

Ruokasiedätys – uusi ajattelutapa ja hoito ruoka-aineallergioihin

Ruoka-aineallergiassa toleranssi spesifisille ruoka-aineantigeeneille on puutteellinen. Vaikka useimmat pikkulapset toipuvat ruoka-aineallergiasta ensimmäisten elinvuosien aikana, tauti jatkuu vähintään viidenneksellä kouluikänsä. Ainoa hoitovaihtoehto on ollut allergeenien välttäminen. Se on kuitenkin vaikeaa ja heikentää elämänlaatua. Uusissa tutkimuksissa on pystytty parantamaan ruoka-aineallergiaa sairastavien lasten sietokykyä suun kautta annettavalla siedätyshoidolla, joka toteutetaan hitaasti suurenevin annoksina. Ehdotamme hoidolle suomenkielistä nimeä ruokasiedätys. Tutkimuksissa on saatu aikaiseksi 80 %:lla hoidetuista joko täydellinen ruoka-aineen sietokyky tai ainakin osittainen sietokyvyn lisääntyminen. Hoitojen optimaalisessa kestossa ja yksityiskohdissa on vielä selviteltävää, mutta kliiniset tulokset vaikuttavilta lupaavilta ja immunologiset muutokset ruokasiedätyksen jälkeen näyttävät samanlaisilta kuin muilla siedätyshoidoilla. Ruokasiedätys ei ole valmis rutiinimaiseksi hoidoksi, mutta osavissa käsissä lastenallergologisissa hoitoyksiköissä sen suosio kasvaa.

Suurin osa varhaista ruoka-aineallergiaa sairastavista lapsista toipuu ensimmäisten elinvuosien aikana, kun heille kehittyy sietokyky ravinnon valkuaisille. Maidolle allergisista lapsista noin 70 % on toipunut neljään ikävuoteen mennessä (Saarinen ym. 2005). Osalla nimenomaan IgE-välitteisesti herkistyneistä lapsista tauti kuitenkin jatkuu kouluikänsä asti, ja monilla esiintyy yleistyneitä, pahimmillaan henkeä uhkaavia allergisia reaktioita eli anafylaksioita. Kouluikässä luonnollinen toipuminen ja toleranssin kehittyminen myös hidastuu huomattavasti.

Näihin päiviin saakka on ajateltu, että paras tapa hoitaa ruoka-aineallergioita on täydellinen allergeenien välttäminen. Siedätystä maildolle kokeiltiin Allergiasairaalassa jo 60-luvulla, mutta aika ei ollut kypsä hoidon juurtumiselle. Nyt allergologiassa lainalaisuudet ovat muuttumassa ja siedätys on noussut esiin mahdollisena hoitomuotona myös ruoka-aineallergioissa. Ensimmäinen selkeällä tutkimusohjelmalla ja isommalla potilasjoukolla tehty kliininen tutkimus aiheesta julkaistiin vasta vuonna 2004. Sen jälkeen on julkaistu useita kontrolloituja tutkimuksia, joissa on voitu parantaa ruoka-aineallergiaa sairastavien lasten sietokykyä suun kautta annettavalla siedätyshoidolla, joka toteutetaan hitaasti suurenevin annoksina. Ehdotamme tälle hoidolle suomen kielessä nimitystä ruokasiedätys (engl. SOTI = specific oral tolerance induction).

Ruoka-ainetoleranssin kehittyminen

Vieraan materiaalin tunkeutuminen elimistöön synnyttää immuunivasteen, jonka luonne määräytyy antigeenin perusteella. Mikäli kyseessä on potentiaalisesti elimistölle vahingollinen rakenne kuten patogeeni, se tuhotaan. Sen sijaan elimistölle tarpeellisen tai vaarattoman antigeenin (esimerkiksi ravinnon proteiinit ja suoliston normaalifloora) pääsy elimistöön tai oleskelu limakalvorakenteilla sallitaan. Tällaista immuunijärjestelmän reagoimattomuutta tunnistetulle antigeenille kutsutaan toleranssiksi. Antigeenikontaktin tapahtuessa ruoansulatuskanavan limakalvojen välityksellä on kyseessä oraalinen toleranssi.

Antigeenien käsittely suolistossa. Ruoansulatuskanavan limakalvo on jatkuvassa vuorovaikutuksessa ympäristön antigeenien kanssa. Kontaktit limakalvon immuunipuolustuksen

