiini, kahdella G-penisilliini + tobramysiini, viidellä kefuroksiimi + tobramysiini.

Taulukko 8. Infektion jatkohoitoon kotiutumisvaiheessa annettu antibiootti veriviljelynegatiivista pneumokokkemiala sairastavilla potilailla.

			2008–2009	2012–2013	
Antibiootti	Amoksisilliini	n	57	36	93
		%	70,4 %	64,3 %	67,9 %
	Amoksisilliini + klavulaanihappo	n	6	3	9
		%	7,4 %	5,4 %	6,6 %
	Kefeksiini	n	4	11	15
		%	4,9 %	19,6 %	10,9 %
	V-penisilliini	n	2	0	2
		%	2,5 %	0,0 %	1,5 %
Amoksisilliini + klaritromysiini	n	3	0	3	
	%	3,7 %	0,0 %	2,2 %	
Ei tiedossa	n	9	6	15	
	%	11,1 %	10,7 %	10,9 %	
Yhteensä	n	81	56	137	
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Taulukko 9. Loppulausunnon diagnoosi veriviljelynegatiivista pneumokokkemiala sairastavilla potilailla.

			2008–2009	2012–2013	
Diagnoosit	Pneumokokkemiala/ Pneumokokkiseptis tai - epäily	n	35	18	53
		%	43,2 %	32,1 %	38,7 %
	Määrittämätön bakteeri-infektio	n	9	6	15
		%	11,1 %	10,7 %	10,9 %
	Pneumonia	n	22	21	43
		%	27,2 %	37,5 %	31,4 %
	Febris	n	3	3	6
		%	3,7 %	5,4 %	4,4 %
Virusinfektio /hengitystieinfektio	n	9	5	14	
	%	11,1 %	8,9 %	10,2 %	
Otiitti	n	3	3	6	
	%	3,7 %	5,4 %	4,4 %	
Yhteensä	n	81	56	137	
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

4.0 Pohdinta

Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus väheni seuranta-aikana. Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä. Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuuden tutkiminen on monimutkaisempaa kuin veriviljelypositiivisen pneumokokkemian, koska diagnoosi on kliininen. Toisaalta akuutissa tilanteessa diagnoosi ja hoidon aloitus perustuvat aina kliiniseen kuvaan, koska veriviljelyt vastataan vasta muutaman päivän kuluttua.

Veriviljelynegatiivisessa aineistossa pneumokokkemian ilmaantuvuus oli suurempi ja rokotteen vaikutus vähäisempi, kuin samalta alueelta (PSHP) kerätyssä veriviljelypositiivisessa aineistossa. Veriviljelypositiivisia pneumokokkemioita oli ennen rokotuksia 2,9/10 000 0–12 kuukauden ikäisillä, 5,3/10 000 13–24 kuukauden ikäisillä ja 1,9/10 000 2–4-vuotiailla (4). Rokotusten alkamisen jälkeen veriviljelypositiivisia pneumokokkemioita oli vain yksi vuodessa koko sairaanhoitopiirin alueella (6). Rokotusten heikompaa vaikuttavuutta veriviljelynegatiiviseen pneumokokkemiaan voisi selittää se, että veriviljelynegatiivista pneumokokkemiaa aiheuttavat eri serotyypit kuin veriviljelypositiivista. PCV10-rokote ei välttämättä kata yhtä hyvin veriviljelynegatiivista pneumokokkemiaa aiheuttavia serotyyppisiä kuin veriviljelypositiivista pneumokokkemiaa aiheuttavia. Tilalle on voinut tulla eri serotyyppisiä rokotusten aloittamisen jälkeen. Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuus kuitenkin väheni seuranta-ajan pidentyessä (taulukko 1). Rokotuksen vähäisempää vaikuttavuutta voi selittää myös se, että meidän aineistossa osa infektioista on jonkun muun mikrobin aiheuttamia kuin *S. pneumoniae*.

Tämä aineisto kerättiin poissulkumenetelmällä ensiavun potilaista. Mukaan tuli potilaita erilaisilla diagnooseilla, esimerkiksi pneumonia tai febris (taulukko 9). Pneumokokkemia, pneumokokkisepsis tai näiden epäily oli diagnoosina vain 38,7 %:lla potilaista. Tutkimus oli retrospektiivinen ja tehtiin potilastekstien pohjalta, joten käytössä ollut tieto oli rajallista. Kliiniseen kuvaan perustuva diagnoosi on luotettavampi tehdä potilas kohdatessa kuin jälkikäteen potilastekstien perusteella. Tämän vuoksi aineistonkeräys oli altis virheille. Kaikilla lapsilla kuitenkin oli kuumetta ja leukosytoosi. He olivat sairaalahoidossa ja toipuivat antibiootilla. Eli

heillä oli tyypillinen pneumokokkemian taudinkuva. Muutama tapaus oli sairaalassa pidempään, mutta he olivat hyvin nuoria.

Leukosytoosi lisää bakteeri-infektion riskiä. Kirjallisuudessa esitetään, että 3–36 kuukauden ikäisillä lapsilla, joilla on korkea kuume, tulisi leukosyyttien olla $\geq 15\text{--}20 \times 10^9/\text{l}$, jotta antibioottihoito kannattaa aloittaa (1,16,17,18). Tässä tutkimuksessa mukaan otettiin potilaat, joiden leukosyytit olivat $\geq 17,5 \times 10^9/\text{l}$. Leukosyyttien mediaani oli $23,4 \times 10^9/\text{l}$, ja vaihteluväli $17,5\text{--}42,4 \times 10^9/\text{l}$. Karppan veriviljelypositiivisessa aineistossa leukosyyttien keskiarvo pneumokokkemia potilailla oli 26,6 (4). Väestössä, jossa PCV7-rokote oli jo käytössä leukosyytti tasolla $>20 \times 10^9/\text{l}$, saatiin 100 % sensitiivisyys, 88 % spesifisyys mutta vain 7,1 % positiivinen ennustearvo invasiiviselle pneumokokki-infektioille. Kyseisessä aineistossa IPD:n ilmentuvuus oli 0,91 % ensiavun lapsista, joilla oli korkea kuume, muttei infektiotokusta, otittiä lukuunottamatta. (18) IPD:n pieni ilmaantuvuus kyseisessä aineistossa selittää positiivisen ennustearvon mataluutta. Karppan veriviljelypositiivisessa aineistossa CRP kohosi vielä toisena päivänä ($67\text{--}95 \text{ mg/l}$), kun meillä se pysyi samana kuin tulovaiheessa (67 mg/l) (4).

