

Esa Jantunen, Sari Hämäläinen, Irma Koivula, Marika Lappalainen, Carina Intke, Sini Korpelainen, Stefan Becker, Matti Vänskä, Anna-Kaisa Purhonen, Kari Pulkki ja Auni Juutilainen

Neutropeenisen kuumeen merkkiaineet – mitä uutta?

Kuumeinen neutropenia on tavallinen seuraus hematologisten potilaiden intensiivisestä solunsalpaajahoidosta. Yli 90 % akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavista potilaista saa kuumeisen neutropenian ja 5–10 % kuolee sepsikseen. Kuumeinen neutropenia on hyvin yleinen myös autologisen kantasolusiirron saaneilla, mutta kuolemanriski on selvästi pienempi kuin AML-potilailla. Tässä katsauksessa käsittelemme neutropeenisen kuumeen biomarkkereita, joita on tutkittu prognostisissa tarkoituksissa hematologisilla potilailla. Uudet biomarkerit ovat tarjonneet vain vähän lisähyötyä tavanomaisten tulehdusmerkkiaineiden rinnalla. Tutkimustyö niiden hyödyllisyyden arvioimiseksi on toistaiseksi ollut niukkaa – useimpia on arvioitu vain muutamassa pienessä tutkimuksessa. Vaikka jotkin niistä vaikuttavat lupaavilta, tarvitaan lisää tutkimustietoa ennen kuin niitä voidaan soveltaa neutropeenisten kuumeepotilaiden rutiinimaiseen kliiniseen arviointiin.

Neutropeeninen kuume on tavallinen pulma solunsalpaajahoidon jälkeen erityisesti hematologisilla syöpäpotilailla. Se on erittäin yleinen potilailla, joiden akuuttia myelooista leukemiaa (AML) hoidetaan intensiivisellä solunsalpaajahoidolla. Antrasykliinin ja sytarabiinin yhdistelmällä hoidettujen potilaiden neutropenia kestää noin kolme viikkoa (1). Suomen leukemiaryhmän tutkimuksessa (357 potilasta, 977 hoitajaksoa) veriviljelynäytteet otettiin kuumeen vuoksi 93 %:ssa hoitajaksoista, bakteremia todettiin 51 %:ssa hoitajaksoista ja potilaista 5,6 % kuoli infektiin (1).

Sepsispotilailla on tutkittu yli 300:aa erilaista biomarkkeria, mutta valtaosaa niistä ei ole tutkittu hematologisten neutropeenisen kuumeen yhteydessä (2). Eniten tutkimuksia on CRP:stä ja prokalsitoniniinista. Diagnostinen käyttö intensiivisistä solunsalpaajahoidosta saaneita hematologisia potilaita tutkittaessa liittyy päivystysaikaisiin tutkimuksiin, kun taas prognostinen käyttö liittyy etenevän tilan vaikeusasteen ja ennusteen arviointiin. Erityinen käyttöaihe on mikrobilääkehoidon keventämisstrategian suunnittelu (TAULUKKO 1).

KYS:n kokemukset

AML. Omaan tutkimukseemme otettiin mukaan 125 AML-potilasta, joilla oli yhteensä 355 neutropeenistä kuumejaksoa vuosina 2007–2018. Kuumejaksoista veriviljely oli positiivinen 49 %:ssa, ja näistä grampositiivisia löydöksiä oli 51 %, gramnegatiivisia 45 % ja kandidemia todettiin 2 %:ssa (2). Pika-SOFA (qSOFA, Sequential Organ Failure Assessment) -pisteytys (3) antoi yhden pisteen 44 kuumejaksossa (12 %), kaksi pistettä yhdeksässä kuumejaksossa (2 %) ja täydet kolme pistettä 12 jaksossa (3 %). Kuolemanriski suureni qSOFA-pisteiden lisääntyessä siten, että yhden pisteen saaneista kukaan ei menehtynyt, kaksi pistettä saaneista kuoli 22 % ja kolme pistettä saaneista peräti 75 % (4). Sepsispisteytyksistä qSOFA ja NEWS (National Early Warning Sign) esitellään [TAULUKOSSA 2](#).

Autologisen kantasolusiirron yhteydessä potilaille tulee usein intensiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamia limakalvovaurioita (mukosiitti) sekä poikkeuksetta syvä, yleensä noin viikon kestävä neutropenia. Autologisen kanta-

TAULUKKO 1. Merkkiaineiden käyttö neutropeenillä kuumeipotilailla.

