

Huonosti paraneva keuhkokuume

Heikki Koskela
Keuhkosairausopin professori
Itä-Suomen Yliopisto

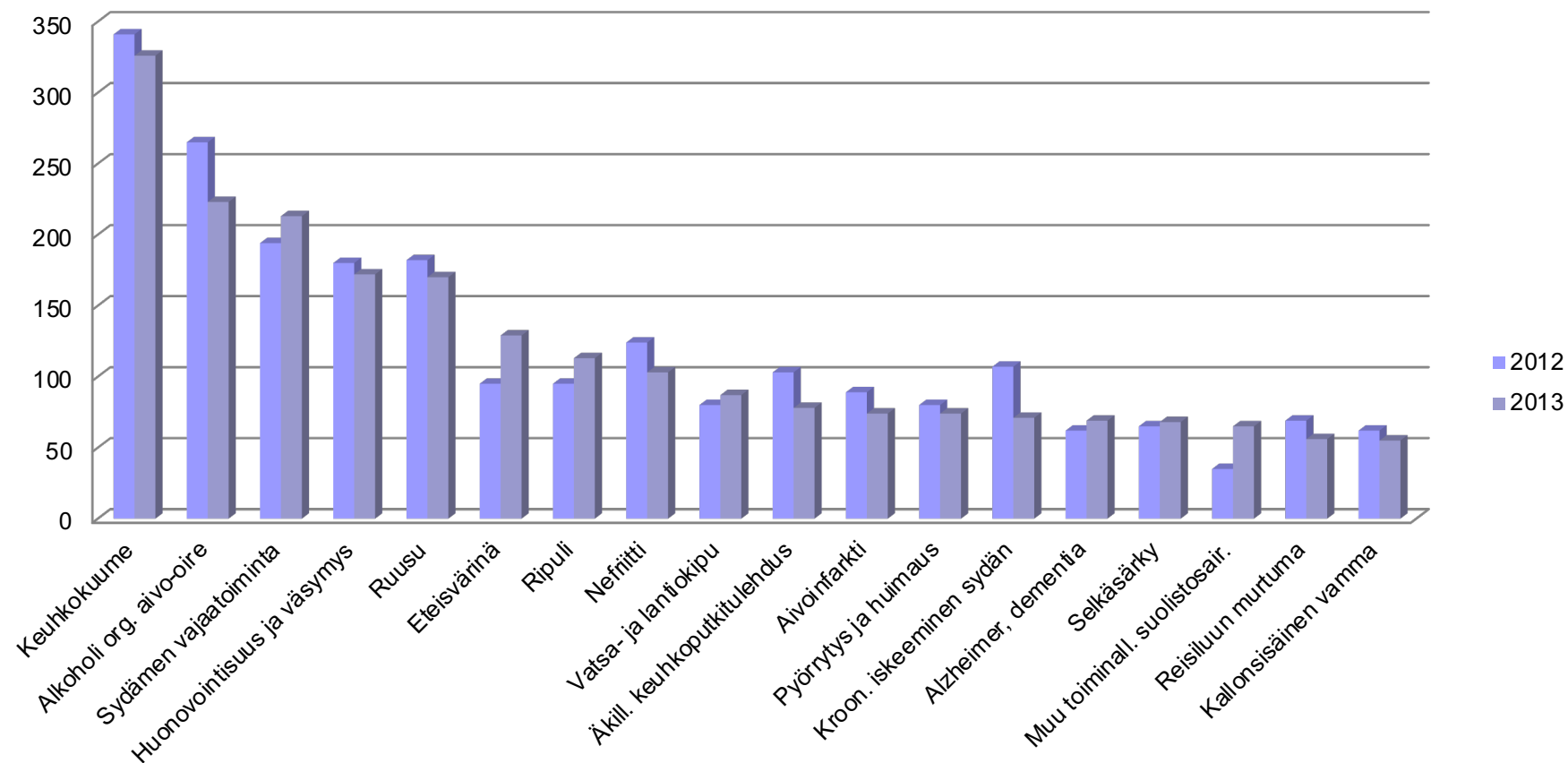


Sidonnaisuudet 2018 - 2021

Heikki Koskela

- **Professori, keuhkosairauksien erikoislääkäri**
- **Päätoimi**
 - professori, keuhkosairaudet, UEF
- **Sivutoimet**
 - Sivutoiminen ylilääkäri, KYS keuhkosairauksien klinikka
- **Koulutustoiminta**
 - Luentoja eri lääkealan yritysten sponsoroimissa koulutuksissa
- **Luottamustoimet terveydenhuollon alalla**
 - FILHA, valtuuston jäsen
 - Viikin rahasto, hallituksen jäsen
- **Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa**
 - Ei
- **Muut sidonnaisuudet**
 - Osakkeen omistaja Orion Oyj

Kysterin vuodeosastoilla vuosina 2012 ja 2013 hoidettujen potilaiden päädiagnoosit



Lähde: KYSTERI, Eija Peltonen



Milloin keuhkokuumeen pitäisi parantua kliinisesti?

Milloin keuhkokuuvassa todettujen varjostumien pitäisi hävitä?

Miksi keuhkokuume ei parane odotetulla nopeudella?

Milloin keuhkokuumeen pitäisi parantua kliinisesti?

