

Nina Uusi-Esko

Syöpää sairastavien lasten bakteerimisten infektioiden aiheuttajat ja niiden antibiootti-resistenssi Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2015–2019

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2023

Nina Uusi-Esko

Syöpää sairastavien lasten bakteeriemisten infektioiden aiheuttajat ja niiden antibiootti-resistenssi Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2015–2019

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilöt: Ville Peltola ja Linnea Schuez-Havupalo

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –järjestelmällä

UUSI-ESKO, NINA: Syöpää sairastavien lasten bakteeriemisten infektioiden aiheuttajat ja niiden antibioottiresistenssi Turun yliopistollisessa keskussairaалassa vuosina 2015–2019

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 20 s  
Lastentautioppi  
Maaliskuu 2023

---

Vuonna 2020 Suomessa todettiin 224 uutta syöpätapausta alle 20-vuotiailla ja samana vuonna syövän ilmaantuvuus oli 19 tapausta 100 000 lasta kohden. Syövän hoitojen vuoksi syöpää sairastavilla lapsilla on suurentunut bakteeriemisten infektioiden riski, sillä hoidot voivat aiheuttaa neutropeniaa eli neutrofiilisten valkosolujen puutetta. Neutrofiilit ovat tärkeässä asemassa infektioiden torjunnassa. Neutropeenisen potilaan lieväoireinenkin infektio voi olla vakava ja vaatii välitöntä hoitoa. Näiden potilaiden infektion hoito aloitetaan välittömästi veriviljelyn oton jälkeen empiirisellä laajakirjoisella antibiootilla, joka on Tyksissä keftatsidiimin ja kloksasilliinin yhdistelmä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Turun yliopistollisessa keskussairaалassa vuosina 2015–2019 syöpää sairastavilla lapsilla todettujen veriviljelypositiivisten infektioiden aiheuttajat ja niiden antibioottiresistenssi sekä arvioida nykyisen empiirisen antibiootihoidon ja sille vaihtoehtoisten antibioottien osuvuutta todettuihin taudinaiheuttajiin.

Aineistona käytettiin laboratoriotietojärjestelmästä identifioituja lasten hematologian yksikön potilaiden positiivisia veriviljelylöydöksiä vuosilta 2015–2019 ja näihin yhdistettyjä sairauskertomustietoja olennaisilta osin, mikäli potilas täytti tutkimukseen ottamisen kriteerit. Tiedot kerättiin kesän ja syksyn 2020 aikana.

Aineisto koostui 25 potilaasta ja 43 erillisestä bakteeriemisestä episodista. Veriviljelyissä kasvaneita bakteereja oli yhteensä 51. Osa infektioepisodeista oli polymikrobiaalisia eli episodin aikana veriviljelyssä kasvoi useampi bakteeri samanaikaisesti. Gram-positiivisia bakteerilöydöksiä oli 34 ja gram-negatiivisia 17. Yleisimmät taudinaiheuttajat olivat gram-positiivisista *Staphylococcus epidermidis* (n=15) ja streptokokit (*Streptococcus mitis* ja *Streptococcus oralis*, n=7). Gram-negatiivisista yleisimmät olivat *Pseudomonas* -lajit (n=3) ja *Enterobacter cloacae* -ryhmä (n=3). Kaikki bakteerit (n=51) yhteenlaskettuna nykyiselle empiiriselle antibiootille (keftatsidiimi-kloksasilliini) bakteereista herkkiä oli 17 (33 %) ja piperasilliini-tatsobaktaamille testatuista herkkiä oli 28 (55 %).

Piperasilliini-tatsobaktaamin osuvuus yleisimpiin taudinaiheuttajiin on tämän tutkimuksen aineiston perusteella parempi kuin keftatsidiimi-kloksasilliinin. Empiirisen antibiootin vaihtoa voidaan tutkimuksen perusteella harkita ottaen huomioon muutkin tekijät kuin bakteerien antibiootiherkkydet.

Asiasanat: neutropenia, bakteremia, syöpä

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
1.1 Lasten ja nuorten syövät Suomessa	1
1.2 Syöpien hoito	1
1.3 Syöpää sairastavien lasten infektioalttius	1
1.4 Syöpää sairastavan lapsen kuume	2
1.5 Neutropeenisen lapsen infektio	2
1.6 Bakteremia ja sepsis	3
1.7 Neutropeenisen lapsen infektion tutkiminen ja diagnostiikka	3
1.8 Empiirisen hoidon valinta	4
1.9 Empiirinen hoito Suomessa ja eräissä muissa maissa	4
1.10 Bakteerien antibioottiresistenssi	5
1.11 Muut taudinaiheuttajat	6
1.12 Tutkimuksen tavoite	7
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	7
3. TULOKSET	8
3.1 Potilasaineisto	8
3.2 Baktoreemiset infektiot	9
3.3 Verestä viljellyt bakteerit ja niiden antibioottiherkkyydet	12
4. JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA	16
LÄHTEET	18

# 1. JOHDANTO

## 1.1 Lasten ja nuorten syövät Suomessa

Vuonna 2020 Suomessa todettiin 224 uutta syöpätapausta alle 20-vuotiailla. Samana vuonna alle 20-vuotiaiden syöpäilmaantuvuus oli 19 tapausta 100 000 henkilöä kohden. Yleisimmin lapset ja nuoret sairastuvat veri- ja imukudoksen syöpiin tai aivojen ja keskushermoston syöpiin. Lasten yleisimmät syöpätyypit vuosien 2011 ja 2020 välillä olivat lymfaattinen leukemia, astrozytoma ja Hodgkinin lymfooma. Näinä vuosina todettiin keskimäärin 42 akuuttia lymfaattista leukemiasa (ALL) ja 8 akuuttia myelooista leukemiasa (AML) vuodessa. Eniten elossa olevia viiden vuoden kuluttua diagnoosista on retinoblastoomaan ja munuaiskasvaimiin sairastuneista, 100 % ja 98 %. Missä tahansa iässä sairastuneilla leukemiapotilailla viiden vuoden elossaolo-osuus on 91 %. Osuus on suurempi nuoremmassa alaryhmissä: 1–4-vuotiaana sairastuneilla se on 98 % ja 5–9-vuotiaana sairastuneilla 92 %. Tämä johtunee siitä, että alle 9-vuotiailla todetaan enemmän hyväennusteisia lymfaattisia leukemioita ja huonompiennusteisia akuutteja myelooisia leukemioita todetaan enemmän alle 1-vuotiailla ja yli 10-vuotiailla. Vuosien 2011 ja 2020 välillä syöpään menehtyi keskimäärin 26 alle 20-vuotiasta vuosittain. (Suomen Syöpärekisteri 2021, Pitkäniemi ym. 2022.)

## 1.2 Syöpien hoito

Syöpien hoitoprotokollat vaihtelevat syöpätyyppien välillä, jotkut sisältävät sytostaatteja, toiset sen lisäksi myös sädehoitoa. Hoitoprotokolla valitaan yksilöllisesti syöpäsairaus- ja potilaskohtaisesti. Protokollat vaihtelevat intensiteetiltään laajasti. Leukemian hoitoprotokollat koostuvat yleensä induktio-, konsolidaatio-, tehostus- ja ylläpitovaiheista. Lasten onkologit ovat luoneet potilaiden hoitoprotokollien luokitteluun järjestelmän The Intensity of Treatment Rating Scale (ITR) ja sen uusin versio on ITR-3. Luokituksessa hoitoprotokollat jaotellaan neljään eri intensiteettikategoriaan: vähiten intensiivinen (luokka 1), kohtalaisen intensiivinen (luokka 2), todella intensiivinen (luokka 3) ja kaikista intensiivisin (luokka 4). Intensiivimpään luokkaan 4 kuuluu esimerkiksi AML:n hoitoon annettu kemoterapia. Jaottelu ottaa huomioon potilaan syöpäsairauden diagnoosin, levinneisyysasteen ja tiedot käytetyistä hoitomuodoista (esimerkiksi kemoterapia, sädehoito, intensiivihoidot). (Kazak ym. 2012.)

## 1.3 Syöpää sairastavien lasten infektiöalttius

Syöpää sairastavat lapset ovat suurentuneessa infektioriskissä. He kärsivät usein sekundaarisesta immuunipuutteesta sekä syöpäsairautensa että siihen annettujen hoitojen vuoksi. Kantasolusiirto syventää immuunivajavuustilaa ja tekee siitä pitkäkestoisemman kuin tavanomaisten syöpähoitojen yhteydessä. Erityisen suuressa infektiovaarassa ovat akuuttia myelooista leukemiasa ja uusiutunutta akuuttia lymfaattista leukemiasa sairastavat potilaat. Tämä liittyy leukemioiden intensiivisiin kemoterapiahoitoihin. Immuunipuutostila altistaa infektioiden lisäksi joskus myös sekundaariselle syöväälle. (Olkinuora ym. 2013.)

Neutrofiiliset granulosyytit eli neutrofiilit ovat tärkeässä asemassa infektioiden torjunnassa. Niiden infektiopuolustusmekanismeihin kuuluvat bakteerien ja sienten fagosytointi sekä antimikrobisten peptidien, proteaasien ja happiradikaalien vapauttaminen. Neutrofiilit tuotetaan luuytimessä ja luuytimen heikentynyt toiminta tai sytostaattihoidot voivat aiheuttaa neutropeniaa eli neutrofiilisten valkosolujen puutetta. Infektioriski on suurentunut erityisesti potilailla, joiden neutropenian taustalla on luuytimen tuotantovika. Kemoterapialla on kuitenkin

immunosuppressiivinen vaikutus huolimatta sen vaikutuksesta neutrofiilimäärään (Knight ym. 2019). Neutropeniassa neutrofiilien määrä veressä on alle  $1,5 \times 10^9/l$  ja vaikeassa neutropeniassa niiden määrä on alle  $0,5 \times 10^9/l$ . Agranulosytoosista puhutaan, kun neutrofiilien määrä on alle  $0,2 \times 10^9/l$ . (Lohi ja Vettenranta 2011.)

