

Pyry Sipilä ja Mika Kivimäki

Sairaalahoitoa vaativien infektioiden yhteys sydän- ja verisuonitautitapahtumiin

Akuutti infektio voi toimia sydän- tai verisuonitautitapahtuman laukaisevana tekijänä. Pitkittäistutkimuksissa suurentunut sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara on havaittu esimerkiksi influenssan, keuhkokuumeen, COVID-19-infektion, virtsatieinfektion ja sepsiksen yhteydessä erityisesti silloin, kun tauti vaatii sairaalahoitoa. Vaara on suurin infektion akuutissa vaiheessa. Tämän jälkeen se pienenee nopeasti kohti infektiota edeltänyttä tilannetta. Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa influenssarokotus on vähentänyt sepelvaltimotautipotilaiden sydäntapahtumia. Infektioihin liittyvän tulehdusvasteen aiheuttama ateroskleroottisten plakkien haurastuminen ja veren hyytymistäipumuksen lisääntyminen sekä kuumeen aiheuttama metabolinen lisäkuorma selittää ainakin osan infektioiden laukaisemista sydän- ja verisuonitautitapahtumista. Kliinikoiden on hyvä olla tietoisia vakaviin infektoihin liittyvästä sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaarasta erityisesti niiden henkilöiden osalta, joilla näiden tapahtumien riski on entuudestaan suurentunut.

Suurentunut kuolleisuus sydäntauteihin ja aivoverenvuotoon influenssaepidemioiden aikana havaittiin jo 1930-luvulla (1). Myöhemmin sama ilmiö on vahvistettu useissa tutkimuksissa, ja vuonna 1978 brittiläiset kollegat ehdottivat, että influenssa voisi toimia sydäninfarktin laukaisevana tekijänä lisäämällä verihiihtaleiden aktiivisuutta (2,3). Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että he olivat oikeilla jäljillä.

Tutkimusnäyttö infektioiden yhteydestä sydän- ja verisuonitautitapahtumiin

Varhaiset havainnot infektioiden yhteydestä sydän- ja verisuonitautitapahtumiin perustuvat tutkimuksiin, joissa tarkasteltiin väestötason vaihtelua tautien ilmaantuvuudessa. Viime vuosikymmeninä on kertynyt yhä enemmän tutkimusnäyttöä myös yksilötason tutkimuksista, joissa sydän- ja verisuonitautitapahtumalla on tyypillisesti tarkoitettu sydäninfarktia, aivohaveria ja välillä myös sepelvaltimotaudin

aiheuttamaa kuolemaa. Esittelemme näiden tutkimusten keskeiset tulokset tutkimustyypeittäin.

Itsekontrolloidut tapaussarjat. Lyhytaikaista vaaraa on selvitetty etenkin itsekontrolloitujen tapaussarjojen (self-controlled case-series) avulla, joissa päätetapahtuman ilmaantuvuutta heti infektion jälkeen verrataan päätetapahtuman ilmaantuvuuteen muina aikoina (4,5). Näissä tutkimuksissa sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara on infektion jälkeen ollut selvästi suurempi kuin juuri ennen infektiota (TAULUKKO 1). Useimmiten tarkasteltavana infektion on ollut hengitystieinfektio (etenkin influenssa, pneumonia tai COVID-19-tauti) tai sepsis, mutta myös virtsatieinfektioita, ihoinfektiota, vatsan alueen infektiota, denguekuumetta ja useista eri infektoista koostettua yhdistelmää on tutkittu (4–13).

Vaikka kaikkia mahdollisia sekoittavia tekijöitä ei missään havainnoivassa tutkimusasetelmassa voida täysin kontrolloida, itsekontrolloitu tapaussarja on verrattain vahva tutkimusasetelma, koska siinä jokainen tutkittava

TAULUKKO 1. Infektioiden yhteyttä sydän- ja verisuonitautitapahtumiin tutkineita itsekontrolloituja tapaussarjoja.