-Brittitutkimus, 169 sairaalaan otettua, avohoidossa hankittua keuhkokuumetta

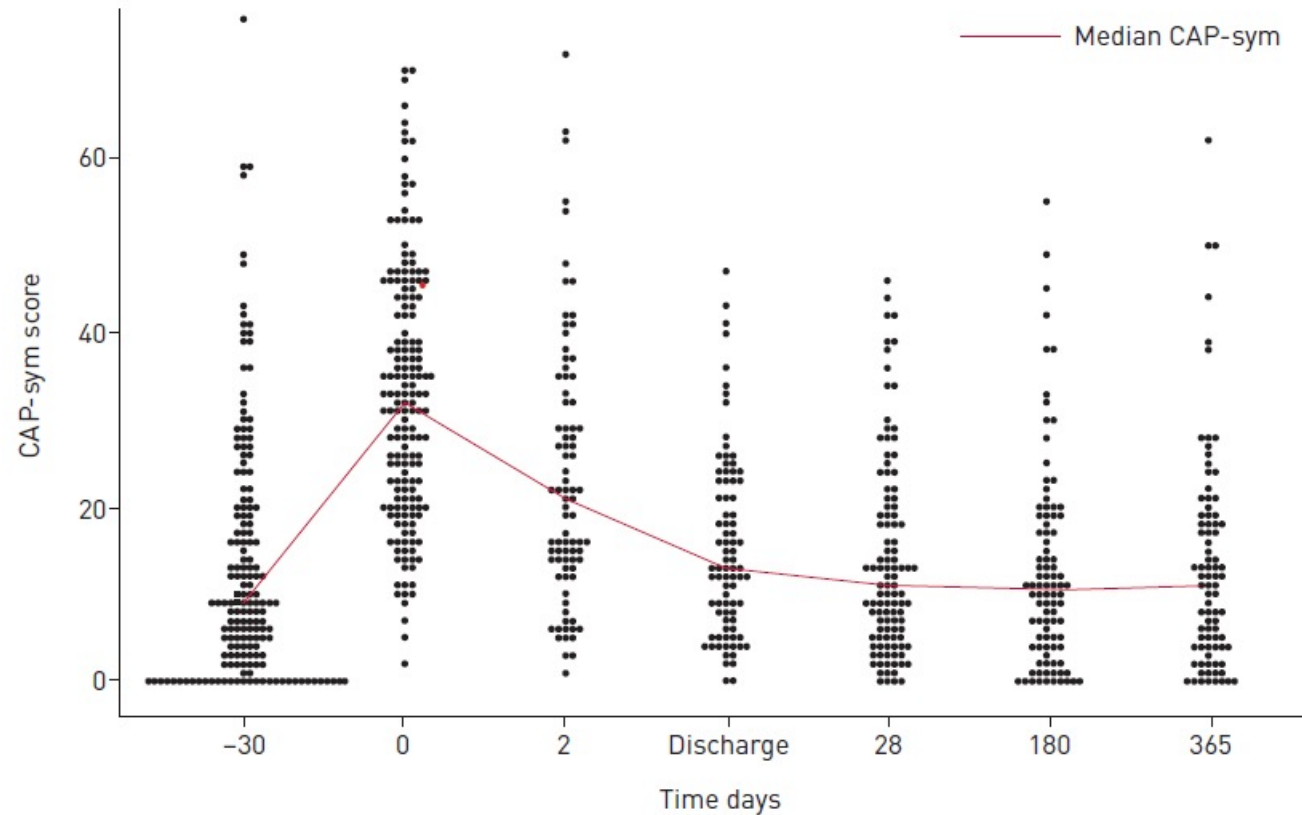


FIGURE 3 Distribution of community-acquired pneumonia symptom (CAP-sym) scores at each time point, and the median trend.

Wootton DG et al. A longitudinal modelling study estimates acute symptoms of community acquired pneumonia recover to baseline by 10 days. Eur Respir J 2017; 49:1602170

Keuhkokuumeen radiologisten muutosten häviäminen

Hollantilaistutkimus. 119 avohoitokeuhkokuumetta, jotka hoidettiin sairaalassa
Bruns AHW et al. J Gen Intern Med 2009;25:203-6


Day	No.	Chest radiograph	Clinical cure
		No. (%)	
		Normal	
0	119	0 (0%)	0 %
10	107	33 (30.8%)	93 %
28	95	65 (68.4%)	89 %

10 päivää hoidon aloittamisesta lähes kaikki potilaat olivat kliinisesti parantuneet, mutta suurimmalla osalla potilaista keuhkokuva oli vielä poikkeava.

Keuhkokuvan normaalistuminen vie 6 – 8 viikkoa. Aika assosioituu ikään ja keuhkokuumeen kliiniseen vaikeusasteeseen.

Keuhkokuumeen paranemisen seuranta

- Keuhkokuumeen kliininen paraneminen tapahtuu huomattavasti nopeammin kuin radiologisten muutosten häviäminen
- Siksi keuhkokuumeen paranemista seurataan ennen kaikkea kliinisesti: Oireiden helpottaminen, kuumeilun häviäminen, vitaalitoimintojen normalistuminen (NEWS-pisteytys)
