

**RAPORTTI SYVENTÄVIEN OPINTOJEN SUORITTAMISESTA  
KÄYPÄ HOITO -TYÖRYHMÄSSÄ**

**Heli Jylkkä**

**Tampereen yliopisto**

**Lääketieteen yksikkö**

**Syyskuu 2014**

## TAMPEREEN YLIOPISTO

Lääketieteen yksikkö

JYLKKÄ, HELI: Raportti syventävien opintojen suorittamisesta Käypä hoito- työryhmässä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 56 sivua. Syyskuu 2014.

Avainsanat: lapset, alahengitystieinfektiot, näytönastekatsaus, hoitosuositus

### TIIVISTELMÄ

Raportti kertoo omista kokemuksistani Käypä hoito- työryhmässä työskentelystä ja hoitosuosituksen laatimisprosessista painottuen näytönastekatsausten kirjoittamiseen. Aloitin työskentelyn Käypä hoito- työryhmässä tammikuussa 2013, kun työryhmän puheenjohtaja, lastentautien professori Matti Korppi oli hakenut työryhmäänsä opiskelijajäsentä. Sovimme, että suoritan syventävät opintoni Käypä hoito- työryhmässä. Työryhmäni teki Alahengitystieinfektiot (Lapset)- hoitosuositukset, johon mukaan kuuluvia infektioita ovat kurkunpään alapuolella olevat infektiot eli ilmatiehyttulehdus, ahtauttava keuhkoputken tulehdus, hinkuyskä, kurkunpääntulehdus ja keuhkokuume.

Työryhmässäni oli mukana yhteensä 11 jäsentä. Työryhmän puheenjohtaja toimi pääasiallisena ohjaajanani. Oma tehtäväni oli kirjoittaa noin 10 näytönastekatsausta, ja aihepiireinä minulla oli lasten keuhkokuume, keuhkoputken tulehdus ja ilmatiehyttulehdus. Informaatikko teki puolestani systemaattiset kirjallisuushaut. Valitsin itse näytönastekatsauksiin mukaan tulevat tutkimukset, jotka olivat systemaattisia katsauksia ja satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia. Osallistuin työryhmän kokouksiin, joissa pääasiassa käsitelimme näytönastekatsauksia ja niiden näytönasteita sekä hoitosuositustekstiä. Työryhmän kokoava kirjoitti yhdisti näytönastekatsausten väittämät sujuvaksi hoitosuositustekstiksi. Käypä hoito- toimittaja toimi työryhmässä hoitosuosituksen laatimisen menetelmäasiantuntijana. Hoitosuositukset kävivät ennen julkaisua lausuntokierroksella.

Osallistuin Käypä hoidon tarjoamiin koulutuksiin, joita olivat Näytönastekatsauksen kirjoittamisen työpaja ja Tutkimustiedon kriittisen arvioinnin kurssi. Osa koulutuksesta oli kahdenkeskistä opetusta. Lisäksi luin aiheeseen liittyvää kirjallisuutta, kuten Käypä hoito-käsikirjaa.

Hoitosuositukset julkaistiin kesällä 2014 Käyvän hoidon internetsivuilla ja Terveysportissa. Suosituksesta on tehty myös potilasversio ja tiivistelmä, joka julkaistiin Lääketieteellisessä aikakauskirja Duodecimissa.

Käypä hoito- suosituksen tekeminen antoi minulle hyvät valmiudet tutkimusten kriittiseen arvioimiseen sekä erinomaisen perehdytyksen lasten alahengitystieinfektioihin ja niiden hoitoon. Käypä hoito-työryhmässä työskentely oli kokemuksena ainutlaatuinen.

# SISÄLLYSLUETTELO

|   |    |
|---|----|
| <b>1. JOHDANTO</b> .....  | 3  |
| <b>2. TYÖRYHMÄ</b> .....  | 3  |
| <b>3. KÄYPÄ HOITO- SUOSITUSTEN TEKEMINEN</b> .....  | 4  |
| <b>3.1. Käypä hoito- työryhmässä aloitus</b> .....  | 4  |
| <b>3.2. Kirjallisuus</b> .....  | 5  |
| <b>3.3. Kokoukset</b> .....   | 5  |
| <b>3.4. Näytönastekatsaukset</b> .....  | 7  |
| <b>3.5. Hoitosuosituksen lausuntokierros</b> .....  | 12 |
| <b>3.6. Hoitosuosituksen julkaiseminen</b> .....  | 13 |
| <b>3.7. Sidonnaisuudet</b> .....  | 13 |
| <b>4. KOULUTUKSET</b> .....   | 14 |
| <b>5. LOPUKSI</b> .....   | 15 |
| <b>6. LIITTEET</b> .....  | 16 |
| Lasten keuhkokuume ja antibiootin antoreitti.....   | 16 |
| Inhaloidut beetasympatomimeetit bronkioliitin aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa.....                   | 18 |
| Inhaloidut beetasympatomimeetit lasten akuutin virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa.....   | 21 |
| Inhaloitu adrenaliini bronkioliitissa .....   | 23 |
| Beetasympatomimeettien annostelureitti virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa lapsilla ..... | 26 |
| Oraaliset beetasympatomimeetit lasten akuutin virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa.....    | 28 |
| Antibioottihoito bakteerin aiheuttamassa bronkiitissa.....  | 30 |
| C-reaktiivinen proteiini ja leukosyytit lasten keuhkokuumeen etiologian selvittämisessä.....                    | 33 |
| Mycoplasma pneumoniae aiheuttaman alahengitystieinfektion antibioottihoito.....                                 | 37 |
| Virtsan pneumokkiantigeeni lasten keuhkokuumeen diagnostiikassa .....   | 41 |
| Yskänlääkkeiden teho lasten akuutissa yskässä.....  | 44 |
| Hunajan teho yli 1-vuotiaiden lasten akuutissa öisessä yskässä .....  | 47 |
| Glukokortikoiden käyttö akuutissa RS-viruksen aiheuttamassa bronkioliitissa.....                                | 51 |

## 1. JOHDANTO

Alahengitystieinfektioiksi luokiteltavia infektioita ovat kurkunpään alapuolella olevat infektiot, joita ovat ilmatiehyttulehdus (bronkioliitti), ahtauttava keuhkoputken tulehdus (obstruktiivinen bronkiitti), hinkuyskä, kurkunpääntulehdus (laryngiitti) ja keuhkokuume (pneumonia).

Alahengitystieinfektiot (lapset) – hoitosuositusten tarpeellisuus oli herättänyt keskustelua jo edellisen Keuhkokuume- hoitosuosituksen aikana, jolloin työryhmä oli pohtinut suosituksen jakamista aikuisten ja lasten kesken. Suunnitelmasta oli kuitenkin tuolloin luovuttu aika- ja resurssipulan vuoksi. Suomen Yleislääketieteen yhdistys, Suomen Infektiolääkärit ry ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ehdottivat Käypä hoito- johtoryhmälle, että seuraavan päivityksen yhteydessä keuhkoputkitulehdusta ja keuhkokuumetta koskevat Käypä hoito -suositukset yhdistetään Alahengitystieinfektiot (äkillinen, aikuiset) –suositukseksi, jolloin myös laadittaisiin uusi, lasten alahengitystieinfektioita käsittelevä Käypä hoito -suositus.

Lähdin Käypä hoito- työhön mukaan vastaamalla suositustyöryhmän puheenjohtajan professori Matti Korpin sähköpostiin marraskuussa 2012. Matti Korppi haki sähköpostissaan ”työtä ja haasteita pelkäämätöntä akateemista sihteerä puheenjohtajan ja toimittajan oikeaksi kädeksi”. Sähköposti tuli siinä mielessä juuri sopivaan aikaan, että minulla oli suunnitteilla syventävien opintojen aloitus, mutta aihetta en ollut vielä päättänyt. Hoitosuositusten tekoon osallistuminen kuulosti haasteelliselta, mielenkiintoiselta ja ainutlaatuiselta tilaisuudelta. Parin päivän harkinnan jälkeen vastasin olevani kiinnostunut lähtemään työryhmään mukaan. Tieto siitä, että hoitosuositusten tekemiseen koulutettaisiin hyvin, rohkaisi lähtemään mukaan. Tärkeimmäksi tehtäväkseni työryhmässä muodostui näytönastekatsauksien kirjoittaminen valitsemieni tutkimusten pohjalta.

## 2. TYÖRYHMÄ

Lasten alahengitystieinfektiot –suositustyöryhmä on Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä.

Työryhmän puheenjohtajana toimi lastentautiopin professori Matti Korppi Tampereen Yliopistosta. Työryhmään kuuluivat minun lisäksi lastentautien erikoislääkäri Johanna Immonen Kuopion

Terveyshallon, lastentautien erikoislääkäri ja lasten infektio­lääkäri Terhi Tapiainen OYS:ista, lastentautien erikoislääkäri Kirsi Nuolivirta Seinäjoen keskussairaala­sta, lasten infektiosairauksien erikoislääkäri Eeva Salo HYKS:in lasten ja nuorten sairaalasta, lastenradiologi Raija Seuri HUS:n kuvantamisesta, yleislääketieteen erikoislääkäri Satu-Maaria Walle Espoonlahden terveysasemalta, lasten infektio­lääkäri ja professori Ville Peltonen TYKS:in lasten­klinikasta ja kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri Janne Aittoniemi Tampereen Fimlab:ilta. Käypä hoito-toimittajana toimi sisätauteihin erikoistava, TAYS:issa työskentelevä lääkäri Tuula Meinander. Ville Peltolan vastuualueena oli hoitosuosituksissa keuhkokuume, Eeva Salon bronkioliitti, Johanna Immosen bronkiitti, Kirsi Nuolivirran hinkuyskä, Satu Wallen laryngiitti ja Janne Aittoniemen antibioottiresistenssi Suomessa. Raija Seuri vastasi radiologisesta kuvastosta. Terhi Tapiainen toimi kokoavana kirjoittajana.

### **3. KÄYPÄ HOITO- SUOSITUSTEN TEKEMINEN**

#### **3.1. Käypä hoito- työryhmässä aloitus**

Tapasin ohjaajani Matti Korpin jo joulukuussa 2012, jolloin kävimme yhdessä läpi tarkemmin työnkuvaani Käypä hoito- työryhmässä. Minulla ei ollut toisen opiskeluvuoden puolivälissä kovin paljon tietoa infektiosairauksista, ja vielä vähemmän lasten infektiosairauksista. Sain Lasten infektiosairaudet- kirjan, josta luin tietoa lasten pneumoniasta, bronkioliitista, obstruktiivisesta bronkiitista, hinkuyskästä ja laryngiitista. Sovimme, että tutustun myös ulkomaisiin, lasten alahengitystieinfektioita käsitteleviin hoitosuosituksiin.

Pidimme tammikuussa ennen varsinaista työryhmän kokousta palaverin, jossa oli paikalla Matti Korppi ja Tuula Meinander. Matti Korppi oli jo miettinyt etukäteen parikymmentä kysymystä, joista näytönastekatsauksia voisi tehdä. Sovimme, että kirjoittaisin näytönastekatsauksia useasta aihepiiristä, jotta olisin yhteistyössä mahdollisimman monen työryhmän jäsenen kanssa.

Tammikuussa 2013 pidimme Helsingin Messukeskuksessa suositustyöryhmän valmistelukokouksen, jossa oli paikalla minun lisäksi Matti Korppi, Käypä hoito- päätoimittaja Jorma Komulainen ja Tuula Meinander. Kokouksessa tutustuimme toisiimme sekä keskustelimme yliopiston ja minun odotuksista Käypä hoito-työryhmässä työskentelyn suhteen. Sovimme, että pääasiallinen tehtäväni on kirjoittaa noin 10 näytönastekatsausta. Lisäksi tekisin työskentelystä päiväkirjamaisen raportin, johon näytönastekatsaukset tulisivat liitteeksi ja kävisin Käypä hoidon

tarjoamat koulutukset. Tutkimussuunnitelman tein helmikuussa, kun työnkuvani Käypä hoito-työryhmässä tarkentui.

Sovimme, että en saa kirjoitustyöstä apurahaa, koska saan Käypä hoito-työskentelystä opintopisteitä syventäviksi opinnoiksi. Matkakustannukseni korvattiin, kuten muidenkin työryhmän jäsenten.

Työryhmälle avattiin työvälineeksi oma sähköinen asiantuntijanetti, minne Käypä hoito-toimittaja laittoi kirjoitut näytönastekatsaukset, hoitosuositusrungon, kirjallisuushakujen tulokset ja yleistä ohjeistusta Käypä hoito-suositusten tekemisestä.

### **3.2. Kirjallisuus**

Luin alkuvaiheessa ”The pocket Guide to critical appraisal” -kirjan. Kirjassa käytiin läpi tutkimusartikkelin perusrakennetta, johon kuuluvat otsikko, abstrakti, esittely, metodit, tulokset ja keskustelu. Kirja esitteli eri tutkimusasetelmia sekä niiden ominaisuuksia ja heikkouksia: survey-tutkimus, kohorttitutkimus, kliininen tutkimus ja tapaus-verrokkitutkimus. Kirjassa oli myös kappale tulosten analysoinnista ja niihin liittyvistä virhelähteistä.

Luin myös ”Evidence-based medicine: How to practice and learn EBM”-kirjan. Kirja käsitteli muun muassa parhaimman näytön selvittämistä ja potilaan ennustetta käsittelevän tutkimuksen arviointia. Pääpaino lukemisessani oli hoitotutkimusta ja diagnostista testiä käsittelevien tutkimuksien arvioinnissa.

Paras apu näytönastekatsauksien kirjoittamisessa oli kuitenkin Duodecimin Käypä hoito-käsikirja, jossa käsiteltiin kattavasti Käypä hoito-suositusten laatimista sekä tutkimuksen kriittistä arviointia ja näytön asteen määrittelyä.

### **3.3. Kokoukset**

Käypä hoito-työryhmän ensimmäinen kokous oli tammikuussa 2013. Kokouksessa esittelimme itsemme muille työryhmän jäsenille ja teimme työnjakoa hoitosuosituksen tekemisestä. Työryhmän puheenjohtaja oli jo etukäteen suunnitellut ydinkysymyksiä, joiden pohjalta näytönastekatsaukset kirjoitettaisiin. Sovimme ydinkysymysten pohjalta, kuka ottaa minkäkin vastualueen ja näytönastekatsaukset. Sovimme kokouksessa myös hoitosuosituksen aiheen rajauksen, tavoitteet ja

kohderyhmän. Terhi Tapiainen lupautui olemaan työryhmän kokoava kirjoittaja. Sovimme kokouksessa, että hoitosuosituksessa käsiteltäisiin kotisyntyisten lasten alahengitystietulehduksien akuuttihoitoa, tehohoito poissulkien, ja että suosituksessa ei otettaisi kantaa vakavia perussairauksia sairastavien lasten infektoihin.

Suosituksen keskeisiä tavoitteita on hoitokäytäntöjen yhdenmukaistaminen ja hoidon laadun parantaminen sekä ohjata diagnostisten tutkimusten oikeaa käyttöä ja parantaa diagnostiikan osuvuutta. Hoitosuositusten toivotaan myös auttavan tunnistamaan sairaalahoitoa tarvitseva lapsi, ohjamaan antibiootihoidon valintaa ja jatkoseurantaa sekä auttaa tunnistamaan uhkaavat komplikaatiot. Suosituksen kohderyhmäksi sovimme terveydenhuollon ammattilaiset avoterveydenhuollossa ja erikoissairaanhoidon päivystyksessä.

Lisäksi kävimme kokouksessa läpi Käypä hoitoon liittyviä yleisiä asioita muun muassa periaatteita, työjärjestystä, sidonnaisuuksia, jääviysasioista, koulutuksia, asiantuntijanetin käyttöä ja apurahatarpeita. Käypä hoito- toimittaja kertoi myös tarkemmin näytönastekatsauksista ja näyttöön perustuvasta lääketieteestä. Informaatikko Tiina Lamberg kertoi, miten tulee toimia kirjallisuushakujen kanssa, sillä systemaattinen kirjallisuushaku on hoitosuosituksen perusta. Sovimme hoitosuosituksen valmistumisen aikatauluksi noin vuosi. Hoitosuositukset on tärkeää saada valmiiksi tiiviissä aikataulussa, jotta ne olisivat ajan tasalla valmistuttuaan.

Suosituksen osa-alueiksi sovittiin epidemiologia, etiologia, diagnostiikka, oireet, hoito, seuranta ja komplikaatiot sekä ehkäisy. Diagnostiikkaosioon kuuluvat kuvantamistutkimukset ja laboratoriotutkimukset sekä statuslöydökset. Hoito-osiossa käsiteltäviä asioita ovat oireenmukainen lääkehoito ja antibiootihoido. Kuntoutus on alue, joka on jäänyt joissakin hoitosuosituksissa osuudeltaan vähäiseksi, joten Duodecim ja Kela tekevät yhteistyötä Käypä hoito-suositusten kuntoutusosoiden kehittämiseksi. Lasten alahengitystieinfektioissa kuntoutusosio ei ollut kuitenkaan tarpeellinen.

Seuraava kokous oli maaliskuussa 2013. Terhi Tapiainen toimi puheenjohtajan sijaisena. Kävimme kokouksessa läpi ne näytönastekatsaukset, jotka olivat jo valmiit. Olin tuossa vaiheessa saanut valmiiksi yhden näytönastekatsauksen, joka käsitteli lasten keuhkokuumetta ja antibiootin antoreittiä. Lisäksi olin kirjoittanut raseemisen adrenaliinin tehosta lasten bronkioliitin hoidossa, mutta se näytönastekatsaus päättyi vielä muokattavaksi. Päätimme kokouksessa, että teemme lasten keuhkokuuvista diasarjan hoitosuosituksiin. Kokouksissa heräsi keskustelua siitä minkälaisia termejä

haluamme suosituksessa käyttää, esimerkiksi bronkioliitti vai ilmatiehyttulehdus. Matti Korppi oli kirjoittanut jo alahengitystieinfektioiden epidemiologiaosuuden.

Sovimme seuraavaksi kokousajankohdaksi toukokuun ja asetimme tavoitteeksi, että puolet näytönastekatsauksista olisivat silloin valmiina. Emme päässeet tähän tavoitteeseen, sillä melkein valmiina oli vasta noin kolmasosa. Kokouksessa kävimme läpi suositustekstiä ja valmiita näytönastekatsauksia. Osa näytönastekatsauksista päätettiin siirtää Y-linkeiksi. Y-linkit ovat tausta-aineistoa, joka linkitetään hoitosuosituksiin ja jotka antavat aiheeseen liittyvää hyödyllistä lisätietoa. Ne ovat pääsääntöisesti sellaista aineistoa, jotka eivät vaadi päivittämistä, mutta kirjoittamassamme hoitosuosituksessa oli myös päivittämistä vaativia Y-linkkejä, esimerkiksi pneumokokin penisilliiniresistenssitilanne.

Syyskuussa 2013 oli kokous, johon mennessä olimme sopineet, että kaikki näytönastekatsaukset ovat valmiit. Kuitenkin tässäkin vaiheessa osa näytönastekatsauksista oli vielä aloittamatta ja osa kesken. Kesän työskentelyn jälkeen olimme sitä mieltä, että tarvitsisimme vielä muutaman näytönastekatsauksen lisää. Lisäksi sovimme siitä, minkälaisia taulukoita hoitosuosituksiin tulisi liitteeksi. Taulukoihin haluttiin kerätä keskeiset tiedot helposti saataville. Taulukko päätettiin tehdä mikrobilääkehoidosta, sympatomimeettien käytöstä ja glukokortikoidihoidosta lasten alahengitystieinfektioissa sekä erikoissairaanhoidon lähettämisen indikaatioista.

### **3.4. Näytönastekatsaukset**

Teimme työnjakoa siten, että minun tehtävänä oli kirjoittaa noin 10 näytönastekatsausta. Aihepiireinä minulla oli lasten pneumonia, bronkiitti ja bronkioliitti. Informaatikko teki systemaattisesti kirjallisuushaut Medlinesta (Pubmed) ja Cochrane- kirjastosta. Koska lasten alahengitystieinfektioista on runsaasti systemaattisia katsauksia ja meta-analyysejä, päätimme vanhemman tiedon osalta tukeutua niihin.

Valitsin itse mukaan otettavat tutkimukset tutkimusten otsikoiden ja abstraktien perusteella. Näytönastekatsauksiin otin mukaan systemaattisia katsauksia, jotka olivat yleensä Cochrane-katsauksia ja kliinisiä tutkimuksia, jotka olivat useimmiten satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Monet tutkimukset olivat myös sokkoutettuja tai kaksoissokkoutettuja.



Näytönastekatsaukset tein PICO-periaatteen mukaisesti. P tulee sanasta patient eli potilaat, I sanasta intervention eli hoito, C sanasta control intervention eli kontrolliryhmän hoito ja O sanasta outcome eli tulokset.

Näytönastekatsauksia tehdessäni mietin, minkälaisia tutkimuksen potilaat olivat. Huomioitavia asioista olivat muun muassa potilaiden ikä, sairauden vaikeusaste, missä potilaat hoidettiin ja minkälaiset potilaat poissuljettiin.

Näytönastekatsauksia kirjoittaessa tuli arvioida tutkimusten sovellettavuutta suomalaisen väestöön: vaihtoehdot olivat hyvä, kohtalainen tai huono. Pohjoismaisten tutkimusten sovellettavuus on yleensä hyvä, mutta kehitysmaissa tehdyt tutkimukset olivat huonosti Suomeen sovellettavissa. Kehitysmaissa esiintyy enemmän Human immunodeficiency- virusta (HIV) ja tuberkuloosia, jotka vaikuttavat lasten sairastumiseen alahengitystieinfektioihin ja lisäksi sairauksien diagnostiikka voi erota merkittävästi Suomen oloista. Esimerkiksi keuhkokuumeen kriteereinä voidaan käyttää kehitysmaissa World Health Organizationin (WHO) pelkästään oireisiin perustuvia kriteereitä, mutta Suomessa diagnostiikka on luotettavampaa.

Lisäksi tuli arvioida tutkimuksen laatua: tasokas, kelvollinen tai heikko. Näytönastekatsauksiin kirjoitettiin usein myös kommentti, johon pystyi kirjoittamaan perustelut näytön asteelle ja/tai kommentoimaan yksittäistä tutkimusta. Näytön aste kuvattiin kirjaimella A, B, C tai D ja lisäksi väittämän varmuus kuvattiin verbaalisesti.

**A** tarkoittaa, että on epätodennäköistä, että uudet tutkimukset muuttaisivat arviota vaikutuksen suunnasta tai suuruudesta. Näytönaste A vaatii vähintään kaksi tasokasta tutkimusta, joiden tulokset ovat samansuuntaiset. Lisäksi näytönaste A ja B tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta tutkimusasetelmaa.

**B** tarkoittaa, että uudet tutkimukset saattavat vaikuttaa arvioon vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta. Tasokkaita tutkimuksia voi olla useita, mutta niissä on pientä ristiriitaa tai aiheesta on useita kelvollisia tutkimuksia.