Nämä tutkimukset laboratoriotestien osuvuudesta diagnoosiin eivät huomioi veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian osuutta. Tulehdusparametrit, leukosyytit ja CRP olivat meidän aineistoissa samansuuntaisia kuin muissa tutkimuksissa. Toisaalta tulehdusparametrien spesifisyys löytää ainoastaan vakavat invasiiviset bakteeri-infektiot, ei ole kovin hyvä (18). Veriviljelynegatiivisen taudin keskimääräisistä laboratorioarvoista ei löytynyt aiempia tutkimuksia.

Koholla olevat neutrofiilit ennustivat leukosyyttitasoa paremmin invasiivisen pneumokokki-infektion riskiä (16,18). Prokalsitoniinia on tutkittu infektion riskiarviossa. Tulokset sen tarkkuudesta ovat vaihtelevia (19,20,21,22). Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa meillä ei valitettavasti ollut käytössä neutrofiilejä, eikä prokalsitoniinia.

Lasten paranemista arvioitiin kuumeen kestolla. Monet lapset saivat antibiootin lisäksi analgeetteja. Lämpöön vaikutti, oliko kuume mitattu ennen analgeettien antoa vai sen jälkeen.

Toinen paranemista kuvaava muuttuja oli sairaalahoidon kesto. Se oli tässä aineistossa lyhyt, keskimäärin kaksi vuorokautta. Lyhyt sairaalahoitoaika kuvaa hyvin lapsen paranemista ja vastetta antibioottihoitoon. Kun meidän aineistoa verrataan Karppan veriviljelypositiiviseen pneumokkemia aineistoon, oli kuumeen kesto antibiootin aloituksen jälkeen veriviljelynegatiivisilla lyhyempi (mediaani 6 tuntia) kuin veriviljelypositiivisilla (mediaani 12 tuntia). Myös i.v. antibiootihoidon kesto oli veriviljelynegatiivisessa aineistossa lyhyempi: mediaani 36 tuntia, veriviljelypositiivisilla 72 tuntia. Nopeampi hoitovaste saattaa kertoa siitä, että veriviljelynegatiivinen pneumokokkemia on taudinkuvaltaan lievempi kuin veriviljelypositiivinen pneumokokkemia. (4)

Hoitolinjat olivat samankaltaiset, joten hoitovasteen vertailu on mahdollista. Karppan aineistossa 80 % oli saanut G-penisilliiniä ja loput kefalosporiinia. Meidän aineistossa G-penisilliiniä sai 72,3 %. Lopuilla i.v. antibioottina oli kefuroksiimi, keftiraksoni tai toinen antibiootti G-penisilliinin lisäksi. Potilaat, jotka saivat laajakirjoisempaa antibioottia, ovat voineet parantua nopeasti, vaikka taudinaiheuttajana olisi ollut joku muu bakteeri. Pneumokokkirokote ei vähennä muiden bakteerien aiheuttamien tautien ilmaantuvuutta, joten tämän ei pitäisi aiheuttaa merkittävää virhettä ilmaantuvuuksien vertailuun. (4)

Rokotuskattavuus PCV10-rokottelle oli 2012 syntyneillä 92,7 % (23). Kattavuus on hyvä, eikä sitä ole huomioitu ilmaantuvuuksien laskennassa, koska rokotuskattavuus tuskin koskaan kohoaa 100 %:n.

Rokotteen vaikuttavuutta veriviljelypositiivisiin infektioihin on tutkittu paljon. Katsausartikkelissa PCV7-rokotusten kattamien serotyyppien aiheuttamat IPD:t vähenivät tutkitussa väestössä keskimäärin 57 % (interkvartaali 40–77 %), mukana myös rokottamatonta väestöä. Katsauksessa oli mukana 38 artikkelia eri maista. Rokottamaton väestö hyötyi enemmän pidemmällä seuranta-ajalla. Esiintyvyys väheni yhä 5–10 vuotta rokotusten aloittamisesta. (24) Toisen katsausartikkelin mukaan PCV7-rokotetuilla rokotuksen kattavien serotyyppien IPD:n ilmaantuvuus väheni keskimäärin 90,1 % (vaihtelu 39,9–99,1 %). Koko väestöllä IPD väheni 9 tutkimuksessa keskimäärin 65,5 % (vaihtelu 1,4–93,5 %). Katsausten artikkeleissa vaihtelivat seuranta-aika ja se minkä ikäisiä

seurattiin. Tämä selittää suuret vaihtelut tuloksissa. Myös rokottamaton väestö hyötyi lapsille suunnatuista rokotuksista. Mukana oli muutama tutkimus Espanjasta, jossa rokote ei ole osa rokotusohjelmaa. Tämä selittänee ilmaantuvuuden vähentymisen vain 39,9 %:lla rokotetulla ikäluokalla. (25)

Veriviljelynegatiivisesta pneumokokkemiasta löytyi suomalainen rekisteritutkimus. Siinä tutkittiin veri-, likvor- ja nivelnesteviljelynegatiivista *S. pneumoniae* aiheuttamien tautien ilmaantuvuutta. Tapaukset valittiin epikriisiin ICD-10 diagnoosin perusteella. Ilmaantuvuus ennen rokotuksia oli 94/100 000 ja jälkeen 32/100 000. Suhteellinen vähentymä oli 66 % (95 % CI 59–73 %). Tutkimuksen mukaan rokotteen teho on kolminkertainen, kun huomioidaan myös kliiniset epäilyt eli veriviljelynegatiiviset pneumokokkitaudit. Vaikka mukana olivat myös artritit ja meningiitit, sepsistä ja epäspesifiä bakteeri-infektiota oli yli 90 % tapauksista. (26) Meidän aineistossa suhteellinen vähentymä oli vain 39 %. He eivät käyneet läpi sairaskertomuksia, joten tiedossa ei ollut tarkempia kliinisiä tietoja.

