



**TURUN
YLIOPISTO**

ROKOTEVASTEET JA UUSINTAROKOTUSKÄYTÄNNÖT KEMOTERAPIAHOIDETUILLA LAPSILLA

Lääketieteen koulutusohjelma
syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:

LK Susanna Sundell

Ohjaaja:

LT Linnea Schuz-Havupalo

21.8.2023

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ.

Oppiaine: Lastentautioppi

Tekijä: Sundell Susanna

Otsikko: Rokotevasteet ja uusintarokotuskäytännöt kemoterapiahoidetuilla lapsilla

Ohjaaja: LT Schuz-Havupalo Linnea

Sivumäärä: 23 sivua

Päivämäärä: 21.8.2023

Lasten syöpäsairauksien hoidossa käytettävät kemoterapiahoidot heikentävät immunologista järjestelmää. Tämän seurauksena infektioiden torjunnassa tärkeät vasta-ainetasot laskevat. Tartuntariskiä rokotteilla torjuttavissa oleville taudeille voidaan kuitenkin pienentää uusintarokottamalla kemoterapiahoidettuja lapsia.

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli arvioida uusintarokotuskäytäntöjä tutkimalla kemoterapiahoidettujen lasten rokotevasteita sekä heille annettuja uusintarokotussuosituksia. Aineistona (n=52) oli Turun yliopistollisessa keskussairaalassa kemoterapialla hoidetut remission saavuttaneet lapsipotilaat, joita ei oltu hoidettu kantasolusiiroilla. Tutkimuksessa tarkasteltiin 3–7 kuukautta kemoterapiahoitojen päättymisen jälkeen mitattuja rokotevasteita kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää, tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan. Rokotevasteet määriteltiin positiivisiksi tai negatiivisiksi, ja niiden mahdollista yhteyttä tutkittiin kemoterapiahoidon intensiteetin, kokonais-IgG-tason, saatujen rokotteiden lukumäärän ja viimeisimmästä rokotuksesta diagnoosihetken kuluneen ajan kanssa.

Rokotevasteet olivat vähintään 3 DTaP-rokotusta saaneilla negatiiviset jäykkäkouristusta, hinkuyskää ja kurkkumätää kohtaan 27 %:lla, 86 %:lla ja 50 %:lla potilaista. Rokotevasteet olivat negatiiviset 1–6-vuotiailla sikotautia, tuhkarokkoa ja vihurirokkoa vastaan 16 %:lla, 8 %:lla ja 28 %:lla potilaista ja samat luvut 2 MPR-rokotetta saaneilla minkä tahansa ikäisillä potilailla olivat 6 %, 5 % ja 6 %. Koko tutkimuksen potilaista 13/52 (27 %) sai uusintarokotesuosituksen.

Tulosten perusteella DTaP-uusintarokotus oli tarpeen huomattavalle osalle tutkimuksen potilaista. Rokotevasteet sikotautia, tuhkarokkoa ja vihurirokkoa kohtaan pysyivät 2 MPR-rokotetta saaneilla minkä tahansa ikäisillä potilailla positiivisina n. 95 %:lla. Löydöksillä saattaa olla vaikutusta uudelleenrokotuskäytäntöihin.

Avainsanat: Rokotevaste, uusintarokotus, immunosuppressio, kemoterapia

1 Johdanto

Lasten syöpäsairauksien hoidossa käytettävät kemoterapiahoidot ovat kehittyneet kuluneiden vuosikymmenten aikana. Ennusteiden paranemisen myötä huomio on siirtynyt yhä enemmän kemoterapian haittavaikutuksien pienentämiseen. Eräs haittavaikutuksista on se, että ennen kemoterapiaa hankitut vasta-aineet rokotteiden sisältämiä rokoteantigeneja kohtaan vähenevät merkittävästi kemoterapiahoidon seurauksena¹⁻⁵. Tällöin riski sairastua muiden infektioiden ohella rokotteilla torjuttavissa oleviin tauteihin kasvaa. Lisäksi kemoterapiahoitojen aikana potilaita ei yleensä rokoteta ja he jäävät paitsi iänmukaisista rokotusohjelman rokotteista etenkin, jos kemoterapiahoidot kestävät pitkään. Hoidoista riippuen potilaat saattavat joutua elämään pitkiäkin aikoja eristyksissä kotona infektioita välttääkseen. Uusintarokottamisen tulisi tapahtua vasta immunologisen järjestelmän riittävän palautumisen jälkeen, jotta rokotus olisi tarpeeksi tehokas ja elävä rokotus olisi turvallinen. Olemassa oleva tutkimustieto immunologisen järjestelmän palautumisesta ei kuitenkaan ole yhtenäistä ja uudelleenrokottamiskäytännöt vaihtelevatkin eri terveydenhuollon yksiköiden välillä.

Rokotevasteita voidaan tutkia mittaamalla aiemmin saatujen rokotteiden sisältämiä antigeneja kohtaan muodostuneita spesifisiä IgG-vasta-aineita. Koska kansainvälistä konsensusta rokotevasteiden suojaavista tai suojaamattomista tasoista ei ole, on näille usein sovittu tietyt tutkimuskohtaiset raja-arvot. Useissa tutkimuksissa rokotevasteet on mitattu sekä ennen kemoterapiahoitoja että niiden jälkeen. Bochennek ym. (2014) mittasivat tutkimuksessaan rokotevasteita maligniteetin vuoksi hoidetuilta lapsilta ja nuorilta ennen kemoterapiahoitoja ja vuosi kemoterapiahoitojen jälkeen. Kemoterapiahoitojen seurauksena 21 %, 33 % ja 15 % potilaista menetti aiemmat rokotevasteensa tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan.⁴ Samankaltaisia tuloksia saivat myös Zignol ym. (2004) tutkiessaan 6–15 kuukautta kemoterapiahoitojen päättymisen jälkeen mitattuja rokotevasteita. Kemoterapiahoitojen jälkeen potilaista 25 %, 21 %, 18 % ja 13 % oli menettänyt aiemmat rokotevasteensa tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa ja jäykkäkouristusta kohtaan.⁵

On kuitenkin huomioitavaa, että rokotevasteet hiipuvat kaikilla lapsilla ajan myötä ja jo ennen kemoterapiaa rokotevasteet voivat olla osalla potilaista huomattavan matalalla tasolla. Reinhardt ym. (2003) havaitsivat rokotevasteiden olevan tutkimuksessa määritetyllä matalalla tasolla jo ennen kemoterapiaa tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa, kurkkumätää ja jäykkäkouristusta kohtaan 65–85 %:lla potilaista². Koskenvuo ym. (2016) tutkimuksessa

ennen kemoterapiaa mitatut rokotevasteet olivat tutkimuskohtaisella riittävällä tasolla jäykkäkouristusta kohtaan kaikilla potilailla sekä 79 %:lla ja 76 %:lla potilaista kurkkumätää ja hinkuyskää kohtaan ⁶. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu kemoterapian merkittävästi vähentävän vasteita vihurirokkoa ² eikä jäykkäkouristusta, kurkkumätää tai hinkuyskää ⁶ kohtaan. Ek ym. (2004) tutkimuksessa akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL) sairastaneiden lasten (n=31) rokotevasteet olivat diagnoosivaiheessa riittäväksi määritetyllä tasolla kurkkumätää ja jäykkäkouristusta kohtaan 39 %:lla ja 81 %:lla potilaista, mutta kemoterapiahoitojen jälkeen vastaavat luvut olivat enää 17 % ja 33 % ¹.

