

RISKILASKURIN JA CRP:N KÄYTTÖ VASTASYNTYNEEN VARHAISEN SEPSIKSEN DIAGNOSTIIKASSA

Anette Turunen & Mia Häkli

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Lastentaudit

Maaliskuu 2024

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Häkli, Mia ja Turunen, Anette: Riskilaskurin ja CRP:n käyttö vastasyntyneen varhaisen sepsiksen diagnostiikassa

Opinnäytetutkielma, 38 sivua, 1 liite (1 sivu)

Ohjaajat: prof. Marjo Renko, dos. Ulla Sankilampi

Maaliskuu 2024

Asiasanat: vastasyntyneet, sepsis, antibiootit, EOS-riskilaskuri

Vastasyntyneen varhainen sepsis (Early onset sepsis, EOS) on vakava yleisinfektio ja hoitamattomana se voi johtaa jopa kuolemaan. Taudinkuva on usein hyvin epämääräinen ja diagnostiikka on haastavaa. Suomalaisissa synnytysairaaloissa varhaisen sepsiksen diagnostiikka pohjautuu tiedossa oleviin infektion riskitekijöihin, CRP-tutkimukseen sekä vastasyntyneen kliiniseen voinnin arviointiin. Nykyisten hoitokäytäntöjen mukaisesti antibioottihoito aloitetaan herkästi infektiöepäilyn herätessä. Kun otetaan huomioon hoitamattoman sepsiksen aiheuttamat potentiaaliset riskit ja antibioottihoitojen aiheuttamat haitat, antibiootihoidon aloittaminen juuri oikeille potilaille on haasteellista. Vastasyntyneiden arviointia ja hoitoa ohjaamaan kehitettiin Yhdysvalloissa Early Onset Sepsis (EOS) -riskilaskuri. Sen avulla voidaan arvioida vastasyntyneen varhaisen sepsiksen todennäköisyyttä syntymähetkellä tiedossa olevien riskitekijöiden ja lapsen kliinisen voinnin perusteella.

Tutkimuksessamme tarkasteltiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) kolmen vuoden aikana (1.1.2017-31.12.2019) raskausviikolla 35+0 tai sen jälkeen syntyneitä lapsia. Lopullinen aineisto koostui 5969 vastasyntyneestä ja 5889 äidistä. Retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli kuvata varhaisen sepsiksen diagnostiikkaa ja antibiootihoidon kulkua. Lisäksi selvitettiin, miten EOS-riskilaskurin avulla määritetty varhaisen sepsiksen ennakkoriski on yhteydessä vastasyntyneiden antibioottialtistukseen ja infektiodiagnooseihin.

Vastasyntyneen varhaisen sepsiksen ennakkoriski laskettiin EOS-riskilaskurin avulla kaikille vastasyntyneille. Laskettu ennakkoriski oli merkitsevästi suurempi niillä vastasyntyneillä, jotka saivat antibioottihoitoa verrattuna niihin, jotka eivät saaneet antibioottihoitoa. Toisin sanoen vastasyntyneet, joilla oli korkea sepsiksen ennakkoriski, hoidettiin jo nykyisten hoitokäytäntöjen mukaan jo antibiooteilla. Toisaalta ennakkoriskin perusteella ei pystytty luotettavasti ennustamaan, oliko vastasyntyneellä kliininen tai varma sepsis, vai oliko kyse pelkästä infektiöepäilystä. Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että Suomessa CRP on hyvä työkalu vastasyntyneen varhaisen sepsiksen diagnostiikassa. Näin ollen riskilaskurin merkitys nykyisen hoitokäytännön rinnalla jää vähäiseksi.

University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Häkli, Mia and Turunen, Anette:

Thesis, 38 pages, 1 appendix (1 page)

Tutors: prof. Marjo Renko, dos. Ulla Sankilampi

March 2024

Keywords: newborn, sepsis, antibiotics, EOS risk calculator

Neonatal early onset sepsis (EOS) is a severe generalized infection and without treatment it can lead to death. Symptoms are often equivocal, thus making EOS difficult to diagnose for a clinician. In Finnish hospitals, the diagnosis is based on known maternal risk factors, CRP value and clinical symptoms of a newborn. Current guidelines suggest that antibiotic therapy should be administered immediately after the suspicion. Considering the potential risks of untreated sepsis and negative effects of unnecessary antibiotic use, it is difficult to initiate antibiotic treatment to the right target group.

To improve the accuracy of antibiotic treatment and diagnosis, Kaiser Permanente hospitals in the US developed an early onset sepsis risk calculator. The calculator is designed to estimate the likelihood of EOS based on known risk factors and clinical symptoms of a newborn.

In this study, we indicated newborns born in 35+0 weeks or later in Kuopio University Hospital in the period of 1.1.2017-31.12.2019. In total, there were 5969 newborns and 5889 mothers. The goal of this retrospective study was to describe the diagnostic strategies of neonatal early onset sepsis and the antibiotic therapy standards in Kuopio University Hospital. In addition to that, we analyzed the association of pre-risk with the antibiotic burden of newborns and infection diagnoses given to the patients.

To determine the pre-risk of EOS for every newborn, we used the EOS risk calculator. The EOS pre-risk was significantly higher in newborns given antibiotic therapy than in those who did not

receive antibiotics. In other words, newborns with high pre-risk were already treated with antibiotics. On the other hand, pre-risk is not designed to predict whether a newborn has clinical or culture-proven sepsis or only suspected infection. CRP value is an accurate diagnostic marker for sepsis in Finland. This leads to EOS risk calculator not giving any remarkable additional value to the current treatment guidelines.

SISÄLTÖ

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus	4
2.1 Vastasyntyneen varhainen sepsis (Early onset sepsis, EOS).....	4
2.2 EOS-riskilaskuri	8
2.3 Suomalainen hoitokäytäntö	14
3 Tavoitteet	15
4 Aineisto ja menetelmät	16
4.1 Aineisto.....	16
4.2 Menetelmät ja analysointi	16
5 Tulokset	19
5.1 Äidit ja EOS-laskurin mukainen ennakkoriski	19
5.4 CRP:n tutkiminen.....	25
5.5 Veriviljelytutkimukset ja hoito teho-osastolla	26
5.6 Diagnoosi	29
Lähteet	34
Liitteet	39

1 Johdanto

Vastasyntyneen varhainen sepsis (Early onset sepsis, EOS) on tavallisimmin bakteerin aiheuttama yleistynyt infektiota, joka voidaan jakaa varhaiseen ja myöhäiseen tautimuotoon. Vastasyntyneen varhainen sepsis alkaa määritelmän mukaan viimeistään 72 tunnin kuluttua syntymästä. Toisinaan määritelmänä käytetään myös alle 7 vuorokauden kuluessa kehittyneitä sepsistä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa vastasyntyneen varhaisella sepsiksellä tarkoitetaan alle 72 tunnin iässä alkanutta, bakteerin aiheuttamaa, yleistynyttä infektiota. Alhaisen ja keskitason tulotason maissa varhainen sepsis on edelleen suurin vastasyntyneiden kuolleisuuteen vaikuttava tekijä (1).

Vastasyntynyt saa tartunnan useimmiten äidin synnytyskanavasta joko synnytyksen aikana tai sikiökalvojen läpi jo ennen synnytystä. Bakteri voi myös infektoida lapsiveden (1). Maailmanlaajuisesti yleisin taudinaiheuttaja on B-ryhmän beetahemolyyttinen streptokokki, GBS (2). 1980-luvulla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin, että synnytyksen aikaisen antibioottiprofylaksian teho on noin 80 %, kun antibiootti annetaan GBS-positiivisille äideille (3). Suomessa tehtiin aluksi riskitekijöihin pohjautuvaa GBS-seulontaa, mutta vuonna 2006 asiantuntijaryhmä antoi suosituksen kaikkien odottavien äitien rutiininomaisesta seulonnasta viljelynäytteen avulla (4). Rutiiniseulonnan ja synnytyksenaikaisen antibioottiprofylaksian kohdistaminen GBS-positiivisille äideille vähensi sepsiksen esiintyvyyttä merkitsevästi ($p=0,017$) (5). Meta-analyysissä todettiin, että rutiininomainen seulonta oli yhteydessä alhaisempaan EOS:n esiintyvyyteen (6).

Varhaisen sepsiksen oireet ovat epäspesifiset. Sen vuoksi kaikilta huonokuntoisilta vastasyntyneiltä otetaan veriviljely ja aloitetaan suonensisäinen kahden mikrobilääkkeen antibioottihoito. Hoito voidaan yleensä lopettaa 48 tunnin kuluttua aloituksesta, mikäli infektion merkit väistyvät ja veriviljely on negatiivinen (7). Toisaalta turhaa antibioottien käyttöä tulisi välttää, sillä varhaisella antibioottialtistuksella voidaan häiritä mikrobiomin kehittymistä ja aiheuttaa antibioottiresistenssiä (8). Antibiootille resistenttejä kantoja voi myös kertyä suolistoon (9). Varhainen antibioottihoito on yhdistetty muun muassa allergioiden, ylipainon,

diabeteksen ja tulehduksellisen suolistosairauksien kehittymiseen myöhemmässä iässä (10). Pitkän aikavälin haittavaikutusten lisäksi antibiooteilla on myös mahdollisia välittömiä haittavaikutuksia. Näitä ovat esimerkiksi nekrotisoiva enterokoliitti ja invasiiviset sieni-infektiot (11).

Antibioottihoito vaikuttaa suoliston normaaliflooran kehittymiseen ja vastasyntyneenä saatujen antibioottihoitojen on tutkimuksissa todettu olevan yhteydessä suoliston mikrobien monimuotoisuuden vähenemiseen. Erityisesti laajakirjoisten antibioottien käyttö luo antibioottiresistenteille bakteereille suotuisat olosuhteet suolistossa ja vähentää kolonisaatioresistenssiä eli suoliston oman bakteerikannan kykyä estää ulkopuolisten bakteerien asettumista suolistoon (10). Hoidon aiheuttamat muutokset suoliston mikrobiomissa ovat pitkäaikaisia. Eräässä tutkimuksessa on todettu, että poikkeava suoliston bifidobakteerien määrä saattaa johtaa poikien pituuskasvun hidastumiseen kuuteen ikävuoteen saakka (12). Suomalaisessa tutkimuksessa huomattiin, että alle kuuden kuukauden iässä saatu antibioottihoito oli itsenäinen riskitekijä ylipainolle (korkea BMI) kahden vuoden iässä (13). Sekä vastasyntyneelle syntymän jälkeen että hänen äidilleen synnytyksen aikana annettu antibioottihoito on merkityksellinen sekä varhaisen infektion kliinisen kuvan ja hoidon kannalta että haittavaikutuksien kannalta. Täysiaikaisilla antibioottihoitoa saaneilla vastasyntyneillä on todettu suolistossa alhaisempia määriä anaerobi-bakteereja, kuten *Bacteroides* -suvun bakteereja. Näiden alhainen pitoisuus on yhdistetty kohonneeseen sairastumisriskiin tyyppin I diabetekseen, astmaan ja allergioihin (14).

Kun otetaan huomioon vastasyntyneen hoitamattomaan sepsikseen liittyvät riskit ja toisaalta antibioottihoitojen aiheuttamat haitat, antibiootihoidon aloittaminen juuri oikeille potilaille on suuri haaste kliinisessä työssä. Yhdysvalloissa kehitetyn EOS-riskilaskurin avulla voidaan arvioida varhaisen sepsiksen riskin todennäköisyyttä vastasyntyneellä (15). Laskuri on kehitetty ohjaamaan sepsisriskissä olevien vastasyntyneiden arviointia ja hoitoa. Riskilaskuri yhdistää kaksi ennustemallia, joista ensimmäinen malli perustuu äidin esitietojen pohjalta laskettuun vastasyntyneen ennakkotodennäköisyyteen saada varhainen sepsis. Riskin laskemiseen käytettyjä suureita ovat raskauden kesto (gestation age), äidin korkein lämpötila synnytyksen

aikana (highest maternal antepartum temperature), aika sikiökalvojen puhkeamisesta lapsen syntymään (ROM), äidin streptokokki B-kantajuus (maternal GBS status) ja synnytyksessä käytettyjen antibioottien tyyppi ja ajankohta (type of intrapartum antibiotics) (16). Toinen malli taas pohjautuu ennakkotodennäköisyyden ja vastasyntyneen oirekuvan yhdistelmään. Kliinisten oireiden perusteella vastasyntyneet jaetaan kolmeen ryhmään: kliinisesti sairas (clinical illness), equivocal (epäselvä) ja well appearing (hyvävointinen) (17). Suomalaisissa synnytysairaaloissa ei ole käytetty EOS-riskilaskurin kaltaista työkalua, vaan vastasyntyneen oirekuvaan perustuen on tehty kohdennettuja laboratoriotutkimuksia ja aloitettu infektiota epäiltäessä antibioottihoito. Suomessa antibioottihoitoa saa synnytysairaalasta riippuen 4–10 % kaikista vastasyntyneistä (18).