**C** tarkoittaa, että uudet tutkimukset todennäköisesti vaikuttavat arvioon vaikutuksen suuruudesta ja mahdollisesti sen suunnasta. Tällöin tasokkaita, tutkittavan aiheen suhteen parasta tutkimusasetelmaa käyttäviä tutkimuksia on useita, mutta tuloksissa on merkittävää ristiriitaa tai on olemassa ainakin yksi kelvollinen kontrolloitu tutkimus, jonka tulokset voidaan yleistää kohdeväestöön.

**D** tarkoittaa, että mikä tahansa arvio vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta on epävarma. Kliinisiä tutkimuksia ei ole olemassa tai ne ovat menetelmällisesti heikkoja, joten arvio perustuu pääosin kliiniseen kokemukseen ja osaamiseen.

Näytönastekatsauksiin tuli loppuun viitelista, jossa ilmoitettiin näytönastekatsauksessa mukana olleet tutkimukset. Valmiit näytönastekatsaukset laitettiin asiantuntijanettiin, jonne saimme suositustyön alkuvaiheessa omat tunnukset.

Jo ensimmäisen näytönastekatsauksen kohdalla törmäsin entuudestaan vieraaseen Evidence based medicine-terminologiaan, joten jouduin muun muassa pohtimaan eroa intention to treat- ja per protocol- analyysin välillä. Kirjoitin ensimmäisen näytönastekatsauksen lasten pneumonian antibiootihoidon antoreitistä. Ydinkysymys pyrki selvittämään, onko suun kautta annettu antibiootti yhtä tehokasta lasten keuhkokuumeen hoidon aloituksessa kuin laskimoon annettu antibiootti. Aiheesta oli vain yksi hyvinvointivaltiossa tehty tutkimus, joten sen analysoinnista oli mukava aloittaa. Aiheesta oli tehty muitakin tutkimuksia, mutta ne oli tehty kehitysmaissa ja niiden sovellettavuus suomalaiseseen väestöön huono. Sovimme ohjaajieni kanssa, että minä ja Matti Korppi kirjoitamme näytönastekatsauksen toisistamme riippumatta, jonka jälkeen vertailimme näytönastekatsauksia. Sain ensimmäisen näytönastekatsaukseni valmiiksi toiseen kokoukseen mennessä. Työryhmän jäsenet saivat aina ennen kokousta valmiit näytönastekatsaukset, joihin kaikkien toivottiin perehtyvän etukäteen. Työryhmän hyväksytyä näytönastekatsaukset ne laitettiin asiantuntijanettiin.

Seuraavan näytönastekatsauksen kirjoitin raseemisen adrenaliinin tehosta lasten bronkioliitin hoidossa. Siitä oli tuore Cochrane-katsaus vuonna 2011, jonka pohjalta ensin ajattelin kirjoittaa näytönastekatsauksen. Ongelma katsauksessa oli kuitenkin se, ettei se erotellut analyyseissä alle 1-vuotiaita. Koska Euroopassa bronkioliitin diagnoosi on yleensä rajattu alle 12 kuukauden ikäisten lasten ensimmäiseen uloshengitysvaikeuteen, otin tutkimukset tähän näytönastekatsaukseen tällä rajauksella ja Cochrane- katsauksen analyysi jätettiin pois. Mukaan otetut tutkimukset olivat tasokkaita, mutta niiden tulosten välillä oli ristiriitaa. Vuonna 2009 julkaistun suuren kanadalaisen monikeskustutkimuksen mukaan adrenaliini helpottaa lasten uloshengitysvaikeutta, mutta muissa tutkimuksissa adrenaliini ei ollut plaseboa tehokkaampi. Tuoreen norjalaisen tutkimuksen mukaan adrenaliini ei ole tehokkaampi kuin plasebo lasten uloshengitysvaikeuden hoidossa.

Kolmannen näytönastekatsauksen kirjoitin inhaloitujen beetasympatomimeettien tehosta bronkioliitissa. Bronkodilaattoreista oli tehty Cochrane-katsaus vuonna 2006, mutta se sisälsi

beetasympatomimeettien lisäksi ipratropiumin ja adrenergiset lääkkeet. Adrenaliini oli kuitenkin poissuljettu kyseistä katsauksesta, sillä siitä on tehty kokonaan oma Cochrane- katsaus.

Katsauksessa lääkkeet oli annosteltu nebulisaattorilla (lääkesumutin), suun kautta tai ihonalaisesti. Kyseisessäkin katsauksessa oli mukana alle 2-vuotiaita lapsia. Otin näytönastekatsauksen mukaan systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin, jossa salbutamolia ja terbutaliinia verrattiin placeboon. Sovimme, että jakaisimme näytönastekatsauksen siten, että toinen näytönastekatsaus käsittelisi alle 2-vuotiaiden virusinfektioon liittyvän uloshengitysvaikeuden hoitoa beetasympatomimeeteilla ja toinen näytönastekatsaus alle vuoden ikäisillä bronkioliittipotilailla.

Kirjoitin näytönastekatsauksen myös siitä, onko tilanjatke vai nebulisaattori tehokkaampi uloshengitysvaikeuden hoidossa. Aiheesta on tehty Cochrane- katsaus ja lisäksi meta-analyysi. Vaikka tutkimuksissa ei oltu suljettu astmaatikoja pois, tulokset ovat sovellettavissa myös virusinfektion aiheuttamaan uloshengitysvaikeuden hoitoon. Nebulisaattori on käytössä vielä monissa päivystyspisteissä. Hoitomuodon muutos vaatiikin henkilökunnan koulutuksen ja hyväksymisen sekä aikaa ja myönteisiä kokemuksia uuden hoitomuodon tehokkuudesta.

Beetasympatomimeetteja voidaan annostella myös suun kautta, ja kirjoitin siitä näytönastekatsauksen. Jätin pois joitakin vanhoja tutkimuksia, jolloin jäljelle jäi yksi tasokas ja kaksi kelvollista tutkimusta, joiden tulokset olivat samansuuntaiset eli suun kautta otettavista beetasympatomimeeteista lasten akuutissa virusperäisessä uloshengitysvaikeudessa ei ole hyötyä .

Kirjoitin näytönastekatsauksen bronkiitin itsehoitolääkkeistä. Aiheesta löytyi Cochrane- katsaus. Useimmat tutkimukset oli tehty lapsilla, joilla oli ylähengitystieinfektioon liittyvä yskä. Osa katsauksen tutkimuksista jätimme pois näytönastekatsauksesta, koska ne olivat joko hyvin vanhoja, esimerkiksi eräs amerikkalainen tutkimus vuodelta 1966, tai tutkimuslääkkeet eivät lukeutuneet yskänlääkkeisiin. Katsauksen perusteella yskänlääkkeistä ei hyötyä lasten yskän hoidossa. Lisäksi oli tehty paljon tutkimuksia luontaistuotteilla, kuten hunajalla ja pelargoniolla. Päätimme jättää nämä tuotteet tämän näytönastekatsauksen ulkopuolelle.

Koska yskänlääkkeistä ei ollut apua lasten yskän hoidossa, alkoi minua kiinnostaa, voisiko hunajasta olla apua. Aiheesta löytyikin yksi tasokas, kaksoissokkoutettu tutkimus ja kaksi kelvollista tutkimusta. Kaikissa tutkimuksissa hunaja oli tehokkaampi kuin lumelääke.

Kirjoitin kesän 2013 loppupuolella näytönastekatsauksen siitä, milloin yskään olisi hyvä aloittaa antibiootti. Aihe on keskeinen, sillä akuutti yskä on lähes aina viruksen aiheuttama ja turhia antibioottikuureja on tärkeä vähentää. Pitkittyneessä yskässä myös bakteeri taudinaiheuttajana on

mahdollinen, joten antibiootti voi jossain tapauksissa olla tarpeellinen. Aiheesta oli yksi hyvä, satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin amoksisilliini-klavulaanihappoa plaseboon. Aiheesta on tehty on myös Cochrane- katsaus, jossa oli mukana vain kaksi kelvollista, melko vanhaa tutkimusta.

Loppukesästä 2013 kirjoitin näytönastekatsauksen virtsan pneumokokkiantigeenitestistä. Aiheesta oli tehty useita tutkimuksia, mutta ne olivat laadultaan vain kelvollisia ja osan sovellettavuus suomalaisen väestöön oli huono. Kaksi huonolaatuista tutkimusta päätettiin poistaa kokonaan näytönastekatsauksesta. Useimmat tutkimukset oli tehty alle 5-vuotiailla lapsilla, joten testin toimivuudesta ole selvää käsitystä tätä vanhemmilla lapsilla. Lisäksi nenänielukantajuus aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia. Virtsan pneumokokkiantigeenitestiä käytetään aikuisten keuhkokuumeen diagnostiikassa. Näytönastekatsauksen väittämäksi tuli siis, että virtsan pneumokokkiantigeenitesti ei sovellu pneumokokkipneumonian diagnostiikkaan lapsilla. Myös kansainväliset hoitosuositukset ovat samoilla linjoilla. Mielenkiintoista tulevaisuudessa on, miten 10-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen ottaminen yleiseen rokotusohjelmaan vaikuttaa pneumokokin nenänielukantajuuteen ja pneumokokkiantigeenitestin toimivuuteen lapsilla. Kyseisen näytönastekatsauksen kohdalla kävi vahingossa niin, että työryhmän toinenkin jäsen oli kirjoittanut aiheesta näytönastekatsauksen. Päätimme yhdistellä kummankin näytönastekatsauksista onnistuneimmat kirjoitusosuudet. Tästä päällekkäisestä työnteosta oli se hyöty, että näytönastekatsaus oli hyvin vertaisarvioitu: olimme ottaneet mukaan samoja tutkimuksia ja päätyneet niiden pohjalta samaan näytönasteeseen.

Syksyllä 2013 kirjoitin näytönastekatsauksen C-reaktiivisen proteiinin ja leukosyyttien käytöstä lasten keuhkokuumeen diagnostiikassa. Tutkimusten ongelma on se, että bakteerietiologia perustui bakteeriserologiaan, jonka luotettavuutta on kyseenalaistettu. Tulimme siihen päätelmään, että korkeat leukosyytti- ja CRP- arvot poissulkevat puhtaan virusinfektion, mutta bakteerietiologian poissulkeminen on vaikeaa. Avohoidossa CRP- ja leukosyyttimäärityksiä ei tulisi rutiinisti käyttää, mutta niitä voidaan käyttää sairaalapotilailla tai sairaalahoidon harkinnassa.

Loppuvuodesta 2013 kirjoitin näytönastekatsauksen Mycoplasma pneumoniae aiheuttaman alahengitystieinfektion antibioottihoidosta. Aiheesta on julkaistu vuonna 2012 Cochrane- katsaus. Katsauksessa oli vain yksi plasebokontrolloitu tutkimus, ja loput vertailivat kahta antibioottia keskenään. Ongelmallista tulosten luotettavuuden arvioinnissa oli se, että katsaukseen hyväksytyissä tutkimuksissa oli mukana myös lapsia, joilla oli jonkun muun mikrobin kuin M. pneumoniae aiheuttama alahengitystieinfektio. Lisäksi tutkimuksissa oli käytetty serologista diagnostiikkaa. Sen ongelmana on, että IgM- vasta-ainetutkimusten luotettavuus riippuu käytetystä

tutkimusmenetelmästä, ja lisäksi IgM-vasta-aineet voivat olla pitkään positiivisia sairastetun mykoplasmainfektiön jälkeen. Loppupäätelmä oli, että makrolidit saattavat nopeuttaa *M. pneumoniae* aiheuttaman keuhkokuumeen paranemista, mutta Suomessa *Streptococcus pneumoniae* makrolidiresistenssi on niin yleistä, että makrolidit eivät yksin sovellu lasten keuhkokuumeen ja muiden alahengitystieinfektioiden hoitoon. Käytännössä näytönastekatsaus ei vastaa siihen, että kannattaako *M. pneumoniae* aiheuttamaa keuhkokuumetta hoitaa antibiootilla ja jos hoidetaan, niin mikä on antibiootihoidon optimaalinen kesto.

Lisäksi osallistuin jonkun verran näytönastekatsaukseen, joka käsitteli glukokortikoidien tehoa Respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttamassa bronkioliitissa.

### **3.5. Hoitosuosituksen lausuntokierros**

Lausuntokierros on tärkeä askel suosituksen matkalla käytäntöön ja sillä pyritään varmistamaan, että terveydenhuollon eri toimijoiden näkökulmat tulevat huomioituiksi Käypä hoito -suosituksissa. Käypä hoidon tekninen toimitus valmisteli suosituksen, näytönastekatsaukset, kuvat ja tausta-aineistot lausuntokierrosta varten. Koko suositus oli valmis ennen lausunnoille lähettämistä.

Työryhmän viimeinen tapaaminen oli 1.4.2014, joka oli lausuntojen purkukokous. Käsitelimme kokouksessa lausuntokierroskommenteja ja teimme niiden perusteella muokkauksia suosituksiin. Työryhmä sai sähköpostiin yhteenvetoraportin lausuntokierroksen kommentteista ja tutustuimme kommentteihin muutama päivän ajan. Hoitosuositukset lähtivät lausuntokierrokselle maaliskuun alussa, ja suositusten viimeistelyssä tuli hieman kiire. Suositus oli lausuntokierroksella noin kolme viikkoa. Hoitosuosituksia kommentoivat lastenlääkärit, lastentautien infektiolääkäri, lastenradiologit, yleislääkärit ja työterveyslääkärit, jotka työskentelivät keskussairaaloissa, työterveyshuollossa ja yliopistosairaaloissa ympäri Suomea. Lääkäreitä oli pyydetty arvioimaan hoitosuosituksen selkeyttä tavoitteiden, kohderyhmän, kliinisten kysymysten ja näytön järjestelmällisen haun onnistumisesta. Lisäksi oli pyydetty arvioimaan hoitosuosituslauseiden selkeyttä sekä miten terveyshyödyt, haittavaikutukset ja riskit on huomioitu hoitosuosituksissa. Lisäksi pyydettiin yleisiä kommentteja sekä lisäys- ja poistoehdotuksia. Lääkäreitä pyydettiin myös arvioimaan hoitosuosituksen vaikutusta sairaalaan resursseihin. Pyysimme myös kommentteja sairaaloiden erilaisista hoitokäytännöistä. Saamamme kommentit olivat pääasiassa positiivisia. Hoitosuosituksia kiiteltiin lähinnä selkeiksi, mutta keskeinen sisältö oli koettu sekavaksi. Tämä

johtui siitä, että hoitosuositus käsittelee useaa eri alahengitystieinfektiota. Päädyimme työryhmän kanssa siihen, että teemme keskeiseen sisältöön väliotsikoita.

Hoitosuosituksen aihe oli koettu tärkeäksi. Hoitosuositusten rajausta oli toivottu selkeämmäksi. Röntgenkuvaosio oli saanut erityisestä kiitosta. Hoitosuositukseen oli kaivattu erillistä Ehkäisykappaletta. Hoitosuositus oli käsitellyt alahengitystieinfektioiden ehkäisyä rokotusnäkökulmasta. Työryhmän kanssa päädyimme siihen, että tämä näkökulma on riittävä.

Lääkeannokset olivat mietityttäneet kommentoijia, joten teimme niihin tarkennuksia harkinnan mukaan. Myös joitakin lisäyksiä oirekuvauksiin ehdotettiin. Esimerkiksi hinkuyskää sairastavan imeväisen oirekuvaan lisättiin apnea kommenttien perusteella. Tärkeää oli sekä kommentoijien että työryhmän jäsenten mielestä painottaa vielä hoitosuosituksissa pienten imeväisten bronkioliittia, joka voi olla oirekuvaltaan henkeä uhkaava. Halusimme suosituksessa vielä erityisesti korostaa perusterveydenhuollon lääkäreille niitä vaaran merkkejä, jolloin lapsi pitää osata lähettää erikoissairaanhoidon.

Työterveyslääkärit kokivat, että eivät voineet arvioida hoitosuositusta, sillä lastentaudit rajautuvat työterveyshuollon ulkopuolelle.

### **3.6. Hoitosuositusten julkaiseminen**

Hoitosuositukset julkaistiin kesällä 2014 Käyvän hoidon internetsivuilla ([www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)) ja Terveysportissa ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)). Suosituksesta tehtiin myös potilasversiot ja tiivistelmä, joka julkaistiin Lääketieteellisessä aikakauskirja Duodecimissa.

### **3.7. Sidonnaisuudet**

Käypä hoito -suositusten tekijöitä pyydettiin kansainvälisten läpinäkyvyysperiaatteiden mukaisesti ilmoittamaan edeltävien kolmen vuoden ajalta sellaiset taloudelliset tai muut merkittävät sidonnaisuudet, joilla saattaisi olla merkitystä hoitosuosituksen sisältöön. Jokainen Käypä hoito -työryhmän jäsen täytti työskentelyn loppuvaiheessa International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) - sidonnaisuuslomakkeen. Minulla ei ollut sidonnaisuuksia.

## 4. KOULUTUKSET

Helmikuussa 2013 osallistuin Helsingissä järjestettävään Näytönastekatsauksen kirjoittamisen työpajaan, joka oli muutaman tunnin kestävä koulutus. Koulutuksen tavoitteena oli vahvistaa osaamista näytönastekatsausten laadinnassa ja yhtenäistää näytönastekatsauksien laatimisen käytäntöjä. Koulutuksessa käytiin läpi näytönastekatsauksen rakennetta ja PICOa. Olin etukäteen tutustunut artikkeliin, joka käsitteli antibiootin antoreittiä lasten kotisyntyisen keuhkokuumeen hoidossa ja olin kirjoittanut tästä aiheesta ensimmäisen näytönastekatsaukseni lähes valmiiksi. Kävimme työpajassa läpi koulutuksessa mukana olevien näytönastekatsauksia. Pohdimme tutkitun tiedon näytönastetta ja näytönastekatsauksen väittämiä.

Kevään 2013 aikana osallistuin kolme kertaa yksilölliseen ohjaukseen, jotka järjestettiin Helsingissä. Ennen koulutusta luin Hoitosuositusryhmien käsikirjasta 2-osion, joka käsitteli tutkimusten kriittistä arviointia. Helmikuussa Raija Sipilä piti koulutusta näyttöön perustuvan lääketieteen perusteista, ja Piia Vuorela opetti interventiotutkimuksen arvioinnista. Sain luettavaksi etukäteen artikkelin, jonka kävimme Piia Vuorelan kanssa yhdessä läpi. Maaliskuussa Jorma Komulainen opetti arvioimaan havainnoivaa tutkimusta ja systemaattisia katsauksia. Luin tätä koulutusta varten kaksi artikkelia, jotka käsitelimme koulutuksessa.

Syksyllä 2013 osallistuin Tutkimustiedon kriittisen arvioinnin koulutukseen Järvenpäässä. Koulutus oli kaksipäiväinen. Koulutus oli suunnattu erityisesti Käypä hoito-työryhmän jäsenille. Kurssilla opetusmuotoina toimivat luennot ja ryhmäopetus. Koulutuksessa käsiteltiin näyttöön perustuvaa lääketiedettä sekä interventiotutkimuksen, katsausartikkelien, havainnoivien tutkimusten ja diagnostisten tutkimusten arviointia. Käsiteltäviin tutkimuksiin olin perehtynyt jo etukäteen. Kurssilla käytiin myös tiedonhaun periaatteita ja tehtiin ohjattuja tiedonhakuharjoituksia.

## 5. LOPUKSI

Mielestäni työryhmän kokoukset olivat parhainta Käypä hoito -työryhmässä työskennellessä. Työryhmä oli toimiva ja tehokas, mutta silti kaikissa kokouksissa oli iloinen ilmapiiri. Työryhmässä keskusteltiin tutkimuksien vahvuuksista ja heikkouksista, joten siellä sai hyviä näkökulmia tutkimusten arviointiin. Kokouksien jälkeen työmotivaatio oli korkealla pitkään. Käypä hoito -toimittaja Tuula Meinander kannusti työryhmän toimintaa koko vuoden ajan.

Aikataulu oli sovittu minun osalta mukavan joustavaksi, sillä olin halunnut tehdä suurimman osan näytönastekatsauksista kesälomalla, ja tämä toteutui. Sovimme heti suositustyön alkuvaiheessa, että voin pyytää neuvoja näytönastekatsauksien tekemiseen työryhmän puheenjohtajalta ja aihealueen vastuutekijältä. Koin saavani riittävästi neuvoja ja tukea näytönastekatsauksien kirjoittamisessa. Informaattorit toimivat apunani systemaattisessa tiedonhaussa, ja heiltä sai hyvin neuvoja, kun mielti hakustrategiaa. Valitsin itse näytönastekatsauksiin mukaan tulevat tutkimukset, mutta epäselvissä tilanteissa pyysin ohjaajilta neuvoa tutkimusten rajaamiseen tai poissulkemiseen.

Koulutukset olivat todella hyviä. Erityisesti Tutkimustiedon kriittisen arvioinnin kurssi oli todella hyödyllinen. Se oli tosin harmittavan myöhään vasta syksyllä 2013, jolloin olin tehnyt suurimman osan näytönastekatsauksista. Olin kuitenkin perehtynyt huolellisesti Käypä hoito –käsikirjaan tehdessäni näytönastekatsauksia. Lisäksi olin lukenut aiheeseen liittyvää kirjallisuutta ja saanut henkilökohtaista koulutusta.

Koen, että minulla on nyt paremmat valmiudet arvioida tutkimuksia kuin ennen työryhmässä työskentelyä, vaikka kehitettävää löytyy aina. Näyttöön perustuvan lääketieteen merkitys tuli konkreettiseksi, kun sain olla itse tekemässä hoitosuosituksia. Lisäksi sain erittäin hyvän perehdytyksen lasten alahengitystieinfektioihin ja niiden hoitoon. Kokemuksena Käypä hoito-työryhmässä työskentely oli ainutlaatuinen.



## 6. LIITTEET

### Lasten keuhkokuume ja antibiootin antoreitti

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Ville Peltola

#### Näytön aste = C

#### **Suun kautta annosteltava amoksisilliini lienee tehokas hoito aikaisemmin terveiden lasten kotisyntyisessä keuhkokuumeessa, kun taudinkuva ei ole vaikea.**

Englannissa vuonna 2007 julkaistussa sokkouttamattomassa, satunnaistetussa tutkimuksessa (PIVOT trial) **ih**haluttiin selvittää, että onko lasten kotisyntyisen keuhkokuumeen hoidon aloitus yhtä tehokasta suun kautta annetulla amoksisilliinilla ja laskimoon annetulla G-penisilliinillä.