Tutkimus	Altiste	Päätetapahtuma	Tarkastettava aikaväli ¹	Päätetapahtumien määrä	Suhteellinen riski (95 %n luottamusväli)
Itsekontrolloidut tapaussarjat Smeeth ym. 2004	Alahengitystieinfektio	Sydäninfarkti	1–3 päivää	20 921	4,95 (4,43–5,53)
	Alahengitystieinfektio	Aivohaveri	1–3 päivää	22 400	3,19 (2,81–3,62)
	Virtsatieinfektio	Sydäninfarkti	1–3 päivää	10 448	1,66 (1,28–2,14)
	Virtsatieinfektio	Aivohaveri	1–3 päivää	14 603	2,72 (2,32–3,20)
Corrales-Medina ym. 2009a	<i>S. pneumoniae</i> tai <i>H. influenzae</i> -keuhkokuume	Sepelvaltimotautikohtaus	1–15 päivää	37	47,60 (24,50–92,50)
Corrales-Medina ym. 2009b	<i>Staph. aureus</i> -bakteremia	Sydäninfarkti	1–14 päivää	42	7,90 (3,90–15,90)
Kwong ym. 2018	Influenssa	Sydäninfarkti ²	1–7 päivää	332	6,05 (3,86–9,50)
Cowan ym. 2018	Osoitohoitoinen infektio	Sydäninfarkti ²	1–14 päivää	1 312	12,83 (5,74–28,68)
Sebastian ym. 2019	Avohoitoon infektio	Sydäninfarkti ²	1–14 päivää	1 312	3,29 (2,50–4,32)
	Osoitohoitoinen infektio	Aivoinfarkti	1–14 päivää	727	5,96 (1,93–18,34)
	Avohoitoon infektio	Aivoinfarkti	1–14 päivää	727	2,42 (1,66–3,53)
	Ihoinfektio	Sydäninfarkti	1–30 päivää	Ei raportoitu	1,52 (1,25–1,85)
Ohland ym. 2020	Virtsatieinfektio	Sydäninfarkti	1–30 päivää	Ei raportoitu	3,24 (2,74–3,83)
	Septikemia	Sydäninfarkti	1–30 päivää	Ei raportoitu	2,29 (1,22–4,28)
	Vatsan alueen infektio	Aivohaveri	1–30 päivää	Ei raportoitu	2,08 (1,29–3,35)
	Hengitystieinfektio	Aivohaveri	1–30 päivää	Ei raportoitu	2,59 (2,29–2,93)
Cowan ym. 2021	<i>S. pneumoniae</i> -infektio	Sydäninfarkti	1–3 päivää	217	20,10 (8,90–45,80)
	Hengitystieinfektio	Sydäninfarkti	1–3 päivää	389	15,20 (7,50–31,10)
	Influenssa	Sydäninfarkti	1–3 päivää	Ei raportoitu	17,50 (8,50–36,20)
	<i>S. pneumoniae</i> -infektio	Aivohaveri	1–3 päivää	322	25,50 (14,20–45,80)
Katsoularis ym. 2021	Hengitystieinfektio	Aivohaveri	1–3 päivää	422	8,30 (3,40–20,20)
	Selluliitti	Aivohaveri	1–3 päivää	Ei raportoitu	10,30 (4,20–25,40)
	Keuhkokuume	Sydäninfarkti ²	1–14 päivää	1 312	2,58 (1,09–6,13)
	Virtsatieinfektio	Sydäninfarkti ²	1–14 päivää	1 312	25,53 (9,21–70,78)
Wei ym. 2022	Sepsis tai bakteremia	Sydäninfarkti ²	1–14 päivää	1 312	3,32 (1,93–5,71)
	Selluliitti	Sydäninfarkti ²	1–14 päivää	1 312	5,93 (2,07–17,00)
	Keuhkokuume	Aivoinfarkti	1–14 päivää	727	1,64 (0,40–6,74)
	Virtsatieinfektio	Aivoinfarkti	1–14 päivää	727	5,59 (1,77–17,67)
Katsoularis ym. 2021	Sepsis tai bakteremia	Aivoinfarkti	1–14 päivää	727	3,16 (1,68–5,94)
	COVID-19	Sydäninfarkti	1–7 päivää	186	1,73 (0,11–28,04)
	COVID-19	Aivoinfarkti	1–7 päivää	254	2,89 (1,51–5,55)
	Denguekuume	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	1–7 päivää	1 247	2,97 (1,71–5,15)
					17,90 (15,80–20,37)

¹ Aika, jona päätetapahtuman ilmaantuvuutta tarkastellaan. Lasketaan tutkimuskohtaisesti joko infektiodiagnoosista, infektiin liittyvän hoitojakson alusta tai infektiin liittyvän hoitojakson lopusta eteenpäin. Suhteellinen riski (95 %n luottamusväli) samalla tavalla kuin taulukossa 3.

² Sisältää sydäninfarktin ja sepelvaltimotaudin aiheuttaman kuoleman.

S. pneumoniae = *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* = *Haemophilus influenzae*, *Staph. aureus* = *Staphylococcus aureus*

toimii omana verrokkinaan. Tällöin asetelma automaattisesti vakioi kaikki sekoittavat tekijät, jotka eivät muutu tutkimuksen aikana. Pitkäaikaisen vaaran tutkimiseen itsekontrolloidut tapaussarjat sopivat kuitenkin huonosti, koska iän myötä sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara lisääntyy merkittävästi.

Kohorttitutkimukset. Toisen merkittävän tutkimuslinjan muodostavat etenevät kohorttitutkimukset, joilla pystytään tutkimaan sekä lyhyt- että pitkäaikaista vaaraa (TAULUKKO 2). Samoin kuin itsekontrolloiduissa tapaussarjoissa, monissa kohorttitutkimuksissa on tarkasteltu hengitystieinfektioita ja sepsistä, vaikka muitakin infektioita on tutkittu (14–21).

Esimerkiksi laajassa meta-analyysissä parodontiitti eli hampaan kiinnityskudosten tulehdus oli yhteydessä suurentuneeseen sydän- ja verisuonitautien vaaraan (21). Lyhytaikaisesta sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaarasta kohorttitutkimukset ovat antaneet varsin samansuuntaisia arvioita kuin itsekontrolloidut tapaussarjat (6,14–16). Sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara on ollut suurin heti

sairaalahoitoa vaativan infektion jälkeen ja pienentynyt sen jälkeen kohti lähtötalannetta. Useissa tutkimuksissa, joskaan ei kaikissa, vaara on kuitenkin pysynyt suurentuneena vuodesta jopa yli kymmeneen vuoteen infektion jälkeen (14–20). Joissain tutkimuksissa suurin pitkäaikaisvaara on liittynyt sepsikseen (16,18).