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Vastasyntyneen varhainen sepsis (Early onset sepsis, EOS)

Määritelmä ja yleisyys

Vastasyntyneen varhainen sepsis on vakava yleisinfektio. Varhaisessa sepsiksessä oireet alkavat 72 tunnin kuluessa syntymästä. Toisinaan kirjallisuudessa on käytetty kriteerinä myös alle 7 vuorokauden kuluessa alkanutta infektiota (1). Varhainen sepsis on huomattavasti yleisempi keskosilla kuin täysiaikaisilla vastasyntyneillä. Suomessa GBS:n aiheuttamia veriviljelypositiivisia sepsiksiä todettiin neljä kappaletta vuonna 2022 (19). Kliinisten eli veriviljelynegatiivisten sepsisten määrän on kuitenkin arvioitu olevan jopa kymmeniä kertoja suurempi (3). Maailmalla varhaisen sepsiksen insidenssi vaihtelee välillä 4–22/1000 elävänä syntynyttä kohden (20). Kehittyneissä maissa insidenssi on keskimäärin 0,49/1000 vastasyntynyttä kohden (vaihteluväli 0,18–1,45/1000) (21).

Taudinaiheuttajat

Streptococcus agalactiae eli B-ryhmän beetahemolyyttisen streptokokin (GBS) merkitys taudinaiheuttajana on vähentynyt raskaana olevien GBS-seulonnan sekä GBS-positiivisten äitien synnytyksenaikaisen antibiootihoidon ansiosta (22). Suomessa nykyään yleisimpiä aiheuttajamikrobeja ovat *Escherichia coli*, muut gramnegatiiviset sauvat, *Staphylococcus aureus*, enterokokit ja listeria. Joskus myös virukset, kuten Herpes simplex (HSV), enterovirukset, adenovirus ja sytomegalovirus (CMV) voivat aiheuttaa samankaltaisen taudinkuvan (3).

Patofysiologia ja riskitekijät

Vastasyntynyt saa tartunnan useimmiten äidin synnytyskanavasta joko synnytyksen aikana tai sikiökalvojen läpi jo ennen synnytystä. Yleisimmin infektio tarttuu keuhkojen kautta, kun lapsivesi infektoituu taudinaiheuttajalla ja leviää edelleen sikiön keuhkoihin. Mikäli äidillä on sepsis synnytyksen aikana, voi taudinaiheuttaja siirtyä sikiöön myös suoraan veriteitse istukan

kautta. Keuhkoissa mikrobi voi aiheuttaa pneumonian. Mikäli elimistön oma immuunipuolustus ei pysty rajaamaan taudinaiheuttajaa, se leviää vereen aiheuttaen septikemian (3). Proinflammatoristen sytokiinien tuotanto johtaa endoteelisolujen aktivoitumiseen, vasoaktiivisten aineiden tuotantoon ja edelleen verisuonten endoteelin dysfunktioon ja permeabiliteetin laskuun. Tästä seuraa hypotensio. Pahimmillaan kehittyy SIRS (systemic inflammatory response syndrome), jossa elimistön liiallinen tulehdusvaste johtaa sytokiini- ja kemokiinimyrskyn ja leukosyyttiaktivaation myötä useiden elinten vajaatoimintaan (23). Vastasyntyneiden ja erityisesti keskosena syntyneiden immuunipuolustuksen toiminta on vielä vaillinaista; IgM- ja IgA-vasta-aineiden määrä on matala ja komplementin aktivaatio sekä opsonisaatio toimivat puutteellisesti. Lisäksi synnynnäinen immuunipuolustus ei ole vielä kunnolla kehittynyt (1).

Varhaisen sepsiksen riskitekijöistä merkittävin on ennenaikaisuus. Ennen 37. raskausviikkoa syntyneillä riski on 10-kertainen täysiaikaisiin verrattuna ja alle 34-viikkoisilla riski on jopa 34-kertainen (3). Ennenaikaisten vastasyntyneiden keskuudessa varhaisen sepsiksen ilmaantuvuus on peräti 13–27/1000 elävänä syntynyttä. Myös kuolleisuus on tässä potilasjoukossa suurempi (24). Ennenaikaisuuden lisäksi pitkittynyt, yli 18 tuntia kestänyt lapsivedenmeno lisää varhaisen sepsiksen riskiä 26-kertaiseksi. Äidin GBS-kolonisaatio, sairastettu GBS-virtsatieinfektio, korioamniotiitti, aiemman lapsen GBS-infektio ja äidin synnytyksen aikainen kuume lisäävät riskiä noin kymmenkertaiseksi (3).

Oireet ja löydökset

Vastasyntyneen varhaisen sepsiksen taudinkuva on usein hyvin epämääräinen ja siksi se on usein vaikea diagnosoida. Sepsis tuleekin poissulkea jokaiselta huonokuntoiselta vastasyntyneeltä mikrobilääkesuojassa. Taudin oireet alkavat yleensä ensimmäisen elinvuorokauden kuluessa, varhaisen sepsiksen määritelmän mukaan kuitenkin enintään kolme vuorokautta syntymän jälkeen. Yleisimpiä ensioireita ovat takypnea (hengitystaajuus yli 60/min), lievä hengitysvaikeus, apneat ja syömisvaikeudet. Hoitamattomana tauti voi olla raju ja edetä hyvinkin nopeasti jopa kuolemaan (3). Taudin alkuvaiheessa ei yleensä tarjoudu selvää infektiofokusta, mutta myöhemmässä vaiheessa voi kehittyä sekundaarisia infektiofokuksia.

Yleisimmin infektiotfokus kehittyy aivokalvoin aiheuttaen meningiitti. Meningiitti todetaan 15–25 %:lla veriviljelypositiivisista tapauksista. Eräessä aineistossa, joka sisälsi 22 sepsistä sairastavaa vastasyntynyttä, viidellä vastasyntyneellä todettiin veriviljelypositiivinen bakteerimeningiitti (25). Infektiotfokus voi löytyä myös nivelestä, luusta tai pehmytkudoksesta (3).

Hoito

Varhaisen sepsiksen hoidoksi aloitetaan yleensä empiirinen suonensisäinen kahden mikrobilääkkeen yhdistelmä, johon tyypillisesti kuuluu penisilliini- ja aminoglykosidi-ryhmän antibiootit. Penisilliini kattaa tärkeimmät grampositiiviset ja aminoglykosidi gramnegatiiviset bakteerit (22). Bentsyylipenisilliini ja aminoglykosidi eivät kuitenkaan tehoa listeriaan, vaan sen kattamiseksi tulisi käyttää ampicilliinia penisilliinin sijaan (3). Veriviljelyvastauksen ja herkkyysmääritysten perusteella antibiootteja voidaan vaihtaa aiheuttajabakteeri. Veriviljelypositiivisen sepsiksen hoidon kesto on taudinkuvasta riippuen 10–14 vuorokautta. Mikäli varhaista sepsistä komplisoi meningiitti, aloitetaan laajakirjoinen antibioottikombinaatio lääkkeillä, jotka läpäisevät veriaivoesteen ja kattavat mahdolliset patogeenit. Yleisesti on käytetty ampicilliinin ja kefotaksiimin yhdistelmähoitoa, ja hoito kestää 14–21 vuorokautta riippuen taudinaiheuttajasta (3). Mikäli vastasyntyneen oireet väistyvät, veriviljelyvastaus on negatiivinen eikä laboratoriotutkimuksissa ilmaannu mitään infektiota viittaavaa, tulee antibioottihoito lopettaa mahdollisimman pian. Valtaosa veriviljelypositiivisista löydöksistä selviää 48 tunnin kuluessa (26). Näin vältetään ylimääräinen resurssien käyttö ja vähennetään antibioottihoidon aiheuttamia haittoja (3).

Varhaisen sepsiksen ehkäisy

On arvioitu, että joka viides suomalainen synnyttäjä on GBS-kantaja. Suomessa odottaville äideille tehdään GBS-seulonta neuvolassa raskausviikoilla 35–37. Tätä aikaisemmin otettu näyte ei anna luotettavaa kuvaa mahdollisesta kolonisaatiosta synnytyshetkellä. Bakteeriviljelynäyte otetaan emättimen ja peräaukon suulta vanupuikolla. Uuden PCR-menetelmän ansioista GBS:ää voidaan seuloa myös vieritestillä synnytyssalissa, ja osassa

synnytyssairaaloista on siirretty neuvolassa otettavasta viljelystä vieritestaukseen synnytyssairaalassa (24).

Seulontapositiivisille äideille annetaan antibioottiprofylaksia, joka aloitetaan viimeistään neljä tuntia ennen synnytystä. Tämä antaa riittävän suojan GBS:n aiheuttamaa varhaista sepsistä vastaan. Alle neljä tuntia ennen synnytystä aloitettu antibiootti ei ole yhtä tehokas (27). Mikäli synnytys on jo käynnissä, tulee antibioottihoito silti aloittaa, sillä myös alle neljän tunnin antibioottihoito antaa hieman suojaa taudilta. Antibioottihoitoa jatketaan synnytyksen ajan (28). Ensisijainen vaihtoehto on G-penisilliini, jota annostellaan neljän tunnin välein koko synnytyksen ajan. Penisilliiniallergisille annetaan kefuroksiimia tai klindamysiiniä (3).

Tutkimukset

Varhaisen sepsiksen diagnostiikan kulmakivi on veriviljely. Näyte otetaan lasten aerobipulloon ja verimäärän on oltava vähintään yksi millilitra (29). Veriviljely on luotettava vain, mikäli äiti ei ole saanut synnytyksen aikaista mikrobiprofylaksiaa. Lisäksi keuhkokuva otetaan ainakin kaikilta hengitystieoireisilta. Radiologisesti ei voida kuitenkaan luotettavasti erottaa, onko kyse sepsikseen liittyvästä pneumoniasta, täysiaikaisen ohimenevästä hengitysvaikeudesta vai ennenaikaisen lapsen keuhkojen epäkypsydestä johtuvasta hengitysvaikeudesta (RDS). Meningiitin poissulkemiseksi otetaan herkästi selkäydinnestenäyte. Tämä tulisi ottaa aina, jos veriviljely on positiivinen tai lapsella on vakavat yleisoireet. Nukleiinihappo-osoitusmenetelmiä käyttäen voidaan selkäydinnesteestä tai muista näytteistä tunnistaa aiheuttaja, vaikka antibiootti olisi jo aloitettu (3).

Sepsistä ei ole mahdollista sulkea pois luotettavasti millään laboratoriokokeella. Valkosolujen erittelylaskennassa nähdään granulosityttien nuoruusmuotojen ylimäärä (yli 20 % granulosityttien kokonaismäärästä) jo varhaisessa vaiheessa. Leuko- ja neutropenia voivat ilmaantua myöhemmin. CRP voi olla taudin alkuvaiheessa normaali, sillä se saavuttaa huippuarvonsa vasta 36–48 tuntia oireiden alkamisen jälkeen (3). CRP on käytetyin biomarkkeri vastasyntyneen varhaisen sepsiksen diagnostiikassa (30). Sillä on kuitenkin huono positiivinen ennustearvo (31). CRP:n nousu voi johtua myös muista syistä kuin bakteeri-infektiosta;

traumasta, iskeemisestä vauriosta, mekoniumaspiraatiosta tai hemolysista (30). CRP-pitoisuus nousee usein spontaanisti noin kolmen vuorokauden ajan syntymän jälkeen. Infektion poissulkudiagnostiikassa CRP on kuitenkin käyttökelpoinen markkeri: vuorokauden iässä määritetyn normaalin CRP:n negatiivinen ennustearvo on jopa 99 % (31).

