

Esa Jantunen, Auni Juutilainen, Sari Hämäläinen, Irma Koivula, Matti Vänskä, Anna-Kaisa Purhonen ja Kari Pulkki

Neutropeenisen infektion merkkiaineet

Neutropeniavaiheen infektio on tavallinen kliininen ongelma hematologisten potilaiden intensiivisen solunsalpaajahoidon yhteydessä. Pienelle osalle potilaista kehittyy tehohoitoa vaativa sepsis. Merkkiaineita voidaan käyttää infektion tunnistamiseen, sen vaikeuden tai komplikaatorisikin arviointiin sekä hoitovasteen seurantaan. Kymmeniä merkkiaineita on tutkittu myös hematologisilla potilailla, mutta optimaalista ei ole löydetty. C-reaktiivinen proteiini (CRP) on helposti saatavilla oleva, halpa ja nopeasti valmis infektion merkkiaine. Prokalsitoniniinista on tulossa sille haastaja, joskin lisätutkimuksia vielä tarvitaan.

Neutropenia lisää erityisesti bakteeri-infektioiden riskiä. Pahanlaatuisten veritautien intensiivinen solunsalpaajahoido johtaa jopa viikkoja kestäväan neutropeniaan ja merkittävään septisen infektion riskiin. Akuutin myeloosien leukemian (AML) vuoksi annettuun solunsalpaajahoidoon liittyy poikkeuksetta neutropeniavaiheen kuume, ja huomattavalle osalle potilaista kehittyy elintoimintahäiriö. Vuosina 1996–2005 Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) aikuishematologian yksikössä hoidettujen 84 AML-potilaan aineistossa neutropeeninen kuume todettiin 97 %:ssa ja vaikea sepsis 13 %:ssa hoitajaksoista. Kaikkiaan 11 % potilaista menehtyi infektiin (1). Autologisen kantasolujensiirron KYS:ssä vuosina 1996–2006 saaneista 317 aikuispotilaasta 83 %:lla todettiin kuume neutropenian yhteydessä ja 5 %:lla vaikea sepsis. Potilaista 3 % menehtyi sepsiksen komplikaatioihin (2).

Sepsiksen monimutkaisen patofysiologian keskiössä ovat muun muassa patogeenien tunnistus ja tuhoaminen, mittava sytokiinin erityis, endoteelivaurio ja akuutin vaiheen proteiinien erityis. Näistä seuraavat kliiniset ilmenymät, kuten hemostaasin häiriöt ja verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ovat tärkeitä komplikaatioiden taustatekijöitä. Vaikeassa sepsiksessä kehittyy elintoimintojen häiriö ja kuolemanvaara lisääntyy huomattavasti. Onkin ensiarvoisen tärkeää, että septinen infektio tunnistetaan ja hoito aloitetaan ripeästi ennen

komplikaatioiden kehittymistä (3). Tämä tarkoittaa paitsi tehokkaan mikrobilääkehoidon viiveetöntä aloitusta, myös riittävää suonensisäistä nesteytystä, elintoimintojen valpasta seuranta ja tarvittaessa tehohoitoa. Sepsiksen määritelmiä on äskettäin muokattu (4). Uutta terminologiaa, josta muun muassa termi vaikea sepsis on poistunut kokonaan, käytetään soveltuvin osin tässä katsauksessa.

Mihin merkkiaineita tarvitaan?

Merkkiaineista voi olla hyötyä **infektion tunnistamisessa**. Kuume on infektion yleisoireista tavallisin ja varhaisin. Kliinistä kuvaa hallitsevat usein yleiskunnon heikkeneminen ja hengityksen ja syketaajuuden tiheneminen sekä septisen sokin yhteydessä verenpaineen lasku, joka voi puuttuakin. Hematologisilla potilailla, jotka saavat intensiivisiä hoitoja, neutropeniavaiheen kuumetta osataan odottaa, ja he ovatkin usein osastolla septisen infektion ilmaantuessa. Tämä mahdollistaa sepsiksen ripeän diagnosoinnin ja hoidon aloituksen. Sen sijaan kevyempiä solunsalpaajahoidoita saaneiden kuume alkaa usein kotona, ja sen alkuselvittelyt tapahtuvat erikoissairaanhoidon päivystysyksikössä, jolloin viivettä saattaa syntyä. Kliinisessä käytössä yleisin merkkiaine (CRP) reagoi suhteellisen hitaasti, joten mitatut arvot ovat kuumeen ensituntien aikana usein viitealueella tai vain lievästi poikkeavia.