ja antigeenien välillä alkavat syntymän jälkeisellä normaaliflooran kolonisaatiolla sekä äidinmaidon ja siinä olevien vieraiden ravintoaineiden kulkeutumisella ruoansulatuskanavaan. Ruokavalion laajentuessa antigeenien määrä moninkertaistuu. Ajatellaan, että suoliston immuunijärjestelmä oppii spesifisesti tunnistamaan kunkin ruoka-aineantigeenin ja toistuvien kontaktien myötä estämään immuunivasteen etenemisen. Suolen sisäseinää verhoava yksikerroksinen epiteelisolukko, jonka alla sijaitsevat immuunipuolustuksen solut ja rakenteet (Wershil ja Furuta 2008). Antigeenin luonteen ja vallitsevan sytokiiniympäristön mukaan käynnistyy hyökkäävä immuunivaste tai syntyy toleranssi. Nykäsityksen mukaan syntyneitä toleranssia pidetään aktiivisesti yllä ja reaktiiviset T-lymfosyytit tuhoutuvat tai muuttuvat reagoimattomiksi kohdeantigeenilleen (anergia). Immuunivasteen ja toleranssin säätelystä näytävät ensisijaisesti vastaavan siihen tehtävään erilaistuneet säätelijä-T-lymfosyytit (KUVA 1) (Tsuji ja Kosaka 2008).

Toleranssi vai allergia. Ruoka-aineallergiassa toleranssia spesifisille ruoka-aineantigeeneille ei kehity, toleranssi kehittyy puutteellisesti tai se häviää. Syytä tähän ei tunneta. Suolen limakalvon dendriittisolujen toiminta vaikuttaa merkittävästi siihen, syntyykö antigeenille toleranssi vai tapahtuuko herkistyminen (Vickery ym. 2011). Tämä saattaa liittyä dendriittisolujen kykyyn indusoida FOXP3-positiivisten säätelijä-T-lymfosyyttien erilaistumista vatsapaidan imusolmukkeissa. Poikkeavuudet säätelijä-T-lymfosyyttien määrässä ja toiminnassa näyttävät myös mahdollisilta ruoka-aineallergiassa. Todennäköisyys spontaanin kliinisen toleranssin kehittymiselle on yksilöllinen ja riippuu antigeenista. Spontaanin toleranssin kehittymiseen on raportoitu liittyvän maidolle allergisilla lapsilla perifeerisen veren säätelijä-T-lymfosyyttien (Karlsson ym. 2004, Shreffler ym. 2009) sekä epitooppispesifisten IgG4-vasta-aineiden määrän lisääntyminen (Savilahti ym. 2010). Ruoka-aineallergian spontaanin paranemisen tarkka immunologinen mekanismi on kuitenkin tuntematon.

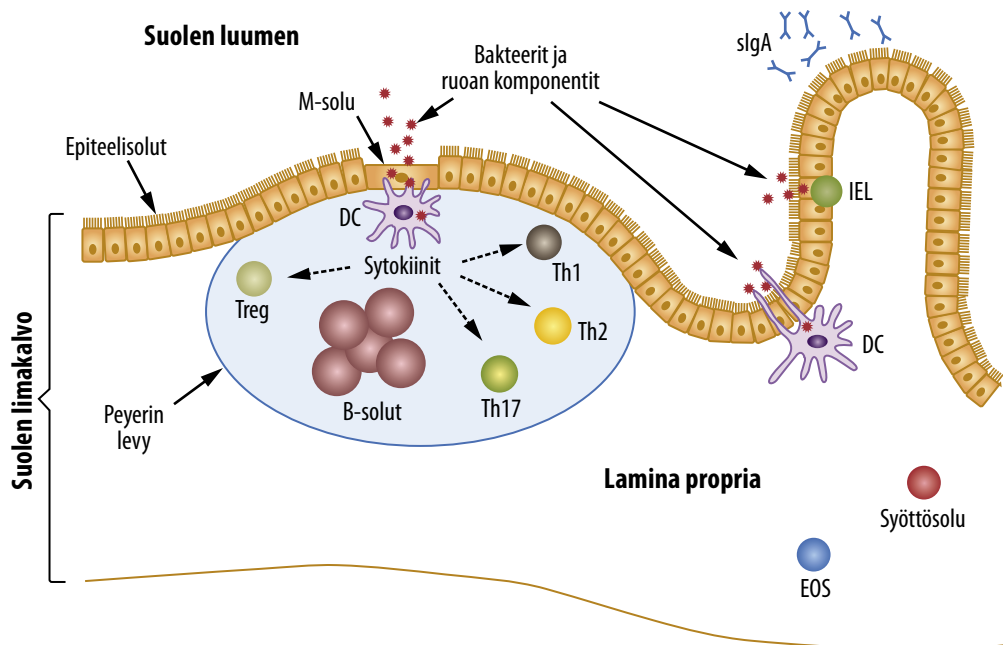
Ruokasiedätyksen immunologiset mekanismit

Spesifisellä oraalisella ruokasiedätyshoidolla pyritään lisäämään sietokykyä oireita aiheuttavalle antigeenille ja indusoimaan toleranssi. Siedätyshoidon vaikutusmekanismi tunnetaan huonosti ja valtaosa immunologisia tapahtumia selvittävistä tutkimuksista on tehty eläimälle ja pistossiedätyshoitoa siitepölyallergian vuoksi saavilla potilailla (Akdis ja Akdis 2011). Siedätyshoidon alussa syöttösolujen ja basofiilien degranulaatio vähenee. Allergeenispesifisten säätelijä-T-solujen muodostuminen indusoituu, ja tätä seuraa allergeenispesifisten efektori-T-solujen suppressio (anergia ja deletio). Siedätyshoidon alussa allergeenispesifiset IgE-vasta-aineet lisääntyvät, mutta loppuvaiheessa niiden määrä alkaa vähentyä. Allergeenispesifisten IgG4-vasta-aineiden on puolestaan havaittu lisääntyvän siedätyshoidon aikana (KUVA 2).

