

Allergiatutkimussäätiö

2020

46. vuosikirja

Toimielimet vuonna 2020

Allergiatutkimussäätiön hallitus 2020

Professori Antti Lauerma, puheenjohtaja
Professori Mikko Viitasalo, varapuheenjohtaja
Varatuomari Klaus Frösén
Dosentti Jussi Karjalainen
Professori Mika Mäkelä
Asianajaja Arto Palsala
Dosentti Anna Pelkonen
Professori Johannes Savolainen
Dosentti Sanna Toppila-Salmi

Säätiön asiamies

Asianajaja Arto Palsala
c/o Eversheds Asianajotoimisto Oy
puh. 040 507 3060
arto.palsala@eversheds.fi

Säätiön yhteystiedot

Allergiatutkimussäätiö
c/o asianajaja Arto Palsala
Eversheds Asianajotoimisto Oy
Fabianinkatu 29 B
00100 Helsinki
puh. 040 507 3060
/010 684 1300
arto.palsala@eversheds.fi

Vuosikirjan toimitus

Päätoimittaja

Antti Lauerma

Graafinen suunnittelu

Pauliina Nykänen

ISSN

2489-2106

Sisällys

- 4 Identification of modifiable pre- and postnatal dietary and environmental exposures associated with owner reported canine atopic dermatitis in Finland using a web-based questionnaire**
Manal Hemida, Kristiina A. Vuori, Siru Salin, Robin Moore, Johanna Anturaniemi, Anna Hielm-Björkman
- 7 Aikuisuudessa ja lapsuudessa diagnosoidun astman vertailu väestötutkimuksessa**
Jasmin Honkamäki, Hanna Hisinger-Mölkänen, Päivi Piirilä, Leena Tuomisto, Anssi Sovijärvi, Heidi Andersen, Heini Huhtala, Helena Backman, Eva Rönmark, Bo Lundbäck, Paula Pallasaho, Lauri Lehtimäki, Pinja Ilmarinen, Hannu Kankaanranta
- 9 Nielurisojen mikrobiston kirjo, määrä ja interaktiot atoopikoilla ja ei-atoopikoilla**
Lotta E. Ivaska, Tanzeela Hanif, Freed Ahmad, Ge Tan, Can Altunbulakli, Emilia Mikola, Antti Silvoniemi, Tuomo Puhakka, Cezmi A. Akdis, Sanna Toppila-Salmi, Tuomas Jartti
- 11 PExA lasten astman diagnostiikassa**
Juusela M, Aaltonen V, Sarna S, Lehtinen M, Qvist E, Malmström K
- 13 Rasituslaryngoskopia astmaa sairastavilla (systemaattinen katsaus)**
Tuuli Thomander, Pekka Malmberg, Annina Lyly, Sanna Salmi, Leena-Maija Aaltonen, Paula Kauppi
- 17 Perintötekijöiden ja ympäristön merkitys lasten ruoka-allergioissa**
Juho Kivistö
- 19 Muna- ja maitosiedätyshoito yli 6-vuotiailla lapsilla**
Anna Koffert
- 21 Varhaislapsuuden ja sikiökauden mikrobialtistumisen merkitys atopian synnyssä**
Laura Korhonen
- 23 Jaksoittainen tiotropium varhaislapsuuden astmankaltaisten hengitystieoireiden hoidossa — tutkijalähtöisen kliinisen tutkimuksen tuloksia**
Anne Kotaniemi-Syrjänen, Timo Klemola, Petri Koponen, Outi Jauhola, Henrikka Aito, Eero Rahiala, Kristiina Malmström, L. Pekka Malmberg, Anna S. Pelkonen, Mika J. Mäkelä
- 25 D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistumisen vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä**
Anette M. Määttä, Anne Kotaniemi-Syrjänen, Kristiina Malmström, L. Pekka Malmberg, Anna S. Pelkonen, Mika J. Mäkelä
- 28 Yksilöllisen diagnostiikan ja hoidon parantaminen allergioita ja astmaa sairastavilla lapsilla**
Mäkelä M J, Burman J, Kauppila T, Klemola T, Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Kukkonen K, Lajunen K, Lohi J, Malmberg LP, Malmström K, Määttä A, Pelkonen AS, Perälä M, Röntynen P, Savinko T, Tanninen T, Uotila R
- 30 Kyselytutkimukset allergian yhteydestä astman alkamisikään ja astman hallinnasta. Kyselytutkimus (FinEsS)**
Johanna Pakkasela
- 32 Kananmunasiedätyshoidon teho ja humoraalinen immuunivaste: randomisoitu, avoin ristikkäistutkimus 50 lapsella**
Kati Palosuo, Piia Karisola, Terhi Savinko, Harri Alenius ja Mika J. Mäkelä
- 34 Raskauden aikainen stressi altistaa lapsen atooppisille sairauksille**
Emma Puosi, Laura Korhonen, Linnea Karlsson, Eeva-Leena Kataja, Heikki Lukkarinen, Hasse Karlsson, Minna Lukkarinen
- 36 Nenän mikrobiston yhteys hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen lapsilla**
Laura Toivonen
- 38 12-vuoden inhalaatiosteroidiaderenssi aikuisiällä alkavaa astmaa sairastavilla potilailla**
Iida Vähätalo, Pinja Ilmarinen, Leena E. Tuomisto, Minna Tommola, Onni Niemelä, Lauri Lehtimäki, Pentti Nieminen ja Hannu Kankaanranta

Identification of modifiable pre- and postnatal dietary and environmental exposures associated with owner reported canine atopic dermatitis in Finland using a web-based questionnaire

Manal Hemida¹, Kristiina A. Vuori¹, Siru Salin¹, Robin Moore¹, Johanna Anturaniemi¹, Anna Hielm-Björkman¹

¹ Department of Equine and Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland,

BACKGROUND Canine atopic dermatitis (CAD) is considered an incurable inflammatory and pruritic allergic skin disease in dogs, mostly diagnosed based on clinical skin symptoms and the results from an elimination diet¹. The disease prevalence is up to 10 % in the dog population². Atopic dermatitis (AD) in humans and CAD in dogs are complex multifactorial diseases resulting from an interaction between genetics, epigenetics, immune system and environmental exposures including diet³. There is growing evidence from epidemiological studies that early exposures during pregnancy and postnatal life are crucial for the programming of the immune system, and therefore predisposition to allergy later in life⁴. Early life is a critical time window when one can influence allergy risk and/or prevention.

PURPOSE The aim of this study was to investigate whether a non-processed meat based diet or an ultra-processed carbohydrate based diet feeding pattern as well as environmental factors and their timing of exposure (in the prenatal, neonatal and postnatal life) may be associated with the development of CAD in adult dogs.

MATERIALS AND METHODS This is a cross-sectional epidemiological study with longitudinal data. The data was collected from the validated internet-based DogRisk food frequency questionnaire in Finland. A total of 2 236 dogs were eligible for the study (the owners reported, 406 cases and 1 830 controls). Our main interest was to analyze modifiable early risk factors of CAD, focusing on nutritional and environmental factors. We tested four early life periods; prenatal, neonatal, early postnatal and late postnatal periods. Twenty-two variables were tested for associations with CAD using logistic regression analysis.

RESULTS From the final models, we identified novel dietary associations with CAD: the NPMD during the prenatal and early postnatal periods had a significant negative association with the incidence of CAD in adult dogs (age above 1 year). Oppositely, UPCD was associated with a significantly higher risk for CAD incidence. Other variables that were associated with a significantly lower risk for CAD were maternal deworming during pregnancy, sunlight exposure during early postnatal period, normal body condition score during the early postnatal period, the puppy being born within the same family that it would stay in, and spending time on a dirt surface from 2 to 6 months. Also, the genetic factors regarding maternal history of CAD, allergy-prone breeds and more than 50 % white-colored coat all showed a significant positive association with CAD incidence (see attached figure 1).