Eniten merkkiaineita on tutkittu sepsipotilaan **ennustetekijöinä**. Tutkimustietoa on karttunut erityisesti tehohoitoon jo joutuneista potilaista, eikä se siksi ole sovellettavissa suoraan neutropeenisiin hematologisiin potilaisiin, joiden kuumejaksoista vain noin 3 % vaatii kokemuksemme mukaan tehovalvontaa tai tehohoitoa. Merkkiainetulosten tulkinta vaikean sepsiksen tai neutropeenisen potilaan septisen sokin yhteydessä vaatii myös erityishuomiota, koska pitoisuuksien muutokset saattavat olla vähäisempiä kuin muissa potilasryhmissä, sillä sytopeniät vaikuttavat muun muassa merkkiainetuotantoon. Merkkiainemäärityksiä voitaisiin käyttää kuvastamaan erityisesti infektion vaikeutta (komplisoitunut infektio, tehohoidon tarve, kuolleisuus) ja myös mikrobilääkehoidon vasteen ja hoidon keston arviointiin.

Lähellä viitealuetta pysyttelevä merkkiainepitoisuus kuumeen ensipäivinä voisi olla suotuisa merkki ja poikkeavan arvon normaalistuminen peruste mikrobilääkehoidon keventämiseen tai lopettamiseen. Päinvastaisessa tilanteessa, jossa komplikaatoriski on lisääntynyt, saattaa tukihoidojen ja seurannan optimointi ja mahdollisesti mikrobilääkekirjon uudelleen suuntaaminen tai tehostaminen olla tarpeen.

Käytössä olevat merkkiaineet

CRP – kultainen standardi? CRP on ollut vakiintuneessa käytössä 1980-luvulta lähtien. CRP kuuluu pentraksiiniperheeseen. Interleukiini 6 indusoi sen synteesiä maksassa osana akuutin vaiheen reaktiota. Määritys on halpa, hyvin saatavilla, tulos saadaan nopeasti ja käyttökoke-
musta on kertynyt runsaasti. Pitoisuuden suureneminen on kuitenkin epäspesifinen ilmiö, ja CRP-määrityksen ennusteellinen hyöty on usein kyseenalaistettu. Leikkaukseen liittyvä kudosa-vaurio tai esimerkiksi sydäninfarkti voivat suurentaa CRP-pitoisuutta. Myös hematologinen perustauti, kuten lymfooma tai myelooma, voi suurentaa sitä, samoin syövän hoidoista esimerkiksi suuriannoksinen sytarabiinihoito. Keskeinen pulma on pitoisuuden hidas suureneminen. Synteesi alkaa 6–8 tunnissa kokeellisen infektion alusta, mutta huippupitoisuudet saavutetaan vasta 1–2 vuorokauden kuluessa.

Takautuvassa tutkimuksessamme havaitsimme, että AML-potilaiden suurimmat CRP-arvot olivat mitattavissa vasta 3–4 vuorokautta neutropeenisen kuumeen alusta, kun aika kuumeen toteamisesta vaikean sepsiksen kriteerien täyttymiseen oli keskimäärin vain kaksi vuorokautta (1). Etenevässä tutkimuksessamme mitattiin CRP päivittäin viiden vuorokauden ajan neutropeenisen kuumeen alkamisesta potilailta, jotka saivat intensiivistä solunsalpaajahoitoa AML:n tai autologisen kantasolujensiirron vuoksi (5). CRP-pitoisuus oli suurimmillaan kaksi päivää kuumeen alusta eikä erotellut kuumeen ensipäivinä potilaita, joille kehittyi vaikea sepsis.

Varsin pitkä puoliintumisaika (18 tuntia) on käytännön pulma CRP:n käytössä mikrobilääkehoidon keventämisessä tai lopetuksessa. Tuore meta-analyysi osoitti, että neutropeenisen kuumeen yhteydessä CRP on prokalsitoniinia huonompi erottamaan bakteeri-infektiota muista kuumeen syistä, mutta se oli jonkin verran prokalsitoniinia herkempi (6).

