

Tämä on rinnakkaistalenne.

Rinnakkaistallenteen sivuasettelut ja typografiset yksityiskohdat *saattavat poiketa* alkuperäisestä julkaisusta.

Julkaisun tekijä(t): Hägg, Susanna; Paldanius, Mika

Julkaisun nimi: Katsausartikkeli suomalaisten synnyttäjien B-ryhmän streptokokin tutkimisesta ja vieritestien käyttökelpoisuudesta laboratoriodiagnostiikassa

Julkaisuvuosi: 2018

Versio: Julkaistu versio

Käytä viittauksessa alkuperäistä lähdettä:

Hägg, S. & Paldanius, M. (2018). Katsausartikkeli suomalaisten synnyttäjien B-ryhmän streptokokin tutkimisesta ja vieritestien käyttökelpoisuudesta laboratoriodiagnostiikassa. *Bioanalyttikko*, (2), 37-39.

*Vastasyntyneiden vakavien infektioiden, kuten sepsiksen suurin aiheuttaja on B-ryhmän streptokokkibakteeri (de-Paris ym. 2011: 323; Kautiala 2014: 2). Vastasyntyneiden B-ryhmän streptokokki-infektioiden ehkäisemiseksi on tehty paljon tutkimus- ja kehitystyötä vierianalytiikassa. Kehitteillä on myös rokote, jolla voidaan tulevaisuudessa ennaltaehkäistä vastasyntyneiden B-streptokokkitartuntoja. (Björklund & Saxen 2016: 2050; Uotila & Lyytikäinen 2012: 3768, 3772).*

B-ryhmän beetahemolyyttisen streptokokin (GBS) eli *Streptococcus agalactiae* osoittamiseen on tällä hetkellä käytössä perinteinen viljelymenetelmä sekä vierianalytiikan sovelluksia. Vierianalytiikan menetelmät ovat nopeampia, mutta kalliimpia. Käytetyin vierianalytiikan sovellus on polymeerasiketjureaktioon perustuva (PCR) geenimonistustesti. PCR-menetelmään pohjautuvat vieritestejä on kehitetty korvaamaan hidasta viljelyä. (Björklund & Saxen 2016: 2049-2050; Kautiala 2014: 5; Uotila & Lyytikäinen 2012: 3768, 3770.)

Vastasyntynyt saa B-streptokokki tartunnan äidin synnytyskanavasta. Osalla äideistä B-ryhmän streptokokki kuuluu normaaliin flooraan. B-ryhmän streptokokin aiheuttama infektio voi pahimmassa tapauksessa aiheuttaa vastasyntyneelle vammaisuuden tai jopa kuoleman. Kuolleisuus invasiiviseen GBS-infektioissa on vastasyntyneillä n.4–6%. (Rantakokko-Jalava 2015: 140.) Vastasyntyneiden synnytyskanavasta saaman B-streptokokkitartunnan aiheuttaman sepsiksen ehkäisemiseksi on tällä hetkellä kolme erilaista laboratoriodiagnostista määrittämismenetelmää. Loppurasikauden viljelyllä, riskiryhmien lääkitsemisellä ja synnytyksen aikana tehtävällä vieridiagnostiikalla voidaan selvittää mahdolliset GBS- infektiot. (Björklund & Saxen

2016: 2049; Kautiala 2014: 2,4-5; Uotila & Lyytikäinen 2012:3768.)

### **Loppuraskauden aikainen seulonta ja riskiryhmien lääkitseminen**

Kaksi jo pitkään käytössä ollutta GBS-osoitukseen käytettyä menetelmää ovat loppuraskauden aikana, yleensä raskausviikoilla 35-37 suoritettava viljelyseulonta ja riskiryhmille suunnattu estohoito. Loppuraskauden aikana näyte otetaan viljelyä varten neuvolas- sa. Tutkimusten mukaan tämän toimintatavan huonona puolena on se, että ulkopuolelle jäävät kaikki ennenaikaiset synnyttäjät. Toisaalta loppuraskauden aikana saatu negatiivinen tulos voi olla samalla naisella synnytyksen käynnistyttyä positiivinen. Seulontan ulkopuolelle jäävät myös äidit, jotka eivät käy sovituis- sa neuvolakontrolleissa. (Björklund & Saxen 2016: 2049.)