- Keuhkokuvaa ei kannata käyttää sairaalajakson aikana keuhkokuumeen paranemisen arvioon tilanteessa, jossa potilas vaikuttaa kliinisesti paranevan.



Yleensä kliininen paraneminen on havaittavissa viimeistään kolmen antibioottihoitovuorokauden jälkeen (= neljäs hoitopäivä)

Jos ei, mieti seuraavia vaihtoehtoja, tässä järjestyksessä:

- A. Oliko alkuperäinen diagnoosi väärä?
- B. Kattaako valittu antibiootti keuhkokuumeen todennäköisen aiheuttajan?
- C. Onko kehittynyt keuhkokuumeen komplikaatio?
- D. Onko keuhkokuume niin vaikea tai potilaan vastustuskyky niin heikko, ettei tauti parane optimaalisesta hoidosta huolimatta?

A) Oliko alkuperäinen diagnoosi väärä? Vaihtoehtoja:

1. Infektio muualla kuin keuhkoissa + epäspesifejä tai vanhoja varjostumia keuhkokuvassa
2. Infektio muualla kuin keuhkoissa + sydämen akuutin vajaatoiminnan aiheuttamia varjostumia keuhkokuvassa
3. Keuhkoembolia ja keuhkoinfarkti
4. Keuhkosyöpä
5. Kryptogeeninen organisoituva pneumonia
6. Eosinofiilinen pneumonia
7. Acute respiratory distress syndrome (ARDS))
8. Tuberkuloosi
9. Sädehoidon aiheuttama pneumoniitti
10. Alveolaarinen verenvuoto
11. Keuhkojen reaktiot lääkkeille tai huumeille
12. Harvinaiset interstitiaaliset keuhkosairaudet ja vaskuliitit
13. Lymfooma

Alahengitystieinfektiot (aikuiset). Käypä hoito -suositus 2015

Black AD. Non-infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan)* 2016;8:2.