Prokalsitoniini – vireä haastaja? Prokalsitoniinia käytetään laajasti esimerkiksi Keski-Euroopassa, ja se on Yhdysvalloissa ainoa viranomaisten käyttöön hyväksymä sepsiksen merkkiaine. Sen kohdennettu käyttö on vakiintunut myös suomalaisessa tehohoidossa, mutta muu käyttö vaihtelee eri sairaaloiden välillä. Prokalsitoniini on peptidiprohormoni, jota syntetisoidaan kilpirauhasen C-soluissa. Erityisesti bakteeri-infektioissa sitä syntyy runsaasti myös näiden solujen ulkopuolella esimerkiksi neuroendokriinisissa soluissa keuhkoissa ja suoliston alueella. Seerumin prokalsitoniinipitoisuus suurenee nopeasti 4–12 tunnissa, ja puoliintumisaika on noin 24 tuntia. Pitoisuuden suureneminen näyttää liittyvän spesifisemmin bakteeri-infektioihin ja olevan voimakkaampaa gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamassa sepsiksessä kuin grampositiivisten. Esimerkiksi kudosa-vauriot vaikuttavat vähemmän prokalsitoniini- kuin CRP-pitoisuuksiin.

Prokalsitoniinia on tutkittu runsaasti sekä jo tehohoitoon joutuneilla sepsispotilailla että päivystysosastoilla. Tutkimuksessamme havaitsimme, että prokalsitoniinipitoisuus suureni nopeammin kuin CRP-pitoisuus hematologisilla potilailla, joilla oli gramnegatiivinen bak-

teremia tai septinen sokki (7). Katkaisuarvolla yli 0,13 mg/l päivänä 0 tai päivänä 1 bakteremian tai septisen sokin osalta herkkyys oli 0,95, tarkkuus 0,53 ja negatiivinen ennustearvo 0,98, mutta positiivinen ennustearvo vain 0,53.

Prokalsitoniinimääritystä on tutkittu myös mikrobilääkehoidon ohjaajana, joskin pitkä puoliintumisaika on siinä pulma. Systemoidussa katsauksessa todetaan, että käyttämällä prokalsitoniinimittauksiin perustuvia algoritmeja mikrobilääkehoidon kesto näyttäisi lyhenevän ilman, että hoitotulokset huononisivat (8). Satunnaistetussa tehohoito-potilailla tehdyssä tutkimuksessa kokemukset olivat kuitenkin huonommat (9). Tuoreessa systemoidussa katsauksessa arvioitiin positiivisemmin prokalsitoniinin käyttökelpoisuutta mikrobilääkehoidon ohjaajana teho-osastoilla ja päivystysalueilla (10). Nämä systemaattiset katsaukset antavat kuitenkin rajallisesti eväitä prokalsitoniinin käyttökelpoisuuden arviointiin hematologisten potilaiden hoidossa. AML:n hoitoon liittyy pitkiä neutropeniajaksoja, joita lähes aina komplisoi kuume, ja potilaat saavat pitkiä aikoja laajakirjoisia mikrobilääkehoitoja. Harvakseltaan tapahtuvaan prokalsitoniinimääritykseen tukeutumalla saattaisi olla mahdollista lyhentää mikrobilääkehoidon kesto (11,12). Haemme lisää kokemuksia prokalsitoniinin käyttökelpoisuudesta vasta-alkaneessa MUKOSIITTI-tutkimuksessa, jossa seurataan intensiivisiä solunsalpaajahoidoita saavia hematologisia lapsi- ja aikuispotilaita.

Muita sepsiksen merkkiaineita

Pentraksiini 3 (PTX-3) kuuluu pitkiin pentraksiineihin. Sitä tuottavat erityisesti mononukleaariset syöjäsolut (fagosyytit) ja endoteelisolut. PTX-3 aktivoi klassisen komplementtien tehostamalla patogeenien tunnistusta. Kokeellisissa malleissa huippupitoisuus saavutetaan jo 6–8 tunnissa infektion alusta. Erityisen voimakasta suureneminen on endotoksiinisokissa ja sepsiksessä. Pentraksiinipitoisuuden on todettu ennustavan sekä tehohoito-

että bakteremiapotilaiden tulehduksen komplisointumista (13,14).