Toisin kuin aikuisten sepsistapauksissa, prokalsitoniinin (PCT) käyttökelpoisuutta vastasyntyneen sepsiksen markkerina heikentää se, että PCT on fysiologisesti koholla syntymän jälkeen. PCT:n pitoisuus nousee myös hypoksemiassa, kallonsisäisessä vuodossa ja verenkierron häiriöissä (32). Myös monia muita biomarkkereita on tutkittu. Neutrofiilien ilmentämä CD11b on sensitiivinen markkeri sepsikselle. Sen määrä nousee nopeasti, kun neutrofiilit kohtaavat bakteereita tai endotoksiineja (33). Interleukiini-6 (IL-6) saavuttaa huippunsa noin kuusi tuntia bakteremian alusta. Kohonneita arvoja voidaan todeta jo ennen kuin sepsistä havaitaan kliinisesti. IL-6 on sensitiivinen, mutta ei spesifinen ja toimii paremmin keskosilla kuin täysiaikaisilla. Tuoreen meta-analyysin perusteella sensitiivisyys vaihtelee välillä 42,1–100 % ja spesifisyys välillä 43–100 % (34). Presepsiinin (P-SEP) on todettu olevan sensitiivisempi ja spesifisempi merkkiaine kuin PCT tai CRP. Se voidaan määrittää muustakin eritteestä kuin verestä, kuten virtsasta tai syljestä. Merkkiaine on peräisin monosyyttien, makrofagien ja neutrofiilien ilmentämästä solukalvon glykoproteiinista. P-SEPin määritysmenetelmät ja viiterajat ovat kuitenkin vielä hyvin heterogeenisiä, joten tämän osalta vaaditaan vielä lisää tutkimuksia (35).

2.2 EOS-riskilaskuri

Kuten edellä todettiin, nykyisten hoitokäytäntöjen mukaisesti antibioottihoito aloitetaan herkästi infektiioireiselle vastasyntyneelle, sillä hoitamattomalla sepsiksellä on pahimmillaan vakavia seuraamuksia. Toisaalta turhaa antibioottien käyttöä tulisi välttää. Oireisten vastasyntyneiden osalta päätöksenteko tutkimusten, antibioottien aloituksen ja tehohoidon suhteen on helpompaa. Sepsiksestä kärsivä vastasyntynyt voi kuitenkin olla oireeton tai oireet voivat olla epämääräisiä (8,36). Päätöksentekoa helpottamaan yhdysvaltalaisen Kaiser Permanente-tutkimuskeskuksen tutkijat kehittivät kaksi ennustemallia varhaisesta sepsiksestä (37).

Ensimmäinen malli ilmentää vastasyntyneen etukäteistodennäköisyyttä saada varhainen sepsis syntymähetkellä tiedossa olevien riskitekijöiden perusteella. Mallia varten tehtiin upotettu tapaus-verrokkitutkimus ja kerättiin aineisto, joka koostui 608 104:sta yli 34 raskausviikolla tai myöhemmin syntyneestä lapsesta. Heistä yhteensä 350:lla oli veriviljelyllä varmennettu sepsis. Verrokkiaineistoksi poimittiin kolme kontrollitapausta jokaista varmennettua sepsistapausta kohden (yhteensä 1063 lasta), ja heidät kaltaistettiin sepsistapauksiin huomioimalla syntymävuosi, synnytyssairaala sekä ennalta määritellyt poissulkukriteerit. Tutkimuksessa hyödynnettiin bayesilaista lähestymistapaa ja se perustui varhaisen sepsiksen ennakkotodennäköisyyteen tutkimusaineistossa. Tähän yhdistettiin synnytyksen aikana tiedossa olevat äidin riskitekijät ja näiden perusteella luotiin monitekijäinen ennustemalli (16).

Tärkeimmät yksittäiset infektiota ennustavat tekijät olivat joko lyhyt tai pitkä raskauden kesto (ennenaikaisuus tai yliaikaisuus), pitkä aika lapsiveden menosta, äidin kuume ja epiduraalipuudutuksen käyttö. Äidin GBS-status ei merkittävästi vaikuttanut lapsen infektioriskiin. Sen sijaan synnytystä edeltävä antibioottiprofylaksia vähensi riskiä. Laajakirjoista antibioottia saaneiden äitien lapsilla riski oli suurempi kuin GBS-spesifisiä antibiootteja saaneiden äitien lapsilla, mutta mikä tahansa antibiootti annettuna vähintään neljä tuntia ennen synnytystä pienensi riskiä verrattuna niihin, jotka eivät saaneet antibioottia lainkaan. Myös raskauden kestolla on merkitystä, sillä riski pieneni viikolta 34 raskausviikkoon 40 mennessä, ja nousi jälleen 40 viikon jälkeen. EOS-riski suureni lineaarisesti äidin lämpötilan kohotessa 37,5:stä 38 asteeseen ja siitä ylöspäin. Mitä pidempi aika oli kulunut lapsiveden menosta, sitä isommaksi EOS-riski muodostui. Monimuuttuja-analysissä epiduraalipuudutuksen käyttö ei osoittautunut merkittäväksi ennustetekijäksi, ja se jätettiin lopullisesta mallista pois. Tärkeimmiksi sepsisriskin ennustetekijöiksi osoittautuivat äidin korkein synnytyksen aikainen lämpötila (highest maternal antepartum temperature) sekä raskauden kesto (gestation age). Muut muuttujat lopullisessa mallissa ovat aika sikiökalvojen puhkeamisesta lapsen syntymään (ROM), GBS-kantajuus (maternal GBS status) ja synnytyksessä käytettyjen (intrapartum) antibioottien antoaika ja tyyppi (type of intrapartum antibiotics) (16).

Syntymähetkellä tiedossa olevien malliin valikoituneiden riskitekijöiden perusteella laskettuna vastasyntyneen varhaisen sepsiksen ennakkoriski luokiteltiin kolmeen eri suuruusluokkaan: $<0,65$ tapausta/1000 elävänä syntynyttä kohden, $0,65-1,54/1000$ ja $\geq 1,54$ tapausta /1000. Tämä laskennallinen ennakkoriski yhdistettiin kliiniseen arvioon vastasyntyneen voinnista ensimmäisten 12 elintunnin aikana. Näin saatiin laskettua posteriorinen varhaisen sepsiksen riski. Vastasyntyneet jaettiin kliinisen oirekuvan perusteella kolmeen ryhmään: kliinisesti sairaat (clinical illness), tarkkailtavat (equivocal presentation) ja hyvinvoivat (well appearing) ja kaikille ryhmille laskettiin uskottavuusosamäärät. Yhdistämällä varhaisen sepsiksen ennakkotodennäköisyyteen tieto vastasyntyneen kliinisestä voinnista on mahdollista laskea uusi jälkitodennäköisyys (posterior probability, PP). Sen perusteella hoitavien lääkäreiden oli mahdollista sijoittaa vastasyntynyt johonkin seuraavista kolmesta hoitoluokasta: antibioottihoidon aloitus empiirisesti (suurin sepsisriski), tehostettu seuranta (keskimääräinen riski) ja tavanomainen seuranta (pieni sepsisriski). Tutkimuksen keskeinen tavoite oli kehittää selvä strategia vastasyntyneiden hoidon ohjaamiseksi. Ennakkoriskin ja kliinisen ilmiön perusteella tehty johtopäätös suositellusta hoidosta on suomennettu kuvaan 1 (17).

Kliininen ilmiasu	Arvioitu sepsisriski syntymähetkellä perustuen äidin riskitekijöihin		
	< 0.65/1000 vastasyntynyttä	0.65–1.54/1000 vastasyntynyttä	≥ 1.54/1000 vastasyntynyttä
Hyvinvoivat	JATKUVA TARKKAILU 85 % vastasyntyneistä (NNT=9,370)	TARKKAILE JA ARVIOI 11 % vastasyntyneistä (NNT=823)	HOIDA EMPIIRISESTI 4 % vastasyntyneistä (NNT=118)
Tarkkailtavat	TARKKAILE JA ARVIOI 11 % vastasyntyneistä (NNT=823)		
Kliinisesti sairaat			

Kuva 1. Sepsiksen ennakkoriskin ja kliinisen ilmiasun perusteella suositeltu hoito. Käännetty suomen kielelle, alkuperäinen lähde (17).

Riskin laskemisen helpottamiseksi aiemmin esitettyjen mallien perusteella Kaiser Permanenten tutkijat loivat internetpohjaisen EOS-riskilaskurin. Se julkaistiin internetissä kaikkien saatavavana joulukuussa 2012. Laskurin keskeisenä tavoitteena on vähentää empiiristä antibioottien käyttöä ja sen avulla voidaan laskea varhaisen sepsiksen riski raskausviikolla 34 tai sen jälkeen syntyvälle lapselle (38). Laskuri löytyy osoitteesta <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org> (15). Laskurin käyttämä tämänhetkinen vastasyntyneiden kliininen luokitus löytyy suomennettuna kuvasta 2.

<p>Kliinisesti sairaat (clinical illness)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Jatkuva invasiivisen tai noninvasiivisen hengitystuen tarve 2) Hemodynaaminen epävakaas ja vasoaktiivisten lääkkeiden tarve 3) Syntymäasfyksia ja hypoksis-iskeeminen enkefalopatia <ul style="list-style-type: none"> • kohtausoireet • 5 minuutin Apgar-pisteet < 5 4) Lisähapen tarve yli 2 tunnin iässä happisaturaation ylläpitämiseksi yli 90 %:ssa
<p>Tarkkailtavat (equivocal presentation)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Fysiologinen poikkeavuus ≥ 4 tunnin ajan <ul style="list-style-type: none"> • Takykardia (syke ≥ 160) • Takypnea (hengitystiheys ≥ 60) • Lämpötila $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tai $< 36.4^{\circ}\text{C}$ • Hengitysvaikeus 2) Kaksi tai enemmän fysiologista poikkeavuutta, jotka kestävät ≥ 2 tuntia <ul style="list-style-type: none"> • Takykardia (syke ≥ 160) • Takypnea (hengitystiheys ≥ 60) • Lämpötila $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tai $< 36.4^{\circ}\text{C}$ • Hengitysvaikeus <p>Huomaa: poikkeavuus voi olla ajoittaista</p>
<p>Hyvinvoivat (well appearing)</p>	<p>Ei yllä kuvattuja fysiologisia poikkeavuuksia</p>

Kuva 3. Tämänhetkisen internetistä löytyvän EOS-riskilaskurin sisältämä vastasyntyneen kliininen luokittelu. Käännetty suomen kielelle, alkuperäinen lähde: (15).

Laskurin käyttöönotto Yhdysvalloissa Kaiser Permanente Northern California Hospitalissa vähensi antibioottien käyttöön ensimmäisten 24 tunnin aikana lähes puoleen (5,0 %:sta 2,6 %:een) (37). EOS-riskilaskuria koskevia tutkimuksia on tehty myös ympäri maailmaa. Yhteensä 13 tutkimusta käsittävässä vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä osoitettiin, että EOS-riskilaskurin avulla antibioottien käyttö väheni 56 %. Laskurin käytön vaarana on pidetty sitä, että varhaisia sepsisiä jää diagnosoimatta, ja antibiootin aloituksen viivästymistä. Meta-analyysiin sisällytetyissä tutkimuksissa EOS-laskuria käytettäessä havaitsematta jäi 5/18 (28 %) sepsistä ja aiemmilla hoitokäytännöillä 8/28 (29 %) sepsistä. EOS-riskilaskurin käyttöönoton ei osoitettu lisäävän varhaisen sepsiksen ilmaantuvuutta, kuolleisuutta tai tehohoitoon joutumisen riskiä. Mukana oli sekä retrospektiivisiä että prospektiivisiä tutkimuksia ja 10/13 tutkimuksesta oli toteutettu Yhdysvalloissa. On hyvä muistaa, että maiden väliset hoitokäytännöt voivat erota merkittävästikin toisistaan. Yhdysvalloissa keskimäärin 5 % vastasyntyneistä saa empiiristä antibioottihoitoa, kun taas Euroopassa vaihteluväli on 2.3–7.9 %. EOS-laskurin käyttöönotto siis todennäköisemmin aiheuttaa merkittävämmän laskun antibioottien käytössä niissä maissa, joissa aiempien hoitokäytäntöjen mukaisesti käytetään enemmän empiirisiä antibioottihoitoja suhteessa todettuihin varhaisiin sepsistapauksiin (39).

Laskurin soveltuvuutta on tutkittu myös useissa Euroopan maissa. Esimerkiksi hollantilaisessa vuonna 2018 tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan laskurin käyttökelpoisuutta Yhdysvaltojen ulkopuolella. Tutkimuksessa oli mukana retrospektiivinen kontrolliryhmä ja prospektiivinen ryhmä, joilla EOS-laskuria käytettiin reaaliaikaisesti syntymän jälkeen. Empiirinen antibioottien käyttö väheni laskurin käyttöönoton jälkeen 4,8:sta 2,7 %:iin eli kokonaisuudessaan 44 %. Tutkimuksessa ei havaittu laskurin käyttöönoton aiheuttavan antibiootihoidon viivästymisiä tai sen keston pidentymistä. Laskurin suositusta noudatettiin 91 %:ssa tapauksista (40). Tuoreessa vuonna 2022 julkaistussa israelilaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa EOS-laskurin käyttöönotto vähensi antibioottien käyttöä puoleen aiemmasta lisäämättä kuitenkaan varhaisen sepsiksen ilmaantuvuutta (41).