Koska rokote kattaa vain osan serotyypeistä, voisi olettaa, että tautia aiheuttavien serotyyppien yleisyys muuttuu. Suomessa rokotteen saaneilla PCV10-rokotteen ulkopuolisten serotyyppien aiheuttamat infektiot ovat hieman yleistyneet: 3,2/100 000–6,0/100 000 (7). Tämä on tapahtunut myös koko väestössä. Rokotteen kattamien serotyyppien aiheuttamia veri- tai likvoriviljely positiivisia tapauksia oli koko väestössä 469 vuonna 2005 ja 205 vuonna 2014. Muiden kuin rokotteen kattamien serotyyppien aiheuttamia infektioita vuonna 2005 oli 231 ja 2014 infektioita oli 491. Erot ovat hyvin pieniä. (27)

Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös kansainvälisesti. USA:ssa PCV7-rokote on ollut käytössä vuodesta 2000. Massachusettsissa tehdyssä tutkimuksessa IPD:n kokonaisilmaantuvuus alle 18-vuotiailla ei ole muuttunut merkitsevästi seurannassa. 2001–2003 ilmaantuvuus oli 6,1/100,000 (95 % CI: 5,9/100 000–8,6/100 000) ja vuosina 2007–2010 7,5/100 000 (95 % CI: 6,1/100 000–9,0/100 000). Muutamien serotyyppien osuus kasvoi. 19 A aiheutti 17 % infektioista vuosina 2001–2003, mutta 40 % infektioista 2007–2009 ($P < 0,001$). Samansuuntainen muutos serotyyppi 7F:n ilmaantuvuudessa: 10 %:sta 20 %:n seuranta aikana ($P < 0,001$). (28)

Useampia serotyyppijä kattavilla rokotteilla on saatu parempi teho. New Yorkissa veriviljelypositiivisten pneumokokkitautien ilmaantuvuus väheni yhä, kun PCV7-rokotteesta siirryttiin PCV13-rokotteeseen, joka kattaa lisäksi kuusi uutta serotyyppiä. Alle 5-vuotiailla ilmaantuvuus väheni tilastollisesti merkittävästi. Ilmaantuvuus väheni 21,0/100 000–6,4/100 000, vähentymä 69,6 % (95 % CI, -79,3–(-55.5) %). Etenkin serotyyppi 19 A:n aiheuttamien infektioiden määrä väheni. (29)

Ruotsalaisessa tutkimuksessa tutkittiin, mitkä serotyypit kolonisoivat nenänielua oireettomilla kantajilla. Serotyypit muuttuivat PCV7-rokotusten aloittamisen jälkeen ja edelleen PCV13-rokotteisiin siirtymisen jälkeen. Serotyyppikanta monipuolistui, kun rokotteen kattamien serotyyppien kantajuus väheni. (31) Massachusetssa tehdyn seurantalutkimuksen tulos nenänielukantajuudesta oli, että seurannassa serotyyppijakauma alkoi muistuttaa enemmän tilannetta ennen rokotuksia kun seuranta aika oli pidempi (31).

Lähes kaikki tutkimukset ottavat huomioon vain veriviljelypositiiviset infektiot ja niiden selkeästä vähentymisestä on vahva näyttö (8,24, 25,29,32). Veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian ilmaantuvuuden vähentymisestä ei löytynyt kansainvälisiä tutkimuksia. Me emme saaneet tilastollisesti merkitseviä tuloksia veriviljelynegatiivisen pneumokokkemian osalta, mutta ilmaantuvuudessa näkyi laskeva trendi. Aineisto oli melko pieni. Rokotusten jälkeinen aineisto kerättiin vuosilta 2012–2013, alle kaksi vuotta rokotusten alkamisesta. Tilastollisesti merkittävä löydös saattaisi olla mahdollista saada kun rokote on ollut kauemmin käytössä ja kerätty aineisto olisi tarpeeksi suuri. On myös mahdollista, että PCV10-rokotuksen vaikutus veriviljelynegatiiviseen pneumokokkemiaan on selkeästi pienempi kuin veriviljelypositiiviseen.