Suurin osa tutkimuksista, joissa on selvitetty kemoterapiahoitojen vaikutusta immunologiseen järjestelmään ja rokotevasteisiin, on tehty aineistoista, jotka ovat koostuneet akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL) sairastaneista lapsipotilaista ⁷. ALL-potilaat luokitellaan usein hoito-ohjelmien mukaisesti vakio-, keski- ja korkean riskin potilaisiin ja hoidon intensiteetti korreloi riskiluokan korkeuden mukaan. Hoidon intensiteetti kuvaa sitä, kuinka vahvoja syöpälääkkeitä potilas saa. On havaittu, että korkeammalla hoidon intensiteetillä hoidetut potilaat kärsivät voimakkaammasta ja pitkäkestoisemmasta immunologisen järjestelmän häiriöistä kuin matalammalla hoidon intensiteetillä hoidetut potilaat ^{1,8}. Rokotevasteiden on havaittu laskevan enemmän korkeammalla hoidon intensiteetillä hoidetuilla potilailla kuin matalammalla hoidon intensiteetillä hoidetuilla potilailla ¹. Eräässä tutkimuksessa korkeammalla hoidon intensiteetillä hoidetuilla ALL-potilailla oli merkittävästi suurempi riski menettää rokotevasteensa vihurirokkoa kohtaan kuin matalammalla hoidon intensiteetillä hoidetut potilaat, tosin vastaavaa ei havaittu rokotevasteissa tuhkarokkoa tai sikotautia kohtaan ⁴. Eräässä toisessa tutkimuksessa ei todettu merkittäviä eroja vakio- ja keskiriskin ryhmien välillä, kun tarkasteltiin sekä ennen kemoterapiahoitoja että niiden jälkeen mitattuja rokotevasteita jäykkäkouristusta, kurkkumätää ja hinkuyskää kohtaan ⁶.

Lisäksi on havaittu, että erityisesti leukemian hoito johtaa muita lapsuusiän maligniteettien hoitoja syvempään ja pitkäkestoisempaan immunosuppressioon ⁹ ja akuutin lymfoblastileukemian hoito heikentää rokotevasteita muiden maligniteettien hoitoja enemmän ⁴. On myös havaittu, että rokotevastetasojen laskeminen kemoterapian seurauksena on runsainta nuoremmilla lapsilla. Ek ym. (2004) havaitsivat, että 3–10-vuotiailla ALL-potilailla oli merkittävästi matalammat rokotevasteet kurkkumätää ja jäykkäkouristusta kohtaan ennen uusintarokotusta kuin yli 10-vuotiailla potilailla ¹. Toisessa tutkimuksessa alle viiden vuoden ikäisillä lapsilla oli kemoterapian jälkeen merkittävästi matalampia rokotevastetasoja tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan kuin vanhemmilla lapsilla ¹⁰.

Samankaltaisia tuloksia on saatu muissakin tutkimuksissa ⁴. Zignol ym. (2004) havaitsivat tutkimuksessaan, että kemoterapiahoitojen jälkeen matalammilla tasoilla olleiden rokotevasteiden määrä oli merkittävästi yhteydessä potilaan nuorempaan ikään vihurirokon, sikotaudin ja jäykkäkouristuksen osalta sekä merkittävästi yhteydessä nuoren iän lisäksi naissukupuolen kanssa tuhkarokon osalta ⁵. Monissa muissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole sukupuolten välillä havaittu vastaavanlaisia merkittäviä eroja ^{4,10,11}. On myös tutkimuksia joissa merkittävää yhteyttä ei ole havaittu rokotevastetasojen ja mediaani-ikä välillä ¹².

Kemoterapiahoitojen seurauksena potilaiden B-solujen kokonaismäärää kuvaava CD19-solujen määrä laskee hyvin matalaksi mutta niiden toipumisen on havaittu alkavan akuutin lymfoblastileukemian hoidossa jo kemoterapian ylläpitovaiheen aikana ¹³. CD19-solujen määrän on todettu tutkimuksissa palautuvan takaisin viitearvoihinsa noin 6 kuukautta kemoterapiahoidon jälkeen ^{3,8,13}. Toisaalta Koskenvuo ym. (2016) havaitsivat, että CD19-solujen kokonaismäärä oli huomattavan matala koko tutkimuksen kahden vuoden seuranta-ajan, ja määrä oli merkittävästi matalampi keskiriskin ryhmällä kuin vakioriskin ryhmällä. Kemoterapian seurauksena immunologisen järjestelmän komponenteista ainoastaan B-solujen havaittiin kärsineen vakavasti, mutta B-soluluokat kasvoivat kuitenkin merkittävästi kahdessa vuodessa. ⁶ Van Tilburg ym. (2011) havaitsivat tutkimuksessaan (n=31), että vaikka B-solujen kokonaismäärät palautuivatkin 3–6kk kemoterapiahoitojen jälkeen, oli muisti-B-solujen toipuminen hitaampaa ja epätäydellistä vielä viiden vuoden kuluttua kemoterapiahoidoista ³. Matalan rokotevastetaso on havaittu korreloivan muisti-B-solujen määrän kanssa ¹.

IgG-pitoisuus laskee kemoterapian seurauksena ¹³. Vasta-ainevälitteisen immunitetin on kuitenkin havaittu joidenkin lähteiden mukaan haavoittuvan kemoterapian seurauksena soluvälitteistä immunitettia vähemmän ja lyhytkestoisemmin ^{6,9,14}. On tutkimuksia joissa IgG-tasot ovat normalisoituneet jo viikossa kemoterapiahoitojen päätyttyä ³. Ek ym. (2005) tutkimuksessa IgG-tasot olivat kemoterapiahoidetuilla lapsilla merkittävästi terveitä verrokkeja korkeammalla tasolla kuukausi kemoterapian jälkeen ⁸. Eräessä toisessa tutkimuksessa IgG-tasojen havaittiin normalisoituneen vakio- ja keskiriskin ALL-potilailla jo 3 kuukauden kuluttua kemoterapiahoitojen lopusta ⁶. Joissain tutkimuksissa IgG-tasot on mitattu ensikerran vasta 12–13 kuukauden kuluttua kemoterapiahoitojen päättymisestä, ja tasojen on tällöin havaittu olevan jo viitearvoissaan ^{9,10}.

