

Juha Kaivola, Sampsa Matikainen[†] ja Kari K. Eklund

Sytokiinimyrsky

Sytokiinit ovat pienikokoisia valkuaisaineita, jotka toimivat immuunijärjestelmän viestinviejinä ja tehostavat immuunijärjestelmän toimintaa. Sytokiinien erityis on osa elimistön normaalia immuunivastetta, mutta niiden liiallinen tuotanto voi johtaa haitalliseen tulehdusreaktioon. Kun sytokiineja vapautuu erittäin paljon, puhutaan sytokiinimyrskystä, joka pahimmillaan johtaa monielinvaurioihin ja kuolemaan. Sytokiinimyrskyä voivat laukaista erityisesti hengitystieinfektioita aiheuttavat virukset kuten influenssa A- ja SARS-CoV-2-virus sekä bakteereista muun muassa A-ryhmän streptokokit. Sytokiinimyrsky voi liittyä myös yksigeenisiin geneettisiin sairauksiin sekä tiettyihin autoimmuunisairauksiin, ja sitä voidaan todeta myös elinsiirtojen ja immuunihoitojen kuten CAR-T-soluhoidojen yhteydessä. Sytokiinien toimintaa estävillä biologisilla lääkkeillä on saatu lupaavia hoitovasteita myös sytokiinimyrskyn hillitsemisessä.

Immuunijärjestelmän solut kommunikoivat keskenään vapauttamalla pieniä liukoisia valkuaisia, joita kutsutaan sytokiineiksi. Sytokiinit toimivat viestinvälittäjinä, ohjaavat immuunisolujen toimintaa, käynnistävät tulehdusreaktion ja osallistuvat myös sen sammuttamiseen. Immuunijärjestelmän kannalta keskeisiä sytokiiniryhmiä ovat interleukiinit (IL), interferonit (IFN), tuumorinekroositekijät (TNF) ja kemokiinit.

Immuunijärjestelmän solut tuottavat sytokiineja muun muassa mikrobi-infektion tai kudosaaurion seurauksena. Sytokiinit stimuloivat immuunisolujen proliferaatiota ja uusien sytokiinien tuotantoa. Kemokiinit ovat sytokiineja, jotka houkuttelevat paikalle uusia immuunisoluja. Sytokiinit ovat tärkeä osa kehon immuunivastetta, mutta niiden hallitsematon vapautuminen on yleensä haitallista ja voi pahimmillaan johtaa sytokiinimyrskyyn (1).

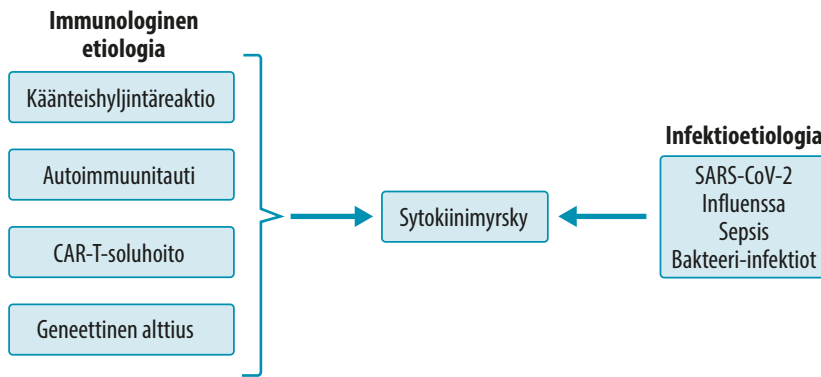
Monet infektiot voivat laukaista sytokiinimyrskyn. Tällaisia ovat erityisesti hengitystieinfektioita aiheuttavat virukset, kuten influenssa A ja SARS-CoV-2, mutta myös sytomegalo- ja Epstein-Barrin virukset, sekä bakteereista esimerkiksi A-ryhmän streptokokit. Sytokiinimyrskyn muita mahdollisia aiheuttajia ovat tietyt reumasairaudet ja syöpähoidot sekä geneettiset tekijät (2).

Tässä katsausartikkelissa kuvaamme, miten sytokiinimyrsky muodostuu, ja käytämme esimerkkinä COVID-19-koronavirusinfektiota. Lisäksi käsittelemme sytokiinimyrskyn diagnostiikkaa ja lääkkeitä, joita voidaan käyttää sen hoitoon.