5.0 Lähteet

1. Joffe MD, Alpern E. Occult Pneumococcal Bacteremia. A Review. *Pediatr Emer Care* 2010;26:448–54
2. Kauma H.; Virolainen-Julkunen A. Pneumokokki: rakenne ja ominaisuudet, epidemiologia. Kirjassa: Mikrobiologia. Kustannus Oy Duodecim. 1.1.2010.
3. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR ym. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):100–21.
4. Karppa H, Vuento R, Tolopainen M ym. Pneumococemia in children – a retrospective study before universal pneumococcal vaccinations. *Acta Pædiatr* 2013;102:514–9
5. www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/eri-ryhmien-rokotukset/lasten-ja-nuorten-rokotukset, luettu 14.12.2016
6. Korppi M, Karppa H, Vuento R. Universal pneumococcal vaccination of <2-year-olds decreased pneumococcal bacteremia and antibiotic resistance in <5-year-olds. *Acta Paediatr* 2013;102:e239–40.
7. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L. Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(3): e0120290.
8. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ ym. Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:453–460.
9. Ishimine P. Fever Without Source in Children 0 to 36 Months of Age. *Pediatr Clin N Am*. 2006;53:167–194.
10. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CWB ym. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;4:CD001480 55.
11. Lucero MG, Dulalia VE, Parreño RAN ym. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;4:CD004977.
12. Launes C, de-Sevilla MF, Selva L, et al. Viral coinfection in children less than 5 year-old with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):650–3.
13. Korppi M, Leinonen M, Koskela M, et al. Bacterial coinfection in children hospitalized with respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:687–692.
14. http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_vrm_vaerak/058_vaerak_tau_104.px/?rxid=e99166c9-2300-4d1e-a9ce-667431cb1dc6, käytetty 29.3.2016
15. <http://www.openepi.com/PersonTime1/PersonTime1.htm>, käytetty 29.3.2016
16. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998;31:679–87.

17. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:624–8
18. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:671–5.
19. Kuppermann N, Mahajan P. Role of Serum Procalcitonin in Identifying Young Febrile Infants With Invasive Bacterial Infections One Step Closer to the Holy Grail? JAMA Pediatr. 2016;170(1):17–18.
20. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH ym. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. Ann Emerg Med. 2012; 60(5):591–600.
21. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. J Emerg Med. 2014;47(6):682–688.
22. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. Use of procalcitonin assays to predict serious bacterial infection in young febrile infants. JAMA Pediatr. 2016; 170(6):623–4.
23. www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/kansallinen-rokotusohjelma/rokotuskattavuus/lasten-rokotuskattavuus/vuonna-2012-syntyneiden-lasten-rokotuskattavuus, luettu 16.12.2016
24. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT ym. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: Review of evidence on indirect effects. Vaccine. 2014;32(1):133–45.
25. Myint TTH, Madhava H, Balmer P. The impact of 7 –valent Pneumococcal Cojugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease: A literature Review: Adv ther 2013;30(2):127–51.
26. Palmu AA, Kilpi TM, Rinta-Kokko H ym. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Clinically Suspected Invasive Pneumococcal Disease, Pediatrics. 2015 Jul, 136(1):e22–7.
27. Jaakola S, Lyytikäinen O, Huusko S ym. Tartuntataudit Suomessa 2014: Invasiivinen pneumokokkitauti (Streptococcus pneumoniae). Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Raportti 11/2015. s. 39–41
28. Yildimir I, Stevenson A, Hsu K. Evolving Picture of Invasive Pneumococcal Disease in Massachusetts Children: A Comparison of Disease in 2007–2009 With Earlier Periods. Pediatr Infect Dis J. 2012;31: 1016–1021
29. Farnham AC, Zimmerman CM, Papadouka V ym. Invasive Pneumococcal Disease Following the Introduction of 13-Valent Conjugate Vaccine in Children in New York City From 2007 to 2012. JAMA Pediatrics. 2015;169(7):646–52.
30. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J ym. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. European Respiratory Journal. 2016; 47(4):1208–18.
31. Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS ym. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. Epidemics. 2010;2(2):80–84.

32. Fortunato F, Martinelli D, Cappelli MG ym. Impact of Pneumococcal Conjugate Universal Routine Vaccination on Pneumococcal Disease in Italian Children. *Journal of Immunology Research*. 2015:206757.

REGULAR ARTICLE

Pneumococcal vaccinations effectively prevent blood culture-negative infections that resemble occult pneumococcal bacteraemia or bacteraemic pneumococcal pneumonia at one to 36 months of age

Neea Laaksonen*, Lilja Rintamäki*, Matti Korppi (matti.korppi@uta.fi)

Centre for Child Health Research, Tampere University and University Hospital, Tampere, Finland

Keywords

Incidence, Leucocytes, Nonfocal infection, Pneumococcal vaccination, Pneumonic infiltration, Toddler

Correspondence

Matti Korppi, Centre for Child Health Research, 33014 Tampere University, Finland.
Tel: +358-50-3186316 |
Fax: +358-3-2254109 |
Email: matti.korppi@uta.fi

Received

30 May 2016; revised 19 July 2016;
accepted 5 September 2016.

DOI:10.1111/apa.13580

*Equal contribution as the first author.

ABSTRACT

Aim: The occurrence of blood culture-positive pneumococcal bacteraemia and bacteraemic pneumonia decreased after large-scale pneumococcal vaccinations were introduced. The aim of this study was to evaluate the effect of pneumococcal vaccinations on hospitalisations due to blood culture-negative infections with fever and leucocytosis, without any other focus than pneumonic infiltration.

Material: This was a retrospective hospital chart review covering the prevaccination era of 2008–2009 and postvaccination era of 2012–2013. The number of study subjects with fever and blood leucocytosis of $>17.5 \times 10^9/L$ at one to 36 months of age was 202.

Results: The incidence of hospitalisation for infections associated with fever and leucocytosis, when pneumonic infiltration was present on the chest radiograph, was 4.7/10 000/year, with a 95% confidence interval (95% CI) of 2.2–8.8 in children under 36 months in 2012–2013. When pneumonic infiltration was not present, the respective incidence was 14.6/10 000/year (95% CI: 9.6–21.1). The figure from the 2008–2009 prevaccination era was 11.3 (95% CI: 8.1–15.3) when pneumonic infiltration was present and 24.0/10 000/year (95% CI: 19.2–29.7) when pneumonic infiltration was absent.

Conclusion: This study provides evidence of the effectiveness of pneumococcal vaccinations in preventing blood culture-negative infections that resembled occult pneumococcal bacteraemia (pneumococcaemia) or bacteraemic pneumococcal pneumonia at one to 36 months of age.