CONCLUSION In conclusion, there were many modifiable variables that were associated with the prevalence of CAD: The NPMD during the prenatal and early postnatal periods suggested a protective effect on CAD, while the UPCD during the same periods might increase the risk of adult CAD incidence. In addition, mother deworming during pregnancy, sunlight exposure for one hour or more than one hour per day, having a normal body condition score at the age of 2 months, born in the same family that the dog lives in, and using a dirt/lawn floor at the age 2-6 months, were all associated with a significantly lower risk of CAD incidence in the adult dog. As predicted, the non-modifiable risk factors such as dogs with maternal history of CAD, from an allergy prone breed and with more than 50 % white colored coat, are highly correlated with CAD.

REFERENCES

- 1 Olivry T. International Task Force of Canine Atopic Dermatitis. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010; 21(1): 123–126.
- 2 Ka D, Marignac G, Desquilbet L, Freyburger L, Hubert B, Garelik D, et al. Association between passive smoking and atopic dermatitis in dogs. *Food Chem Toxicol.* 2014; 66: 329–333.
- 3 Martins LL, Bento OP, Inácio FF. Veterinary allergy diagnosis: past, present and future perspectives. *Allergo J.* 2016; 25(8): 20–32.
- 4 Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3(2): 125–132.

THE STUDY HAS BEEN PUBLISHED

Hemida M, Vuori KA, Salin S, Moore R, Anturaniemi J, Hielm-Bjorkman A. Identification of modifiable pre- and postnatal dietary and environmental exposures associated with owner-reported canine atopic dermatitis in Finland using a web-based questionnaire. *PLoS ONE.* 2020; 15(5): e0225675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225675>

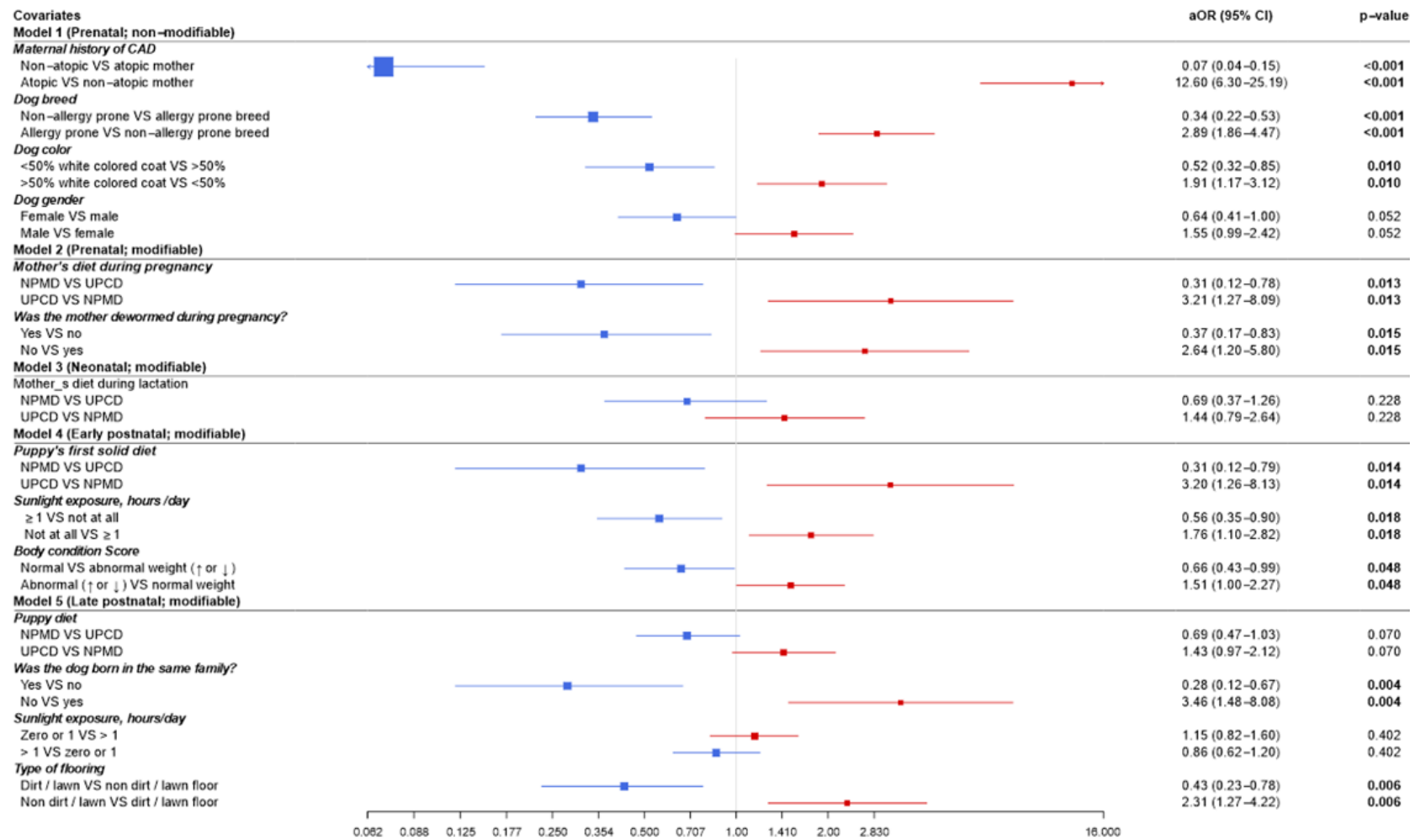


Fig 1. Forest plot of odds ratios for associations between pre-, neo-, early post- and late postnatal period variables and canine atopic dermatitis based on multivariable logistic regression analyses (n=2236). Included/missing dogs for each model: model 1 (789/1447), model 2 (1357/879), model 3 (1297/939), model 4 (782/1454) and model 5 (1071/1165). Models 2-4 have been adjusted for dog gender. OR: odds ratio, CI: confidence interval, CAD: canine atopic dermatitis, bolded: $P \leq 0.05$, NPMD: non-processed meat based diet, UPCD: ultra-processed carbohydrate based diet, VS: versus.

Aikuisuudessa ja lapsuudessa diagnosoidun astman vertailu väestötutkimuksessa

Jasmin Honkamäki¹, Hanna Hisinger-Mölkänen², Päivi Piirilä³,
Leena Tuomisto⁴, Anssi Sovijärvi³, Heidi Andersen⁵, Heini Huhtala⁶,
Helena Backman⁷, Eva Rönmark⁷, Bo Lundbäck⁸, Paula Pallasaho⁹,
Lauri Lehtimäki^{1,10}, Pinja Ilmarinen⁴, Hannu Kankaanranta^{1,8}

¹ Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

² Helsingin yliopisto

³ Meilahden sairaalan kliinisen fysiologian yksikkö, HUS

⁴ Keuhkosairauksien toimintayksikkö, Seinäjoen keskussairaala

⁵ Thoracic Oncology Unit, Karoliininen yliopistosairaala

⁶ Yhteiskuntatieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto

⁷ OLIN-yksikkö, Uumajan yliopisto

⁸ Krefting Research Centre, Göteborgin yliopisto

⁹ Espoon keskuksen terveysasemat, Espoon kaupungin terveystalot

¹⁰ TAYS Allergiakeskus

TAUSTA Lapsuudessa alkavasta astmasta on kirjallisuudessa saatavilla runsaasti tutkimusjulkaisuja. Sen sijaan aikuisuudessa alkavaa astmaa on tutkittu selvästi vähemmän, vaikka sen on todettu olevan harvemmin hyvässä hoitotasapainossa tai remissiossa.