Epätarkoituksenmukainen immuunivaste

Immuunijärjestelmä tunnistaa elimistöön hyökkäävät mikrobit, kehittää immuunivasteen ja palaa lopulta homeostaasiin. Tämä edellyttää riittävää sytokiinituotantoa suhteessa taudin aiheuttajan määrään. Liiallinen sytokiinivaste johtaa hallitsemattomaan tulehdusreaktioon, paikalliseen kudostuhoon ja mahdollisesti systeemisiin elinvaurioihin. Sytokiinien puoliintumisaika on lyhyt, mikä yleensä estää niiden haittavaikutuksia imukudoksen ja tulehtuneiden kudosten ulkopuolella, mutta jatkuva sytokiinituotanto johtaa suurentuneisiin sytokiinipitoisuuksiin myös verenkierrossa.

Sytokiinimyrskyn määrittäminen on vaativaa, koska sytokiinimyrskyn ja fysiologisen tulehdusvasteen välinen ero ei ole aina selvä. Suureen mikrobimäärään liittyvä tilapäinen voimakas sytokiinivaste voi olla tarkoituksenmukainen infektion hallitsemiseksi, jos se



KUVA 1. Sytokiinimyrskylle altistavia immunologisia tiloja ja infektoita.

ei johda merkittäviin elinten toimintahäiriöihin. Sytokiinioireyhtymästä (cytokine release syndrome, CRS) puhutaan usein synonyyminä sytokiinimyrskyn kanssa. Kun sytokiinioireyhtymä on nopea ja raju, voidaan puhua sytokiinimyrskystä. Sytokiinimyrskyn piirteitä ovat voimakkaan tulehdusreaktion aiheuttamat vahvasti suurentuneet veren sytokiinipitoisuudet, akuutit vakavat systeemiset tulehdusoireet ja sekundaariset elinten toimintahäiriöt (esimerkiksi munuaisissa, maksassa, keuhkoissa). Sytokiinimyrskyssä immuunijärjestelmän reagointi aiheuttaa yleensä haittoja, jotka ovat suurempia kuin elimistön sytokiinimyrskystä saama hyöty (3).

Laukaisevat tekijät

Sytokiinimyrskykäsite kuvattiin alun perin elinsiirtopotilailla, joilla se liittyi akuuttiin käänteishyljintäreaktioon, joka aiheutti T-solujen ja muiden tulehdussolujen aktivaation ja sytokiinien ylituotannon. Keskeisiä sytokiineja käänteishyljinnässä ovat IL-1, IL-6 ja TNF-alfa. Tiettyihin reumasairauksiin, kuten systeemiseen lupus erythematosukseen (SLE), yleisoirein alkavaan lastenreumaan ja aikuisten Stillin tautiin, voi liittyä makrofagien voimakas aktivoituminen (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä, MAS), joka johtaa sytokiinimyrskyyn. Sytokiinimyrskyä on kuvattu myös immuunihoitojen, kuten CAR-T-soluhoidon yhteydessä (3).

Hyvä esimerkki immuunihoitoihin liittyvästä sytokiinimyrskystä ja sen rajuudesta on

vuonna 2006 tehty kliininen ensimmäisen vaiheen tutkimus, jossa kuusi nuorta vapaaehtoista miestä sai T-soluja stimuloivaa superagonisti anti-CD28 -monoklonaalista vastaainetta. Jokaiselle tutkittavista oli 90 minuuttia myöhemmin kehittynyt sytokiinimyrsky, ja heille ilmaantui keuhkoinfiltraatteja, munuais-ten vajaatoiminta ja suonensisäinen hyytyminen. Kaikki tutkittavat joutuivat tehohoitoon. Kyseinen tutkimus herätti suurta huomiota ja muutti merkittävästi ensimmäisen vaiheen tutkimusten turvatoimia (4).

Myös geneettiset tekijät ja erityisesti sellaiset patogeeniset variantit, jotka johtavat T-solujen toiminnan heikentymiseen, liialliseen inflammasomin aktivoitumiseen tai heikentyneeseen viruspuolustukseen, voivat altistaa sytokiinimyrskylle. Osalla hemofagosyyttista lymfohistiotsytoosia (HLH) sairastavista taudille altistavana syynä on geneettinen variantti esimerkiksi perforiinigeenissä, mikä johtaa huonontuneeseen NK-soluvälitteiseen solutappoon. Myös sellaiset geneettiset variantit, jotka johtavat heikentyneeseen viruspuolustukseen (interferonin tuotanto tai signaali) tai inflammasomin hallitsemattomaan aktivoitumiseen, voivat altistaa sytokiinimyrskylle. Sytokiinimyrsky voi syntyä myös virus- tai bakteeri-infektioissa silloin, kun taudinaiheuttajien määrä elimistössä on huomattavan suuri (**KUVA 1**).