Neutropenia altistaa potilaan erityisesti bakteeri- ja sieni-infektioille ja tavallisesti korkeintaan lieviä infektioita aiheuttavat patogeenit saattavat aiheuttaa neutropeenille potilaille hyvinkin vaikeita infektioita. Neutropeenisen potilaan infektio voi olla henkeä uhkaava ja vaatii välitöntä empiirisesti aloitettavaa antibioottilaitoa. Erityisesti gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamissa yleisinfektioissa septinen sokki saatetaan välttää antibioottilaiton nopean aloituksen myötä (Anttila ja Ruotsalainen 2002). Syöpää sairastavilla potilailla on usein keskuslaskimokatetri lääkkeiden antoa varten, joka voi toisaalta toimia myös infektioporttina ja altistaa infektioille. Vaikeasta neutropeniasta kärsivät potilaat saavat muita useammin iho- ja pehmytkudosinfektioita, suun alueen tulehduksia, keuhkokuumeita ja sepsisiä. (Lohi ja Vettenranta 2011.)

Suurin osa syöpää sairastavien lasten infektioista ilmenee ylläpitovaiheessa, joka on usein hoidon pisin vaihe. Induktion on todettu olevan suurimman infektoriskin aikaa, jolloin myös bakteremioita ilmenee eniten verrattuna muihin hoidon vaiheisiin. Induktion aiheuttama neutropenia on tälle yksittäinen suurin riskitekijä. (Katsimpardi ym. 2006.)

#### 1.4 Syöpää sairastavan lapsen kuume

Uudet aggressiivisemmat syövän hoitomuodot ovat parantaneet potilaiden elinajanennustetta, mutta toisaalta ne ovat lisänneet infektoriskiä kasvattavia syviä ja pitkittyneitä granulositytopeniajaksoja. Kuumeen yleisin syy neutropeenisilla potilailla on infektio, mutta taustalla voi olla myös sytostaattihoidoihin liittyvä reaktio, verensiirtoon liittyvä reaktio tai maligniteetti itsessään. Kuumeen syy voi jäädä myös epäselväksi. Kiinteisiin kasvaimiin voi liittyä kuumeilua itse maligniteetin vaikutuksesta, leukemioiden kohdalla tämä on harvinaisempaa. Noin 10–30 %:ssa neutropeenisista kuumejaksoista esiintyy bakteremiaa. (Pizzo ym. 1982, Olkinuora ym. 2013.)

#### 1.5 Neutropeenisen lapsen infektio

Huomioitavaa on, että neutropeenisen potilaan vakava tai henkeä uhkaava infektio voi olla hyvinkin vähäoireinen ja joskus myös kuumeeton. Kemoterapiaa saavilla lapsilla infektion merkkejä on harvemmin kuin kemoterapiaa saavilla aikuisilla, vaikka bakteremioita todetaan kuitenkin yhtä paljon (Ammann ym. 2003). Syövän hoitoprotokollan osana voi olla jatkuva glukokortikoidihoito, joka saattaa estää kuumeen tai muiden infektio-oireiden ilmenemisen. Myös annetut kuumelääkkeet voivat osaltaan hillitä kuumeen nousua. Baktoreeminen infektio voi ilmetä tällaisilla potilailla myös odottamattomana yleistilan heikkenemisenä tai paikallisinfektion merkkien puuttuessa esimerkiksi tihentyneenä hengityksenä, verenpaineen laskuna tai syketason kohoamisena. (Anttila ja Ruotsalainen 2002.) Epätyypillisen oirekuvan vuoksi näiden potilaiden lieviinkin infektioon viittaaviin oireisiin on suhtauduttava vakavasti. Erityistä huomiota tulee kiinnittää limakalvoihin ja mukosiittioireisiin, mahdolliseen katetriin ja sen tyveen infektion merkkien varalta (punoitus, turvotus tai märkäerite) sekä suolistooireisiin. Näitä oireita ei välttämättä syvässä neutropeniassa olevilla potilailla ole, sillä neutrofiilien aktiviteetti saa aikaan tulehduksen paikallislyödykset, kuten märkäerityksen ja turvotuksen (Lohi ja Vettenranta 2011).

Vaikka infektioiden oirekirjo onkin moninainen neutropeenisilla potilailla tai oireet voivat puuttua kokonaan, on kuume näiden potilaiden tyypillinen sairaalaan hakeutumisen syy. Kuumeeksi luokitellaan yli 38,0 °C lämpö yli kahden tunnin ajan tai kertamittaus yli 38,5 °C kainalosta tai korvasta. Kuumeisen syöpää sairastavan potilaan infektiioon tulee aina suhtautua mahdollisena bakteereemisena infektiona. Erityisesti jos neutrofiilejä on alle  $0,5 \times 10^9/l$ , on kuume indikaatio aloittaa heti laajakirjoinen mikrobilääkehoito, koska neutropeeniapotilaan bakteeri-infektiota ei voida kliinisesti erottaa varmasti virusperäisestä tai ei-infektiivisistä tilasta (Anttila ja Ruotsalainen 2002). Käytännön työssä lähtökohtaisesti kaikille solunsalpaajahoidoista saaville potilaille aloitetaan laajakirjoinen suonensisäinen antibiootti kuumeen yhteydessä neutrofiilimäärästä huolimatta.

## 1.6 Bakteriemia ja sepsis

Bakteremia on tila, jossa veriviljelynäytteessä kasvaa bakteeri. Sepsiksestä puhuttaessa voidaan tarkoittaa joko bakteriemiaa tai sepsistä, vaikka sepsiksen määritelmän mukaisesti se on bakteeri-infektion aiheuttama reaktio, jolle on ominaista bakteerien esiintyminen ja lisääntyminen veressä sekä voimakkaat yleisoireet, kuten kuume ja huonovointisuus. Näin ollen sepsis on siis seurausta bakteriemiasta ja sepsiksestä voidaan puhua, kun potilaalla on yleisoireita ja veriviljely todetaan positiiviseksi. Veriviljelynegatiivinen sepsiskin on toki mahdollinen, mutta tässä tutkimuksessa keskitytään veriviljelypositiivisiin infektiotapauksiin.

## 1.7 Neutropeenisen lapsen infektion tutkiminen ja diagnostiikka

Tärkein neutropeenisen potilaan infektion ja erityisesti kuumeen mikrobiologinen tutkimus on veren bakteeriviljely (B-BaktVi). Diagnostiikan kannalta veren bakteeriviljely olisi hyvä ottaa ennen mikrobilääkehoidon aloitusta, mutta näytteenotto ei kuitenkaan saisi viivästyttää hoidon aloitusta. Usein syöpää sairastavilla potilailla on ainakin matala-annoksinen *Pneumocystis jirovecii* -profylaksia käytössä, joten veriviljelyä ei välttämättä pystytä ottamaan täysin ilman mikrobilääkevaikutusta. Sentraaliset kanyylit ovat näillä potilailla yleisiä, joten näytteenotto harvoin viivästyy suoniyhteysvaikeuksien vuoksi. Lisäksi näiden potilaiden infektionhoitoprotokolla on hyvin selvä sairaalan henkilökunnalle, joten ylimääräinen viive näytteenotosta saadaan yleensä eliminoitua.

Veriviljelystä saatava tieto on kriittistä mikrobilääkityksen oikeaa kohdentamista varten. Neutropeenisilta potilailta otetaan vähintään yksi veriviljelynäyte, ja jos potilaalla on sentraalinen kanyyli, otetaan näytteet sen jokaisesta lumenista. Jos epäillään sentraalisen kanyylin infektiota, otetaan tarvittaessa lisänäyte perifeerisestä laskimosta. Alle 12-vuotiailla lapsilla käytetään pediatriasta veriviljelypulloa. Tätä vanhemmilla nuorilla voidaan ottaa erikseen näytteet aikuisten aerobisiin ja anaerobisiin veriviljelypulloihin.

Infektioiden diagnostiikassa voidaan käyttää apuna myös tulehduksen merkkiaineita kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP) tai prokalsitoniinia (PCT), mutta tulovaiheen matala CRP ei poissulje bakteereemisestä infektioista (El Maghraby ym. 2007). On osoitettu, että CRP yli 90 mg/l on yksi vahvimmin infektiokomplikaatioita ennustava tekijä neutropeenisilla kuumeisilla lapsilla (Cennamo ym. 2021). Veren kohonnut leukosyyttiarvo voi viitata infektiioon, mutta neutropeeniapotilailla se ei yleensä suurene. Aktiivisessa solunsalpaajahoidossa olevat lapset otetaan yleensä kuumeen yhteydessä joka tapauksessa sairaalaan neutrofiilimäärästä tai tulehdusarvosta huolimatta.