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) was the most common cause of blood culture-positive bacteraemia in preschool-aged children before the introduction of pneumococcal vaccinations (1), and even after the introduction of the pneumococcal 10-valent and 13-valent vaccines, it remained the most common cause of bacteraemia among children aged three to 60 months (2). In addition to severe bloodstream and invasive focal infections, *S. pneumoniae* causes occult bacteraemic infections (pneumococcaemias) in children who appear to be well (1). Pneumococcal bacteraemia carries an inherent risk of progressing to septic or invasive focal infections (1).

Although *S. pneumoniae* is the most common bacterial cause of pneumonia in children before school age, only 0%–2% of pneumonia cases were blood culture-positive, even in the prevaccination era (3,4). On the other hand, an infiltration was present on chest radiograph in 5.3%–26% of hospitalised children of less than five years old who had fever of more than 39°C but no respiratory symptoms or signs (5,6). Radiological findings are often negative in the early stages of pneumonia (7) and, in addition, there is a substantial intra-observer and interobserver variation in interpretation of chest radiographs obtained from infants

and toddlers, even among trained radiologists (7,8). Thus, the border between pneumococcaemia and bacteraemic pneumonia is sliding.

When blood cultures were studied in children aged <36 months with high fever, *S. pneumoniae* grew in 1.0%–2.5% before large-scale pneumococcal vaccinations and in 0%–0.9% after they were introduced (9). Blood leucocytes,

Key notes

- This study examined the previously unknown influence of pneumococcal vaccinations on blood culture-negative infections in 202 children aged one to 36 months presenting with elevated leucocytes.
- Hospitalisations for infections with fever and leucocytosis fell from 11.3 to 4.7/10 000/year in the pre- and postvaccination eras when pneumonic infiltration was present and from 24.0 to 14.6/10 000/year when it was not present.
- Pneumococcal vaccinations seemed to prevent blood culture-negative infections that resembled pneumococcaemia.

especially neutrophils, have been reported to be elevated in most blood culture-positive cases (10–12).

In our previous retrospective population-based study covering the years 2001–2010, all children hospitalised for blood culture-positive pneumococcaemia were less than six years old (13). The mean blood leucocyte count was $26.6 \times 10^9/L$ (SD 8.3). The highest age-specific incidence of pneumococcaemia was 5.3/10 000 at 13–24 months of age (13). Universal pneumococcal vaccinations of Finnish infants were started with 10-valent vaccine in 2010. In 2012, only one child younger than five years old was treated due to blood culture-positive pneumococcal infection in our hospital (14).

We retrospectively evaluated children who were hospitalised at <36 months of age for fever and high leucocytes without any other infection focus than pneumonia in the eras before (2008–2009) and after (2012–2013) universal pneumococcal vaccinations. Clinical experience suggests that a substantial percentage of such patients respond rapidly to intravenous G-penicillin and these are probably pneumococcal infections, even though the blood culture remains negative. We did not include blood culture-positive cases. Our aim was to study whether there were differences in the incidence of hospitalisations for infections with fever and leucocytosis, but without a focus – other than pneumonic infiltration – in children aged less than 36 months before and after universal pneumococcal vaccinations.

MATERIAL AND METHODS

The design of the study was a retrospective review of the hospital records of patients who were hospitalised for fever and high leucocytes at less than 36 months of age in 2008, 2009, 2012 and 2013 at the Tampere University Hospital, Tampere, Finland. Vaccinations started in September 2010 using a 10-valent pneumococcal vaccine. Therefore, the years 2008 and 2009 represented the era before universal pneumococcal vaccinations and the years 2012 and 2013 represented the era after. As the patients were not contacted, the study was carried out with the permission of the Head Doctor of the University Hospital.

First, all children aged less than 36 months who were treated on the paediatric infection ward and who presented with fever and blood leucocytes of $>17.5 \times 10^9/L$ on admission were identified from the electronic files of the hospital. The paediatric infection ward is responsible for treating all children without any severe underlying illness who require hospital care for different infections. The children treated in the intensive care unit, or on the neonatology, haemato-oncology or child surgery wards, were not included.

Thereafter, two authors (NL, LR) charted the patient records, consulting the third author (MK) if needed, and excluded the cases with an infection focus – except pneumonia and otitis media – or if blood, throat or urine cultures were positive for any bacteria. For example, pyelonephritis, tonsillitis, pharyngitis and lymphadenitis

cases were not included. Both of the two authors (NL, LR) reviewed the cases treated in 2009, and if needed, all three authors checked the case together. The number of patients was 202: 56 in 2008, 63 in 2009, 50 in 2012 and 33 in 2013.

The data collected from the electronic files included the age and sex of the patients, admission and discharge dates, and blood leucocyte counts and serum C-reactive protein (CRP) concentrations on admission and during the following days on the ward. In addition, the use and duration in hours of intravenous and oral antibiotics, presence and degree of fever on admission and during the following days in hospital and the length of hospital stay in days were registered.

The three authors read the radiological reports together and classified the patients into two groups: pneumonic infiltration present and pneumonic infiltration absent. All cases with infiltrations that were interpreted by the radiologist as pneumonic were included in the pneumonic infiltration group. The radiographs were not re-evaluated. If the chest radiograph was recorded as normal, if there were only hilar densities or perihilar infiltrations or if the chest radiograph was not obtained, the case was included in the no pneumonic infiltration group. Chest radiographs had been obtained from 191 (94.6%) of the 202 study children: by definition from all 65 patients in the pneumonic infiltration group and in 126 (92.0%) of those 137 without pneumonic infiltration. The numbers of patients with pneumonic infiltration were 18 (32.1%) in 2008, 20 (31.7%) in 2009, 19 (28.0%) in 2012 and eight (24.2%) in 2013. The numbers of patients without pneumonic infiltration were 38, 43, 31 and 25, respectively.