Mikrobilääkeprofylaksi annetaan estohoitona riskiryhmään kuuluville tai B-ryhmän streptokokin kantajiksi todetuille äideille. Mahdollisia riskitekijöitä ovat esimerkiksi pitkittynyt lapsivedenmeno, kalvojen puhkeaminen yli 18 tuntia ennen synnytystä, ennenaikainen synnytys, synnytyksen aikainen kuume, edellisen synnytetyn lapsen b-streptokokin aiheuttama infektio tai raskauden aikainen GBS: n aiheuttama virtsatieinfektio. (Björklund & Saxen 2016: 2049; Rantakokko-Jalava 2015: 140-141.) Riskiryhmään kohdistuvat ennaltaehkäisevät toimet eivät tavoita aina kaikkia GBS- positiivisia synnyttäjiä. (Uotila & Lyytikäinen 2012: 3768-3769, 3771.)

Tutkimukset ovat osoittaneet, että viljelyyn pohjautuva ehkäisystrategia on tehokkaampi tapa vähentää vastasyntyneiden tartuntoja ja sepsistapauksia kuin riskitekijälähtöinen äitien lääkitseminen (Rantakokko-Jalava 2015: 141). Kautialan (2014:

2) tutkimuksessa GBS-infektion esiintyvyys riskitekijälähtöisen ehkäisystrategian aikana oli 0.76/1000 elävänä synnyttänyt- tä lasta kohti ja viljelyseulontaan siirtymisen jälkeen se pieneni 0.09/1000 tasolle. Synnytyksen aikana annettava lääkitseminen ja vähensi vastasyntyneiden sairastavuutta (Uotila & Lyytikäinen 2012: 3768).

Vuonna 2013 ilmestyneessä THL: n äitiysneuvolaoppaassa suositeltiin kaikille äideille loppuraskauden aikana GBS- viljelyyn perustuvaa seulontaa. Aikaisemmin Suomessa ei ole ollut yhtenäistä suositusta ja kriteereitä raskauden aikaiseen GBS: n ennaltaehkäisyyn (Björklund & Saxen 2016: 2049; Rantakokko & Jalava 2015: 141.)

### **Uudet GBS-määrittämissä kehitetyt vieritestit**

Viljelypohjaisen seulontatestin rinnalle on saatu PCR-menetelmiin perustuvia vieritestejä GBS-määrittämissä (Björklund & Saxen 2016: 2049). Uotila & Lyytikäinen (2012: 3772) mainitsevat katsauksessaan, että PCR-menetelmiin perustuvat pikamäärittä- set voivat tulevaisuudessa muuttaa B-streptokokki-infektioiden ennaltaehkäisyyn liittyviä käytäntöjä. Tutkimusten mukaan vieritestit ovat herkkiä, tarkkoja ja helppokäyttöisiä (Björklund & Saxen 2016: 2049). Vierianalytiikan menetelmillä saadaan tulokset huomattavasti nopeammin kuin perinteisellä viljelymenetelmällä (Björklund & Saxen 2016: 2049; de-Paris ym. 2011: 323, 325). Hinnan laskiessa vieritesteistä saattaa tulla vallitseva GBS: n osoitusmenetelmä (Kautiala 2014: 15). Vieritestejä voidaan käyttää vasta synnytyksen käynnistyessä (Kautiala 2014: 5). Näin saadaan reaaliaikainen tieto äidin synnytyskanavassa olevasta mahdollisesta GBS-infektiosta. (Björklund & Saxen 2016: 2049; Kautiala 2014: 5; Uotila &

Lyytikäinen 2012: 3770, 3772).