Sytokiinimyrskyn oireita alkavassa taudissa voivat olla kuume ja väsymys sekä lihasten ja nivelten kipu. Vakavimmillaan sytokiinimyrsky on systeeminen tulehdusoireyhtymä, johon liittyvät verenkierrossa olevien suurten sytokiini-

pitoisuuksien lisäksi immuunisolujen voimakas hyperaktivaatio, hyperkoagulaatiotila, neurologiset oireet, hypotensio, hengitysvajaus, monielinvauriot ja lisääntynyt kuolemanriski (3).

COVID-19-koronavirusinfektio ja sytokiinimyrsky

Infektion synty. COVID-19-taudin alkuvaiheessa SARS-CoV-2-virus infektoi nenän ja ylähengitysteiden epiteelisoluja, ja lievässä taudissa infektio rajoittuu ylähengitysteihin. Jos infektiota ei saada rajoitettua, virus leviää hengityksen tai mikroaspiraation mukana keuhkoihin ja infektoi keuhkojen epiteelikerroksen soluja tarttumalla epiteelisolujen pinnalla ilmentyvään angiotensiinikonvertaasi 2-entsyymiin (ACE-2). Virustartunnan saaneet epiteelisolut vapauttavat vaarasignaaleja ja käynnistävät tyyppien I ja III IFN-tuotannon, mikä estää taudinaiheuttajien leviämistä elimistön ja käynnistää immuunivasteen.

Epiteelisolujen IFN-tuotanto SARS-CoV-2-infektiossa on vähäisempää kuin esimerkiksi influenssassa, koska SARS-CoV-2 pystyy estämään infektoimiensa solujen IFN-tuotantoa (5). Epiteelisolujen käynnistämä immuunivaste houkuttelee paikalle luontaisen immuunijärjestelmän soluja makrofageja, neutrofileja ja dendriittisoluja, jotka aktivoituvat ja tuottavat runsaasti sytokiineja. SARS-CoV-2 aiheuttaa epiteelisoluissa myös reaktiivisten happiradikaalien (ROS) vapautumista, mikä lisää edelleen solukuolemaa ja tulehdusta. Seurauksena ovat keuhkon epiteeli- ja endoteelisolujen vaurio, toimintahäiriö ja tulehdussolujen voimakas kertyminen (6).

Sytokiinimyrskyn kehittyminen. SARS-CoV-2 infektoi myös makrofageja, jotka alkavat tuottaa kemokiineja, mikä houkuttelee paikalle T-soluja, joiden tuottama gammainterferoni edelleen aktivoi makrofageja (7). SARS-CoV-2 aktivoi makrofageissa NLRP3-inflammasomia, jolla on tärkeä merkitys COVID-19-patogeneesissä. Inflammasomin aktivaatio johtaa voimakkaaseen IL-1 β - ja IL-18-sytokiinien vapautumiseen sekä niin sanottuun pyroptoottiseen solukuolemaan, jossa solusta vapautuu runsaasti sytokiineja (8).

TIETOLAATIKKO. Termistöä.

sytokiinimyrsky = elimistön immuunijärjestelmän tuottama erittäin suuri sytokiinien ylituotto; hypersytokinemia tai sytokiinioireyhtymä.

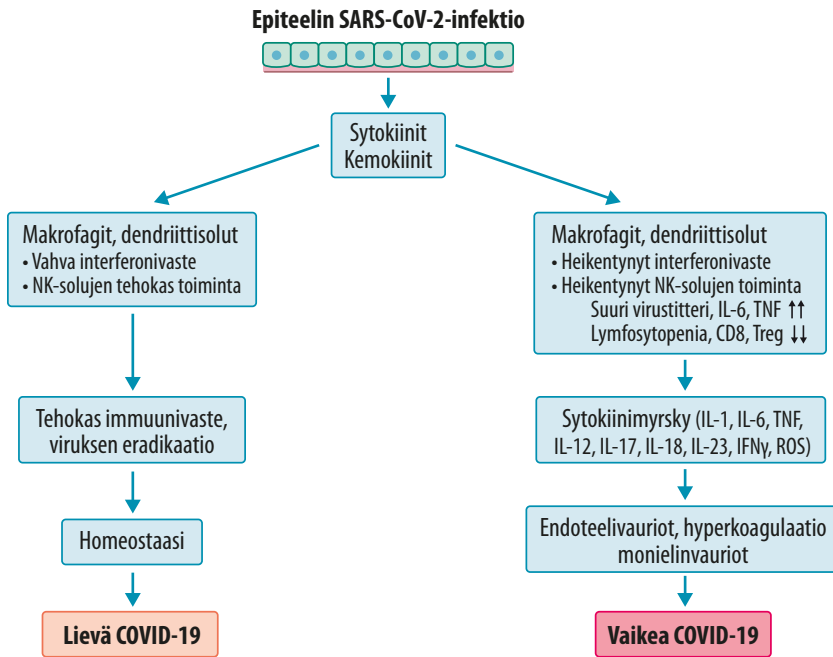
makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (macrophage activation syndrome, MAS) = makrofagien voimakas yliaktivaatio. Yleinen COVID-19-taudissa.