Blood bacterial culture was obtained in 64 (98.5%) of the 65 patients with pneumonic infiltration and in 129 (94.2%) of the 137 patients without pneumonic infiltration. The percentages of blood cultures obtained for the three age groups were 93.0% (1–11 months), 97.9% (12–23 months) and 93.9% (24–36 months). The percentages for the four study years were 96.4% (2008), 96.8% (2009), 98.0% (2012) and 87.9% (2013).

Otitis media was diagnosed in 14 (21.5%) of the 65 patients with pneumonic infiltration and in 32 (23.4%) of the 137 patients without pneumonic infiltration. In the three age groups, otitis media was diagnosed in 24.6% (1–11 months), 20.8% (12–23 months) and 24.5% (24–36 months), and in the four-year groups in 25.0% (2008), 22.2% (2009), 26.0% (2012) and 15.2% (2013).

The vaccinations with a 10-valent pneumococcal vaccine were started in September 2010, without any catch-up vaccinations. Since then, the primary vaccinations have been performed at three and five months of age. The coverage of pneumococcal vaccinations has been high, at >95%, among Finnish infants (National Institute of Health and Welfare, Helsinki, Finland).

Statistics

SPSS statistics for Windows version 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used in the data analysis. The

chi-squared test and Fisher's exact test were used in statistical analyses of the categorised variables, as appropriate, and the Mann-Whitney *U*-test was used in the statistical analyses of the continuous variables.

Tampere University Hospital is the only hospital that provides inpatient care for a population of about 90 000 children under the age of 16. For the calculation of incidences, the age-specific numbers of children in the population for each year were obtained from the Official Statistics of Finland (www.stat.fi). The incidences are presented as annual incidences for the years 2008, 2009, 2012 and 2013. They are also combined for the prevaccination period 2008–2009 and presented with their 95% confidence intervals (95% CI).

RESULTS

There were 65 patients in the group with pneumonic infiltration and 137 in the group without pneumonic infiltration on chest radiograph. The median ages were 21 months (pneumonic infiltration) and 13 months (no pneumonic infiltration), and 55.4% and 53.5% were males, respectively.

The presence of pneumonic infiltration had a significant association with age (Table 1). Infants, who were <12 months old were more likely to present without pneumonic infiltration and those who were >24 months old presented more often with pneumonic infiltration.

Blood leucocyte counts did not differ between the groups, on admission or during the subsequent days in hospital, based on the presence or absence of pneumonic infiltration (Table 2). If pneumonic infiltration was present, serum CRP was higher on admission, as well as during the subsequent days in hospital. Fever was more likely to have normalised before 48 hours in hospital in those with pneumonic infiltration than without. The median durations of treatment with intravenous antibiotics were 42 and 35 hours, respectively, and the median duration of hospital stay was two days in both groups (Table 2).

G-penicillin was the empiric intravenous antibiotic in 87.7% of cases with the presence of pneumonic infiltration and in 72.3% of cases where it was absent (Table 3). Antibiotic treatment, mostly with ampicillin, continued as an oral course in >90% of cases. Missing data meant that the entries were incomplete and a substantial part of these patients was discharged without oral antibiotics.

As seen in Table 4, the age-specific incidence of hospitalisation for blood culture-negative infection associated with fever and high blood leucocytes was 4.7/10 000/year (95% CI: 2.2–8.8) at one to 36 months of age in 2013, when pneumonic infiltration was present. The respective incidence in 2008–2009 was 11.3/10 000/year (95% CI: 8.1–15.3). The incidences, when pneumonic infiltration was not present, were 14.6/10 000/year (95% CI: 9.6–21.2) in 2013 and 24.0/10 000/year (95% CI: 19.2–29.7) in 2008–2009. The differences were not significant, as the 95% CIs overlapped, although only marginally (Table 4).

Table 1 Age distribution of children hospitalised for an infection associated with fever and high leucocytes, presented separately in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph and in relation to the surveillance periods of 2007–2008 and 2012–2013

Groups	Age 0–11 months	Age 12–23 months	Age 24–36 months	p value
Pneumonic infiltration present, years 2008–2009 n = 38	4 (10.3%)	23 (60.5%)	11 (28.2%)	0.009
Pneumonic infiltration absent, years 2008–2009 n = 81	29 (35.8%)	39 (48.1%)	13 (16.0%)	–
Pneumonic infiltration present, years 2012–2013 n = 27	6 (22.2%)	8 (29.6%)	13 (48.1%)	0.057
Pneumonic infiltration absent, years 2012–2013 n = 56	18 (32.1%)	26 (46.4%)	12 (21.4%)	–
All, pneumonic infiltration present n = 65	10 (15.2%)	31 (47.7%)	24 (36.4%)	0.003
All, pneumonic infiltration absent n = 137	47 (34.3)	65 (47.4%)	25 (18.2%)	–
All, years 2008–2009 n = 119	33 (27.7%)	62 (52.1%)	24 (20.2%)	0.192
All, years 2012–2013 n = 83	24 (28.9%)	34 (41.0%)	25 (30.1%)	–

The incidences were analysed separately for children aged one to 11, 12–23 and 24–35 months (Table 4). The incidence, when pneumonic infiltration was present, was significantly lower in 2013 (3.3/10 000/year, 95% CI: 0.6–10.8) than in 2008–2009 (19.9/10 000/year, 95% CI: 12.9–29.4) in the age group of 12–23 months. Again, other differences were not statistically significant (Table 4).

The separate data for the years 2008, 2009, 2012 and 2013 are given in Table S1. The incidence, when pneumonic infiltration was present, was significantly lower in 2013 than in 2008 in the age group of 12–23 months. Other differences were not statistically significant (Table S1).