## 1.8 Empiirisen hoidon valinta

Empiirinen antibiootti pyritään valitsemaan siten, että se kattaa yleisimmät neutropeenisen bakteeremisen infektion taudinaiheuttajat ja ottaa huomioon myös alueellisen mikrobilääke-resistenssitilanteen. Neutropeenisten lasten bakteremiat ovat usein lähtöisin elimistön rajapinnoilta, esimerkiksi suun limakalvoilta, iholta tai ruoansulatuskanavasta (Lohi ja Vetteranta 2011). Neutropeenisilla syöpää sairastavilla lapsipotilailla bakteremian yleisimpiä aiheuttajia ovat koagulaasinegatiiviset stafylokokit (muun muassa *Staphylococcus epidermidis* ja *Staphylococcus haemolyticus*), *Viridans*-ryhmän streptokokit, *Escherichia coli*, *Klebsiella*-lajit ja *Pseudomonas aeruginosa*. Nykyisin gram-positiiviset taudinaiheuttajat ovat näillä potilailla yleisempiä kuin gram-negatiiviset, mutta jakaumassa voi olla maa- ja sairaalakohtaisia eroja. (Olkinuora ym. 2013, Stergiotis ym. 2021)

Immuunipuutteisten syöpää sairastavien lapsipotilaiden empiirisen mikrobilääkehoidon on aina katettava *P. aeruginosa* sen aiheuttaman vaikean taudinkuvan ja laajan antibioottiresistenssin vuoksi. On todettu, että *P. aeruginosan* aiheuttamia bakteremioita on yleisemmin niillä potilailla, joilla *Pseudomonas* on kasvanut aiemmin jossakin muussa näytteessä tai jotka ovat saaneet aiemmin pitkäaikaista antibioottihoitoa. Myös pitkittyneen neutropenian on huomattu olevan riskitekijä *Pseudomonas*-bakteremialle. Jos todetaan *Staphylococcus aureuksen*, *P. aeruginosan* tai *Bacillus*-lajin aiheuttama bakteremia, suositellaan keskusklinikokatetrin poistoa, jos sellainen on käytössä. Katetri poistetaan myös, jos sen tunneli tai katetrin portin juuri tulehtuu, jos katetri tukkeutuu tai jos veriviljely ei puhdistu. (Anttila ja Ruotsalainen 2002, Olkinuora ym. 2013.)

Empiirisen hoidon valinnassa on huomioitava myös, ettei käytetä turhaan liian laajakirjoista hoitoa, sillä se voi aiheuttaa antibioottiresistenssiä. Hoitoa valittaessa myös antibioottien haitat on huomioitava. Lapsipotilaiden hoidossa pyritään välttämään paljon haittavaikutuksia aiheuttavia antibiootteja kuten aminoglykosidejä ja vankomysiiniä niiden munuaishaittojen vuoksi. Siitä huolimatta, että antibiootit ovat parantaneet neutropeenisten potilaiden infektioiden ennustetta, ovat toistuvat ja pitkittyneet laajakirjoiset antibioottihoidot toisaalta riski antibioottiresistenssin kehittymiselle, infektiokomplikaatioille, perheiden elämänlaadun kärsimiselle ja terveydenhuollon kustannusten kasvamiselle (Macher ym. 2010).

## 1.9 Empiirinen hoito Suomessa ja eräissä muissa maissa

Nykyinen Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (Tyks) aloitettava empiirinen mikrobilääkehoito immuunipuutteisilla lapsipotilailla on keftatsidiimin ja kloksasilliinin yhdistelmä. Jos potilaalla on sairaalaan tullessa vatsaoireita, aloitetaan piperasilliini-tatsobaktaami, sillä se tehoaa paremmin anaerobisiin bakteereihin keftatsidiimin ja kloksasilliinin yhdistelmään verrattuna. Jos potilaalla on limakalvohaavaumia, voidaan antibiootiksi valita streptokokkeihin paremmin tehoava piperasilliini-tatsobaktaami tai meropeneemi. Mikäli epäillään anaerobi-infektiota tai jos potilas on voimakkaasti vatsaoireinen, voidaan keftatsidiimi-kloksasilliini -hoitoon veriviljelyvastauksien ja hoitovasteen perusteella lisätä metronidatsoli. Vaihtoehtoisesti, jos 72 tunnin kuluessa ei saada selvää hoitovastetta, voidaan antibioottihoito vaihtaa meropeneemiin.

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) neutropeenisen kuumeisen potilaan aloitusantibiootti on piperasilliini-tatsobaktaami. Ei-neutropeenisella kuumeisella syöpäpoti-



laalla, jolla ei ole muita riskitekijöitä, käytetään empiirisenä antibioottina kefuroksiimia. Kattetriperäiseen sepsikseen tai sen epäilyyn HUSissa aloitetaan vankomysiini aloitusantibioottiin kombinoituna.

St. Juden lastensairaalassa (Memphis, TN, USA) korkean riskin potilailla (esimerkiksi neutrofiilitaso matala, äskettäinen kemoterapia tai taudin relapsi) aloitetaan hoito kefepiimillä. Tehohoidossa käytetään meropeneemiä. Tarvittaessa potilaan riskiprofiilin mukaan näihin voidaan kombinoida vankomysiini ja/tai amikasiini. Immuunipuutteisilla lapsilla, joilla on kohonnut riski moniresistentteihin taudinaiheuttajiin ja joilla on sepsikseen liittyvä elinöhäiriö tai septinen sokki, aloitetaan empiirisesti lääkitys heti useammalla lääkkeellä. ([www.cure4kids.org](http://www.cure4kids.org))

The Royal Children's Hospitalissa Australian Melbournessa kuumeisille neutropeenisille stabiileille potilaille aloitetaan piperasilliini-tatsobaktaami. Jos potilas saa korkean riskin syövä hoitoa tai on muutoin huonovointisempi, aloitetaan piperasilliini-tatsobaktaamin rinnalle amikasiini. Jos lähtökohtaisesti epäillään gram-positiivisen bakteerin aiheuttamaa infektiota esimerkiksi selluliittilöydöksen tai kanyyli-infektion vuoksi, aloitetaan piperasilliini-tatsobaktaamin rinnalle vankomysiini. Vatsan tai perineumin infektioiden yhteydessä piperasilliini-tatsobaktaamin anaerobiteho riittää yksinään, mutta jos pohjalla on muu antibiootti, esimerkiksi kefepiimi, aloitetaan sen rinnalle metronidatsoli. (Fever and suspected or confirmed neutropenia, [www.rch.org.au](http://www.rch.org.au).)

Vaikka mikrobilääkehoito aloitetaankin empiirisesti tietämättä taudinaiheuttajaa, voidaan hoito kohdistaa myöhemmin viljelyvastausten valmistuttua juuri kyseisen infektion aiheuttajaan. Hematologisilla potilailla jatketaan kohdennetun hoidon rinnalla myös laajakirjoista mikrobilääkehoitoa neutropeenisien bakteereiden infektion aikana.

#### 1.10 Bakteerien antibioottiresistenssi

Suomessa kerätään vuosittain tietoa eri bakteereiden antibioottiresistenssistä Finres-raporttiin. Vastaava tieto Euroopasta kerätään Euroopan resistenssiraporttiin. Tietoja on koottu taulukkoon 1. Vuonna 2020 Suomessa testatuista verestä löytyneistä *E. coli* -kannoista 5–7 % oli resistenttejä kolmannen polven kefalosporiineille eli keftatsidiimille ja keftriaksonille. Syynä tähän on laajakirjoista beetalaktamaasia (ESBL) tuottavien kantojen lisääntyminen, joita oli 6,6 % testatuista. Moniresistenttejä *E. coli* -kantoja, joilla oli ESBL-ominaisuus ja jotka olivat resistenttejä fluorokinoloneille ja aminoglykosideille oli 1,8 %. Piperasilliini-tatsobaktaamille resistenttejä kantoja oli 1,2 %. (THL 2021.)

Euroopassa kolmannen polven kefalosporiineille resistenttejä *E. coli* -kantoja oli alle 10 % esimerkiksi Itävallassa, Belgiassa ja Tanskassa. Eniten kefalosporiini-resistenssiä eli yli 50 % testatuista kannoista oli esimerkiksi Valko-Venäjällä, Pohjois-Makedoniassa ja Venäjällä. (ECDC 2022.)

Suomessa metisilliinille resistenttejä *S. aureus* (MRSA) -kantoja oli verestä eristetyistä näytteistä 2,4 % (THL 2021). MRSA-kantoja on Suomessa kahdeksan muun maan kanssa (esimerkiksi Itävalta, Tanska ja Viro) Euroopan vähiten, alle 5 %. Maita, joissa MRSA-kantoja oli yli 25 % testatuista *S. aureus* -kannoista oli kymmenen, esimerkiksi Valko-Venäjä ja Kroatia. (ECDC 2022.)

*P. aeruginosa* on luontaisesti resistentti useille antibiooteille. Moniresistentiksi katsotaan *P. aeruginosa* –kanta, joka on resistentti vähintään keftatsidiimille ja meropeneemille. Näitä kantoja oli vuonna 2020 Suomessa 1,1 % kaikista kannoista ja vielä laajemmin resistenttejä (meropeneemi, keftatsidiimi, tobramysiini, siprofloksasiini ja piperasilliini-tatsobaktaami) 0,1 %. *P. aeruginosa* -kantojen karbapeneemiresistenssiä on Euroopassa melko laajalti. Suomi kuuluu Tanskan, Hollannin ja Ruotsin kanssa neljän maan ryhmään, jossa *P. aeruginosa* –kantojen karbapeneemiresistenssi on alle 5 %. Yli 50 % kannoista on karbapeneemeille resistenttejä muun muassa Valko-Venäjällä, Bosnia ja Herzegovinassa sekä Montenegrossa. (THL 2021, ECDC 2022.)

Havaijilla tehdyssä tutkimuksessa syöpää sairastavien lasten baktereemisten infektioiden aiheuttajista ja resistenssitilanteesta todettiin, että gram-negatiivisista bakteremioiden aiheuttajista 15,2 % oli resistenttejä meropeneemille, 8,8 % kefepiimille ja 19,4 % keftatsidiimille. Amikasiinille herkkiä gram-negatiivisia bakteereita oli 100 % eli resistenssiä sille ei ollut lainkaan. Havaituista *P. aeruginosa*-bakteereista 50 % oli resistenttejä meropeneemille. Vastaavasti gram-positiivisten bakteerien osalta huomattiin, että 4,3 % oli resistenttejä vankomysiinille ja 18,7 % gentamysiinille. (Knight ym. 2019.)