Immunologisen järjestelmän tulisi palautua kemoterapian jälkeen riittävästi uusintarokotteiden turvallisuuden sekä tehokkuuden takaamiseksi. Palautumisen on havaittu

alkavan jo kemoterapiahoidon ylläpitovaiheen aikana¹³. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu puutteita immunologisessa järjestelmässä vielä vuosien kuluttua kemoterapiahoidon päättymisestä^{13,14}. Zignol ym. (2004) tutkimuksessa uusintarokotukset annettiin 6–15 kuukautta kemoterapiahoitojen jälkeen niille lapsille (n=51), joilla rokotevasteet olivat olleet riittämättömäksi määritetyllä tasolla. 93 % uudelleenrokotetuista lapsista muodostivat 4 viikon aikana riittäväksi määritellyt rokotevasteet tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa ja jäykkäkouristusta kohtaan.⁵ Eräessä toisessa tutkimuksessa uudelleenrokottaminen jo 3–5 kuukautta kemoterapiahoitojen päättymisen jälkeen tuotti lähes vastaavat rokotevastetasot kurkkumätää, jäykkäkouristusta, tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan kuin mitä ne olivat ennen kemoterapiahoitoja².

Uudelleenrokottamisen seurauksena syntyneiden rokotevasteiden on joissain tutkimuksissa havaittu vaihtelevan eri potilasryhmien välillä. Ek ym. (2004) tutkimuksessa ALL-potilaat uusintarokotettiin joko yhden tai kuuden kuukauden kuluttua kemoterapiahoitojen päättymisestä. Rokotevasteet mitattiin 3 viikon kuluttua rokotteen annosta. Yllättäen statistista eroa ei havaittu sen suhteen kummassa aikapisteessä uusintarokotus annettiin. Lisäksi havaittiin, että uusintarokotuksen seurauksena kaikki vakio- ja keskiriskin potilaat saivat täyden suojan kurkkumätää ja jäykkäkouristusta vastaan, kun taas korkean riskin potilaista täyden suojan sai vain 56 % ja 22 %.¹ On myös tutkimuksia joissa vastaavaa eroa ei ole havaittu riskiryhmien välillä¹⁰. Kontio ym. (2016) tutkivat kemoterapiahoidettujen lasten MPR-uusintarokotuksia ja niiden aikaansaamia rokotevasteita ja havaitsivat, ettei syntyneissä rokotevasteissa ollut määrällistä eroa sen suhteen, oliko ne annettu 11–13 kuukautta vai 17–19 kuukautta kemoterapiahoitojen päättymisen jälkeen. Kuitenkin 11–13 kuukauden aikapisteessä uusintarokotetuista lapsista tytöillä rokotevasteet olivat poikia korkeammalla tasolla.¹⁵

Vaikka tutkimustulokset eivät ole yhtenäisiä aiheesta, on joitakin ehdotuksia uudelleenrokottamiskäytäntöjen suhteen annettu. Reinhardt ym. (2003) tutkivat rokotevasteita tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa, kurkkumätää ja jäykkäkouristusta kohtaan ja antoivat suosituksen uusintarokottaa kaikki ne potilaat, joiden kyseiset rokotevasteet ovat riittömättömäksi määritetyllä tasolla diagnoosivaiheessa tai kemoterapiahoitojen jälkeen, ja ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävät uusintarokotteet voisi antaa jo ennen kuin kemoterapiasta on kulunut 6 kuukautta². Fouda ym. (2018) tutkimuksessa alle 5-vuotiaat lapset suositeltiin uusintarokottamaan¹⁰. Aiheen lisätutkimuksen tarvetta on kuitenkin lähes poikkeuksetta tutkimuksien päätelmissä korostettu. Van Tilbyrg ym. tekivät vuonna 2006 systemaattisen

kirjallisuuskatsauksen, jossa oli mukana kahdeksan ALL-potilaita tutkivaa tutkimusta vuosien 1980–2006 ajalta. Katsauksen perusteella useimmat ALL-potilaat saavat uusintarokotuksista vasteen, jonka voidaan päätellä johtuvan eheytyneestä humoraalisesta immuniteetista sekä immuniteetin muistista. Uusintarokotuskäytäntöihin ei silti voitu ottaa kantaa, sillä katsauksessa mukana olleiden tutkimusten otokset olivat pieniä, niiden tutkimusasetelmat olivat hyvin heterogeenisiä ja suojaavalla tasolla olleiden rokotevasteiden määritelmät erosivat toisistaan. Uusintarokotuksien antamista voi kuitenkin arvioida alueellisen rokotekattavuuden ja silloisen infektioitautien tarttumisriskin perusteella ¹⁴.

Guilcher ym. (2021) tekivät kartoittavan katsauksen ajanjaksona 1/2017–9/2017 olemassa olleesta tutkimustiedosta, joka käsitteli syöpähoitojen jälkeistä immunologisen järjestelmän tilaa remission saavuttaneilla lapsilla. He arvioivat tutkimustuloksia ja antoivat suosituksen siitä, että lapsuusiän syövästä selviytyneille vakioriskin potilaille tulisi 6 kuukautta kemoterapiahoidon päätyttyä aloittaa niiden ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotusten antaminen, jotka oli jäänyt saamatta hoitojen vuoksi ^{7,16}. Rokotevasteiden mittauksen suhteen katsauksessa huomioitiin European Conference on Infections in Leukaemia:n ohjeistus, joka suosittelee antamaan MPR-rokotteen sekä DTaP-tehosteen kaikille täyden rokotussarjan saaneille ALL-potilaille rokotevasteista huolimatta. Ohjeistusta laadittaessa on päätelty kyseisen toimintatavan olevan yksinkertainen ja kustannustehokas, ja se ottaa huomioon sen, että joissain terveydenhuollon yksiköissä voi olla hankaluuksia mitata rokotevasteita. ¹⁷ Konsensusena Guilcher ym. antoi suosituksen, joka ohjeistaa päättämään uusintarokottamisesta yhdessä potilaan ja omaisten kanssa. Rokotevasteet voidaan mitata ja sen perusteella tehdä päätös uusintarokotteiden antamisesta tai vaihtoehtoisesti voidaan suoraan antaa uusintarokotteet ilman vasteiden mittausta. ⁷

Nykyään useat syöpien hoitoon erikoistuneet yksiköt ovat vakiintuneet uusintarokottamaan kaikki remission saavuttaneet kemoterapiahoidetut lapset ilman edeltävää rokotevasteiden mittausta. Useimmiten ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävät tehosterokotukset (DTaP) annostellaan noin 6 kuukauden kuluttua ja eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotukset (MPR) noin 12–24 kuukauden kuluttua kemoterapiahoitojen päättymisestä. Turun yliopistollisessa keskussairaalassa mitataan rutiinitoimenpiteenä kaikilta rokotetuilta lapsipotilailta rokotevasteet noin 4 kuukauden kuluttua kemoterapiahoitojen päättymisestä. Mittaustulosten perusteella arvioidaan uusintarokotustarve. Arvioon vaikuttavat myös niiden rokotteiden määrä, jotka jäivät potilaalta saamatta pitkien kemoterapiahoitojen vuoksi. Vaikutusta on myös sillä, että Suomessa lasten rokotuskattavuus on hyvä ^{15,18} ja laumasuoja

antaa suojaa myös immunosuppressoiduille lapsille. Arvioinnin perusteella jatkoon voi riittää pelkästään iänmukaisen rokotusohjelman jatkaminen.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin retrospektiivisesti potilaiden rokotevasteita ja uusintarokotuskäytäntöjä, ja tutkimuksen aineisto (n=52) koostuu Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidetuista lapsuusiän syöpää sairastaneista potilaista. Tutkimuksessa analysoitiin rokotevasteita kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää (DTaP-taudit) sekä tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa (MPR-taudit) kohtaan ja tutkittiin, onko kemoterapiahoitojen intensiteetillä, kokonais-igG-tasolla, saatujen aiempien rokotteiden lukumäärällä ja viimeksi annetuista rokotteista kuluneella ajalla yhteyttä rokotevastetasoihin. Lisäksi tarkasteltiin, kuinka monta potilasta oli saanut uusintarokotussuosituksen.