Hematologisilla potilailla pentraksiinia ei ole aiemmin juuri tutkittu. Havaitimme, että PTX-3-pitoisuus suureni kuumeen alettua keskimäärin nopeammin kuin CRP-pitoisuus (15). Kuumeen ilmaantumispäivän PTX-3-pitoisuus oli yhteydessä sekä bakteremiaan että septisen sok-

kin kehittymiseen. Havaitimme yllättäen, että sepsiksen komplikaatioiden kannalta AML-potilaiden PTX-3-pitoisuuden katkaisuraja oli kymmenen kertaa matalampi kuin autologisen kantasolujensiirron saaneiden lymfoomia sairastavien (16). Tämä seikka saattaa hankaloittaa huomattavasti PTX-3:n matkaa käytäntöön ainakin hematologisten potilaiden hoidossa.

Interleukiini 6 (IL-6) on proinflammatorinen sytokiini, jota tuottavat makrofagisarjan solut sekä T-solut. IL-6 puolestaan stimuloi akuutin vaiheen proteiinien tuotantoa maksassa. Joidenkin tutkimusten mukaan IL-6-pitoisuus voisi erottaa neutropeenisten potilaiden bakteremian epäselvästä kuumeesta, mutta tieto määrityksen kliinisestä merkityksestä on osin ristiriitaista (17).

Tutkimuksessamme IL-6-pitoisuudet olivat suurimmillaan heti kuumeen nousemisen jälkeen ja selvästi suuremmat niillä potilailla, joilla oli gramnegatiivinen bakteremia tai septinen sokki (7). Käyttämällä katkaisurajaa yli 330 ng/l mittauksen herkkyys näiden komplikaatioiden havaitsemiseen oli 0,60 ja tarkkuus 0,92. Negatiivinen ennustearvo oli 0,95 seuraavana aamuna kuumeen alkamisesta. Vaikka IL-6 näyttää toimivan verrattain hyvin hematologisten potilaiden komplisoituneen sepsiksen osoittajana, määrittäminen ei antane olennaista lisäarvoa laboratorion riistä jo nykyään saataviin tutkimuksiin.

Interleukiini 10 (IL-10) on anti-inflammatorinen sytokiini, jota tuottavat paitsi makrofagit ja lymfaattiset solut, myös neutrofiilit ja endoteelisolut. Tuumorinekroositekijä alfa indusoi IL-10:n tuotantoa. Hematologisten potilaiden IL-10-pitoisuudet korreloivat bakteremian kanssa, eikä neutropenia sinänsä näytä vaikuttavan IL-10-tuotantoon (18).

Aineistossamme suurimmat IL-10-arvot todettiin päivänä 1 ja pitoisuudet olivat huomattavasti suuremmat potilailla, joille kehittyi komplisoitunut sepsis. Gramnegatiivisen bakteremian tai septisen sokin tunnistamisessa IL-10:n herkkyys (katkaisuraja yli 37 ng/l) oli 1,00 ja tarkkuus 0,79, negatiivinen ennustearvo oli 1,00 (8). IL-10 toimi siis hyvänä varhaisena mittarina, ja sen yhdistäminen prokalsitoniiniin voisi edelleen parantaa ennustearvoa (7).

Endoteelikasvutekijä (VEGF). Verisuonten endoteelikasvutekijät ovat mielenkiintoisia sepsiksen merkkiaineita, sillä ne ovat mukana sekä angiogeneesissa että vaikuttavat verisuonten läpäisevyyteen. VEGF-pitoisuudet olivat viitearvoja suurempia tehohoitotutkimuksissa sekä septisen sokin että vaikean sepsiksen yhteydessä (19,20).

Selvitimme seerumin VEGF-määrityksen käyttökelpoisuutta merkkiaineena neutropeenisilla kuumepotilailla (5). VEGF:n enimmäispitoisuus saavutettiin hieman nopeammin kuin CRP:n, mutta VEGF-pitoisuudet olivat selvästi pienempiä kuin muissa tutkimuksissa havaitut. Koska neutropenia ja trombosytopenia vaikuttavat voimakkaasti VEGF-pitoisuuteen, se ei näytä soveltuvan hematologisten potilaiden infektion merkkiaineeksi.

B-tyypin natriureettinen N-terminaalinen propeptidi (NT-proBNP). Natriureettisia peptidejä on 1990-luvulta lähtien käytetty erityisesti sydämen vajaatoiminnan diagnostiikan ja hoidon apuvälineinä. Ensimmäinen tutkimus N-terminaalisen BNP:n ennustevaikutuksesta vaikean sepsiksen yhteydessä julkaistiin vuonna 2005 (21). Havainto on sittemmin vahvistunut kotimaisessa FINNSEPSIS-monikeskustutkimuksessa (22).