Diagnostiikka
Ensisijaisesti on tutkittu plasman CRP- ja prokalsitoniini-pitoisuuksia
Merkitys voi olla vähäisempi kuin vakavasti sairaalla tai kuumeisella päivystyspotilaalla
Ennusteen arviointi
Neutropeenisen kuumeen komplisoituminen (bakteremia, sepsis, septinen shokki, kuolema)
– Tutkittu sekä päivystysalueella että teho-osastoilla
Prokalsitoniinilla FDA:n hyväksyntä 2020
Tavanomaisten merkkiaineiden lisäksi on tutkittu uudempiä merkkiaineita
Mikrobilääkehoidon keventämisstrategia (keventäminen tai lyhentäminen)
Tutkimuksia ensisijaisesti prokalsitoniinilla (FDA:n hyväksyntä 2020)
Patofysiologian kuvaaminen
Uudet merkkiaineet
Mahdolliset hoitokohteet

FDA = Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration)

solusiirron sai KYS:ssä ajanjaksolla 12/2006–11/2012 yhteensä 178 potilasta, joista 80 %:lle ilmaantui sytopeniavaiheessa kuume, 17 %:lla veriviljely oli positiivinen, 11 %:lle kehittyi vaikea sepsis ja 2,8 % kuoli infekioon (5). Valtaosa lymfoomapotilaista sai siprofloksasiinia profylaktisesti, eikä heillä havaittu gramnegatiivista bakteremiaa. Sen sijaan *Enterococcus faecium*-bakteremiaa havaittiin useammin kuin aiemmissa aineistoissa (6). Sen yleistymisen todettiin KYS:ssä myös muissa hematologisissa sairausrhymissä kuten akuuteissa leukemioissa (7).

Merkkiainetutkimukset. KYS:n aikuis-hematologian osastolla aloitettiin joulukuussa 2006 HEMATULEHDUS-tutkimus (Pohjois-Savon tutkimuseettinen toimikunta 100/2006). Tutkimukseen otettiin mukaan AML-potilaita, jotka olivat aloittamassa antrasykliinin ja sytarabiinin yhdistelmää sisältävää intensiivistä lääkettä, sekä potilaita, jotka olivat tulossa veren autologisella kantasolusiirteellä tuettuun intensiivihoidon. Neutropeenisen kuumeen (neutrofilimäärä alle $0,5 \times 10^9/l$, lämpö vähintään $38^\circ C$) ilmaantuneissa potilailla otettiin veriviljelyt sekä kolmena peräkkäisenä päivänä plasman CRP- ja prokalsitoniinipitoisuudet ja tutkimusnäytteet, joista

pakastuksen jälkeen analysoitiin neutropeenisen kuumeen tai sepsiksen uusia mahdollisia merkkiaineita.

Potilaiden oireita ja löydöksiä seurattiin huolellisesti hematologian vuodeosastolla, mukaan lukien hengitystaaajuutta, verenpainetta, periferian lämpötilaa ja happikylläisyyttä. Lisäksi huomioitiin vuorokautinen nesteytys ja virtsaneritys. Tarvittaessa otettiin valtimoveren verikaasuanalyysinäyte. Potilas siirrettiin tehostetun valvonnan yksikköön tai teho-osastolle kliinisen voiminnan sitä edellyttäessä. Tutkimukseen otettiin vuoden 2015 loppuun mennessä mukaan yhteensä 323 potilasta.

Vuoden 2016 alussa jatkotutkimuksena alkoi MUKOSIITTI-tutkimus (Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta 369/2015), jossa arvioitiin hoitoon liittyvän limakalvovaurion kehittymistä. Tähän tutkimukseen otettiin mukaan 129 aikuispotilaan lisäksi myös 38 lapsipotilasta. Muutoin mukaanottokriteerit olivat samat kuin aiemmassa tutkimuksessa. Neutropeenisen kuumeen ilmetessä tehtiin laboratoriotutkimukset (veriviljelyt, CRP- ja prokalsitoniiniarvot) kuten HEMATULEHDUS-tutkimuksessa, mutta tutkimusmerkkiaineet oli valittu mukosiittia ennustavan potentiaalain perusteella. MUKOSIITTI-tutkimuksen potilasnäytteiden analyysi on edelleen kesken. Käsitlemme seuraavassa edellisen katsauksemme (8) jälkeen ilmaantuneita havaintoja neutropeenisestä kuumeesta ja erityisesti sen merkkiaineista.

Uusia mahdollisia merkkiaineita

Interleukiini 1 -reseptoriantagonisti (IL-1Ra) on sytokiini, joka sitoutuu IL-1-reseptoriin ja estää signaalin välitystä. Sitä on käytetty pitkään muun muassa nivelreuman hoidossa (anakinra) ja myös kimeeriseen antigeenireseptorihoitoon (CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell therapy) liittyvän sytokiinioireyhtymän hoidossa. Neutropeenisen kuumeen osalta on niukasti IL-1Ra-tutkimuksia.

Tutkimme IL-1Ra:ta 86 neutropeenisellä kuumeipotilaalla. Plasman IL-1Ra-pitoisuus oli merkitsevästi suurempi jo kuumeen alkamissa potilailla, joilla todettiin bakteremia (9).