2 Aineisto ja menetelmät

Turun yliopistollisessa keskussairaalassa diagnosoitiin maligniteetti vuosien 2014–2019 aikana 119 sellaisella lapsella, jotka saivat kemoterapiaa tai sädehoitoa ja joiden syöpähoidot olivat tulleet päätökseensä 4/2022 mennessä. Heistä aineistoon (n=52) otettiin mukaan remission saavuttaneet potilaat, jotka olivat saaneet iänmukaiset rokotukset ennen sairastumistaan ja joita oli maligniteetin vuoksi hoidettu kemoterapialla tai kemoterapian ja sädehoidon yhdistelmällä. Tutkimuksesta poissuljettiin ne potilaat, jotka olivat saaneet kantasolusiirron tutkimuksen seuranta-aikana tai ennen sitä, IVIG-hoidon 6 kuukauden sisällä ennen rokotevastemittausta tai seuranta-ajan aikaisen relapsin. Potilaat, joiden hoitoprotokollaa oli muokattu useaan otteeseen, poissuljettiin. Lisäksi poissuljettiin sellaiset potilaat, joiden rokotevastemittauksien tulokset eivät olleet saatavilla. Tutkimuksen aineistoksi saatiin poissulkemisvaiheen jälkeen 52 potilasta.

Tutkimus on retrospektiivinen ja se toteutettiin vuosien 2019–2023 aikana. Kaikki kerätyt tiedot ovat olleet osana potilaiden rutiininomaista diagnostiikkaa ja hoitoa. Tutkimuksessa analysoidut tiedot ovat peräisin Turun yliopistollisen keskussairaalan laboratoriojärjestelmästä, Uranus-potilastietojärjestelmästä sekä lasten syöpärekisteristä. Potilaiden henkilötietoja on käsitelty turvallisesti ja salassa pitäen. Potilastietojen käyttö lupa myönnettiin sairaalan arviointilautakunnalta ja potilaiden tietoja käsiteltiin anonymisti data-analyyseissä laadunarviomenettelyjen yhteydessä, joten eettistä ennakoarviota ei tarvittu. Potilaista kerättiin ikä diagnoosihetkellä, diagnoosi, hoitoprotokolla, kemoterapiahoidon intensiteettitaso, saatujen aiempien rokotteiden lukumäärä, uusintarokotussuositusten lukumäärä sekä aika, joka oli kulunut viimeksi annetusta rokotteesta diagnoosihetkeen. Tutkimukseen on otettu lopullinen hoitoprotokolla ja/tai hoidon intensiteettitaso, jos nämä vaihtuivat kesken syöpähoitojen.

Potilaat jaettiin ryhmiin Kazak ym. ITR3-luokituksen avulla, joka jaottelee syöpähoitojen intensiteettitasot neljään eri kategoriaan¹⁹. Tutkimuksessa yhdistettiin ITR3-kategoriat 1+2 edustamaan matalammalla hoidon intensiteetillä hoidettujen potilaiden ryhmää ja kategoriat 3+4 edustamaan korkeammalla hoidon intensiteetillä hoidettujen potilaiden ryhmää. DTaP-rokotevasteiden suhteen analyyseissä tarkasteltiin vain potilaita, jotka olivat saaneet vähintään 3 DTaP-rokotetta. Analyyseissä tarkasteltiin erillisinä ryhminä MPR-rokotevasteiden osalta 1–6-vuotiaita potilaita, jotka olivat saaneet ainakin yhden MPR-rokotteen sekä minkä tahansa ikäisiä potilaita, jotka olivat saaneet kaksi MPR-rokotetta.

Kokonais-IgG-tasot sekä rokotevastetasot oli mitattu noin 4 kuukautta (vaihteluväli 3–7 kuukautta) kemoterapiahoitojen päättymisen jälkeen. Kolmella tutkimukseen mukaan otetulla potilaalla rokotevasteteet oli ohjelmoitu vasta 6–7 kuukautta hoitojen päättymisen jälkeen. Kokonais-IgG:n taso tulkittiin matalaksi, jos sen arvo oli alle iänmukaisen viitearvon. Rokotevastetasoja on tutkittu mittaamalla laboratoriokokein spesifisiä igG-vasta-aineita, jotka ovat muodostuneet aiemmin saatujen rokotteiden sisältämiä antigeeneja kohtaan. Rokotevasteteet on tutkimuksessa määritelty positiivisiksi, kun laboratoriotulos on ollut raja-arvoinen tai sitä korkeampi. Mikäli rokotevastetaso oli kyseisiä raja-arvoja matalampi, määriteltiin rokotevaste negatiiviseksi.

Tuhkarokko- ja sikotautivasteiden analysoinnissa käytettiin laboratoriossa kehiteltyjä entsyymi-immunomäärityksiä standardiprotokollien mukaisesti. Raja-arvoinen IgG-titterin laimennussuhde oli tuhkarokon ja sikotaudin osalta 1:40. Vihurirokkovasteita analysoitiin kaupallisella fluoresenssimäärityksellä valmistajan ohjeiden mukaisesti. Raja-arvo oli vihurirokon osalta 15 IU/ml. Edellä mainitut tutkimukset suoritettiin Turun yliopiston virologian laitoksen virusdiagnostiikkalaboratoriossa. Jäykkäkouristus-, kurkkumätä- ja hinkuyskävasteet analysoitiin Turun yliopiston Lääketieteellisen mikrobiologian ja immunologian laitoksessa laboratoriossa kehitetyillä entsyymi-immunomäärityksillä, joissa käytettiin jäykkäkouristus- ja kurkkumätätoksoideja sekä hinkuyskä-kokobakteerin sonikaattia. Raja-arvo oli jäykkäkouristuksen osalta 0,1 IU/ml. Kurkkumädän ja hinkuyskän osalta raja-arvoinen absorbanssi oli 0,400, joka laboratoriojärjestelmässä oli ilmoitettu yhdellä plus-merkillä. Edellä mainitut osastot yhdistettiin vuonna 2015 TYKS Laboratorioksi.

Suomen kansallista rokotusohjelmaa noudattaessa lapset saavat kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä-, polio- ja Hemophilus influenzae (DTaP-IPV-Hib) -yhdistelmärokotteen eli viitosrokotteen 3, 5 ja 12 kuukauden iässä, DTaP-IPV-rokotteen eli nelosrokotteen 4 vuoden iässä ja DTaP-tehosteen 14–15 vuoden iässä. Lapset saavat sikotauti-, tuhkarokko- ja vihurirokko (MPR) -yhdistelmärokotteen 12–18 kuukauden ja 6 vuoden iässä.²⁰ Ennen vuotta 2011 ensimmäinen MPR-rokote annosteltiin 14–18 kuukauden ikäisille. Nykyisin THL kuitenkin suosittelee, että ensimmäinen MPR-rokotus annettasiin mieluiten heti 12 kuukauden iässä.^{20,21} Tämä on tutkimuksessa huomioitu siten, että lasten on oletettu saaneen ensimmäisen MPR-rokotteensa 18 kuukauden iässä ennen vuotta 2012 ja 12 kuukauden iässä vuodesta 2012 alkaen.