Taulukko 1. Vuoden 2020 antibioottiresistenssitilanne Suomessa ja maailmalla

Bakteeri	Resistentit kannat Suomessa	Eniten resistenssiä	Vähiten resistenssiä
<i>Escherichia coli</i>	ESBL 6,6 % Keftriaksoni ja keftatsidiimi 5-7 % Fluorokinolonit 10,8 % Piperasilliini-tatsobaktaami 1,2 %	Fluorokinolonit, kefalosporiinit (3. polvi): Valko-Venäjä, Pohjois-Makedonia, Venäjä, Turkki	Fluorokinolonit, kefalosporiinit (3. polvi): Itävalta, Norja, Belgia, Tanska
<i>Staphylococcus aureus</i>	Makrolidit 4 % Klindamysiini 3 % MRSA 2,4 %	MRSA: Valko-Venäjä, Pohjois-Makedonia, Kroatia, Portugali	MRSA: Itävalta, Tanska, Viro, Norja
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penisilliini 2,4 % Erytromysiini 12 % Klindamysiini 8,8 % Doksisykliini 11,6 %	Penisilliini: Valko-Venäjä, Kypros, Ranska, Islanti	Penisilliini: Itävalta, Tsekki, Hollanti
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erytromysiini 3,7 % Klindamysiini 3,7 %		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Siprofloksasiini 7,2 % Meropeneemi 2,3 % Keftatsidiimi ja meropeneemi 1,1 %	Karbapeneemit: Valko-Venäjä, Bosnia ja Herzegovina, Montenegro, Moldova, Ukraina	Karbapeneemit: Tanska, Hollanti, Ruotsi

### 1.11 Muut taudinaiheuttajat

Bakteerin lisäksi on tärkeää huomioida myös viruksen tai sienen mahdollisuus immuunipuutteen potilaan infektion aiheuttajana. Usein, jos kuume jatkuu 3–5 vuorokauden ajan laajakirjoisesta antibioottihoidosta huolimatta, kombinoidaan hoitoon empiirinen sienilääkitys, jos muusta aiheuttajasta tai infektiokokuksesta ei ole viitettä (Anttila ja Ruotsalainen 2002). Lapsilla invasiiviset sienet aiheuttamat infektiot ovat kuitenkin harvinaisempia kuin aikuisilla syöpäpotilailla (Castagnola ym. 2007). Tässä tutkimuksessa keskityttiin vain bakteerien aiheuttamiin infektiioihin ja niiden hoitoon.

## 1.12 Tutkimuksen tavoite

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Tyksissä hoidettujen syöpää sairastavien lapsipotilaiden bakteeriemisten infektioiden aiheuttajat ja niiden mikrobilääkeherkkyys vuosina 2015–2019. Arvioimme nykyisen empiirisen antibiootihoidon (keftatsidiimi-kloksasilliini) osuvuutta todettuihin taudinaiheuttajiin ja tarkastelimme, olisiko jokin toinen antibiootti tehokkaampi yleisimpiin bakteereihin kuin nykyisin käytetty empiirinen lääkitys.

## 2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus oli retrospektiivinen rekisteritutkimus. Tutkimuksessa käytettiin potilasrekisteristä saatuja tietoja Tyksin Lasten ja nuorten klinikan lasten hematologian vastualueelta (resursit LH1V, LH1C, LH1L). Tutkimuksen aineistoa varten saatiin Tyksin mikrobiologialta tulokset kyseisillä resursseilla otetuista veren bakteeriviljelyistä (B-BaktVi) henkilötunnukseen viiden vuoden ajalta 2015–2019. Veriviljelypositiiviset episodit yhdistettiin päivämäärän ja henkilötunnuksen avulla sairauskertomustietoihin. Aineisto kerättiin kesän ja syksyn 2020 aikana.

Tutkimuksessa huomioitiin 0–20-vuotiaat potilaat, sillä osalla potilaista hoito jatkuu lasten ja nuorten klinikassa 16 vuoden iän jälkeen. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilla oli ollut veriviljelypositiivinen episodi ja joilla oli jokin syöpädiagnoosi. Neutropenia ei ollut sisäänottokriteeri, vaan tutkimukseen otettiin mukaan myös potilaita, joilla ei ollut neutropeniaa episodin aikana, jos potilaan taustadiagnoosina oli syöpädiagnoosi. Pääasiassa tutkimuksen potilaat olivat aktiivisessa solunsalpaajahoidossa infektiopisodien aikana. Vuodelta 2015 sytostaattihoitojen osalta tiedoissa oli osittaisia puutteita, sillä nykyisin solunsalpaajahoidon kirjaamiseen käytettävä Kemokur-järjestelmä otettiin käyttöön huhtikuussa 2016.

Episodit luokiteltiin erillisiksi, jos negatiivisen veriviljelyn ja uuden positiivisen näytteen välillä oli vähintään seitsemän vuorokautta. Tässä tutkimuksessa otettiin huomioon ainoastaan bakteerin aiheuttamat veriviljelypositiiviset infektiot, mutta tieto episodien aikaisista näytteistä löytyneistä muista patogeeneistä (sieni tai virus) kerättiin. Kaikkiin veriviljelylöydöksiin liittyi joko kuumeilua, CRP:n nousu tai merkittävä neutropenia, joten kliinisen kuvan perusteella mitään veriviljelylöydöstä ei tulkittu kontaminaatioksi.

Sairauskertomustiedoista kerättiin potilaan syntymäaika, sukupuoli, taustasairausten diagnoosi ja diagnoosiajankohta, syöpäsairauteen annetut hoidot ja sen hetkisen hoidon vaihe sekä taustalla oleva glukokortikoidi- ja mikrobilääkitys. Mikrobiologisista tiedoista kerättiin tiedot veriviljelyssä kasvaneesta patogeenistä, patogeenin mikrobilääkeherkkyksistä ja positiivisten veriviljelynäytteiden määrä.

Episodikohtaisista tiedoista kerättiin episodin alkamispäivä, infektiioireet episodin aikana, tulovaiheen kuume ja episodin korkein kuume. Lisäksi kerättiin tulovaiheen CRP ja episodin aikainen korkein CRP sekä neutrofiilitaso sairaalaan tulovaiheessa. Episodikohtaisista tiedoista kerättiin myös tieto käytetystä empiirisestä mikrobilääkkeestä, mahdolliset viljelyvastauksen valmistumisen jälkeen vaihdetut mikrobilääkehoidot, aika ensimmäiseen negatiiviseen veriviljelyyn ja mahdollinen kotiin jatkunut mikrobilääkehoito sekä mikrobilääkehoidon kokonaiskesto vuorokausina.

Aineistosta kerättiin myös tiedot tehohoidosta ja sen kestosta sekä hengitystuen tarpeesta. Potilaista selvitettiin myös 28 vuorokauden selviytyminen elossa episodin jälkeen. Episodeista kerättiin diagnoosikoodit, jotka täydennettiin infektiodiagnoosin puuttuessa koodilla A41.9 Määrittämätön septikemia.

Potilaat jaoteltiin ITR-3-luokituksen mukaisiin luokkiin episodikohtaisesti. Luokat 1 ja 2 yhdistettiin yhdeksi ryhmäksi ja luokat 3 ja 4 toiseksi ryhmäksi.

Tulovaiheen kuume luokiteltiin neljään luokkaan: alle 38,0 °C, 38,0–38,9 °C, 39,0–39,9 °C ja 40,0 °C tai enemmän. Infektionaikainen korkein kuume jaoteltiin samoihin luokkiin. Episodin aikaiset paikallisoireet jaettiin kolmeen kategoriaan: limakalvo-oireet (mukosiitti, kielen ja nielun tulehduslöydökset, limakalvorikkoumat), vatsaoireet (vatsakipu, oksentelu, löysät ulosteet, ripuli ja ulostuskipu) ja hengitystieoireet (nuha, kurkkukipu, yskä, nenän tukkoisuus ja aivastelu). Tieto oireista kerättiin, mikäli niistä oli erikseen mainittu. Neutrofiilimäärä sairaalaa tulovaiheessa jaoteltiin neljään luokkaan:  $< 0,01 \times 10^9/l$ ,  $0,01-0,49 \times 10^9/l$ ,  $0,5-0,99 \times 10^9/l$  ja  $> 1,0 \times 10^9/l$ . Tulovaiheen CRP jaoteltiin kahteen luokkaan:  $\leq 20 \text{ mg/l}$  ja  $> 20 \text{ mg/l}$ .

Veriviljelyiden bakteerilöydöksistä otettiin mukaan tutkimukseen kukin bakteeri vain kertaalleen episodin ajalta. Bakteerit jaoteltiin gram-luokituksen mukaan gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin sekä vielä bakteerin suvun mukaisiin luokkiin. Eri bakteerien antibioottiherkkyyksistä puuttuvia tietoja johdettiin mikrobiologin (Juha Grönroos, Tyks kliininen mikrobiologia) toimesta muiden testattujen antibioottien avulla.

Antibioottihoidon kokonaiskesto (suonen sisäisesti ja suun kautta) kerättiin ja jaoteltiin kahteen kategoriaan: alle 14 vuorokautta kestänyt ja 14 vuorokautta tai kauemmin kestänyt antibioottihoito.

Aineistosta määriteltiin episodien lukumäärä potilasta kohden ja lukumäärästä laskettiin keskiarvo ja mediaani. Potilaiden iästä episodin aikana määritettiin keskiarvo, mediaani, minimi ja maksimi. Tulovaiheen neutrofiilimäärästä analysoitiin keskiarvo, mediaani, standardideviaatio, minimi ja maksimi. Episodin aikaisesta korkeimmasta CRP:stä analysoitiin keskiarvo, mediaani, standardideviaatio, minimi ja maksimi. Antibioottihoidon kestosta määriteltiin myös keskiarvo, mediaani, minimi ja maksimi.