Long DA, Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine focused review of pneumonia mimics. *Intern Emerg Med* 2018;13:539-47.

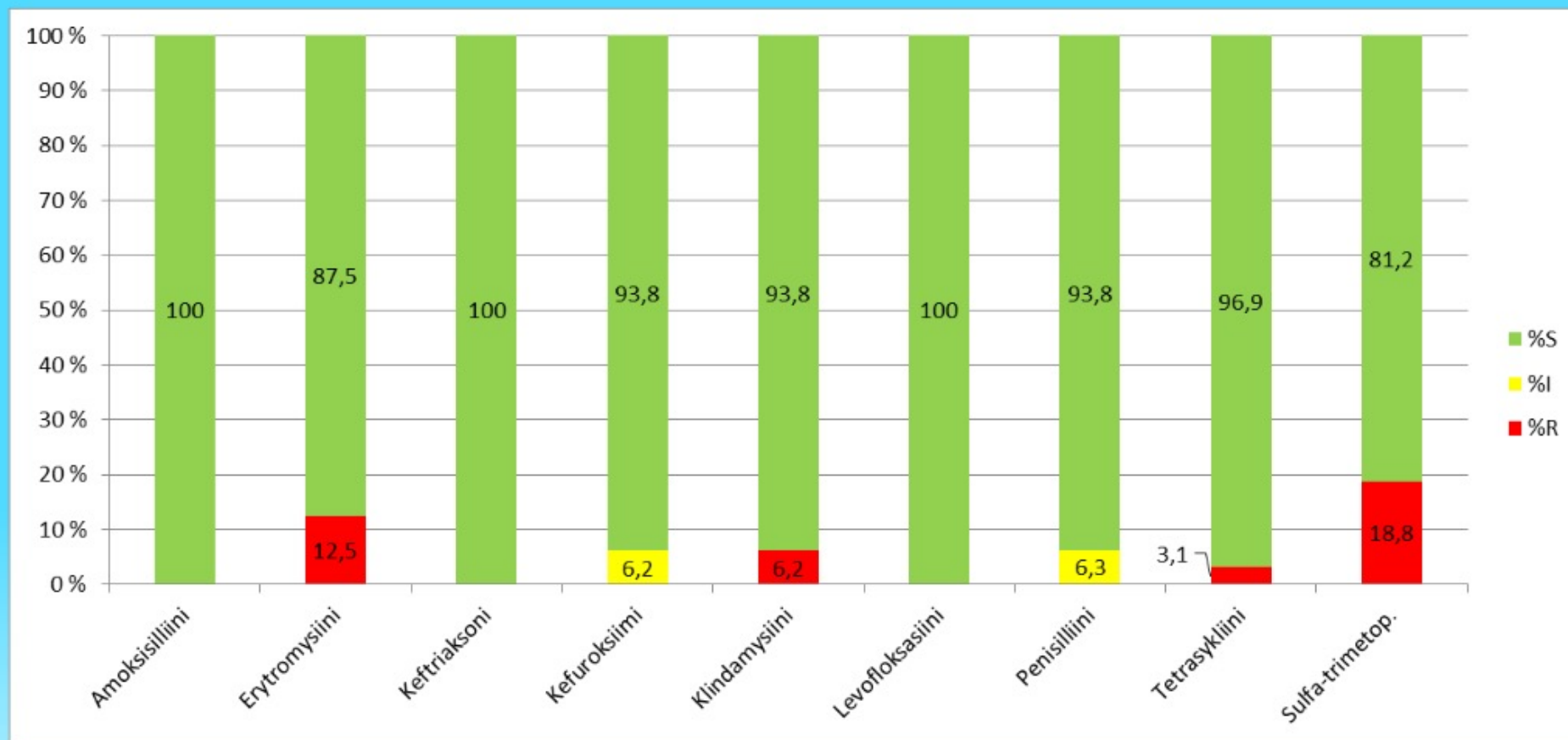
B) Kattaako valittu antibiootti keuhkokuumeen aiheuttajan?