Suomen kansallinen rokotusohjelma on kaikille ilmainen ja vapaaehtoinen ²⁰.

Rokotuskattavuus Suomessa on yli 95 % ¹⁵. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen mukaan rokotuskattavuus oli vuonna 2019 syntyneillä pikkulapsilla valtakunnallisella tasolla hyvä. Viitosrokotussarja aloitettiin 97 %:lle lapsista ja MPR-rokotteen ensimmäisen annoksen sai noin 95 % lapsista. ¹⁸ Tässä tutkimuksessa ei otettu huomioon potilaiden mahdollisia aiempia tartuntoja tartuntatauteihin. Lisäksi uusintarokotukseksi ei tässä tutkimuksessa laskettu suositeltua rokotusta, jos sama rokote oli 1 vuoden sisällä ajankohtainen iänmukaista rokotusohjelmaa seuraten.

3 Tilastolliset menetelmät

Rokotevasteiden vertailu hoidon intensiteettiryhmissä tehtiin käyttämällä khin neliötestiä (engl. Chi-Squared test) ja pienten numeroiden kohdalla käytettiin sen sijaan Fisherin tarkkaa testiä (engl. Fishers exact test). T-testillä vertailtiin ryhmittäin kulunutta aikaa viimeisimmästä rokotteesta.

Statistisen merkittävyyden rajana pidettiin p-arvoa, joka oli alle arvon 0.05. Mukautettuja analyysejä ei tehty, sillä merkittäviä eroja muuttujissa ei esiintynyt ja näin ollen sekoittavia tekijöitä analyyseissä ei epäilty.

Kategoristen muuttujien datan kuvailussa käytettiin frekvenssejä ja prosentteja. Jatkuvien muuttujien datan kuvailussa käytettiin keskiarvoa ja keskihajontaa.

Statistiset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics for Windows -versiolla 27 (IBM Corp., Armonk, NY).

4 Tulokset

Aineiston potilaista (n=52) oli tyttöjä 26 ja poikia 26. Potilaat olivat iältään 0–16-vuotiaita ja mediaani-ikä diagnoosihetkellä oli 5v. Potilaiden maligniteettidiagnooseina olivat vakio- tai keskiriskin akuutti lymfoblastileukemia (ALL) 20 potilaalla, akuutti myeloinen leukemia (AML) 8 potilaalla, Hodgkinin lymfooma 4 potilaalla, Burkittin lymfooma 3 potilaalla, anaplastinen suurisolulymfooma 2 potilaalla, T-lymfoblastinen lymfooma yhdellä potilaalla, Wilmsin tuumori 4 potilaalla, sarkooma 3 potilaalla ja lisämunuaisytimen syöpä 2 potilaalla. Muiden potilaiden diagnoosit olivat medulloblastooma (pikkuaivojen syöpä), ependymooma (aivokammion syöpä), näköhermon syöpä, hepatoblastooma sekä itusolukasvain.

Hoitoprotokollat ja diagnoosit ovat lueteltuina taulukossa 1.

Taulukko 1. Aineiston potilaiden hoitoprotokollat ja diagnoosit.

Hoitoprotokolla	Diagnoosi	Yhteensä
ALCL-99	Anaplastinen suurisolulymfooma	1
B-NHL 2013	Anaplastinen suurisolulymfooma, Burkittin lymfooma	2
BFM-NHL-2004	Burkittin lymfooma	1
LMB96	Burkittin lymfooma	1
EuroNet-PHL-C1	Hodgkinin lymfooma	4
Euro-LB-2014	T-lymfoblastinen lymfooma	1
Down AML 2007 (International Cooperative Pediatric AML Study Group)	AML	1
NOPHO ALL 2008	ALL	20
NOPHO-DBH AML 2012	AML	7
CWS-2006/guidance	2 rhabdomyosarkoomaa, synoviasarkooma	3
GCT-3	Itusolukasvain	1
LGG2004	Näköhermon syöpä	1

Hoitoprotokolla	Diagnoosi	Yhteensä
SIOP ependymoma	Ependymooma	1
SIOP PNET5-MB	Medulloblastooma	1
SIOP-Wilms (Umbrella)	Wilmsin tuumori	4
SIOPEL-6	Hepatoblastooma	1
SIOPEN	Lisämunuaisytimen syöpä	2
Yhteensä		52

Taulukossa 2 ja 3 esitetään korkeamman ja matalamman intensiteettiryhmän potilaat, joilla oli negatiiviset rokotevasteet jäykkäkouristusta, hinkuyskää, kurkkumätää sekä tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan. Vasteita verrataan toisiinsa intensiteettiryhmien välillä. Rokotevasteet on mitattu n. 4 kuukautta (3–7 kuukautta) kemoterapian päättymisestä. Lisäksi taulukoissa on myös noin 4 kuukautta (3–6 kuukautta) kemoterapiahoitojen jälkeen mitattujen kokonais-IgG-tasojen, saatujen uusintarokotussuositusten määrän sekä viimeisimmästä saadusta rokotteesta kuluneen ajan vertailu hoidon intensiteettiryhmien välillä.

Taulukon 2 analyysiin on otettu mukaan vain ne potilaat, jotka olivat saaneet vähintään 3 DTaP-rokotusta. Taulukosta 2 ilmenee, että rokotevasteet jäykkäkouristusta, hinkuyskää ja kurkkumätää kohtaan olivat negatiiviset 27 %:lla, 86 %:lla ja 50 %:lla analyysin kaikista potilaista. Vastaavat luvut olivat matalammassa intensiteettiryhmässä 32 %, 83 % ja 55 % ja korkeammassa intensiteettiryhmässä 18 %, 92 %, 42 %. Taulukossa 2 tarkastelluista potilaista kokonais-IgG oli matalalla tasolla matalamman intensiteettiryhmän potilaista 9 %:lla ja korkeamman intensiteettiryhmän potilaista 19 %:lla. Potilaista 25 % (n=12) sai DTaP-uusintarokotussuosituksen. Matalammassa intensiteettiryhmässä 29 % potilaista sai DTaP-uusintarokotussuosituksen, kun taas korkeamman intensiteettiryhmän potilaista 18 % sai DTaP-uusintarokotussuosituksen. Viimeisimmästä DTaP-rokotteesta aikaa oli ehtinyt kulua diagnoosin saamiseen 2.39 (2.77) vuotta matalamman intensiteettiryhmän potilailla ja 2.82 (3.0) vuotta korkeamman intensiteettiryhmän potilailla. Erot eivät olleet statistisesti merkittäviä.