Aineiston käsittelyyn ja analysointiin käytettiin SPSS-ohjelmaa (versio 27) ja Microsoft Excel-ohjelmaa (versio 16.69.1).

### 3. TULOKSET

Tutkimuksen aineistoon sisällytettiin 43 erillistä baktereemista episodina 25 eri potilaalta. Veriviljelynäytteessä kasvaneita bakteereita oli yhteensä 51.

#### 3.1 Potilasaineisto

Aineiston 25 potilaasta 17 (68,0 %) oli tyttöjä ja 8 (32,0 %) poikia. Tutkimusaineistossa ALL-potilaita (standardiriski (SR), keskikiriski (IR), Philadelphia-positiivinen (Ph+) ja korkea riski (HR)) oli 12 (48,0 %) ja AML-potilaita viisi (20,0 %). Muita syöpiä sairastavia (Hodgkinin lymfooma, primaarinen aivojen suurisolulinen B-solulymfooma, medulloblastooma, maligni

perifeerinen hermotupen kasvain ja neuroblastooma) oli yhteensä kahdeksan (32,0 %). Potilaiden määrä diagnooseittain ja episodien lukumäärä diagnoosiryhmittäin on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2. Tutkimukseen otettujen 25 lapsen syöpädiagnoosit ja hoitoprotokollat

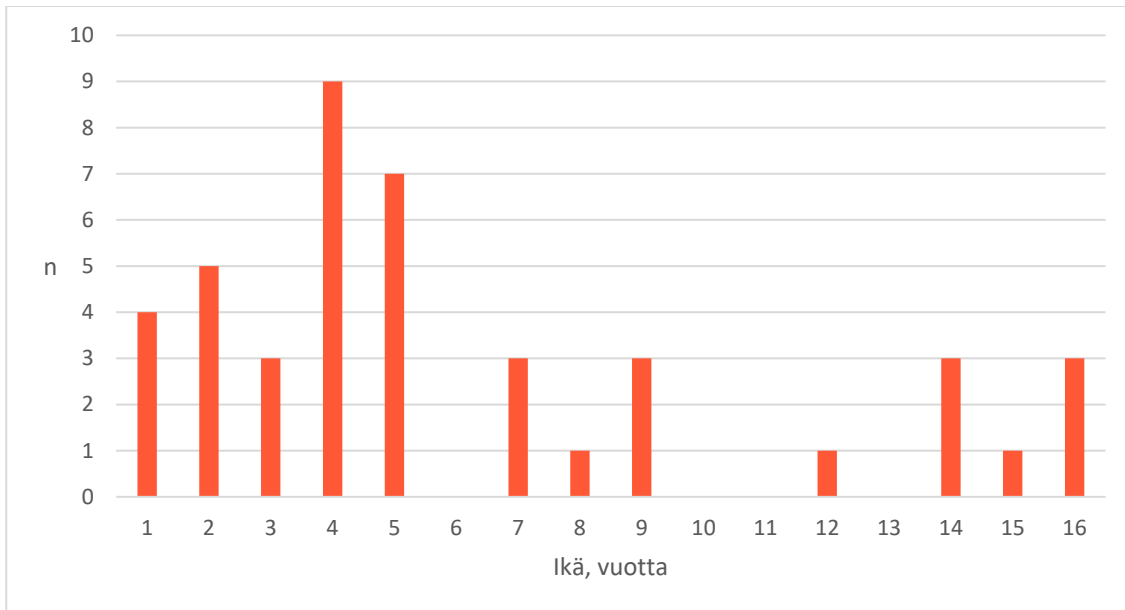
Diagnoosi	Potilaat, n / bakteereemiset infektiot, n	Protokollat	Muuta
ALL (SR, IR tai Ph+)	6 / 7	NOPHO ALL2008, Es- PhALL	
ALL (HR)	6 / 14	NOPHO ALL 2008, IntReALL	1 relapsipotilas
AML	5 / 9	NOPHO AML 2012	1 relapsipotilas, kantasolusiirto
Hodgkinin lymfooma	1 / 1	EURONET-PHL- C1	
Primaarinen aivojen suurisolui- ninen B-solu- lymfooma	1 / 1	BFM NHL	
Medulloblastooma	3 / 3	SIOP PNET 5MB, Head Start III	
Maligni perifeerinen hermotupen kasvain	1 / 3	CWS guidance NRSTS high risk	
Neuroblastooma	2 / 5	SIOPEN	1 relapsipotilas, kantasolusiirto

Osalla potilaista oli tutkittujen viiden vuoden aikana useampia erillisiä veriviljelypositiivisia episodeja. Episodien määrän keskiarvo seuranta-aikana potilasta kohden oli 1,6 ja mediaani 1,0. Toisia episodeja oli aineistossa 11 ja kolmansia veriviljelypositiivisia episodeja oli 6. Neljännen bakteereemisen episodin sai seuranta-aikana yksi potilas.

### 3.2 Bakteereemiset infektiot

Keskimäärin potilaat olivat bakteereemisen infektiopisodin aikana 6,6 vuoden ikäisiä. Iän mediaani oli 5,0 vuotta. Nuorin potilas oli episodin aikana 1 v 3 kk ikäinen ja vanhin 16 v 6 kk ikäinen. Kuvassa 1 on esitetty potilaiden ikä episodien aikana.

Potilas oli aktiivisessa solunsalpaajahoidossa 41 (95,3 %) episodin aikana. Hoidon intensiivisyyden luokka oli vähän tai kohtalaisen intensiivinen (ITR-luokka 1 tai 2) kuudessa (14,0 %) episodissa ja hyvin intensiivinen (ITR-luokka 3 tai 4) 37 (86,0 %) episodissa.



Kuva 1. Potilaiden ikä veriviljelypositiivisten episodien (n=43) aikana.

Limakalvo-oireita raportoitiin kuudessa (14,0 %) episodissa. Vatsaoireita oli 15 (34,9 %) episodissa ja hengitystieoireita oli kymmenessä (11,6 %) episodissa. Oiretiedot on eritelty taulukossa 3.

Taulukko 3. Oireet bakteeriemisten infektiopisodien (n=43) aikana.

Oire	n (%)	Oireiden erittely
Limakalvo-oireet	6 (14,0)	Mukosiitti, kielen tai nielun tulehduslöydökset, limakalvorikkoumat
Vatsaoireet	15 (34,9)	Vatsakipu, oksentelu, löysät ulosteet, ripuli, ulostuskipu
Hengitystieoireet	10 (11,6)	Nuha, kurkkukipu, yskä, nenän tukkoisuus, aivastelu

Kuumetta ei ollut raportoitu tai mitattu lämpö oli alle 38,0 °C tulovaiheessa 19 (44,2 %) episodissa. Kuumetta oli sairaalaan tullessa 38,0–38,9 °C 20 (46,5 %) episodissa ja 39,0–39,9 °C neljässä (9,3 %) episodissa. Yli 40,0 °C kuumetta ei ollut yhdessäkään episodissa tulovaiheessa.

Korkeinta kuumetta ei ollut raportoitu tai se oli alle 38,0 °C viidessä episodissa (11,6 %). Korkein mitattu kuume oli 38,0–38,9 °C 12 (27,9 %) episodissa ja 39,0–39,9 °C 19 (44,2 %) episodissa. Yli 40,0 °C korkein kuume mitattiin seitsemässä (16,3 %) episodissa.

Taulukko 4. Kuume tulovaiheessa ja episodin aikainen korkein kuume (n = 43).

	Alle 38,0 °C	38,0-38,9 °C	39,0-39,9 °C	Yli 40,0 °C
Tulovaiheen kuume, n (%)	19 (44,2)	20 (46,5)	4 (9,3)	0
Korkein kuume, n (%)	5 (11,6)	12 (27,9)	19 (44,2)	7 (16,3)

Tulovaiheen neutrofiilimäärä oli tiedossa 41 episodista. Neutrofiilien määrä oli alle  $0,01 \times 10^9/l$  kahdeksassa (19,5 %) episodissa,  $0,01-0,49 \times 10^9/l$  17 (41,5 %) episodissa ja  $0,5-0,99 \times 10^9/l$  kolmessa (7,3 %) episodissa. Yli  $1,0 \times 10^9/l$  neutrofiilitaso oli 13 (31,7 %) episodissa. Tulovaiheen neutrofiilimäärän keskiarvo oli  $1,46 \times 10^9/l$ , mediaani  $0,05 \times 10^9/l$  ja standardideviaatio  $3,13 \times 10^9/l$ . Neutrofiilimäärän minimi oli  $0,00 \times 10^9/l$  ja maksimi  $16,74 \times 10^9/l$ .

Tulovaiheen plasman CRP-pitoisuus jaettiin kahteen luokkaan, alle tai yhtä suuri ja suurempi kuin 20 mg/l. Tulovaiheen CRP oli 24 (55,8 %) episodissa  $\leq 20$  mg/l ja 19 (44,2 %) se oli  $> 20$  mg/l. Episodin aikana korkeimman CRP:n keskiarvo oli 88,7 mg/l ja mediaani 58,0 mg/l. Korkeimman CRP:n standardideviaatio oli 85,1 mg/l, minimi 2 mg/l ja maksimi 349 mg/l.