TAULUKKO 2. Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) ja National Early Warning Score (NEWS) pisteytysten osatekijät (40).

PISTEET	0	1	2	3
qSOFA (maksimi 3)				
Hengitystaajuus/min	<22	≥22		
Systolinen verenpaine (mmHg)	>100	≤100		
Tajunnantaso, Glasgow'n kooma-asteikko	GCS 15	GCS <15		
NEWS (maksimi 20)				
Happikyllästeisyys (%)	≥96	94–95	92–93	≤91
Hengitystaajuus/min	12–20	9–11	21–24	≤8 tai ≥25
Lämpötila (°C)	36.1–38.0	35.1–36.0 tai 38.1–39.0	≥39.1	≤35.0
Lisähapen käyttö	Ei		Kyllä	
Syketaajuus/min	51–90	41–50 tai 91–110	111–130	≤40 tai ≥131
Systolinen verenpaine (mmHg)	111–219	101–110	91–100	≤90 tai ≥220
Tajunnantaso, Glasgow'n kooma-asteikko	GCS 15			GCS <15

qSOFA: Mitattavia arvoja on kolme ja kustakin voi saada yhden pisteen. Jos saa yhteensä vähintään kaksi pistettä, epäillään sepsistä. Enimmillään voi saada 3 pistettä.

NEWS: Mitattavia arvoja on seitsemän ja kustakin voi enimmillään saada 2–3 p. Korkea kokonaispistemäärä ennustaa suurta sairaala- ja kokonaiskuolleisuutta, kun taas pisteiden määrä 0 ilmaisee normaalia tilannetta. Enimmillään voi saada 20 pistettä.

IL-1Ra:n kyky ennustaa vaikeaa sepsistä kuumaisen neutropeenian alkuvaiheessa oli verrattavissa CRP:hen ja prokalsitoniiniin. Tätä merkkiainetta olisikin syytä tutkia lisää suuren riskin neutropeenisillä kuumepotilailla myös yhdistettynä prokalsitoniiniin tai sepsiksen kliinisiin arviointimittareihin (esimerkiksi qSOFA tai NEWS) ([TAULUKKO 2](#)).

Asymmetrinen dimetyyliarginiini (ADMA) on endogeenisen typpioksidisyntaasin estäjä. Typpioksidilla (NO) katsotaan olevan keskeinen osa sepsikseen liittyvän vasodilataation ja hypotension synnyssä. Plasman suurentuneet ADMA-pitoisuudet ovat liittyneet sepsiksen vuoksi tehohoidossa olevilla potilailla elinvaurioiden kehittymiseen ja huonoon ennusteseen (10,11). Suurentuneen ADMA-pitoisuuden pienentämistä lääkkein onkin ehdotettu sepsiksen erääksi hoitokeinoksi (12).

Tutkimme ADMA:ta 87 hematologisella potilaalla. Sen pitoisuus ei muuttunut kahden ensimmäisen vuorokauden (päivät 0, 1 ja 2) aikana. Myöskään potilailla, joiden tilannetta komplisoivat positiivinen veriviljely, vaikea sepsis tai tehohoidon tarve, emme havainneet pitoisuuseroa komplisoitumattomiin kuumejaksoihin verrattuna (13). ADMA-pitoisuudet olivat potilasjoukossamme pienempiä kuin ai-

emmin julkaistuissa tutkimuksissa, mikä todennäköisesti johtui potilaidemme neutropeniasta. On myös mahdollista, että tutkimuksemme aikaikkuna päivästä 0 päivään 2 ei ollut optimaalinen, sillä komplisoitunut tilanne ilmaantuu erityisesti AML-potilaille usein hieman myöhemmin (4). Toisaalta hyvin harvalla potilaalla tässä aineistossa oli todettavissa elinvaurioita (maksa, munuainen), ja vain kuutta potilasta (7 %) hoidettiin teho-osastolla vaikean sepsiksen tai septisen sokin vuoksi. Näyttääkin siltä, että pääosin hematologian vuodeosastolla hoidettujen neutropeenisten kuumepotilaiden osalta ADMA ei toimi ennusteellisenä merkkiaineena eikä tuo lisäarvoa sepsiksen totunnaisten biomarkkereiden käyttöön.

Liukoista CD14:ää (sCD14) on viime vuosina tutkittu runsaasti. Neutropeenisillä kuumepotilailla tehtyjä tutkimuksia on verrattain vähän. Meta-analyysin tulosten perusteella sekä sCD14 että prokalsitoniini ovat keskenään samanveroisia ennustamaan sepsiskuolleisuutta (14).

Omassa tutkimukssammme selvitettiin sCD14:n merkitystä AML-potilailla sekä autologisen kantasolusiirron saaneilla potilailla, joille ilmaantui neutropeeninen kuume. Näytteet otettiin päivinä 0–2, ja sCD14:n ennu-

Ydinasiat

- ▶ Neutropeeninen kuume on yleinen kliininen pulma intensiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen hematologisilla potilailla.
- ▶ Osalle potilaista kehittyy sepsis, joka voi johtaa tehohoidon tarpeeseen tai jopa kuolemaan.
- ▶ Merkkiaineita tarvitaan sepsiksen diagnosiin ja ennusteen arviointiin.
- ▶ Viime vuosina on ilmaantunut runsaasti uusia mahdollisia merkkiaineita CRP:n ja prokalsitoniinin rinnalle, mutta optimaalista merkkiainetta ei ole löydetty.
- ▶ Merkkiaineiden yhdistäminen potilaan kliinistä tilaa luokitteleviin tekijöihin (qSOFA-pisteytys tai NEWS-pisteytys) voi olla hyödyllistä.

tavuutta verrattiin CRP:n ja prokalsitoniinin ennustavuuteen. Plasman sCD14-pitoisuus ei ollut merkittävästi yhteydessä veriviljelypositiivisuuteen tai vaikean sepsiksen kehittymiseen mutta oli yhteydessä septisen sokin kehittymiseen jo päivänä 1 (15). sCD14 näyttää olevan varhainen huonon ennusteen mittari tässä potilasjoukossa. Samansuuntaiseen tulokseen päädyttiin pediatrian aineiston perusteella – sCD14-pitoisuus suureni neutropeniapotilailla, ei ollut hyödyllinen bakteremian ennustamisessa, mutta oli tarkka epäsuotuisan lopputuloksen ennustamisessa jo 48 tunnin kuluttua kuumeen alkamisesta (16). sCD14 näyttää siis olevan varhainen vaikean taudinkuvan ilmentäjä, mutta lisähyötyä voisi tulla sen yhdistämisestä prokalsitoniinimäärityksiin tai kliinisiin sepsispisteytyksiin.

Interleukiini 18 (IL-18) on tulehdusta edistävä sytokiini, joka kuuluu IL-1-perheeseen. Sitä tuottavat pääasiassa makrofagit ja dendriittisolut. Plasman suurentuneita IL-18-pitoisuuksia on mitattu sepsispotilailla (17,18). Grampositiivisissa infektioissa IL-18-pitoisuudet olivat suuremmat kuin gramnegatiivisissa (18). IL-18:aa ei ole aikaisemmin tutkittu hematologisilla potilailla, joilla on kuumeinen neutropenia.

Tutkimme IL-18-pitoisuuksia 92 hemato-

logisen potilaan aineistossa. Pitoisuus ei ollut yhteydessä neutropeenisen kuumeen komplikaatioihin, kuten positiiviseen veriviljelyyn tai septiseen sokkiin, mutta se korreloi käänteisesti leukosyyttimäärään (19). Havaitimme myös, että autologisen kantasolusiirron saaneiden lymfoomapotilaiden pitoisuudet olivat selvästi suuremmat kuin AML-potilaiden. On ilmeistä, ettei IL-18 sovellu pääosin vuodeosastolla hoidettavien potilaiden neutropeenisen kuumeen tai sepsiksen ennustemittariksi heikohkon diagnostisen suorituskynsä ja hematologiseen perussairauteen liittyvien pitoisuuserojensa vuoksi.

Matriksin metalloproteinaasi 10 (MMP-10) ja matriksin metalloproteinaasin kudosestäjä 1 (TIMP-1). MMP-10 kuuluu matriksin metalloproteinaasien perheeseen. Sen on katsottu olevan yhteydessä solunsalpaajahoidon aiheuttamaan limakalvovaurioon, mukoosiittiin (20). TIMP-1 on puolestaan kudismetallproteinaasien estäjä, mutta se lisää myös soluproliferaatiota ja estää ohjelmoitunutta solukuolemaa eli apoptoosia. Seerumin suuret TIMP-1-pitoisuudet ovat liittyneet sepsispotilaiden suurempaan kuolleisuuteen (21,22).

Omassa tutkimuksessamme oli mukana 91 hematologista neutropeenistä kuumeepotilasta, joista 8 %:lle kehittyi vaikea sepsis, 7 % oli tehohoidossa ja kolme potilasta kuoli. TIMP-1- ja MMP-10-pitoisuudet olivat suurentuneet potilailla, joilla oli vaikea sepsis verrattuna potilaisiin, jotka eivät täyttäneet vaikean sepsiksen kriteereitä. TIMP-1:llä ero oli merkitsevä ROC-analyysin (receiver operating characteristic) perusteella kaikkina kolmena päivänä, päivästä 0 päivään 2, ja MMP-10:llä päivästä 1 päivään 2. Jo kuumeen alkaessa päivänä 0 TIMP-1:n käyräalainen pinta-ala-arvo (AUC) oli suurempi kuin CRP:n tai prokalsitoniinin. (23). Erityisesti TIMP-1 vaikuttaa lupaavalta neutropeenisen kuumeen merkkiaineelta. Jatkotutkimuksissa selviää, osoittautuuko se myös toimivaksi mukosiitin merkkiaineeksi.