2.3 Suomalainen hoitokäytäntö

Suomalaisissa synnytyssairaaloissa varhaisen sepsiksen diagnostiikka pohjautuu tiedossa oleviin infektion riskitekijöihin, CRP-tutkimukseen sekä vastasyntyneen kliiniseen kuvaan (42). Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vastasyntyneeltä tutkitaan CRP, jos hänellä on infektioon viittaavia oireita tai löydöksiä. Infektion riskitekijät huomioidaan kliinisessä päätöksenteossa, mutta CRP:tä ei tutkita ainoastaan niiden perusteella. Jos lapsi on lieväoireinen ja CRP ei ole merkittävästi koholla (alle 30 mg/l), CRP kontrolloidaan 12 tunnin kuluttua. Jos CRP kohoaa merkittävästi oirekuvasta riippumatta, otetaan veriviljely sekä tarvittaessa aivoselkäydinnestenäyte ja aloitetaan antibioottihoito. Infektoriskitekijät huomioidaan antibiootin aloituspäätöstä tehdessä. Jos lapsi on selvästi sairas ja infektiota ei voida poissulkea, otetaan veriviljely ja aloitetaan antibioottihoito CRP-tasosta riippumatta. Veriviljely otetaan niiltä vastasyntyneiltä, joille aloitetaan suonensisäinen antibioottihoito. Viimeistään silloin, jos veriviljely osoittautuu positiiviseksi, otetaan myös aivoselkäydinnestenäyte.

Infektioon viittaavia oireita ovat esimerkiksi takykardia, bradykardia, takypnea, lisähapen tarve, hengitystauot eli apneat, matala verenpaine, huono ääreisverenkierto, hypotermia tai hypertermia, yliärtyvyys, syömisvaikeus, velttous, keltaisuus ja neurologiset kohtaukset. Antibioottihoito toteutetaan vastasyntyneiden teho-osastolla. Mikäli seurannassa veriviljelyssä ei ole 48 tunnin kohdalla kasvua, CRP on normaalistunut ja infektioon sopiva oire väistynyt, antibiootti lopetetaan heti kun mahdollista. Mikäli veriviljely jää negatiiviseksi ja lapsen infektiioireet ovat olleet alussa enintään lievät, lapsi toipuu nopeasti tai CRP-pitoisuus normaalistuu nopeasti, on antibioottihoidon kesto tyypillisesti 5–7 vuorokautta. Vakavammissa tapauksissa ja mikäli veri-, likvor- tai virtsaviiljely on positiivinen, antibioottihoidon kesto on 8–14 vuorokautta. Tarvittaessa CRP-pitoisuus kontrolloidaan vielä antibioottihoidon lopettamisen jälkeen 2–3 vuorokauden loputtua (43).

3 Tavoitteet

Tutkimuksessa tarkasteltiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) kolmen vuoden aikana (1.1.2017-31.2019) raskausviikolla 35+0 tai sen jälkeen syntyneitä lapsia.

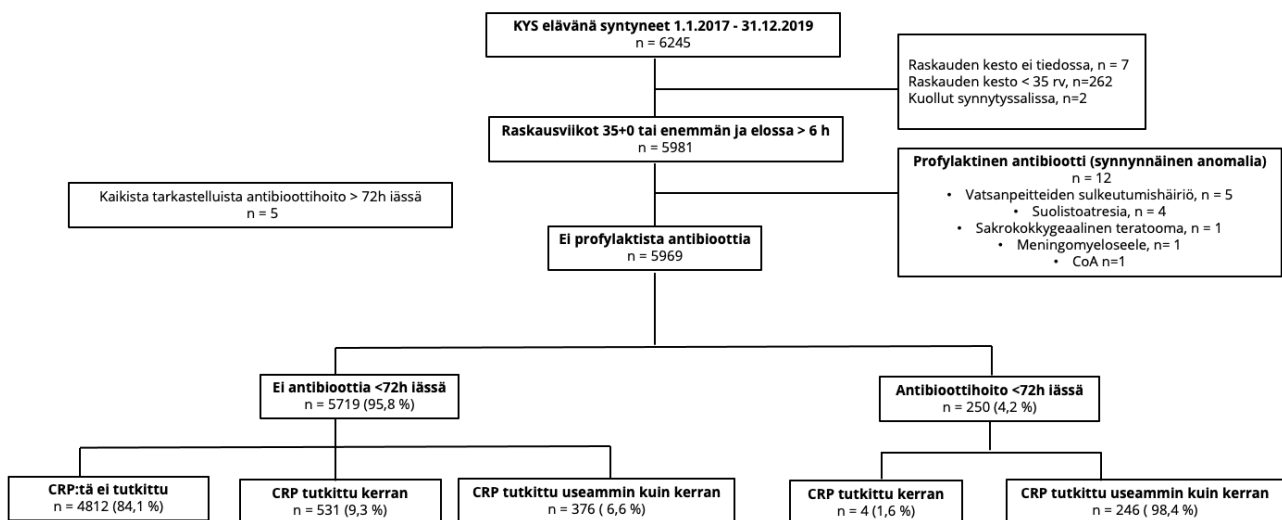
Retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli

1. Kuvata varhaisen sepsiksen diagnostiikkaa ja antibioottihoidon kulkua.
2. Selvittää, miten EOS-riskilaskurin avulla määritetty varhaisen sepsiksen ennakkoriski on yhteydessä vastasyntyneiden antibioottialtistukseen ja infektiodiagnooseihin.

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Aineisto

Tutkimuksessa tarkasteltiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) kolmen vuoden aikana (1.1.2017-31.12.2019) 35+0 raskausviikolla tai sen jälkeen syntyneitä lapsia. Aineiston valinta on esitetty kaaviona kuvassa 3. Tuona aikana KYSissä syntyi elävänä 6245 lasta. Seitsemän vastasyntyneen kohdalla äidin raskauden kesto ei ollut tiedossa, joten heidät rajattiin tutkimusaineiston ulkopuolelle. Tutkimusaineistosta rajattiin vielä pois kaikki ennen 35 raskausviikkoa syntyneet (n=255) ja alle 6 tunnin iässä kuolleet (n=2). Lisäksi poistettiin synnynnäisten anomalioiden vuoksi profylaktista antibioottia saaneet vastasyntyneet (n=12). Lopullinen aineisto koostui siis 5969 vastasyntyneestä. Monikkoraskauksia oli 79 kappaletta ja lopulliseen aineistoon kuului yhteensä 5889 äitiä.



Kuva 3. Aineiston valinta

4.2 Menetelmät ja analysointi

Vastasyntyneen infektioriskiiin vaikuttavat taustatekijät kerättiin KYSin synnytystietojärjestelmä Haikarasta sekä äidin sairausketomuksesta. Kaiser Permanente-tutkimuskeskuksen EOS-

laskuria varten kerättiin tiedot raskauden kestosta, äidin korkeimmasta lämpötilasta synnytyksen aikana, lapsiveden menon ajankohdasta, äidin GBS-kantajuudesta ja synnytyksen aikaisesta antibiootista ja sen ajoituksesta. Lisäksi synnytyksen aikaisia lämpötiloja haettiin partogrammittekstistä sekä manuaalisesti potilasteksteistä. Synnytyksen aikainen lämpötilamerkintä puuttui 2995 äidiltä (50,9 %). Näiden äitien lämpötila oletettiin normaaliksi, joten heille imputoitiin 36,2°C lämpötila, joka oli normaalilämpöjen keskiarvo. Äitien synnytyksenaikaiset antibiootit koodattiin EOS-riskilaskurin vaihtoehtojen mukaisesti: laajakirjoinen yli neljä tuntia ennen synnytystä saatu antibiootti, laajakirjoinen 2–3,9 tuntia ennen synnytystä saatu antibiootti, GBS-spesifinen antibiootti yli kaksi tuntia ennen syntymää ja ei antibiootteja tai antibioottihoidon aloitus alle kaksi tuntia ennen syntymää.

Vastasyntyneitä koskevat taustatiedot sekä tehdyt tutkimukset ja hoitotoimet poimittiin Haikara-synnytystietojärjestelmästä, Uranus-potilastietojärjestelmästä sekä laboratorio-tietojärjestelmästä. Laboratoriotietojärjestelmästä poimittiin CRP-tutkimuksien määrä, teko aika ja tulos sekä veriviljelytutkimusten teko ja tulos. Lisäksi vastasyntyneen hoito vastasyntyneiden teho-osastolla ja antibioottihoidon aloitus ja kesto selvitettiin.

Vastasyntyneen varhaisen sepsiksen ennakkoriski laskettiin Kaiser Permanente - tutkimusryhmän kehittämän EOS-riskilaskurin avulla kaikille vastasyntyneille liitteessä 1 esitetyn kaavan mukaan. Paikallisena varhaisen sepsiksen insidenssinä kaavassa käytettiin lukua 0,3/1000 elävänä syntyneitä kohden. Luku saatiin KYSissä vuosina 2012-2019 havaittujen veriviljelypositiivisten infektioiden (n=4) pohjalta. Kaavaan syötettiin lisäksi raskauden kesto, lapsivedenmenon kesto ennen vauvan syntymää, tieto äidin saamasta antibioottihoidosta, äidin korkein synnytyksenaikainen lämpötila ja äidin GBS-kantajuus.

Vastasyntyneet jaettiin tarkastelua varten kahteen ryhmään: alle kolmen vuorokauden iässä antibioottihoitoa saaneiden ryhmään ja niihin, jotka eivät saaneet antibioottia (Kuva 3). Raskauteen ja äitiin sekä vastasyntyneeseen liittyviä infektiolle mahdollisesti altistavia tekijöitä, EOS-ennakkoriskiä sekä tutkimuksia ja hoitoa verrattiin näissä ryhmissä.

Jatkuville muuttujille laskettiin keskiarvot ja keskihajonnat tai mediaanit. Lisäksi mikäli jakauma ei ollut normaalijakautunut, laskettiin myös vaihteluvälit. Ryhmien vertailuun käytettiin jakauman mukaan Studentin t-testiä tai nonparametrasta Mann-Whitney U-testiä. Luokkamuuttujille laskettiin lukumäärät sekä prosenttiosuudet ja niiden välisen tilastollisen merkitsevyyden vertailuun käytettiin χ^2 -testiä. Tilastolliset vertailut tehtiin SPSS-ohjelman (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) versiota 27 käyttäen.

Kyseessä oli retrospektiivinen rekisteritutkimus eikä potilaisiin otettu yhteyttä. Suostumusta ei tarvittu. Tutkimuslupa saatiin KYSin johtajaylilääkäriltä (tutkimusnumero 5402518).

5 Tulokset

5.1 Äidit ja EOS-laskurin mukainen ennakkoriski

Tarkasteltavia äitejä oli kaikkiaan 5889. Heistä 79 äitiä sai kaksoset (taulukko 1). Äitien keskimääräinen ikä oli 29,9 vuotta (SD 5,2 vuotta, vaihteluväli 15–53 vuotta). BMI:n keskiarvo ennen raskautta oli 25,4 (SD 5,4, vaihteluväli 15,8–63,5). Äideistä normaali- tai alipainoisia oli 3300 (55,3 %) eli heidän BMI oli alle 25 kg/m². Ylipainoisia (BMI ≥ 25 kg/m²) ennen raskautta oli 2408 äitiä (40,4 %). Alle puolet äideistä eli 2437 (40,8 %) oli ensisynnyttäjiä. Yhteensä 238 (4 %) äitiä tupakoi raskauden aikana, 1095 (18,6 %) oli lopettanut ennen raskautta ja 4308 (73,1 %) äitiä ei tupakoinut lainkaan. Äideistä 1403 (23,8 %) oli GBS-kantajia ja tieto GBS-kantajuudesta puuttui 126 (2,1 %) äidiltä.