We carried out supplementary analyses by excluding the patients with either pneumonic infiltration or otitis media and the incidences were 17.5/10 000/year (95% CI: 13.4–22.4) in 2008–2009 and 12.8/10 000/year (95% CI: 8.23–19.1) in 2013.

DISCUSSION

The main result of the present study was that the incidence of hospitalisation for blood culture-negative infection associated with fever and leucocytosis in children younger than

Table 2 Baseline and laboratory findings of children hospitalised for infection associated with fever and high leucocytes, presented in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph

Findings	Pneumonic infiltration present n = 65	Pneumonic infiltration absent n = 137	p value
	Median [IQR = 25%–75%] (range, %)	Median [IQR = 25%–75%] (range, %)	
Age, months	21 [13.0–27.5] (2.0–36.0)	13 [9–20] (1–36)	0.000
Sex, males/females	36/29 (55.4%)	73/64 (53.5%)	0.780
Blood leucocytes on admission, ×10E9/L	24.3 [20.9–30.6] (18.3–42.3)	23.4 [21.0–26.1] (17.5–42.4)	0.086
C-reactive protein on admission, mg/L	109.8 [50.2–162.0] (1.8–466.6)	70.0 [33.7–114.2] (1.0–202.2)	0.001
Blood leucocytes at 24–72 hours, ×10E9/L	16.6 [#] [12.0–21.5] (3.7–38.9)	15.9 [#] [11.6–19.5] (6.3–57.4)	0.560
C-reactive protein at 24–72 hours, mg/L	103.8 [66.6–161.8] (4.3–331.9)	61.5 [€] [39.1–93.5] (6.2–222.4)	0.000
Intravenous antibiotics, hours	42.0 [33.0–63.0] (9.0–117.0)	36.0 [24–58.5] (6–138)	0.142
Fever <37.5°C at 24–48 hours	55/61 (90.2%)	39/136 (28.7%)	0.004
Length of hospital stay, days	2 [2–3] (1–5)	2 [1–3] (1–14)	0.310

Missing data in one[#], eight[€] and nine[€] cases. Children with another infection focus than pneumonia, as well as children with positive blood culture, were not included.

Table 3 Antibiotics in children hospitalised for an infection associated with fever and high leucocytes, presented separately in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph

Antibiotic	Pneumonic infiltration present (n = 65)	Pneumonic infiltration absent (n = 137)
<i>Intravenous administration</i>		
G-penicillin	57 (87.7%)	99 (72.3%)
Cephalosporin	6 (9.1%)	26 [#] (18.9%)
G-penicillin + macrolide	0 (0.0%)	0 (0%)
G-penicillin + ceftriaxone	2 (3.0%)	3 (2.2%)
Others	0 (0.0%)	9* (6.6%)
<i>Oral administration</i>		
Amoxicillin	55 (84.6%)	94 (68.6%)
Penicillin	1 (1.5%)	2 (1.5%)
Amoxicillin + clavulanic acid	3 (4.5%)	10 (7.3%)
Amoxicillin + macrolide	2 (3.0%)	2 (1.5%)
Cephalosporin	2 (3.0%)	14 [§] (10.2%)
Macrolide alone	0 (0%)	0 (0%)
Missing	2 (3.0%)	15 [§] (10.9%)

*Ampicillin + netilmicin in one, G-penicillin + netilmicin in one, G-penicillin + tobramycin in two and cefuroxime + tobramycin in five cases.
[#]Cefuroxime in 20 and ceftriaxone in six cases; [§]cephalexin in all 14 cases;
[§]incomplete entries (those with no further antibiotics after discharge included).

36 months of age was lower in 2013, after the start of pneumococcal vaccinations in September 2010, than in 2008–2009, in the prevaccination era. If pneumonic infiltration was present, the incidence decreased to 40% of the prevaccination incidence. In the 12–23 months old age group, the incidence actually decreased to one-fifth, which was statistically significant. If pneumonic infiltration was not present, the incidence decreased about to half of the prevaccination incidence, but this was not statistically significant. Children with other infection foci than pneumonic infiltration, which could explain fever and leucocytosis, as well as blood culture-positive cases, were

Table 4 Incidence of hospitalisations for an infection associated with fever and high leucocytes in the pre-vaccination (years 2008–2009) and post-vaccination (year 2013) era, presented separately in relation to age and the presence or absence of an infiltration on chest radiograph

	Years 2008–2009 combined	Year 2013
<i>Pneumonic infiltration present</i>		
Age one to 36 months	38 cases	8 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	11.3 (8.1–15.3)	4.7 (2.2–8.8)
Age one to 11 months	4 cases	2 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	3.7 (1.2–9.0)	3.8 (0.6–12.7)
Age 12–23 months	23 cases	2 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	19.9 (12.9–29.4)	3.3 (0.6–10.8)
Age 24–36 months	11 cases	4 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	9.7 (5.1–16.8)	6.8 (2.2–16.5)
<i>Pneumonic infiltration absent</i>		
Age one to 36 months	81 cases	25 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	24.0 (19.2–29.7)	14.6 (9.6–21.2)
Age one to 11 months	29 cases	5 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	26.9 (18.7–38.1)	9.6 (3.5–21.2)
Age 12–23 months	39 cases	14 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	33.7 (24.3–45.7)	22.9 (13.1–37.6)
Age 24–36 months	13 cases	6 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	11.4 (6.4–19.0)	10.2 (4.2–21.3)

The years 2007–2008 represent the era before and the year 2013 represents the era after starting of universal pneumococcal vaccinations.

not included. Our previous study showed that blood culture-positive pneumococcal cases disappeared totally in vaccinated child cohorts in our area within two years of starting pneumococcal vaccinations (14).