Taulukko 2. Jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja kurkkumätä- vasteiden vertailu hoidon intensiteettiryhmien välillä.

	n/N (%)	Hoidon intensiteetti matala n/N (%)	Hoidon intensiteetti korkea n/N (%)	p
Jäykkäkouristus negatiivinen	13/ 48 (27)	10/31(32)	3/17(18)	0.33***)
Hinkuyskä negatiivinen	31/ 36 (86)	20/24 (83)	11/12 (92)	0.50**)
Kurkkumätä negatiivinen	17/ 34 (50)	12/ 22 (55)	5/12 (42)	0.72***)
DTaP-uusintarokotus-suosituksen saaneet	12/ 48 (25)	9/31(29)	3/17 (18)	0.50***)
Kulunut aika viimeisimmästä DTap-rokotteesta diagnoosihetkeen, keskiarvo (keskihajonta)	48	2.39 (2.77)	2.82 (3.0)	0.61****)
Matala kokonais-IgG-taso n. 4kk* hoidon päättymisestä	6/48 (13)	3/32 (9)	3/16 (19)	0.39***)

Analyysiin on otettu mukaan pelkästään lapset, jotka olivat saaneet ainakin kolme DtaP-rokotusta.

*) Kokonais-IgG-tasot on mitattu 3–6 kuukautta kemoterapianhoitojen päättymisestä.

***) Khin neliötesti

****) Fisherin tarkka testi

*****) T-testi

Taulukossa 3 potilaita tarkasteltiin kahdessa eri analyysissä. Toiseen analyysiin otettiin mukaan 1–6-vuotiaat lapset, jotka olivat saaneet ainakin yhden MPR-rokotteen ja toiseen kaikenikäiset lapset, jotka olivat saaneet 2 MPR-rokotetta. Sikotaudin, tuhkarokon ja vihurirokon osalta rokotevasteet olivat negatiiviset 1–6-vuotiaiden analyysiryhmässä 16 %:lla, 8 %:lla ja 28 %:lla potilaista ja 2 MPR-rokotetta saaneiden analyysiryhmässä 6 %:lla, 5 %:lla ja 6 %:lla potilaista. Sikotautivasteet olivat 1–6-vuotiaiden analyysiryhmässä negatiiviset matalamman intensiteettiryhmän potilaista 11 %:lla ja korkeamman

intensiteettiryhmän potilaista 33 %:lla, ja vastaavat luvut 2 MPR-rokotetta saaneiden analyysiryhmässä olivat 0 % ja 11 %. Tuhkarokkovasteet olivat 1–6-vuotiaista negatiiviset matalamman intensiteettiryhmän potilaista 10 %:lla ja ei kenelläkään korkeamman intensiteettiryhmän potilaista, ja vastaavat luvut 2 MPR-rokotetta saaneilla olivat 0 % ja 11 %. Vihurirokkovasteet olivat 1–6-vuotiaista negatiiviset matalamman intensiteettiryhmän potilaista 26 %:lla ja korkeamman intensiteettiryhmän potilaista 33 %:lla, ja vastaavat luvut 2 MPR-rokotetta saaneilla olivat 11 % ja 0 %. Kokonais-IgG-tasot olivat matalat 3–6 kuukauden kuluttua kemoterapian päättymisestä 1–6-vuotiailla ei kukaan matalamman intensiteettiryhmän potilaista ja 29 %:lla korkeamman intensiteettiryhmän potilaista, ja vastaavat luvut 2 MPR-rokotetta saaneilla olivat 30 % ja 11%. 1–6-vuotiaista vain 1 potilas, joka kuului matalampaan intensiteettiryhmään, sekä 2 MPR-rokotetta saaneista vain 1 potilas, joka kuului korkeampaan intensiteettiryhmään, sai hoidon jälkeen uusintarokotussuosituksen. Viimeisimmästä MPR-rokotteesta aikaa oli ehtinyt kulua diagnoosin saamiseen 1–6-vuotiaista 2.30 (1.59) vuotta matalamman intensiteettiryhmän potilailla ja 1.83 (1.72) vuotta korkeamman intensiteettiryhmän potilailla ja 2 MPR-rokotetta saaneilla vastaavat luvut olivat 5.90 (3.54) vuotta ja 4 (3.35) vuotta. Erot eivät olleet tilastisesti merkittäviä.

Taulukko 3. Sikotauti-, tuhkarokko- ja vihurirokko- vasteiden vertailu hoidon intensiteettiryhmien välillä.

	n/N (%)	Hoidon intensiteetti matala n/N (%)	Hoidon intensiteetti korkea n/N (%)	p
1–6-vuotiaat				
Sikotauti negatiivinen	4/25 (16)	2/19 (11)	2/6 (33)	0.23 **)
Tuhkarokko negatiivinen	2/ 26 (8)	2/20 (10)	0/6	ES
Vihurirokko negatiivinen	7/25 (28)	5/19 (26)	2/6 (33)	1.0 **)
MPR-uusintarokotus-suosituksen saaneet	1/26 (4)	1/19 (5)	0/6	ES
Kulunut aika viimeisimmästä MPR-rokotteesta diagnoosihetkeen, keskiarvo (keskihajonta)	26	2.30(1.59)	1.83 (1.72)	0.54***)

	n/N (%)	Hoidon intensiteetti matala n/N (%)	Hoidon intensiteetti korkea n/N (%)	p
Matala kokonais-IgG-taso n. 4kk* hoidon päättymisestä	2/28 (7)	0/21	2/7(29)	0.06**)
2 MPR-rokotusta saaneet				
Sikotauti negatiivinen	1/18(6)	0/9	1/9 (11)	ES
Tuhkarokko negatiivinen	1/19 (5)	0/10	1/9 (11)	ES
Vihurirokko negatiivinen	1/18(6)	1/9(11)	0/9	ES
MPR-uusintarokotus-suosituksen saaneet	1/19(5)	0/10	1/9 (11)	ES
Kulunut aika viimeisimmästä MPR-rokotteesta diagnoosihetkeen, keskiarvo (keskihajonta)	19	5.90 (3.54)	4.0(3.35)	0.25***)
Matala kokonais-IgG-taso n. 4kk* hoidon päättymisestä	4/19(21)	3/10(30)	1/9(11)	0.58**)

Rivit 1–6: 1–6-vuotiaat lapset, jotka olivat saaneet ainakin yhden MPR-rokotteen.

Rivit 7–12: Minkä tahansa ikäiset lapset, jotka olivat saaneet 2 MPR-rokotetta.

ES = Ei sovellettavissa.

*) Kokonais-IgG-tasot on mitattu 3–6 kuukautta kemoterapiahoitojen päättymisestä.

***) Fisherin tarka testi

***) T-Testi

Taulukossa 4 potilaat on jaettu ryhmiin sen mukaan, oliko heillä positiivinen vai negatiivinen rokotevaste taudinaiheuttajaa kohtaan. Rokotevasteet on mitattu n. 4 kuukautta (3–7 kuukautta) kemoterapiahoitojen päättymisestä. Viimeisimmästä DTaP- tai MPR-rokotuksesta kulunut aika diagnoosihetkeen on ilmoitettu jokaisessa positiivisen ja negatiivisen rokotevasteen ryhmässä. Rokotevasteiden positiivisia ja negatiivisia ryhmiä on verrattu keskenään. Statistisesti merkittäviä eroja ei ollut.