Pragmaattiseen tutkimukseen otettiin mukaan 246 sairaalahoitoa tarvitsevaa lasta, joilla täyttyivät seuraavat keuhkokuumeen kriteerit: 1) radiologisesti varmistettu keuhkokuumeeseen sopiva löydös, 2) lämpö yli 37,5 °C poliklinikalla tai kotona ja 3) keuhkokuumeeseen sopivat oireet tai löydökset.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli 1) hengityksen vinkumista, 2) happisaturaatio alle 85 % ilman lisähapetta, 3) immuunipuutos, 4) pleuran nestekertymä, joka vaati dreneerausta, 5) krooninen keuhkosairaus (astma hyväksyttiin mukaan tutkimukseen), 6) ikä alle kuusi kuukautta, 7) penisilliiniallergia tai 8) annettu neste-elvytys yli 20 ml/kg. Hoito suun kautta otettavilla antibiooteilla viiden päivän sisällä ennen sairaalaan ottamista ei ollut poissulkukriteeri.

Lapset satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään, joissa molemmissa antibiootihoidon pituudeksi oli suunniteltu yhteensä yksi viikko. Interventoryhmän lapset (n = 126) saivat suun kautta amoksisilliinia. Kontrolliryhmän (n = 120) lasten antibiootinhoito aloitettiin suonensisäisesti penisilliinillä ja vaihdettiin amoksisilliiniksi suun kautta, kun potilaan vointi oli kohentunut riittävästi. Ryhmät olivat ominaisuuksiltaan hyvin samanlaisia. Interventoryhmän lapset olivat keskimäärin 2,4-vuotiaita (1,5–5,4-vuotiaita) ja kontrolliryhmän lapset 2,5-vuotiaita (1,4–4,7-vuotiaita). Tulovaiheessa interventoryhmän lasten lämpö oli keskimäärin 38,6 °C ja kontrolliryhmän 38,4 °C. Kummassakin ryhmässä lasten happisaturaatio oli hoidon alussa keskimäärin 95 %. Kontrolliryhmässä CRP (keskiarvo 172 mg/l) oli hieman suurempi kuin interventoryhmässä (159 mg/l).

Tutkimustulokset analysoitiin per protocol -analyysillä, jossa oli lopulta mukana 203 lasta. Interventoryhmästä analyysiin otettiin ne lapset (n = 100), jotka saivat amoksisilliinia suun kautta. Kontrolliryhmään otettiin vähintään yhden penisilliiniannoksen laskimoon saaneet lapset (n = 103).

Ensisijaisiksi vastemuuttujiksi valittiin aika satunnaistamisesta happihoidon tarpeen ja kuumeen (alle 38 °C peräkkäisen 24 tunnin ajan) loppumiseen. Interventoryhmässä primaarin vastemuuttujan mediaaniaika oli 1,3 vuorokautta (25–75 % 1,1–1,7) ja kontrolliryhmässä 1,2 vuorokautta (0,9–1,6). Etukäteen oli sovittu, että jos ero hoitomuotojen välillä on alle 20 %, hoidot tulkitaan yhtä tehokkaiksi (equivalence study). Interventoryhmän lapsista 28 % ja kontrolliryhmän lapsista 17,5 % tarvitsi lisähapetta. Ad hoc -analyysissä todettiin, että kuumeen laskemisessa ryhmien välillä ei ollut eroa, mutta happihoidon tarve oli pidempi kontrolliryhmässä.

Kotiutukseen jälkeen lapsia seurattiin puhelimitse siihen asti, kunnes lapsi oli täysin parantunut. Interventoryhmän lapsien sairaalahoidon pituus oli hieman lyhempi kuin kontrolliryhmän. Molemmissa ryhmissä lasten parantumisen mediaaniaika oli yhdeksän päivää. Kaikki tutkimukseen

osallistuvat lapset toipuivat lopulta täysin. Jos lasten toipuminen ei alkanut 48 tunnin kuluessa, aloitettiin molemmissa ryhmissä toinen antibiootti rinnalle eli lapset saivat ns. ”rescue treatment” hoidon (erytromysiini p.o. tai klaritromysiini i.v.). Interventioryhmässä kuusi lasta ja kontrolliryhmässä kahdeksan lasta hoidettiin näin. Dreneerausta vaativan empyeeman sai kontrolliryhmässä kolme lasta, mutta interventioryhmässä ei kukaan. Interventioryhmässä kolmen ja kontrolliryhmässä seitsemän lapsen antibiootti vaihdettiin protokollan ulkopuoliseen antibioottiin. Kotiutuksen jälkeen uuden antibioottikuurin sai kuusi lasta interventioryhmässä ja kolme lasta kontrolliryhmässä.

Suun kautta otettavan amoksisilliinin annos oli 0,5–12-vuotiailla 8 mg/kg kolmesti päivässä ja 12–16-vuotiailla 500 mg kolmesti päivässä. Laskimoon annostellun G-penisilliinin annos oli 0,5–16-vuotiailla 25 mg/kg neljästi päivässä (noin 165 000 ky/kg/vrk).

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: hyvä

### **Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) [1](#)

**Kommentti:** Englantilainen PIVOT-tutkimus on ainoa hyvinvointivaltiossa tehty satunnaistettu tutkimus, jossa on vertailtu lasten keuhkokuumeen hoidon aloituksen tehokkuutta suun kautta otetun ja laskimoon annetun antibiootin välillä. Tutkimusta ei suoritettu sokkoutettuna eettisistä syistä. Suomessa amoksisilliiniannos lapsilla on 40–45 mg/kg/vrk, joten tutkimuksessa käytetty amoksisilliiniannos on puolet pienempi. Tutkimuksessa laskimoon annetun penisilliinin annostus oli samaa luokkaa kuin Suomessa käytetty 100–200 000 ky/kg/vrk. Tutkimuksessa ei mainita, saivatko lapset kuumetta alentavaa lääkitystä. Tutkimuksen potilaat olivat sairaalaan otettuja lapsia, ja osa heistä tarvitsi lisähappea. Tuloksia ei voida siis yleistää niin, että kotihoito amoksisilliinilla aina onnistuisi tutkimuksen kriteereillä valituilla potilailla.

### Kirjallisuutta

1. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A ym. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 2007;62:1102-6 [PubMed](#)

## Inhaloidut beetasympatomimeetit bronkioliitin aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korpi ja Eeva Salo

### Näytön aste = B

#### **Inhaloitu salbutamoli ei todennäköisesti vähennä oireita alle 1-vuotiaiden lasten bronkioliitissa.**

Vuonna 2011 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä **1** oli mukana 48 satunnaistettua tutkimusta (4 897 potilasta, 13 vertailua). Salbutamolia tai terbutaliinia vertasi lumeeseen yhteensä 20 tutkimusta, joista yhdeksän oli tehty sairaalapotilaille (n = 488) ja 11 avohoidon potilaille (n = 926). Tutkimusten lapset olivat alle 2-vuotiaita, joilla oli ensimmäinen akuutti, virusinfektioon kliinisesti sopiva uloshengitysvaikeus. Ainoastaan alle 1-vuotiaita lapsia oli mukana 24 tutkimuksessa. Katsauksesta suljettiin pois tutkimukset, joiden osanottajilla oli ollut aikaisempi uloshengitysvaikeus tai astma sekä ne potilaat, jotka tarvitsivat tehohoitoa tai avustettua hengitystä. Lisäksi tutkimukset, joissa potilaiden steroidien tarve bronkioliitin akuuttivaiheessa arvioitiin pitkäaikaiseksi, suljettiin pois katsauksesta.

Avohoitopotilaita koskevat tutkimukset oli julkaistu vuosina 1990–2008. Tutkimukset oli tehty Kanadassa (3), Turkissa (3), Yhdysvalloissa (2), Egyptissä, Intiassa ja Iranissa. Kahdessa tutkimuksessa systemaattisen virheen riski oli arvioitu matalaksi, kuudessa epäselväksi ja kolmessa korkeaksi.

Ensiavun potilaille riskissä joutua sairaalaan ensimmäisen päivän kohdalla lume- ja salbutamoliryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa suorassa vertailussa (RR 0,78; 95 % luottamusväli 0,53–1,14; 4 tutkimusta, n = 196) eikä verkostometanaalyysissä (mixed treatment comparison; OR 1,04; 95 % luottamusväli 0,46–2,35). Seitsemännen päivän kohdalla ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä (RR 1,03; 95 % luottamusväli 0,34–3,10; 2 tutkimusta, n = 259). Kliinisessä pisteytyksessä tulokset suosivat salbutamolia yhden tunnin kuluttua lääkkeen annosta (SMD -0,49, 95 % luottamusväli -0,96 – -0,01; 8 tutkimusta, n = 565), mutta 2 ja 3–6 tunnin kohdalla eroa ei enää havaittu.

Sairaalapotilaita koskevat tutkimukset oli julkaistu vuosina 1991–2009. Tutkimukset oli tehty Turkissa (2), Ranskassa, Saudi-Arabiassa, Singaporessa, Kanadassa, Yhdysvalloissa, Tunisiassa ja Australiassa. Systemaattisen virheen riski oli arvioitu matalaksi vain yhdessä tutkimuksessa, epäselväksi viidessä tutkimuksessa ja korkeaksi kolmessa tutkimuksessa.

Kliinisessä pisteyksessä tulokset suosivat salbutamolia 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta (SMD -0,81; 95 % luottamusväli -1,21 – -0,40; 2 tutkimusta, n = 136), mutta eivät muina ajankohtina arvioituna. Salbutamoli ei vähentänyt sairaalahoidon pituutta suorassa (MD 0,11; 95 % luottamusväli -0,26–0,48; 6 tutkimusta, n = 346) eikä verkostometanaalyysissä (mixed treatment comparison; MD 0,04, 95 % luottamusväli -0,33–0,41).

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

#### **Tasokkaat tutkimukset alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla**

Kanadalaisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa **2** satunnaistettiin ensiapuun saapuneita alle 12 kuukauden ikäisiä bronkioliittipotilaita (n = 149) saamaan inhaloituna joko raseemista adrenaliinia

(n = 50), salbutamolia (n = 51) tai lumetta (keittosuolaliuos, n = 48). Lasten keski-ikä oli 4,3 kuukautta, ja 71 % lapsista oli positiivinen RS-viruslöydös nenänielunäytteessä. Bronkioliitin määritelmänä oli ensimmäinen uloshengitysvaikeus ja akuutin hengitystieinfektion merkit. Tutkimukseen ei otettu keskusia, tehohoitoa tarvitsevia potilaita eikä lapsia, joilla oli sydän- tai keuhkosairaus, immuunipuutos tai jo käytössä keuhkoputkia avaava lääke. Inhalaatioita annettiin 1–6 tunnin välein.

Primaarisena vastemuuttujana oli sairaalahoidon kesto, jossa ei havaittu eroa ryhmien välillä intention-to-treat- eikä per-protocol-analyyseissä. Keskimääräinen sairaalahoidon kesto oli adrenaliiniryhmässä 59,8 tuntia (SD 62), salbutamoliryhmässä 61,4 tuntia (SD 54) ja lumeryhmässä 63,3 tuntia (SD 47). Tilastollisesti merkitsevää eroa ei löydetty myöskään sekundaarisissa vastemuuttujissa, joita olivat aika happisaturaation nousuun > 95 % huoneilmalla, aika riittävään nesteiden saantiin suun kautta, RDAI-pisteytyksellä arvioitu hengitysvaikeus ja inhaloitavien lääkkeiden tarve ja kesto. Ryhmien välillä ei ollut eroa haittavaikutuksissa, joita olivat lievä hypertensio, vapina sekä lyhytaikainen takykardia.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: hyvä

Turkissa suoritetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa **3** satunnaistettiin 70 kohtalaisen vaikeaan bronkioliittin sairastunutta lasta saamaan inhaloituna joko salbutamolia (n = 24), ipratropiumia (n = 22) tai lumetta (keittosuola, n = 23) kuuden tunnin välein. Tutkimukseen otetut lapset olivat alle 1-vuotiaita (keski-ikä 5,1 kuukautta). Tutkimukseen ei otettu keskusia tai alle kuukauden ikäisiä lapsia, jotka olivat olleet hengityskoneessa neonataalikaudella eikä kroonisia keuhko- tai sydänsairauksia sairastavia lapsia (mukaanlukien astma). Tutkimuksesta suljettiin pois myös lapset, joiden oireet olivat kestäneet jo yli viikon tai joilla epäiltiin bakteeri-infektiota tai joilla oli kuumetta > 38,5 °C. Primaarisena vastemuuttujana olivat erot ryhmien välillä kliinisessä, tutkimusta varten suunnitellussa pisteytyksessä (hengitystiheys, uloshengitysvaikeus, apuhengitysvaikeus, apuhengitysvaikeus, apuhengitysvaikeus, apuhengitysvaikeus, apuhengitysvaikeus) ja happisaturaatioarvoissa 30 minuutin, 8 tunnin, 24 tunnin ja 2 vuorokauden kuluttua. Voimalaskelmassa kliinisesti merkittäväksi paranemiseksi oli määritelty kahden pisteen väheneminen kokonaispisteissä, mutta aikaa ei ollut tässä voimalaskelmassa määritetty. Sekundaarisena vastemuuttujana oli sairaalahoidon kesto.

Salbutamolilla hoidetuilla lapsilla saavutettiin paremmat kliiniset pisteet kuin lumeella hoidetuilla 30 minuutin (p = 0,04), 8 tunnin (p = 0,0001) ja 24 tunnin (p = 0,02) kuluttua inhalaatiosta, mutta ei kahden vuorokauden kuluttua (p > 0,05). Ipratropium oli tehokkaampi kuin lume 30 minuutin ja 8 tunnin kuluttua inhalaatiosta, mutta ei vuorokauden eikä kahden vuorokauden kuluttua.

Happisaturaatioarvoissa ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä 30 minuutin kohdalla, mutta 8 tunnin kuluttua happisaturaatio oli parempi salbutamoliryhmässä (p < 0,001) ja ipratropiumryhmässä (p = 0,05) verrattuna lumeryhmään. Happisaturaatio oli 24 tunnin kohdalla merkitsevästi parempi salbutamoliryhmässä kuin lumeryhmässä (p = 0,001). Vaikka kaikissa ryhmissä hengitystiheys laski merkitsevästi (p < 0,001), niin havaittava ero oli merkitsevä vain 24 tunnin kohdalla salbutamoli- ja lumeryhmän välillä (p = 0,02) ja ipratropium- ja lumeryhmän välillä (p = 0,02). Sairalahoidon kestossa ei ollut eroa aktiivisesti hoidettujen ja lumeryhmän välillä (2,5 ± 1,5 vrk vs 2,4 ± 1,2 vrk; p = 0,85). Haittavaikutuksia ei esiintynyt. Yksi potilas ipratropiumryhmästä suljettiin myöhemmin tutkimuksesta pois heikentyneen tilan vuoksi. Tutkimuksen asetelma on ongelmallinen, koska satunnaistaminen tapahtui kolmessa ryhmässä mutta tulokset esitetään myös parivertailuina ilman vakiointeja.

- Tutkimuksen laatu: kelvoinen
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

**Kommentti:** Bronkioliitin kliininen määritelmä on ongelmallinen, koska sen ikäraja vaihtelee eri maissa. Yhdysvalloissa bronkioliitin yläikäraja on 24 kuukautta, kun taas Euroopassa diagnoosi on yleensä rajattu alle 12 kuukauden ikäisten lasten ensimmäiseen uloshengitysvaikeuteen. Meta-analysissä oli mukana tutkimuksia, joissa lasten ikäraja oli 24 kuukautta, jonka vuoksi alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla tehtyjä tutkimuksia on käsitelty vielä erikseen tässä näytönastekatsauksessa. Katsauksen mukaan salbutamoli ei vähentänyt oireita eikä lyhentänyt sairaalahoitoa alle 24 kuukauden ikäisillä lapsilla, joilla oli ensimmäinen virusinfektioon liittyvä uloshengitysvaikeus. Suomalaiseen väestöön hyvin sovellettavassa kanadalaisessa tutkimuksessa inhaloitu salbutamoli ei vähentänyt alle 1-vuotiaiden bronkiolittipotilaiden oireita.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) [1](#)

#### Kirjallisuutta

1. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L ym. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1714 [PubMed](#)
2. Patel H, Platt RW, Pেকেles GS ym. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;141:818-24 [PubMed](#)
3. Karadag B, Ceran O, Guven G ym. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis--a clinical trial. *Respiration* 2008;76:283-7 [PubMed](#)

## Inhaloidut beetasympatomimeetit lasten akuutin virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Eeva Salo

### Näytön aste = C

#### **Inhaloitu salbutamoli saattaa helpottaa oireita alle 2-vuotiaiden lasten akuutissa virusinfektion aiheuttamassa uloshengitysvaikeudessa.**

Vuonna 2011 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä **1** oli mukana 48 satunnaistettua tutkimusta (4 897 potilasta, 13 vertailua). Salbutamolia tai terbutaliinia vertasi lumeeseen yhteensä 20 tutkimusta, joista yhdeksän tutkimusta oli tehty sairaalapotilailla (n = 488) ja 11 tutkimusta avohoidon potilailla (n = 926). Tutkimusten lapset olivat alle 2-vuotiaita, joilla oli ensimmäinen akuutti, virusinfektioon kliinisesti sopiva uloshengitysvaikeus. Katsauksesta suljettiin pois tutkimukset, joiden osanottajilla oli ollut aikaisempi uloshengitysvaikeus tai astma sekä ne potilaat, jotka tarvitsivat tehohoitoa tai avustettua hengitystä. Myös sellaiset tutkimukset, joissa potilaiden steroidien tarve bronkioliitin akuuttivaiheessa arvioitiin pitkäaikaiseksi, suljettiin pois katsauksesta. Alle ja yli vuoden ikäisiä ei analysoitu erikseen.

Avohoitopotilaita koskevat tutkimukset oli julkaistu vuosina 1990–2008. Tutkimukset oli tehty Kanadassa (3), Turkissa (3), Yhdysvalloissa (2), Egyptissä, Intiassa ja Iranissa. Kahdessa tutkimuksessa systemaattisen virheen riski oli arvioitu matalaksi, kuudessa epäselväksi ja kolmessa korkeaksi.

Ensiavun potilailla riskissä joutua sairaalaan ensimmäisen päivän kohdalla lume- ja salbutamoliryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa suorassa vertailussa (RR 0,78; 95 % luottamusväli 0,53–1,14; 4 tutkimusta, n = 196) eikä verkostometaanalyysissä (mixed treatment comparison; OR 1,04; 95 % luottamusväli 0,46–2,35). Seitsemännen päivän kohdalla ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä (RR 1,03; 95 % luottamusväli 0,34–3,10; 2 tutkimusta, n = 259). Kliinisessä pisteytyksessä tulokset suosivat salbutamolia yhden tunnin kuluttua lääkkeen annosta (SMD -0,49, 95 % luottamusväli -0,96 – -0,01; 8 tutkimusta, n = 565), mutta kahden ja 3–6 tunnin kohdalla eroa ei enää havaittu.

Sairaalapotilaita koskevien tutkimukset olivat julkaistu vuosina 1991–2009. Tutkimukset oli tehty Turkissa (2), Ranskassa, Saudi-Arabiassa, Singaporessa, Kanadassa, Yhdysvalloissa, Tunisiassa ja Australiassa. Systemaattisen virheen riski oli arvioitu matalaksi vain yhdessä tutkimuksessa, epäselväksi viidessä tutkimuksessa ja korkeaksi kolmessa tutkimuksessa. Kliinisessä pisteytyksessä tulokset suosivat salbutamolia 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta (SMD -0,81; 95 % luottamusväli -1,21 – -0,40; 2 tutkimusta, n = 136), mutta eivät muina ajankohtina arvioituna. Salbutamoli ei vähentänyt sairaalahoidon pituutta suorassa (MD 0,11; 95 % luottamusväli -0,26–0,48; 6 tutkimusta, n = 346) eikä verkostometaanalyysissä (mixed treatment comparison; MD 0,04, 95 % luottamusväli -0,33–0,41).

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

#### **Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

**Kommentti:** Tutkimusten perusteella inhaloitu salbutamoli saattaa helpottaa alle 2-vuotiaiden lasten uloshengitysvaikeutta, mutta ei lyhennä sairaalahoidon kestoa. Katsauksessa ei analysoitu erikseen alle ja yli vuoden ikäisiä lapsia.

#### Kirjallisuutta

1. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L ym. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011;342:d1714 [PubMed](#)



## Inhaloitu adrenaliini bronkioliitissa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi, Terhi Tapiainen ja Eeva Salo

### Näytön aste = B

#### **Inhaloitu adrenaliini ei ilmeisesti vähennä imeväisikäisen bronkioliittipotilaan sairaalahoidon tarvetta.**

Kanadalaisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa **1** oli mukana 800 bronkioliittia sairastavaa ensiavun potilasta, jotka olivat 1,5–12 kuukauden ikäisiä (mediaani-ikä 5 kuukautta). Tutkimukseen ei otettu lapsia, joille oli aiemmin määrätty keuhkoputkia laajentava lääkitys tai tehty astmadiagnoosi tai joilla oli todettu sydänsairaus, keuhkosairaus tai immuunipuutos. Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, jotka olivat saaneet bronkodilatoivaa lääkitystä ennen tutkimukseen osallistumista ja lapset, jotka olivat saaneet kortikosteroideja viimeisen kahden viikon aikana. Altistuminen vesirokkovirukselle viimeisen kolmen viikon aikana ja ennenaikaisena syntyminen olivat poissulkukriteerejä. Tutkimukseen ei otettu hyvin vaikeaa bronkioliittia sairastavia lapsia. Kaikki analyysit suoritettiin intention-to-treat-periaatteella. 1. ryhmä sai inhaloitavaa adrenaliinia ja deksametasonia suun kautta (n = 200), 2. ryhmä sai inhaloitavaa adrenaliinia ja lumetta suun kautta (n = 199), 3. ryhmä sai inhaloitavaa lumetta ja deksametasonia suun kautta (n = 200) ja 4. ryhmä sai lumetta inhaloituna ja suun kautta (n = 201).