neutrofiilien solunulkoinen loukku (neutrophil extracellular trap, NET). NET:ejä muodostuu, kun voimakkaasti aktivoituneet neutrofiilit vapauttavat solun ulkopuolelle pääosin kromatiinista koostuvia verkkoja taudinaiheuttajien eliminoinemiseksi, mikä lisää sytokiinimyrskyä ja verisuonitukosten riskiä. Ilmiö on vakavassa COVID-19-taudissa yleinen.

SARS-CoV-2 aktivoi myös neutrofileja, mikä saa neutrofiilit vapauttamaan solun ulkopuolelle pääasiassa kromatiinista muodostuneita verkkoja, neutrofiilien solunulkoisia loukkuja (neutrophil extracellular trap, NET), joiden tarkoituksena on inaktivoida taudinaiheuttajia. NET:t aktivoivat myös verihiihtaleita ja sitovat punasoluja, mikä edistää tukosten muodostumista, ja voivat siten osaltaan pahentaa sytokiinimyrskyn aiheuttamaa akuuttia hengitysvajausoireyhtymää (9,10).

Vakavassa COVID-19-taudissa SARS-CoV-2 aktivoi myös endoteelisoluja. Endoteelisoluissa ei ilmeisesti tapahdu juurikaan SARS-CoV-2-replikaatiota, mutta virukset indusoivat sytokiinien erityistä joko suoraan tai epäsuorasti sekä indusoivat von Willebrand -tekijän tuotantoa verihiihtaleissa ja vahingoittavat endoteeliä, mikä lisää edelleen tulehdusta ja altistaa hyytymien muodostumiselle (6,11,12). Sytokiinit, kuten IL-1, IL-6 ja TNF, lisäävät myös endoteelin läpäisevyyttä ja siten altistavat monielinvauriolle. Infektion kulku pääpiirteittäin esitetään **KUVASSA 2**. Edellä mainitut tapahtumat johtavat yhdessä sytokiinien määrän hyvin voimakkaaseen lisääntymiseen ja mahdollisesti sytokiinimyrskyyn.

SARS-CoV-2-infektioon liittyvät erityispiirteet. Sytokiinimyrskyssä keskeiset sytokiinit (IL-1, IL-6, TNF) ovat yhteisiä influenssa A- ja SARS-CoV-2-virusinfektioille. SARS-CoV-2-infektioon liittyvä sytokiinimyrsky eroaa kuitenkin jossain määrin muiden hengitystievirusten aiheuttamista sytokiinimyrskyistä. SARS-CoV-2-virus ei esimerkiksi aiheuta voimakasta IL-2-, IL-4-, IL-5- tai IL-



KUVA 2. COVID-19-taudin patofysiologia ja sytokiinimyrsky. SARS-CoV-2 infektoi aluksi keuhkon epiteelisoluja, jotka alkavat tuottaa tyypin I ja III interferoneja sekä kemokiineja. Kemokiinit houkuttelevat paikalle neutrofiileja, makrofageja ja luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja). Sekä luontaisen immuunijärjestelmän solut että T-solut tuottavat sytokiineja, mikä voi johtaa sytokiinimyrskyyn, endoteelivaurioon ja lopulta moneliinivaurioihin.

IFN γ = gammainterferoni, IL = interleukiini, ROS = reaktiiviset happiradikaalit, TNF = tuumorinekroositekijä, Treg = säätelijä-T-solu

10-sytokiinien tuotantoa, kuten muut korona-virukset tai influenssa A -virus, mikä voi johtua COVID-19-taudin aiheuttamasta T-solujen vähenemisestä ja tyypin I IFN-vasteen säätelyhäiriöistä (13). COVID-19-potilaiden IL-6-, IL-8- ja IL-10-sytokiinien pitoisuudet korreloivat suonensisäisen koagulaation riskin kanssa, kun taas suurentuneet IL-6- ja TNF-pitoisuudet liittyvät akuuttiin munuaisvaurioon.

COVID-19-taudin patogeneesissä ja sytokiinimyrskyssä keskeisimpiä sytokiineja näyttävät olevan IL-1, IL-6, gammainterferoni ja TNF, ja ne myös liittyvät taudin vaikeuteen ja kuolleisuuteen (14,15). Toisaalta on esitetty myös kriittisiä näkemyksiä sytokiinimyrskyn merkityksestä COVID-19-koronavirusinfektiossa. Meta-analyyssissä todettiin, että sytokiinipitoisuudet ovat COVID-19-koronavirusinfektion yhteydessä selvästi pienempiä kuin muusta syystä johtuvassa aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymässä (ARDS), sepsiksessä tai CAR-T-soluhoitoon liittyvässä sytokiinimyrskyssä (16).