Käytännön toteutus

Ruokasiedätyksessä aloitetaan annoksilla, jotka ovat pienempiä kuin vähäisimmät oireita aiheuttavat proteiininmäärät. Esimerkiksi maitosiedätyksessä ensimmäiset annokset sisältävät vain satoja mikrogrammoja maitovalkuuaista (maito laimennetaan veteen ja tästä otetaan tietty määrä tippoja), vaikka avoimissa altistuksissa oireita havaitaan yleensä vasta milligrammojen tasolla herkilläkin potilailla. Annosta suurennetaan viikoittain, ja useimmat siedätysohjelmat ovat pituudeltaan 4–6 kuukautta. Lopullisen annoksen tavoite on suhteutettu ruoan käytön kannalta järkevään määrään, esimerkiksi lasiin maitoa (KUVA 2). Suomessa emme ole käyttäneet pikasiedätystä, joka toteutetaan hoidon alkuvaiheessa annosta nostettaessa sairaalassa ja joka aiheuttaa usein vakaviakin reaktioita.

Kiinteillä ruoilla annostelu on rakennettu vastaavasti tunnettujen oireita aiheuttavien proteiinipitoisuuksien pohjalta, ja itse siedätyksessä käytettävä valmiste on vaihdellut tutkimuksesta toiseen. TAULUKOSSA on esitetty yksityiskohtainen kooste julkaistuista tutkimuksista.



KUVA 1. Peyerin levyt, intraepiteeliaaliset lymfositit (IEL), lamina proprian syöttösolut ja eosinofiilit, sekretorinen IgA sekä vatsapaidan imusolmukkeet muodostavat yhdessä suolen immuunijärjestelmän (GALT, gut-associated lymphoid tissue). Peyerin levyt ovat suolen limakalvossa sijaitsevia imukudosrakenteita, jotka koostuvat suuresta B-solufollikkelista, follikkelien välisestä T-solualueesta sekä lukuisista alueiden välissä sijaitsevista dendriittisoluista (DC). Niiden pintaa verhoaa yksikerroksinen epiteeli (FAE, follicle associated epithelium). Antigeenit siirtyvät suolen

sisältä M-solujen (microfold cells) kautta Peyerin levyyn dendriittisolujen prosessoitavaksi. Antigeeni esitellään T-lymfosyyteille, ja syntyvä sytokiinivaste määrää T-lymfosyyttien erilaistumisen joko säätelijä- (Treg) tai efektorilymfosyyteiksi (Th1, Th2, Th17). Dendriittisolut voivat ulokkeillaan poimia antigeenin myös suoraan suolen lumenista. Tämän jälkeen ne kulkeutuvat vatsapaidan imusolmukkeisiin antigeenin esittelyä varten. Epiteelisolut voivat myös suoraan toimia antigeenia epiteelinsisäisille lymfosyyteille esittelevinä soluina (IEL).

Maitosiedätys

Vuonna 2004 julkaistiin ensimmäinen laaja maitosiedätystutkimus (Meglio ym. 2004). Sen aineisto koostui altistuspositiivisista kouluikäisistä maitoallergikkolapsista, joilla oli IgE-vaste maidolle sekä allergista nuhaa ja astmaa. Sairaalassa potilaille annettiin yksi tippa suhteessa 1:25 veteen laimennettua maitoa suun kautta. Tämän jälkeen annostelua jatkettiin päivittäin kotona annosta säännöllisesti kasvattaen niin että puolen vuoden kuluttua se oli 2 dl. Lapset saivat antihistamiinia, jonka käyttö lopetettiin, kun ylläpitoannos oli saavutettu. Siedätyshoito onnistui 15 lapsella 21:stä (71 %:lla), ja lisäksi kolme lasta sietä 0,5–1 dl maitoa. Kolmella lapsella siedätys ei onnistunut, sillä he saivat haittavaikutuksia jo pienistä

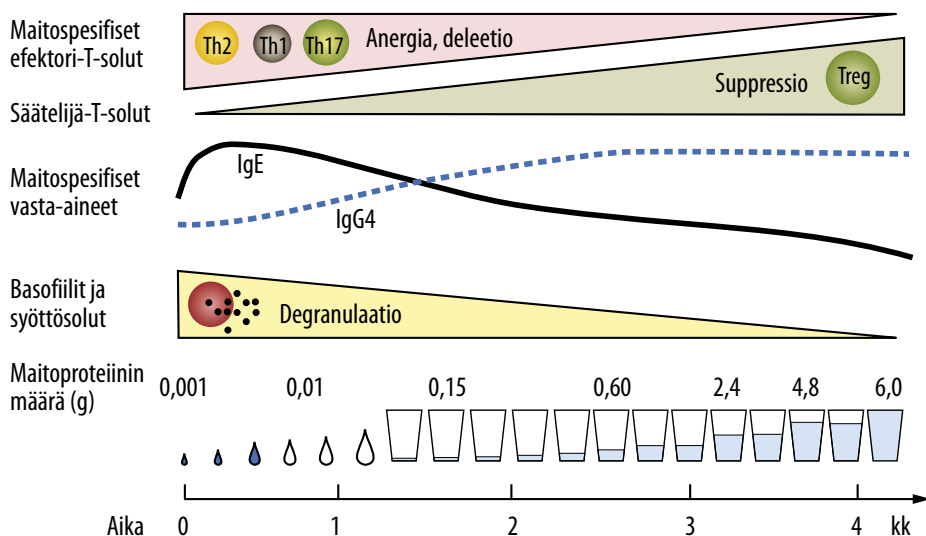
maitomääristä. Perheet olivat tyytyväisiä hoitoon, koska vahinkoaltistusten pelko ja stressi vähenivät ja vakavien reaktioiden riski pieneni. Tutkimuksessa ei ollut verrokiryhmää.

Satunnaistettuja ja kontrolloituja maitosiedätystutkimuksia on julkaistu kolme. Maitosiedätyksen tehoa verrattuna välttämisruokavalioon tutkittiin 1–13-vuotiailla maidolle tai kananmunalle allergisilla lapsilla (Staden ym. 2007). Kahden vuoden siedätyshoidon jälkeen kummassakin ryhmässä kolmasosalla lapsista oli normaali ruoka-aineen sieto. Kolmasosa oli edelleen allergisia tai hoito ei ollut heidän tapauksessaan onnistunut. Lisäksi kolmannes siedätyshoidon lapsista sietä maitoa tai kananmunaa käyttämällä kyseistä ruoka-ainetta jatkuvasti. Potilaille esiintyi haittavaikutuksia, eniten ihottuman pahenemista ja

TAULUKKO. Keskeiset kliiniset ruokasiedätystutkimukset.

Viite	n	Ikä (v)	Tutkimus	Ruoka-aine	Seuranta (kk)	Oirekynnys (g) ennen*	Oirekynnys (g) jälkeen	Max sieto-kyky (%)
Meglio 2004	21	5–10	avoin	Maito	7	0,0005–1,5	1,2–6	71
Meglio 2008	21		avoin	Maito	48–60	1,2–6	1,2–6	65
Staden 2007	25 + 20	0,6–12,9	RCT, avoin	Maito, muna	9	0,01–3,3	8	48
Longo 2008	30 + 30	5–17	RCT, avoin	Maito	12	<0,02	4,7	36
Skipak 2008	12 + 7	6–17	RCT, 2-sokko	Maito	3	0,04	5,1	100
Narisety 2009	13		avoin	Maito	3–17	0,5–4	1–16	100
Pajno 2010	15 + 15	4–13	RCT, 1-sokko	maito	4,5	0,06	6	67
Patriarca 2003	42	3–16	avoin	Maito, kananmuna, kala, vehnä	18	0,6	3,9	86
Buchanan 2007	7	1–7	avoin	kananmuna	24	<0,02	10	29
Staden 2008	9	3–14	avoin, 1-sokko		–	0,003–4,5	0,18–4	67
Itoh 2010	6	7–12	avoin	Kananmuna		0,15	60	100
Jones 2009, Hofmann 2009	39	1–9	avoin	Maapähkinä	36	0,001–0,05	3,9	93
Clark 2009	4		avoin	Maapähkinä	1,5	0,005–0,5	2,4	100
Blumchen 2010	23	3–14	avoin	Maapähkinä	2	0,19	1	
Enrique 2005	12 + 13		RCT, 2-sokko	Hasselpähkinä	2–3	2,29	11,56	50
Nucera 2005	1	7	avoin	Vehnä		0,0006	5	100

* 100 ml maitoa = 3 g maitoproteiinia, 1 kananmuna = 6,4 g kananmunaproteiinia, 1 maapähkinä = 300 mg



KUVA 2. Spesifisen maitosiedätyshoidon toteutus ja sen vaikutukset immuunijärjestelmän toimintaan.

urtikariaa mutta myös suoli- ja hengitysoireita. Haittavaikutukset ilmenivät herkemmin rasituksen, infektioiden ja siitepölyaltistuksen yhteydessä ja silloin, kun annokset oli otettu epäsäännöllisesti.

Vaikeasti allergisten hoito. Longo ym. (2008) selvittivät maitosiedätyksen tehoa tutkimuksessa, jonka aineistoon kuului 30 vaikeaa maitoallergiaa sairastavaa lasta (maito-IgE > 85 kU/l). Kymmenen päivän alkuvaiheen aikana annosta kasvatettiin vähitellen. Lapset olivat tämän ajan sairaalassa mahdollisten haittavaikutusten ensihoitovalmiuden vuoksi. Annoksen suurentamista jatkettiin kotona 20 ml:sta eteenpäin. Siedätyshoito oli tehokasta seurantaryhmään (n = 30, maitoeli-minaatiota jatkettiin) verrattuna: 36 % lapsista saavutti täydellisen sietokyvyn ja lisäksi 54 % osittaisen sietokyvyn. Kolmella lapsella siedätyks ei onnistunut. Haittavaikutuksia esiintyi paljon. Tavallisimpia niistä olivat suun kutina ja suun ympärysturkaria, mutta myös mahakipua, laryngo- ja bronkospasmeja esiintyi. Sairaalassa tapahtuvan alkuvaiheen aikana jouduttiin antamaan usealle lapselle adrenaliinia (4 lihakseen, 18 inhalaationa). Kotona jatkuvassa hoidossa kahdelle lapselle kehittyi akuuttia hoitoa vaativia oireita, ja toinen heistä sai adrenaliinia poliklinikalla.

Ensimmäinen kaksoissokkoutettu maitosiedätystutkimus tehtiin 20 kouluikäiselle lapselle (Skripak ym. 2008). Oirekynnys ennen siedätystä oli 1,3 ml maitoa ja siedätyksen jälkeen aktiiviryhmässä 160 ml. Lumeryhmässä sietokyky ei parantunut. Haittavaikutuksia koki 45 % hoitoa saaneista ja 11 % lumeryhmäläisistä. Kaksi lasta tarvitsi kotona adrenaliinia. Toleranssin pysyvyyttä eli sitä, onko saavutettu sietokyky pysyvä päivittäisestä annostelusta riippumatta, ei arvioitu uudella välttämismvaiheella.

Kahdesta kohortista on tehty pidempiaikainen seuranta. Kummassakin todettiin siedätyshoidon tehon säilyvän erinomaisesti 2–5 vuoden ajan, kun säännöllistä maitotuotteiden käyttöä jatkettiin (Meglio ym. 2008, Narisety ym. 2009).

Pähkinäsiedätyks

Maapähkinä on maailmanlaajuisesti yksi tärkeimmistä ruoka-allergeeneista. Maapähkinäallergian kehittyminen ei jakaannu tasaisesti kulutuksen mukaan: esimerkiksi Kiinassa ja Yhdysvalloissa maapähkinöitä syödään yhtä paljon, mutta maapähkinäallergia on Yhdysvalloissa huomattavasti yleisempää (Sicherer ja Sampson 2009). Tämän eron taustalla on

YDINASIAT

- » Ruoka-aineallergiaa sairastavien lasten sietokykyä voidaan parantaa suun kautta annettavalla siedätyshoidolla, joka toteutetaan hitaasti suurenevin annoksin.
- » Ruokasiedätyks on oikein toteutettuna tehokas ja turvallinen hoitomuoto ainakin maitoallergiassa, ja sitä tutkitaan aktiivisesti myös vehnä-, maapähkinä- ja kananmuna-allergiassa.
- » Immunologiset vaikutukset näyttävät samankaltaisilta kuin muissakin siedätyshoidoissa, mutta erot spontaanisti kehittyvään toleranssiin ovat vielä osittain selvittämättä.
- » Tietoa oikeasta annostelusta stressitilanteissa tai hoidon pitkäaikaisvaikutuksista on niukasti.
- » Toistaiseksi hoitoa on toteutettu vain kliinisissä tutkimuksissa allergologisissa yksiköissä, mutta maitosiedätyksen käyttöä ollaan vähitellen laajentamassa.

useita tekijöitä, kuten maapähkinän käsitteilytapa (mm. paahtaminen, keittäminen, paisuttaminen) tai perimän ja ympäristötekijöiden vaikutus väestön immuunivasteeseen. Maapähkinäallergiaa on yritetty hoitaa pistossiedätyksenä (Nelson ym. 1997), mutta ongelmana olivat runsaat haittavaikutukset anafylaksiaa myöten.

Pähkinäallergian siedätyshoito on aktiivisen tutkimuksen kohteena. Kahdellakymmenelläkymmenellä (12 oli aktiivihoitoryhmässä ja loput lumeryhmässä) aikuispotilaalla tehdyssä espanjalaistutkimuksessa saatiin hasselpähkinäallergikoilla lisättyä oireita aiheuttavan hasselpähkinäannoksen koko keskimäärin 2 g:sta 12 g:aan. Lumeryhmässä oireita aiheuttava annos ei oleellisesti muuttunut (Enrique ym. 2005). Siedätyshoito toteutettiin kielenalussiedätyksenä standardoidulla hasselpähkinäauutteella.