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset. Kolmas merkittävä linja tutkimusnäytöstä on saatu satunnaistetuista, lumekontrolloiduisista influenssarokotetutkimuksista, joissa tutkittiin sepelvaltimotautia sairastavia potilaita (TAULUKKO 3). Argentiinalaisessa FLUVACS-monikeskustutkimuksessa influenssarokote suojasi sydän- tai verisuonitautien aiheuttamalta kuolemalta (22). Puolalainen FLUCAD-tutkimus oli liian pieni tutkimaan ensisijaista päätetapahtumaansa, sydän- tai verisuonitautien aiheuttamaa kuolemaa, koska niitä ilmaantui vuoden seurannassa vain neljä (23). Influenssarokotus kuitenkin suojasi kaikkein yleisimmältä toissijaiselta päätetapahtumalta, joka oli laajasti määritelty iskeeminen sydäntapahtuma. Thaimaalaisessa tutkimuksessa influenssaroko-

TAULUKKO 2. Infektioiden yhteyttä sydän- ja verisuonitautitapahtumiin tutkineita kohorttitutkimuksia.

Tutkimus	Altiste (aineisto tai vertailuryhmä)	Päätetapahtuma	Tarkasteltava aikaväli ¹	Päätetapahtumien määrä	Suhteellinen riski (95 %n luottamusväli)
Kohorttitutkimukset					
Dalager-Pedersen ym. 2014	Bakteremia (väestöverrokit)	Sydän- tai aivoinfarkti	0–30 päivää	232	20,86 (15,38–28,29)
	Bakteremia (väestöverrokit)	Sydän- tai aivoinfarkti	181–365 päivää	315	0,98 (0,68–1,40)
	Bakteremia (väestöverrokit)	Sydän- tai aivoinfarkti	0–30 päivää	525	2,18 (1,80–2,65)
	Bakteremia (väestöverrokit)	Sydän- tai aivoinfarkti	181–365 päivää	200	0,83 (0,57–1,21)
Corrales-Medina ym. 2015	Keuhkokuume (CHS-kohortti)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–30 päivää	60	4,07 (2,86–5,27)
	Keuhkokuume (CHS-kohortti)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	9–10 vuotta	16	1,86 (1,18–2,55)
	Keuhkokuume (ARIC-kohortti)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–30 päivää	7	2,38 (1,12–3,63)
	Keuhkokuume (ARIC-kohortti)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	9–10 vuotta	15	1,54 (0,74–2,34)
Jafarzadeh ym. 2016	Bakteremia (sairaalaverrokit)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–5 vuotta	3 501	1,52 (1,21–1,90)
	Sepsis (sairaalaverrokit)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–5 vuotta	3 501	2,39 (1,88–3,03)
Ou ym. 2016	Sepsis (väestöverrokit)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–11 vuotta	19 565	1,37 (1,34–1,41)
	Sepsis (sairaalaverrokit)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–11 vuotta	10 331	1,27 (1,22–1,32)
Xie ym. 2022	COVID-19 (väestöverrokit)	Sydäninfarkti	1–12 kuukautta	Ei raportoitu	1,63 (1,51–1,75)
	COVID-19 (väestöverrokit)	Aivohaveri	1–12 kuukautta	Ei raportoitu	1,52 (1,43–1,62)
Jentzer ym. 2023	Sepsis (sairaalaverrokit)	Sairaalahoittoa vaatinut sydän- tai verisuonitauti	0–12 vuotta	529 074	1,43 (1,41–1,44)
Sipilä ym. 2023	Sairaalahoitoinen infektio (UK Biobank -kohortti)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	1–30 päivää	9 715	7,87 (6,36–9,73)
	Sairaalahoitoinen infektio (UK Biobank -kohortti)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	> 1 vuosi	11 330	1,36 (1,29–1,43)
	Sairaalahoitoinen infektio (kotimaiset kohortit)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	1–30 päivää	7 453	7,64 (5,82–10,03)
	Sairaalahoitoinen infektio (kotimaiset kohortit)	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	> 1 vuosi	9 440	1,34 (1,27–1,41)

¹Aika, jona päätetapahtuman ilmaantuvuutta tarkastellaan. Lasketaan tutkimuskohtaisesti joko infektiodiagnoosista, infetioon liittyvän hoitojakson alusta tai infektiin liittyvän hoitojakson lopusta eteenpäin. Suhteellinen riski ramalla tavalla kuin taulukossa 3. CHS = Cardiovascular Health Study; ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities Study

TAULUKKO 3. Influenssarokotuksen tehoa sydän- ja verisuonitautien sekundaaripreventiossa tutkineita satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia.