Luontainen immuunijärjestelmä aktivoi myös adaptiivisen immuunijärjestelmän. Luontaisen immuunijärjestelmän makrofagit ja dendriittisolut aktivoivat T-soluja sekä edistävät T-solujen kypsymistä ja muun muassa tulehduksellisten Th17-solujen erilaistumista. Vaikeasti sairailta COVID-19-potilailla havaitaan kuitenkin usein sekä CD4-positiivisten T-solujen että CD8-positiivisten T-solujen väheneminen. Tämä voi liittyä siihen, että IL-6 vähentää lymfopoiesiaa ja pitkäkestoinen aktivaatio johtaa solujen uupumiseen ja kuolemaan (17).

Oireet. Lähes kaikilla COVID-19-koronavirusinfektioon liittyvää sytokiinimyrskyä sairastavilla esiintyy kuumetta. Muita tyypillisiä oireita ovat päänsärky, ihottuma, ripuli, nivel- ja lihaskivut sekä neuropsykiatriset oireet (18). Vaikeassa COVID-19-taudissa keuhkovauriot ovat yleisiä, mikä voi johtaa hengitysvaikeusoireyhtymään, akuuttiin sydänlihaskuoliin ja munuais-, maksa- ja haimavaurioihin. Voima-

TAULUKKO. Keskeiset sytokiinit COVID-19-koronavirusinfektiossa.

Sytokiini	Päälähde	Vaikutus
IL-1	Makrofagit	T-solujen ja neutrofiilien aktivointi, kuume, hematopoieesi, IL-6:n ja akuutin vaiheen proteiinien tuotanto
IL-2	T-solut	T-solujen kasvutekijä
IL-6	Makrofagit, T-solut, endoteelisolut	Tulehdusta lisäävä sytokiini, kuume, lisääntynyt vasta-ainetuotanto, akuutin vaiheen proteiinien tuotanto
IL-12	Dendriittisolut, makrofagit	Th1-reitin aktivointi, gammainterferonin tuotanto T- ja NK-soluissa Toimii synergisesti IL-18 sytokiinin kanssa
IL-17	Th17-solut	Tulehduksellinen sytokiini, suojautuminen bakteeri- ja sieni-infektioita vastaan
IL-18	Makrofagit, dendriitti- ja epiteelisolut	NK- ja T-solujen gammainterferonituotanto, Th1-reitin aktivointi synergistisesti IL-12-sytokiinin kanssa
Gamma-interferoni	Th1- ja NK-solut	Tulehduksellinen sytokiini, makrofagien aktivointi
Tyypin I interferonit	Epiteelisolut, makrofagit	Antiviraalisia sytokiineja, dendriittisolun aktivoiminen, lisää NK-, T- ja B-solujen aktiivisuutta, vaikuttaa monella tavalla luontaisen ja hankinnaisen immuunijärjestelmän toimintoihin
TNF	Makrofagit, T-, NK-, syöttö-, endoteeli- ja dendriittisolut	Välittää solukuolemaa, lisää tulehdusta lisäävien sytokiinien tuotantoa, kuume, lisääntynyt vasta-ainetuotanto, akuutin vaiheen proteiinien tuotanto

IL = interleukiini, NK-solu = luonnollinen tappajasolu, TNF = tuumorinekroositekijä

kas tulehdus johtaa myös hyperkoagulaatiotilaan, mikä altistaa potilaat tromboembolisille komplikaatioille ja suonensisäiselle hyytymiselle. Mikrovaskulaariset tukokset huonontavat elinten verenkiertoa, altistavat monielinvaurioille ja voivat johtaa sydämen vajaatoimintaan, rytmihäiriöihin, akuuttiin sepelvaltimo-oireyhtymään ja kuolemaan (18).

Laboratoriotutkimukset. Sytokiinipitoisuuksia seuraamalla voitaisiin periaatteessa ennustaa taudin etenemistä, vaikeutta ja hoitovastetta. Veren sytokiinien mittaamiseen liittyy kuitenkin toistaiseksi paljon haasteita. Sytokiiniprofiilit virusinfektioissa ovat hyvin dynaamisia, ja niiden pitoisuudet voivat muuttua taudin kuluessa nopeastikin (14). Sytokiinimäärityksiä on toistaiseksi myös hyvin rajoitetusti saatavilla kliinisissä laboratorioissa. Esimerkiksi HUSLABista ovat tilattavissa IL-6-, IL-8-, TNF- ja IL-2R-sytokiinien määritykset sekä IFN-vasta-ainemääritys.