Kaikkiaan 1228 äitiä (20,9 %) sai synnytyksen aikana GBS-spesifistä antibioottia yli kaksi tuntia ennen lapsen syntymää. 85:lle (1,4 %) annettiin laajakirjoista antibioottia 2–3,9 tuntia ennen ja 286:lle (4,9 %) yli 4 tuntia ennen lapsen syntymää. Yhteensä 4290 äitiä (72,8 %) ei saanut antibioottia lainkaan tai se annettiin alle kaksi tuntia ennen lapsen syntymää. Äidin korkein synnytyksenaikainen lämpötila oli keskimäärin 36,5°C (vaihteluväli 35,0–39,9°C). Lapsivedenmeno tapahtui useimmin 3,7 tuntia (mediaani) ennen syntymää (vaihteluväli 0–745 tuntia). EOS-riskilaskurin perusteella laskettu varhaisen sepsiksen ennakkoriskin mediaani oli koko ryhmässä 0,040/1000 vastasyntyntä kohden (vaihteluväli 0,004–10,2/1000 vastasyntyntä).

TAULUKKO 1. Äitien taustatiedot.

	Kaikki äidit n = 5889	Lapsen antibiootti < 72 h n = 5969		
		Kyllä n = 250 (4,2 %)	Ei n = 5719 (95,8 %)	P-arvo^a
Äidin ikä (v)				0,573
Keskiarvo (SD)	29,9 (5,2)	29,7 (5,9)	29,9 (5,3)	
Vaihteluväli	15-53	18-43	15-53	
BMI ennen raskautta (kg/m²) (n = 5648)				0,002
Keskiarvo (SD)	25,4 (5,4)	26,7 (6,6)	25,4 (5,4)	
Vaihteluväli	15,8-63,5	17,8-53,4	15,8-63,5	
BMI-luokitus (kg/m²) (n/%)				0,012
Alipaino (alle 18,5)	130/2,2	5/2,0	125/2,2	
Normaali (18,5–24,9)	3170/53,1	115/46,0	3055/53,4	
Ylipaino (25,0–29,9)	1402/23,5	68/27,2	1334/23,3	
Lihavuus (BMI ≥ 30,0)	1006/16,9	57/22,8	949/16,6	
Ei tiedossa	241/4,4	5/2,0	256/4,5	
Aiempiä synnytyksiä (n/%)				< 0,001
Ei	2437/40,8	138/55,2	2299/40,2	
Tupakointi (n/%)				< 0,001
Ei	4308/73,1	154/61,6	4210/73,6	
Lopettanut tupakoinnin	1095/18,6	80/32,0	1035/18,1	
Kyllä	238/4,0	10/4,0	230/4,0	
Ei tiedossa	248/4,2	6/2,4	244/4,3	
Monikkoraskaus/lapsi (n/%) (n = 5889)	79/1,3	3/1,2	156/2,7	0,142
Äidin antenataalisteroidi (n/%)				0,370
Kyllä	61/1,0	5/2,0	66/1,1	
Tieto puuttuu	43/0,7	1/0,4	42/0,7	
Äidin GBS-kantajuus (n/%)				0,510
Kyllä	1403/23,8	63/25,2	1356/23,7	
Tieto puuttuu	126/2,1	3/1,2	126/2,2	
Äidin korkein lämpötila				< 0,001

synnytyksen aikana				
Keskiarvo (SD)	36,5 (0,5)	36,8 (0,9)	36,5 (0,5)	
Vaihteluväli	35,00-39,9	35,8-39,9	35,0-39,8	
Äidin antibiootti (n/%) (n = 5889)				< 0,001
Ei antibioottia tai anto <2 h				
GBS-antibiootti > 2 h	4290/72,8	138/55,2	4213/73,7	
Laajakirjoinen antibiootti 2–3,9 h*	1228/20,9	59/23,6	1181/20,7	
Laajakirjoinen antibiootti ≥ 4h*	85/1,4	14/5,6	71/1,2	
*ennen lapsen syntymää	286/4,9	39/15,6	254/4,4	
Lapsiveden meno ennen syntymää (h)				< 0,001
Mediaani	3,7	6,5	3,6	
Vaihteluväli	0-745	0-204	0-745	
Synnytystapa (n/%) (n = 5969)				< 0,001
Alatiesynnytys	5273/88,3	199/79,8	5074/88,7	
Suunniteltu sektio	331/5,5	5/2,0	326/5,7	
Kiireellinen tai hätäsektio	365/6,1	46/18,4	319/5,6	
Raskauden kesto viikkoina (n = 5969)				0,043
Keskiarvo (SD)	39,7 (1,4)	39,9 (1,6)	39,7 (1,4)	
Vaihteluväli	35,0- 42,4	35,0-42,4	35,0-42,4	
Sepsiksen ennakkoriski ^b				< 0,001
Mediaani	0,040	0,087	0,040	
Vaihteluväli	0,004-10,179	0,008-4,305	0,004-10,179	

^aJatkuvien normaalijakautuneiden muuttujien ryhmien välisessä vertailussa käytettiin Studentin t-testiä, muutoin Mann-Whitney U-testiä ja luokkamuuuttujen vertailussa Chin neliötestiä.

^bSepsiksen ennakkoriski (38): Huomioitu raskauden kesto, äidin antibiootti synnytyksessä, GBS-kantajuus, äidin korkein lämpötila synnytyksen aikana, lapsiveden menon kesto.

5.2 Äitiin liittyvien tekijöiden vertailu vastasyntyneen antibioottihoitoryhmissä

Kaikista tarkastelluista vastasyntyneistä antibioottihoito aloitettiin alle kolmen vuorokauden iässä 250:lle (4,2 %). Äidin BMI oli merkitsevästi korkeampi antibioottihoitoa saaneiden vastasyntyneiden ryhmässä verrattuna niihin, jotka eivät saaneet antibioottia (26,7 vs. 25,4 P-arvo 0,002, Studentin t-testi). EOS-laskurin avulla laskettu ennakkoriski oli merkitsevästi

suurempi niillä vastasyntyneillä, joka saivat antibioottihoitoa verrattuna niihin, jotka eivät saaneet antibioottia. EOS-laskurin avulla lasketun sepsiksen ennakkoriskin mediaani vastasyntyneillä, jotka saivat antibioottihoitoa < 72 tunnin iässä oli 0.087 (vaihteluväli 0,008-4,305) ja niillä, jotka eivät saaneet 0,040 (vaihteluväli 0,004-10,179) (P-arvo < 0,001, Mann-Whitney U-testi) (Taulukko 1).

Varhaisen sepsiksen ennakkoriski luokiteltiin Kaiser Permanente -työryhmän mukaisesti raja-arvon 0.65/1000 vastasyntyntä kohden mukaan normaaliin tai koholla olevaan (kuva 1). EOS-ennakkoriski koholla ($\geq 0.65/1000$) yhteensä 171 vastasyntyneellä, mutta heistä vain 30 (17,5 %) tarvitsi antibioottihoidon. Kaikista antibioottia saaneista 250 vastasyntyneestä EOS-ennakkoriski oli koholla vain 30:llä (12 %), ja 220:lla antibioottia saaneella vastasyntyneellä oli taas matala ennakkoriski ($<0.65/1000$). Toisaalta antibioottia ei saanut 141 (82,5 %) vastasyntyneistä, joilla ennakkoriski oli suurentunut. Koholla olevan ennakkoriskin sensitiivisyys oli vain 12.0 %; ennakkoriski oli koholla vain 12 %:lla antibioottia alle 72 tunnin iässä tarvitsevista. Toisaalta EOS-ennakkoriskin spesifisyys oli 97,5 %, eli ennakkoriski oli matala 97,5 %:lla niistä, jotka eivät tarvinneet antibioottia. Koholla olevan EOS-ennakkoriskin ($\geq 0,65/1000$) ennustearvo antibioottihoidon tarpeen suhteen (positiivinen ennustearvo) oli aineistossamme vain 17,5 %. Jos taas riski oli matala ($<0.65/1000$, negatiivinen ennustearvo), 96,2 % ei tarvinnut antibioottihoitoa (Taulukko 2).

TAULUKKO 2. EOS-riskilaskurin avulla laskettu ennakkoriski ja antibiootin aloitus.

	Antibiootti < 72 h	Ei antibioottia	Kaikki
EOS-ennakkoriski $\geq 0,65/1000$	30 / 17,5 %	141 / 8,5 %	171 / 100 %
EOS-Ennakkoriski < 0,65/1000	220 / 3,8 %	5578 / 96,2 %	5798 / 100 %
Kaikki	250	5719	5969

5.3 Vastasyntyneiden taustatiedot

Vastasyntyneitä koskevat tiedot on esitetty taulukossa 3. Vastasyntyneistä 2996 oli poikia (50,2 %) ja 2973 tyttöjä (49,8 %). Keskimääräinen raskauden kesto oli 39,7 viikkoa (vaihteluväli 35–42,4 viikkoa). Synnytyksistä 5273 (88,3 %) oli alatiesynnytyksiä ja 696 (11,6 %) sektioita.

Sektioista 331 (5,5 %) oli suunniteltuja ja 365 (6,1 %) hätäsektioita tai kiireellisiä sektioita. Ennenaikaisia synnytyksiä (35+0 - 36+6) oli 248 kappaletta (4,2 %). Viiden minuutin Apgar-pisteet olivat keskimäärin 9,0. Syntymäpainon keskiarvo oli 3507 grammaa (vaihteluväli 1500–5390). Saturaatioseula tehtiin yhteensä 5953 vastasyntyneelle ja tulos oli normaali 5746 vastasyntyneellä (96,3 %). Lisäksi 85 seulatulosta (1,4 %) korjautui seurannassa ja 122 (2,0 %) oli poikkeavia ja johtivat lisätutkimuksiin.

TAULUKKO 3. Vastasyntyneiden taustatiedot.

	Kaikki vastasyntyneet n = 5 969	Lapsen antibiootti < 72h		P-arvo^a
		Kyllä n = 250 (4,2 %)	Ei n = 5719 (95,8 %)	
Sukupuoli (n/%)				0,081
Poikia	2996/50,2	139/55,6	2857/50,0	
Apgar-pisteet 5min				< 0,001
Keskiarvo (SD)	9,0 (0,7)	8,3 (1,5)	9,1 (0,6)	
Vaihteluväli	2-10	2-10	2-10	
Ennenaikainen synnytys (n/%)	248/4,2	16/6,4	232/4,1	0,069
Syntymäpaino (g)				< 0,001
Keskiarvo (SD)	3507 (491)	3630 (485)	3501 (491)	
Vaihteluväli	1500-5390	2060-4795	1500-5390	
Syntymäpainon SD				< 0,001
Keskiarvo (SD)	-0,1 (1,0)	0,2 (1,1)	-0,1 (1,0)	
Vaihteluväli	-4,0 - 7,1	-2,5-5,0	-4,0-7,1	
Syntymäpituus (cm)				< 0,001
Keskiarvo (SD)	50,0 (2,0)	50,6 (1,9)	49,9 (2,0)	
Vaihteluväli	37,0-57,0	44,5-56,0	37,0-57,0	
Syntymäpituuden SD				< 0,001
Keskiarvo (SD)	-0,2 (1,0)	0,1 (1,0)	-0,2 (1,0)	
Vaihteluväli	-6,3-4,8	-2,7-2,9	-6,3-4,8	