Tutkimus	Altiste	Päätetapahtuma	Tarkasteltava aikaväli ¹	Päätetapahtumien määrä	Suhteellinen riski (95 %n luottamusväli)
Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset					
Gurfinkel ym. 2004	Influenssarokotus sepevaltimotautipotiilaille	Sydän- tai verisuonitautikuolema	0–12 kuukautta	35	0,34 (0,17–0,71)
	Influenssarokotus sepevaltimotautipotiilaille	Sydän- tai verisuonitautikuolema	0–12 kuukautta	4	1,06 (0,15–7,56)
Ciszewski ym. 2008	Influenssarokotus sepevaltimotautipotiilaille	Iskeeminen sydäntapahtuma (toissijainen)	0–12 kuukautta	46	0,54 (0,29–0,99)
	Influenssarokotus sepevaltimotautipotiilaille	Sydän- tai verisuonitautitapahtuma	0–12 kuukautta	63	0,67 (0,51–0,86)
Phrommintikul ym. 2011	Influenssarokotus sepevaltimotautipotiilaille	Kuolema, sydäninfarkti tai stentti-tromboosi	0–12 kuukautta	158	0,72 (0,52–0,99)

¹Aika, jona päätetapahtuman ilmaantuvuutta tarkastellaan satunnaistuksen jälkeen.

te vähensi sydän- ja verisuonitautitapahtumia vuoden seurannassa (24). Kansainvälisessä IAMI-monikeskustutkimuksessa influenssarokote pienensi vaaraa saada ensisijainen päätetapahtuma, jonka muodostivat kuolema, sydäninfarkti ja stenttitromboosi (25).

Laajemmin tulehduksen merkitystä sydän- ja verisuonitauksissa tukevat satunnaistetut tutkimukset, joissa tulehdukselliset lääkkeet kanakinumabi ja kolkisiini vähensivät sepevaltimotautipotiilaiden sydän- ja verisuonitautitapahtumia (26). Muiden infektioiden kuin influenssan hoidon vaikutuksesta sydän- ja verisuonitautitapahtumiin on kuitenkin vain vähän satunnaistettuja tutkimuksia. Eläinkokeissa sytomegalovirusinfektio on lisännyt sydänsiirteen vaskulopatiaa, mutta ihmisten osalta näyttö sytomegalovirusprofylaksin tehosta perustuu havainnoivaan tutkimukseen (27,28).

Ateroskleroottisissa plakeissa on havaittu sekä *Chlamydia pneumoniae* -bakteereita että parodontiittia aiheuttavia bakteereita (29,30). Satunnaistetuissa tutkimuksissa mikrobilääkkeistä ei kuitenkaan ole ollut sepevaltimotaudin sekundaaripreventiossa hyötyä vaan pikemminkin haittaa (29). Parodontiitin hoidon vaikutuksista sepevaltimotaudin vaaraan ei ole kunnollisia tutkimuksia (30). Toistaiseksi on siis epäselvää, vaikuttavatko ateroskleroottisissa plakeissa havaitut bakteerit sepevaltimotaudin etiologiaan.

Miten tutkimusnäyttö tulisi ymmärtää?

Vaikka yksittäisten tutkimusten arviot infektiin liittyvästä sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaarasta vaihtelevat paljon, lähes

kaikissa tutkimuksissa sairaalahoitoa vaativista infektioista lyhytaikainen vaara on ollut selvästi suurentunut ja suhteellinen riski vaihdellut 1,5:stä jopa useisiin kymmeneen. Suhteellisen riskin luotettavaa arviointia vaikeuttaa lievempien infektioiden osalta se, että infektioiden taudinkuva vaihtelee paljon yksilöiden välillä ja monien infektioiden yhteydessä huomattava osa potilaista voi olla jopa kokonaan oireettomia. Lisäksi kaikkia mahdollisia virhelähteitä ei tietenkään ole mahdollista sulkea pois: esimerkiksi kylmä sää altistaa sekä influenssaepidemioille että sydäntapahtumille (31). Havaitut suhteelliset riskit ovat kuitenkin niin suuria, että on epätodennäköistä, että mikään yksittäinen sekoittava tekijä pystyisi selittämään saatuja tuloksia. Siksi todennäköisin selitys tutkimushavainnoille lienee, että vakavat infektiot voivat toimia sydäninfarktin tai aivohaverin laukaisevana tekijänä.

Joissakin tutkimuksissa vakavan infektion jälkeen on todettu myös pitkäaikaisesti suurentunut sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara. Tämä havainto on huomattavasti lyhytaikaista vaaraa vaikeampi tulkita, koska kaikissa tutkimuksissa pitkäaikainen vaara ei ole ollut suurentunut. Lisäksi pitkäaikaisen vaaraan liittyvät suhteelliset riskit ovat tutkimuksissa olleet selvästi pienempiä (enintään 2,4) kuin lyhytaikaiseen vaaraan liittyvät, jolloin myös puutteellisesti kontrolloidut sekoittavat tekijät voivat selittää ne. Yksi tärkeä mahdollinen sekoittava tekijä on yleinen terveydentila, jota ei ole pystytty täysin kuvaamaan tavanomaisilla sydän- ja verisuoniterveyden mittareilla, kuten verenpaineella, tupakointitavoilla ja plasman kolesteroliarvoilla. Mitä heikompi ihmisen terveys on, sitä suurempi vaara hänellä on saada sekä vakavia infektioita että sydän- ja verisuonitautitapahtumia. Myös krooniset tulehdustilat voivat toimia sekoittavina tekijöinä.