- Suomessa on harvinaista, että keuhkokuumeen tärkein aiheuttaja pneumokokki olisi vastustuskykyinen tavallisesti käytetyille beetalaktaamiryhmän antibiooteille, kuten amoksisilliini ja kefuroksiimi
- Beetalaktaamiryhmän lääkkeet eivät tehoa legionellaan, mykoplasmaan, eikä klamydiaan.
 - Jos muutat antibioottihoitoa, huolehdi että nämä kolme taudinaiheuttajaa tulevat katetuiksi: Makrolidin lisäys beetalaktaamiantibioottiin (suositus), vaihtoehtoisesti hengitystiekinolonit monoterapiana
- Kapeakirjoiset beetalaktaamit (pensiilliini, amoksisilliini) eivät tehoa moniin gram-negatiivisiin bakteereihin
 - varsinkin vaikeassa keuhkokuumeessa ja aspiraation aiheuttamassa keuhkokuumeessa nekin tulee kattaa: II – III polven kefalosporiinit
- Mikäli potilaalla todetaan selvästi huono hampaisto, voi kirjoa laajentaa anaerobien suuntaan, esimerkiksi käyttämällä amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmää

Aina, kun yrität tehostaa antibioottihoitoa, mieti keuhkokuumeen tavallisimpia aiheuttajia ja sitä, laajentaako uusi lääke/kombinaatio kirjoa järkevästi. Vältä turhaa bakteerikirjon päällekkäisyyttä ja liian laajaa antibioottikattavuutta.

Streptococcus pneumoniae = pneumokokki veriviljely (n=32)

Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri 2018



Invasiivisista pneumokokki-infektioista eristetyt kannat olivat varsin herkkiä, joskin muutamia erytromysiinille ja klindamysiinille resistenttejä kantoja on osunut tähän joukkoon.

Keuhkokuumeessa käytetään sellaisia annoksia, jotka tehoavat myös I (intermediate) kantoihin, esimerkiksi:

- Amoksisillini 750 – 1000 mg x 3 per os
- Bentsyylipenisilliini 1.2 g (2 MU) x 4 – 6 i.v.
- Kefuroksiimi 1.5 g x 3 i.v.
- Klaritromysiini 500 mg x 2 per os
- Doksisykliini 200 mg x 1 per os

EUCAST Clinical Breakpoint Tables 2021, sivut 11 - 14

https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf


C) Onko kehittynyt pneumonian komplikaatio, kuten keuhkopussin infektio tai keuhkon sisäinen paise?

- ota keuhkokuva tai tarkista pleuratila ultraäänellä
- useimmiten tarvitaan myös TT kuvaus



- Keuhkopussin infektio: Dreeneeraus tai leikkaus
- Keuhkopaise: Älä pistä tai dreneeraa: Antibioottihoito


D) Onko keuhkokuume niin vaikea tai potilaan vastustuskyky niin heikko, ettei tauti parane optimaalisesta hoidosta huolimatta?

- Rajuoireinen keuhkokuume: Streptococcus pneumonia, legionella pneumophila
- Keuhkokuume, johon ei ole tehokasta hoitoa: COVID-19, moniresistenttien bakteereiden aiheuttama keuhkokuume
- Aiemmin diagnosoimaton, puolustusvastetta alentava tauti?
- Potilaan heikkous 
- Sairaalahoittoa vaativassa keuhkokuumeessa kuolleisuus on 5 - 10 %

Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, et al.
BMJ Open Resp Res 2014;1:e000038

Table 1 Clinical and demographic data for patients who survived and for those patients who died

Characteristics	Survived (n=1092)	Died (n=80)	p Value*
Age, years			
Median	66.0	82.5	<0.0001
Mean	63.7	80.3	
Range	18–100	45–99	
Male, N (%)	532 (49)	49 (61)	0.04
Chronic cardiac disease, N (%)			
Hypertensive	287 (26)	25 (31)	0.4
Coronary artery	165 (15)	20 (20)	0.02
Heart failure	112 (10)	31 (39)	<0.0001
Cardiac all†	481 (44)	53 (66)	0.0002
Other chronic disease, N (%)			
Cerebrovascular	119 (11)	25 (31)	<0.0001
Pulmonary	296 (27)	23 (29)	0.8
Liver	35 (3)	1 (1)	0.5
Renal	76 (7)	17 (21)	<0.0001
Diabetes mellitus	136 (12)	15 (19)	0.1
Malignancy	66 (6)	10 (12)	0.03
HIV	8 (1)	0	1



Mitä siis tehdään, jos keuhkokuume ei osoita kliinisiä paranemisen merkkejä kolmannen hoitopäivän jälkeen?