Ten papers were included in a review on the effects of pneumococcal vaccination on the incidence of occult bacteraemia in children aged one to 36 months (9). Four papers compared the incidence of occult pneumococcal bacteraemia between the prevaccination and postvaccination eras (15–18)

and six papers reported postvaccination incidence figures without any comparisons (12,19–23). Most of the prevaccination incidences varied between 1.3% and 2.5%, reaching 6.7% in one study, and the postvaccination incidences ranged from 0.2% to 0.9%. The incidence of nonpneumococcal occult blood culture-positive bacteraemia in the postvaccination era varied between 0.1% and 0.4% (15–18). Only one study is available on occult pneumonia in the postvaccination era (21). Pneumonic infiltration was diagnosed in 13.3% of children aged one to 36 months admitted due to high fever and blood leucocytes $>20 \times 10^9/L$ without any clinical suspicion of pneumonia.

The blood culture-negative patients in the present study shared many clinical characteristics with cases of blood culture-positive pneumococcaemia, namely occult pneumococcal bacteraemia. We selected the patients based on high blood leucocytes. Although the limit of $>17.5 \times 10^9/L$ was lower than the $>20 \times 10^9/L$ limit used in most studies on occult bacteraemia (10–12,21), the median was much higher, at $>25 \times 10^9/L$, in our patients. In particular, blood neutrophils have been substantially elevated in pneumococcal bacteraemia (10–12,21). We did not measure neutrophils systemically, but blood leucocytes and serum CRP were actively monitored instead. The earlier results concerning CRP as a predictor of occult bacteraemia in children aged one to 36 months have been inconclusive (24,25). Serum procalcitonin, which we did not measure, seems to be equal to blood neutrophils in predicting occult bacteraemia in young feverish children who otherwise appear to be well (26,27).

The presence of otitis media was not taken into account in the primary analyses. High blood leucocytes are not associated with just superficial infections, such as otitis media. In a study on severe otitis media in 106 children under the age of six years, blood leucocytes were $>15 \times 10^9/L$ in 69% of cases and CRP was over 50 mg/L in 93% of cases if paracentesis was carried out and *S. pneumoniae* grew in the middle ear fluid (28). We did not perform paracentesis on any of our study children, and we do not know how much the presence of pneumococcal otitis media confounded our results. Therefore, we also calculated the incidence figures for hospitalisations due to fever and leucocytosis in the absence of infiltrates on chest radiographs or otitis media in otoscopy and the conclusions of the study did not change. The postvaccination incidence was lower than the prevaccination incidence, but the difference did not reach statistical significance.

The vast majority of patients were treated with intravenous penicillin, and in most cases, the response was excellent, as is the case in blood culture-positive pneumococcaemia (1,13). Nearly all patients recovered within 48 hours of starting of intravenous penicillin and the duration of both intravenous antibiotics and hospitalisation were less than two days, as also seen in noncomplicated bacterial pneumonia (29). Thus, wide-spectrum antibiotics are seldom needed if there are no findings suggesting some other bacteria than *S. pneumoniae*.

Certain viral infections, such as those caused by adenoviruses, are able to induce leucocytosis and elevations of host response markers such as serum CRP (30). However, the clinical course of viral infections is different from the cases in the present study. Fever and other symptoms both start and improve gradually.

The results of the present study must be interpreted with caution. The study was a retrospective review of hospital charts, even though it covered a long surveillance period of two years before and two years after the start of universal pneumococcal vaccinations. As our hospital is the only one that provides inpatient care for children in our district, we were able to calculate population-based incidence figures. Although chest radiographs and blood bacterial cultures were taken on clinical grounds, the figures were very high, at 94.6% and 95.5%, respectively.

CONCLUSION

Our retrospective study provides evidence on the effectiveness of pneumococcal vaccinations in preventing hospitalisation for blood culture-negative infections. On the other hand, our results remind us that, even in the era of pneumococcal vaccinations, there are still young children with fever and leucocytosis without focal findings. These children need careful clinical examination, supplemented with laboratory tests, blood cultures and chest radiography, and treatment with antibiotics, preferably intravenously.

References

1. Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 448–54.
2. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 453–60.
3. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986–91.
4. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalised children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293–8.
5. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166–73.
6. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 243–9.
7. Mahajan P, Stanely R. Fever in the toddler-aged child: old concerns replaced with new ones. *Pediatr Emerg Med* 2008; 9: 221–7.
8. Kiekara O, Korppi M, Tanska S, Soimakallio S. Radiological diagnosis of pneumonia in children. *Ann Med* 1996; 28: 69–72.
9. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr* 2012; 101: 271–7.

10. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 679–87.
11. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 624–8.
12. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 671–5.
13. Karppa H, Vuento R, Toropainen M, Kajjalainen T, Siira L, Korppi M. Pneumococemia in children – a retrospective study before universal pneumococcal vaccinations. *Acta Paediatr* 2013; 102: 514–9.
14. Korppi M, Karppa H, Vuento R. Universal pneumococcal vaccination of <2-year-olds decreased pneumococcal bacteremia and antibiotic resistance in <5-year-olds. *Acta Paediatr* 2013; 102: e239–40.
15. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 295–300.
16. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 772–7.
17. Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, SánchezEtxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 667–71.
18. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child* 2009; 94: 144–7.
19. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 220–5.
20. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon LV, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 585–90.
21. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med* 2009; 16: 199–205.
22. Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1142–4.
23. Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, Garcia D, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 43–7.
24. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275–9.
25. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 905–9.
26. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics* 2012; 130: 815–22.
27. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 171–9.
28. Ovnat Tamir S, Roth Y, Goldfarb A, Grotto I, Marom T. Severity of pneumococcal versus non-pneumococcal acute otitis media in children. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 370–7.
29. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Alanen M, Ruuskanen O. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1686–92.
30. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, Markovinović L, Knezović I, Mlinarić-Galinović G. Adenovirus respiratory infections in hospitalised children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 680–4.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1 Incidence of hospitalisations for an infection associated with fever and high leukocytes, presented separately in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph.