

Juuso Paajanen, Antti Nummi, Maija Halme, Riikka Järvinen, Kaisa Huotari ja Veli-Jukka Anttila

Virtsarakon BCG-huuhteluhoidon infektiokomplikaatiot

Virtsarakkosyöpä on tavallisin virtsateiden syöpätauti. Useimmiten se rajoittuu välimuotoisen uroteen alaiseen tyvikalvoon. Ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän höyläysleikkauksen jälkeisen uusiutumisen ja etenemisen estoon käytetään yleisesti *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) -huuhteluita. BCG sisältää eläviä, heikennettyjä naudan tuberkuloosibakteereja (*Mycobacterium bovis*), ja sen teho perustuu immuunijärjestelmän aktivoitumiseen. Huuhteluhoito on yleisesti hyvin siedetty, mutta siihen voi liittyä sekä paikallisia että systeemisiä haittavaikutuksia. Selvitimme Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) sairaaloissa vuosina 2008–2019 todetut huuhteluhoidon jälkeiset BCG-infektiotapaukset. Esittelemme kahdentoista potilaan sarjan, josta käyvät ilmi infektioiden monimuotoisuus, hoitovaihtoehdot ja ennuste.

Virtsarakkosyöpä on yleisin virtsateiden pahanlaatuinen kasvain. Suomessa todetaan vuosittain noin 1 300 uutta virtsarakkosyöpää (1). Suurin osa näistä on pinnallisia eli ei-lihasinvasiivisia (2). Pintakerrokseen rajoittuvien kasvainten keskeisin hoitomuoto on endoskooppinen resektio eli höyläysleikkaus, jolloin myös lopullinen histologinen diagnoosi, syövän erilaistumisaste ja tunkeutuminen kudoksiin (invaasio) tarkentuvat.

Pinnallisten rakkokasvainten ennuste on hyvä, mutta ne uusiutuvat leikkauksen jälkeen viiden vuoden seurannassa 30–80 %:lla potilaista (2,3). Yksilöllisen riskinarvion perusteella potilaita voidaan hoitaa uusiutumista ja etenemistä ehkäisevällä rakonsisäisellä huuhteluhoidolla: solunsalpaajilla tai BCG-bakteereilla (2).

BCG-huuhteluhoito on osoittautunut tehokkaimmaksi mutta myös eniten haittavaikutuksia aiheuttavaksi hoitovaihtoehdoksi (4). Sen optimaalisen aikataulu ja kesto eivät ole tiedossa. Maailmalla laajimmin käytössä on South West Oncology Groupin (SWOG) ohjelma, jossa kuudesta viikoittaisesta BCG-huuhtelusta koostuvan induktiojakson jälkeen potilas saa kolme viikoittaista huuhtelua ensin kolmen kuukauden ja sittemmin kuuden kuukauden

välein 1–3 vuoden ajan riskiluokituksensa mukaan.

BCG-rokote sisältää eläviä, heikennettyjä naudan tuberkuloosibakteereja (*M. bovis*). Se kehitettiin 1900-luvun alussa erityisesti lasten varhaisten tuberkuloosi-infektioiden (*M. tuberculosis*) ehkäisemiseksi. Vuosikymmenten saatossa eri laboratoriot ovat kasvattaneet erivahvuisia BCG-kantoja (5). Virtsarakoon paikallisesti annettujen BCG-bakteerien havaittiin 1970-luvulla ehkäisevän pinnallisen rakkokarsinooman uusiutumista (6). Sittemmin useat kliiniset tutkimukset ja meta-analyysit ovat varmentaneet, että BCG-huuhtelut estävät sekä virtsarakkosyövän uusiutumista että sen etenemistä (2,7).

Vaikutusmekanismin voi yksinkertaistaa seuraavasti: BCG-bakteerit aiheuttavat virtsarakon seinämään paikallisen tulehduksen, joka aktivoi monimuotoisen, yleensä T-soluvälitteisen immuunivasteen, mikä johtaa syöpäsolujen tuhoutumiseen (8). BCG-huuhteluhoito on siten yksi pisimpään käytössä olleista syövän immuunihoidoista.

Elävien mykobakteerien instillaatio voi johtaa ohimeneviin virtsarakon ärsytysreaktioihin tai vakaviin, mahdollisesti henkeä uhkaaviin, yleistyneisiin infektioihin. On esitetty, että

traumaattinen katetrointi, lyhyt viive leikkauksenhoidosta, oireinen virtsatieinfektio, iäkkäys ja immunosuppressio altistaisivat BCG-infektiolle (9). Koska vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia ja monimuotoisia, voi infektiokomplikaatioiden tunnistaminen ja hoitaminen olla vaativaa. Esittelemme vuosina 2008–2019 mikrobiologisesti varmennetut virtsarakkosyövän hoitoon liittyvät BCG-infektiot HUS:n alueella.

Omat potilaat

Alkuperäinen aineistomme koostui 24:stä positiivisen *M. bovis* -näytteen (HUSLAB) antaneesta aikuispotilaasta. Emme ottaneet tarkasteluun seitsemää potilasta, joilla oli BCG-rokotteeseen liittyvä infektio emmekä viittä potilasta, joilla oli ainoastaan positiivinen virtsan viljelylöydös ilman kliinistä infektiota. Lopulliseen aineistoomme jäi siis kaksitoista BCG-huuhteluhoidon saanutta potilasta (**TAULUKKO**).

Kaikki BCG-infektiokomplikaation saaneet potilaat olivat miehiä. Heidän mediaani-ikänsä diagnoosivaiheessa oli 74 vuotta (vaihteluväli 50–85 vuotta). Komplikaatio todettiin 5–17 (mediaani kahdeksan) huuhtelukerran jälkeen. Viimeisimmän huuhteluhoidon sekä oireiden alun välisen viiveen mediaani oli kymmenen ja positiivisen näytetavastauksen 81 vuorokautta. Huomionarvoista oli viiveen suuri vaihtelu, joka oli nopeimmillaan 22 vuorokautta ja hitaimmillaan yli yhdeksän vuotta.

Suurimmalta osalta potilaistamme ei löytynyt selkeää altistavaa tekijää. Yhdellä epäiltiin traumaattista tai hankalaa katetrointia, kahdella nivelreumaan liittyvää immunosuppressiota ja yhdellä edeltävää virtsatieinfektiota.

BCG-infektiot voidaan jakaa joko paikallisiin tai yleistyneisiin, verenkierron välityksellä muualle kehoon leviäviin, virtsaelintulehduksiin (10). Aineistossamme paikallisia ja yleistyneitä infektiota oli yhtä monta. Yleistyneistä infektiosta suurin osa todettiin keuhkojen alueella.

Kaikki potilaat saivat tuberkuloosilääkehoitoa, kolme sai systeemistä glukokortikoidia ja kaksi tarvitsi kirurgista interventiota. Mikrobilääkehoito kesti keskimäärin seitsemän kuukautta. Kolme potilasta sai alkuvaiheessa pyratsiiniamia, jolle BCG on luontaisesti resistentti. Kolmen potilaan lääkehoitoa jouduttiin muokkaamaan haittavaikutusten vuoksi, näistä yhden lääkehoito keskeytettiin ennen suunniteltua lopetusta. Yksi potilas menehtyi keuhkokuumeeseen asianmukaisesta lääkeshoidosta huolimatta, muiden infektio parani ilman todettuja uusiutumia.

Pohdinta

BCG-huuhteluhoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat tavallisia, mutta infektiokomplikaatiot harvinaisia. Tuoreessa suomalaisessa takautuvassa yli 400 potilaan aineistossa tarkasteltiin BCG-huuhteluhoidon siedettävyyttä (11). Siinä BCG-huuhteluhoidon keskeytti 42 % potilaista (19 % syöpään liittyvien syiden, 17 % ei-infektioperäisten haittojen ja noin 6 % BCG-infektioepäilyn vuoksi). Epäillyistä noin puolella todettiin infektio.

Suuressa etenevässä satunnaistetussa yli 1 300 potilaan hoitotutkimuksessa vertailtiin BCG-huuhteluhoidon kestoja ja annostusta (12). Haittoja raportoitiin 69 %:lla potilaista, ja noin 11 %:lla potilaista haitat johtivat hoidon lopettamiseen. Annoksen pienentäminen kolmasosaan ei aiheuttanut eroa haittavaikutusten lukumäärässä. Suurin osa haittavaikutuksista ilmaantui ensimmäisen vuoden aikana, eikä eroja todettu vuoden tai kolmen vuoden pituisissa hoidossa.

BCG-huuhteluhoidon teho perustuu immuunivasteen aktivoimiseen, joten myös haittavaikutukset ovat osittain immunologisia. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat muutaman vuorokauden kuluessa itsestään ohimenevä kuume ja virtsarakon ärsytysoireet (tihentynyt virtsaamistarve, kirvely, verivirtsaisuus). Näiden paikallisreaktioiden katsotaan paremminkin liittyvän ohimenevään paikalliseen infektiin ja immunologiseen hoitovasteeseen kuin komplikaatioon (10). Virtsa- ja virtsaelinten ulkopuolisia yliherkkyyssreaktioita voi esiintyä missä elimessä tahansa. Tavallisimmin on kuvattu keuhkotulehduksia (pneumoniitti), munuais-tulehduksia (nefriitti), maksatulehduksia (hepatiitti) ja reaktiivisia nivel-tulehduksia (13).

Kuten potilassarjamme osoitti, infektiokomplikaatiot voivat olla monimuotoisia. Sekä paikallisia että systeemisiä BCG-infektioita on kuvattu noin 0,5–4 %:lla hoidetuista potilaista (9,14). Esittelemämme tapauksen lisäksi yleistyneinä BCG-infektioina on kuvattu nikama- ja nivel-tulehduksia, aivokalvotulehduksia, uveitteja, pehmytkudospaiseita sekä mykoottisia verisuonianeurysmia (9).

Potilassarjamme tapauksissa yleisin diagnoosiin johtava oire oli paikallisoireiden lisäksi

TAULUKKO. Virtsarakkosityövän huuhteluhoidon jälkeiset BCG-infektiot Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin (HUS) sairaaloissa vuosina 2008–2019.

Potilaan ikä (vuotta)	Positiivinen diagnostinen testi	Oireet	Kliininen taudinkuva	Viive ¹ (päivää)	Hoito
75	Ex-TbVrVi	Kuume, yskä, hengenahdistus	Keuhkokuume	170	RIF + INH + PZA (vaihdettu EMB)
85	Ex-TbVrVi	Kuume, hengenahdistus, yskä	Keuhkokuume	164	RIF + INH + EMB + PZA
76	B-TbEVi	Kuume, hengenahdistus, yskä	Verenmyrkytys, nefriitti, keuhkotulehdus	38	RIF + INH + EMB + PRD
73	Ex-TbVi	Kuume, yleistilan heikkeneminen	Yleistynyt infektio	66	RIF + INH + EMB + PRD
77	Ex-TbVi, BAL-TbNhO	Kuume, kirvely virtsassa	Yleistynyt infektio	22	EMB + INH + RIF (vaihdettu MOX) + PRD
63	BAL-TbVi	Kuume, yskä, yöhikoilu	Yleistynyt infektio	91	RIF + INH + PZA (vaihdettu EMB + MOX)
50	L-TbNhO	Oireeton	Imusolmuketulehdus	492	RIF + INH + EMB + MOX
84	P-TbVi, P-TbNhO	Kuume, kiveksen kipu ja turvotus	Lisäkives- ja kivistulehdus	77	EMB + INH + RIF (vaihdettu LEV) + kirurginen dreneeraus
82	P-TbVi	Nivusen kipu ja turvotus	Lisäkivestulehdus, paise	3 426	RIF + INH + EMB + lisäkiveksen poisto ja paiseen dreneeraus
54	P-TbVi, P-TbNhO	Kuume, lisäkiveksen kipu ja turvotus	Lisäkives- ja eturauhastulehdus	84	RIF + INH + EMB
65	P-TbVrVi, P-TbNhO	Kuume, nivusen kipu	Välilihan paise	28	RIF + INH + EMB + MOX
59	U-TbVi	Kuume, kirvely virtsassa	Virtsarakkotulehdus	68	RIF + INH + EMB (vaihdettu LEV)

¹Aika viimeisimmästä huuhtelusta diagnoosin saamiseen

B = verinäyte, BAL = bronkoalveolaarinen huuhtelunäyte, EMB = etambutoli, Ex = yskösnäyte, INH = isoniatsidi, L = imusolmukenäyte, LEV = levofloksasiini, MOX = moksifloksasiini, P = märkäeritenäyte, PRD = prednisoloni, PZA = pyratsiiniamidi, RIF = rifampisiini, TbEVi = mykobakteerin veri- tai luuydinviljely, TbNhO = tuberkuloosibakteerin nukleiinihapon osoitus, TbVrVi = mykobakteerin värjäys ja viljely, U = virtsanäyte

pitkittynyt korkea kuume. Vain yksi potilaista oli diagnoosihetkellä oireeton. Infektioepäilyn herätessä tulisi ennen hoidon aloitusta pyrkiä ottamaan mikrobiologiset näytteet kohdeelimistä. Septisesti oireilevalta potilaalta tulisi ottaa veren mykobakteeriviljelyt.

Tavanomaisen mykobakteeriviljelyn ongelmaksi on sen hitaus ja pieni herkkyys, joka on BCG:n osalta vain noin 40 %. Samanaikainen nukleiinihapon osoitus parantaa herkkyyden hieman yli 50 %:iin mutta ei erottele *M. bovis*-ta paremmin tunnetusta *M. tuberculosis*-ta. Värjäystutkimuksessa todetaan haponkestäviä basilleja noin neljäsosalla potilaista (9).

Yleistynyttä infektiota epäiltäessä tulisi aina tutkia sydän-keuhkokuva ja tarvittaessa tarkempi tietokonetomografia. Epäselvissä tilanteissa

pitäisi tavoitella histologista kudospäätettä, etenkin mikäli edellä kuvattujen komplikaatioiden lisäksi erotusdiagnostisena vaihtoehtona on metastasoinut virtsarakkosyöpä (15). Tällöin kudospäätteen histologinen löydös on useimmiten ei-nekroottinen granulomatoottinen tulehdus. Virtsan tuberkuloosiviljelyn tulos on normaalistakin hoidon jäljiltä positiivinen, ja virtsan positiivisen mykobakteerilöydöksen merkitys potilaan tilanteen kannalta tulee arvioida kriittisesti.

BCG-infektioiden hoidosta ei ole olemassa vertailevia tutkimuksia, ja hoitosuosituksukset mukailevat tuberkuloosin hoitokäytäntöjä. Hoito riippuu taudin vaikeudesta, sijainnista ja potilaskohtaisista tekijöistä. Lievät virtsarakon paikallisreaktiot ja yliherkkyyssreaktiot,

kuten reaktiiviset niveltulehdukset, paranevat usein itsestään. Tällöin oireita voidaan lievittää lyhyellä spasmolyytti-, antikolinergi- tai tulehduskipulääkekuurilla.

Kun BCG-infektioepäily herää, näytteidenoton jälkeen aloitettava tuberkuloosilääkitys on hoidon kulmakivi. Sitä ennen yleensä käynnistetään empiirinen bakteerilääkitys bakteerin aiheuttaman infektion varalta. Mykobakteerihoitoa aloitettaessa on huomioitava, että *M. bovis* on luontaisesti resistentti tavanomaiselle tuberkuloosilääke pyrasiiniamidille. BCG-kantojen lääkeherkkyyksissään on tiettyjä eroja – osa kannoista on esimerkiksi resistenttejä sykloseriinille ja erityisen herkkiä fluorokinoloneille (16).

Hoitosuunnitelmana on käytetty tuberkuloosista tuttua kahden kuukauden intensiivivaihetta kolmesta neljään tehokkaan antituberkuloottisen mikrobilääkkeen yhdistelmällä (isoniatsidi, rifampisiini, etambutoli ja fluorokinoloni), minkä jälkeen jatketaan neljä kuukautta kahden lääkkeen yhdistelmällä (9). Jotkut suosittelevat pidempää yhdeksän kuukauden hoitoa, vaikka jo kolmen kuukauden hoidostaikin on saatu pysyviä vasteita (13).

Vakavien septisten infektioiden ja yliherkkyysreaktioiden hoidossa on käytetty glukokortikoidilääkityksiä, jotka yleensä voidaan purkaa muutaman kuukauden kuluessa (13). Kirurgisten hoitotoimien tarve täytyy aina arvioida tapauskohtaisesti. Kaikki esittelemämme potilaat hoidettiin yhdistelmämikrobilääkehoidolla. Usealla potilaalla oli merkittäviä lääkitykseen liittyviä haittavaikutuksia, joiden vuoksi yksi potilas keskeytti hoidon ennenaikaisesti.

Hoitovasteet ovat yleensä hyviä ja uusiutumiset harvinaisia. Potilaistamme yksi menehtyi BCG-keuhkokuumeeseen ja yksi joutui tehohoitoon hengitysvajauksen vuoksi. Kirjallisuudessa BCG-infektiotapauksissa on kuvattu noin 5 %:n kuolleisuus. Tärkeimmät huonon ennusteen riskitekijät ovat yleistyneet infektiot,

etenkin keuhkoinfektiot sekä verisuonikomplikaatiot ja potilaiden iäkkyyys (9).

Lopuksi

BCG-huuhteluhoito on tehokas pinnallisen virtsarakkosyövän hoitomuoto, mutta haittavaikutukset ovat kuitenkin tavallisia. Hoidon keskeyttäminen lisää merkittävästi taudin uusiutumista ja etenemistä. Infektiokomplikaation erottaminen hoitoon liittyvästä paikallisreaktiosta voi olla pelkkien oireiden perusteella vaativaa. Infektioepäilyn tulisi herätä, mikäli kuumeilu jatkuu useamman vuorokauden jälkeen eikä reagoi empiiriseen bakteerilääkitykseen, kuume on poikkeuksellisen korkea tai siihen liittyy uusi paikalliseen taikka yleistyneeseen infektiin liittyvä oire.

Kuten potilassarjassamme osoitimme, taudinkuvat ovat moninaisia ja viive infektion ja viimeisimmän huuhteluhoidon välillä voi joissain tapauksissa olla jopa vuosia. Diagnoosiin pääsemiseksi tulisi pyrkiä ottamaan asianmukaiset mikrobiologiset näytteet ennen hoidon aloitusta. Koska nykyaikaisten mikrobiologisten tutkimusten herkkyys on heikko, on kliininen taudinkuva keskeinen myös infektiopäilyjen yhteydessä. Erotusdiagnoosiikassa tulisi huomioida tavanomaiset virus- ja bakteeritulehdukset, rakkosyövän eteneminen ja tuberkuloosilääkehoidon jo ollessa käynnissä myös moninaiset lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset.

Vaikeiden akuuttien infektioiden tuberkuloosilääkehoito tulisi aloittaa jo kliinisen kuvan perusteella ennen mikrobiologista varmennusta. Tällöin on muistettava korvata pyrasiiniamidilla jollakin muulla BCG-kantaan tehoavalla lääkkeellä. Muut lisähoidot määräytyvät tapauskohtaisesti. Etulinjassa toimivan lääkärin tärkein tehtävä on muistaa kyseisen harvinaisen komplikaation olemassaolo ja konsultoida kollegaa tarpeen vaatiessa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Vuoden 2017 syöpätalastoraportti. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2019. www.syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot.
2. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, ym. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) - 2019 update. *Eur Urol* 2019;76:639–57.
3. Raitanen M, Hellström P, Kaasinen E, ym. Pinnallinen virtsarakkosyöpä. *Duodecim* 2008;124:1684–56.
4. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, ym. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Urol Oncol* 2004;94:485–90.
5. Kontturi A, Nohynek H, Salo E. Tuberkuloosirokote vaihtuu. *Suom Lääkäril* 2016;5:347–9.
6. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 2002;197:142–5.
7. Han RF, Pan JG. Can intravesical Bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216–23.
8. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, ym. Immunotherapy for bladder cancer. *Res Reports Urol* 2015;7:65–79.
9. Pérez-Jacoiste Asín MA, Lizasoain M, Lumbreras C, ym. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:236–54.
10. Green DB, Menias CO, Shah R, ym. Complications of intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *RadioGraphics* 2018;39:80–94.
11. Nummi A, Järvinen R, Sairanen J, ym. A retrospective study on tolerability and complications of bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2019;53:116–22.
12. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, ym. Side effects of bacillus calmette-guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: Results of the EORTC genitourinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose. *Eur Urol* 2014;65:69–76.
13. Decaestecker K, Oosterlinck W. Managing the adverse events of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Res Reports Urol* 2015;7:157–63.
14. Lamm DL, Catalona WJ, Soloway MS, ym. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596–600.
15. Agrawal A, Sahni S, Vulisha AK, ym. Pulmonary manifestations of urothelial carcinoma of the bladder. *Respir Med* 2017;128:65–9.
16. Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D, ym. Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol* 2000;37(Suppl 1):21–5.

JUUSO PAAJANEN, LT, keuhkosairauksen ja allergologian erikoislääkäri

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairauksien klinikka

ANTTI NUMMI, LL, erikoistuva lääkäri

HUS, Hyvinkään sairaala, kirurgian klinikka

MAIJA HALME, dosentti, osastonyliilääkäri

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairauksien klinikka

RIIKA JÄRVINEN, LT, urologian erikoislääkäri

HUS, Vatsakeskus, urologian linja

KAISA HUOTARI, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

HUS, Tulehduskeskus, infektiosairauksien linja

VELI-JUKKA ANTILA, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

HUS, Tulehduskeskus, infektiosairauksien linja

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUDET

Juuso Paajanen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Boehringer-Ingelheim, Chiesi)

Antti Nummi: Ei sidonnaisuuksia

Maija Halme: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Actelion, MSD, NordicInfuCare)

Riikka Järvinen: Apuraha (Pfizer, Olympus, Promedical), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Medac, Roche, Merck, Issecam, Photocure, Orion Pharma, Olympus), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ferring, Astellas, Orion, Intuitive, Olympus), luottamustoimet (Suomen urologiyhdistyksen jäsen, FinnBladder-yhdistyksen jäsen, FinnKidney-yhdistyksen jäsen (aiemmin sihteeri), Suomen Kirurgiyhdistyksen jäsen, Pohjoismaisen uroteeliryhmän jäsen (sihteeri), Euroopan urologiyhdistyksen jäsen), muut sidonnaisuudet (Roche, Merck)

Kaisa Huotari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD)

Veli-Jukka Anttila: Apuraha (GSK, Pfizer, MSD, Astellas), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, MSD, Astellas, Roche, GSK, BMS, Biogen, Unimed), luottamustoimet (STM: tartuntatautien neuvottelukunnan varajäsen), hankkeet (käytettyjen hengityssuojainten puhdistusprojekti (kevät 2020): Puolustusvoimat, STM, THL, HUS), muut sidonnaisuudet (HYKS instituutti, päätutkija useissa tutkimusprojekteissa)