TARKOITUS Tämän väitöstutkimuksen tarkoituksena on vertailla astmaa diagnoosin saamisen iän perusteella, painottaen erityisesti astman hallintaa kuvaavia tekijöitä. Sukupuolten välisiä eroja tullaan myös analysoimaan.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimuksen aineistona toimii vuonna 2016 kerätty FinEsS kyselytutkimusaineisto. Hengityselinsairauksia ja elämäntapatekijöitä selvittävä kyselykaavake lähetettiin 8 000:lle 20–69-vuotiaalle, satunnaisesti Väestörekisteristä valikoidulle tutkittavalle Seinäjoen ja Vaasan sekä Helsingin alueilla. Aineistoa analysoitiin SPSS Statistics-ohjelmistolla.

TULOKSET Yhteensä 8 199 (51,5 %) tutkittavaa palautti kyselylomakkeen, 4 173 (52,5 %) Seinäjoen ja Vaasan sekä 4 026 (50,3 %) Helsingin otoksesta.

Seinäjoki-Vaasan aineistosta 445 tutkittavaa 3 967:stä (11,2 %) raportoi sairastavansa lääkärin diagnosoimaa astmaa. Sekä naisilla että miehillä aikuisena diagnosoitu astma oli dominantti astman fenotyyppi: 41,6 prosentilla

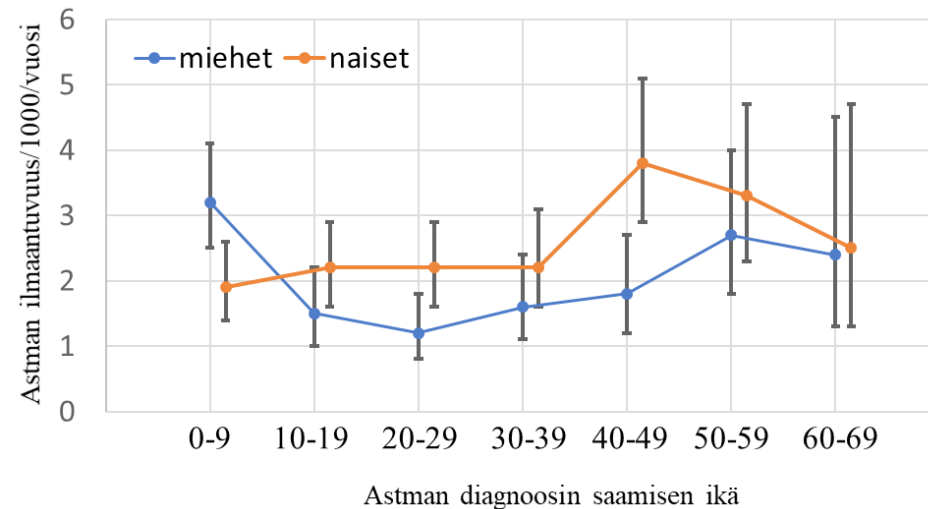
lääkärin diagnosoimaa astmaa sairastavista miehistä ja 32,2 prosentilla naisista ($p=0,046$) astma oli diagnosoitu lapsuudessa (< 18 -vuotiaana). Astman ilmaantuvuus oli korkein miessukupuolen osalta pojilla ja naissukupuolen osalta keski-iässä (Kuva 1.). Aikuisuudessa (≥ 18 -vuotiaana) diagnosoitua astmasta tuli vallitseva fenotyyppi naisilla 38 ja miehillä 50 vuoden iässä.^{1,2,3}

Allergisen astman prevalenssi Seinäjoki-Vaasan aineistossa oli 52 %, ja ei-allergisen 48 % lääkäriin diagnosoimasta astmasta. Allergisen astman ilmaantuvuus oli korkein lapsuusiällä, ja ei-allergisen astman vanhemmalla aikuisiällä.⁴

Lisäksi, väitöstutkimuksesta on olemassa tuloksia, jotka osoittavat aikuisuudessa diagnosoidun astman olevan harvemmin remissiossa sekä miehillä että naisilla, kuin lapsuudessa diagnosoidun astman. Kyseisissä, toiseen osajulkaisuun sisällytettävissä analyyseissa selvitimme myös

itsenäisiä riskitekijöitä sille, että astma ei ole remissiossa. Näitä tuloksia esiteltiin European Respiratory Society'n vuoden 2020 kongressissa sekä tieteellisen posterin että suullisen esitelmän muodossa, ja tulosten pohjalta alkupe-
räistutkimus on tulossa julkaisuun myöhemmin.⁵

JOHTOPÄÄTÖS Aikuisuudessa alkava astma on aikuisväestössä lapsuudessa alkavaa astmaa yleisempi astman muoto, jonka insidenssi on korkeampi naissukupuolella. Lisäksi aikuisuudessa alkava astma on harvemmin remissiossa kuin lapsuudessa alkava astma. Aikuisuudessa alkavan astman tutkimukseen, tunnistamiseen, hoitoon ja seurantaan tulisi jatkossa ohjata enemmän resursseja.



Kuva 1

KIRJALLISUUS

- 1 Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P ym. Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respir Med* 2019;154:56–62.
- 2 Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P ym. Age-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *ERS International Congress 2018 abstracts*.
- 3 Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P ym. The incidence of new asthma diagnosis peaks in middle-aged women. *The Centennial Congress of the MWIA 2019*.
- 4 Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J ym. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med* 2020;20:9.
- 5 Honkamäki J, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H ym. Age at asthma diagnosis and probability of remission in a population-based study. *ERS Virtual Congress 2020*.

Nielurisojen mikrobiston kirjo, määrä ja interaktiot atoopikoilla ja ei-atoopikoilla

Lotta E. Ivaska^{a*}, Tanzeela Hanif^{b,c*}, Freed Ahmad^d,
Ge Tan^{e,f,g}, Can Altunbulakli^{f,g}, Emilia Mikola^a,
Antti Silvoniemi^a, Tuomo Puhakka^a, Cezmi A. Akdis^{f,g},
Sanna Toppila-Salmi^{c,h}, Tuomas Jartti^b

a Korvatautienklinikka, TYKS;

b Lasten ja nuorten klinikka, TYKS;

c Haartman Instituutti, Helsingin yliopisto;

d Biologian laitos, Turun yliopisto;

e Functional Genomics Center Zürich, University of Zürich;

f Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich;

g Christine Kuhne-Center for Allergy Research and Education, Davos;

h Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopisto;