Sentraalinen kanyyli oli käytössä 42 (97,7 %) episodissa ja se poistettiin episodin aikana seitsemässä (16,3 %) episodissa. Kanyyli-infektiota epäiltiin kliinisin perustein neljässä (9,3 %) episodissa. Teho-osastohoitoa tarvittiin viidessä (11,6 %) episodissa. Hengitystukea (suurivirtauksinen happi-ilmaseos nenään) tarvittiin kahdessa (4,7 %) episodissa ja intubaatio kahdessa (4,7 %) episodissa. Episodia edeltävästi jokin glukokortikoidihoito oli käytössä viidessä (11,6 %) episodissa. Yksikään potilas ei menehtynyt 28 vuorokauden kuluessa baktereemisestä episodista.

Tieto aloitetusta empiirisestä antibiootista puuttui yhdestä episodista. Jäljelle jäävistä 42 episodista 33 (78,6 %) episodissa aloitettiin keftatsidiimin ja kloksasilliinin yhdistelmä empiiriseksi hoidoksi. Keftatsidiimin ja klindamysiinin kombinaatio aloitettiin empiirisesti yhdessä (2,4 %) episodissa. Piperasilliini-tatsobaktaamia käytettiin empiirisenä hoitona kolmessa (7,1 %) episodissa, yhdessä (2,4 %) episodissa siihen kombinoitiin lisäksi gentamysiini ja yhdessä (2,4 %) metronidatsoli. Empiiriseksi hoidoksi aloitettiin kahdessa (4,8 %) episodissa kefuroksiimi ja yhdessä (2,4 %) meropeneemi. Empiiristä antibioottihoitoa muutettiin (vaihdettiin toiseen tai antibioottihoitoon lisättiin toinen antibiootti) 38 (88,4 %) episodissa veriviljelytuloksen valmistumisen jälkeen.

Taulukko 5. Empiirinen antibioottihoito 42 baktereemisessä infektiossa.

Empiirinen antibiootti	n (%)
Keftatsidiimi ja kloksasilliini	33 (78,6)
Piperasilliini-tatsobaktaami	3 (7,1)
Kefuroksiimi	2 (4,8)
Keftatsidiimi ja klindamysiini	1 (2,4)
Piperasilliini-tatsobaktaami ja gentamysiini	1 (2,4)
Piperasilliini-tatsobaktaami ja metronidatsoli	1 (2,4)
Meropeneemi	1 (2,4)

Tieto ajasta ensimmäiseen negatiiviseen näytteeseen puuttui yhden bakteerin osalta. Vuorokauden kuluttua hoidon aloituksesta veriviljely oli negatiivinen 16/50 (32,0 %) veriviljelylöydösten osalta. Kahden tai kolmen vuorokauden kohdalla viljelynäytteet olivat negatiiviset 24 (48,0 %) löydöksen osalta. Näytteen puhdistumiseen kului neljä vuorokautta tai kauemmin 10 (20,0 %) bakteerin kohdalla. Keskimäärin aika ensimmäiseen negatiiviseen veriviljelyyn oli 2,5 vuorokautta ja mediaani oli 2,0 vuorokautta. Minimiaika veriviljelylöydöksen muuttamiseen negatiiviseksi oli 1 vuorokausi ja maksimi 11 vuorokautta.

Antibioottihoidon kokonaiskesto (suonen sisäinen ja suun kautta otettu) oli alle 14 vuorokautta 31/42 (73,8 %) episodissa ja 14 vuorokauden mittainen tai pidempi 11 (26,1 %) episodissa. Yhdestä episodista tieto antibioottihoidon kestästä puuttui. Antibioottihoidon keston keskiarvo oli 13,9 vuorokautta, mediaani 11,0 vuorokautta, minimi neljä vuorokautta ja maksimi 35 vuorokautta.

Veriviljelylöydösten bakteereiden lisäksi samanaikaisesti muita taudinaiheuttajia olivat muun muassa rinovirus, *Clostridioides difficile*, adenovirus, koronavirus ja *Candida albicans*. Muita taudinaiheuttajia oli mukana kolmessa episodissa (7,0 %) 43 episodista.

### 3.3 Verestä viljeltyt bakteerit ja niiden antibioottiherkkydet

Positiivisia veriviljelylöydöksiä oli 51. Aineistossa oli seitsemän episodista (kokonaismäärä 43), joiden aikana veriviljelynäytteissä kasvoi useampi bakteeri. Kuudessa näistä episodeista veriviljelynäytteissä kasvoi kaksi eri bakteeria saman episodin aikana, yhdessä kolme. Gram-positiivisia bakteereita todettiin 34 (67 %) ja gram-negatiivisia 17 (33 %). Gram-positiivisista taudinaiheuttajista yleisin oli *S. epidermidis*, joita oli 15 (44,1 % gram-positiivisista ja 29,4 % kaikista bakteereista). Toiseksi yleisimpiä gram-positiivisista olivat streptokokit (*Streptococcus mitis* ja *Streptococcus oralis*), joita oli seitsemän (20,6 % gram-positiivisista ja 13,7 % kaikista). Gram-negatiivisista yleisimmät taudinaiheuttajat olivat *Pseudomonas* -lajit (*P. aeruginosa* ja *P. oryzihabitans*), joita oli kolme (17,6 % gram-negatiivisista ja 5,9 % kaikista) ja *Enterobacter cloacae*-ryhmä, joita oli myös kolme (17,6 % gram-negatiivisista ja 5,9 % kaikista). Taulukossa 6 on esitetty kaikki gram-positiiviset veriviljelylöydökset ja taulukossa 7 kaikki gram-negatiiviset veriviljelylöydökset.

Gram-positiivisten bakteerien antibioottiherkkydet on esitetty taulukossa 6 ja gram-negatiivisten bakteerien antibioottiherkkydet taulukossa 7. Kaikkien bakteerien herkkyksiä ei testattu kaikille mahdollisille antibiooteille. Gram-positiivisten osalta eniten herkkyksiä määritettiin meropeneemille 33/34 (97 %). Amoksisilliini-klavulaanilahapolle, piperasilliini-tatsobaktaamille ja keftriaksonille testattiin 32 (94 %) gram-positiivista bakteeria. Meropeneemille herkkiä testatuista 33 gram-positiivisesta bakteerista oli 18 (55 %), piperasilliini-tatsobaktaamille herkkiä oli 15 (47 %) ja keftriaksonille herkkiä 13 (41 %). Gram-positiivisista bakteereista lukumäärällisesti eniten herkkiä oli vankomysiinille (24/25, 96 %), linetsolidille (21/21, 100 %) ja klindamysiinille (19/27, 71 %).

Gram-negatiivisista bakteereista lähes kaikille tehtiin herkkyysmääritykset meropeneemille (17/17, 100 %) ja keftriaksonille (16/17, 94 %). Amoksisilliini-klavulaanilahapolle, piperasilliini-tatsobaktaamille ja keftatsidiimille testattiin 15 (88 %) bakteeria. Lukumäärällisesti eniten herkkiä gram-negatiivisista bakteereista oli meropeneemille (16/17, 94 %), piperasilliini-tatsobaktaamille (13/15, 87 %) ja keftatsidiimille (12/15, 80 %). Amikasiinille testatuista 11/12 (92 %) oli herkkiä.

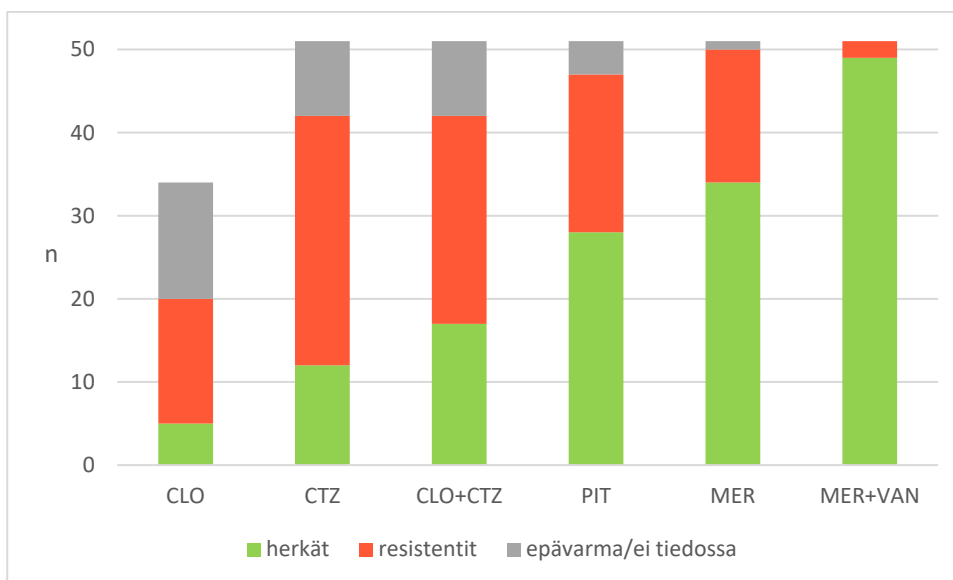
Gram-positiivisista testatuista bakteereista yleisimmät eli *S. epidermidis* ja *S. mitis/oralis* olivat kaikki herkkiä vankomysiinille (*S. epidermidis* 11/11, 100 %; *S. mitis/oralis* 6/6, 100 %). *S. epidermidis* – bakteereista kaikki testatut olivat herkkiä linetsolidille (14/14) ja daptomysiinille (8/8). *S. epidermidisten* osalta paljon herkkiä oli myös rifampisiinille (13/14, 93 %) ja tetrasykliinille (9/11, 82 %). Testatut streptokokit olivat herkkiä meropeneemille (7/7), klindamysiinille (7/7) ja vankomysiinille (6/6). Streptokokkien herkkydestä kloksasilliinille ei voida tämän tutkimuksen perusteella olla varmoja, sillä kloksasilliiniherkkyttä ei testattu ja



ampisilliinin ja piperasilliini-tatsobaktaamin herkkyystulosten kautta on vaikea johtaa herkkyttä stafylokokkipenisilliineille.