Kaspaasin pilkkoma sytokeratiini 18 (ccCK-18). Sytokeratiinit ovat solujen tärkeitä rakenneproteiineja. Niillä on keskeinen osa muun muassa apoptoosissa (yksi sepsiksen patofysiologisista mekanismeista), solun jakautumissyklissä sekä solujen välisessä viestinnässä.

Sytokeratiinia on käytetty laajalti syöpätutkimuksessa, erityisesti epiteliaalisten kasvainten immunohistokemiallisessa tunnistamisessa. Kriittisesti sairaan sepsispotilaan seerumin suuri ccCK-18-pitoisuus viittaa usean tutkimuksen perusteella huonoon ennusteeseen (24,25).

Omassa hematologisten potilaiden aineistossamme seerumin suuri ccCK-18-pitoisuus oli yhteydessä vaikeaan sepsikseen, tehohoitoon joutumiseen ja kuolemaan (26). Vaikean sepsiksen yhteydessä ccCK-18:n positiivinen ennustearvo oli hieman parempi kuin CRP:n ja prokalsitoniinin ennustearvo. ccCK-18 voisiakin soveltua neutropeenisten kuumepotilaiden prognostiseksi merkkiaineeksi akuutin vaiheen tulehdusta tai kudosvauriota mittaavaan merkkiaineeseen yhdistettynä.

Metabolomiikka tarkoittaa tietyn aineenvaihduntareitin kaikkien osien analyysia. Sitä on tutkittu viime vuosina runsaasti erityisesti tehohoidossa olevilla sepsispotilailla (27). Omassa tutkimuksessamme näytteet otettiin päivinä 0 ja 1. Kaikkiaan 90 molekulaarista muuttujaa erosi komplisoituneiden (bakteremia, vaikea sepsis, tehohoito, kuolema) ja komplisoitumattomien kuumejaksojen välillä. Merkittävimmät erot todettiin androgeenihormoni-, sitrulliini- ja fosfatidyylietanoliinipitoisuuksissa (28). Vastaavassa saksalais-tutkimuksessa havaittiin, että neutropeenisen kuumeen alkuvaiheessa metabolomiikka eroteli komplisoituneet kuumeiset neutropeniat komplisoitumattomista paremmin kuin CRP, prokalsitoniini ja IL-6 (29). Metabolomiikka saattaa tulevaisuudessa paljastaa sepsiksen patofysiologiasta mielekkäitä hoitokohteita myös neutropeenisten kuumepotilaiden ryhmässä.

Uudet merkkiaineet kliiniseen käyttöön?

Toistaiseksi mikään tutkituista tai tunnetuista biomarkkereista ei korvaa neutropeenistä kuumetta tai sepsistä sairastavien potilaiden huolellista ja toistettua kliinistä tutkimusta sekä tarkkaa seurantaa. KYS:n aikuishematologian osastolla on vuodesta 2019 lähtien käytetty kuumepotilailla päivittäistä **TAULUKON 2** mukais- ta NEWS-pisteytystä (30). Kokemuksemme

TAULUKKO 3. Sepsiksen merkkiaineita luokiteltuna oletetun patofysiologisen mekanismin mukaan.

Merkkiaineluokka	Merkkiaine
Sytokiini tai kemokiini	IL-6 ¹ IL-10 ¹ IL-18 ¹ Tuumorinekroositekijä alfa IL-1-reseptoriantagonisti ¹
Akuutin vaiheen proteiinit	CRP ¹ Prokalsitoniini ¹ Pentraksiini 3 ¹ Lipopolysakkaridia sitova proteiini Ferritiini
Reseptorit	Presepsiini tai liukoinen CD14 ¹ PD-1 Liukoinen urokinaasireseptori (suPAR)
Solumerkkiaineet	Liukoinen HLA-DR Liukoinen CD25
Hyytymiseen liittyvät merkkiaineet	Antitrombiini ¹ Plasminogeenin aktivaattorin estäjä Matriksin metalloproteiinasi 1:n kudosestäjä ¹
Mikroverenkierron merkkiaineet	Angiopoietiini Verisuonen endoteelin kasvutekijät ¹ Endoteliini 1
Vasodilataation merkkiaineet	Adrenomedullini tai proadrenomedullini Asymmetrinen dimetyyliarginiini ¹
Solukuoleman merkkiaineet	Liukoinen FAS tai FAS-ligandi Kaspaasin pilkkoma sytokeratiini 18 ¹ Solunulkoinen plasman DNA ¹