Käytännössä sytokiinin määrittysten sijasta seurataankin yleisiä tulehdusmerkkiaineita, kuten CRP:tä ja ferritiiniä sekä hyytymiseen liittyviä merkkiaineita, kuten D-dimeeriä. Tulehdusmerkkiaineet CRP (yli 100 mg/l), lasko (yli 40 mm/t), ferritiini ja prokalsitoniini heijastavat myös tromboosiriskiä sekä ennakoivat

sen lisääntymistä ja siitä aiheutuvaa vakavaa sairautta ja kuolemanriskiä (19). CD4- ja CD8-positiivisten T-solujen sekä säätelijä-T-solujen määrien vähentyminen liittyy vakavaan tautiin. IL-1 stimuloi neutrofilien tuotantoa ja aktivaatiota, minkä lisäksi neutrofilien määrä liittyy myös niiden NET-muodostukseen (20). COVID-19-koronavirusinfektiossa keskeiset sytokiinit esitetään **TAULUKOSSA**.

Biologiset lääkkeet COVID-19:ään liittyvän sytokiinimyrskyn hoidossa

Koska nykyiset viruslääkkeet eivät tehoa riittävästi vaikeaan COVID-19-tautiin, on vaikean taudin hoidossa pyritty tulehdusta vähentävillä ja sytokiineihin kohdennetuilla lääkkeillä hillitsemään sytokiini-myrskyä ja estämään monielinvaurioiden syntyä. Immuunijärjestelmää lamaavien lääkkeiden käyttöön COVID-19-koronavirusinfektion hoidossa liittyy monia haasteita. Immuunijärjestelmää lamaava lääkitys voi mahdollisesti johtaa virusmäärän lisääntymiseen. Lääke, joka sytokiini-myrskyvaiheessa vähentää kuolleisuutta, saattaa liian varhain aloitettuna olla haitallinen ja huonontaa ennustetta. Siksi potilaiden valinta ja lääkkeiden käytön ajoitus ovat ensiarvoisen tärkeitä. Esittelem-

Ydinasiat

- » Sytokiiniomyrskyssä immuunijärjestelmän voimakas aktivaatio johtaa tulehduksellisten sytokiinien määrän erittäin suureen lisääntymiseen ja voimakkaaseen systeemiseen tulehdusreaktioon.
- » Tulehdusreaktio aktivoi hyytymiskaskadia ja saattaa johtaa monielinvaurioihin ja kuolemaan.
- » Sytokiiniomyrskyä voivat laukaista monet infektiot, kuten SARS-CoV-2-virusinfektio, tietyt reumataudit ja immuunihoidot.
- » COVID-19:ään liittyvän sytokiiniomyrskyn tutkimus on tuonut paljon uutta tietoa sytokiiniomyrskyn patogeneesistä ja hoidosta.
- » Sytokiiniomyrskyä voidaan hoitaa vähentämällä biologisilla lääkkeillä sytokiiniomyrskyssä keskeisten sytokiinien, kuten IL-6:n ja IL-1:n, määrää tai vaikutuksia.

me seuraavassa esimerkinomaisesti COVID-19-taudin hoidossa yleisimmin käytettyjä sytokiiniomyrskyä hillitsemiä lääkkeitä. Tutkimusten laaja läpikäynti ei ole mahdollista eikä hoitoon liittyviä päätelmiä voida tämän katsauksemme perusteella tehdä.

IL-1:n ja IL-6:n estäjät sekä glukokortikoidit. Vaikean COVID-19-taudin hoidossa on eniten tutkittu glukokortikoideja, IL-1:n ja IL-6:n estäjiä sekä januskinaasin (JAK) estäjiä. Näistä IL-6:n estäjä tosilitsumabi, IL-1:n estäjä anakinra ja JAK-1/2:n estäjä barisitinibi ovat saaneet Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) hyväksynnän (emergency use authorization) COVID-19-taudin hoidossa. Glukokortikoidit estävät laajasti immuunijärjestelmän toimintaa ja siten rauhoittavat sytokiiniomyrskyä. Deksa-metasoni vähensi merkittävästi COVID-19-potilaiden, joita hoidettiin mekaanisella ventilaatiolla tai jotka saivat lisähapetta, kuolleisuutta 28 päivän kohdalla (20). Toisaalta potilaiden, jotka eivät tarvinneet lisähapetta, kuolleisuus ei vähentynyt, ja jopa viitteitä heidän ennusteensa huononemisesta havaittiin (21).