Toisessa tutkimuksessa neljälle 9–13-vuotiaalle maapähkinäallergiaa sairastavalle lapselle annettiin maapähkinää jauheena jogurtin

seassa annosta vähitellen suurentaen. Kaikille saatiin aikaan vähintään kymmenen maapähkinän sietokyky, eikä hoidon aikana todettu adrenaliinipistosta vaativia reaktioita (Clark ym. 2009).

Suun kautta tapahtuvan maapähkinäsiedätyksen turvallisuutta tutkittiin 28:n IgE-välitteisestä maa-pähkinäallergiasta kärsivällä 1–16-vuotiaalla lapsella (Hofmann ym. 2009). Vakavimpia reaktioita maapähkinästä saaneet ja vaikeaa astmaa sairastavat suljettiin tutkimuksesta pois. Potilaille annettiin ensimmäisenä päivänä 30 minuutin välein maapähkinän proteiinia yhä suurempina annoksina yhteensä 99 mg. Tämän jälkeen siedätystä jatkettiin saavutetulla annoksella kotona. Annosta kasvatettiin kahden viikon välein sairaalassa kunnes 300 mg:n annos saavutettiin. Aloituspäivänä haittavaikutukset olivat tavalisia (68–79 % sai vatsa- tai hengitystieoireita), samoin muina poliklinikkapäivinä, kun annosta kasvatettiin (46 %). Kotiannostelussa haittavaikutukset olivat selvästi harvinaisempia (yhteensä 3,5 %; lääkitystä vaativia 0,7 %). Kaksi potilasta tarvitsi adrenaliinipistoksen kotiannostelujaksojen aikana. Hoidosta saatiin lupaavia tuloksia: 27 lasta 29:stä (93 %) sieti suunnitellun 3,9 g:n annoksen hoidon jälkeen tehdyssä maapähkinäaltistuksessa. Kahden lapsen altistus keskeytettiin 2,1 g:n annoksen jälkeen, toisen lapsen tapauksessa vanhemman huolestumisen vuoksi ja toisen lievän nokkosihottuman ja oksentamisen vuoksi (Jones ym. 2009). Hoidon myötä potilaiden maapähkinäspesifinen IgE-arvo pieneni ja IgG4-arvo kasvoi. Tutkimuksessa selvitettiin laajasti myös potilaiden immunologisissa merkkiaineissa havaittavia muutoksia hoidon aikana ja sen jälkeen. Näissä havaittiin immunologisen toleranssin kehittyvän kuuden kuukauden kuluessa, jonka jälkeen Th2-reaktiivisuus näytti pienenevän (Jones ym. 2009).

Tuoreessa tutkimuksessa 23:a välittömästi maapähkinäyliherkkyydestä kärsivää, iältään 3–14-vuotiasta lasta hoidettiin suun kautta annettavalla maapähkinällä annoksia vähitellen kasvattaen. Alkuvaiheessa maapähkinää annosteltiin sairaalan poliklinikalla 2–4 kertaa päivässä ja ylläpitovaiheessa kerran päiväs-

sä, jolloin annosta suurennettiin 2–4 viikon välein poliklinikalla (Blumchen ym. 2010). Herkillä potilailla alkuvaihe toteutettiin yksilöllisesti. Kahden kuukauden ylläpitohoidon jälkeen potilaat välttivät maapähkinää kaksi viikkoa. Tätä seurasi sokkoutettu maapähkinä-altistuskoe. Tutkimuksessa selvitettiin laajasti myös immunologisia muutoksia. Siedätyshoito kesti keskimäärin seitsemän kuukautta, ja oireita aiheuttava maapähkinäannos kasvoi keskimäärin 0,19 g:sta (mediaani; vaihteluväli 0,02–1 g) 1 g:aan (0,25–4 g). Ylläpitovaiheen päivittäisistä annoksista reilun 2 %:n yhteydessä esiintyi lieviä tai keskivaikeita haittavaikutuksia, joista hengitystie- ja vatsaoireet olivat tavallisimpia. Alkuvaiheessa annoskokoa kasvatettaessa haittavaikutuksia esiintyi 8 %:lla potilaita. Haittavaikutuksena ilmenneet allergiset reaktiot tulivat useimmiten kotiannostelujen yhteydessä. Adrenaliinipistosta vaatineita reaktioita ei esiintynyt, mutta yksi potilas joutui sairaalaseurantaan hengenahdistuksen ja nokkosihottuman vuoksi. Hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi noin yksi viidestä potilaasta.