¹Tutkittu HEMATULEHDUS-tutkimuksessa

IL = interleukiini, PD-1 = ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1

perusteella pisteytys toimii vuodeosasto-oloissa hyvin. Sekä NEWS- että qSOFA-pisteytyksestä on julkaisuja myös AML-potilaiden kuumeisen neutropenian osalta (31).

qSOFA-pisteytyksiin on liitetty mukaan myös biomarkkereita kuten prokalsitoniini, plasman vapaa DNA tai proadrenomedullini (32–34). Biomarkkerit voivat parantaa suboptimaaliseksi jäävän kliinisen pisteytyksen ennustearvoa, kuten on osoitettu ennustettaessa sepsiskuolleisuutta prokalsitoniinin ja qSOFA:n yhdistelmällä (35).

Kun otetaan huomioon sepsiksen kompleksinen patofysiologia, moninaiset aiheuttajat ja kliinisten laboratoriotutkimusten logistiikan vaatimukset, on mahdollista, ettei yksittäis-

TAULUKKO 4. Neutropeenisen kuumeen tai sepsiksen optimaalisen biomerkkiaineen ominaisuudet.

- Ei ole riippuvainen verenkuvasta (neutrofiilit, lymfosyytit, trombosyytit)
- Hematologinen taustasairaus tai hoito ei vaikuta pitouksuksiin
- Nopea vapautuminen soluista tai nopea synteesi
- Puoliintumisaika sopii hoidon keventämisstrategiaan
- Saatavilla ympäri vuorokauden tai ainakin päivittäin
- Soveltuu laboratorion päivärutiiniin
- Merkkiaine on hyödyllinen
 - diagnostiikassa
 - ennusteen arvioinnissa
 - hoitovasteen arvioinnissa

tä ihanteellista biomarkkeria löydetä. Kun eri merkkiaineet kuvastavat sepsiksen eri patofysiologisia mekanismeja (**TAULUKKO 3**), useamman merkkiaineen yhdistäminen toisi kyllä lisäinformaatiota mutta tekisi päätäntäalgoritmit vaikeammin käytäntöön sovellettaviksi.

Nopeasti yleistyvät syöpien soluhoidot, muun muassa CAR-T-hoidot, tuovat vielä uuden luvun sepsiksen biomarkerikenttään tavallisine neutropenioineen ja bakteeri-infektioineen sekä sepsistä jäljittelevine sytokiinioireyhtymineen (cytokine release syndrome, CRS) (36). CRS:n patofysiologiassa keskeistä on huomattavan runsas IL-6:n erityy ja sen seurauksena CRP-pitoisuuden suureneminen. Kyseiset merkkiaineet eivät siis tässä yhteydessä sovellu infektioiden erotusdiagnoosiin. Sen sijaan prokalsitoniini saattaa olla hyödyllinen (37). Neutropeenisten CRS-potilaiden hoitoon kuuluu nykyisin empirinen laajakirjoinen mikrobilääke biomarkerianalyysien tuloksista riippumatta.

Optimaalisen biomarkkerin ominaisuuksia on esitelty **TAULUKOSSA 4**. Monia sepsispotilailla tutkittuja merkkiaineita ei ole tutkittu hematologisilla sytopeeniseillä potilailla. Tehohoitopotilaiden osalta ennusteelliseksi osoittautuneet merkkiaineet eivät kokemuksemme mukaan välttämättä toimi neutropeeniseillä kuumepotilailla. Neutropeenisten kuumepotilaiden ryhmästä noin 95 % ei tarvitse tehovalvontaa tai tehohoitoa. Tehohoidon tutkimuksista tehdyt päätelmät eivät siten ole sellaisinaan sovellettavissa hematologisten neutropeenisten kuumepotilaiden ryhmään, jossa vakavia päätetapahtumia on vähemmistöllä. Potilaillemme tyypilliset

vaikeat sytopeniat sekä hoitoon liittyvä immuunijärjestelmän lama vaikuttavat, joskus olennaisestikin, merkkiaineiden käyttäytymiseen (38).

Lopuksi

Patogeenispesifiset DNA-tekniikat ovat olleet olemassa jo reilun vuosikymmenen, ja nyt ne ovat myös kliinisessä käytössä. Niillä voidaan nopeasti tunnistaa mikrobi. Myös omiikat eli tekniikat, joissa tarkastellaan kerralla suurta määrää biologisia muuttujia, ovat edistäneet septisen potilaan diagnostiikkaa ja hoitoa. Genomiikkaa, transkriptomiikkaa, proteomiikkaa ja metabolomiikkaa voitaisiin hyödyntää myös neutropeenisten kuume- ja sepsispotilaiden arvioinnissa (39).