NT-proBNP-arvot eivät aineistossamme korreloineet vaikean sepsiksen kehittymisen kanssa. Sen sijaan potilailla, joiden sairaushistoriassa oli sydän- ja verisuonisairauksia, todettiin muita selvästi suuremmat NT-proBNP-pitoisuudet jo kuumeen alkaessa (23). NT-proBNP ei sovellukaan ainakaan vuodeosastolla hoidettavien hematologisten sepsispotilaiden sepsiksen komplikaatioiden mittariksi.

Liukoinen urokinaasireseptori (suPAR) on liukoinen muoto solukalvon plasminogeeni-

Ydinasiat

- ▶ Neutropeniavaiheen kuume on tavallinen pulma hematologisilla potilailla.
- ▶ Komplisoitunut sepsis kehittyy pienelle osalle neutropeenisen kuumeen saaneista.
- ▶ Infektion merkkiaineista voi olla hyötyä neutropeenisen kuumeen tunnistamisessa sekä ennusteen ja hoitovasteen arvioinnissa.
- ▶ Merkkiaineet eivät korvaa potilaan huolellista seurantaa ja optimaalisia tukihaitoja.
- ▶ CRP:tä käytetään Suomessa eniten infektion merkkiaineena, mutta seerumin prokalsitoniinimäärityksen käyttö lisääntyy myös hematologisia potilaita tutkittaessa.

aktivaattorin reseptorimolekyylistä, jonka pitoisuus plasmassa suurenee immuunijärjestelmän aktivoituessa. Sepsiksen diagnostiikkaan suPAR ei tuo juurikaan lisäarvoa, vaan sen merkitys merkkiaineena on ennusteellinen. Suuret pitoisuudet ovat itsenäisen vaikean taudinkuvan ja kuolleisuuden ennustaja (24). SuPAR:n ennustearvo on osoitettu myös suomalaisilla sepsispotilailla (25), mutta hematologisilla potilailla sitä ei ole aiemmin tutkittu. Tutkimusessamme diagnostista tai ennusteellista etua prokalsitoniiniin verrattuna ei havaittu, vaikka tilastollinen yhteys sepsiksen komplikaatioihin todettiinkin (26).

Plasman solunulkoinen DNA on melko uusi merkkiaine, jonka pitoisuuden suureneneminen on useissa tutkimuksissa ennustanut sepsispotilaiden kuolleisuutta. Tutkimusessamme se ei kyennyt erottelamaan veriviljelypositiivisia tai vaikeasti sairaita potilaita, mutta jos hematologinen perussairaus ja solunulkoisen DNA:n suhde valkosolujen määrään otettiin huomioon, suuri solunulkoisen DNA:n ja leukosyyttimäärän suhde ennusti vaikeampaa taudinkulkua (27). Solunulkoinen DNA syntyy todennäköisesti ohjelmoituneeseen solukuolemaan liittyvillä mekanismeilla, mutta lisäksi sen määrään vaikuttanee neutrofilien

määrä, joka voi selittää neutropeenisten potilaiden solunulkoisen DNA:n pienen pitoisuuden.

Kopeptiini on 39 aminohappoa sisältävä peptidi, jota syntyy samassa suhteessa kuin arginiinivasopressiinia. Plasman kopeptiinipitoisuuden on todettu olevan yhteydessä septisen sokin ennusteeseen (28). Tutkimuksessamme plasman kopeptiinipitoisuus ei korreloinut neutropeenisten kuumepotilaiden sepsiskomplikaatioihin, mutta pitoisuuden suurenemisen puuttuminen päivästä 0 päivään 1 korreloi bakteremian ja septisen sokin kehittymisen kanssa (29). Kopeptiinipitoisuus korreloi käänteisesti saman päivän CRP- ja PTX-3-pitoisuuksien kanssa. Mitatut pitoisuudet näyttävät heijastavan tässä potilasjoukossa arginiinivasopressiinin erityksen sentraalista säätelyhäiriötä. Löydöksemme eivät tue kopeptiinin käyttöä neutropeenisen infektion ennustemittarina.

Lopuksi

Täydellistä septisen infektion merkkiainetta tuskin löydetään, koska oireyhtymäkin on kovin moniulotteinen. Optimaalisen merkkiaineen ominaisuuksia on esitetty **TAULUKOSSA**. Mikään merkkiaine ei yksinään kata neutropeenisen kuumepotilaan erotusdiagnostiikkaa, eikä merkkiaineiden käytöllä voi korvata potilaan tarkkaa seurantaa päivystysalueella, vuodeosastolla tai teho-osastolla. Useamman mittarin samanaikainen käyttö voi antaa lisäarvoa, sillä eri merkkiaineet voivat kertoa sepsiksen patofysiologian eri puolista ja lisätä ennusteellista arvoa (7,30). Tämä tuo kuitenkin lisäkustannuksia ja saattaa monimutkaistaa päätöksentekoa. Uusien merkkiaineiden hyväksyminen hoitosuosituksiin yhdenmukaistaisi niiden käyttöä, mutta kestää usein kymmenen vuotta tai enemmänkin. Nopeutuva ja tarkentuva mikrobiologinen diagnostiikka vähentänee epäspesifisten merkkiaineiden tarvetta.

CRP:n helppokäyttöisyys, edullisuus ja sen tulkintaan liittyvä kokemus puolustavat sen käyttöä infektiodiagnostiikassa ja hoitovasteen seurannassa. Neutropeenisten infektioiden merkkiaineeksi vahvin vaihtoehto on prokalsitoniini, joka on käyttökelpoinen bakteri-infektioiden erotusdiagnostiikassa ja osoittaa

TAULUKKO. Optimaalisen sepsiksen merkkiaineen ominaisuuksia.

Nopea muutos peruspitoisuuksista (arvojen suureneminen tai pieneneminen): helpottaa tulkintaa

Lyhyt puoliintumisaika: helpottaa hoitovasteen arviointia

Saatavissa aina, tulos nopeasti käytettävissä: käyttökelpoinen potilashoidossa

Ennusteellinen: yhteys sepsiksen komplikaatioihin

erityisesti gramnegatiivisten bakteerien aiheuttaman infektion, jolloin näihin mikrobeihin suunnattavaa hoitoa voidaan tehostaa. Muut tutkitut merkkiaineet eivät ole osoittautuneet käyttökelpoisiksi tai vakiinnuttaneet asemaansa kliinisessä käytössä. ■

* * *

Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri on tukenut HEMATULEHDUS-tutkimustamme EVO- ja VTR-rahoituksella. Kiitämme Itä-Suomen Laboratoriokeskuksen tutkimushoitaja Raija Isomäkeä, Tiina Metsävainiota, Anu Holopaiasta ja Maija Lehtikangasta joustavasta avusta tämän pitkän tutkimushankkeen eri vaiheissa. KYS:n aikuishematologian vuodeosaston henkilökunnan myötämielinen suhtautuminen on myös ollut ensiarvoisen tärkeää.

ESA JANTUNEN, dosentti, apulaisylilääkäri

KYS:n medisiininen keskus, sisätautien klinikka

AUNI JUUTILAINEN, dosentti, kliininen opettaja

Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö

SARI HÄMÄLÄINEN, LT, apulaisylilääkäri

KYS:n medisiininen keskus, infektioyksikkö

IRMA KOIVULA, dosentti, palveluyksikköjohtaja

KYS:n medisiininen keskus ja infektioyksikkö

MATTI VÄNSKÄ LT, erikoistuva lääkäri

Tays:n sisätautien vastuualue, Tampere

ANNA-KAISA PURHONEN, FT, LL, erikoistuva lääkäri

Etelä-Karjalan sairaanhoitopiiri, Lappeenranta

KARI PULKKI, professori, ylilääkäri

Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö

Itä-Suomen Laboratoriokeskus

SIDONNAISUUDET

Esa Jantunen: Asiantuntijaryhmä (Advisory Board, TEVA, Amgen, Takeda), koulutus- ja kongressikulut (Takeda, Sanofi, TEVA, Novartis, Amgen), luentopalkkio (Sanofi, Celgene, Mundipharma, MSD, Janssen)

Irma Koivula: Lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim)

Matti Vänskä: Apuraha (Suomen Lääketieteen säätiö, Syöpäjärjestöt, Veritautien tutkimussäätiö)