Kananmunasiedätys

Kananmuna-allergiaa on noin 1,5 %:lla pikkulapsista, ja ennuste etenevissä tutkimuksissa on hyvä. Sietokyky kehittyy kahdelle kolmasosalle kananmunalle allergisista lapsista kouluikään mennessä. Vaikka kananmuna ei aiheuta usein yleistyneitä allergisia reaktioita, sen yleinen käyttö ruoanvalmistuksessa tekee välttämisen hankalaksi (Tey ja Heine, 2009).

Siedätyshoidon tehoa kananmuna-allergiasa selvitettiin italialaisessa tutkimuksessa, jossa siedätettiin 15:tä 3–55-vuotiaasta muna-allergiaa sairastavaa potilasta suun kautta vähitellen kasvavin annoksin. Yksitoista 13:sta koehenkilöstä sietäi kananmunaa 3–8 kuukauden kuluttua. Kahden potilaan hoito jouduttiin keskeyttämään vaikeiden allergisten oireiden takia (Patriarca ym. 2003). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa hoidettiin seitsemää 14–84 kuukauden ikäistä kananmuna-allergikkoa, jotka eivät olleet saaneet yleistyneitä reaktioita. Hoito annettiin suun kautta kananmunan

valkuaisjauheena. Aloitusvaihe toteutettiin sairaalassa, kunnes suurin siedetty annos saatiin määritettyä (25–200 mg). Annosta kasvatettiin asteittain joka toinen viikko sairaalassa 300 mg:aan asti ja siedätystä jatkettiin päivittäin 24 kuukauden ajan. Hoidon lopussa neljä seitsemästä lapsesta sietäi kananmunaa 10 g kaksoissokkoaltistuksessa ja lopuillakin sietokyky oli merkittävästi lisääntynyt (siedetty annos 2–8 g). Haittavaikutukset olivat lieviä (Buchanan ym. 2007). Tutkijat raportoivat hoitaneensa vielä 14:ää potilasta, joista kaksi ei kyennyt saavuttamaan 300 mg ylläpitoannosta (Burks ja Jones 2008).

Japanilaiset selvittivät kuuden 7–12-vuotiaan, vaikeata muna-allergiaa sairastavan kananmunasiedätyksen tehoa. Kahden viikon hoidon aikana oireita aiheuttava kananmunamäärä kasvoi 0,152 g:sta 60 g:aan (Itoh ym. 2010). Yhdysvaltalaiset tutkivat kuumennetun munan käyttöä 1,6–19 vuoden ikäisillä muna-allergikoilla ja totesivat säännöllisen käytön tukevan sietokyvyn kehittymistä (Lemon-Mule ym. 2008).

Vehnäsiedätys

Vehnäallergiaa on lapsista arviolta 0,5 %:lla, ja ennuste on hyvä. Vehnälle allergisista lapsista noin 70 %:lle kehittyy sietokyky tähän ruoka-aineeseen kouluikään mennessä (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2010). Toisaalta vehnä aiheuttaa Suomessa ruoka-aineista pähkinän jälkeen eniten yleistyneitä allergisia reaktioita. Vehnä on myös yleisin ruoka-aine, joka liittyy ruoka-aineen ja rasituksen laukaisemaan anafylaktiseen reaktioon. Vehnäsiedätyksestä on julkaistu kaksi tapausselostusta. Italialaiset tutkijat hoitivat 7-vuotiaan tytön vehnäallergiaa kuuden kuukauden ajan ruokasiedätyksellä vähitellen suurenevin annoksin. Alkuvaiheessa potilas reagoi 0,64 mg:n annokseen, mutta sietäi hoidon lopussa 5 g vehnää (Nucera ym. 2005). Japanilaiset hoitivat 8- ja 6-vuotiaat vehnälle allergiset lapset 8–10 päivän nopealla siedätyshoidolla annosta kasvattaen 5,6 g vehnäproteiinia. Molemmat ovat käyttäneet vehnää alkuvaiheen jälkeen ilman haittavaikutuksia (Fujino ja Kurihara 2010).

Onko ruokasiedätys valmis klinikkaan?

Kansainvälisesti ruokasiedätystä pidetään edelleen pääosin kokeellisena hoitomuotona ja sen riskeistä varoitellaan (Sopo ym. 2010, Thyagarajan ym. 2010). Hoitoon liittyy runsaasti haittavaikutuksia aina anafylaksioita myöden ja 15–20 % potilaista joutuu keskeyttämään hoidon. Toisaalta huolellisella ohjauksella ja tarkoilla annosten suurentamisprotokollilla kotona ilmaantuvien anafylaksioiden riski on alhainen. Sitä on myös verrattava joka tapauksessa esiintyvien vahinkoaltistusten riskiin. On ilmeistä, että ruoka-aineiden välillä on eroja sekä hoidon tehossa että turvallisuudessa – siedätystä ei pidä aloittaa omatoimisesti potilaan tai hoitoon perehtymättömän lääkärin toimesta. Kaikilla potilailla ei saavuteta täydellistä toleranssia, mutta vähäinenskin reagoitukynnyksen nousu vaikuttaa merkittävästi vakavaa ruoka-aineallergiaa sairastavien elämänlaatuun. Tiedon karttuessa potilasvalinnan kriteerit tarkentuvat kuten myös yksityiskohtaisemmat hoito-ohjeet annostelusta infektioiden ja fyysisen rasituksen yhteydessä. Suurimpia avoimena olevia kysymyksiä on, kuinka kauan potilaiden pitää käyttää päivittäin tai lähes päivittäin ruoka-ainetta, jotta sietokyky saadaan ylläpidettyä. Maito- ja vil-

jatuotteiden osalta asia ei ole ongelma, mutta harvemmin nautittavien ruokien kuten pähkinöiden kohdalla seikalla on merkitystä.