Seuraavan taulukon mukaiset tutkimukset on suositeltavia kaikille potilaille (sekä terveyskeskuksessa että erikoissairaanhoidossa)

Anamneesin tarkistus ja laajentaminen	Oireiden kertaus ja tarkennus: Kuumeilun pituus? Veriysköksiä? Oireet muissa elimissä? Lihaskivertäminen tai iho-oireita? Laihtumista? Aiempi infektioalttius? Autoimmuunisairauksia? Ulkomaanmatkoja? Lääkityksen läpikäyminen: Onko vastikään aloitettu uusia lääkkeitä? Uskomuslääkkeiden ja huumeiden käyttö? Immunosuppressiiviset lääkkeet? Altistumistiedot: Homepöly, linnunpöly, tuberkuloosi-kontaktit, sädehoito?
Tarkka kliininen tutkimus	Hampaiden kunto, kilpirauhasen ja kaikkien imusolmukealueiden palpaatio, vatsan, etenkin sappirakon seudun palpaatio, pernan koko, lihasten palpaatio (aristaako?), nivelet, iho, sormet (rumpupalikkasormet/kellonlasikynnet, asentajan kädet, Raynaud'n ilmiö, sormien turvotuksia/haavaumia), keuhkojen auskultaatio (ritinät viittaavat arpeuttaviin keuhkosairauksiin), sydämen auskultaatio (endokardiittiin viittaavaa?)
Uusi keuhkokuva	Molemmat projektiot ja seisaallaan otettuna aina kun mahdollista: Onko keuhkokuumeeseen komplikaatioihin kuten pleuranesteilyyn tai keuhkopaiseeseen viittaavaa? Onko taulukon 2 vaihtoehtoisiin diagnooseihin viittaavaa? Harkitaan keuhkojen tietokonekuvausta.
P-CRP	Arvon aleneminen neljäntenä hoitopäivänä vähemmän kuin puolet korkeimmasta arvosta ennustaa komplikaatioita, tehohoidon tarvetta ja kuolleisuutta keuhkokuumeessa
Täydellinen verenkuva	Eosinofilia saattaa viitata eosinofiiliseen keuhkokuumeeseen, granulositytopenia tai lymfopenia immunopuolustuksen häiriöön
P-kreatiini	Kohonneet arvot saattavat viitata vaskuliitteihin, Goodpasturen oireyhtymään tai SLE:hen
Virtsanäyte ja sen bakteeriviljely	Valkosolut ja bakteerit viittaavat infektiotokseksiin virtsateissä. Proteiini ja punasolut saattavat viitata vaskuliitteihin, Goodpasturen oireyhtymään tai SLE:hen.
HIV-vasta-aineet	Tutkitaan riippumatta siitä, onko riskitekijöitä HIV-infektion suhteen

Koskela H SLL 2021
painossa

Huonoon ennusteeseen viittaa se, jos CRP ei ole vähintään puolittunut neljäntenä hoitopäivänä eli kolmen antibioottivuorokauden jälkeen

Table 7 Admission C-Reactive Protein with Repeat Measurement at Day 4

C-Reactive Protein (mg/L)	n	Day 4 CRP	Mortality (30 Days)	Invasive Ventilation/ Inotropic Support	Complicated Pneumonia
All patients	570	n/a	9.6%	13.5%	7.3%
All patients	175	Decreased by $\geq 50\%$	0.5%	1.7%	2.3%
All patients	93	Increased/decreased by $< 50\%$	18.3%*	22.6%*	19.4%*
CRP < 100	83	Decreased by $\geq 50\%$	0%	0%	0%
CRP < 100	13	Increased/decreased by $< 50\%$	15.4%*	7.7%†	15.4%*
CRP ≥ 100	92	Decreased by $\geq 50\%$	1.1%	3.3%	4.3%
CRP ≥ 100	80	Increased/decreased by $< 50\%$	18.8%*	26.3%*	20%*


Comparison between groups where CRP decreased by 50% or more compared with groups where CRP decreased by less than 50% or increased. n/a = not applicable.