* Tasa-arvoinen kontribuutio

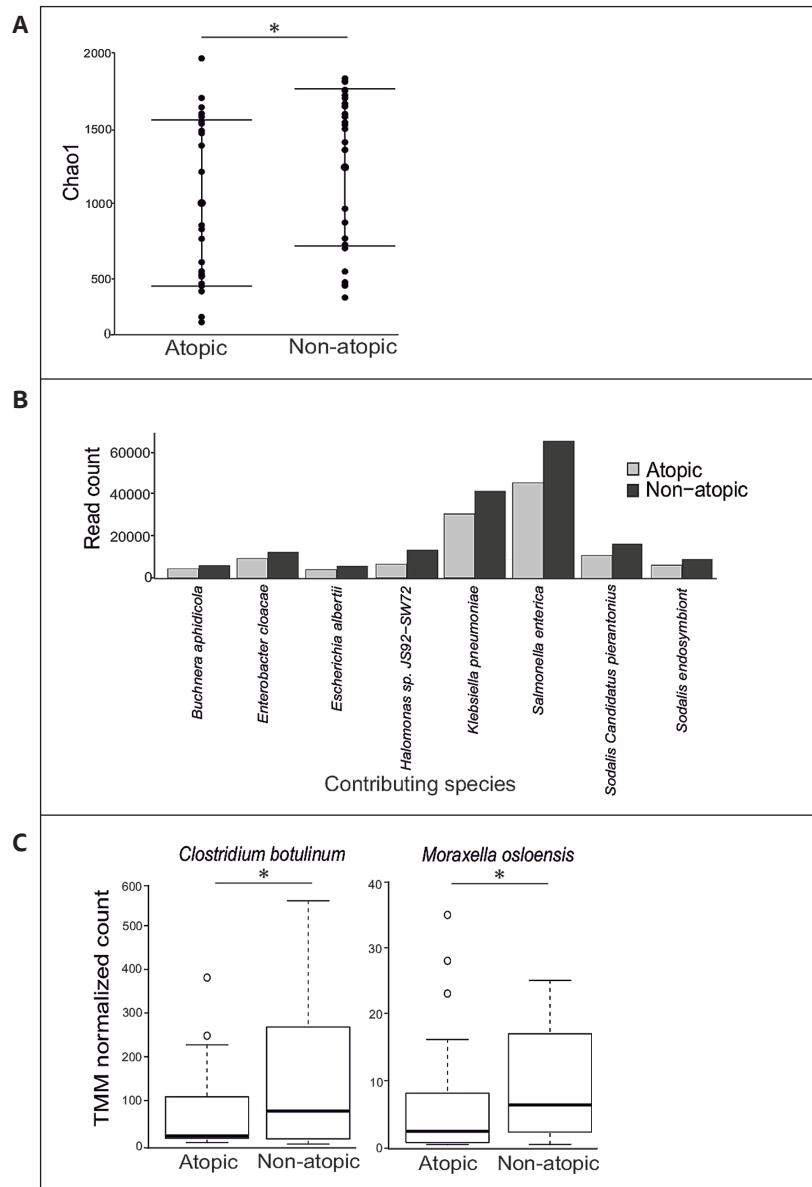
TAUSTA Allergisten sairauksien, kuten monien muidenkin ei-tarttuvien sairauksien, esiintyvyys on tasaisesti noussut teollistuneissa maissa¹. Yhtenä tärkeänä syynä on ajateltu olevan suoliston, hengitysteiden ja ihon bakteeriston epätasapaino (dysbioosi). Nieluriset (tonsillat) ovat tärkeässä roolissa kun muodostetaan paikallista ja systeemistä immuunivastetta viruksille, bakteereille ja allergeeneille. Tonsillojen mikrobisto voi hyvin läheisesti vaikuttaa immuunivasteisiin, mutta sen profiloointia ei ole tietääksemme vielä tehty.

TARKOITUS Selvittää eroja tonsillojen bakteeriston lajikirjossa, määrässä, ja bakteerien välisissä interaktioissa atoopikoiden ja ei-atoopikoiden välillä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Keräsimme tonsillanäytteet kahdesta eri kohortista vuosina 2008–2015 Satakunnan keskussairaalaasta, Salon aluesairaalaasta ja TYKS:stä². Kaikki potilaat täyttivät standardi terveystarkastuksen. Tonsillektomia suoritettiin kliinisen rutiinin mukaisesti, ja näytepalat säilöttiin RNAlater puskuriin. Atopia selvitettiin Phadiatop Combi® testillä (raja-arvona >0.35 kU/L). Intratonsillaarinen mikrobiprofilointi suoritettiin RNAseq metodilla³. Humaani RNAseq datan ekskluusion jälkeen 6 % jäi bakteeriperäiseksi.

TULOKSET Mukana oli 53 potilasta, joista 24 (45 %) oli atoopikoita ja 29 ei-atoopikoita. Potilaiden keski-ikä oli 11 vuotta (hajonta 2–38). Operaatiopäivänä 68 % oli oireettomia. Pääindikaatiot tonsillektomiaan olivat toistuvat tonsilliitit (47 %) ja tonsillahypertrofia (45 %).

Alfa-diversiteetillä arvioitiin mikrobilajien kirjoa näytteessä atoopikoiden ja ei-atoopikoiden välillä. Havaitimme matalamman alfa-diversiteetin atoopikoilla verrattuna ei-atoopikoihin ($P = .02$, adjustoitu ikään ja raportoituun allergiaan, Kuva 1A). Samanlainen löydös havaittiin, kun verrattiin niitä, jotka raportoivat allergisen sairauden, niihin, jotka eivät raportoineet. Tavallisin bakteerilaji oli Proteobacteria (Kuva 1B).



Bakteerien kokonaismäärässä ei havaittua tilastollisesti merkitsevää eroa ($P = .3$) ryhmien välillä. Kuitenkin yksittäisten bakteerilajien välillä havaittiin eroja: *Clostridium Botulinum* ja *Moraxella Osloensis* määrät olivat pienemmän atoopikoilla verrattuna ei-atoopikoihin (adjustoitu $P < .05$) (Kuva 1C). Positiiviset korrelaatiot patogeenisten bakteerien välillä olivat vahvempia atoopikoilla verrattuna ei-atoopikoihin (adjustoitu $P < .001$).

JOHTOPÄÄTÖKSET Löydöksemme atoopikoiden heikosta mikrobistosta on linjassa aiempien tutkimusten kanssa, jotka ovat selvittäneet suoliston, ihon ja hengitysteiden mikrobistoja¹. Tutkimuksemme osoittaa kolme tärkeää löydöstä.

- 1) Tonsilloissa on runsas mikrobisto kontaktissa immuunisysteemiin.
- 2) Tämä on ensimmäinen tutkimus, joka osoittaa atoopikoilla olevan matalampi mikrobikirjo tonsilloissa kuin ei-atoopikoilla.
- 3) Matala bakteerien määrä ja ja vahvemmat interaktioit patogeenisten bakteerien välillä kytkeytyvät atopiaan.

Yhdessä nämä osoittavat atoopikoilla vallitsevaa systeemistä dysbioosia, joka ulottuu imukudokseen asti ja kytkeytyy allergisiin sairauksiin. Lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään mikrobiston ja imukudoksen toiminnan välisiä yhteyksiä.

Kuva 1. Tonsillojen mikrobiston A) alfa-diversiteetti (lajien kirjo), B) bakteerien kokonaismäärä ja C) yksittäisten bakteerien määrien erot atoopikoiden ja ei-atoopikoiden välillä.

KIRJALLISUUS

1. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1099–110.
2. Jartti T, Palomares O, Waris M, et al. Distinct regulation of tonsillar immune response in virus infection. *Allergy* 2014;69:658–67.
3. Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, et al. Birch pollen allergen immunotherapy reprograms nasal epithelial transcriptome and recovers microbial diversity. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2293–6.

PExA lasten astman diagnostiikassa

Juusela M¹, Aaltonen V¹, Sarna S², Lehtinen M¹,
Qvist E¹, Malmström K¹

¹ Lasten ja nuorten lääkäriasema Pikkujätti, Espoo;