Suurentunut IL-6-pitoisuus korreloi huo-

nompaan ennusteeseen (22). IL-6:n vaikutuksia vähentävät tosilitsumabi ja sarilumabi lisäsivät merkittävästi vaikeaa COVID-19-tautia sairastavien tehohoitopotilaiden 90 päivän elonjäämistä (riskitehtävien suhde, HR 1,61). Kaikissa tutkimuksissa tosilitsumabi ei ole parantanut potilaiden ennustetta, mutta kaikkiaan IL-6-salpaus muun hoidon lisänä vaikuttaa lupaavalta vaikean COVID-19 taudin hoidossa (23).

Anakinra on IL-1-reseptoriantagonisti, joka estää sekä IL-1 β :n että IL-1 α :n vaikutuksia. Kaksoissokkoutetussa melko laajassa 594 potilaan monikeskustutkimuksessa anakinra vähensi merkittävästi COVID-19-potilaiden kuolleisuutta lumeryhmään verrattuna (3,2 % vs 6,9 %), kun COVID-19-potilaiden plasman plasminogeeninaktivaattorireseptorin pitoisuus oli suurentunut uhkaavan keuhkojen vajaatoiminnan merkinä (24). Joissakin pienemmissä tutkimuksissa anakinra ei ole kuitenkaan parantanut ennustetta. IL-1 β -vasta-aine kanakinumabi ei vähentänyt keuhkokuumetta sairastavien COVID-19-potilaiden kuolleisuutta (25). Infektoituneet endoteelisolut voivat tuottaa merkittäviä määriä IL-1 α :aa, mikä voi selittää eroja lääkkeiden välillä.

JAK:n estäjät. JAK:t välittävät useiden sytokiinien signalointia soluissa. Toisaalta JAK:n estäjät vähentävät myös interferonien antiviraalista vaikutusta. JAK:n estäjiä barisitinibia (JAK1/2:n estäjä) ja tofasitinibia (JAK1/3:n estäjä) on tutkittu vaikean COVID-19-koronavirusinfektion hoidossa (26). Barisitinibi yhdessä remdesiviirin kanssa oli tehokkaampi kuin remdesiviiri yksin ja lyhensi merkittävästi erityisesti lisähapetta tarvitsevien potilaiden toipumisaikaa (27). Tofasitinibi vähensi sairaalahoidossa olevien kuolleisuutta verrattuna lumelääkettä saaneisiin 28 vuorokauden kohdalla (28). Muita tutkimuksen kohteena olevia tai olleita sytokiineja, joista tuloksia ei ole käytettävissä, ovat muun muassa TNF-salpaajat (infliksimabi, adalimumabi, ei kontrolloituja tutkimuksia), gammainterferonivasta-aine (emapalumabi), IL-12/23-vasta-aine (ustekinumabi), IL-4/IL-13-vasta-aine (dupilumabi), IL-17:n estäjät (sekukinumabi, iksekitsumabi) ja IL-23:n estäjä (risankitsumabi).

Lopuksi

COVID-19-pandemia on lisännyt suuresti ymmärrystämme sytokiinimyrskyn patogeneesistä, ja sitä hillitsevillä lääkkeillä on jo nyt saatu lupaavia tuloksia vaikean taudin hoidossa. Tulevaisuudessa tavoitteena on puuttua taudinkulkuun varhaisemmin tunnistamalla suuren riskin potilaat ja aloittaa hoito ennen sytokiinimyrskyn kehittymistä. Tähän tarvitaan entistä parempia merkkiaineita sekä mahdollisesti sytokiinien ja niiden yhdistelmien määrityksiä taudin eri vaiheissa.

Kliinisen COVID-19-potilasdatan pohjalta on kehitetty koneoppimismalli (COVID-19 disease outcome predictor, CODOP), jossa tekoälyn avulla pystytään ennustamaan sairaalahoitossa olevan koronapotilaan kuolemanriskiä analysoimalla useita verestä mitattavia muuttujia, joista tekoäly laskee ennusteen (29). Myös geneettisten alttiustekijöiden selvittäminen voi

auttaa arvioimaan taudin kulkua. Kansainvälisessä Host Genetics Initiative -tutkimusprojektissa löydettiin kolmesta COVID-19-koronavirusinfektioille tai vakavalle taudille altistavaa geenialuetta (30). Tätä voidaan yhdessä tekoälyperusteisen CODOP-merkkiainetyökalun kanssa käyttää ennustamaan COVID-19:n ja muiden sytokiinimyrsky-tautietiologioiden ennustetta.