Yleisimmistä gram-negatiivisista taudinaiheuttajista *E. cloacae*-ryhmä ja *Pseudomonas*-lajit olivat kaikki (n=6) herkkiä meropeneemille, keftatsidiimille, piperasilliini-tatsobaktaamille, amikasiinille ja siprofloksasiinille. Kaikki *E. cloacae*-ryhmästä olivat herkkiä keftriaksonille (n=3).

Nykyisin empiirisenä antibioottihoitona on käytössä keftatsidiimin ja kloksasilliinin yhdistelmä. Kloksasilliini olisi ollut osuva gram-positiivisten osalta 5/20 (25 %) bakteerin kohdalla, mutta sen streptokokkitechoa ei nykyisillä tiedoilla pystynyt muista antibiooteista johtamaan. Keftatsidiimi oli gram-negatiivisten osalta osuva 12/15 (80 %) kohdalla. Piperasilliini-tatsobaktaamille herkkiä bakteereja oli yhteenlaskettuna 28 (55 %). Lähes 100 % kattavuus saataisiin meropeneemin ja vankomysiinin yhdistelmällä. Bakteerien yhteenlaskettuja herkkyystuloksia on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Veriviljelylöydösten antibioottiherkkyudet. Kloksasilliinin streptokokkitechoa on epävarma ja kloksasilliinille testattiin ainoastaan gram-positiivisiä bakteereita. Muiden antibioottien osalta on laskettu yhteen gram-positiiviset ja gram-negatiiviset bakteerit.

Taulukko 6. Gram-positiiviset bakteerit ja niiden herkkyydet eri antibiooteille. \*

Bakteeri	n	CLO	AMP	AMC	PIT	CUR	CTR	CTZ	MER	CLI	VAN	LIN	TET	DAP	GEN	LEV	RIF
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0	0	1/1 (100)	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit																	
<i>S. epidermidis</i>	15	4/15 (27)	4/15 (27)	4/15 (27)	4/15 (27)	4/15 (27)	4/15 (27)	0/15 (0)	4/15 (27)	8/13 (62)	11/11 (100)	14/14 (100)	9/11 (82)	8/8 (100)	10/14 (71)	7/14 (50)	13/14 (93)
Muut koagulaasinegatiiviset ( <i>S. hominis</i> ja <i>S. haemolyticus</i> )	3	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	1/3 (33)	1/1 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/3 (0)	2/3 (67)	2/3 (67)
Streptokokit	7	?	3/7 (43)	3/7 (43)	4/7 (57)	3/6 (50)	3/7 (43)	0/7 (0)	7/7 (100)	7/7 (100)	6/6 (100)	2/2 (100)	0/6 (0)	0	0	1/1 (100)	0
Muut gram-positiiviset																	
<i>Rothia mucilaginosa</i>	3	0	0	3/3 (100)	3/3 (100)	0	2/2 (100)	0	3/3 (100)	0	3/3 (100)	0	0	0	0	0	0
<i>Brevibacterium-lajit</i>	2	0	0	0	0	0	2/2 (100)	0	1/1 (100)	1/2 (50)	2/2 (100)	0	2/2 (100)	0	0	0	0/1 (0)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0	0/1 (0)	1/1 (100)	0	0	0	0	0
<i>Gordonia spp</i>	1	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0	1/1 (100)	0	1/1 (100)	0	1/1 (100)	0	0	0	0	0	0
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)	0	1/1 (100)	1/1 (100)	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<b>Gram-positiiviset (yhteensä)</b>	<b>34</b>	<b>5/20 (25)</b>	<b>10/28 (36)</b>	<b>14/32 (44)</b>	<b>15/32 (47)</b>	<b>9/27 (33)</b>	<b>13/32 (41)</b>	<b>0/27 (0)</b>	<b>18/33 (55)</b>	<b>19/27 (71)</b>	<b>24/25 (96)</b>	<b>21/21 (100)</b>	<b>15/23 (65)</b>	<b>10/10 (100)</b>	<b>12/19 (63)</b>	<b>12/19 (63)</b>	<b>17/19 (89)</b>

\*= Herkät, n / testatut, n (%)

0= ei testattu/ei tiedossa

? = stafylokokkipenisilliinien teho epävarma

Lyhenteet: CLO = kloksasilliini, AMP = ampisilliini, AMC = amoksisilliini-klavulaanihappo, PIT = piperasilliini-tatsobaktaami, CUR = kefuroksiimi, CTR = keftriaksoni, CTZ = keftatsidiimi, MER = meropenemi, CLI = klindamysiini, VAN = vankomysiini, LIN = linetsolidi, TET = tetrasykliini, DAP = daptomysiini, GEN = gentamysiini, LEV = levofloksasiini, RIF = rifampisiini

Taulukko 7. Gram-negatiiviset bakteerit ja niiden herkkydet eri antibiooteille. \*

Bakteeri	n	AMP	AMC	PIT	CUR	CTR	CTZ	MER	AMI	CIP
<i>Enterobacter cloacae</i> -ryhmä	3	0/3 (0)	0/3 (0)	3/3 (100)	0/3 (0)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)
<i>Pseudomonas</i> -lajit	3	0/3 (0)	0/3 (0)	3/3 (100)	0/3 (0)	0/3 (0)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)
<i>Escherichia coli</i>	2	0/2 (0)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/2 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)
<i>Neisseria elongata</i>	2	0	0	0	0	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	0	0/1 (0)
<i>Achromobacter piechaudii</i>	1	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Acinetobacter pittii</i>	1	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	1	0	1/1 (100)	1/1 (100)	0	1/1 (100)	0	1/1 (100)	0	0
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	0	1/1 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0	0/1 (0)	0/1 (0)	0
<b>Gram-negatiiviset (yhteensä)</b>	<b>17</b>	<b>1/13 (8)</b>	<b>7/15 (47)</b>	<b>13/15 (87)</b>	<b>3/12 (25)</b>	<b>11/16 (69)</b>	<b>12/15 (80)</b>	<b>16/17 (94)</b>	<b>11/12 (92)</b>	<b>10/13 (77)</b>

\*= Herkät, n / testatut, n (%)

0= ei testattu/ei tiedossa

Lyhenteet: AMP = ampisilliini, AMC = amoksisilliini-klavulaanihappo, PIT = piperasilliini-tatsobaktaami, CUR = kefuroksiimi, CTR = keftriaksoni, CTZ = keftatsidiimi, MER = meropeneemi, AMI = amikasiini, CIP = siprofloksasiini

#### 4. JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA

Neutropeenisen lapsen bakteeri-infektio voi olla vakava ja henkeä uhkaava. Sen vuoksi näille potilaille aloitetaan empiirinen antibiootti mahdollisimman pian infektiioon viittaavien oireiden yhteydessä. Bakteeremiset infektiot ovat mahdollisia ja siksi on tärkeää tutkia veren bakteeriviljely, jotta taudinaiheuttaja saadaan selville ja voidaan tarkastella sen antibioottiherkkyyksiä. Empiirisen antibiootin tulisi kattaa yleisimmät taudinaiheuttajat ja ottaa huomioon paikallinen antibioottiresistenssitilanne.

Tässä tutkimuksessa todettiin 43 erillistä veriviljelypositiivista infektiota 25 potilaalla. Yhteensä veriviljelyssä kasvaneita bakteereita oli 51. Empiirisenä antibioottina käytettiin pääasiassa keftatsidiimin ja kloksasilliinin yhdistelmää (33/42, 78,6 %). Yleisimmät taudinaiheuttajat olivat gram-positiivisista *S. epidermidis* ja streptokokit (*S. mitis* ja *S. oralis*) ja gram-negatiivisista *E. cloacae*-ryhmä sekä *Pseudomonas*-lajit (*P. aeruginosa* ja *P. oryzihabitans*).

Tutkimuksessamme bakteeremisia infektiota oli koko aineistossa ja potilasta kohden eniten korkean riskin ALL-potilailla (6 potilasta ja 14 episodina) ja maligniin perifeerisen hermotupen kasvaimen sairastuneella (1 potilas ja 3 episodina). Li ym. (2017) osoittivat tutkimuksessaan, että bakteremioita on eniten nuorilla ALL-potilailla ja korkean riskin ALL-potilailla. Lisäksi he totesivat, että ALL-potilaiden bakteeremiset infektiot ovat yleisimpiä induktiohoiton aikana. Infektioalttiuden lisääntyminen voi liittyä taudin intensiivisiin hoitoihin etenkin korkean riskin potilailla. Uusi ALLTogether-protokolla tarjoaa osalle potilaista tämän tutkimuksen aikana käytössä olleisiin hoitoprotokollaan verrattuna intensiivisempiä hoitoja, joten mahdollisesti tulevaisuudessa näiden potilaiden infektiota tullaan näkemään aiempaa enemmän. Nykyisin ALL-potilaiden induktion osana käytetään deksametasonia, joten tulevaisuudessa saatetaan nähdä entistä enemmän vakavia, vähäoireisia bakteeri-infektioita.

Neutropeenisten syöpää sairastavien potilaiden empiirinen antibioottihoito aloitetaan nopeasti sairaalaantulon jälkeen. Omat potilaamme paranivat hyvin ja useimmat veriviljelylöydökset puhdistuivat nopeasti. Tutkimuksen tulokset vahvistavat käsitystä nopeasti aloitetun antibiootihoidon tärkeydestä ja hyödyistä. Empiirisen antibiootin ja veriviljelytulosten valmistuttua tarkennettujen antibioottihoitojen kliininen teho vaikuttaisi tutkimuksen perusteella hyvältä.