Primaarisena vastemuuttujana oli sairaalaan joutuminen seitsemän vuorokauden sisällä tutkimukseen ottamisesta. Seitsemäntenä päivänä lapsista oli joutunut sairaalahoitoon adrenaliini-deksametasoniryhmässä 17,1 %, adrenaliiniryhmässä 23,7 %, deksametasoniryhmässä 25,6 % ja lumeryhmässä 26,4 %. Vakioimattomassa analyysissä adrenaliini-deksametasoniryhmän lasten sairaalaan joutumisen riski seitsemän päivän sisällä hoidosta väheni merkitsevästi (RR 0,65; 95 % luottamusväli 0,45–0,95, p = 0,02), mutta vakioidussa analyysissä tulos ei ollut merkitsevä (p = 0,07). Hoito yksin deksametasonilla tai adrenaliinilla ei vähentänyt sairaalan joutumisen suhteellista riskiä verrattuna lumeeseen tutkimukseen tulopäivänä, viikon kohdalla eikä 22 vuorokauden kohdalla. Adrenaliiniryhmän (p = 0,003) ja adrenaliini-deksametasoniryhmän (p < 0,001) lapsilla oli merkitsevästi matalammat RDAI-pisteet ensimmäisen tunnin aikana kuin lumeryhmässä, mutta myös korkeampi syke (p < 0,001). Adrenaliini-deksametasoniryhmässä oli myös ensimmäisen tunnin aikana merkitsevästi alhaisempi hengitystaajuus kuin lumeryhmässä. Mediaaniaika ensiavusta kotiutumiseen oli hieman lyhyempi adrenaliini-deksametasoniryhmässä kuin lumeryhmässä (4,6 vs 5,3 tuntia; p = 0,02), mutta adrenaliini- ja deksametasoniryhmien ajat eivät eronneet lumeesta merkitsevästi. Tutkimuksen lapsille ei tullut vakavia haittavaikutuksia. Kalpeutta esiintyi 9,5 %:lla, vapinaa 1,9 %:lla ja pahoinvointia 1,8 %:lla lapsista, mutta ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa haittavaikutuksissa. Väliaikainen hypertensio oli yhdellä lapsella adrenaliiniryhmässä ja deksametasoniryhmässä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: hyvä

Kanadalaisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa **2** satunnaistettiin sairaalaan otettuja alle 12 kuukauden ikäisiä bronkioliittipotilaita (n = 149) saamaan inhaloituna joko raseemista adrenaliinia (n = 50), salbutamoliali (n = 51) tai lumetta (keittosuolaliuos, n = 48). Lasten keski-ikä oli 4,3 kuukautta, ja 71 % lapsista oli positiivinen RS-viruslöydös nenänielunäytteessä. Bronkioliitin määritelmänä oli ensimmäinen uloshengitysvaikeus ja akuutin hengitystieinfektion merkit. Tutkimukseen ei otettu keskosena syntyneitä, tehohoitoa tarvitsevia eikä lapsia, joilla oli



sydänsairaus, keuhkosairaus, immuunipuutos tai jo käytössä keuhkoputkia avaava lääke. Raseemista adrenaliinia annettiin 1–6 tunnin välein. Primaarisena vastemuuttujana oli sairaalahoidon kesto, joka oli adrenaliiniryhmässä 59,8 tuntia (SD 62 tuntia), salbutamoliryhmässä 61,4 tuntia (SD 54 tuntia) ja lumeryhmässä 63,3 tuntia (SD 47 tuntia). Ryhmien välillä ei havaittu eroa intention-to-treat-analyyseissä tai per-protocol-analyyseissä.

Tilastollisesti merkitsevää eroa ei löydetty myöskään sekundaarisissa vastemuuttujissa, joita olivat aika happisaturaatioarvoon > 95 % huoneilmalla, aika riittävään nesteiden saantiin suun kautta, RDAI-pisteytyksellä arvioitu hengitysvaikeus eri ajankohtina ja inhaloitavan lääkityksen tarve ja kesto. Ryhmien välillä ei ollut eroa haittavaikutuksissa, joita olivat lievä hypertensio, vapina sekä lyhytaikainen takykardia.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Australialaisessa vuonna 2003 julkaistussa sokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa **3** vertailtiin nebulisaattorilla annettua adrenaliinia ja lumetta (keittosuolaliuos) alle 12 kuukauden ikäisiä lapsilla (n = 194), joilla oli ensimmäinen sairaalahoitoa vaativa uloshengitysvaikeus ja kliininen bronkioliittidiagnoosi. Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, joilla oli sydän- tai keuhkosairauksia (keskosuuteen liittyvät keuhkosairaudet hyväksyttiin mukaan) ja jotka tarvitsivat hengityksen avustamista. Lisäksi tutkimuksesta suljettiin pois lapset, jotka olivat saaneet kortikosteroideja viimeisen 24 tunnin aikana tai keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä viimeisen neljän tunnin aikana. Adrenaliiniryhmässä oli 99 lasta (keski-ikä 4,52 kuukautta) ja lumeryhmässä 95 lasta (keski-ikä 4,35 kuukautta).

Adrenaliiniryhmän lasten keskimääräinen sairaalahoidon kesto oli 58,8 tuntia (95 % luottamusväli 49,4–70,0 tuntia) ja lumeryhmän 69,5 tuntia (95 % luottamusväli 59,3–81,4 tuntia), joten hoito adrenaliinilla ei vaikuttanut merkittävästi sairaalahoidon keston. Ajassa, jolloin lapsi oli valmis kotiutettavaksi, ei ollut merkitsevää eroa adrenaliini- ja lumeryhmien välillä (46,5 vs 47,7 tuntia; p = 0,86). Aika sairaalahoidon alkamisesta kotiuttamiseen oli adrenaliiniryhmässä merkittävästi pidempi kuin lumeryhmässä, jos lapset tarvitsivat lisähappea ja suonensisäistä nesteytystä (p = 0,02). Kummassakaan ryhmässä ei todettu kovin merkittäviä muutoksia hengitystaajuudessa, verenpaineessa eikä hengitystyössä. Tutkimuksessa käytettiin intention-to-treat-analyysejä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Norjalaisessa vuonna 2013 julkaistussa kaksoisokkoutetussa, monikeskustutkimuksessa **4** oli mukana 404 bronkioliittia sairastavaa lasta, jotka olivat alle 12 kuukauden ikäisiä (keski-ikä 4,2 kuukautta). Lapset satunnaistettiin adrenaliini- ja lumeryhmään (keittosuola). Lisäksi lapset satunnaistettiin saamaan raseeminen adrenaliini ja keittosuola inhalaationa joko tarvittaessa tai säännöllisesti. Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, joilla oli jokin vakava perussairaus tai pitkäkestoiset alahengitystieoireet, ollut useampi kuin yksi aikaisempi obstruktiivinen keuhkosairautapahtuma tai joilla oli ollut glukokortikoidihoito viimeisen kuukauden aikana. Adrenaliini- ja lumeryhmän välillä ei ollut eroa sairaalahoidon kestossa (78,7 vs 81,8 tuntia; p = 0,43). Sekundaarisia vastemuuttujia olivat muutos kliinisessä pisteytyksessä 30 minuuttia inhalaation jälkeen, nenämahaletkun käyttö, happilisan tarve tai hengityksen tukeminen. Myöskään näissä ei havaittu merkitsevää muutosta ryhmien välillä ennen ja jälkeen ensimmäisen inhalaation. Tutkimuksen keskeytti 36 (17,7 %) lasta adrenaliiniryhmässä ja 47 (23,4 %) lasta keittosuolaryhmässä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Haittavaikutuksia seurattiin 24 tunnin ajan eikä vakavia haittavaikutuksia ilmaantunut kenellekään.

Sairaalahoidon keskipituus oli merkitsevästi lyhempi lapsilla, jotka saivat inhalaatioita tarvittaessa verrattuna lapsiin, jotka saivat niitä säännöllisesti (keskimäärin 73,9 vs 86,5 tuntia,  $p = 0,01$ ). Heillä oli myös pienempi todennäköisyys happilisän (38,3 % vs 48,7 %;  $p = 0,04$ ) tai hengityksen tukemisen tarpeeseen (4,0 % vs 10,8 %;  $p = 0,01$ ). Tarvittaessa inhalaatioita saaneet lapset saivat inhalaatioita 30 % vähemmän kuin ne lapset, jotka saivat niitä säännöllisesti ( $p < 0,001$ ). Alaryhmäanalyysissä, jossa vertailtiin alle kolmen kuukauden ikäisiä lapsia ( $n = 177$ ) yli kolmen kuukauden ikäisiin, ei havaittu eroa raseemisen adrenaliinin ja keittosuolan vaikutuksen välillä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

### **Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

**Kommentti:** Euroopassa bronkioliitin diagnoosi on yleensä rajattu alle 12 kuukauden ikäisten lasten ensimmäiseen uloshengitysvaikeuteen. Tutkimukset otettiin tähän näytönastekatsaukseen tällä rajauksella.

Vuonna 2009 julkaistussa kanadalaisessa tutkimuksessa lapset satunnaistettiin neljään ryhmään, mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa.

Vuonna 2002 julkaistussa kanadalaisessa tutkimuksessa lapset satunnaistettiin kolmeen ryhmään saamaan salbutamolia, raseemista adrenaliinia ja lumetta, mikä vaikeuttaa parivertailujen (adrenaliini vs lume) tulkintaa.

Vuonna 2009 julkaistun suuren kanadalaisen monikeskustutkimuksen mukaan adrenaliini helpottaa lasten uloshengitysvaikeutta, mutta muissa tutkimuksissa adrenaliini ei ollut lumetta tehokkaampi. Tuoreen norjalaisen tutkimuksen mukaan adrenaliini ei ole tehokkaampi kuin lume lasten uloshengitysvaikeuden hoidossa. Tutkimuksessa verrattiin lisäksi adrenaliini- ja keittosuolainhalaatioiden tehoa tarvittaessa tai säännöllisesti annosteltuina.

Lapset, jotka saivat inhalaatioita tarvittaessa (tulosten mukaan 30 % vähemmän), tarvitsivat lyhyemmän sairaalahoidon ja vähemmän lisähappea ja hengitysavustusta kuin lapset, jotka saivat adrenaliini-inhalaatioita säännöllisesti.

### Kirjallisuutta

1. Plint AC, Johnson DW, Patel H ym. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079-89 [PubMed](#)
2. Patel H, Platt RW, Pেকেles GS ym. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;141:818-24 [PubMed](#)
3. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M ym. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349:27-35 [PubMed](#)
4. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK ym. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013;368:2286-93 [PubMed](#)

## Beetasympatomimeettien annostelureitti virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa lapsilla

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Johanna Immonen

### Näytön aste = B

**Virusinfektion aiheuttamassa uloshengitysvaikeudessa tilanjatkeen kautta annosteltu beetasympatomimeetti on lapsilla ilmeisesti tehokkaampaa ja aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia kuin lääkesumuttimen kautta annosteltu.**

Vuonna 2009 päivitetyn Cochrane-katsauksen [1](#), [1](#) tarkoituksena oli verrata tilanjatkeita nebulisaattoreihin (lääkesumutin) beetasympatomimeettien annostelussa astmapotilailla. Katsauksessa on mukana 1/2008 mennessä julkaistuja satunnaistettuja tutkimuksia, jotka oli tehty aikuis- ja lapsipotilailla. Katsauksessa oli mukana yhteensä 2 295 lasta ja 614 aikuista. Tutkimuksista 27 oli tehty ensiavun potilailla ja kuusi tutkimusta sairaalaan otetuilla potilailla. Lapsipotilaat olivat yli 2-vuotiaita. Useimmissa tutkimuksissa käytettiin kaupallisesti saatavia tilanjatkeita.

Lasten sairaalaan joutumisessa ei ollut merkitsevää eroa niiden lasten välillä, jotka saivat beetasympatomimeettia tilanjatkeella verrattuna niihin, jotka saivat lääkkeen nebulisaattorilla (RR 0,72, 95 % luottamusväli 0,47–1,09; 8 tutkimusta). Merkittävää heterogeenisuutta tutkimusten välillä ei ollut. Tulokset eivät muuttuneet, kun alhaisemman metodologisen laadun tutkimukset suljettiin pois analyysistä. Kaksi tutkimusta ei raportoinut sairaalaan joutumisasteita, mutta raportoivat huonoja tuloksia. Kun nämä tutkimukset otettiin mukaan analyysin, lapsien suhteellisessa riskissä joutua sairaalaan tai huonoissa tuloksissa ei ollut merkitsevää eroa tilanjatke- ja nebulisaattoriryhmien välillä (RR 0,86; 95 % luottamusväli 0,60–1,23). Ensiapukäynnin kesto oli merkitsevästi lyhempi lapsilla, jotka saivat beetasympatomimeettia tilanjatkeen kautta (MD -0,53 h; 95 % luottamusväli -0,62 – -0,44); 3 tutkimusta, n = 427), mutta tähän saattoi vaikuttaa se, että nebulisaattorin käyttö vie enemmän aikaa.

Tilanjatke- ja nebulisaattoriryhmien välillä ei ollut eroa uloshengityksen huippuvirtauksessa (PEF) eikä FEV<sub>1</sub>:ssä 30 minuutin kuluttua eikä myöskään tutkimuksen lopussa. Happisaturaatiossa ei ollut eroa ryhmien välillä tutkimuksien loppuvaiheessa (MD -0,09 %; 95 % luottamusväli -1–0,8 %). Yksi lapsilla tehty tutkimus raportoi, että 25 %:lla nebulisaattorilla ja 9 %:lla tilanjatkeella lääkkeitä saaneilla happisaturaatio laski jossakin vaiheessa lääkkeen annostelua (p = 0,006). Hengitystaajuuden muutoksessa ja niiden lapsien määrässä, jotka tarvitsivat steroideja, ei ollut eroa ryhmien välillä. Vapina oli yleisempää nebulisaattoriryhmässä. Pulssi oli matalampi tilanjatke-ryhmän lapsilla (MD -6,27 %; 95 % luottamusväli -8,29 – -4,25 %). Sairaalahoitoon kesto ei eronnut annostelutapojen välillä, kun analysoitiin kahta tutkimusta, joista toinen oli tehty aikuisilla ja toinen lapsilla (MD 0,26 tuntia, 95 % luottamusväli -0,23–0,75). Yksi lapsilla tehty tutkimus ei ollut mukana tässä analyysissä, koska siinä käytettiin mediaaniarvoja. Kyseisessä tutkimuksessa ei myöskään havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä. Sairaalahoitoon pituus oli keskimäärin 36,5 tuntia tilanjatke-ryhmässä ja 40 tuntia nebulisaattoriryhmässä. Katsauksen perusteella tilanjatkeet ovat vähintään yhtä hyviä kuin nebulisaattorit beetasympatomimeettien annostelussa. Tilanjatkeilla on kuitenkin joitakin etuja verrattuna nebulisaattoreihin, kun hoidetaan lapsia, joilla on astma.

Vuonna 2004 julkaistun meta-analyysin [2](#) tavoitteena oli verrata beetasympatomimeettien annostelua tilanjatkeella ja nebulisaattorilla. Tutkimusten lapset olivat 1–60 kuukauden ikäisiä

ensiavun potilaita, joilla oli akuutti uloshengitysvaikeus tai astmakohtaus. Meta-analyysiin otettiin mukaan satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia. Kuusi tutkimusta (n = 491), jotka oli julkaistu vuosina 1998–2003, otettiin mukaan meta-analyysiin (Espanja, Uusi-Seelanti, Israel, Ranska, Chile ja Yhdysvallat). Kolmessa tutkimuksessa lapsilla oli kohtalainen taudinkuva ja lopuissa tutkimuksissa kohtalainen tai vaikea taudinkuva. Yhdessä tutkimuksessa ei ollut mukana lapsia, joilla olisi ollut erittäin vaikea astmakohtaus. Kaikissa tutkimuksissa lääkettä annettiin useammin kuin yhdesti: viidessä tutkimuksessa 20 minuutin välein ja yhdessä tutkimuksessa 10 minuutin välein. Hoidon kokonaiskesto vaihteli 40–120 minuutin välillä.

Niillä lapsilla, jotka saivat beetasymptomimeettejä tilanjatkeen kautta, oli merkitsevästi pienempi riski joutua sairaalaan kuin nebulisaattoriryhmän lapsilla (OR 0,42; 95 % luottamusväli 0,24–0,72; p = 0,002). Riskin pieneneminen oli vielä merkittävämpi lapsilla, joilla oli kohtalainen–vaikea taudinkuva (OR 0,27; 95 % luottamusväli 0,13–0,54; p = 0,0003). Lisäksi tilanjatkeen kautta lääkettä saaneilla lapsilla taudin vaikeusastetta kuvaavat pisteet paranivat enemmän kuin nebulisaattorin kautta lääkettä saaneilla (SMD 0,44; 95 % luottamusväli -0,68 – -0,20; p = 0,0003; 5 tutkimusta). Happisaturaatioarvoissa ei ollut eroa ryhmien välillä, mutta kaksi tutkimusta raportoi merkittävää sydämen sykkeen nousua ja yksi tutkimus hengitystaajuuden nousua nebulisaattoriryhmässä.

Meta-analyysin perusteella tilanjatkeen käyttö on jopa tehokkaampi tapa annostella beetasymptomimeetteja lapsipotilaille, joilla on akuutti uloshengitysvaikeus tai astmakohtaus, kuin nebulisaattori.

**Kommentti:** **1**: On huomioitava, että katsauksen tutkimuksissa ei ollut mukana lapsia, joilla olisi ollut hyvin vaikea astmakohtaus. Tutkimusten metodologinen laatu oli vaihteleva.

**Yleiskommentti:** Tilanjatketta käytettäessä beetasymptomimeettilääkityksen teho on lapsilla vähintään yhtä hyvä kuin nebulisaattoria käytettäessä. Jos lapset ovat tottuneet käyttämään tilanjatketta kotona, hoitomyöntyvyys voi olla parempi nebulisaattoriin verrattuna. Hoitomuodon muutos vaatii hyvän valmistelun, koko henkilökunnan koulutuksen ja hyväksymisen sekä aikaa ja myönteisiä kokemuksia uuden hoitomuodon tehokkuudesta. Vaikka tutkimuksissa ei ole suljettu astmaatikkoja pois, ovat tulokset sovellettavissa myös virusinfektion aiheuttamaan uloshengitysvaikeuden hoitoon 1–60 kuukauden ikäisillä lapsilla.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

Kirjallisuutta

1. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000052 [PubMed](#)
2. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7 [PubMed](#)

## Oraaliset beetasympatomimeetit lasten akuutin virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Johanna Immonen

### Näytön aste = A

#### **Suun kautta otettavat beetasympatomimeetit eivät ole tehokkaita lasten akuutissa virusperäisessä uloshengitysvaikeudessa.**

Vuonna 2008 julkaistussa intialaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa **1** verrattiin suun kautta otettavaa salbutamolia lumeeseen poliklinikapotilailla (n = 140). Tutkimuksen lapset olivat alle 1-vuotiaita, ja heillä oli kliinisesti todettu lievä bronkioliitti. Tutkimukset suljettiin pois lapset, joilla oli krooninen keuhko- tai sydänsairaus tai aikaisemmin keuhkoputkia laajentava lääkitys. Ryhmä 1 sai salbutamolia suun kautta kolme kertaa päivässä siihen asti, kunnes oireet helpottivat tai viikon ajan. Ryhmä 2 sai suun kautta lumetta vastaavalla tavalla annosteltuna. Lapsia seurattiin 3., 7. ja 14. päivän kohdalla. Seurantakäynnillä selvitettiin vanhemmilta kysymällä lapsen oireet, syöminen ja nukkuminen sekä lääkkeen mahdolliset haittavaikutukset. Lisäksi lapsille tehtiin terveystarkastus. Jos lapsi ei tullut seurantakäynnille, vanhemmille soitettiin.

Primaarisena vastemuuttujana oli aika oireiden loppumiseen hoidon antajan toteamana. Primaarinen analyysi suoritettiin intention to treat periaatteella. Kolmantena päivänä saatiin seurantatieto 52/70 lapsesta salbutamoliryhmässä ja 56/70 lapsesta lumeryhmässä. Salbutamoli- ja lumeryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hengitystaajuuden pienenemisessä. Seitsemäntenä päivänä salbutamoliryhmässä 57 lasta (81,4 %) oli parantunut täysin ja 4 lasta (5,7 %) oli osittain. Hoitoryhmän kaikki lapset ja lumeryhmän 65/67 lasta oli parantunut täysin 14. päivän kohdalla. Yhteensä 10 lasta hävisi kokonaan seurannasta: 7 lasta (10 %) salbutamoliryhmästä ja 3 lasta (4,3 %) lumeryhmästä. Keskimääräinen parantumisaika oli salbutamoliryhmässä 6 vuorokautta ja lumeryhmässä 5 vuorokautta (p = 0,21). Haittavaikutuksina esiintyi vapinaa 5 lapsella salbutamoliryhmässä, oksentelua 2 lapsella salbutamoliryhmässä ja 4 lapsella lumeryhmässä sekä ärtyisyyttä yhdellä lapsella lumeryhmässä. Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa kuumeen, yskän, nuhan ja äänekkään hengityksen kestossa, ajassa saavuttaa normaali syöminen ja uni, eikä sairaalaan joutumisessa tai haittavaikutuksissa.

Tutkimuksen perusteella suun kautta annosteltu salbutamoli ei ole parempi kuin lume vähentämään lasten oireita lievässä bronkioliitissa.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Vuonna 2003 julkaistussa kanadalaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa **2** haluttiin selvittää, onko suun kautta otettu salbutamoli tehokas vähentämään oireita lasten lievässä tai kohtalaisessa bronkioliitissa. Tutkimukseen otettiin alle 12 kuukauden ikäisiä, aikaisemmin terveitä lapsia (n = 129), joilla oli kliinisesti bronkioliittiin sopivat löydökset. Lasten keski-ikä oli 5,3 kuukautta. Tutkimuksesta suljettiin pois kroonisesti sairast ja keskosena syntyneet lapset sekä lapset, joilla oli ollut aikaisemmin uloshengitysvaikeus tai keuhkoputkia avaava lääkitys. Lapset kotiutettiin suoraan ensiavusta kotiin, jos heidän nesteiden saanti oli riittävää, happisaturaatio oli > 95 % ilman lisähappea ja yleistila hyvä. Lapset satunnaistettiin saamaan joko salbutamolia tai lumetta suun kautta kolme kertaa vuorokaudessa oireiden keston tai enintään viikon

ajan. Lapsia seurattiin päivittäin vanhemmille soitettujen puheluiden avulla siihen asti, kunnes lapsi oli parantunut tai 14 vuorokauden ajan.