Sekoittavia tekijöitä on yritetty kontrolloida muun muassa UK Biobank -tutkimuksessa. Tässä kohortissa sairaalahoitoa vaativiin infektioihin liittyi 1,4-kertainen (95 %:n luottamusväli [lv] 1,29–1,43) sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara vielä yli vuosi infektion jälkeen analyysseissa, joissa oli huomioitu muun muassa tutkittavien ikä, verenpainetauti,

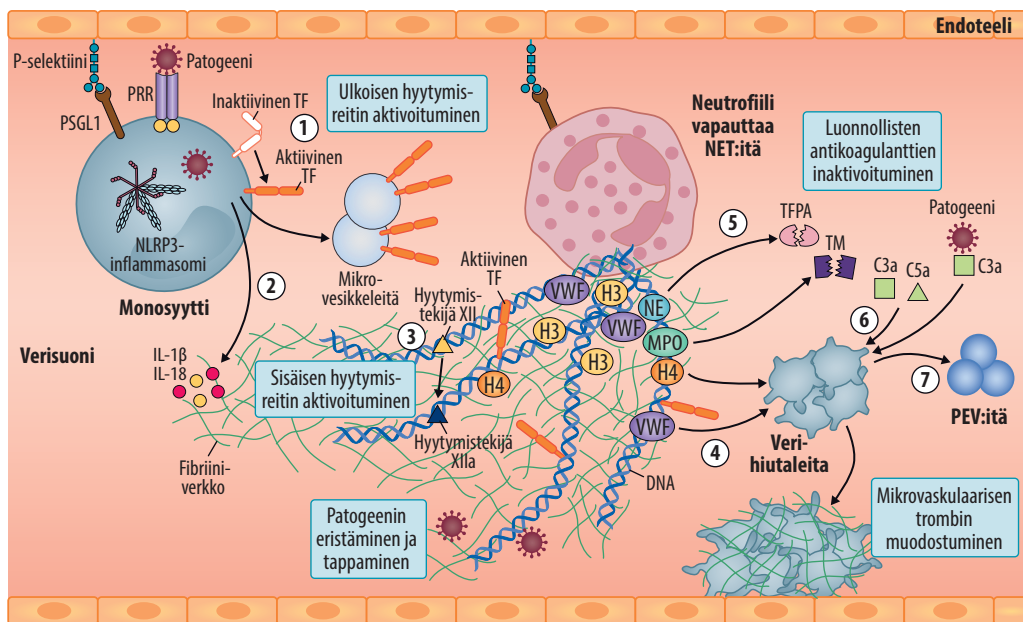
diabetes, tupakointi ja plasman LDL-kolesterolipitoisuus (16). Lisäanalyysseissa väestöverrokkien sijaan vertailukohdaksi otettiin muista syistä kuin infektion vuoksi sairaalahoitoon joutuneet. Tällöin sairaalahoitoa vaativiin infektioihin liittyi yhä lyhytaikaisesti suurentunut sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara. Ensimmäiset 30 päivää infektion jälkeen riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) oli 2,41 (95 %:n lv 1,48–3,93), mutta pitkäaikaisvaara oli enää vain hyvin vähän suurentunut, ja yli vuosi infektion jälkeen HR oli 1,13.

Vastaavasti tanskalaisessa kohorttitutkimuksessa sairaalahoitoa vaativa bakteremia oli yhteydessä suurentuneeseen sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaaraan 180 päivää infektion jälkeen, kun vertailukohtana olivat väestöverrokkit, mutta vain 30 päivää infektion jälkeen, kun vertailukohtana olivat sairaalaverrokkit (14). Näiden tulosten perusteella infektioiden jälkeinen sydän- ja verisuonitautitapahtumien pitkäaikaisvaara näyttää vähäiseltä.

Mahdolliset selittävät mekanismit

Akuutin tulehdusvasteen vaikutus veren hyytymiseen. Infektioiden aiheuttama tulehdusvaste on elimistön tapa puolustautua elimistöön tunkeutuvaa taudinaiheuttajaa vastaan. Yksi tulehdusvasteen vaikutuksista on veren hyytymistäipumuksen lisääminen (32). Tässä immunotromboosiksi kutsutussa ilmiössä vuorovaikutus luontaisen immunitietin solujen (etenkin neutrofiilien, monosyyttien ja makrofagien), komplementtijärjestelmän, verihiiutaleiden ja endoteelisolujen välillä laukaisee hyytymisjärjestelmän aktivaation ([KUVA](#)) (32,33). Mekanismin fysiologinen tehtävä on estää paikallisen infektion aiheuttaneiden taudinaiheuttajien leviäminen verenkierron välityksellä muualle elimistöön. Etenkin vakavissa infektioissa tämä järjestelmä voi kuitenkin yliaktivoitua, mikä johtaa tromboinflammaatioksi kutsuttuun systeemiseen protromboottiseen tilaan (32,34,35).

Kliinikoiden tuntema yleistynyt suonensisäinen hyytyminen eli disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIK) on tromboinflammaation vakava muoto, jonka aiheuttaja



KUVA. Immunotromboosi osana elimistön puolustusjärjestelmän toimintaa (33).