Taulukko 4. Kulunut aika viimeisimmästä DTaP- tai MPR-rokotuksesta diagnoosihetkeen rokotevastetasojen mukaan.

	N	Kulunut aika viimeisimmästä rokotteesta (keskiarvo)	Keskihajonta	p
Jäykkäkouristus positiivinen	35	2.77	3.12	0.36
Jäykkäkouristus negatiivinen	13	1.92	1.8	
Hinkuyskä positiivinen	5	4.20	2.86	0.07
Hinkuyskä negatiivinen	31	2.10	2.27	
Kurkkumätä positiivinen	17	2.18	1.94	0.21
Kurkkumätä negatiivinen	17	3.41	3.45	
Sikotauti positiivinen	17	5.06	3.50	ES
Sikotauti negatiivinen	1	1.0		
Tuhkarokko positiivinen	18	5.11	3.56	ES
Tuhkarokko negatiivinen	1	3.00		
Vihurirokko positiivinen	17	5.00	3.55	ES
Vihurirokko negatiivinen	1	2.00		

Mukana ovat kaikki ne lapset, jotka olivat saaneet vähintään 3 DTaP- tai 2 MPR- rokotetta. T-testi tehty positiivisten ja negatiivisten vasta-ainetasojen välillä.

ES = Ei sovellettavissa.

5 Päätelmät

Tässä tutkimuksessa noin neljä kuukautta kemoterapiahoitojen jälkeen mitatut rokotevasteet olivat negatiiviset kolme DTaP-rokotetta saaneilla jäykkäkouristuksen, hinkuyskän ja kurkkumädän osalta 27 %:lla, 86 %:lla ja 50 %:lla potilaista. Sikotaudin, tuhkarokon ja vihurirokon osalta vastaavat luvut olivat 1–6-vuotiaiden analyysiryhmästä 16 %, 8 % ja 28 % ja minkä tahansa ikäisten kaksi MPR-rokotetta saaneiden analyysiryhmästä 6 %, 5 % ja 6 %. Jälkimmäisessä analyysiryhmässä siis n. 95 % potilaista säilytti rokotevasteensa MPR-tauteja kohtaan. Ero edellä mainittujen MPR-analyysiryhmien välillä saattaa selittyä saatujen rokotteiden lukumäärän lisäksi näiden potilasryhmien ikäerolla ^{1,4,5,10}. Merkittävää yhteyttä ei löytynyt viimeisimmästä saadusta rokotteesta diagnoosihetkeen kuluneen ajan ja negatiivisten tai positiivisten rokotevasteiden välillä, kun analysoitiin vähintään kolme DTaP- tai kaksi MPR-rokotetta saaneita lapsia.

Tulokset kemoterapian jälkeisistä rokotevasteista ovat samansuuntaisia kirjallisuudessa esitetyn tiedon kanssa. Kirjallisuudessa tutkimusten metodologiset erot vaikuttavat kuitenkin siihen, että tutkimustulokset ovat olleet hyvin varioivia. Van Tilburgin ym. systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa rokotevasteet olivat suojaavalla tasolla ALL-potilailla kemoterapiahoitojen jälkeen 17–98 %:lla kurkkumätää, 27–82 %:lla hinkuyskää, 20–98 %:lla jäykkäkouristusta, 29–92 %:lla sikotautia, 29–60 %:lla tuhkarokkoa ja 72–92 %:lla vihurirokkoa kohtaan ¹⁴. Vastaavanlaisia tuloksia on saatu myös muissa tutkimuksissa ^{10,12}. Verrattuna edellä mainittuihin tutkimuksiin, tässä tutkimuksessa tuhkarokkovasteet jäivät suuremmalle osalle potilaista suojaavalle tasolle (92–95 %) ja hinkuyskävasteet jäivät pienemmälle osalle potilaista suojaavalle tasolle (14 %). Toisaalta on tiedossa, että hinkuyskävasteet hiipuvat suhteellisen nopeasti myös terveilläkin lapsilla ²².

Toisin kuin useissa muissa tutkimuksissa ^{1,4,8}, tässä tutkimuksessa ei havaittu statistisesti merkittävää eroa rokotevastetasoissa korkeamman ja matalamman hoidon intensiteettiryhmän välillä. On kuitenkin muitakin tutkimuksia joissa hoidon intensiteettiryhmien välillä ei havaittu eroja rokotevasteissa ⁶. Joissain tutkimuksista, joissa ollaan tutkittu rokotevasteita useita eri taudinaiheuttajia kohtaan, on havaittu yhteys vain yksittäisiltä taudinaiheuttajilta suojaavien rokotevasteiden ja hoidon intensiteettiryhmien välillä ⁴.

Koko tutkimuksen potilaista 13/52 (27 %) sai uusintarokotussuosituksen. Tutkimuksen potilailla rokotevasteet säilyivät paremmin MPR-tauteja kohtaan kuin DTaP-tauteja kohtaan

ja uusintarokotuksista potilaille suositeltiin eniten DTaP-rokotetta. 11 potilasta sai suosituksen ottaa DTaP-rokotuksen, 1 MPR-rokotuksen ja 1 potilas sai suosituksen ottaa sekä MPR- että DTaP-rokotuksen. Negatiivinen jäykkäkouristusvaste oli 13/48 (27 %) potilaalla. Kyseinen määrä on sama kuin uusintarokotussuosituksen saaneiden potilaiden. Jäykkäkouristus-uusintarokotesuositus annetaan käytännössä matalalla kynnyksellä, jos jäykkäkouristusvasteen on tulkittu olevan suojaamattomalla tasolla. Joidenkin tutkimuksien mukaan jäykkäkouristusvasteen on havaittu kärsivän tutkituista vasteista vähiten kemoterapiahoitojen seurauksena ^{2,5,6}.

Eräs tämän tutkimuksen heikkouksista on se, ettei rokotevasteita oltu mitattu ennen kemoterapiahoitojen alkamista ja vasteiden menetys on riskissä yliarvioitua ^{4,14}. Yleisesti rokotesuojaa pidetään lasten joukossa kattavana, mutta useissa tutkimuksissa on havaittu rokotevasteiden olevan ennen kemoterapiahoitoja pienempi anamnestista ideaalia ^{2,4}. Lisäksi tässä tutkimuksessa ei otettu huomioon kemoterapiahoitojen kestoja. Kirjallisuudessa on kuitenkin havaintoja siitä, ettei hoitojen kesto näyttäisi suoraan vaikuttavan immunologisen järjestelmän toipumiseen ¹³. Lisäksi rokotevasteiden tutkimista haastaa se, että rokotevasteiden raja-arvot ovat usein sopimuskysymys, ja ne vaihtelevatkin tutkimuksittain. Esimerkiksi tuhkarokkovasteiden raja-arvosta ei ole olemassa vahvaa tieteellistä näyttöä ²³. Universaaleja standardeja rokotevasteiden mittaamisen tai uusintarokotuskäytäntöjen suhteen ei ole ⁷.