Vieritestin yleistyttyä niiden hinnat tulevat laskemaan (Kautiala 2014: 15). Tutkimusten mukaan synnytyksen aikana tehtävien vieritestien tulokset eivät eroa merkittävästi viljelytulosten kanssa (Uotila & Lyytikäinen 2012: 3770). de-Paris ym. (2011: 326) julkaisemien tutkimustulosten mukaan PCR-vieritestien nopea tulos ja menetelmän hyvä herkkyys ovat etuja, jotka tukevat niiden käyttöä. Synnytyksen aikaisen reaalitytilanteen saamisen etuna on se, että kaikki GBS positiiviset äidit löydetään ja vain heidät lääkitään. Näin turha GBS negatiivisten äitien lääkitseminen vältetään (Björklund & Saxen 2016: 2049.). Kautiala (2014: 15) pohtii että, PCR-menetelmään pohjautuva GBS: n osoittaminen joissakin tapauksissa voi olla jopa liian herkkä. Vieritestillä mitatulla heikoilla positiivisella tuloksilla ei ole kliinistä merkitystä hoidon kannalta. Kautiala (2014: 15) huomauttaa myös, että PCR-menetelmiin perustuvilla vieritesteillä ei saada selville antibioottiherkkyttä.

Vuonna 2014 Kättilöopiston sairaala testasi geenimonistukseen perustuvan vieritestin käyttökelpoisuutta. Kättilöt tekivät vieritestit itsenäisesti jokaiselta synnyttämään tulleelta äidiltä. Tulokset osoittautuivat luotettavaksi, ne selkiyttivät hoitokäytäntöjä ja niiden avulla mikrobilääkeprofylaksi voitiin suunnata hoitoa tarvitseville äideille. Henkilökunta suhtautui vieritestiin erittäin positiivisesti. Ne koettiin helppokäyttöiseksi ja luotettavaksi. Kokeilujakson jälkeen vieritesta- us otettiin käyttöön koko HUS: n alueella (Björklund & Saxen 2016: 2049-2050.)

### **Vastasyntyneen varhaisen B-streptokokki-infektion ehkäisy tulevaisuudessa**

Björklundin ja Saxenin (2016: 2049) mukaan vieritestien help-

pouden vuoksi sen tekemiseen ei tarvita välttämättä laboratoriohenkilökuntaa. Sen sijaan vastuulaboratorion henkilökunnalla on oman koulutuksen ansiosta paras ammattitaito ja ymmärrys vieritestien tekemiseen ja testeissä käytettävien laitteiden käyttöön ja huoltoon. Potilaan kannalta on edullisinta ja nopeinta, että kättilö tekee testin heti näytteenoton jälkeen. Björklundin & Saxenin (2016: 2050) mukaan mikrobilääkeprofylaksialla toteutettua estolääkehoitoa parempi estokeino on äitien rokotaminen. Rokote on kehitteillä, mutta sen käyttöönotto vie vielä aikaa (Björklund & Saxen 2016: 2050; Uotila & Lyytikäinen 2012: 3768,3772).

Vuonna 2012 Uotila & Lyytikäinen (2012:3771) olivat sitä mieltä, että tulevaisuuden näkymät B-ryhmän streptokokkitaudin ehkäisyssä ovat todennäköisesti muuttumassa johdonmukaisemmaksi ja tehokkaammaksi. Kehitteillä oleva, äideille raskausaikana annettava rokote, tulee mullistamaan ennaltaehkäisevää hoitoa. Rokotteen käyttöönoton myötä bakteerien seulonta ja synnytyksen aikainen mikrobilääkeprofylaksi arviointi kolonisoitumisen perusteella eivät ole enää tarpeellisia (Uotila & Lyytikäinen 2012: 3772).