² Helsingin Yliopisto, Kansanterveystieteen osasto, Helsinki

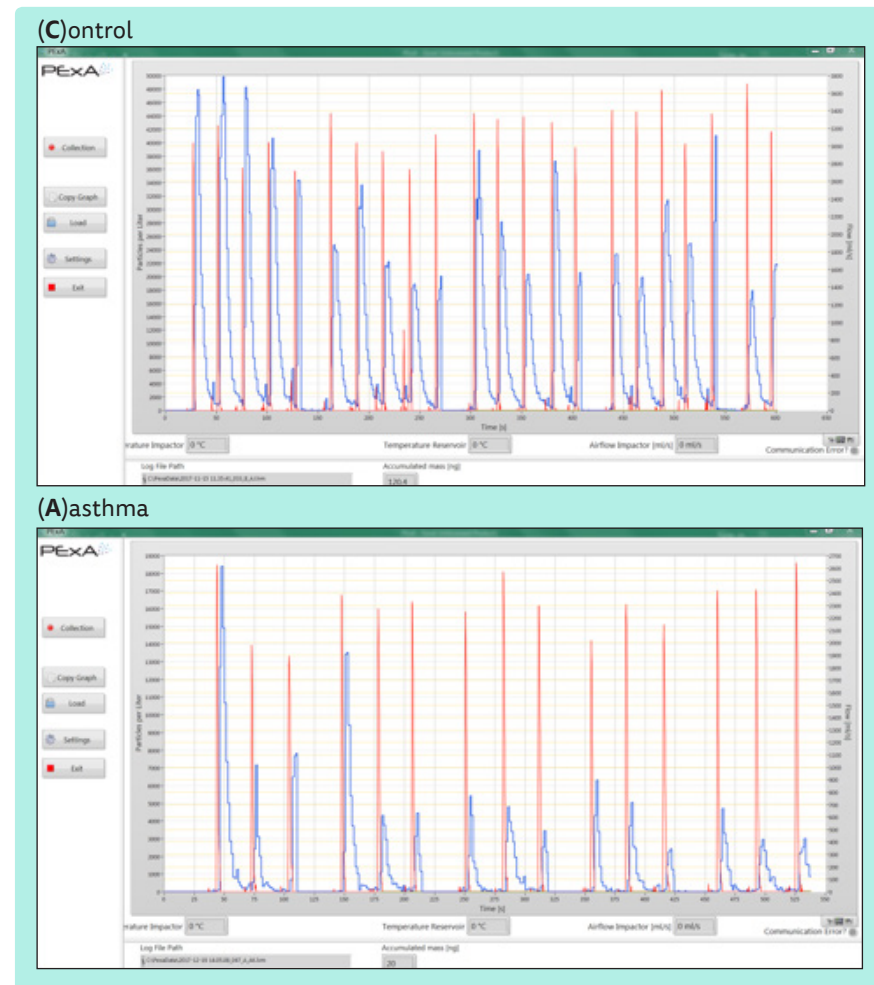
TAUSTAA JA TARKOITUS Particles in exhaled air (PExA) – uloshengitysilman partikkelit – on uudenlainen ja kajoamaton pienten hengitystesteiden tutkimusmenetelmä. Tutkimuksemme tarkoituksena oli selvittää menetelmän soveltuvuutta astman diagnostiikassa lapsilla ja nuorilla. PExA-tutkimusta ei ole aiemmin tehty lapsipotilailla.^{1–5}

AINEISTO JA MENETELMÄT Satunnaisesti valitut tutkimushenkilöt olivat 4–18-vuotiaita (n=75). Astmaatikkojen ryhmään kuului lapsia, joilla oli joko lääkärin diagnosoima astma tai oireita, joiden vuoksi he olivat astmaselvittelyissä. Kolmasosa tutkimushenkilöistä oli terveitä verrokkeja.

Tutkimukssamme arvioimme PExA-mittauksen klinisen soveltuvuuden, lyhyen (≤ 7 päivää) ja pitkän aikavälin (3 kk) toistettavuuden lisäksi mittaustulosten eroja astmaatikoiden ja terveiden verrokkien välillä. Tarkasteltavia muuttujia olivat uloshengitysilman partikkeleiden massa [ng], uloshengitetyn ilman kokonaistilavuus [L] ja ilmavirtauksen nopeus [mL/s]. PExA-mittaus tehtiin perusvaiheessa ja bronkodilaatiokokeen jälkeen. Hieman alle puolet tutkituista suoritti myös vapaan ulkojuoksukokeen astmalle tyypillisen keuhkoputkien supistumisherkkyyden arvioimiseksi perusvaiheen mittausten ja bronkodilaatiokokeen välissä.

TULOKSET Suurin osa (88 %) tutkimushenkilöistä suoritti PExA-mittauksen onnistuneesti. Nuorin teknisesti hyväksytyn mittauksen suorittanut oli 4-vuotias, mutta vain osa alle 6-vuotiaista onnistui. Havaitsimme, että uloshengitysilman partikkelien massa (PExm) sekä massa uloshengitetyn ilman kokonaistilavuuden suhteen (PExm/V) olivat terveillä verrokeilla merkitsevästi suuremmat kuin astmaatikoilla (55 ng vs 24 ng). Tämä ero ilmeni jo perusvaiheen mittauksissa ($p = 0.029$). Lyhyen aikavälin toistettavuus (PExm) oli erinomainen (ICC 0.97). Pitkän aikavälin toistettavuus oli hyvä terveiden ryhmässä (ICC 0.76). (Kuva 1.)

JOHTOPÄÄTÖS PExA-menetelmä soveltui onnistuneesti terveiden lasten sekä astmaattikkojen kliiniseen tutkimukseen 6–18-vuotiaalla. Uloshengitettyjen partikkelien määrä astmaryhmässä oli merkitsevästi pienempi kuin terveillä. PExA vaikuttaisi erottelvan terveet lapset astmaatikoista jo ensimmäisten puhallusten perusteella. Mittausten toistettavuus oli erinomainen.



Kuva 1. Particles in exhaled air (PExA), tapausesimerkit C ja A. Kyseessä ovat 12-vuotiaat tytöt: terve kontrolli (C) ja astmapotilas (A). PExA 2.0 laitteen näyttökuvat mittaustilanteissa, missä siniset käyrät kuvaavat uloshengitysilman partikkelien massaa (PExm). Terveillä verrokeilla PExm oli merkitsevästi suurempi kuin astmaatikoilla, ja tämä ero ilmeni jo perusvaiheen mittauksissa ($p=0.029$). (Submitted Juusela M et al. Particles in exhaled air in assessment of asthma in children, Supplement)

LÄHTEET

- 1 Bake B, Larsson P, Ljungström E, Olin A-C. Exhaled particles and small airways. *Respir Res* 2019; 20: 8.
- 2 ERS 2018 Juusela et al. "Particles of exhaled air (PExA) in assessment of asthma in children"
- 3 ERS 2019 Juusela et al. "Particles in exhaled air (PExA) method -repeatability in children"
- 4 ERSe 2020 Juusela et al. "Proteins in exhaled air in assessment of asthma in children"
- 5 Submitted Juusela M et al. Particles in exhaled air in assessment of asthma in children

Rasituslaryngoskopia astmaa sairastavilla (systemaattinen katsaus)

Tuuli Thomander^{1,2}, Pekka Malmberg³, Annina Lyly², Sanna Salmi²,
Leena-Maija Aaltonen⁴, Paula Kauppi²

¹ Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsinki

² Tulehduskeskus, Iho- ja allergiasairaala, Allergiayksikkö ja Helsingin yliopisto, Helsinki

³ Tulehduskeskus, Iho- ja allergiasairaala, Allergiatutkimuskeskus ja Helsingin Yliopisto, Helsinki

⁴ Pää- ja kaulakeskus, Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka, HUS ja Helsingin yliopisto, Helsinki

TAUSTA Jatkuva laryngoskopia rasituskokeen yhteydessä (continuous laryngoscopy exercise test, CLE) on tutkimusmenetelmä, jonka avulla selvitetään, aiheuttaako rasitus kurkunpään alueen obstruktiota eli ahtaumaa (exercise-induced laryngeal obstruction, EILO). Rasitukseen liittyvä hengenahdistus on astmaa sairastavilla tavanomainen oire; myös rasituksen provosoimaan larynksin eli kurkunpään alueen obstruktion liittyy hengenahdistusta. EILO on kurkunpään alueen toiminnallinen vaiva, jonka erottaminen astmaan liittyvästä rasitushengenahdistuksesta voi olla vaikeaa. (Olin JT 2016, Walsted 2017)

Systemaattisen katsauksen tarkoituksena oli selvittää CLE-tutkimuksen soveltuvuus, käyttö ja aiemmat julkaistut tulokset astmaa sairastavien rasitushengenahdistuksen tutkimisessa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Systemaattisen katsauksen kirjallisuushaku tehtiin Scopus- ja PubMed-tietokannoista rajaten tutkimukset englanninkielisiin, ihmisillä ja aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin 13.8.2019 mennessä. Hakustrategiana käytettiin astma TAI hengenahdistus JA CLE TAI jatkuva laryngoskopia TAI videolaryngoskopia JA rasitus. Scopuksesta löytyi 59 artikkelia, PubMedistä 17.