* $P < .001$.

† $P = .01$.

Chalmers JD et al.

The American Journal of Medicine 2008;121:219-225



Seuraavat tutkimukset harkinnan
mukaan, yksilöllisesti
(yleensä erikoissairaanhoidossa)

Hengitystienäytteiden virusten ja bakteerien nukleiinihappo-osoitustestit	Epäiltäessä taudinaiheuttajaa, jota annettu antibioottihoito ei ole kattanut
P-IgG, IgA, IgM, IgE	Epäiltäessä immunopuolustuksen vajausta
Tuma vasta-aineet, sitrullinipeptidi vasta-aineet, ANCA-vasta-aineet, glomerulusten tyvikalvovasta-aineet, myosiittivasta-aineet, IgG4	Epäiltäessä SLE:tä, vaskuliitteja tai sidekudossairauksien keuhkomanifestaatioita
Yskösten tuberkuloosi-värjäykset ja viljelyt x 3 sekä nukleiinihapon osoitus x 1–3	Epäiltäessä tuberkuloosia
Keuhkopussin ultraäänitutkimus	Epäiltäessä keuhkopussin infektiota
Vartalon TT	Epäiltäessä keuhkosityöpää, keuhkopussin infektiota, keuhkoabsessia tai infektiotokusta muualla kuin keuhkoissa
Keuhkojen TT-angiografia	Epäiltäessä keuhkoemboliaa tai -infarktia
Keuhkojen ohutleike-TT	Epäiltäessä interstitiellejä keuhkosairauksia, SLE:tä, vaskuliitteja tai sidekudossairauksien keuhkomanifestaatioita
Sydämen kaikukuvaus	Epäiltäessä endokardiittia
Ortopantomografia	Epäiltäessä hammasperäistä infektiota
Keuhkoputken tähytys näytteineen	Epäiltäessä keuhkosityöpää, kryptogeenista organisoituvaa pneumoniaa, sarkoidoosia, opportunisti-infektioita, eosinofiilista keuhkokuumetta tai alveolaarista verenvuotoa.

Potilastapaus

62-v tupakoimaton nainen. Verenpainetauti, muuten terve.

- 11 vrk aiemmin nousi kuume ad 38 astetta, yskää, hengenahdistusta
- 7 vrk aiemmin aloitettu amoksisilliini, 4 vrk sitten siihen lisätty atsitromysiini
- kuumeilu ja muut oireet jatkuivat, KYS:iin läheteellä. KYS:ssä antibiootiksi moksifloksasiini 400 mg x 1. Kuumeilu jatkui.
- KYS:iin tullessa kuumetta 38.2 astetta, hengitystaajuus 18/min, syke 92/min, verenpaine 150/85, happisaturaatio 95 %, henkisesti virkeä



Keuhkokuva potilaan tullessa KYS:iin antibioottihoitojen kestätyä 7 vrk

Potilastapaus

- Miksi keuhkokuume ei parantunut? Valitse jokin vaihtoehtoista:
 - A: Pneumonia-diagnoosi oli väärä
 - B: Amoksisilliini-atsitromysiini kombinaatio ja moksifloksasiini eivät tepsivät tämän pneumonian aiheuttajaan
 - C: On kehittynyt pneumonian komplikaatio
 - D: Keuhkokuume on niin raju tai potilas niin heikko, ettei potilaan keuhkokuume parane asianmukaisesta antibioottilhoidosta huolimatta

Potilastapaus

- Tehtiin bronkoskopia. Sen yhteydessä otetusta transbronkiaalibiopsiasta diagnoosi: Kryptogeeninen organisoituva pneumonia
- Oikea vaihtoehto oli A, keuhkokuume diagnoosi oli väärä
- Hoidoksi prednisolon 40 mg x 1, annosta alentaen, yhteensä 6 kk hoito
- Oireet hävisivät kolmessa päivässä kokonaan



Kiitos mielenkiinnosta!