Analyysit tehtiin ensisijaisesti intention-to-treat-periaatteella. Lasten paranemisen mediaani-aika oli salbuteroliryhmässä 9,0 vuorokautta ja lumeryhmässä 8,0 vuorokautta ( $p = 0,30$ ). Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa yskän, nuhan, äänekkään hengityksen huonon syömisen tai nukkumisen kestossa tai ajassa. Kummassakin ryhmässä kaksi lasta keskeytti tutkimuksen. Salbutamoliryhmässä neljä lasta ja lumeryhmässä viisi lasta tarvitsi lopulta sairaalahoitoa, jolloin tutkimuslääkitys lopetettiin, mutta seuranta jatkettiin. Viisi lasta salbutamoliryhmässä lopetti lääkityksen kesken: kaksi lasta pahoinvoinnin takia, yksi vapinan vuoksi ja kaksi muista syistä. Lumeryhmässä kaksi lasta lopetti lääkityksen. Sekundaariset analyysit tehtiin siten, että suljettiin pois lapset, jotka olivat keskeyttäneet tutkimuksen, otettu sairaalahoitoon tai poikenneet hoitosuunnitelmasta. Tulokset olivat samanlaisia kuin intention-to-treat-analyyseissa. Uusintakäynneissä ei ollut eroa ryhmien välillä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: hyvä

Yhdysvalloissa tehdyssä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa **3** oli mukana ensiapuun saapuneita alle 15 kuukauden ikäisiä bronkioliittipotilaita ( $n = 93$ ). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut aikaisempi uloshengitysvaikeus tai ollut keuhkoputkia avaava lääkitys käytössä. Myös potilaat, joilla oli sydän- tai keuhkosairaus tai vaikea taudinkuva, suljettiin pois tutkimuksesta. Lapset jaettiin neljään ryhmään. 1. ryhmä sai salbutamolia inhaloituna, 2. ryhmä lumetta (keittosuolaa) inhaloituna, 3. ryhmä salbutamolia suun kautta ja 4. ryhmä lumetta suun kautta. Lasten mediaani-ikä oli 5,5 kuukautta.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa 30 ja 60 minuutin kuluttua hoidosta tuloksissa lukuun ottamatta sydämen sykkeen nousua suun kautta salbutamolia saaneilla ( $n = 88$ ;  $p = 0,005$ ). Ryhmien välillä ei ollut eroa lisäinhalaatioiden tarpeessa ja sairaalahoitoon joutumisessa eikä hengitystiheyden muutoksissa, kliinisessä pisteytyksessä ja happisaturaatioissa 0, 30 ja 60 minuutin kohdalla. Inhaloitavaan salbutamoliin liittyviä haittavaikutuksia olivat kasvojen punoitus (3/19) ja hyperaktiivisuus (2/19). Tutkimuksessa oli lyhyt seuranta-aika ottaen huomioon se, että suun kautta annostellun täytyy ehtiä imeytyä ja saavuttaa riittävä pitoisuus seerumissa ennen kuin vasteet tulevat esille.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: hyvä

**Kommentti:** Tutkimusten perusteella suun kautta otettu salbutamoli ei ole tehokas lasten akuutin virusinfektion aiheuttaman uloshengitysvaikeuden hoidossa.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

Kirjallisuutta

1. Gupta P, Aggarwal A, Gupta P ym. Oral salbutamol for symptomatic relief in mild bronchiolitis a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2008;45:547-53 [PubMed](#)
2. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2003;142:509-14 [PubMed](#)
3. Gadowski AM, Lichenstein R, Horton L ym. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994;93:907-12 [PubMed](#)



## Antibioottihoito bakteerin aiheuttamassa bronkiitissa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Johanna Immonen

### Näytön aste = C

#### **Antibioottihoito saattaa olla tehokas yli kuukauden jatkuneessa lapsen limaisessa yskässä.**

Vuonna 2011 julkaistun Cochrane-katsauksen **1**, **1** päämääränä oli selvittää antibiootin tehokkuutta yli 10 vuorokautta jatkuneen kostean yskän hoidossa. Poissulkukriteerit olivat

1. keuhkoputken laajentumaan viittaavat löydökset
2. kystinen fibroosi
3. *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussiksen* tai *Chlamydia*n aiheuttamaan infektiin liittyvä yskä
4. krooninen sydän- tai keuhkosairaus
5. nykyinen tai aikaisemmin todettu toistuva uloshengitysvaikeus
6. hengityskatkokset ja
7. epäily yleissairaudesta.

Meta-analyysiin otettiin kaksi ruotsalaista satunnaistettua tutkimusta (n = 140), joissa seitsemän päivän antibioottihoitoa verrattiin joko lumeeseen (Gottfarbin vuoden 1994 kaksoissokkoutettu tutkimus **3**) tai ei hoitoa saaneeseen kontrolliryhmään (Darelidin vuoden 1993 avoin satunnaistettu tutkimus **2**). Tutkimuksien lapset olivat iältään 0,5–7-vuotiaita.

Gottfarbin tutkimuksessa **3** oli mukana 52 lasta, ja antibioottihoitona oli amoksisilliini-klavulaanihappo annoksella 20 mg/kg/vrk. Lasten mediaani-ikä oli 2,6 vuotta. Yskän keskimääräinen kesto oli 3–4 viikkoa.

Darelidin tutkimuksessa **2** oli mukana 88 lasta, ja antibioottihoitona oli erytromysiini 50 mg/kg/vrk. Mediaani-ikää ei ollut ilmoitettu, mutta lapsista 63 % oli 1–3-vuotiaita. 75 %:lla lapsista oli kostea yskä, ja yskän kesto oli yli kolme viikkoa noin 50 %:lla lapsista.

Lastenlääkärin arvioimana vajaa puolet lapsista parantui ja 76/140 lapsista (54,3 %) ei parantunut 8–14 vuorokauden seurannan aikana. Tutkimuksessa noudatettiin intention-to-treat-analyysin periaatteita. Kontrolliryhmissä yskästä parantumattomien lasten lukumäärät olivat 64 % ja 88 %. Hoito antibiootilla vähensi niiden lasten osuutta, jotka eivät parantuneet seurannan aikana (OR = 0,13, 95 % luottamusväli 0,06–0,32; NNT = 3, 95 % luottamusväli 2–4). Niiden lasten osuus, joilla sairaus eteni ja jotka tarvitsivat toisen antibiootihoidon, oli 36 % kontrolliryhmissä ja 5 % hoitoryhmissä (OR = 0,10, 95 % luottamusväli 0,03–0,34; NNT = 4, 95 % luottamusväli 3–5).

Darelidin tutkimuksessa raportoitiin haittavaikutuksia kuten pahoinvointia ja ripulia 2 %:lla lapsista, jotka saivat erytromysiiniä (OR = 1,38; 95 % luottamusväli 0,31–6,08). Haittavaikutusten vuoksi yksi lapsi keskeytti hoidon. Gottfarbin tutkimuksessa haittavaikutuksia raportoitiin 12 %:lla sekä amoksisilliini-klavuliinihappo- että lumeryhmässä. Tutkimuksen keskeytti 26,3 % lapsista (12 hinkuyskätapausta, 2 seurannasta kadonnutta ja 1 hoidosta kieltäytynyt).

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Australialaisessa vuonna 2012 julkaistussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa [4](#) arvioitiin suun kautta otettavan amoksisilliini-klavulaanin tehokkuutta lapsilla, joilla oli krooninen ja kostea yskä. Lapset olivat iältään 0,5–18-vuotiaita, ja kostea yskä oli kestänyt yli kolme viikkoa. Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, joilla oli kystinen fibroosi, krooninen sydän- tai keuhkosairaus, hermoston kehityshäiriö (aspiraatoriski), bronkiektasia- tai keuhkokuume-epäily, veriyskä tai penisilliiniallergia. Myöskään keskosina syntyneitä ei otettu tutkimukseen mukaan eikä lapsia, joilla oli ollut antibioottikuuri edeltävän kahden viikon aikana. Lapset satunnaistettiin amoksisilliini-klavulaanin hoitoryhmään (n = 25, yskän keston mediaani 15 viikkoa) tai lumeryhmään (n = 25, yskän keston mediaani 11 viikkoa). Interventoryhmässä hoitona oli amoksisilliini-klavulaanin 14 vuorokauden ajan annoksella 22,5 mg/kg/annos kahdesti päivässä. Vanhemmille soitettiin viikon ja kahden viikon kohdalla. Vanhemmat pitivät lasten yskästä 28 päivän ajan päiväkirjaa, jossa yskän vaikeusaste oli pisteytetty (VCD- eli verbal category descriptive -pisteet) sekä kirjaa mahdollisista lääkkeiden haittavaikutuksista.

Primaarisena vastemuuttujana oli yskän paraneminen, jonka määritelmänä oli pisteiden paraneminen perustasosta vähintään 75 % tutkimuksen loppuessa tai yskän loppuminen vähintään kolmeksi päiväksi tutkimuksen aikana. Sekundaarisia vastemuuttujia olivat absoluuttinen muutos yskän pisteytyksessä. Tulokset analysoitiin intention-to-treat-periaatteen mukaan, ja tutkimuksen keskeyttäneet (n = 3) käsiteltiin analyysissä hoidon epäonnistumisina. Bronkoskopia tehtiin interventoryhmässä 19 lapselle ja lumeryhmässä 18 lapselle heti satunnaistamisen jälkeen. BAL-näytteet sopivat bakteeribronkiittiin suurimmalla osalla lapsista eikä ryhmien välillä ollut eroa solumäärässä, neutrofiilien osuudessa tai merkittävien bakteerien kasvussa. BAL-näytteistä löytyi tyypillisiä hengitystiepatogeenia: kapseliton *Haemophilus influenzae* (38 %), *Streptococcus pneumoniae* (24 %) ja *Moraxella catarrhalis* (19 %). Kaikki löydetty bakteerit olivat herkkiä amoksisilliini-klavulaanin hoitolle.

Amoksisilliini-klavulaanin hoitoryhmän lapset paranivat yskästä merkittävästi todennäköisemmin kuin lumeryhmässä (48 % vs 16 %; p = 0,015). Havaittu ero oli siis 0,32 (95 % luottamusväli 0,08–0,56), ja NNT-luku oli 4 (95 % luottamusväli 2–27). Parantuneet 14 lasta olivat oireettomia vielä neljän viikon kuluttua. Amoksisilliini-klavulaanin hoitoryhmän lasten VCD-pisteet paranivat merkittävästi enemmän kuin lumeryhmän lasten VCD-pisteet (1,5 pistettä vs 0,5 pistettä; p = 0,02). Haittavaikutuksissa ei ollut ryhmien välillä merkitsevää eroa. Kaksi lasta lumeryhmästä ja viisi lasta amoksisilliini-klavulaanin hoitoryhmästä kärsi lievästä ripulista. Yksi lapsista lopetti intervention kesken oksentelun vuoksi. Niillä lapsista, jotka eivät parantuneet täysin yskästä, yli puolella oli bronkoskopiassa trakeomalasia, bronkomalasia tai molemmat.

Tutkimuksen mukaan kahden viikon antibioottihoito on tehokkaampi kuin lume lasten yli 3 viikkoa jatkuneen kostean yskän hoidossa.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

**Kommentti:** Pediatriassa pitkittynyt yskä määritellään yleensä yli kolme viikkoa kestäneeksi yskäksi [5](#). Bakteerin aiheuttamaan bronkiittiin voi liittyä pitkittynyt ja kostea yskä [6](#). BTS:n vuoden 2008 hoitosuosituksen [5](#) mukaan lapsilta, joilla epäillään pitkittynyttä bakteeribronkiittia, tulisi ottaa yskösnäytteet ja sulkea pois muut mahdolliset yskän taustalla olevat syyt, kuten astma, tuberkuloosi ja kystinen fibroosi. BTS:n hoitosuosituksien mukaan pitkää antibioottikuuria yhdistettynä fysioterapiaan voi kokeilla hoidoksi.

Cochrane-katsauksen [1](#) perusteella antibiootit saattavat olla tehokkaita lasten pitkittyneen ja kostean yskän hoidossa. Meta-analyysin ensimmäisessä tutkimuksessa [2](#) käytettiin erytromysiiniä, jonka käyttö on nykyisin vähäistä haittavaikutusten takia. Lisäksi makrolideja ei tulisi käyttää lasten hengitystieinfektioiden hoidossa pneumokokkien korkean makrolidiresistenssin takia [7](#) (Internet [1](#)).



Varsinaiset makrolideilla hoidettavat Mycoplasman, Bordetellan ja Chlamyidian aiheuttamat infektiot oli suljettu pois. Kummassakin tutkimuksessa oli mukana myös lapsia, joilla oli kuiva ja pitkittynyt yskä. Australialaiset tutkijat [4](#) tulkitsivat, että heidän havaintonsa malasian liittymisestä huonoon hoitotulokseen vahvistaa tutkimuksen tulosta. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää aineiston keräämistä tertiääritason sairaalasta ja sitä, että malasian esiintymistä ei ole vakioitu analyyseissä.

Lasten sivuontelotulehdusta käsitellään Käypä hoito -suosituksessa, joka on päivitetty kesällä 2013 [8](#) (Internet [1](#)). Lapsilla äkillistä bakteerien aiheuttamaa sivuontelotulehdusta on syytä epäillä, jos yli vuoden ikäisellä lapsella esiintyy märkäistä nuhaa ja yskää vielä 10 päivän kuluttua hengitystieinfektion alkamisesta. Hoidosta päätetään ja hoito valitaan pitkälti oireiden perusteella. Ensisijainen antibiootti on amoksisilliini. Suositus ei erottele lasten ja aikuisten pitkittynyttä sivuontelotulehdusta, jonka kestoksi määritellään oireiden jatkuminen yli 12 viikkoa. Lasten pitkittyneen kostean yskän (yli 3 viikkoa) ja sekä äkillisen (yli 10 vuorokautta) että pitkittyneen sivuontelotulehduksen (yli 3 kuukautta) oireissa esiintyy yskän osalta päällekkäisyyttä, mutta aikarajat ovat erilaiset.

### **Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) [1](#)

#### Kirjallisuutta

1. Marchant JM, Morris P, Gaffney JT ym. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004822 [PubMed](#)
2. Darelid J, Löfgren S, Malmvall BE. Erythromycin treatment is beneficial for longstanding *Moraxella catarrhalis* associated cough in children. *Scand J Infect Dis* 1993;25:323-9 [PubMed](#)
3. Gottfarb P, Brauner A. Children with persistent cough--outcome with treatment and role of *Moraxella catarrhalis*? *Scand J Infect Dis* 1994;26:545-51 [PubMed](#)
4. Marchant J, Masters IB, Champion A ym. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012;67:689-93 [PubMed](#)
5. Shields MD, Bush A, Everard ML ym. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008;63(Suppl 3):iii1-iii15 [PubMed](#)
6. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM ym. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006;129:1132-41 [PubMed](#)
7. Gunell M, Hakanen A, Aittoniemi J ym. Mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Finres 1997–2010. *THL:n raportti 67/2012*. <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/9aef338e-953d-451a-9f3c-59a37e286f49>
8. Sivuontelotulehdus (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Korva-, nenä- ja kurkkutaudit - Pään ja kaulan kirurgia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2013 (viitattu 10.6.2013). Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

## C-reaktiivinen proteiini ja leukosyytit lasten keuhkokuumeen etiologian selvittämisessä

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Ville Peltola

### Näytön aste = A

#### **Suuri C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus tai leukosyyttiarvo lisää bakteerin aiheuttaman keuhkokuumeen todennäköisyyttä, mutta pieni pitoisuus tai arvo ei sulje pois bakteeeri-infektiota.**

Vuonna 2008 julkaistussa meta-analyysissä **1** haluttiin selvittää, voidaanko C-reaktiivisen proteiinin (CRP) avulla erottaa virus- ja bakteeriperäinen lasten kotisyntyinen keuhkokuume toisistaan.

Meta-analyysissä oli mukana ennen vuotta 2006 julkaistuja tutkimuksia, jotka täyttivät seuraavat kriteerit:

1. potilaiden ikä oli yhden kuukauden ja 18 vuoden välillä,
2. CRP-määrittäminen ja keuhkokuva oli otettu alkuvaiheen arvioinnissa,
3. seerumin CRP:n raja-arvoa 30–60 mg/l oli käytetty erottamaan virus- ja bakteeriperäinen keuhkokuume toisistaan,
4. bakteeeri- ja virusperäisen keuhkokuumeen kriteerit oli esitetty ja
5. lapset olivat akuutisti sairaita.

Tutkimusanalyysiin otettiin mukaan kahdeksan prospektiivista tutkimusta (n = 1 230), joista kolme oli tehty Suomessa. Bakteerin aiheuttamaksi keuhkokuumeeksi hyväksyttiin sekä pelkkä bakteeeri-infektio että virus-bakteerisekainfektio. Viruskeuhkokuumeet ja etiologialtaan epäselvät keuhkokuumeet yhdistettiin ei-bakteeriperäisiksi keuhkokuumeiksi. Keuhkokuumeen etiologia oli selvitetty veriviljelyn, yskösviljelyn tai pleuranesteen viljelyn avulla tai serologisin menetelmin.

Yhdessä tutkimuksessa ei käytetty mikrobiologista diagnostiikkaa. Mukaan otetuilla lapsilla oli kliinisesti ja radiologisesti osoitettu keuhkokuume. Bakteerietologia oli löytynyt 41 % lapsista joko yksin tai viruksen kanssa. Seerumin CRP oli merkitsevästi todennäköisemmin yli 35–60 mg/l lapsilla, joilla oli bakteerin aiheuttama keuhkokuume kuin lapsilla, joilla oli ei-bakteeriperäinen keuhkokuume (OR = 2,58; 95 % luottamusväli 1,20–5,55). Hyväksytyjen tutkimusten välillä oli huomattavaa heterogeenisuutta (Q = 37,7; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 81,4). Meta-analyysin perusteella seerumin CRP > 30–60 mg/l ei ollut riittävän sensitiivinen ja spesifinen osoittamaan keuhkokuumeen bakteerietologiaa.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Meta-analyysin jälkeen tehtyyn italialaiseen prospektiiviseen tutkimukseen **2** otettiin 101 aikaisemmin tervettä lasta, joilla todettiin keuhkokuumeeseen kotisyntyinen keuhkokuume. Potilaille oli hengitystieinfektion oireita ja keuhkokuumeeseen sopiva löydös keuhkokuumeeseen. Tutkimukseen ei otettu lapsia, joilla oli krooninen perussairaus, uloshengitysvaikeus tai sairaalasyntyinen keuhkokuume. Lapsista 63 % oli alle 5-vuotiaita (mediaani 3,6 vuotta), ja 81 % hoidettiin kotona. Keuhkokuumeen etiologia tutkittiin serologisesti. Bakteeeri löytyi 47 lapselta (69 %), virus 42

lapselta (62 %) ja viruksen sekä bakteerin aiheuttama sekainfektio 21 lapselta (31 %). Seerumin kohonneilla CRP- ja prokalsitoniini-pitoisuuksilla (PCT) ja valkosolumäärillä ei ollut merkitsevää yhteyttä keuhkokuumeen etiologiaan. Kun CRP oli > 100 mg/l, valkosolut > 15x 10<sup>9</sup>/l, PCT > 1,0 µg/l ja lasko > 65 mm/h, oli positiivisen tuloksen uskottavuusosamäärä (LR+, likelihood ratio) 2,7 pneumokokin ja viruksen aiheuttaman keuhkokuumeen erottamisessa, kun taas näillä arvoilla atyyppisen bakteerin ja viruksen aiheuttaman keuhkokuumeen erottamisessa LR+ oli 3,9. Mikään näistä markkereista ei erottanut yksin eikä yhdessä luotettavasti pneumokokin ja atyyppisen bakteerin aiheuttamaa keuhkokuumetta toisistaan.

Tutkimus osoitti, että mikään määrittämisistä tai niiden yhdistelmä ei ollut riittävän sensitiivinen ja spesifinen erottamaan bakteerin ja viruksen osoittamaa keuhkokuumetta toisistaan. Vaikka erottelukyky paranee yhdistämällä useiden mittareiden tiedot, matalat arvot eivät pysty sulkemaan bakteerietiologiaa pois. Sen sijaan lapsen ikä oli merkittävä ennustetekijä keuhkokuumeen etiologiassa, sillä 86 % virusinfektioista oli alle 5-vuotiailla.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

### Suomalaiset tutkimukset:

Suomalaisessa väestöpohjaisessa tutkimuksessa [3](#), joka oli toteutettu vuosina 1981–1982, oli mukana 193 kotisyntyistä keuhkokuumetta sairastavaa lasta. Keuhkokuume oli kaikissa tapauksissa radiologisesti varmennettu. Keuhkokuumeen etiologia selvitettiin serologisesti. Lasten keski-ikä oli 5,7 vuotta, ja 51 % lapsista oli alle 5-vuotiaita. Sairaalahoitoa tarvitsi 53 % alle 5-vuotiaista ja 12 % 5–15-vuotiaista lapsista. Mikrobiologinen etiologia osoitettiin 68 % potilaista. Mikrobiologisten löydösten perusteella potilaat jaettiin neljään ryhmään. Pneumokokkiryhmään kuuluivat *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin sekä yksin aiheuttamat infektiot että sekainfektiot virusten ja muiden bakteerien kanssa (n = 57). Atyyppisten bakteerien ryhmään kuuluivat *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae* -infektiot sisältäen sekainfektiot virusten kanssa sekä kaksi sekainfektiota kapselittoman *Haemophilus influenzae* kanssa (n = 43). Virusryhmään kuuluivat potilaat, joilla keuhkokuumeen aiheuttajana oli ainoastaan virus, ja yksi tapaus, jossa kyseessä oli viruksen ja *Branhamella catarrhalis* -bakteerin aiheuttama sekainfektio (n = 28). Tuntemattoman etiologian ryhmään kuului 61 potilasta, ja tähän ryhmään oli sijoitettu myös kaksi yksittäistä kapselittoman *H. influenzae* -kannan infektiota sekä yksi yksittäinen *B. catarrhalis* -infektio.

Keskimäärin CRP-pitoisuus oli pneumokokkiryhmässä 26,8 mg/l (95 % luottamusväli 20,1–33,5 mg/l), mykoplasma-klamydiaryhmässä 31,8 mg/l (20,5–33,1 mg/l), virusryhmässä 26,1 mg/l (19,1–33,1 mg/l) ja tuntemattoman etiologian ryhmässä 24,9 mg/l (18,8–31,0 mg/l). Keskimääräinen CRP oli 27,1 mg/l sairaalapotilailla (n = 63) ja 27,4 mg/l poliklinikkapotilailla (n = 130). Noin puolella potilaista CRP oli alle 20 mg/l.

Tutkimuksen mukaan seerumin CRP-arvoilla ei ollut merkitsevää yhteyttä keuhkokuumeen etiologiaan.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Vuosina 1981–82 tehdyssä suomalaisessa tutkimuksessa [4](#) oli mukana 194 kotisyntyisen keuhkokuumeen vuoksi sairaalaan otettua lasta. Keuhkokuva oli otettu kaikilta lapsilta, ja keuhkokuumeendiagnoosi varmistettu serologisesti 161 tapauksessa. Potilaista 92 oli alle 2-vuotiaita ja 69 yli 2-vuotiaita. Virusperäinen keuhkokuume oli 38 lapsella ja pneumokokin aiheuttama keuhkokuume 41 lapsella. LR+ oli korkein (1,7) seuraavalla yhdistelmällä: CRP > 80 mg/l,

valkosolut  $> 17 \times 10^9/l$ , PCT  $> 0,84 \mu g/l$  tai lasko  $> 63 \text{ mm/h}$ . Sensitiivisyys oli 61 % ja spesifisyys 65 %.

Tutkimuksen mukaan nämä määritykset eivät ole riittävän sensitiivisiä ja spesifisiä erottamaan bakteeri- ja virusperäistä keuhkokuumetta toisistaan.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Samasta aineistosta vuonna 1997 julkaistussa tutkimuksessa **5** selvitettiin seerumin CRP:n, laskon ja veren valkosolujen käyttökelpoisuutta lasten serologisesti varmistetun pneumokokin aiheuttaman keuhkokuumeen erottamisessa viruskeuhkokuumeesta. CRP ja lasko olivat merkitsevästi korkeammat lapsilla, joilla oli keuhkokuussa alveolaarinen varjostuma ( $n = 53$ ) kuin lapsilla, joilla oli interstitiaalinen varjostuma ( $n = 108$ ). CRP-arvon  $> 60 \text{ mg/l}$  sensitiivisyys erottaa pneumokokin aiheuttama keuhkokuume viruksen aiheuttamasta oli 26 %, spesifisyys 83 % ja LR+ 1,5.