Systemaattinen katsaus on rekisteröity PROSPEROon numerolla 139 555. Tämä on laadullinen synteesi katsausartikkeleista.

ALUSTAVIA TULOKSIA Yksitoista tutkimusta hyväksyttiin tähän systemaattiseen katsaukseen. Nämä tutkimukset käsittivät 734 tutkittavaa, joista 10,1 %:lla oli astma ja 63,2 % oli naisia. Vaikka tarkoituksena oli selvittää tilannetta ensisijaisesti aikuisilla, tutkittavat olivat nuoria. Kuudessa tutkimuksessa iän keskiarvo tai mediaani oli alle 20 vuotta, keskimäärin 15 v (13,9–17,0 v) ja mediaani 17 v (IQR 9,0).

Kuusi tutkimusta tehtiin juoksumatolla ja neljä polkupyöraergometriana ja yksi tutkimus (yksi tutkittava, tapausselostus) uima-altaassa. Yksi tutkimuksista sisälsi eukapnisen hyperventilaatiotutkimuksen ja kaksi tutkimusta maksimaaliseen räsitusastoon tähtäävän testin.

EILO todettiin 57,8 %lla tutkittavista.

Osalla tutkittavista oli todettu astma ja lisäksi testin perusteella todettiin EILO liitännäissairautena. EILO:n diagnoosi perustuui norjalaiseen pisteytykseen (0–3, 0 ei yhtään ja 3 maksimaalinen obstruktio) glottisen tai supraglottisen obstruktion vaikeusasteesta. Kahdessa tutkimuksessa, joissa tutkittavilla oli sekä astma että EILO, obstruktio oli yleensä supraglottisella alueella.

Astman diagnostisten menetelmien yksityiskohdat vaihtelivat hiukan, mutta oireiden lisäksi edellytettiin spirometrian obstruktiolöydöstä ja bronkodilataatiovastetta spirometriassa tai PEF-seurannan vuorokausivaihtelua tai hyperreaktiivisuuteen sopivaa löydöstä metakoliini- tai mannitolitestissä (Nielsen 2013, Walsted 2017).

Tutkimusharhaa aiheuttivat ikä (tutkittavat olivat nuoria), sukupuoli (enemmän naisia), β_2 -agonistin anto ennen räsituskoetta (mahdolliset räsitusastmalöydökset jäivät havaitsematta) ja useimpien tutkimusten pieni potilasaineisto.

JOHTOPÄÄTÖS Tarkoituksena on jatkaa tutkimusta tekemällä CLE-testi 30–40 astmaa tai vaikeaa astmaa sairastavalle. Tutkimukseen sisäänotto on ollut hidasta ja koronaviruspandemian vuoksi tutkimukset ovat viivästyneet. Tämä systemaattinen katsaus osoitti, että astmaa sairastaville CLE-testiä oli tehty vähän. Suurin osa tutkimuksista oli tehty nuorille urheilijoille ja CLE-testin soveltuvuutta on tutkittu eri liikuntalajeissa ja eri toimintaympäristöissä. Tuloksia arvioitaessa on kuitenkin huomioitava EILO-oireiden ja löydösten vaihtelevuus päivittäin (Nielsen EW 2013). Mikäli CLE-testiä ei ole saatavilla, voi eukapnisen hyperventilaatiotestin avulla saada vastaava diagnostinen tulos (Christensen P 2013).

KIRJALLISUUTTA

Walsted ES et al, Validity and reliability of grade scoring in the diagnosis of exercise-induced laryngeal obstruction. *ERJ Open Research* (2017).

Olin JT et al, Therapeutic Laryngoscopy During Exercise: A Novel Non-Surgical Therapy for Refractory EILO. *Pediatric Pulmonology* (2016).

Walsted ES et al, Bronchial provocation testing does not detect exercise-induced laryngeal obstruction. *Journal of Asthma* (2017).

Christensen PM et al, Eucapnic voluntary hyperventilation in diagnosing exercise-induced laryngeal obstructions. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (2013).

Nielsen EW et al, High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* (2013).

TAULUKKO 1. Systemaattisen katsauksen artikkeleiden tutkimusasetelma ja pääasiallinen tulos katsaukseen hyväksytyistä 10 artikkelin osalta.

Tutkimusaihe	Study design	Tutkittavat	Menetelmät	Tutkimuksessa käytetty mittaustapa	Päätulos	Tutkimusharha
CLE-testin evaluaatio	Tapausselostus	n = 1, 31-vuotias nainen	CLE-testi uima-altaassa	Menetelmän käytettävyyys	Laadukkaat diagnostiset kuvat	Terve tutkittava
CLE-testitulosten validatio ja luotettavuus	Prospektiivinen yksöis-sokkoutettu tapaus-verrokkitutkimus	17 EILO-tutkittavaa, 6 tervettä kontrollia. Ikä 19 vuotta (ka). 83 % oli naisia. Lepospirometria normaali. Tupakoimattomia.	Toistetut CLE-testit juoksumatolla. Kolme arvioijaa (videoiden arviointi sokkoutetusti ja randomoidusti)	Visuaalinen arviointiasteikko (Maat RC et al 2009.)	Kolmasosalla tutkitavista oli EILO sekä alkuperäisessä että toistetussa tutkimuksessa.	Oppimisvaikutus
Terapeuttisen rasituslaryngoskopian kuvaus	Avoin interventiotutkimus	EILO-tutkittavia 41, ikä 17 (vaihteluväli 14–21 vuotta), 78 % naisia	Polkupyöräergometri, lääkärin neuvonta ja ohjaus hengitystekniikan ja tunteiden hallinnan osalta.	Itse-ilmoitettu arviointi tutkimuksen siedettävyydestä, opetuksellinen ja kliininen hyöty.	75 % arvioi hengityksensä parantuneen rasituksen aikana	Vain nuoria urheilijoita. Kyselyn ja testin aikaväli oli vaihteleva.
Laryngeaalisen obstruktion arviointi ja mittaaminen CLE-testin yhteydessä	Retrospektiivinen evaluaatio	71 tutkittavaa, ikä (ka) 15 vuotta (vaihteluväli 13–17), 66 % naisia. Huippuhapenkulutus VO_2 39.3 ± 9.8 mL/(kg*min), 9 tutkittavaa, joiden huippuhapenkulutus $VO_2 > 50$ mL/(kg*min).	Portaittain nouseva rasitus CLE-testissä. Arvioijat oli sokkoutettu rasitusportaiden ajanhetken ja inspiratorisen glottiksen ja supraglottiksen alueen obstruktion osalta.	Tuloksen numeerinen arviointi perustui Røksund et al:n julkaisemaan visuaaliseen pisteytykseen	Maksimaalinen laryngeaalinen obstruktio ilmeni rasitushuipun kohdalla. Obstruktio laukesi alle 30 sekunnissa. Vaikeat löydökset olivat harvinaisia ja laukesivat nopeasti.	Nuoria tutkittavia, huippuhapenkulutuksen jakauma vinoutunut
Tutkittiin CLE-pisteytyksen ja CLE-testin tallenteen arvion toistettavuutta ja vertailukelpoisuutta EILOMEA-menetelmään	Vertaileva tutkimus	53 tutkittavaa, vaihtelevan tasoisia EILO-potilaita	Kaksi arvioijaa, jotka arvioivat sokkoutetusti supraglottisen alueen ja glottisen alueen obstruktiolöydystä	CLE-pisteytys supraglottisen (SO) ja glottisen (GO) obstruktion osalta 0–3. EILOMEA-menetelmässä arvioitiin molempien tasojen obstruktion vaikeusastetta numeerisesti 1 tai 2. arviointiin.	Menetelmät ovat vertailukelpoisia, mutta kliinisesti tärkeiden mittareiden välillä oli eroja	Pysäytyskuvan valinta tallenteesta oli subjektiivista
Selvittää EILON esiintyvyyttä urheilijoilla, joilla on rasitukseen liittyviä hengitysoireita	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	88 tutkittavaa, ikä (mediaani) 17 vuotta (IQR 9 v). EILO-ryhmässä naisia oli 77 % ja terveessä ryhmässä 46 %.	Kliiniset muuttujat ja keuhkoputkien hyperreaktiteetti urheilijoilla, joilla on EILO tai joilla ei ole EILOa.	EILO-diagnoosi: oireet ja vähintään toisen asteen löydös testissä (kohtalainen EILO). Astma-diagnoosi: oireet ja keuhkoputkien hyperreaktiivisuus tai astmaan sopiva löydös reversibiliteettitestissä.	EILO todettiin 35,2 %:lla urheilijoista. Supraglottinen EILO oli 25 %:lla, glottinen 3,4 %:lla ja näiden yhdistelmä 6,8 %:lla.	EILO:n vaihtelevuus päivästä toiseen. Hyperreaktiivisuuden vaihtelevuus. β_2 -agonistin anto ennen lämmittelyvaihetta. Löydöksen pisteytyksen subjektiivisuus.