C3a = komplementin tekijä C3a; C5a = komplementin tekijä C5a; IL-1β = interleukiini 1β; IL-18 = interleukiini 18; H3 = histoni H3; H4 = histoni H4; MPO = myeloperoksidaasi; NE = neutrofiililastaasi; NET = neutrofiilien solunulkoisen loukku (neutrophil extracellular trap); PEV = verihiutaleiden solunulkoisen kalvorakkula (platelet extracellular vesicle); PRR = hahmontunnistusreseptori (pattern recognition receptor); TF = kudostekijä (tissue factor); TFPA = kudostekijätien estäjä (tissue factor pathway inhibitor); TM = trombomoduliini; VWF = von Willebrand-tekijä (von Willebrand factor).

voi olla septinen tai muu vakava bakteeri-, virus-, lois- tai sieni-infektio tai vakava sairaus ilman infektiota (35,36). DIK:lle on myös ominaista voimakkaasta hyytymistekijöiden kulutuksesta johtuva suurentunut verenvuoto-vaara, jota kutsutaan konsumptiokoagulopatiaksi (35). Näiden mekanismien pohjalta on luonnollista ajatella, että infektiot voivat lisätä sepe- ja aivovaltimoiden tukosten ja aivoverenvuodon vaaraa.

Muut mahdolliset akuutin vaiheen mekanismit. Kirjallisuudessa on esitetty myös muita mekanismeja, joiden välityksellä infektioiden akuutti vaihe voisi lisätä sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaaraa. Valtimon sisäseinämässä oleva ateroskleroottinen plakki sisältää tulehdussoluja. Infektion aiheuttama systeeminen tulehdusvaste voi voimistaa ateroskleroottisten plakkien tulehdusta ja siten laukaista mekanismeja, jotka lisäävät valtimon sisäseinämässä olevan plakin repeytymisen todennäköisyyttä (37). Jotkin infektiot saattavat myös suoraan vaurioittaa sydänlihasta (37).

Myös systeemisen tulehdustilan aiheuttama aineenvaihdunnan ja sykkeen nopeutuminen voi lisätä akuuttia infektiota sairastavan henkilön sydäninfarktin vaaraa. Aineenvaihdunnan nopeutuminen lisää kudosten hapentarvetta, mutta samalla sykkeen tihentyessä sepelvaltimolle jää diastolen aikana vähemmän aikaa täyttyä, mikä huonontaa niiden perfuusiota ja siten sydämen hapensaantia. Lisäksi keuhkoinfektioiden yhteydessä veren happipitoisuus voi olla pienentynyt. Tämä heikentää entisestään sydämen hapensaantia. Yhdistelmä voi johtaa sydämen iskemiaan. Se eroaa syntymekanisminsa vuoksi trombooituneen sepelvaltimon aiheuttamasta tyyppin 1 sydäninfarktista, ja siksi sitä kutsutaan tyyppin 2 sydäninfarktiksi (37).

Mahdolliset pitkäaikaisesti vaikuttavat mekanismit. Infektion parantuessa elimistön tulehdusvaste vaimenee nopeasti. Osalle potilaista voi kuitenkin jäädä pitkäksi aikaa lievä tulehdustila vakavan infektion jälkeen.

Yhdysvaltalais tutkimuksessa seurattiin 483 sepsispotilasta 12 kuukauden ajan (38). Tut-

Ydinasiat

- ▶ Sairaalahoitoa vaativan infektion akuutissa vaiheessa sydäninfarktin ja aivohaverin vaara on suurentunut.
- ▶ Vaara on suurin niillä, joilla jo entuudestaan on suurentunut valtimotautien riski.
- ▶ Mekanismin ajatellaan liittyvän systeemisen tulehdusvasteen vaikutuksiin.
- ▶ Tulehdustila lisää veren hyytymistäipumusta, metabolista kuormaa ja luultavasti myös ateroskleroottisten plakkien repeytymisalttiutta.
- ▶ Tulehdustila voi myös lisätä verenvuotojen vaaraa.

kittujen tulehdusmerkkiaineiden, herkän C-reaktiivisen proteiinin (hsCRP) ja interleukiini 6:n (IL-6), pitoisuudet pienenevät huomattavasti sairaalaan otton ja kolmen kuukauden seurantamittauksen välillä, mutta silti vielä 12 kuukautta sairaalaan otton jälkeen hsCRP-pitoisuus oli tutkimuksessa käytettyä viitearvoa (8,8 mg/l) suurempi 26 %:lla ja IL-6-pitoisuus 66 %:lla tutkimushenkilöistä. Lisäksi immunosuppressiota kuvaava SPD-L1-arvo (soluble programmed death ligand 1) oli 49 %:lla tutkimushenkilöistä viitearvoa suurempi, samoin veren hyytymistä kuvaavat D-dimeeripitoisuus (viitearvo 0,99 mg/l) 37 %:lla ja PAI-1-arvo (plasminogen activator inhibitor 1) 24 %:lla tutkimushenkilöistä. Toisessa tutkimuksessa COVID-19-potilaiden hyytymismerkkiaineista D-dimeeriarvo oli suurentunut 18 %:lla ja fibrinogeeniarvo 38 %:lla tutkimushenkilöistä kuusi kuukautta tehohoidon päättymisen jälkeen (39).

Pitkittynyt tulehdus tai hyytymisjärjestelmän aktivaatio saattaisi lievänäkin selittää sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaaran pienen lisääntymisen. Tutkimuksia aiheesta on kuitenkin vasta vähän, eikä niiden seuranta-aika ole kovin pitkä. Ainakaan toistaiseksi ei ole kyetty varmuudella osoittamaan mekanismeja, joiden välityksellä vakava infektio voisi aiheuttaa useita vuosia suurentuneena pysyvän sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaaran.