Käynnistimme maitosiedätyksen kliinisen tutkimuksen Suomessa vuonna 2005 ensimmäisten eurooppalaisten maiden joukossa. Monet perheet pitävät välttämistä hankalana ja ovat motivoituneita hoitoon, jota on nyt saanut 150 maitoallergikkoja. Tulokset ovat vastanneet aiemmin raportoituja, ja kokemuksemme mukaan 70–80 % potilaista saavuttaa tavoitellun kahden desilitran päivittäisen annoksen. Meneillään on myös kaikissa yliopistosairaaloissa tehtävä vehnäsiedätystutkimus.

Lopuksi

Ruokasiedätys on lupaava hoitomuoto ja uskomme, että siitä tulee laajalti käytetty ruoka-aineallergioissa, kunhan saamme lisää tutkimustietoa ja kokemusta. Tällä hetkellä hoitoa voidaan suositella annettavaksi vain siedätykseen ja ruoka-aineallergioiden hoitoon perehtyneessä allergologisessa hoitoyksikössä. Maitosiedätystä ollaan aloittamassa keskussairaaloissa, mutta tämäkin tehdään huolellisessa yliopistosairaaloiden ohjauksessa. Vehnä- ja pähkinäsiedätyksen osalta menee vuosia ennen kuin hoitoja voidaan ajatella tehtäväksi muualla kuin yliopistosairaaloissa. ■

MIKA MÄKELÄ, dosentti, erikoislääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala
PL 160, 00029 HUS

PETRI KULMALA, dosentti, erikoislääkäri, lastenallergologi
OYS:n lasten ja nuorten klinikka

ANNA PELKONEN, dosentti, erikoislääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala

SAMI REMES, dosentti, erikoislääkäri, lastenallergologi
KYS:n lasten ja nuorten klinikka

MIKAEL KUITUNEN, dosentti, erikoislääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala

SIDONNAISUUDET

Mika Mäkelä: Ei sidonnaisuuksia
Petri Kulmala: Luentopalkkio (Professio Finland)
Anna Pelkonen: Ei sidonnaisuuksia
Sami Remes: Ei sidonnaisuuksia
Mikael Kuitunen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18–27.
- Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, ym. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83–91.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM, ym. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199–205.
- Burks AW, Jones SM. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy: follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:270–1.
- Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64:1218–20.
- Enrique E, Pineda F, Malek T, ym. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073–9.
- Fujino A, Kurihara K. Two cases of rush specific oral tolerance induction for wheat allergy. *Alerugi* 2010;59:1580–4.
- Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, ym. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286–91.
- Itoh N, Itugaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010;59:43–51.
- Jones SM, Pons L, Roberts JL, ym. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292–300.
- Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679–99.
- Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e421–8.
- Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:97–83.
- Longo G, Barbi E, Berti I, ym. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343–7.
- Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980–7.
- Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:412–9.
- Narisety SD, Skripak JM, Steele P, ym. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:610–2.
- Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744–51.
- Nucera E, Pollastrini E, Pasquale T, ym. New protocol for desensitisation to wheat allergy in a single case. *Dig Dis Sci* 2005;50:1708–9.
- Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, ym. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376–81.
- Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, ym. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459–65.
- Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869–75.
- Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, ym. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1315–21.
- Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:43–52.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009;60:261–77.
- Skripak JM, Nash SD, Rowley H, ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154–60.
- Sopo SM, Onesimo R, Giorgio V, Fundaro C. Specific oral tolerance induction (SOTI) in pediatric age: clinical research or just routine practice? *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e446–9.
- Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–9.
- Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:244–50.
- Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, ym. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:31–2.
- Tsuji NM, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol* 2008;29:532–40.
- Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:576–84.
- Wershil BK, Furuta GT. Gastrointestinal mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:5380–3.

Summary

Food hyposensitization – new approach and treatment for food allergies

Although most infants will recover from food allergy within the early years of life, at least one fifth will carry on with the disease until school age. Recent studies have managed to develop increased tolerance in children with food allergy by food hyposensitization with slowly increasing orally administered doses. In these studies either complete or partial increase of food tolerance for 80% of subjects has been achieved. The clinical results seem promising, and immunologic changes upon food hyposensitization look similar to those observed with other hyposensitization therapies.