Taulukko jatkuu seuraavalla sivulla.

TAULUKKO 1. Jatkoa edelliseltä sivulta

Tutkimusaihe	Study design	Tutkittavat	Menetelmät	Tutkimuksessa käytetty mittaustapa	Päätulos	Tutkimusharha
Tutkittiin laryngeaalisen obstruktion samankaltaisuutta raskauskeussa ja eukapnisessa hyperventilaatio-testissä.	Vertaileva tutkimus	39 tutkittavaa, ikä (ka) 21,7 v (vaihteluväli 15–34 v). 43,6 % raportoi kohtalaisia tai vaikeita raskautseen liittyviä hengitysoireita viimeisten 4 viikon aikana.	EVH-testi (eukapninen hyperventilaatiotesti) ja maksimaalinen raskauskoe ja jatkuva laryngoskopia	Laryngeaalisen obstruktion arviointi CLE-pisteytyksellä ja EILOMEA-arvioinnilla.	Merkittäviä eroja ei löytynyt. EVH voi provosoida EILON	Urheilijoita. EILOMEA-arvioinnissa subjektiivisuutta
EILO-oireiden esiintyvyys ja niiden suhde keuhkoputkien hyperreaktiiviteettiin	Interventio-tutkimus	150 osallistujaa haastateltiin, ikä (ka) 18,65 v (vaihteluväli 14–24). 98 tutkittavaa, joille tehtiin CLE, ikä (ka) 18,48 v (vaihteluväli 14–24), naisia enemmän, OR 1,61 (95 % CI 1,03–2,50)	Kysely EILO- ja astmaoireista, keuhkoputkien hyperreaktiivisuudesta, CLE-testi	FEV1, FVC, PD20, EILO:n ja raskautsen laukaiseman VCD:n visuaalinen arviointi asteikolla 0–3 ja EILOMEA-pisteytyksellä.	EILOon sopiva löydös oli 26,1 %:lla osallistujista, joilla oli keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta. Yksikään oireista ei ollut spesifinen joko hyperreaktiivisuudelle tai EILO:lle.	Tutkittaville annettiin 1 mg terbutaliinia inhaloiden ennen raskauskoetta. Oireiden ilmaantumisaikaa ei huomioitu. Oireisia naisia oli enemmän, OR 3,11.
Laryngeaalisen vasteen tutkiminen CLE-testillä potilailla, joilla on raskautseen liittyvää inspiratorista stridoria.	Havainnoiva tutkimus	20 vapaaehtoista oireetonta tutkittavaa, ikä (ka) 22,7 vuotta, 65 % naisia, FEV1 103,6 %, huippuhapenkulutus VO2 (ka) = 53,0 (8,1). 166 potilasta, ikä (ka) 16,3 v, 65,5 % naisia, FEV1 101,9 %, huippuhapenkulutus (ka) VO2 = 45,1.	CLE-testi oirerajoitteisesti maksimiraskautseen, larynxin alueen kuvatallenne, hengitysäänitalenne. Oireettomien vapaaehtoisien laryngeaalinen vaste raskautsessa oli normaali.	FEV1 % viitearvosta, huippuhapenkulutus, FVC % viitearvosta, maksimisyke, glottisen ja supraglottisen alueen liikkeiden pisteytys (Maat et al).	113 (75 %) potilasta, joiden laryngoskopia-löydös oli normaali levossa, mutta keskivaikea–vaikea laryngeaalinen adduktio samaan aikaan raskautsen aiheuttaman sisäänhengitysvaikeuden kanssa. Tyypillisesti adduktio alkoi supraglottisista rakenteista.	Astmalääkkeet olivat käytössä 10 %:lla vapaaehtoisista ja 85 %:lla potilaista. Ei raportoitu, annettiinko astmalääkkeitä ennen CLE-tutkimusta esilääkityksenä.
Diagnostisen menetelmän kehitys ja validaatio raskautsen aiheuttaman äänihuulten dysfunktion (VCD) toteamiseksi yhdistämällä polkupyöräergometri ja fiberolaryngoskopia	Validaatio-tutkimus	30 potilasta, mediaani-ikä 27,8 vuotta, 80 % naisia, 97 % tupakointimattomia. 15 kontrollia, mediaani-ikä 33,4 v, 67 % naisia, yksi tupakoitsija	CLE polkupyöräergometriana, raskautsasteen arviointi Borgin asteikolla, verenpaineen, sykkeen ja hengitysfrekvenssin seuranta, EKG, happisaturaatio, FEV1, kyselylomake.	Syke verrattuna laskennalliseen maksimaaliseen; hengitysfrekvenssin, verenpaineen, FEV1-arvon muutos, SaO2, EKG, testin kesto. Supraglottinen tai glottinen adduktio pisteytettiin 4-portaisella asteikolla (Maat et al).	90 % potilaista ja kaikki kontrollit suorittivat testin hyväksytysti. 9 potilaalla todettiin diagnostinen tai vahvasti VCD:lle viitteellinen löydös. Kontrolleista yhdestä ei todettu viitteitä VCD:stä.	Obstruktion pisteytys oli subjektiivista.

Perintötekijöiden ja ympäristön merkitys lasten ruoka-allergioissa

Juho Kivistö

Tays Allergiakeskuss

TAUSTA Vaikeat ruoka-aineallergiat ovat merkittävä ongelma monissa kehittyneissä maissa. Ruoka-aineallergioiden prevalenssi on esim. Kanadassa kaksinkertaistunut viidessä vuodessa – eivätkä syyt ole täysin selvillä. Montrealissa McGillin yliopistossa on tehty maailmanlaajuisesti merkittävää tutkimusta lasten anafylaksioista ja ruoka-aineallergioista. Vuonna 2016 allekirjoittanut aloitti tutkimusyhteistyön McGillin yliopiston ja Montreal Children's Hospitalin kanssa.