Kliinisiä näkökulmia

Sairaalahoitoa vaativien infektioiden jälkeisiä sydän- ja verisuonitautitapahtumia voidaan yrittää vähentää paremmalla infektioiden ehkäisemisellä ja infektiopotilaiden paremmalla hoidolla.

Väestötasolla hengitystieinfektioita ja niiden laukaisemia sydän- ja verisuonitautitapahtumia voitaisiin pyrkiä vähentämään tarjoamalla ilmainen influenssarokotus sydän- ja verisuonitautien vaarassa oleville potilaille (40). Tämän toimenpiteen kustannustehokkuus ja vaikutavuus sopisi hyvin satunnaistetun tutkimuksen aiheeksi. Myös sydän- ja verisuonitautien parempi ehkäiseminen saattaisi vähentää infektioita, sillä sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ovat myös hengitystieinfektioiden riskitekijöitä (40).

Infektiopotilaita hoidettaessa voidaan harkita tukostaipumusta vähentävää hoitoa, joskin tällöin on otettava huomioon, että infektiot voivat altistaa myös verenvuodoille (16,35,41). Tukostaipumusta vähentävää hoitoa harkittaessa on myös tärkeää huomioida ehkäistävän tapahtuman todennäköisyys. UK Biobank -kohorttitutkimuksessa sairaalassa hoidettujen infektiopotilaiden sydän- ja verisuonitautitapahtumien absoluuttinen vaara oli suurin niillä potilailla, joilla jo ennen infektiota oli suurin vaara (16). Niiden joukossa, joilla seurannan alussa yhdysvaltalaisella ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) -riskilaskurilla arvioitu sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaara oli suuri (sairastumisriski kymmenen vuoden kuluessa vähintään 20 %), sairaalahoitoa vaativaan infektiin sairastuneista 0,6 % sairastui 30 päivän kuluessa sairaalaan tulosta sydäninfarktiin tai aivohaveriin tai kuoli sydänperäisesti. Seuraavien yhdentoista kuukauden aikana sairastui 1,3 % ja lopun noin kymmenen vuoden seurannan aikana 8,3 %. Suomessa käytetään ASCVD-laskurin sijasta samantapaista FINRISKI-laskuria (42). Jatkossa olisi paikallaan tutkia, miten infektion jälkeisten sydän- ja verisuonitautitapahtumien riskinarviota voitaisiin tarkentaa.

Satunnaistetussa RECOVERY-tutkimuksessa ensimmäisten 28 päivän kuluessa satunnais-

tamisesta 0,2 % COVID-19-potilaasta sairastui sydäninfarktiin, 0,2 % aivoinfarktiin ja 5,0 % johonkin tromboottisen tapahtumaan (useimmiten keuhkoveritulppaan) (43). Asetyylisalisyylisävy vähensi tromboottisten tapahtumien absoluuttista vaaraa 0,6 prosenttiyksikköä mutta lisäsi vuotokomplikaatioiden vaaraa yhtä paljon. Sen sijaan pienimolekyylinen hepariini on yleisessä kliinisessä käytössä tukosvaarassa olevien COVID-19- ja sepsispotilaiden hoidossa. Muiden infektioiden hoidossa sitä on tutkittu vasta vähän (44).

Statiinien ja verenpainelääkkeiden käytöstä infektiopotilaiden hoidossa on olemassa jonkin verran vähintään kohtalaisen kokoisia satunnaistettuja tutkimuksia. Rosuvastatiinista tai simvastatiinista ei ollut tilastollisesti merkitsevää hyötyä hoidettaessa akuuttia hengitysvajausoireyhtymää, jonka aiheuttajana oli useimmiten infektio, eikä atorvastatiinista tehohoittoa vaativan COVID-19-infektion hoidossa (45–47). Angiotensiinikonvertaasin (ACE)

estäjistä ja angiotensiinireseptorin salpaajista ei myöskään ollut hyötyä COVID-19-infektion hoidossa (48). Sen sijaan beeta1-selektiivinen beetasalpaaja esmololi vähensi kuolleisuutta septiseen sokkiin (49). Näissä tutkimuksissa seuranta-aika on kuitenkin ollut lyhyt, neljästä viikosta kolmeen kuukauteen. Statiinien ja verenpainelääkkeiden infektiopotilaille aiheuttamia mahdollisia pitkäaikaishyötyjä ja -haittoja ei tunneta.