Tutkimuksen mukaan CRP:llä, laskolla ja valkosoluilla on rajallinen kyky erottaa pneumokokkikeuhkokuume muista keuhkokuumeista, mutta korkea CRP sulkee pois pelkän virusetiologian. CRP:n ja laskon yhdistäminen analyyseissä radiologisiin löydöksiin ei parantanut erottelukykyä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Suomalaisessa vuonna 2000 julkaistussa tutkimuksessa **6** oli mukana 126 lasta, joilla oli serologisesti todettu kotisyntyinen sairaalassa hoidettu keuhkokuume. Keuhkokuumeista 54 % oli bakteeriperäisiä ja 32 % virusperäisiä. Aiheuttajaa ei pystytty määrittämään 14 % tapauksista. Lapsilla, joilla oli bakteerin aiheuttama keuhkokuume, seerumin CRP oli merkitsevästi korkeampi kuin niillä, joilla keuhkokuumeen aiheuttaja oli virus ( $96 \text{ mg/l}$  vs  $54 \text{ mg/l}$ ;  $p = 0,008$ ). Samoin seerumin PCT oli merkitsevästi korkeampi ( $2,1$  vs  $0,56 \mu g/l$ ;  $p = 0,019$ ). Jos raja-arvona käytettiin CRP  $> 80 \text{ mg/l}$ , oli sensitiivisyys 59 %, spesifisyys 68 % ja LR+ 1,85. CRP-arvon ollessa yli  $150 \text{ mg/l}$  oli sensitiivisyys 31 %, spesifisyys 88 % ja LR+ 2,6.

Tutkimuksen perusteella CRP ja PCT eivät erottele luotettavasti bakteeri- ja virusperäistä keuhkokuumetta toisistaan, mutta hyvin korkea CRP sulkee pois pelkän virusetiologian.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

### **Kommentit:**

**1:** CRP:n tulkinnassa on huomioitava mittausajankohta, sillä hyvin nopeasti kehittyneessä infektiossa CRP ei välttämättä ole vielä suurentunut. CRP:n tulkinta on luotettavaa vasta, kun taudin oireiden alusta on kulunut 12 tuntia. Tässä meta-analyysissä CRP:n mittausajankohtaa ei ole määritelty.

### **Yleiskommentti:**

Seerumin CRP-pitoisuuden ja veren leukosyyttimäärän perusteella ei voida luotettavasti erottaa lasten virus- ja bakteeriperäistä keuhkokuumetta toisistaan. LR+-arvon tulkinnassa on huomioitava taudin yleisyys tutkittavassa potilasryhmässä. Korkeat CRP- ja leukosyyttiarvot sulkevat pois puhtaan virusinfektion, mutta matalia arvoja esiintyy myös bakteerin aiheuttamissa keuhkokuumeissa. Lisäksi on huomioitava CRP-mittauksen ajankohta, sillä hyvin nopeasti kehittyneessä infektiossa CRP ei ole välttämättä ehtinyt vielä suurentua. CRP:tä voidaan käyttää harkittaessa sairaalahoidon tarvetta ja valittaessa antibioottia sairaalaan otetuilla potilailla.

Tutkimusten heikkoutena oli se, että ei ole olemassa luotettavaa menetelmää bakteeri- ja virusperäisen keuhkokuumeen erottamiseksi. Näytönastekatsauksessa mukana olleissa tutkimuksissa bakteerietiologia perustui serologisiin tutkimuksiin, joiden luotettavuutta on kyseenalaistettu.

Vuonna 2011 julkaistussa BTS:n (British Thoracic Society) lasten kotisyntyisen keuhkokuumeen hoitosuosituksissa<sup>7</sup> todetaan, että akuutin vaiheen markkereita ei voida käyttää virus- ja bakteeriperäisen keuhkokuumeen etiologian erottamisessa eikä niitä pitäisi rutiininomaisesti tutkia lapsilta. Myös vuonna 2011 julkaistut IDSA:n (Infectious Diseases Society of America) hoitosuositukset<sup>8</sup> puoltavat samaa käytäntöä. Kummassakin suosituksessa näyttö on arvioitu vahvaksi.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

Kirjallisuutta

1. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:95-9 [PubMed](#)
2. Don M, Valent F, Korppi M ym. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009;51:91-6 [PubMed](#)
3. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000;32:399-402 [PubMed](#)
4. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004;46:545-50 [PubMed](#)
5. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997;10:1125-9 [PubMed](#)
6. Toikka P, Irjala K, Juvén T ym. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598-602 [PubMed](#)
7. Harris M, Clark J, Coote N ym. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(Suppl 2):ii1-23 [PubMed](#)
8. Bradley JS, Byington CL, Shah SS ym. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76 [PubMed](#)

## Mycoplasma pneumoniae aiheuttaman alahengitystieinfektion antibioottihoito

12.6.2014

Heli Jylkkä ja Matti Korppi

### Näytön aste = C

#### **Makrolidit saattavat nopeuttaa mykoplasman aiheuttaman keuhkokuumeen paranemista.**

Vuonna 2012 on julkaistu Cochrane-katsaus **1**, **1** jonka tarkoituksena oli arvioida, mitkä antibiootit ovat tehokkaita *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttamissa lasten alahengitystieinfektioissa.

Katsauksessa oli mukana seitsemän satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta, jotka oli tehty 1 kuukauden – 16 vuoden ikäisillä lapsilla (n = 1 912). Infektio katsottiin mykoplasman aiheuttamaksi, jos seerumin vasta-ainepitoisuus nousi nelinkertaiseksi pariseeruminäytteissä tai yhden näytteen tiitteri oli 1:512 tai enemmän. Positiiviset viljely- tai PCR-löydökset nenänielueritteissä ja IgM-tyypin vasta-aineen osoittaminen yhdessä seeruminäytteessä hyväksyttiin, mutta tietoa käytettiin vain alaryhmäanalyyseissä. Katsaukseen ei otettu lapsia, joilla oli krooninen keuhko- tai sydänsairaus tai joiden infektio oli sairaalaperäinen. Katsauksessa primaarisena vastemuuttujana oli niiden lasten osuus, jotka eivät parantuneet seurannan aikana. Tutkimusten heterogeenisuuden vuoksi ei tehty meta-analyysia.

Vain yksi tutkimus vertasi antibiootteja lumeeseen **2**. Useimmissa tutkimuksissa makrolidihoitoa verrattiin ei-makrolidihoitoon. Radiologisesti todettava keuhkokuume oli kaikilla muilla paitsi kolmen tutkimuksen lapsilla. *M. pneumoniae* aiheuttamien alahengitystieinfektioiden lukumäärää ei ollut raportoitu neljässä tutkimuksessa. Kolmessa tutkimuksessa toimi rahoittajana Pfizer Incorporated, jonka tuotantoon kuuluu atsitromysiini. Haittavaikutuksia raportoitiin neljässä tutkimuksessa. Vain osalla tutkituista lapsista oli mikrobiologisesti osoitettu *M. pneumoniae* aiheuttama infektio.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

Yhdysvaltalaisessa satunnaistetussa sokkoutetussa tutkimuksessa **3** 0,5–15-vuotiaat atyyppista keuhkokuumetta sairastavat lapset (n = 420) satunnaistettiin kahteen ryhmään suhteessa 2:1. Ryhmän 1 lapset (n = 285) saivat atsitromysiiniä viiden vuorokauden ajan siten, että annos oli ensimmäisenä päivänä 10 mg/kg/vrk ja seuraavina päivinä 5 mg/kg/vrk. Ryhmän 2 lapset (n = 135) saivat 10 vuorokauden ajan joko amoksisilliini-klavulanaattia kolmesti päivässä 40 mg/kg/vrk (< 5-vuotiaat) tai erytromysiiniä (> 5-vuotiaat). 29,5 %:lla lapsista oli *M. pneumoniae* ja 15 %:lla *Clamidia pneumoniae* aiheuttama infektio. *M. pneumoniae* aiheuttama infektio oli 21 lapsella atsitromysiiniryhmässä ja 9 lapsella amoksisilliini-klavulanaattiryhmän lapsista.

Tutkimuksessa ei havaittu eroa atsitromysiiniryhmän ja amoksisilliini-klavulanaattiryhmän välillä täydellisessä kliinisessä parantumisessa 15–19 päivän kohdalla (67,2 % vs 66,7 %) eikä 4–6 viikon kuluttua hoidon aloituksesta (85,1 % vs 85,4 %). *M. pneumoniae* mikrobiologinen eradikaatio tapahtui atsitromysiiniryhmässä 100 %:ssa ja amoksisilliini-klavulanaattiryhmässä 57 %:ssa tapauksista. Haittavaikutuksia esiintyi alle 5-vuotiailla lapsilla 12 %:lla atsitromysiiniryhmässä ja 42 %:lla amoksisilliini-klavulanaattiryhmässä.



- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

Chilessä tehdyssä satunnaistetussa sokkoutetussa tutkimuksessa **4** alle 14-vuotiaat (keski-ikä 4,9 vuotta) lapset jaettiin kahteen ryhmään kliinisten ja radiologisten löydösten perusteella: klassinen keuhkokuume (n = 47) ja atyyppinen keuhkokuume (n = 59). Klassista keuhkokuumetta sairastavat lapset satunnaistettiin amoksisilliini- (75 mg/kg/vrk) ja asitromysiiniryhmiin. Atyyppistä keuhkokuumetta sairastavat lapset satunnaistettiin asitromysiini- ja erytromysiiniryhmiin.

Lasten keuhkokuvamuutokset olivat hävinneet merkittävästi useammalla asitromysiiniryhmän lapsella (81 %) kuin amoksisilliiniryhmän lapsilla (60,9 %) viikon kuluttua hoidon alusta, mutta ryhmien välillä ei ollut eroa kliinisissä oireissa ja löydöksissä. Kahdeksalla lapsella oli todettu *M. pneumoniae* -infektio (5 asitromysiiniryhmässä ja 3 amoksisilliiniryhmässä). Atyyppistä keuhkokuumetta sairastavilla lapsilla ei ollut merkitseviä eroja antibioottihoitojen tehokkuudessa. Neljälle lapselle (joista 3 atyyppisen keuhkokuumeen ryhmässä) kehittyi vakava keuhkokuume ensimmäisen 12 tunnin aikana.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

Espanjalainen satunnaistettu sokkouttamaton tutkimus **5** vertasi asitromysiiniä amoksisilliini-klavulanaattiin kotisyntyisen keuhkokuumeen hoidossa alle 5-vuotiailla lapsilla. Asitromysiinin annos oli 10 mg/vrk ensimmäisenä päivänä ja 5 mg/vrk seuraavina 4 päivänä. Amoksisilliini-klavulanaatin annos oli 40 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen päivässä 10 vuorokauden ajan. Yli 5-vuotiaat saivat erytromysiiniä amoksisilliini-klavulanaatin sijaan. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 335 lasta. Kliinisiä vasteita arvioitiin 2–3 ja 10–25 päivän kuluttua.

Alle 5-vuotiailla kliininen toipuminen tapahtui 99 %:lla asitromysiiniryhmän lapsista ja 98 %:lla amoksisilliini-klavulanaattiryhmän lapsista. Hoito määriteltiin epäonnistuneeksi, jos oireet jatkuivat tai etenivät kolmen vuorokauden kuluttua hoidon alusta. *M. pneumoniae* eradikaatio onnistui 23/24 lapsella asitromysiiniryhmässä. Haittavaikutuksia oli 11 %:lla asitromysiiniryhmän, 30 %:lla amoksisilliini-klavulanaattiryhmän ja 27 %:lla erytromysiiniryhmän lapsista.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

Italialaiseen satunnaistettuun, sokkoutettuun tutkimukseen **2** otettiin 560 lasta, joilla oli *C. pneumoniae* tai *M. pneumoniae* aiheuttama hengitystieinfektio. Tutkimuksen 1–14-vuotiailla poliklinikalla käyvillä lapsilla oli toistuvia ylä- ja alahengitystieinfektioita, joita ei eroteltu analyyseissä. 136 lapsella oli *M. pneumoniae* aiheuttama alahengitystieinfektio.

Lapset satunnaistettiin kahteen ryhmään niin, että ryhmän 1 lapset (n = 177) saivat asitromysiiniä kolme kertaa vuorokaudessa kolmen viikon ajan annoksella 10 mg/kg/vrk sekä oireenmukaista hoitoa (parasetamoli) ja ryhmän 2 lapset (n = 175) saivat vain oireenmukaista hoitoa (parasetamoli). Kontrolliryhmänä toimi joukko lapsia (n = 208), jotka olivat olleet kirurgisessa toimenpiteessä tutkimusjakson aikana. Kontrolliryhmän lapset eivät olleet sairastaneet hengitystieinfektiota tai saaneet antibioottihoitoa viimeisten 3 kuukauden aikana. Keski-ikä hengitystieinfektioita sairastavilla oli 3,6 vuotta ja kontrolliryhmän lapsilla 3,9 vuotta.

Asitromysiiniä saaneiden ryhmässä 100 % ja oireenmukaista hoitoa saaneiden ryhmässä 77,2 % lapsista parani kuukauden aikana. Haittavaikutuksista ei raportoitu.

- Tutkimuksen laatu: tasokas

- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

**Kommentti:** Katsaukseen hyväksytyissä tutkimuksissa oli mukana myös lapsia, joilla oli jonkun muun mikrobin kuin *M. pneumoniae* aiheuttama alahengitystieinfektio. Mykoplasmainfektio todettiin serologisesti. Serologisen diagnostiikan ongelmana on se, että IgM-vasta-ainetutkimusten luotettavuus riippuu käytetystä tutkimusmenetelmästä, ja lisäksi IgM-vasta-aineet voivat olla pitkään positiivisia sairastetun mykoplasmainfektion jälkeen [8](#). Katsaukseen otetuissa tutkimuksissa oli kuitenkin käytetty diagnostisena vasta-ainetason nousua yli nelinkertaiseksi, jota pidetään mykoplasmainfektion diagnostiikan kultaisena standardina [8](#), [9](#).

Tutkimuksista vain yksi vertasi antibioottihoitoa lumeeseen. Useimmissa tutkimuksissa kliininen vaste ei eronnut niiden lasten välillä, jotka saivat makrolidia verrattuna niihin lapsiin, jotka saivat jotain muuta antibioottia kuin makrolidia. Haittavaikutukset olivat melko tavallisia, mutta yleisempiä amoksisilliini-klavulaanaattiryhmän lapsilla. Atsitromysiinin, erytromysiinin ja amoksisilliinin annostelu vastasi tutkimuksissa nykyistä suomalaista hoitokäytäntöä.

*M. pneumoniae* aiheuttamista infektioista suurin osa paranee itsestään, ja serologinen diagnoosi varmistuu vasta pariseerumeista. Positiiviset vasta-ainemääritysten tulokset eivät edellytä mikrobilääkityksen aloittamista oireettomalle tai jo paranemassa olevalle potilaalle [10](#). Suomessa *Streptococcus pneumoniae* makrolidiresistenssi on yleistä, yli 30 %, joten makrolidit eivät yksin sovellu lasten keuhkokuumeen ja muiden alahengitystieinfektioiden hoitoon [11](#) (Internet [1](#)).

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) [1](#)

#### Kirjallisuutta

1. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB ym. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD004875 [PubMed](#)
2. Esposito S, Bosis S, Faelli N ym. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438-44 [PubMed](#)
3. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M ym. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:865-71 [PubMed](#)
4. Kogan R, Martínez MA, Rubilar L ym. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:91-8 [PubMed](#)
5. Sáez-Llorens X, Castaño E, Wubbel L ym. [Importance of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia]. *Rev Med Panama* 1998;23:27-33 [PubMed](#)
6. Ruhrmann H, Blenk H. [Erythromycin versus amoxicillin for the treatment of pneumonia in children (author's transl)]. *Infection* 1982;10(Suppl 2):S86-91 [PubMed](#)
7. Gomez Campdera JA, Navarro Gomez ML, Hernandez-Sampelayo T, Merello Godino C, Sanchez Sanchez C. Azithromycin in the treatment of ambulatory pneumonia in children. *Acta Pediatr Espanola* 1996;54:554-62
8. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (toim.) *Manual of Clinical Microbiology*. 8. painos. Washington DC: ASM Press, 2003
9. Katz SL, Gershon AA, Hoetz PJ. *Krugman's Infectious Disease of Children*. 10. painos. St. Louis: Mosby, 1998



10. Puolakkainen M, Järvinen A. [Mycoplasma pneumoniae infections]. Duodecim 2012;128:2236-43 [PubMed](#)
11. Gunell M, Hakanen A, Aittoniemi J ym. Mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Finres 1997–2010. THL:n raportti 67/2012. <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/9aef338e-953d-451a-9f3c-59a37e286f49>

## Virtsan pneumokkiantigeeni lasten keuhkokuumeen diagnostiikassa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Janne Aittoniemi ja Matti Korppi

### Näytön aste = B

#### **Virtsan pneumokokkiantigeenitesti ei ilmeisesti sovellu pneumokokin aiheuttaman keuhkokuumeen diagnostiikkaan lapsilla.**

Kiinalaisessa vuosina 1998–99 tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa **1** arvioitiin virtsan pneumokokkiantigeenitestin (Binax Now) sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä niiden potilaiden erottamisessa, joilla oli keuhkokuume, niistä potilaista, joilla ei ollut keuhkokuumetta. Tutkimuksessa oli mukana 96 alle 5-vuotiasta lasta, joilla oli radiologisesti varmennettu keuhkokuume ja 214 verrokkaa, joilla ei ollut hengitystieoireita. Kaikilta keuhkokuumepotilailta otettiin veriviljely, *Streptococcus pneumoniae* kasvoi vain yhdessä näytteessä. Nieluviljely ja virtsanäyte otettiin 88 keuhkokuumepotilaalta sekä 198 verrokilta. Virtsan antigeenitesti oli sekä keuhkokuume- että verrokkiryhmässä useammin positiivinen niillä lapsilla, jotka olivat pneumokokin nenänielukantajia verrattuna niihin lapsiin, jotka eivät olleet nenänielukantajia. Keuhkokuumeryhmässä luvut olivat 61 % vs 13 % ( $p = 0,001$ ). Yli puolet verrokeista, jotka olivat pneumokokin nenänielukantajia, saivat positiivisen tuloksen. Antigeenitesti oli positiivinen keuhkokuumeryhmässä 35 %:lla ja kontrolliryhmässä 34 %:lla.

Tutkimuksen mukaan virtsan antigeenitesti ei kykene erottamaan lapsia, joilla on keuhkokuume, niistä lapsista, joilla ei ole keuhkokuumetta. Positiivinen virtsan antigeenitulos oli voimakkaasti yhteydessä pneumokokin nenänielukantajuuteen.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Ranskalaisen prospektiivisen tutkimuksen **2** tavoitteena oli arvioida virtsan pneumokokkiantigeenitestin (Binax Now) toimivuutta sairaalassa olevilla lapsilla, joilla on todennäköinen pneumokokin aiheuttama infektio (kliiniset oireet ja positiivinen viljelylöydös joko verestä tai nenänielusta). Lapset olivat alle 12 vuoden ikäisiä (mediaani 35 kuukautta). Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, joilla oli kroonisia sairauksia, edeltävästi kuumetta tai jotka olivat saaneet pneumokokkirokotuksen.

Ryhmään 1 kuuluivat lapset, joilla epäiltiin pneumokokki-infektiota ( $n = 112$ ). Suurimmalla osalla potilaista todettiin joko akuutti välikorvantulehdus (48 %) tai keuhkokuume (39 %). *S. pneumoniae* löydettiin veri- tai nieluviljelyssä 39 % tapauksista. Ryhmässä 1 testin sensitiivisyys oli 100 %, spesifisyys 56 %, positiivinen ennustearvo 60 % ja negatiivinen ennustearvo 100 %.

Ryhmään 2 kuuluivat lapset, joilla epäiltiin jotakin muuta infektiota kuin pneumokokin aiheuttamaa infektiota ( $n = 54$ ). Tässä ryhmässä ei löydetty yhdessäkään veri- tai nieluviljelyssä pneumokokkia, mutta antigeenitesti oli positiivinen 15 % lapsista.

Ryhmään 3 otettiin mukaan lapsia, joilla ei ollut infektioepäilyä ( $n = 121$ ). Tässä ryhmässä pneumokokki löytyi nieluviljelyistä 21 % tapauksista, ja antigeenitesti oli positiivinen 21 %:lla koko ryhmässä ja 52 %:lla pneumokokin nenänielukantajista.

Tutkijoiden mukaan virtsan negatiivinen antigeenitesti sulkee pneumokokki-infektion pois melko luotettavasti, mutta positiivisella tuloksella ei ole kliinistä merkitystä.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen

- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Vuonna 2004 julkaistussa italialaisessa tutkimuksessa **3** oli tavoitteena arvioida virtsan pneumokkiantigeenitestin (Binax Now) kykyä tunnistaa ne lapset, joilla oli invasiivinen pneumokokkitauti. Prospektiiviseen tutkimukseen otettiin mukaan ensiapuun saapuneita lapsia (n = 155), joilla epäiltiin invasiivista pneumokokki-infektiota. Tapauksista suurin osa oli keuhkokuume-epäilyjä (n = 100), toiseksi suurimman ryhmän muodostivat epäselvästä syystä kuumeilevat (n = 44). Lapset olivat alle 5 vuoden ikäisiä (mediaani-ikä 20,9 kuukautta). Kontrolliryhmä muodostui 200 terveestä lapsesta (mediaani-ikä 21,3 kuukautta), joilla ei ollut ollut pneumokokki-infektiota, hengitystieinfektioita tai antibioottihoitoa viimeisen kolmen kuukauden aikana ja jotka olivat hoidossa lähinnä pienten vammojen vuoksi. Keuhkokuva otettiin diagnoosin varmistamiseksi kaikilta potilailta, joilla epäiltiin keuhkokuumetta. Epäilyistä pneumokokki-infektioista vain 3,2 % oli veriviljelyn avulla varmistettu olevan *S. pneumoniae* aiheuttamia. Virtsan antigeenitesti oli positiivinen kaikilla viidellä lapsella, joiden veriviljelyssä kasvoi *S. pneumoniae*, kun verrattiin veriviljelynegatiivisiin lapsiin (29/150; 19,3 %) tai terveisiin verrokkeihin (35/200; 17,5 %). Testin sensitiivisyys pneumokokki-infektion suhteen oli 100 %, spesifisyys 80,6 %, positiivinen ennustearvo 14,7 % ja negatiivinen ennustearvo 100 %. Arvot on laskettu niille lapsille, joilla epäiltiin pneumokokki-infektiota, ei koko tutkittujen joukolle.