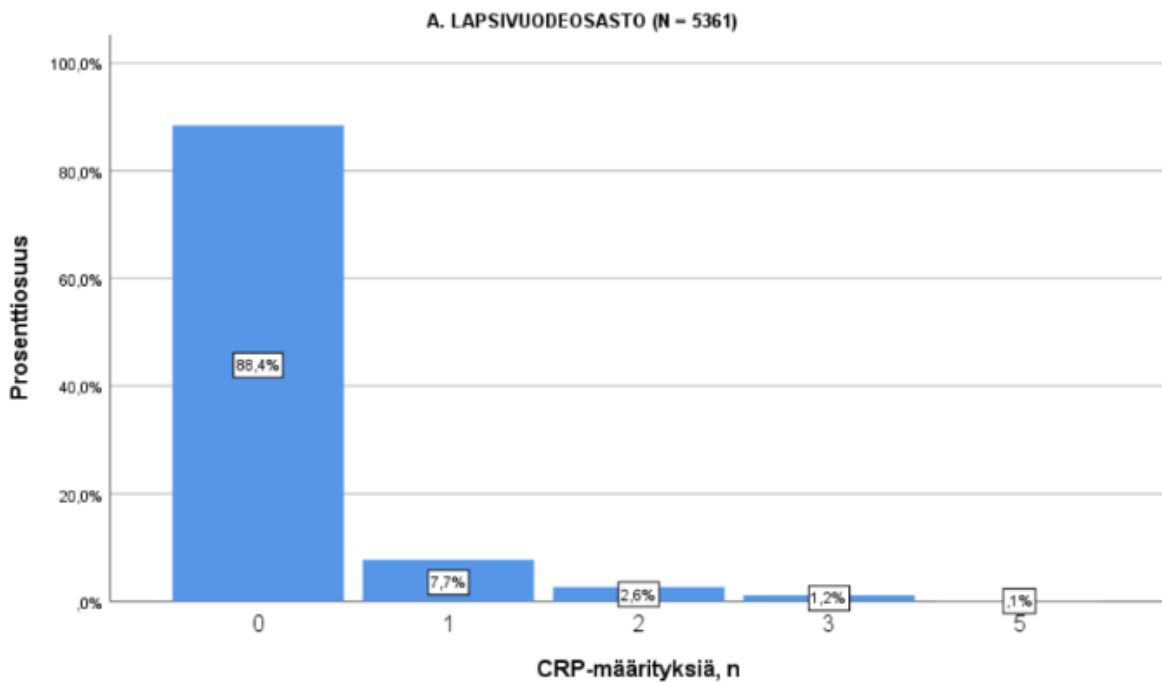
Syntymäpäänympäryys (cm)				0,020
Keskiarvo (SD)	34,9 (1,4)	35,1 (1,4)	34,9 (1,4)	
Vaihteluväli	26,6- 41,0	30,5-38,5	30,5-38,5	
Syntymäpäänympäryksen SD				0,027
Keskiarvo (SD)	-0,1 (1,0)	0,0 (1,0)	-0,1 (1,0)	
Vaihteluväli	-5,3-5,3	-2,8-3,1	-2,8-3,1	
Napaveren pH, valtimo (n = 5632)				
Keskiarvo (SD)	7.26 (0,08)	7.27 (0,08)	7.23 (0,08)	< 0,001
Saturaatioseula (n/%)				< 0,001
Normaali	5746/96,3	176/70,4	5570/97,4	
Korjautunut	85/1,4	13/5,2	72/1,3	
Poikkeava	122/2,0	60/24,0	62/1,1	
Ei tehty	16/0,3	1/0,4	15/0,3	
Hoito vastasyntyneiden teholla (n/%)				< 0,001
Kyllä	608/10,2	250/100,0	358/6,3	
CRP tutkittu (n/%)				< 0,001
Kerran	1157/19,4	250/100	907/15,9	
Useammin kuin kerran	535/46,2	4/1,6	531/9,3	
	622/53,8	246/98,4	376/6,6	
CRP-tutkimusten määrä < 72h				< 0,001 ^b
Mediaani	0	3,0	0	
Vaihteluväli	0-7	1-7	0-6	
CRP:n maksimi < 72h				< 0,001 ^b
Mediaani	4	27	2	
Vaihteluväli	2-174	2-174	2-42	
Veriviljely (n/%)				< 0,001
Kyllä	263/4,4	247/98,8	16/0,3	

^a Jatkuvien normaalijakautuneiden muuttujien ryhmien välisessä vertailussa käytettiin Studentin t-testiä ja luokkamuuttujien vertailussa Chin neliötestiä.

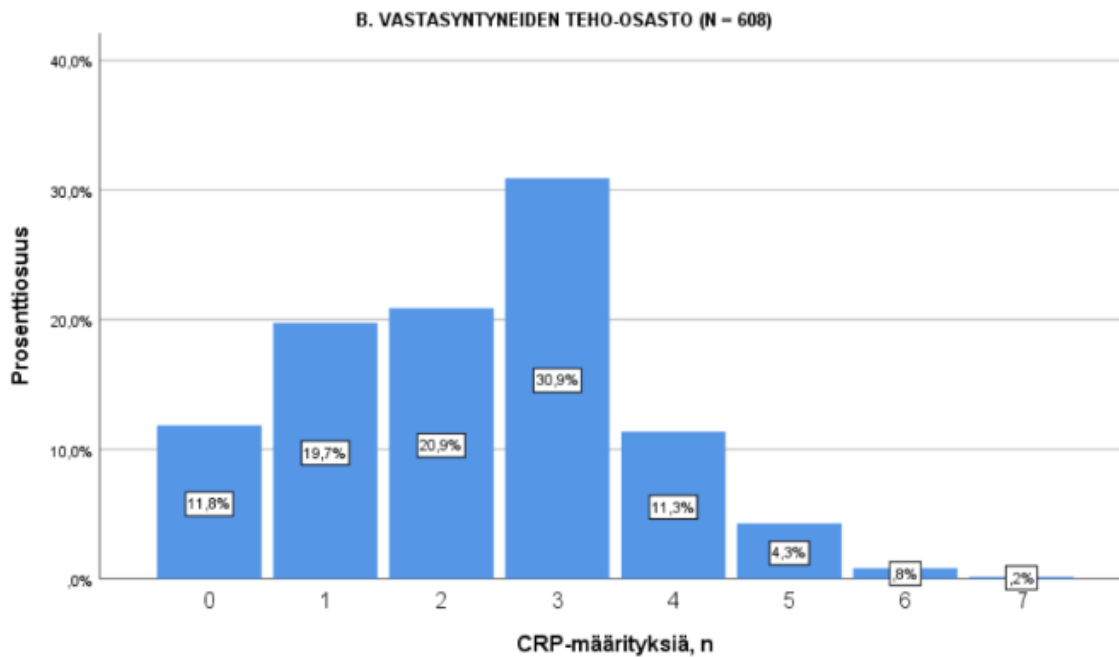
^b Mann-Whittneyn U-testi

5.4 CRP:n tutkiminen

Yhteensä 1157 vastasyntyneeltä (22,4 % kaikista vastasyntyneistä) määritettiin CRP yhden tai useamman kerran. Näistä potilaista 621 (53,7 %) oli hoidettavana lapsivuodeosastolla ja loput 536 (46,3 %) vastasyntyneiden teho-osastolla. Kaikista lapsivuodeosastolla hoidetuista 4740 lasta (88,4 %) välttyi kokonaan CRP:n tutkimiselta (kuva 4). Teho-osastolla CRP tutkittiin tilastollisesti merkitsevästi useammin kuin lapsivuodeosastolla ($p < 0,001$, Studentin T-testi). CRP-tutkimus otettiin teho-osastolla hoidetuista yleisimmin 3 kertaa (mediaani), mutta joiltakin vastasyntyneiltä jopa 7 kertaa (kuva 5).



Kuva 4. CRP-tutkimusten määrän jakauma alle 72 tunnin iässä lapsivuodeosastolla.



Kuva 5. CRP-tutkimuksien määrän jakauma alle 72 tunnin iässä teho-osastolla.

CRP:n maksimiarvon keskiarvo oli 18,9 (vaihteluväli 2–174). Lapsivuodeosastolla CRP:n maksimiarvon keskiarvo oli 5,9 (vaihteluväli 2-31), kun taas teho-osastolla se oli 19,7 (vaihteluväli 2-174) ($p < 0,001$, Mann-Whitneyn U-testi).

5.5 Veriviljelytutkimukset ja hoito teho-osastolla

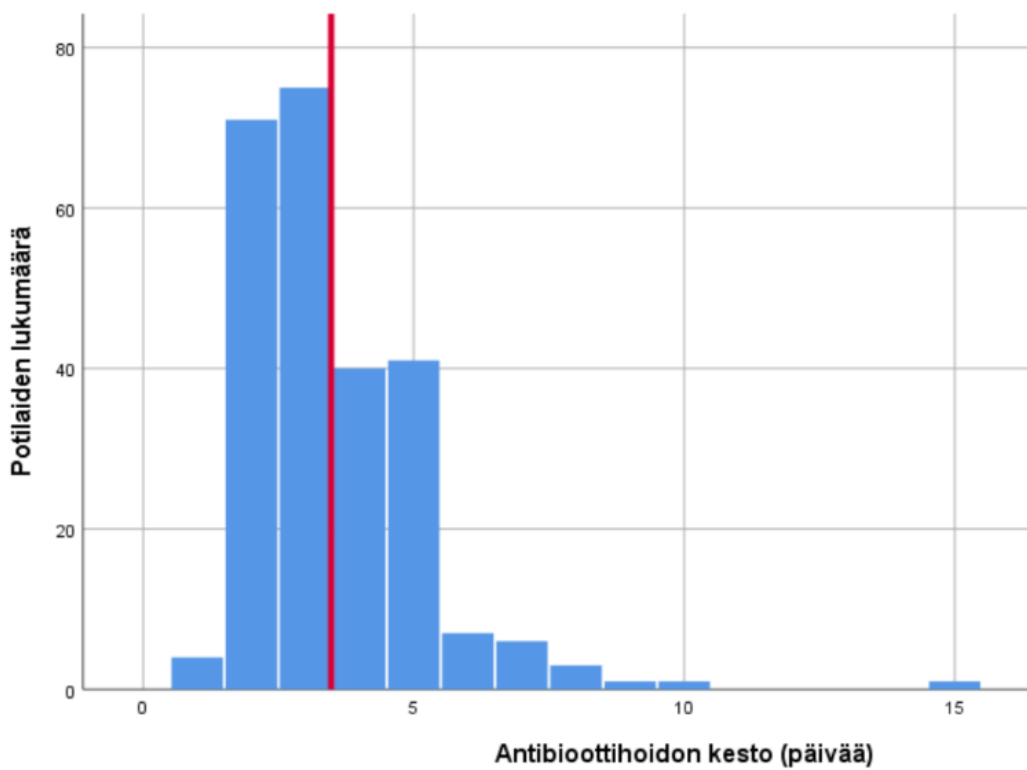
Yhteensä 608 vastasyntyntä (10,2 %) joutui hoitoon vastasyntyneiden teho-osastolle alle 72 tunnin iässä. Vastasyntyneet tulivat tehohoitoon keskimäärin 14,8 tunnin iässä (vaihteluväli 0,3–71,2 tuntia). Kolme yleisintä osastolle tulon syytä olivat hengitysvaikeus, hypoglykemia ja infektioepäily. Nämä kolme tulosyytä kattoivat 72,5 % teho-osastolle tulleista vastasyntyneistä.

Veriviljely otettiin alle 72 tunnin iässä kerran tai useammin yhteensä 263 lapselta. Yhteensä 16 vastasyntyneeltä otettiin veriviljely ilman antibiootin aloitusta, kun taas kolmelta antibioottihoitoa saaneelta lapselta ei otettu veriviljelyä. Vain yksi otetuista veriviljelyistä oli positiivinen (*Escherichia coli*). Antibioottihoito aloitettiin kaiken kaikkiaan 250:lle (4,2 % kaikista

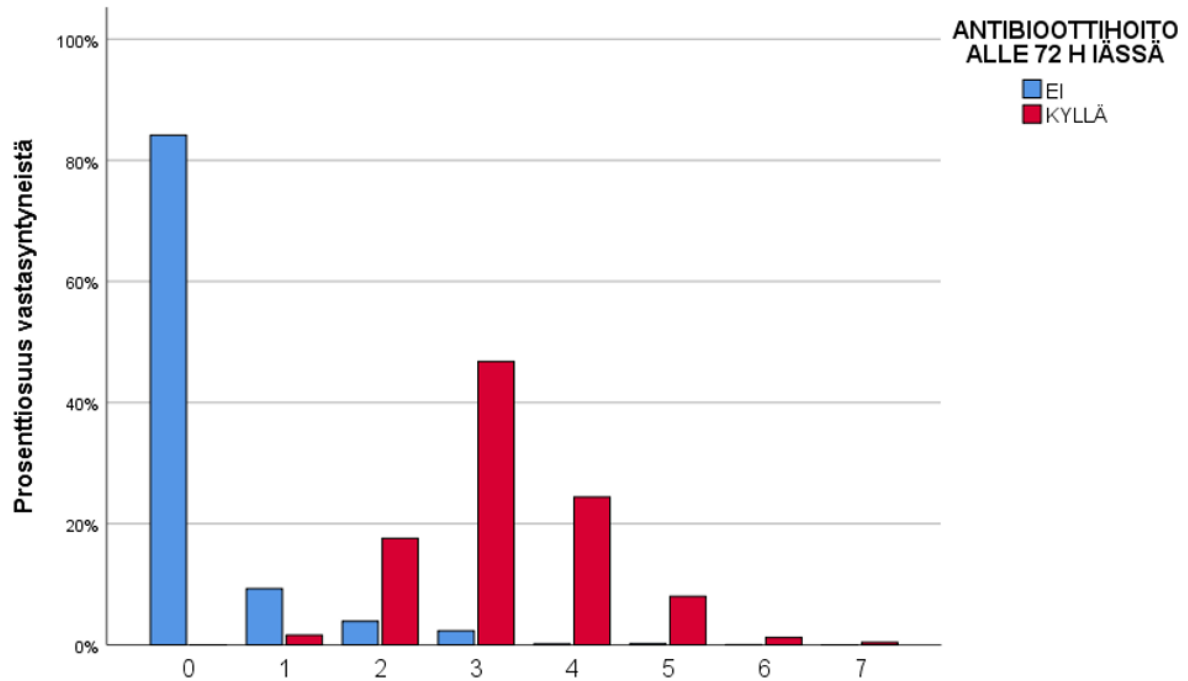
vastasyntyneistä) vastasyntyneelle alle 72 tunnin iässä. Nämä potilaat olivat kaikki hoidossa vastasyntyneiden teho-osastolla (41,1 % kaikista teholle joutuneista sai antibioottia).