Määrittämällä geneettiset riskitekijät, arvioimalla kliiniset riskitekijät ja yhdistämällä tähän merkkiainediagnostiikkaa, esimerkiksi potilaan interferonivasta-ainepitoisuudet ja taudin kuluessa mitatut sytokiinipitoisuudet, voidaan tekoälyn avulla tulevaisuudessa tunnistaa suuren riskin potilaat jo taudin hyvin varhaisessa vaiheessa ja kohdistaa hoito tekoälyn tunnistamiin sytokiineihin. ■

* * *

Kiitämme Suomen Akatemiaa, Jane ja Aatos Erkon säätiötä ja Sydäntutkimussäätiötä.

JUHA KAIVOLA, FM, tutkija

Reumatautien ja tulehduksen tutkimusryhmä,
Helsingin yliopisto

SAMPASA MATIKAINEN[†], FT, dosentti, erikoistutkija FIMEA, Helsinki

Reumatautien ja tulehduksen tutkimusryhmä,
Helsingin yliopisto

KARI K. EKLUND, professori, reumatautien erikoislääkäri

Helsingin yliopistollinen sairaala, Tulehduskeskus,
reumatologian klinikka
Reumatautien ja tulehduksen tutkimusryhmä,
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Juha Kaivola: Ei sidonnaisuuksia

Sampsa Matikainen[†]: Luentopalkkio (Roche, Janssen-Cilag, Abbvie)

Kari Eklund: Asiantuntijapalkkio (Pfizer, Orion, Sobi), luentopalkkio (Celltrion, Pfizer, Orion, Novartis)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Silvennoinen O, Hurme M. Uutta sytokiineista. *Duodecim* 2003;119:773–9.
2. Yuan S, Jiang SC, Zhang ZW, ym. Quantification of cytokine storms during virus infections. *Front Immunol* 2021;12:659419.
3. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255–73.
4. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, ym. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018–28.
5. Shemesh M, Aktepe TE, Deerain JM, ym. SARS-CoV-2 suppresses IFN β production mediated by NSP1, 5, 6, 15, ORF6 and ORF7b but does not suppress the effects of added interferon. *PLOS Pathogens* 2021;17:e1009800.
6. Zhao N, Di B, Xu LL. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: activation, pathogenesis and therapeutic strategies. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021;61:2–15.
7. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen* 2020;40:19.
8. Kaivola J, Nyman TA, Matikainen S. Inflammasomes and SARS-CoV-2 infection. *Viruses* 2021;13:2513.
9. Tomar B, Anders HJ, Desai J, ym. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells* 2020;9:1383.
10. Zhang J, Huang X, Ding D, ym. Platelet-driven coagulopathy in COVID-19 patients: in comparison to seasonal influenza cases. *Exp Hematol Oncol* 2021;10:34.
11. Ma Z, Yang KY, Huang Y, ym. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *JMCC* 2022;164:69–82.
12. Otifi HM, Adiga BK. Endothelial dysfunction in Covid-19 infection. *Am J Med Sci* 2022;363:281–7.
13. Olbei M, Hautefort I, Modos D, ym. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front Immunol* 2021;12:629193.
14. Ling L, Chen Z, Lui G, ym. Longitudinal cytokine profile in patients with mild to critical COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:763292.
15. Darif D, Hammi I, Kihel A, ym. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: what goes wrong? *Microb Pathog* 2021;153:10479.
16. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, ym. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020;8:1233–44.
17. Peng X, Ouyang J, Isnard S, ym. Sharing CD4+ T cell loss: when COVID-19 and HIV

- collide on immune system. *Front Immunol* 2020;11:596631.
18. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022;20:1–15.
 19. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, ym. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136:489–500.
 20. Ng H, Havervall S, Rosell A, ym. Circulating markers of neutrophil extracellular traps are of prognostic value in patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;41:988–94.
 21. Cron, RQ, Caricchio R, Chatham WW. Calming the cytokine storm in COVID-19. *Nat Med* 2021;27:1674–75.
 22. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, ym. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369:718–24.
 23. Ng WH, Tang PCH, Mahalingam S, ym. Repurposing of drugs targeting the cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Br J Pharmacol* 2023;180:133–43.
 24. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H ym. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021;27:1752–60.
 25. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, ym. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:230–39.
 26. Zhang X, Shang L, Fan G, ym. The efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2021;8:800492.
 27. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, ym. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:795–807.
 28. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, ym. *N Engl J Med* 2021;385:406–15.
 29. Klén R, Purohit D, Gómez-Huelgas R, ym. Development and evaluation of a machine learning-based in-hospital COVID-19 disease outcome predictor (CODOP): a multicontinental retrospective study. *Elife* 2022;11:e75985.
 30. Niemi M, Karjalainen J, Liao R, ym. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021;600:472–77.