Sekä infektioita sairastavien lasten että terveiden verrokkien virtsan positiiviset antigeenitestitulokset olivat todennäköisempiä lapsilla, joilla oli pneumokokkinenänielukanajuus. Tulokset pätevät vain baktereemisiin pneumokokki-infektioihin. Tuloksiin tulee suhtautua varauksella, koska varmennettuja pneumokokki-infektioita oli vain viidellä lapsella.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Yhdysvalloissa vuonna 2003 julkaistussa prospektiivisessä tutkimuksessa **4** arvioitiin virtsan pneumokkiantigeenitestiä (Binax Now) invasiivisissa pneumokokki-infektioissa. Lapset olivat alle 5-vuotiaita ensiavun potilaita (n = 346; mediaani-ikä 1,1 vuotta). Lapset jaettiin viiteen ryhmään: 1) lapset, joilla oli pneumokkibakteremia (n = 24), 2) kuumeilevat lapset, joilla oli fokaalinen tai lobaarinen varjostuma keuhkokuuvassa (n = 62), 3) kuumeilevat lapset, joilla oli leukosytoosi ilman bakteremiaa (n = 110), 4) kuumeilevat lapset, joilla veren leukosyyttimäärä oli normaali ja joilla ei ollut bakteremiaa (n = 71), ja 5) kuumeettomat lapset, joilla ei ollut bakteeri-infektion merkkejä (kontrolliryhmä, n = 79). Kontrolliryhmään ei otettu lapsia, joilla oli ollut viimeisen kuukauden aikana bakteremia, keuhkokuume tai jokin muu *S. pneumoniae* aiheuttamaksi epäilty infektio. Virtsan antigeenitesti oli positiivinen 96 %:lla ryhmässä 1 (bakteremia), 76 %:lla ryhmässä 2 (alveolaarinen tai lobaarinen varjostuma), 15–28 %:lla ryhmissä 3 ja 4, sekä 6 %:lla ryhmässä 5 (verrokkit). Tutkimuksen mukaan virtsan pneumokkiantigeenin mittaaminen oli sensitiivinen testi tunnistamaan bakteremisia ja invasiivisia pneumokokki-infektioita. Kuumeilevilla lapsilla, joilla ei ollut näyttöä pneumokokki-infektioista, testin väärin positiivisten osuus oli 15 % luokkaa.

Tutkimuksessa keuhkokuume voitiin varmentaa vain bakteremisissä tapauksia, joten tuloksia voidaan soveltaa vain niihin.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

**Kommentti:** Virtsan pneumokkiantigeenitestiä käytetään aikuisten pneumokkikeuhkokuumeen diagnostiikassa. Testiä ei voida käyttää lasten pneumokkikeuhkokuumeen diagnostiikassa, koska väärät positiiviset tulokset ovat yleisiä

pneumokokin nenänielukantajuudesta johtuen. Tästä syystä testin spesifisyys ja tulosten positiivinen ennustearvo ovat matalat. Testin sensitiivisyys on osoittautunut hyväksi löytämään bakteremiset ja lobaariset pneumokokkikeuhkokuumeet, ja negatiivisella tuloksella saattaa olla merkitystä invasiivisen pneumokokin aiheuttaman keuhkokuumeen poissulkemisessa lapsilla. Suurin ongelma tutkimuksissa on ollut luotettavan referenssimenetelmän puuttuminen.

Sekä vuonna 2011 julkaistussa BTS:n (British Thoracic Society) [5](#) että vuonna 2011 julkaistussa IDSA:n (Infectious Diseases Society of America) [6](#) lasten kotisyntyisen keuhkokuumeen hoitosuosituksissa todetaan, ettei virtsan pneumokkiantigeenitestiä tulisi käyttää lapsilla.

Nenänielukantajuus aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia pneumokokkiantigeenitestissä [1](#), [2](#), [3](#), [7](#). Useimmat tutkimukset on tehty kuitenkin pienillä alle 5-vuotiailla lapsilla, eikä testin toimivuudesta ole selvää käsitystä sitä vanhemmilla lapsilla. Pneumokokkiantigeenin erittyminen virtsaan terveillä lapsilla alkaa vähentyä kouluiässä, vaikka nenänielukantajuutta vielä esiintyy [8](#).

10-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote otettiin yleiseen rokotusohjelmaan Suomessa syksyllä 2010. Konjugaattirokotteen tiedetään vaikuttavan pneumokokin nenänielukantajuuteen lapsilla: rokoteserotyyppien kantajuus nenänielussa vähenee tai ne voivat jopa hävitä, mutta kannat voivat korvautua ei-rokoteserotyyypeillä [9](#). Kattavalla rokotusohjelmalla voi olla vaikutusta virtsan pneumokokkiantigeenitestin toimivuuteen pienillä lapsilla jo lähivuosina.

### **Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) [1](#)

#### Kirjallisuutta

1. Dowell SF, Garman RL, Liu G ym. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:824-5 [PubMed](#)
2. Charkaluk ML, Kalach N, Mvogo H ym. Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:89-94 [PubMed](#)
3. Esposito S, Bosis S, Colombo R ym. Evaluation of rapid assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen among infants and young children with possible invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:365-7 [PubMed](#)
4. Neuman MI, Harper MB. Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children. *Pediatrics* 2003;112:1279-82 [PubMed](#)
5. Harris M, Clark J, Coote N ym. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(Suppl 2):ii1-23 [PubMed](#)
6. Bradley JS, Byington CL, Shah SS ym. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76 [PubMed](#)
7. Hamer DH, Egas J, Estrella B ym. Assessment of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002;34:1025-8 [PubMed](#)
8. Vancíková Z, Trojánec M, Zemlicková H ym. Pneumococcal urinary antigen positivity in healthy colonized children: is it age dependent? *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:495-500 [PubMed](#)
9. Auranen K, Rinta-Kokko H, Goldblatt D ym. Colonisation endpoints in Streptococcus pneumoniae vaccine trials. *Vaccine* 2013;32:153-8 [PubMed](#)

## Yskänlääkkeiden teho lasten akuutissa yskässä

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Johanna Immonen

### Näytön aste = A

#### **Lasten yskänlääkkeet eivät helpota oireita lasten akuutissa yskässä ja saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.**

Vuonna 2012 päivitetyn Cochrane-katsauksen **1, 1** tavoitteena oli arvioida itsehoitolääkkeiden vaikutuksia akuutissa, alle kolme viikkoa kestäneessä yskässä lapsilla ja aikuisilla. Mukaan otettiin lumekontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia, jotka oli tehty avohoidon potilailla (26 tutkimusta; 4 037 potilasta). Kahdeksan tutkimusta oli tehty lapsipotilailla (n = 616). Tutkimusten lapset olivat 0,5–18-vuotiaita. Katsaukseen ei otettu tutkimuksia, joissa itsehoitolääkkeitä tutkittiin kroonisesta yskästä kärsivillä potilailla eikä tutkimuksia, joissa yskä johtui hengitystiesairaudesta (esimerkiksi astma, keuhkokuume ja tuberkuloosi) tai joissa yskä oli saatu aikaan keinotekoisesti terveillä vapaaehtoisilla (inhaloimalla kemikaaleja). Vastemuuttujina olivat yskään liittyvät vasteet (taajuus, vaikeus, yskösten määrä, oireiden helpottaminen). Lisäksi raportoitiin merkittävät haittavaikutukset. Katsauksessa ei tehty meta-analyysyjä, koska jokaisen lääkkeen osalta tutkimusten määrä oli pieni, ja tutkimukset olivat keskenään kliinisesti heterogeenisiä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Yhdysvalloissa tehty tutkimus **2** vertasi dekstrometorfaania tai kodeiinia lumeeseen ylähengitystieinfektioon liittyvässä yskässä (n = 57). Lapset saivat yhden annoksen kolmena peräkkäisenä iltana ennen nukkumaan menoa. Lasten vanhemmat vastasivat kyselyyn, jossa he arvioivat yskää yön aikana. Lapset olivat 1,5–18-vuotiaita (keski-ikä 4,7 vuotta). Dekstrometorfaani (2,1 vs 2,2; p = 0,41) tai kodeiini (2,2 vs 2,2; p = 0,70) ei ollut tehokkaampi kuin lume parantamaan yskän pisteytystä. Molemmat aktiiviset hoidot sisälsivät myös guaifenesiiniä. Haittavaikutuksina esiintyi lähinnä väsymystä, ripulia ja yliaktiivisuutta: lumeryhmässä 54 %:lla, dekstrometorfaaniryhmässä 32 %:lla (p = 0,2) ja kodeiiniryhmässä 29 %:lla (p = 0,8). Jälkikäteen tehty voimalaskenta osoitti, että tutkimuksella oli voimaa osoittaa 0,9 pisteen ero yskäpisteissä.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Suomalaisessa tutkimuksessa **3** lapset satunnaistettiin dekstrometorfaaniryhmään, dekstrometorfaanin ja salbutamoln yhdistelmäryhmään ja lumeryhmään. Tutkimuksessa oli mukana 75 iältään 1–10-vuotiasta (keski-ikä 3,8 vuotta) lasta, joilla oli hengitystieinfektio ja jotka hoidettiin kotona. Lapset saivat lisäksi antibioottia, jos kliininen tilanne niin vaati. Tutkimukseen ei otettu lapsia, joilla oli sydän-, maksa- tai munuaissairaus eikä potilaita, joilla oli keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden tarve bronkiaalisen obstruktion vuoksi. Lääke annosteltiin kolmesti päivässä, ja vanhemmat pitivät strukturoitua oirepäiväkirjaa, johon kirjattiin sekä yskimisen tiheys että vaikeus erikseen yöllä ja päivällä.

Jokaisessa ryhmässä yskänpisteet paranivat 3 vuorokauden tutkimusjakson aikana: dekstrometorfaaniryhmässä 66 %:lla, dekstrometorfaanin ja salbutamoln yhdistelmäryhmässä 56 %:lla ja lumeryhmässä 73 %:lla, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Haittavaikutuksia kuten vapinaa, sydämentykytystä tai unettomuutta esiintyi 12,5 %:lla, 12,0 %:lla ja 3,8 %:lla. Tutkimuksessa ei raportoitu voimalaskentaa.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa **3** vertailtiin dekstrometorfaania antihistamiiniin tai lumeeseen 2–18-vuotiailla lapsilla (n = 100), joilla oli ylähengitystieinfektiosta johtuva yskä. Lapset saivat lääkettä yhden annoksen illalla ennen nukkumaan menoa. Primaarisena vastemuuttujana oli yskän taajuus, jossa tapahtui sekä difenhydramiini- että dekstrometorfaaniryhmissä molemmissa vanhempien arvioimana keskimäärin 1,97 pisteen parantuminen ja lumeryhmässä keskimäärin 2,24 pisteen paraneminen (p = 0,56).

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa lasten ja vanhempien unen laadussa, yskän haittaavuudessa eikä yskän vaikeusasteessa. Haittavaikutuksia, kuten unettomuutta, uneliaisuutta tai levottomuutta esiintyi 13/33 lapsella dekstrometorfaaniryhmässä, 9/33 lapsella difenhydramiiniryhmässä ja 9/33 lumeryhmässä, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa haittavaikutuksissa. Tutkimuksessa oli tehty voimalaskenta.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Yhdysvaltalaisessa raportissa **4** selvitettiin, kuinka paljon yskä- ja flunssalääkkeiden haittavaikutukset aiheuttavat ensiapukäyntejä lapsilla. Yskä- ja flunssalääkkeisiin luettiin mukaan suun kautta otettavat lääkkeet, jotka olivat saatavissa reseptillä tai ilman (dekongestantit, antihistamiinit, antitussiiivit ja ekspektorantit). Selvitys suoritettiin 63 yhdysvaltalaisella ensiapuasemalla alle 12-vuotiailla lapsilla vuosina 2004–2005. Vuosittain kävi yli 7 000 lasta ensiavussa yskä- ja nuhalääkkeiden haittavaikutuksien vuoksi, joka oli 5,7 % kaikista tämän ikäryhmän ensiapukäynneistä. Suurin osa haittavaikutuksia saaneista lapsista oli 2–5-vuotiaita (64 %). Ilman valvontaa otetut lääkkeet aiheuttivat 66 % ensiapukäynneistä. Oikein annostelluista yskä- ja flunssalääkkeistä aiheutuneet odottamattomat haittavaikutukset (esimerkiksi allerginen reaktio) olivat vähemmän yleisiä kuin muissa lääkeryhmissä (26 % vs 51 %). Merkittävästi suurempi osa ensiapukäynneistä johtui lääkitysvirheistä (esimerkiksi liian suuri annos) verrattuna muiden lääkeryhmien haittavaikutuksiin (8 % vs 1 %). Lapsista 37 %:lla yskä- ja flunssalääkkeistä aiheutuneet haitat oli dokumentoitu. Heistä 19 %:lla oli allergisia oireita (esimerkiksi kutina, nokkosrokko) ja 13 %:lla neurologisia oireita (esimerkiksi väsymys, huteraa kävelyä). Lapsista 93 % pääsi kotiin suoraan ensiavusta.

**Kommentti:** Cochrane-katsauksessa **1** ei ollut mukana yhtään limaneritystä edistävien lääkkeiden tehoa lapsilla tutkivaa kliinistä kontrolloitua tutkimusta.

#### **Yleiskommentti:**

Yskän hoitoon käytettäviä lääkkeitä ovat keskushermostoon vaikuttavat, yskänärsytystä estävät lääkkeet (antitussiiivit), limaneritystä edistävät lääkkeet (ekspektorantit), liman koostumukseen vaikuttavat lääkkeet (mukolyytit), turvotusta vähentävät lääkkeet (dekongestantit) ja ensimmäisen polven antihistamiinit **5** (Internet **1**). Tutkimusten perusteella mitkään edellä mainituista yskänlääkkeistä eivät ole tehokkaita lasten akuutissa yskässä. Limaneritystä edistävien lääkkeiden tehosta ei ole lapsilla tehtyjä tutkimuksia. British Thoracic Society julkaisi vuonna 2008 Thorax-lehdessä lasten yskän tutkimista ja hoitoa koskevat suositukset **6**. Lasten yskää hoidetaan länsimaissa runsaasti yskänlääkkeillä, vaikka näyttöä niiden tehokkuudesta ei ole. Hoitosuositukset eivät suosittele käyttämään yskänlääkkeitä lapsilla. Suurimmalla osalla lapsista yskän taustalla on virusperäinen hengitystieinfektio, joka paranee 14 vuorokaudessa itsestään. Pienellä osalla lapsista yskä kestää 3–4 viikkoa. Yskänlääkkeet voivat aiheuttaa lapsille vakavia haittavaikutuksia. FDA (U.S. Food and Drug Administration) **7** (Internet **2**) suosittelee, että itsehoitoon tarkoitettuja yskänlääkkeitä ei annettaisi lainkaan alle 2-vuotiaille lapsille, koska yskänlääkkeillä saattaa olla

vakavia haittavaikutuksia. Yli 2-vuotiaiden lasten kohdalla FDA kehottaa erityiseen varovaisuuteen yskänlääkkeiden käytössä.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

Kirjallisuutta

1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD001831 [PubMed](#)
2. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR ym. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993;122:799-802 [PubMed](#)
3. Korppi M, Laurikainen K, Pietikäinen M ym. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:969-71 [PubMed](#)
4. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL ym. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics* 2008;121:783-7 [PubMed](#)
5. Ruuskanen O, Korppi M. Lasten yskänlääkkeiden myynti pitää lopettaa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2008;124:1689-90
6. Shields MD, Bush A, Everard ML ym. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008;63(Suppl 3):iii1-iii15 [PubMed](#)
7. Public Health Advisory: FDA recommends that over-the-counter cough and cold products not be used for infants and children under 2 years of age.  
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/publichealthadvisories/ucm051137.htm>



## Hunajan teho yli 1-vuotiaiden lasten akuutissa öisessä yskässä

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Johanna Immonen

### Näytön aste = C

#### **Hunaja saattaa helpottaa oireita yli 1-vuotiaiden lasten akuutin öisen yskän lyhytaikaisessa hoidossa.**

Vuonna 2012 julkaistiin israelilainen kaksoissokkoutettu tutkimus **1**, jossa vertailtiin kolmea erilaista hunajatuotetta lumeeseen lasten yskän hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan 300 iältään 1–5-vuotiaasta lasta, joilla oli ylähengitystieinfektioon liittyvä öinen yskä. Oireet olivat kestäneet keskimäärin 2,8 vuorokautta. Tutkimukseen ei otettu mukaan lapsia, joilla oli astma tai allerginen nuha tai lapsia, joilla epäiltiin keuhkokuumetta, muuta alahengitystieinfektiota tai poskiontelotulehdusta tai jotka olivat saaneet jotain yskän- tai nuhalääkettä edellisenä yönä. Vanhemmat vastasivat kyselyyn, joissa selvitettiin lasten yskän vaikeutta ja unen laatua edellisenä yönä.

Lapset satunnaistettiin neljään ryhmään. Lapset saivat 10 grammaa joko eukaplyptushunajaa (n = 64), huulikukkaisten kasvien hunajaa (n = 62), sitruunahunajaa (n = 73) tai lumetta (sokerisiirappi; n = 71) 30 minuuttia ennen nukkumaan menoa. Vanhemmille tehtiin seuraavana päivänä puhelimitse sama kysely kuin ennen interventiota. Puhelimella tavoitettiin 269 (89,7 %) lapsen vanhemmat. Tutkimuksen keskeyttäneiden määrä oli suurempi sitruunahunajan ja eucaplyptushunajan ryhmissä kuin muissa ryhmissä (p = 0,006). Tutkimuksen loppuun suorittaneiden lasten mediaani-ikä oli 29 kuukautta.

Primaarisena vastemuuttujana oli yskän taajuuden muutos. Sekundaarisia muuttujia olivat muutokset yskän vaikeudessa ja haittaavuudessa, muutokset lasten ja vanhempien unen laadussa sekä yhteenlasketut pisteet näistä viidestä muuttujasta.

Jokaisessa ryhmässä tapahtui tilastollisesti merkitsevä muutos kaikissa muuttujissa (p < 0,05). Kolmen hunajaryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja, mutta hunaja oli tehokkaampi kuin lume kaikissa vasteissa. Yskän taajuudessa tapahtui keskimäärin 1,77 pisteen muutos eukalyptushunajaa, 1,95 pisteen muutos sitruunahunajaa, 1,82 pisteen muutos huulikukkahunajaa ja 1,00 pisteen muutos lumetta saaneilla (p = 0,001). Mahakipua, pahoinvointia tai oksentelua oli neljällä lapsella hunajaryhmissä ja yhdellä lapsella lumeryhmässä.

Tutkimuksen perusteella hunajatuotteet ovat tehokkaampia kuin lume lasten yöaikaisen yskän hoidossa.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Vuonna 2007 julkaistuun yhdysvaltalaiseen, osittain kaksoissokkoutettuun tutkimukseen **2** otettiin mukaan 130 iältään 2–18-vuotiaasta potilasta, joilla oli ylähengitystieinfektioon liittyvä yskä. Lasten keski-ikä oli 5,2 vuotta. Oireita oli esiintynyt keskimäärin 3,6 vuorokautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli keuhkokuume, poskiontelotulehdus, astma tai muu hengitysteiden krooninen sairaus tai potilaita, jotka olivat käyttäneet antihistamiinia, dekstrometorfaania tai sen aineenvaihduntaan vaikuttavaa lääkettä. Vanhemmat arvioivat lastensa yskää ja unta ennen interventiota vastaamalla kyselylomakkeeseen. Lapset satunnaistettiin kahteen ryhmään siten, että ikä otettiin huomioon. Ensimmäinen ryhmä sai dekstrometrofaanisiirappia (n = 35), toinen hunajaa (n = 33), ja kolmas ryhmä (n = 37) ei saanut mitään hoitoa (tyhjä ruisku) 30 minuuttia ennen



nukkumaan menoa. Hunajan ja dekstrometorfaanin anto tapahtui siis sokkoutetusti. Seuraavana päivänä tehtiin puhelinhaastattelu 105 lapsen vanhemmille, jolloin pyydettiin arvioimaan lasten edellisen yön yskäoireita. Oirepisteitä verrattiin hoitoa edeltävän yön ja hoidon jälkeisen yön välillä.

Tutkittuja vastemuuttujia olivat lapsen yskän taajuus ja vaikeus, yskän häiritsevyys yöllä sekä vanhempien ja lasten unen laatu.

Kaikissa ryhmissä tapahtui vasteissa huomattavaa parannusta verrattuna edelliseen yöhön, hunajaryhmässä eniten ja kontrolliryhmässä vähiten. Yskän taajuudessa tapahtui hunajaryhmässä keskimäärin 1,89 pisteen, dekstrometorfaaniryhmässä 1,39 pisteen ja kontrolliryhmässä 0,92 pisteen muutos ( $p < 0,001$ ). Vanhempien mukaan hunajaryhmän lasten yskä oli vähiten häiritsevää, ja sekä lapset että vanhemmat nukkuivat paremmin kuin dekstrometorfaani- ja kontrolliryhmässä. Parivertailussa hunaja oli merkitsevästi tehokkaampi lievittämään yskän taajuutta ( $p = 0,01$ ) ja yhdistelmäpisteitä ( $p = 0,04$ ) verrattuna kontrolliryhmään. Lapsen unessa, yskän häiritsevyydessä ja taajuudessa sekä vanhempien unessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Dekstrometorfaani ei ollut merkitsevästi parempi minkään vastemuuttujan suhteen verrattuna kontrolliryhmään. Parivertailussa hunaja ei ollut merkitsevästi tehokkaampi verrattuna dekstrometorfaaniin. Yliaktiivisuutta, hermostuneisuutta ja unettomuutta oli viidellä lapsella hunajaryhmässä sekä kahdella lapsella dekstrometorfaaniryhmässä, mutta ei kenelläkään kontrolliryhmässä ( $p = 0,04$ ).