Mikään nykyisin tunnettu merkkiaine ei korvaa valpasta ja tiheää neutropeenisen kuumepotilaan seurantaa. Kriittisiä elintoimintoja tulee seurata tiiviisti ja tarvittaessa tehostaa tukihoido- ja tehovalvontayksikössä tai teho-osastolla. ■

Kiitämme tutkimushoitajiamme näytteenottojen ja näyteanalyysien järjestämisestä. Tutkimusta on taloudellisesti tukenut Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri EVO- ja VTR-rahoituksella. MUKOSIITTI-tutkimus on saanut apurahan Lasten syöpäsäätiö Väreeltä.

ESA JANTUNEN, emeritusprofessori, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta
KYS, medisiininen keskus, Kuopio

SARI HÄMÄLÄINEN, dosentti, ylilääkäri, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
KYS, infektio- ja sairaalahygieniayksikkö, Kuopio

IRMA KOIVULA, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
Kuopio

MARIKA LAPPALAINEN, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS, medisiininen keskus, Kuopio

CARINA INTKE, LT, kardiologian erikoislääkäri
KYS, Sydänkeskus, Kuopio

SINI KORPELAINEN, LL, lastenpsykiatriaan erikoistuva lääkäri
Pohjois-Karjalan hyvinvointialue – Siun sote, Joensuu

STEFAN BECKER, LL, lastentautien erikoislääkäri
KYS, lasten ja nuorten klinikka, Kuopio

MATTI VÄNSKÄ, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampere

ANNA-KAISA PURHONEN, FT, LL, sisätautien erikoislääkäri
Etelä-Karjalan hyvinvointialue, Lappeenranta

KARI PULKKI, emeritusprofessori, ylilääkäri, kliinisen kemian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto
HUS Diagnostiikkakeskus, Helsinki

AUNI JUUTILAINEN, dosentti, sisätautien erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