Lopuksi

Monet sairaalahoitoa vaativat infektiot ovat yhteydessä suurentuneeseen lyhytaikaiseen sydän- ja verisuonitautitapahtumien vaaraan erityisesti henkilöillä, joilla näiden tapahtumien riski on entuudestaan suurentunut. Tutkimustieto ei kuitenkaan vielä riitä antamaan vastausta kysymykseen, miten voitaisiin parhaiten ehkäistä infektioiden jälkeisiä sydän- ja verisuonitautitapahtumia. ■

PYRY SIPILÄ, LT, epidemiologian dosentti

Clinicum, kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto

MIKA KIVIMÄKI, FMedSci, epidemiologian professori

Clinicum, kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto
University College London, Iso-Britannia

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Pyry Sipilä: Apuraha (Suomen Lääketieteen Säätiö)

Mika Kivimäki: Apuraha (Suomen Akatemia, Sydäntutkimussäätiö, Työsuojelurahasto, Wellcome Trust, UK Medical Research Council, US National Institutes of Health)

KIRJALLISUUTTA

- Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep* 1932 Nov;47:2159–79.
- Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischaemic heart disease—a possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol* 1978;7:231–9.
- Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, ym. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2015;203:1710–8.
- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, ym. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611–8.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:2540–1.
- Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, ym. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet* 2021;398:599–607.
- Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, ym. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:154–9.
- Corrales-Medina VF, Fatemi O, Serpa J, ym. The association between *Staphylococcus aureus* bacteremia and acute myocardial infarction. *Scand J Infect Dis* 2009;41:511–4.
- Wei KC, Sy CL, Wang WH, ym. Major acute cardiovascular events after dengue infection – a population-based observational study. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010134.
- Cowan LT, Buck B, Schwind JS, ym. Triggering of cardiovascular disease by infection type: The Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Int J Cardiol* 2021;325:155–60.
- Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, ym. Inpatient and outpatient infection as a trigger of cardiovascular disease: the ARIC study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009683.
- Ohland J, Warren-Gash C, Blackburn R, ym. Acute myocardial infarctions and stroke triggered by laboratory-confirmed respiratory infections in Denmark, 2010 to 2016. *Euro Surveill* 2020;25:1900199.
- Sebastian S, Stein LK, Dhamoon MS. Infection as a stroke trigger: associations between different organ system infection admissions and stroke subtypes. *Stroke* 2019;50:2216–8.
- Dalager-Pedersen M, Søgaard M, Schønheyder HC, ym. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation* 2014;129:1387–96.
- Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, ym. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*

- 2015;313:264–74.
16. Sipilä PN, Lindbohm JV, Batty GD, ym. Severe infection and risk of cardiovascular disease: a multicohort study. *Circulation* 2023;147:1582–93.
17. Ou SM, Chu H, Chao PW, ym. Long-Term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:209–17.
18. Jafarzadeh SR, Thomas BS, Warren DK, ym. Longitudinal study of the effects of bacteremia and sepsis on 5-year risk of cardiovascular events. *Clin Infect Dis* 2016;63:495–500.
19. Xie Y, Xu E, Bowe B, ym. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:583–90.
20. Jentzer JC, Lawler PR, Van Houten HK, ym. Cardiovascular events among survivors of sepsis hospitalization: a retrospective cohort analysis. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e027813.
21. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, ym. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:109–22.
22. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, ym. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J* 2004;25:25–31.
23. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, ym. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350–8.
24. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, ym. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730–5.
25. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, ym. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021;144:1476–84.
26. Eghtedari B, Roy SK, Budoff MJ. Anti-inflammatory therapeutics and coronary artery disease. *Cardiol Rev* 2023;31:80–6.
27. Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, ym. Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transplant Infectious Dis* 1999;1:115–26.
28. Mallah SI, Atallah B, Moustafa F, ym. Evidence-based pharmacotherapy for prevention and management of cardiac allograft vasculopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:194–209.
29. Sethi NJ, Safi S, Korang SK, ym. Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD003610.
30. Ye Z, Cao Y, Miao C, ym. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD009197.
31. Mohammad MA, Koul S, Rylance R, ym. Association of weather with day-to-day incidence of myocardial infarction: a SWEDEHEART nationwide observational study. *JAMA Cardiol* 2018;3:1081–9.
32. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:666–82.
33. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, ym. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21:319–29.
34. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, ym. pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8.
35. Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood* 2022;139:1973–86.
36. Levi M, van der Poll T. Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Crit Care* 2004;8:99–100.
37. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380:171–6.
38. Yende S, Kellum JA, Talisa VB, ym. Long-term host immune response trajectories among hospitalized patients with sepsis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198686.
39. Hulshof AM, Braeken DCW, Grosse-Doha C, ym. Hemostasis and fibrinolysis in COVID-19 survivors 6 months after intensive care unit discharge. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12579.
40. Davidson JA, Banerjee A, Smeeth L, ym. Risk of acute respiratory infection and acute cardiovascular events following acute respiratory infection among adults with increased cardiovascular risk in England between 2008 and 2018: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Digit Health* 2021;3:e773–83.
41. Ahmed H, Whitaker H, Farewell D, ym. Respiratory tract infection and risk of bleeding in oral anticoagulant users: self-controlled case series. *BMJ* 2021;375:e068037.
42. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. FIN-RISKI-laskuri. Duodecim Terveyskirjaston ohjelmat. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 30.9.2021. www.terveyskirjasto.fi/pgt00013.
43. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022;399:143–51.
44. Gazzaniga G, Tavecchia GA, Bravi F, ym. The effect of antithrombotic treatment on mortality in patients with acute infection: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2023;383:75–81.
45. Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, ym. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:2191–200.
46. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, ym. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:1695–703.
47. INSPIRATION-S investigators. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e068407.
48. Lawler PR, Derde LPG, van de Veerdonk FL, ym. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker initiation on organ support-free days in patients hospitalized with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:1183–96.
49. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, ym. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–91.