Tutkimuksen perusteella hunaja oli lumetta tehokkaampi lievittämään lasten yöllisiä yskäoireita, mutta dekstrometorfaani ei ollut lumetta tehokkaampi. Tutkimus ei ollut lumeen osalta sokkoutettu. Koska satunnaistaminen tapahtui kolmeen ryhmään, tulee parivertailun tulosten tulkinnassa olla varovainen.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Vuonna 2010 julkaistussa iranilaisessa sokkouttamattomassa kliinisessä tutkimuksessa **3** oli mukana 160 lasta, jotka olivat iältään 24–60 kuukauden ikäisiä (keski-ikä 38 kuukautta) ja joilla oli esiintynyt yskää keskimäärin 5 vuorokautta. Tutkimukseen ei otettu lapsia, joilla oli alahengitystieinfektio, poskiontelotulehdus, allerginen nuha, astma tai muu krooninen perussairaus. Tutkimuksesta suljettiin myös pois lapset, jotka olivat käyttäneet antihistamiinia, difenhydramiinia (DPH) tai dekstrometorfaania (DM), tai jotka käyttivät sytokromi P450 -inhibiittoreita samanaikaisesti. Lasten äidit vastasivat lasten yskää koskevaan kyselyyn ennen interventiota ja yhden yön intervention jälkeen. Lapset satunnaistettiin neljään ryhmään. Ryhmän 1 lapset saivat yhden annoksen (2,5 ml) luonnonhunajaa, ryhmän 2 lapset dekstrometorfaania (7,5 mg) ja ryhmän 3 lapset difenhydramiinia (6,25 mg) ennen nukkumaan menoa. Ryhmän 4 lapset (kontrolliryhmä) saivat tarvittaessa keittosuolanenätippoja, höyryhengitystä ja parasetamolia, jotka sallittiin muidenkin ryhmien lapsille. Kaikkien ryhmien yhteensä 139 lasta tutkittiin seuraavana päivänä, ja lasten äidit vastasivat uudelleen kyselyyn, jossa selvitettiin yskän taajuutta ja vaikeutta sekä vanhempien ja lasten unen laatua.

Kaikissa ryhmissä tapahtui tilastollisesti merkitsevää parantumista yskän taajuudessa ja vaikeusasteessa sekä vanhempien ja lasten unen laadussa ( $p < 0,001$ ). Ero ei ollut kuitenkaan samanlainen kaikissa ryhmissä, vaan pisteet olivat kaikissa hunajaryhmän muuttujissa selvästi paremmat kuin muissa ryhmissä ( $p$ -arvot  $< 0,005$ ). Yskäntaajuuspisteet olivat hunajaryhmässä ennen interventiota keskimäärin 4,09 (SD 0,76) ja intervention jälkeen 1,93 (SD 0,65), kun taas kontrolliryhmässä vastaavat luvut olivat 4,19 (SD 0,78) ja 3,11 (0,57) ( $p < 0,001$ ).

Difenhydramiini oli kaikkien edellä mainittujen muuttujien suhteen tehokkaampi kuin kontrolliryhmän hoito. Sen sijaan dekstrometorfaanin ja difenhydramiinin välillä ei ollut pisteissä tilastollisesti merkitsevää eroa. Hunajaryhmässä kahden lapset vanhemmat raportoivat

haittavaikutuksena hermostuneisuutta. Difenhydramiiniiryhmässä kolmen lapsen vanhemmat raportoivat lasten uneliaisuutta, mutta dekstrometorfaaniiryhmässä ei raportoitu haittavaikutuksia.

Tutkimuksen mukaan hunaja helpottaa yön aikaista yskää enemmän kuin dekstrometorfaani tai difenhydramiini.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Vuonna 2012 julkaistussa Cochrane-katsauksessa **4** haluttiin selvittää hunajan tehoa lasten akuutissa yskässä. Katsauksessa olivat mukana edellä mainitut yhdysvaltalainen **2** ja iranilainen tutkimus **3**, joiden tutkimustuloksista tehtiin meta-analyysi. Katsauksessa arvioitiin molempien tutkimusten systemaattisen virheen riski suureksi. Meta-analyyssissa oli mukana yhteensä 265 lasta.

Hunaja oli tehokkaampi vähentämään yskän taajuutta verrattuna siihen, että lapsi ei saanut lääkitystä (MD -1,07; 95 % luottamusväli -1,53 – -0,60; 2 tutkimusta; n = 154). Hunaja ei ollut merkittävästi tehokkaampi kuin dekstrometorfaani vähentämään yskän taajuutta (MD -0,07; 95 % luottamusväli -1,07–0,94; 2 tutkimusta; n = 149). Vähäistä näyttöä oli siitä, että hunaja saattaa olla hieman tehokkaampi kuin difenhydramiini vähentämään yskän taajuutta (MD -0,57; 95 % luottamusväli -0,90 – -0,24); 1 tutkimus; n = 80). Haittavaikutuksissa ei ollut merkitseviä eroja.

Katsauksen perusteella hunaja saattaa olla parempi kuin ”ei hoitoa” tai difenhydramiini helpottamaan lasten yskän oireita, mutta hunaja ei ole tehokkaampi kuin dekstrometorfaani.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

**Kommentti:** **3**: Tutkijat ja hoidon antajat eivät olleet hoidon suhteen sokkoutettuja, mikä saattoi vaikuttaa tutkimustuloksiin. Koska satunnaistaminen tapahtui neljään ryhmään, tulee parivertailun tulosten tulkinnassa olla varovainen.

**Yleiskommentti:** Tutkimusten perusteella hunaja saattaa lievittää lasten akuutin yskän oireita. Hunajan tehokkuudesta tarvitaan lisää tutkimuksia ja etenkin sellaisia tutkimuksia, joissa satunnaistaminen ja sokkoutus tehdään huolellisesti ja joissa interventio on pidempi kuin vuorokausi. Hunajaa ei suositella alle 1-vuotiaille siihen liittyvän botulismivaaran vuoksi **5** (Internet **1**), **6** (Internet **2**), **7**.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

Kirjallisuutta

1. Cohen HA, Rozen J, Kristal H ym. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012;130:465-71 [PubMed](#)
2. Paul IM, Beiler J, McMonagle A ym. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1140-6 [PubMed](#)
3. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med* 2010;16:787-93 [PubMed](#)
4. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A ym. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD007094 [PubMed](#)

5. U.S. Food and Drug Administration. Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook
6. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira. Clostridium botulinum ja botulisman ehkäisy.  
<http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/tietoa+elintarvikkeista/elintarvikevaarat/ruokamyrkytykset/ruokamyrkytyksia+aiheuttavia+bakteereja/clostridium+botulinum/>
7. Cox N, Hinkle R. Infant botulism. Am Fam Physician 2002;65:1388-92 [PubMed](#)

## Glukokortikoidien käyttö akuutissa RS-viruksen aiheuttamassa bronkioliitissa

12.6.2014

Heli Jylkkä, Matti Korppi ja Eeva Salo

### Näytön aste = B

#### **Glukokortikoidit eivät ilmeisesti lievennä oireita, vähennä sairaalahoidon tarvetta tai lyhennä sairaalahoidon kestoa RS-viruksen aiheuttamassa bronkioliitissa.**

Vuonna 2013 päivitettyyn Cochrane-katsaukseen **1**, **1** glukokortikoidien lyhytaikaisesta käytöstä systeemisenä tai inhaloituna lääkityksenä akuutin bronkioliitin hoidossa hyväksyttiin 17 satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta, jotka oli tehty alle 24 kuukauden ikäisillä lapsilla (N = 2 596). Vain 3/17 luokiteltiin matalan systemaattisen virheen riskin tutkimuksiksi. Bronkioliitiksi määriteltiin lapsen ensimmäinen infektiotaikainen uloshengitysvaikeus. Ensisijainen päätetapahtuma oli lapsilla sairaalaan joutuminen ensimmäisenä päivänä tai kotiutetuilla seuraavan seitsemän päivänä aikana, ja lisäksi hoitoaika sairaalassa hoidetuilla lapsilla. Tutkimusten välillä oli vaihtelua bronkioliitin vakavuudessa, kortikoidien annostelussa ja käytetyissä mittareissa.

Meta-analyysissä glukokortikoidit eivät vähentäneet lumeseen verrattuna merkitsevästi sairaalaan joutumisen riskiä ensimmäisenä päivänä (RR 0,92, 95 % luottamusväli 0,78–1,08) eikä seuraavan seitsemän päivän aikana (RR 0,86, 95 % luottamusväli 0,7–1,06). Samoin glukokortikoidien käyttö ei lyhentänyt merkitsevästi sairaalahoidon kestoa (keskimääräinen ero lumeryhmään verrattuna - 0,18 vuorokautta, 95 % luottamusväli -0,39–0,04).

Katsauksen mukaan bronkioliitin akuutissa vaiheessa annettu systemaattinen tai inhaloitu glukokortikoidihoito ei vähennä sairaalaan ottamisen tarvetta eikä lyhennä sairaalassa annettuna hoitoaikaa alle 24 kuukauden ikäisillä bronkioliittipotilailla.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: hyvä

#### **Alle 12 kuukauden ikäisillä RS-viruspositiivisilla tehdyt tutkimukset**

Amerikkalaisessa satunnaistetussa, kontrolloidussa, sokkoutetussa tutkimuksessa **2** 118 alle 12 kuukauden ikäistä bronkioliitin vuoksi sairaalassa hoidettua lasta satunnaistettiin saamaan lihaksensisäisesti deksametasonia (1 mg/kg/annos) tai lumetta kolmena päivänä. Tutkimuksesta suljettiin pois alle yhden kuukauden ikäiset lapset ja lapset, joilla oli synnynnäinen sydänvika sekä lapset, jotka olivat tarvinneet aikaisemmin lisähappea tai hengitysavustusta. Ensisijainen päätetapahtuma oli oireiden paraneminen (happisaturaatio yli 95 % ilman lisähappea, ei merkkejä hengitysvaikeudesta eikä hengityksen vinkunasta, ja normaali ruokinta). RS-virus todettiin antigeeni-testillä 39/65 (60 %) deksametasoniryhmän ja 40/53 (76 %) kontrolliryhmän potilaista. Sairaalassa tutkijalääkärit kartoittivat tilanteen 12 tunnin välein. Kotiutuksen jälkeen oireet (hengitysvaikeus, syöminen) kartoitettiin puhelimitse 10–14 vuorokautta hoidon alusta, mutta puhelinhaastattelun kysymyksiä ei tarkemmin kuvattu. Happisaturaatio oli < 95 % sairaalaan tullessa useammin deksametasoniryhmän lapsilla (79 %, p = 0,02) kuin kontrolliryhmän lapsilla (59 %).

Ryhmien välillä ei ollut eroja lisähapen tarpeen kestossa (p = 0,74) eikä siinä ajassa, jossa oireet paranivat (p = 0,22). RSV-positiivisilla tehtiin alaryhmäanalyysi, jonka tulos oli pääanalyysin mukaisesti negatiivinen ensisijaisten päätetapahtumien osalta (aika oireiden parantumiseen, happihoidon kesto).

Tutkimuksen mukaan lihakseen annettu deksametasoni ei vähennä oireita eikä nopeuta paranemista alle 12 kuukauden ikäisen lapsen bronkioliitissa eikä RS-viruksen aiheuttamassa bronkioliitissa.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

Englantilaiseen satunnaistettuun lumekontrolloituun sokkoutettuun tutkimukseen **3** otettiin 40 iältään 1–10 kuukauden ikäistä lasta, jotka hoidettiin sairaalassa bronkioliitin takia. RS-virus osoitettiin nenänielun eritteestä antigeenitestillä 83 %:lla lapsista. 21 lasta sai inhalaationa budesonidia 1 mg:n annoksella 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan, ja 19 lasta sai lumetta (0,9-prosenttinen keittosuolaliuos). Lapsia seurattiin kliinisesti.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kliinisessä paranemisessa 48 tunnin aikana ( $p = 0,92$ ), lisähapen tarpeen kestossa (mediaani 1,0 vuorokautta kummassakin ryhmässä,  $p = 0,29$ ) eikä sairaalahoidon kestossa (mediaani 2,0 budesonidi- ja 3,0 vuorokautta kontrolliryhmässä,  $p = 0,65$ ).

Tutkimuksen mukaan inhalaationa annettu 5 vuorokauden budesonidihoito ei vähennä bronkioliitin oireita sairaalassa hoidetuilla alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: kohtalainen

Englantilaiseen satunnaistettuun sokkoutettuun monikeskustutkimukseen **4** otettiin 161 alle 12 kuukauden ikäistä lasta, jotka hoidettiin sairaalassa ensimmäisen RS-viruksen aiheuttaman bronkioliitin takia. Lapset, joilla oli aikaisempi hengitysvaikeus, krooninen sydän- tai keuhkosairaus, immunologinen vajavuus, aikaisempi systeeminen steroidihoito tai jotka olivat syntyneet keskosina, suljettiin pois. Bronkioliitin kriteerejä tai virologista menetelmää ei kuvattu. Lapset satunnaistettiin saamaan joko budesonidia 1 mg kahdesti päivässä tai lumetta lääkesumuttimella annosteltuna kahden viikon ajan. Sairalahoidon keston mediaani oli 2 vuorokautta kummassakin ryhmässä ( $p = 0,51$ ). Oireiden keston mediaani oli 10 vuorokautta (95 % luottamusväli 10–13) budesonidia ja 12 vuorokautta (95 % luottamusväli 10–16) lumetta saaneilla ( $p = 0,07$ ).

Tutkimuksen mukaan budesonidi inhaloituna ei nopeuta bronkioliitin paranemista eikä lyhennä sairaalahoidoa.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaiseseen väestöön: hyvä

Israelilaisessa lumekontrolloidussa sokkoutetussa tutkimuksessa **5** annettiin joko höyrystettyä deksametasonia tai 0,9-prosenttista suolaliuosta 6 tunnin välein 3–12 kuukauden ikäisille lapsille, jotka oli otettu sairaalaan bronkioliitin takia. Jokaisella 61 lapsella oli ensimmäinen hengitysvaikeus ja RSV-infektio, joka oli osoitettu antigeenitestillä nenänielusta otetussa näytteessä. Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, joita oli hoidettu aikaisemmin steroideilla, ennen sairaalaan joutumista keuhkoputkia avaavilla lääkkeillä tai joilla oli krooninen sairaus, kuten bronkopulmonaalinen dysplasia, kystinen fibroosi tai sydänvika. Tutkimuslääkkeiden lisäksi kaikki lapset saivat inhalaation osana adrenaliinia. Lisähappea annettiin, jos happisaturaatio oli 92 % tai matalampi. Tutkimusaineiston koko perustui voimalaskelmaan, ja sairaalahoidon kesto oli primaarinen päätetapahtuma.

Kaplan-Meyer-analyysissä glukokortikoidia saaneista harvempi tarvitsi sairaalahoidoa viidentenä (40 % vs 75 %) ja kuudentena (30 % vs 60 %) hoitopäivänä ( $p = 0,038$ ). Ryhmien välillä ei ollut

merkitsevää eroa toissijaisissa päätetapahtumissa, kuten lisähapen tarpeessa, nesteytyksen tarpeessa tai happisaturaatioissa. Keskosena oli syntynyt 17 lasta, ja heillä glukokortikoidia saaneiden hoitoaika oli keskimäärin 2,6 vuorokautta lyhempi kuin lumetta saaneiden ( $p = 0,018$ ).

Tutkimuksen mukaan inhaloituna annettu deksametasoni saattaa lyhentää bronkioliitin hoitoaikaa alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla, mutta ero näkyy vasta, kun hoito on jatkunut yli 5 vuorokautta.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: kohtalainen

Amerikkalaiseen satunnaistettuun, lumekontrolloituun, monikeskustutkimukseen **6** otettiin 600 lasta, jotka hoidettiin 20 eri päivystyspoliklinikalla keskivaikean tai vaikean bronkioliitin takia. Lapset satunnaistettiin saamaan suun kautta deksametasonia (1 mg/kg/annos) tai lumetta. Ensisijainen päätetapahtuma oli sairaalaan joutuminen neljän tunnin seurannan aikana. Deksametasoniryhmän lapsista otettiin sairaalaan 39,7 % ja kontrolliryhmän lapsista 41,0 % ( $p = 0,74$ ).

Kummassakin ryhmässä oireet vähenivät RACS-pisteityksellä arvioituna: -5,3 deksametasoniryhmässä ja -4,8 kontrolliryhmässä (MD -0,5; 95 % luottamusväli -1,3–0,3). RS-virus tutkittiin antigeenitestillä 269 (44 %) potilaalta, ja tulos oli positiivinen 165/269 (62 %) tapauksessa. Tulokset säilyivät negatiivisina RSV-positiivisilla tehdyssä alaryhmäanalyyseissä. Tutkimusaineiston koko perustui voimalaskelmaan, jonka oletuksena oli, että 40 % lumeryhmän lapsista joutuu sairaalaan, ja että 12 % väheneminen on kliinisesti merkittävä tulos.

Tutkimuksen mukaan yksi suun kautta annettu deksametasoniannos ei vähennä sairaalahoidon tarvetta alle 12 kuukauden ikäisten lasten bronkioliitissa.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Kanadalaisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa **7** oli mukana 800 bronkioliittia sairastavaa ensiavun potilasta, jotka olivat 1,5–12 kuukauden ikäisiä (mediaani-ikä 5 kuukautta). Kaikilta otettiin RS-virusnäyte, ja 65 % oli positiivisia. 1. ryhmä sai inhaloitavaa adrenaliinia ja deksametasonia suun kautta ( $n = 200$ ), 2. ryhmä sai inhaloitavaa adrenaliinia ja lumetta suun kautta ( $n = 199$ ), 3. ryhmä sai inhaloitavaa lumetta ja deksametasonia suun kautta ( $n = 200$ ) ja 4. ryhmä sai lumetta inhaloituna ja suun kautta ( $n = 201$ ).

Primaarisena vastemuuttujana oli sairaalaan joutuminen seitsemän vuorokauden sisällä tutkimukseen ottamisesta. Seitsemäntenä päivänä lapsista oli joutunut sairaalahoitoon adrenaliini-deksametasoniryhmässä 17,1 %, adrenaliiniryhmässä 23,7 %, deksametasoniryhmässä 25,6 % ja lumeryhmässä 26,4 %. Vakioimattomassa analyysissä adrenaliini-deksametasoniryhmän lasten sairaalaan joutumisen riski seitsemän päivän sisällä hoidosta väheni merkittävästi (RR 0,65; 95 % luottamusväli 0,45–0,95,  $p = 0,02$ ), mutta vakioidussa analyysissä tulos ei ollut merkitsevää ( $p = 0,07$ ).

Hoito yksin deksametasonilla tai adrenaliinilla ei vähentänyt sairaalan joutumisen suhteellista riskiä verrattuna luumeseen tutkimukseen tulopäivänä, viikon kohdalla eikä 22 vuorokauden kohdalla.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

### Kommentit:

**1:** Katsaus perustuu 17 satunnaistettuun lumekontrolloituun tutkimukseen ja yli 2 500 tapauksen meta-analyysiin alle 24 kuukauden ikäisillä. Vaikka glukokortikoideja annettiin erilaisilla

annoksilla ja ohjelmilla ja vaikka eri tutkimusten mittareissa oli vaihtelua, on tulos varsin yksiselitteinen. Systemisesti tai inhaloituina annetuista glukokortikeista ei ole hyötyä akuutin bronkioliitin hoidossa. Kun hyötyä ei ole alle 24 kuukauden ikäisillä, on oletettavaa, että hyötyä ei ole myöskään alle 12 kuukauden ikäisillä, vaikka tätä ryhmää ei analysoitu erikseen. Kuusi tutkimusta oli tehty alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla, ja näistä viidessä oli RS-virusdiagnoosiikka käytössä.

**2:** Tutkimukseen sopivia lapsia oli kaikkiaan 197, joista 122 otettiin tutkimukseen, ja joista 4 suljettiin vielä tutkimuksen aikana pois. Artikkelissa ei kuvattu, missä vaiheessa, miten satunnaistaminen tapahtui. Deksametasoniryhmässä oli 12 lasta enemmän kuin kontrolliryhmässä. Voimalaskun mukaan ryhmiin tarvittiin 60 lasta, mikä toteutui deksametasoniryhmän osalta. Lisäksi lähtötilanteessa ja vielä 12 tunnin kohdalla bronkioliitti oli keskimäärin vaikeampi deksametasoniryhmässä. Satunnaistaminen menetettiin alaryhmäanalyyseissä. Edellä mainitut ongelmat vaikeuttavat tulosten tulkintaa.

**3:** Inhalaatiohoitoa jatkettiin kotona 6 viikkoa, ja voimalaskelma oli tehty osoittamaan pitkäaikaishoidon teho. Potilaiden lukumäärä on varsin pieni, joten tutkimuksen voima saattaa olla liian pieni osoittamaan hoidon mahdollinen teho akuutissa hoidossa. RS-virus löytyi 83 %:ssa tapauksista, ja ryhmien mediaani-iat olivat 1,5 ja 4 kuukautta, joten aineisto edustaa varsin hyvin pienten imeväisten RS-viruksen aiheuttamaa bronkioliittia.

**4:** Hoito jatkui kahden viikon ajan, ja lapsia seurattiin 12 kuukauden ajan. Aineiston koko perustui voimalaskuun, jotka tehtiin pitkäaikaisseurantaa varten. Aineiston koko oli yli 150 lasta, ja näin suurella aineistolla voima on todennäköisesti riittävä osoittamaan myös negatiivinen tulos akuutin vaiheen hoidon osalta todelliseksi. Keskimääräinen lyhyt hoitoaika (mediaani 2 vuorokautta kummassakin ryhmässä) viittaa siihen, että tutkimukseen otettiin myös lieväoireisia potilaita, jolloin bronkioliitin kirjo on hyvin edustettuna. Bronkioliitin akuutissa vaiheessa annettu kahden viikon hoito inhaloidulla glukokortikoidilla ei vaikuttanut myöskään lasten ennusteeseen 12 seuraavan kuukauden aikana.

**5:** Kaikki tutkittavat saivat myös inhaloitavaa adrenaliinia, mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa. Ero lumeella hoidettuihin verrattuna tuli näkyviin vasta viiden sairaalapäivän jälkeen. Keskosena syntyneet hyväksyttiin tutkimukseen, mutta alkuperäinen satunnaistaminen ei ollut enää pätevä keskosilla tehdyssä post-hoc-analyyseissä. Näistä syistä näyttö hoidon hyödyllisyydestä on alustavaa ja hoidon vaikutuksen suuruus vähäinen.

**6:** Tutkimus edustaa varsin hyvin alle 12 kuukauden ikäisten lasten bronkioliittia sekä sairaalassa hoidettujen että kotona hoidettujen tapauksien osalta. RS-virus testattiin alle puolelta potilaista, ja heistä vain 60 % oli RSV-positiivisia. Tulos on niin selvästi negatiivinen, että se pätee myös RSV-positiivisiin tapauksiin.

**7:** Inhaloitavan adrenaliinin ja deksametasonin havaittu suotuisa yhteisvaikutus oli yllättävä, ja tutkimusta ei ollut suunnattu sen tutkimiseen. Hoitokäytäntöjä ei ole toistaiseksi syytä sen perusteella muuttaa.

**Tämä näytönastekatsaus on linkitetty seuraaviin artikkeleihin:**

- Alahengitystieinfektiot (lapset) **1**

Kirjallisuutta

1. Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. JAMA 2014;311:87-8 [PubMed](#)
2. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J ym. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. Lancet 1996;348:292-5 [PubMed](#)



3. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849-53 [PubMed](#)
4. Cade A, Brownlee KG, Conway SP ym. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30 [PubMed](#)
5. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D ym. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2005;94:866-71 [PubMed](#)
6. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P ym. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007;357:331-9 [PubMed](#)
7. Plint AC, Johnson DW, Patel H ym. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079-89 [PubMed](#)