KIRJALLISUUTTA

- Kolonen A, Sinisalo M, Huttunen R, ym. Bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients treated according to the Finnish Leukemia Group AML-2003 protocol – a prospective nationwide study. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:799–808.
- Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, ym. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* 2020;24:287.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- Lappalainen M, Hämäläinen S, Romppanen T, ym. Febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia: outcome in relation to qSOFA score, C-reactive protein, and blood culture findings. *Eur J Haematol* 2020;105:731–40.
- Rönnkö R, Juutilainen A, Koivula I, ym. Changes in the microbiological epidemiology of febrile neutropenia in autologous stem cell transplant recipients. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:436–42.
- Hämäläinen S, Kuitinen T, Matinlahti I, ym. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology, risk factors and outcome. *Scand J Infect Dis* 2009;41:14–20.
- Hämäläinen S, Pentikäinen J, Reijula J, ym. Old enemies in new disguises: emergence of *Enterococcus faecium* as a significant clinical problem at an adult haematology ward. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:628–31.
- Jantunen E, Juutilainen A, Hämäläinen S, ym. Neutropeenisen infektiomerkkinä. *Duodecim* 2016;132:1946–51.
- Intke C, Korpelainen S, Hämäläinen S, ym. Interleukin-1 receptor antagonist as a biomarker of sepsis in neutropenic haematological patients. *Eur J Haematol* 2018;101:691–8.
- Mortensen KM, Itenov TS, Haase N, ym. High levels of methylarginines were associated with increased mortality in patients with severe sepsis. *Shock* 2016;46:365–72.
- Winkler MS, Nierhaus A, Rösler G, ym. Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: high plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. *Crit Care* 2018;22:216.
- Singh J, Lee Y, Kellum JA. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach. *Crit Care* 2022;26:246.
- Lappalainen M, Hämäläinen S, Juutilainen A, ym. Asymmetric dimethylarginine in the assessment of febrile neutropenia in hematological patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:130–4.
- Zhu Y, Li X, Guo P, ym. The accuracy assessment of presepsin (sCD14-ST) for mortality prediction in adult patients with sepsis and a head-to-head comparison to PCT: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:741–53.
- Korpelainen S, Intke C, Hämäläinen S, ym. Soluble CD14 as a diagnostic and prognostic biomarker in hematological patients with febrile neutropenia. *Dis Markers* 2017;2017:9805609.
- Cerasi S, Leardini D, Lisanti N, ym. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia. *Sci Rep* 2023;13:6464.
- Mierzchala-Pasierb M, Krzystek-Korpacz M, Lesnik P, ym. Interleukin-18 serum levels in sepsis: Correlation with disease severity and inflammatory markers. *Cytokine* 2019;120:22–7.
- Oberholzer A, Steckholzer U, Kurimoto M, ym. Interleukin-18 plasma levels are increased in patients with sepsis compared to severely injured patients. *Shock* 2001;16:411–4.
- Korpelainen S, Hämäläinen S, Vänskä M, ym. Plasma level of interleukin-18 and complicated course of febrile neutropenia in hematological patients after intensive chemotherapy. *Cytokine* 2020;129:155021.
- Al-Dasooqi N, Wardill HR, Gibson RJ. Gastrointestinal mucositis: the role of MMP-tight junction interactions in tissue injury. *Pathol Oncol Res* 2014;20:485–91.
- Hästbacka J, Linko R, Tervahartiala T, ym. Serum MMP-8 and TIMP-1 in critically ill patients with acute respiratory failure: TIMP-1 is associated with increased 90-day mortality. *Anesth Analg* 2014;118:790–8.
- Jones TK, Reilly JP, Anderson BJ, ym. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue-inhibitor of matrix metalloproteinases-1 associate with organ dysfunction and mortality in sepsis. *Shock* 2022;57:41–7.
- Becker S, Korpelainen S, Arvonen M, ym. MMP-10 and TIMP-1 as indicators of severe sepsis in adult hematological patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2019;60:3036–43.
- Koch A, Yagmur E, Linka J, ym. High circulating caspase-cleaved keratin 18 fragments (M30) indicate short-term mortality in critically ill patients. *Dis Markers* 2018;2018:8583121.
- Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, ym. Serum levels of caspase-cleaved cytokeratin-18 and mortality are associated in severe septic patients: pilot study. *PLoS One* 2014;9:e109618.
- Intke C, Korpelainen S, Lappalainen M, ym. Serum caspase-cleaved cytokeratin-18 fragment as a prognostic biomarker in hematological patients with febrile neutropenia. *Clin Exp Med* 2022;22:83–93.
- Liu Z, Yin P, Amathieu R, ym. Application of LC-MS-based metabolomics method in differentiating septic survivors from non-survivors. *Anal Bioanal Chem* 2016;408:7641–9.
- Lappalainen M, Jokkala J, Juutilainen A, ym. Novel biomarker candidates for febrile neutropenia in hematological patients using nontargeted metabolomics. *Dis Markers* 2018;2018:6964529.
- Richter ME, Neugebauer S, Engelmann F, ym. Biomarker candidates for the detection of an infectious etiology of febrile neutropenia. *Infection* 2016;44:175–86.
- Jones M. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group. *Clin Med (Lond)* 2012;12:501–3.
- Frailia C, Nicolino B, Secreto C, ym. Validation of National Early Warning Score and Quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment in acute myeloid leukaemia patients treated with intensive chemotherapy. *Eur J Haematol* 2023;110:696–705.
- Bolanaki M, Möckel M, Winning J, ym. Diagnostic performance of procalcitonin for the early identification of sepsis in patients with elevated qSOFA score at emergency admission. *J Clin Med* 2021;10:3869.
- Rannikko J, Seiskari T, Huttunen R, ym. Plasma cell-free DNA and qSOFA score predict 7-day mortality in 481 emergency department bacteraemia patients. *J Intern Med* 2018;284:418–26.
- Spoto S, Nobile E, Carnà EPR, ym. Best diagnostic accuracy of sepsis combining SIRS criteria or qSOFA score with procalcitonin and mid-regional proadrenomedullin outside ICU. *Sci Rep* 2020;10:16605.
- Yu H, Nie L, Liu A, ym. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15981.
- Kampouri E, Little JS, Rejeski K, ym. Infections after chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis* 2023;25:e14157.
- Powell MZ, Mara KC, Bansal R, ym. Procalcitonin as a biomarker for predicting bacterial infection in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *Cancer Med* 2023;12:9228–35.
- Jantunen E, Hämäläinen S, Pulkki K, ym. Novel biomarkers to identify complicated course of febrile neutropenia in hematological patients receiving intensive chemotherapy. *Eur J Haematol* 2024;113:392–9.
- Cohen M, Banerjee D. Biomarkers in sepsis: a current review of new technologies. *J Intensive Care Med* 2024;39:399–405.
- Brink A, Alsma J, Verdonchot R, ym. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department: a retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One* 2019;14:e0211133.

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUDET

Esa Jantunen: Ei sidonnaisuuksia

Sari Hämäläinen: Ei sidonnaisuuksia

Irma Koivula: Ei sidonnaisuuksia

Marika Lappalainen: Ei sidonnaisuuksia

Carina Intke: Ei sidonnaisuuksia

Sini Korpelainen: Ei sidonnaisuuksia

Stefan Becker: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Octapharma Nordic, Swedish Orphan Biovitrum)

Matti Vänskä: Muut sidonnaisuudet (Avenell Europe GmbH:n työntekijä)

Anna-Kaisa Purhonen: Ei sidonnaisuuksia

Kari Pulkki: Ei sidonnaisuuksia

Auni Juutilainen: Ei sidonnaisuuksia