Tutkimuksen rokotustiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä, josta ei aina löytynyt yksiselitteistä informaatiota saatujen rokotteiden lukumäärästä. Tällöin normaalisti rokotetuilla lapsilla luku pääteltiin potilaan iän ja Suomen kansallisen rokotusohjelman aikataulun mukaan. Samankaltaisia tiedonkeruun ongelmia esiintyy yleisesti retrospektiivisissä tutkimusasetelmissä.

Olemassa olleen kirjallisuuden vertailu tämän tutkimuksen tulosten kanssa oli haasteellista varioivien tutkimusasetelmien ja aineistojen vuoksi. Samankaltaisia haasteita kartoittavaa katsausta tehdessään totesivat myös Guilcher ym. (2021), kun katsaukseen mukaan otettujen tutkimusten laatu ja koko vaihtelivat ja tuloksien havaittiin olevan ristiriitaisia ⁷. Myös Van Tilburg ym. kokivat samankaltaisia haasteita systemaattista kirjallisuuskatsausta (2006) tehdessään ¹⁴. Aiheesta tehtyjen tutkimusten vertailua haastaa myös se, että suuri osa tutkimuksesta on keskittynyt ALL-potilaisiin ⁷. ALL jo itsessään häiritsee lymfosyyttien kypsymistä, ja ALL-hoidot ovat tyypillisesti pidempiä ja erilaisempia kuin muiden

maligniteettien hoidot. Tämän vuoksi ALL-potilasryhmän vertailu muita syöpiä, kuten solideja tuumoreita, sairastavien potilasryhmien kanssa on haastavaa.

Tämän tutkimuksen vahvuutena on se, että aineisto on peräisin kliinisestä potilastyöstä. Aineistossa on edustettuna monenlaisia potilaita ja potilaat on jaettu ryhmiin ITR3 -luokituksen mukaisesti. Näin tutkimus pystyy tarjoamaan mahdollisimman todenmukaista tietoa kemoterapiahoitojen jälkeisistä vasta-ainetasoista potilasryhmiä vertaillen.

Tässä tutkimuksessa uusintarokotussuosituksen saaneiden potilaiden määrään vaikutti huomattavasti rokotevasteiden rutiininomainen mittaus noin neljän kuukauden kuluttua kemoterapiahoitojen päättymisestä. Jos rokotevasteet olivat suojaavalla tasolla, niin uusintarokotusta ei arvioitu välttämättömäksi. 27 % aineiston potilaista sai uusintarokotussuosituksen ja luku vastaa niiden potilaiden määrää, joilla oli negatiiviset jäykkäkouristusvasteet. Uusintarokotuksista DTaP-rokotetta suositeltiin useammin kuin MPR-rokotetta. Tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voida antaa suosituksia sen suhteen, tulisiko jonkin tietyn ryhmän potilaat säännönmukaisesti uusintarokottaa. Tutkimuksessa noin 95 %:lla kaksi MPR-rokotusta saaneista minkä tahansa ikäisistä potilaista rokotevasteet tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan säilyivät suojaavalla tasolla. Kun otetaan huomioon, että rokotuskattavuus on Suomessa hyvä ja rokotteilla torjuttavissa olevat tartuntatautiepidemiat ovat Suomessa harvinaisia ^{15,21}, voidaan todeta, että MPR-uusintarokotusten antaminen vasta 12–24 kuukautta kemoterapiahoitojen päättymisen jälkeen on hyvin todennäköisesti turvallista.

6 Lähteet

1. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(11):727-734. doi:10.1097/00043426-200411000-00008
2. Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, Lakomek M, Krone B. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):851-857. doi:10.1080/00365540310016600
3. van Tilburg CM, van Gent R, Bierings MB, et al. Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up. *Br J Haematol*. 2011;152(2):201-210. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08478.x
4. Bochennek K, Allwinn R, Langer R, et al. Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer. *Vaccine*. 2014;32(27):3357-3361. doi:10.1016/j.vaccine.2014.04.042
5. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer*. 2004;101(3):635-641. doi:10.1002/cncr.20384
6. Koskenvuo M, Ekman I, Saha E, et al. Immunological Reconstitution in Children After Completing Conventional Chemotherapy of Acute Lymphoblastic Leukemia is Marked by Impaired B-cell Compartment. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1653-1656. doi:10.1002/pbc.26047
7. Guilcher GMT, Rivard L, Huang JT, et al. Immune function in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(4):284-294. doi:10.1016/S2352-4642(20)30312-6
8. Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):461-468. doi:10.1002/pbc.20255
9. Kovacs GT, Barany O, Schlick B, et al. Late Immune Recovery in Children Treated for Malignant Diseases. *Pathol Oncol Res*. 2008;14(4):391-397. doi:10.1007/s12253-008-9073-5
10. Fouda AE, Kandil SM, Boujettif F, Salama YS, Faye NY. Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination. *Hematology*. 2018;23(9):590-595. doi:10.1080/10245332.2018.1460035
11. Toret E, Yel SE, Suman M, et al. Immunization status and re-immunization of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):1132-1135. doi:10.1080/21645515.2020.1802975

12. Onorateli M, Botana C, Peralta L, et al. Humoral immunity to tetanus, measles and rubella in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):549-552. doi:10.5546/aap.2016.eng.549
13. Kosmidis S, Baka M, Bouhoutsou D, et al. Longitudinal assessment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):528-532. doi:10.1002/pbc.21327
14. van Tilburg CM, Sanders EAM, Rovers MM, Wolfs TFW, Bierings MB. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*. 2006;20(10):1717-1722. doi:10.1038/sj.leu.2404326
15. Kontio M, Palmu AA, Syrjänen RK, et al. Similar Antibody Levels in 3-Year-Old Children Vaccinated Against Measles, Mumps, and Rubella at the Age of 12 Months or 18 Months. *J Infect Dis*. 2016;213(12):2005-2013. doi:10.1093/infdis/jiw058
16. Survivorship Guidelines. Accessed March 8, 2023. <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/survivorshipguidelines>
17. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e188-e199. doi:10.1016/S1473-3099(18)30601-7
18. Lasten rokotuskattavuus - THL. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Accessed February 26, 2023. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/tietoa-rokotuksista/kansallinen-rokotusohjelma/rokotuskattavuus/lasten-rokotuskattavuus>
19. Kazak AE, Hocking MC, Ittenbach RF, et al. A revision of the intensity of treatment rating scale: Classifying the intensity of pediatric cancer treatment: Intensity of Treatment Rating Scale. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):96-99. doi:10.1002/pbc.23320
20. Rokotusohjelma lapsille ja aikuisille - THL. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Accessed March 9, 2023. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/tietoa-rokotuksista/kansallinen-rokotusohjelma/rokotusohjelma-lapsille-ja-aikuisille>
21. MPR eli tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokote - THL. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Accessed March 9, 2023. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/rokotteet-a-o/mpr-eli-tuhkarokko-sikotauti-ja-vihuriokkorokote>
22. Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Vuononvirta J, Peltola V, Mertsola J, He Q. Lack of association between mannose binding lectin and antibody responses after acellular pertussis vaccinations. *PLoS One*. 2014;9(2):e88919. doi:10.1371/journal.pone.0088919
23. Bolotin S, Hughes SL, Gul N, et al. What Is the Evidence to Support a Correlate of Protection for Measles? A Systematic Review. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1576-1583. doi:10.1093/infdis/jiz380