Antibioottihoitoa saaneilta CRP oli tutkittu keskimäärin 3,3 kertaa (vaihteluväli 1-7), mikä oli merkitsevästi useammin kuin vastasyntyneillä, joille ei aloitettu antibioottia (CRP tutkittu keskimäärin 0,3 kertaa) ($p < 0,001$, Mann-Whitneyn U-testi) (kuva 7). Antibioottihoidon kesto oli keskimäärin 3,5 vuorokautta (vaihteluväli 1–15 vuorokautta) (kuva 6).

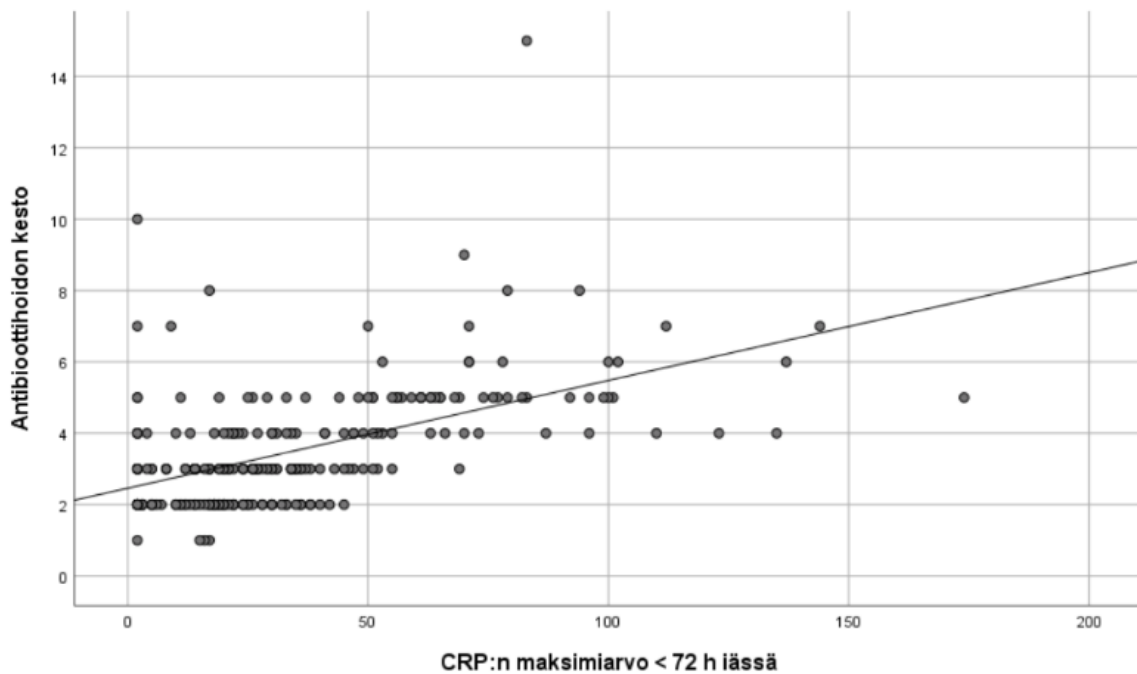
Antibioottihoidon kesto korreloi merkitsevästi CRP:n maksimiarvon kanssa sekä alle 72 tunnin aikana että 7 vuorokauden kohdalla ($p < 0,001$) (kuva 8).



Kuva 6. Antibioottihoidon kesto.



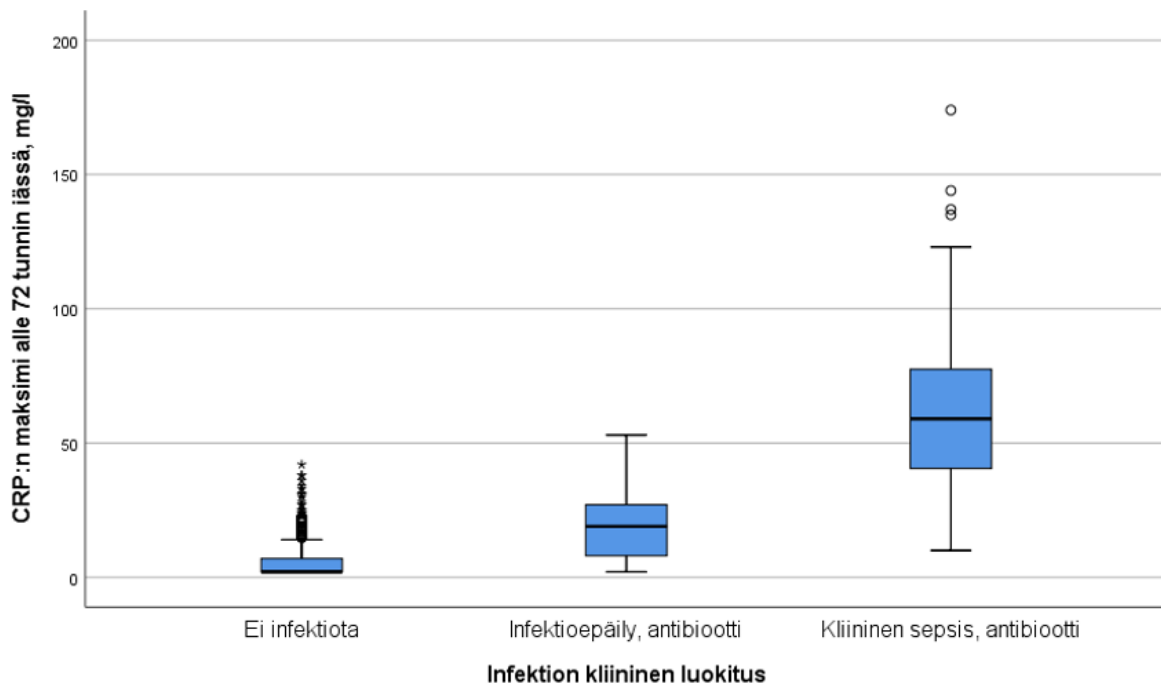
Kuva 7. CRP-määrityksien lukumäärän suhteellinen jakauma niillä, joilla oli antibiootti tai ei ollut antibioottia.



Kuva 8. Antibioottihoidon keston ja CRP:n maksimi-arvon välinen korrelaatio. Spearmanin korrelaatiokerroin 0,570 ja 0,600, $p < 0,001$.

5.6 Diagnoosi

Antibioottihoitoa saaneista lapsista veriviljelypositiivinen sepsis oli vain yhdellä lapsella. Vastasyntyneen varhaisen sepsiksen insidenssi tässä aineistossa oli 0,17/1000 elävänä syntynyttä. Kliinisen sepsiksen diagnoosi (ICD10-luokituksessa P36.99) asetettiin yhteensä 90 vastasyntyneelle yhden varman sepsiksen lisäksi. Yhteensä 36,4 %:lla antibioottihoitoa saaneista oli kliininen tai varma sepsis, jonka insidenssi oli 15,2/1000 vastasyntynyttä. Infektioepäilyksi jäi 159 tapausta. CRP:n maksimi-arvo oli merkitsevästi korkeampi niillä vastasyntyneillä, joilla oli kliininen sepsis verrattuna infektioepäilyryhmään (kuva 9).



Kuva 9. CRP:n maksimi-arvo alle 72 tunnin iässä vastasyntyneillä, joilla ei ollut infektiota, oli infektioepäily ja antibioottihoito tai kliininen tai varma sepsis ja antibioottihoito

Saturaatioseulatulokset eivät eronnut merkitsevästi niillä, joilla infektio jäi epäilyksi tai sepsistä pidettiin kliinisenä tai varmana sepsiksenä. Antibioottihoidon kesto oli merkitsevästi pidempi kliinisen sepsiksen ryhmässä ($p < 0,001$, Mann-Whitney U-testi) (taulukko 4).

Kun varhaisen sepsiksen ennakkoriski luokiteltiin Kaiser Permanente-työryhmän tekemän luokituksen mukaisesti raja-arvon 0,65/1000 vastasyntynyttä mukaan normaaliin tai koholla

olevaan havaittiin, että koholla olevan ennakkoriskin sensitiivisyys kliinisen tai varman sepsiksen osalta oli vain 19,8 %. Eli jos EOS-ennakkoriski oli koholla, potilaalla varmistui 19,8 %:n todennäköisyydellä kliininen tai varma sepsis. Toisaalta jos EOS-ennakkoriski oli matala, todennäköisyys, ettei potilaalla ollut kliinistä tai varmaa sepsistä oli 92,5 %, vaikka antibioottihoito oli aloitettu (taulukko 4), tai jos tarkastellaan koko aineistoa, matalan EOS-riskin joukosta 97,4 % ei sairastanut sepsistä. Koholla olevan EOS-ennakkoriskin ($\geq 0,65/1000$) ennustearvo kliinisen tai varman sepsiksen suhteen (positiivinen ennustearvo) oli aineistossamme vain 11,8 % (eli varma tai kliininen sepsis todettiin 11,8 %:lla niistä, joilla EOS-ennakkoriski oli $\geq 0,65/1000$). Matalan EOS-ennakkoriskin ($< 0,65$) negatiivinen ennustearvo oli taas erinomainen, 98,7 % (eli jos EOS-ennakkoriski oli $< 0,65/1000$, 98,7 % heistä ei sairastanut kliinistä tai varmaa sepsistä).

TAULUKKO 4. EOS-ennakkoriskin, CRP:n maksimin, saturaatioseulatuloksen ja antibiootti-hoidon keston vertailu vastasyntyneillä, joilla infektioepäily tai kliininen / varma sepsis.

	Infektioepäily (n = 159)	Kliininen tai varma sepsis (n = 91)	p-arvo
EOS-ennakkoriski			$< 0,001^a$
< 0.65/1000 (n = 220)	147 (92,5 %)	73 (80,2 %)	
$\geq 0.65/1000$ (n = 30)	12 (7,5 %)	18 (19,8 %)	
CRP:n maksimi < 72 h iässä			$< 0,001^a$
Mediaani	19	59	
Vaihteluväli	2-53	10-174	
Saturaatioseula (n/%)			0,881
Normaali	111/69,8	65/71,5	
Korjaantunut	8/5,0	5/5,5	
Poikkeava	39/24,5	21/23,1	
Ei tehty	1/0,6	0/0	
Antibiootihoidon kesto (päiviä)			$< 0,001^a$
Mediaani	3,0	5,0	
Vaihteluväli	1-10	2-15	

^a Mann-Whitney U-testi

6 Pohdinta

Tutkimuksemme tavoitteena oli kuvata nykyistä varhaisen sepsiksen diagnostiikkaa ja hoitoa sekä selvittää, olisiko EOS-riskilaskurin avulla mahdollista ennustaa antibioottilhoidon aloitusta. Vuosina 2019-2022 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa syntyi 5969 lasta 35+0 raskausviikolla tai myöhemmin. Suomalaisissa synnytysairaaloissa varhaisen sepsiksen diagnostiikka pohjautuu tiedossa oleviin infektion riskitekijöihin, CRP-tutkimukseen sekä vastasyntyneen kliiniseen kuvaan (42). CRP määritetään vastasyntyneeltä aina infektiöepäilyn herätessä. Jos CRP kohoaa merkittävästi oirekuvasta riippumatta, aloitetaan antibioottilhoito. Myös mikäli lapsi on selvästi sairas ja infektiota ei voida poissulkea, aloitetaan antibioottilhoito CRP-tasosta riippumatta. CRP otettiin noin viidesosalta potilaista vähintään kerran (22,4 %). Näistä vastasyntyneistä yhteensä 1157 vastasyntyneeltä (22,4 % kaikista vastasyntyneistä) määritettiin CRP yhden tai useamman kerran. Näistä potilaista 621 (53,7 %) oli hoidettavana lapsivuodeosastolla ja loput 536 (46,3 %) vastasyntyneiden teho-osastolla. Kuitenkin lopulta vain 250:lle (4,2 %) aloitettiin antibioottilhoito ajantasaisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. CRP:n maksimiarvo oli merkitsevästi korkeampi niillä vastasyntyneillä, joilla oli kliininen sepsis verrattuna infektiöepäilyryhmään.