Bakteremioiden taudinaiheuttajien kirjo on muuttunut viime vuosikymmeninä ja nykyisin erityisesti kehittyneemmissä maissa gram-positiiviset aiheuttajat ovat yleisempiä aiheuttajia kuin gram-negatiiviset. Tutkimuksemme löydökset olivat linjassa tämän havainnon kanssa, gram-positiivisia bakteereja oli tässä tutkimuksessa 67,0 % veriviljelylöydöksistä. Muutoksen on ajateltu mahdollisesti liittyvän lisääntyneeseen sentraalisten kanyyleiden käyttöön sekä intensiivisempiin kemoterapiahoitoihin ja kantasolusiirtojen määrän lisääntymiseen. Toisaalta edelleen alueellisia eroja on paljon niin taudinaiheuttajien kirjossa kuin resistenssitilanteissakin. Myös tutkimusten pieni otoskoko luo tuloksiin epävarmuutta. (Castagnola ym. 2007, Alali ym. 2020, Lima ym. 2021.) Omassa tutkimuksessamme mitään veriviljelylöydöksiä ei selkeiden kliiniseen infektiioon sopivien oireiden ilmenemisen vuoksi tulkittu kontaminaatioksi. Esimerkiksi koagulaasinegatiiviset stafylokokit ovat neutropeenilla potilailla yleensä todellisia taudinaiheuttajia, vaikka muilla potilasryhmillä ne usein tulkitaan kontaminanteiksi, jos kasvua on vain yhdessä veriviljelynäytteessä (Hakim ym. 2009).

Omassa aineistossamme nykyisen empiirisen antibioottihoidon eli keftatsidiimi-kloksasilliinin osuvuus oli *S. epidermidiksen* osalta vaillinainen (kloksasilliinille 4/15 testatuista herkkiä). Toisaalta *S. epidermidiksen* virulenssi on melko matala eivätkä sen aiheuttamat infektiot ole yleensä nopeasti eteneviä, joten empiirisen antibiootin ei ole välttämätöntä katkaa sitä täysin. Antibiootin tarkentaminen veriviljelytulosten valmistuttua on toki *S. epidermidiksen* matalasta virulenssista huolimatta tärkeää.

Viridans-ryhmän streptokokit aiheuttavat yhä useammin neutropeenisten potilaiden bakteremioita. Niiden esiintyminen on yhdistetty erityisesti AML-potilaisiin, jotka ovat saaneet sytarabiinihoitoa (Alali ym 2020). Viridans-streptokokkien beetalaktaamiresistenssi luo haasteita empiirisen antibiootin valintaan. On todettu, että jos potilas on edeltävästi saanut beetalaktaamiantibioottia profylaksiana tai hoitona edeltävien 30 vuorokauden aikana ja jos viridans-streptokokki kasvaa veriviljelynäytteessä vasta sairaalaanoton jälkeen, olisi syytä aloittaa resistentteihin gram-positiivisiin bakteereihin erityisesti tehoava antibiootti kuten vankomysiini, daptomysiini tai linetsolidi empiirisen antibiootin lisäksi. (Shelburne ym. 2014.)

Streptokokkien osalta kloksasilliiniherkkyttä ei pystytty johtamaan muiden antibioottien avulla. Kaikki tutkimuksen streptokokit olivat resistenttejä keftatsidiimille, joten empiirisen antibiootin teho näihin taudinaiheuttajiin on vaillinainen. Tässä aineistossa 43 % streptokokeista oli resistenttejä piperasilliini-tatsobaktaamille ja myös laajakirjoisten kefalosporiinien teho jäi myös vaillinaiseksi: kefuroksiimille resistenttejä oli 50 % testatuista ja keftriaksonille testatuista 57 %. Vastaavia tuloksia on saatu myös muissa tutkimuksissa ja erityistä huolta aiheuttavat viridans-streptokokkien aiheuttamat vaikeahoitoiset sepsikset.

Gram-negatiivisista yleisimmät taudinaiheuttajat *Pseudomonas* -lajit ja *E. cloacae*-ryhmä olivat herkkiä keftatsidiimille. Kaikki testatut näistä ryhmistä olivat herkkiä myös piperasilliini-tatsobaktaamille, amikasiinille ja siprofloksasiinille. Gram-negatiivisten bakteereiden antibioottiresistenssi ei tässä potilasryhmässä ole Tyksissä ollut ongelma, mutta on huomioitava, että tietyt enterobakteerit voivat kehittää resistenssiä hoidon aikana. ESBL-kanjoja tässä aineistossa ei todettu lainkaan.

Tämän tutkimuksen heikkoudeksi voidaan todeta pieni löydösten määrä. Pieni otos antaa kuvaa yleisimmistä aiheuttajista, mutta laajempi katsaus voisi tuoda lisää näkökulmia muun muassa resistenssitilanteen analysointiin. Bakteremioita todettiin tässä populaatiossa noin kymmenen vuosittain, joten kyseiset infektiot ovat melko harvinaisia. Myös aineiston heterogeenisuus tuottaa haasteita tulosten yleistämiseen ja hoitolinjojen muodostamiseen. Potilaat olivat aineistossa eri ikäisiä ja eri pohjadiagnoosejakin oli useita.

Tutkimuksen tärkeänä tuloksena voidaan kuitenkin pitää sitä, että nykyinen kloksasilliinin ja keftatsidiimin yhdistelmä empiirisenä antibioottina ei kata yleisimpiä aiheuttajia kovin hyvin. Piperasilliini-tatsobaktaami olisi tutkimuksemme mukaan osuvampi antibiootti empiiriseen käyttöön. Meropeneemin ja vankomysiinin yhdistelmällä saavutettaisiin lähes 100 % osuvuus, mutta tämä yhdistelmä on empiirisenä turhan laajakirjoinen.

## LÄHTEET

Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Aug;42(6):e445-e451

Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of Children Presenting With Fever in Chemotherapy-Induced Neutropenia at Low Risk for Severe Bacterial Infection, *Med Pediatr Oncol*. 2003 Nov;41(5):436-43

Anttila VJ, Ruotsalainen E. Neutropeenisen potilaan empiirinen mikrobilääkehoito, *Duodecim* 2002; 118(21):2241-2247

Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garrè ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, Scuderi F, Bandettini R, Tomà P, Viscoli C, Haupt R. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15;45(10):1296-304

Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. *Children (Basel)*. 2021 Nov 25;8(12):1086.

El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007 Mar;29(3):131-6.

EUCAST System for Antimicrobial Abbreviations, [www.eucast.org](http://www.eucast.org), versio 1/2022 (viitattu 7.1.2023)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2022. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf> (viitattu 13.10.2022)

Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;31(9):623-9.

Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, Parcharidou A, Panagiotou JP, Soutis M, Papan-dreou E, Polychronopoulou S, Haidas S. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment, *Support Care Cancer* 2006;14:277-284

Kazak AE, Hocking MC, Ittenbach RF, Meadows AT, Hobbie W, DeRosa BW, Leahey A, Kersun L, Reilly A. A Revision of the Intensity of Treatment Rating Scale: Classifying the Intensity of Pediatric Cancer Treatment, *Pediatric Blood Cancer*. 2012 July 15; 59(1): 96-99

Knight T, Glaser DW, Ching N, Melish M. Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Isolates in a Pediatric Oncology Population: The Case for Ongoing Unit-specific Surveillance. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Jul;41(5):e271-e276

Li MJ, Chang HH, Yang YL, Lu MY, Shao PL, Fu CM, Chou AK, Liu YL, Lin KH, Huang LM, Lin DT, Jou ST. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Oct;64(10)

Lima MAF, de Sá Rodrigues KE, Vanucci MF, da Silva PLL, Baeta T, Oliveira IP, Romanelli RMC. Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Nov 22:S2531-1379(21)01308-0

Lohi O, Vettenranta K. Lapsen pienentyneet valkosolumäärät, *Duodecim* 2011;127(14):1440-6

Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Predicting the Risk of Severe Bacterial Infection in Children With Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia, *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662-667

Olkinuora H, Rahiala J, Anttila V-J, Koskenvuo M, Vettenranta K. Syöpää sairastavien lasten immuunivajavuustila ja infektiot, *Duodecim* 2013;129(12):1233-41

Pitkämäki J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Syöpä 2020, Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta, [https://syoparekisteri.fi/assets/files/2022/06/Syopa-2020-raportti\\_fin.pdf](https://syoparekisteri.fi/assets/files/2022/06/Syopa-2020-raportti_fin.pdf) (viitattu 15.1.2023)

Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)*. 1982 May;61(3):153-65. doi: 10.1097/00005792-198205000-00003. PMID: 7078399.

Shelburne SA 3rd, Lasky RE, Sahasrabhojane P, Tarrand JT, Rolston KV. Development and validation of a clinical model to predict the presence of  $\beta$ -lactam resistance in viridans group streptococci causing bacteremia in neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):223-30

Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia – Pathogen distribution and *in vitro* antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study, *PLoS ONE* 2021 16(2): e0246654

St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA. 2021. Cure4Kids. [www.cure4kids.org](http://www.cure4kids.org) (viitattu 1.12.2021)

Suomen Syöpärekisteri. 2021. Lapsisyöpätilastot. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tilastotteemoittain/lapsisyopatilastot/> (viitattu 15.1.2023)

The Royal Children's Hospital Melbourne. n.d. Fever and suspected or confirmed neutropenia. [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Fever\\_and\\_suspected\\_or\\_confirmed\\_neutropenia/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Fever_and_suspected_or_confirmed_neutropenia/) (viitattu 20.10.2022)

THL. 2021. Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa, Finres 2020. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/143366/URN\\_ISBN\\_978-952-343-758-6.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/143366/URN_ISBN_978-952-343-758-6.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (viitattu 13.10.2022)