#### **Tehdyt tutkimukset ja keskustelu B-streptokokki-infektion ehkäisystä**

Finohtan asiantuntijaryhmä analysoi vuonna 2007 kaikki kolme B-streptokokki-infektion ehkäisymenetelmää. Tutkijaryhmän tulosten mukaan kaikki kolme ennaltaehkäisevää menetelmää

vähentävät taudin ilmaantuvuutta. Riskitekijälähtöinen ehkäisy todettiin kustannuksiltaan edullisimmaksi, mutta infektion ehkäisyyn heikkotehoisimmaksi. Synnytyksen aikana tehtävä vierianalytiikka todettiin kaikkein kalleimmaksi vaihtoehdoksi terveydenhuollon näkökulmasta. (Hovi ym. 2007: 4, 56-57.).

B-streptokokkia pidetään hyvin merkittävänä vastasyntyneiden vakavien infektioiden aiheuttajana ja siksi sen reaaliaikaista havaitsemista pidetään erittäin merkittävänä. Tieteelliset tutkimukset osoittavat, että perinteisen viljelymenetelmän rinnalle kehitetyt vierianalytiikan menetelmät ovat käytännössä huomattavasti parempia ennaltaehkäisevään toimintaan kuin perinteinen viljelymenetelmä. Viljely halutaan korvata vieritestillä sen vuoksi, että sen avulla riskiryhmään kuuluvien GBS-negatiivisten äitien turha lääkitseminen jää pois. Ainoastaan Kautiala (2014: 15) epäili vierianalytiikan positiivisia vaikutuksia ennaltaehkäisevään työhön.

Vierianalytiikan laajuuteen kirjallisuushaut eivät antaneet selvää vastausta. Käytännöt B-streptokokkisairauksien ehkäisemiseksi ovat muuttuneet ja muuttumassa vierianalytiikan tulon myötä. Katsauksessa käytetty tutkimusmateriaali perustui loppuraskauden aikana tehtäviin seulontoihin, riskiryhmiin ja ennaltaehkäisevään hoitoon. Kun toimiva rokote on kehitetty, tarvitaan rokotetutkimuksia vaikutusten, ehkäisyn ja tehokkuuden arviointiin.

Vieritestien käyttöön liittyvät tutkimukset ovat perustuneet eri

menetelmien vertailuihin käytännön kliinisessä työssä. Tieteelliset tutkimukset ovat pohjautuneet siihen, miten B-streptokokkin vastasyntyneille aiheuttamia infektoita voidaan ehkäistä mahdollisimman tehokkaasti luotettavilla ja nopeilla vierianalytiikan menetelmillä.

#### **Lähteet**

1. Björklund V. & Saxen H. Geenimonistustestit helpottavat mikrobilääkeprofylaksin kohdentamista. Synnyttäjien Streptococcus agalactiae -seulonta. Duodecim 2016;132:2049-50.
2. de-Paris F, Machado ABMP, Gneo TC, Ascoli BM, Oliveira KRP, Barth AL. Group B Streptococcus detection: comparison of PCR assay and culture as a screening method for pregnant women. Braz J Infect Dis. 2011;15 (4):323-7
3. Hovi S, Lyytikäinen O, Autti-Rämö I, Laitinen R, Mäkelä M & asiantuntijaryhmä. B-ryhmän streptokokkitaudin ehkäisy vastasyntyneillä. Toimintamallien vertailu. Finohtan raportti 31/2007.
4. Kautiala Krista. Vastasyntyneiden varhaiset GBS-infektiot TAYS:ssa 2010-2013 -seulontakäytännön muutoksen vaikutukset. Syventävien opintojen kirjallinen työ. Tampereen yliopisto. 2014; 69:2781-7.
5. Rantakokko-Jalava Kaisu. Synnyttäjien B-streptokokkiseulonta, käytännöt vs. suositus. Moodi 2015; 4-5: 140-42
6. Uotila J & Lyytikäinen O. Vastasyntyneen varhaisen B-ryhmän streptokokki-infektion ehkäisy. Suomen Läärikilehti 2012;67:3768-72.