Nykyisiin hoitokäytäntöihin ei kuulu antibiootin aloituksen arviointi etukäteen tiedossa olevien riskitekijöiden perusteella. Riskilaskurissa käytetyistä äitiin liittyvistä riskitekijöistä tutkimuksessamme merkitseviksi osoittautuivat raskauden kesto, äidin antibiootti synnytyksessä, äidin korkein lämpötila synnytyksen aikana ja aika lapsiveden menosta. Laskurissa esiintyvien muuttujien lisäksi tunnistettiin myös muita uusia tekijöitä, jotka liittyivät vastasyntyneen antibioottilhoitoon. Näitä olivat synnyttäjän BMI, tupakointi, ensisynnyttäjäjys ja synnytystapa. Seuraava mahdollinen tutkimusaihe olisikin perehtyä tarkemmin näihin muuttujiin ja tarkastella osoittautuvatko ne riskitekijöiksi myös muissa aineistoissa.

EOS-riskilaskurin avulla laskettu ennakkoriski oli merkitsevästi suurempi niillä vastasyntyneillä, jotka saivat antibioottilhoitoa verrattuna niihin, jotka eivät saaneet antibioottilhoitoa. Toisin sanoen korkean ennakkoriskin omaavat vastasyntyneet hoidettiin jo nykyisten hoitokäytäntöjen mukaisesti antibiooteilla. Jos EOS-ennakkoriski oli alle 0.65, testin negatiivinen

ennustearvo oli varsin hyvä erottamaan ne vastasyntyneet, jotka eivät tarvinneet lainkaan antibioottihoitoa. Kyseisen raja-arvon avulla ei pystytty kuitenkaan luotettavasti ennakoimaan sitä, oliko vastasyntyneellä kliininen tai varma sepsis, vai oliko kyse pelkästä infektiopäilystä. On tärkeää huomata, että nämä tulokset huomioivat ainoastaan ennakkoriskin, eikä vastasyntyneen kliinistä vointia ole yhdistetty tuloksiin lopullisen riskin laskemiseksi.

EOS-riskilaskuria kohtaan on esitetty maailmalla myös kritiikkiä. Kuten jo aiemmin mainittu, laskurin sovellettavuuteen vaikuttaa eri maiden väliset erot hoito- ja seurantakäytännöissä sekä mikrobiologiassa. Lisäksi laskurin käyttöön sisältyy riski viivästyneestä diagnoosista. Olennaista onkin vertailla laskurin avulla tehtyä diagnostiikan osuvuutta paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti tehtyyn diagnostiikan osuvuuteen (44). Esiin on nostettu myös laskurin käytöstä johtuvat mahdolliset viivästykset antibiootihoidon aloituksessa (45). Kuzniewicz tutkimusryhmineen vastasi kritiikkiin korostamalla klinikon vastuuta harkita antibiootihoidon aloitusta yksilöllisesti erityisesti oireettomien imeväisten kohdalla. Tarkastellessa hyötyjä ja haittoja on heidän mukaansa huomioitava koko väestö, eikä vain vastasyntyneitä, joilla on varhainen sepsis. Heidän mukaansa jokaista sellaista varhaista sepsistä sairastavaa vauvaa kohden, jonka antibioottihoito viivästyy, voidaan laskuria käyttämällä välttää jopa 700 turhaa antibioottihoitoa (46). Toisaalta liiallisen antibioottien käytön aiheuttamia vaikutuksia yksilötasolla tai laajemmin yhteiskunnassa ei ole ongelmatonta mitata tai arvioida. Näin ollen myös laskurin tuoman hyödyn vertailu antibiootihoidon viivästyisestä tai ohitetuista sepsistapauksista johtuviin haittoihin on hankalaa (44).

Tämän tutkimuksen vahvuutena oli suuri ja tarkkaan karakterisoitu aineisto. Retrospektiivisen tutkimuksen heikkoutena oli tiettyjen tietojen puuttuminen. Esimerkiksi synnytyksenaikainen lämpötila puuttui yli 50 % äideistä ja näiden osalta lämpötilat jouduttiin imputoimaan normaalialueelle. Myös vastasyntyneen kliinisen voinnin huomioiminen retrospektiivisessä tutkimuksessa osoittautui odotettua monimutkaisemmaksi. Tuloksissa keskityttiin siis ennakkoriskin arviointiin eikä vastasyntyneen kliiniset oireet huomioivan postriskin laskemiseen edetty.

Tutkimuksessamme antibioottihoitoa saaneilla lapsilla veriviljelypositiivinen sepsis oli vain yhdellä lapsella ja vastasyntyneen varhaisen sepsiksen insidenssi raskausviikolla 35 tai myöhemmin syntyneellä oli tässä aineistossa 0,17/1000 elävänä syntynyttä. Tarvitaankin vielä muita keinoja, joiden avulla varhaisen sepsiksen diagnoosia voidaan tarkentaa ja vastasyntyneiden antibioottialtistusta vähentää. CRP-arvoa tutkitaan paljon vastasyntyneiltä ja mahdollisuutta yhdistää se ennakkoriskitietoon olisi mielenkiintoista tutkia tulevaisuudessa lisää.

Nykyiset varhaisen sepsiksen hoitokäytännöt kuvautuivat siis tässä tutkimuksessa varsin toimivina. Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että Suomessa CRP on hyvä työkalu vastasyntyneen varhaisen sepsiksen diagnostiikassa. Näin ollen riskilaskurin merkitys nykyisen hoitokäytännön rinnalla jää vähäiseksi.

Lähteet

1. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. StatPearls Publishing 2022
2. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47.
3. Luoto R, Tapiainen T: Vastasyntyneen sepsis. Kirjassa: Peltola V, Renko M, Saxen H. Lasten infektiosairaudet. Keuruu: Otava 2019.
4. Lyytikäinen O, Nuorti P, Halmesmäki E, Carlson P, Uotila J, Vuento R, et al. Vastasyntyneiden GBS-taudin ehkäisy - asiantuntijaryhmän suositus. *Suomen Lääkärilehti.* 2006;61(46):4821–4.
5. Kautiala K, Jernman R, Tammela O, Vuento R, Uotila J. Vastasyntyneiden varhaiset GBS-infektiot TAYS:ssa 2010–2013 – seulontakäytännön muutoksen vaikutukset. *Suomen Lääkärilehti.* 2014 Oct 24;69:2781–7.
6. Walker K, Morris E, Plumb J, Gray J, Thornton J, Daniels J. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020 May 1;127(6):693.
7. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, Burnham CA. Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System. *J Clin Microbiology.* 2021 Feb 18;59(3).
8. Stocker M, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, et al. Less is more: Antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun.* 2023;14(1):2423–2423.
9. Tapiainen T, Koivusaari P, Brinkac L, Lorenzi HA, Salo J, Renko M, et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
10. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018 Mar 1;73(3):569–80.

11. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(7):1858–70.
12. Uzan-Yulzari A, Turta O, Belogolovski A, Ziv O, Kunz C, Perschbacher S, et al. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).
13. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):617–26.
14. Morreale C, Giaroni C, Baj A, Folgore L, Barcellini L, Dhimi A, et al. Effects of Perinatal Antibiotic Exposure and Neonatal Gut Microbiota. *Antibiotics*. 2023 Jan 28;12(2).
15. Research KPD of. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator [Internet]. Vol. 2020. Saatavilla [www-muodossa](http://www.muodossa) osoitteessa: <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/> (Luettu 26.3.2024)
16. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155.
17. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns more than or equal to 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30.
18. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Perinataalitalasto - synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet. Saatavilla [www-muodossa](http://www.muodossa) osoitteessa: <https://thl.fi/tilastot-ja-data/tilastot-aiheittain/seksuaali-ja-lisaantymisterveys/synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet/perinataalitalasto-synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet> (Päivitetty 22.3.2024)
19. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). GBS-taudin esiintyvyys Suomessa. Saatavilla [www-muodossa](http://www.muodossa) osoitteessa: <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/b-ryhman-streptokokki/gbs-taudin-esiintyvyys-suomessa> (Päivitetty 7.12.2023)

20. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in neonatal care*. 2021;21(1):49–60.
21. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, et al. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243691–e2243691.
22. Luukkanen P, Sankilampi U: *Vastasyntyneen sairaudet, Infektiot*. Kirjassa: Renko M, Niinikoski H, Palmu S. *Lastentaudit (7. painos)*, Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2023.
23. Wynn JL, Wong HR. 52 Pathophysiology of Neonatal Sepsis. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2017:1536–1552.e10. doi: 10.1016/B978-0-323-35214-7.00152-9.
24. Luoto R, Holmberg K, Ruuskanen O, Lehtonen L. Vastasyntyneen sepsis. *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja; Neonatal sepsis*. 2014;130(7):675–82.
25. Niemelä S, Lempinen L, Löyttyniemi E, Grönroos JO, Luoto R, Peltola V, et al. Finnish paediatric study found a low incidence of bacterial meningitis from 2011 to 2018 but a substantial proportion of nosocomial meningitis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2023;
26. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, Burnham CAD. Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System 2021.
27. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecology*. 2013 Mar;121(3):570–7.
28. Morgan JA, Zawar N, Cooper DB. *Group B Streptococcus and Pregnancy*. StatPearls Publishing 2023
29. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 168–73.
30. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, Davino G, Dell’Orto VG, Perrone S, et al. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)* 2023 [cited 2023 Sep 3];12(8):1233.

31. Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, Nemescu D, Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. Vol. 7, Children. 2020.
32. Go H, Nagano N, Sato Y, Katayama D, Hara K, Akimoto T, et al. Procalcitonin-Based Antibiotic Use for Neonatal Early-Onset Bacterial Infections: Pre- and Post-Intervention Clinical Study. *Antibiotics*. 2023 Sep 9;12(9):1426.
33. ELMeneza S, Mohamed W, Elbagoury I, Bahagat K. Role of neutrophil CD11b expression in diagnosis of earlyonset neonatal sepsis in full-term infant. *Clin Exp Pediatr*. 2020;64(1):44–5.
34. Eichberger J, Resch B. Reliability of Interleukin-6 Alone and in Combination for Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis: Systematic Review. *Front Pediatr*. 2022 Mar 23;10.
35. Botondi V, D'Adamo E, Plebani M, Trubiani O, Perrotta M, Di Ricco L, et al. Perinatal presepsin assessment: A new sepsis diagnostic tool? Vol. 60, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter Open Ltd; 2022. p. 1136–44.
36. Puopolo KM, Escobar GJ. Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):161–6.
37. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365–71.
38. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(5):232–9.
39. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Stocker M, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(11).
40. Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, van Brakel M, Plötz FB. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):741–6.

41. Levi M, Melamed R, Shany E, Marks K, Landau D, Shashar S, et al. The impact of the early onset neonatal sepsis calculator on antibiotic initiation: a single center study in Israel. *Eur J Pediatr.* 2023;182(7):3187–94.
42. Nieminen T, Nupponen I. Vastasyntyneen sepsis: oireet ja diagnostiikka. Kirjassa: Luukkanen P, Metsäranta M, Sankilampi U. Vastasyntyneiden akuuttihoito (1. painos). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019
43. Sankilampi U. Vastasyntyneen varhainen ja tehoeräinen sepsis. Hoito-ohje, vastasyntyneiden teho-osasto, Kuopion yliopistollinen sairaala. 2023.
44. Pettinger K, Mayers K, McKechnie L, Phillips B. G561(P) Sensitivity of the kaiser permanente early-onset sepsis calculator: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2020;105(Suppl 1):A200–A200.
45. Rajbhandari S, La Gamma EF. Early-Onset Sepsis Calculator—Risk of Delaying Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):1015–1015.
46. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Puopolo KM. Early-Onset Sepsis Calculator—Risk of Delaying Treatment—Reply. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):1015.

Liitteet

Liite 1

DATASET ACTIVATE DataSet1

COMPUTE LOGIT_EOS_risk=40.7489+0.868 * (Lampotila * 1.8+32) -6.9325 * gestaatioika+0.0877*gestaatioika
2+1.2256 * (ROM + 0.05)0.2 - 1.0488 * (ANTIB = 2) - 1.0488 * (ANTIB = 3) - 1.1861 * (ANTIB =
1)+ 0.5771 * (GBS = 1) + 0.0427 * (GBS = 3).

EXECUTE.

COMPUTE eos_risk=1 / (1 + exp(- LOGIT_EOS_risk)).

EXECUTE.