Kari Pulkki: Apuraha (VTR KYS), muu palkkio (Roche Diagnostics)

Auni Juutilainen, Sari Hämäläinen, Anna-Kaisa Purhonen:

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, ym. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008;49:495–501.
- Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, ym. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology, risk factors and outcome. *Scand J Infect Dis* 2009;41:14–20.
- Sepsis (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Anestesiologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 2.1.2014]. www.kaypahoito.fi.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- Hämäläinen S, Juutilainen A, Matinlauri I, ym. Serum vascular endothelial growth factor in adult haematological patients with neutropenic fever: a comparison with C-reactive protein. *Eur J Haematol* 2009;83:251–7.
- Wu CW, Wu JY, Chen CK, ym. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015; 23:2863–72.
- Vänskä M, Koivula I, Jantunen E, ym. IL-10 combined with procalcitonin improves early prediction of complications of febrile neutropenia in hematological patients. *Cytokine* 2012;60:787–92.
- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322–31.
- Jensen JU, Hein L, Lundgren B, ym. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048–58.
- Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, ym. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015;19v-xxv,1–236.
- Gac AC, Parienti JJ, Chantepie S, ym. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2011;35:1294–6.
- Koivula I, Juutilainen A. Procalcitonin is a useful marker of infection in neutropenia. *Leuk Res* 2011;35:1288–9.
- Muller B, Peri G, Doni A, ym. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1404–7.
- Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, ym. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011;6:e17653.
- Vänskä M, Koivula I, Hämäläinen S, ym. High pentraxin 3 level predicts septic shock and bacteremia at the onset of febrile neutropenia after intensive chemotherapy of hematologic patients. *Haematologica* 2011;96:1385–9.
- Juutilainen A, Vänskä M, Pulkki K, ym. Pentraxin 3 predicts complicated course of febrile neutropenia in hematological patients, but the decision level depends on the underlying malignancy. *Eur J Haematol* 2011;87:441–7.
- von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glas-macher A, ym. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:539–44.
- Hynninen M, Valttonen M, Vaara M, ym. Plasma interleukin-8, interleukin-10, and E-selectin levels in neutropenic and non-neutropenic bacteremic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:587–91.
- Pickkers P, Sprong T, Eijk L, ym. Vascular endothelial growth factor is increased during the first 48 hours of human septic shock and correlates with vascular permeability. *Shock* 2005;24:508–12.
- Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, ym. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock. *Anesth Analg* 2008;106:1820–6.
- Brueckmann M, Huhle G, Lang S, ym. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005;112: 527–34.
- Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, ym. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35: 1277–83.
- Hämäläinen S, Juutilainen A, Kuittinen T, ym. Serum amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in hematological patients with neutropenic fever: a prospective comparison with C-reactive protein. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1040–6.
- Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL, suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med* 2012;10:2.
- Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, ym. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2011;270: 32–40.
- Vänskä M, Purhonen AK, Koivula I, ym. Soluble form of urokinase-type plasminogen activator receptor as a diagnostic and prognostic marker in hematological patients with neutropenic fever. *Leuk Lymphoma* 2014;55:718–21.
- Purhonen AK, Juutilainen A, Vänskä M, ym. Human plasma cell-free DNA as a predictor of infectious complications of neutropenic fever in hematological patients. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:255–9.
- Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, ym. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219–26.
- Purhonen AK, Vänskä M, Hämäläinen S, ym. Plasma copeptin in the assessment of febrile neutropenia. *Peptides* 2012;36: 129–32.
- Juutilainen A, Hämäläinen S, Pulkki K, ym. Biomarkers for bacteremia and severe sepsis in hematological patients with neutropenic fever: multivariate logistic regression analysis and factor analysis. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2349–55.

SUMMARY

Biomarkers of neutropenic sepsis

Neutropenic sepsis is a common clinical problem in hematological patients receiving intensive chemotherapy. Complications will develop in a minority of these patients. Biomarkers can be used for the recognition of infection as well as to estimate its severity and risk of complications and also to assess treatment response. Experience gained from other patient groups or sepsis patients treated in intensive care units cannot be directly extrapolated to hematological patients. Numerous biomarkers of infections have been investigated in hematological patients, but no optimal marker has been found. C-reactive protein is still the most commonly used biomarker in hematological patients, but procalcitonin may be a real challenger, although more studies are still needed.