TARKOITUS Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää kanadalaisen kaksosaineiston avulla perintö- ja ympäristötekijöiden vaikutuksia ruoka-aineallergioiden synnyssä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimusaineisto perustui McGillin yliopistossa ja Montreal Children's Hospitalissa kerättyyn kaksosrekisteriin. Allekirjoittanut on tehnyt toistuvia tutkimusjaksoja McGillin yliopistoon. Tämän myötä Montreal Children's Hospitalissa päästiin aloittamaan suomalais-kanadalaisena yhteistyönä kaksosaineiston kerääminen. Tutkimukseen kerättiin yhteensä 80 kaksosparia.

TULOKSET Kahdeksankymmenen kaksosparin aineistossa maapähkinäallergian osalta konkordanssi (concordance rate) oli 0.59 monozygooteilla (MZ) kaksosilla ja 0.29 dizygoottisilla (DZ) [erotus=0.31 (95 %CI 0.04, 0.58)]. Konkordanssi oli merkitsevästi suurempi MZ-kaksosilla myös pistaasi-, saksanpähkinä-, seesaminsien ja kala-allergiassa verrattuna DZ-kaksosiin.

Atooppinen ihottuma oli merkittävä ruoka-aineallergioiden riskitekijä: OR oli 6.74 (95 %CI 2.29, 19.83, $p=0.001$) yhden muut-tuja regressioanalyysissä ja monimuuttujaregressioanalyysissä 6.41 (95 %CI 1.93, 21.28, $p=0.02$).

JOHTOPÄÄTÖKSET Osoitimme tutkimuksessa geneettisten tekijöiden olevan merkittäviä monien ruoka-aineallergioiden synnyssä. Selvimmin geneettiset tekijät vaikuttavat maapähkinäallergian kehittymiseen. Myös kala-allergian sekä pistaasi- ja saksanpähkinäallergian kehittämisessä geneettisillä tekijöillä oli merkitsevä vaikutus. Totesimme lisäksi atooppisen ihottuman olevan merkittävä ruoka-aineallergioiden riskitekijä.

Aiempia vastaavia tutkimuksia, joissa olisi tutkittu laajalti monien eri ruoka-aineallergioiden osalta perinnöllisyyden merkitystä, ei maailmalla ole juuri ole tehty. Tutkimuksen vahvuus aiempiin ruoka-aineallergioita käsitteleviin kaksostutkimuksiin verrattuna oli se, että tässä tutkimuksessa kaksosparien tsygoottisuus varmistettiin geneettisellä testauksella, joten monotsygoottisuus/ditsygoottisuus ei perustunut vain perheiden ilmoitukseen vaan varmistettuun tietoon.

KIRJALLISUUS

Kivistö JE, Clarke A, Dery A, De Schryver S, Shand G, Huhtala H, Mäkelä MJ, Asai Y, Nadeau K, Harada L, Chan E, Ben-Shoshan M: Genetic and Environmental Susceptibility to Food Allergy in a Registry of Twins. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov-Dec;7(8):2916–2918.

Muna- ja maitosiedätyshoito yli 6-vuotiailla lapsilla

erikoislääkäri Anna Koffert

TYKS, ihopoliklinikka

TAUSTA Viimeaikaiset tutkimukset ja kliiniset kokemukset viittaavat siihen, että siedätyshoitoa voidaan menestyksekkäästi käyttää ruoka-aineallergioiden hoidossa. Suomessa tärkeimmät ruoka-allergian aiheuttajat lapsilla ovat maito, viljat ja kananmuna.

Ruoka-ainesiedätystä on toteutettu antamalla allergiaa aiheuttavaa ruoka-ainetta aloittaen hyvin pienestä määrästä nostaen annosta hitaasti usean kuukauden ajan, kunnes tavoitteeksi asetettu siedettävä määrä ruoka-aineelle on saavutettu. Tämän jälkeen potilaat voivat käyttää kyseistä ruoka-ainetta ruokavaliossaan, eikä vakavaa reaktiota tarvitse enää pelätä.

TARKOITUS Tutkimuksen päätavoitteena on suun kautta tapahtuvan spesifisen siedätyshoidon avulla saada maitoallergiaa tai kananmuna-allergiaa sairastaville potilaille kehittymään sietokyky. Tällöin välttödieetti voidaan purkaa kokonaan tai osittain ja samalla vakavan allergisen reaktion todennäköisyys vähenee.

Lisäksi tutkimuksessa selvitetään siedätyshoidon aikana tapahtuvia muutoksia humoraalisessa ja soluvälitteisessä immuunivasteessa lehmänmaidon ja kananmunan yksittäisiä allergeenikomponentteja vastaan ja näiden muutosten yhteyksiä hoidon tehoon.

AINEISTO JA MENETELMÄT Kyseessä on prospektiivinen kliininen ja immunologinen tutkimus, jonka toteuttamisesta vastaavat allergologiaan perehtyneet lääkärit TYKS:n Allergiayksikössä. Tutkimuksessa selvitetään hoidon kliinistä tehoa ja verinäytteiden avulla selvitetään hoidon aikana tapahtuvia soluvälitteisiä ja humoraalisia immunologisia mekanismeja ja haetaan hoidon tehoa ennustavia laboratoriotutkimuksia.

Tutkimukseen rekrytoitiin 80 lapsipotilasta, joilla välttö-altistuskokeen perusteella on diagnosoitu maito- tai kananmuna-allergia. Mukaanottokriteereinä ikä yli 6 vuotta, seerumin spesifinen IgE koholla (≥ 5 kU/L) tai positiivinen ihopistokoe (≥ 5 mm) ja välttöaltistuskokeessa positiivinen tulos.

Sekä siedätettäviltä että verrokkipotilailta on otettu laskimoverinäytteet ennen tutkimuksen aloitusta ja 6 kuukautta (ylläpitoannos) ja 12 kuukautta hoidon aloituksesta. Seeruminäytteistä on tutkittu allergeenikomponenttipesifinen IgE ja IgG4, jotka ovat kaupallisesti saatavilla (Phadia) sekä omalla menetelmällä Turun yliopiston MediCityssä allergeenikomponenttipesifinen IgA, IgA1 ja IgA2. Käytettävät allergeenikomponentit ovat lehmänmaidon osalta laktalbumiini, laktoglobuliini, kaseiini, laktoferriini ja naudan seerumin albumiini sekä kananmunan osalta ovomukoidi, ovalbumiini, konalbumiini ja lysotsyymi. Hepariiniverinäytteistä eristettiin veren mononukleaariset valkosolut Ficoll-Paque gradientisentrifugoinnilla. Valkosoluja viljeltiin +37 asteessa inkubaattorissa 106 solua millilitrassa RPMI elatusaineessa, jossa on 5 % autologista plasmaa ja lehmänmaidon stimulaatioantigeenit laktalbumiini, laktoglobuliini, seerumin albumiini, kaseiini ja laktoferriini tai kananmunan stimulaatioantigeenit ovomukoidi, ovalbumiini, konalbumiini ja lysotsyymi. Positiivisena kontrollina oli mitogeeni phytohemagglutiniini PHA ja negatiivisena kontrollina pelkkä elatusaine ilman stimulaatiota. Maidon ja kananmunan allergeenikomponentit puhdistettiin Detoxi-Gel Endotoxin Removal Gel pylväillä endotoksiinivaikutusten poistamiseksi solustimulaatioissa.

Lymfoproliferaatio tutkittiin kolmena rinnakkaisena näytteenä 96 kuoppaisella pyöreäpohjaisella soluviljelylevyllä 6-7 vuorokauden ajan, viimeisen 18 tunnin aikana viljelmässä on tritiumleimattua tymidiiniä. Solut kerättiin ja mitattiin niihin kertynyt

säteily. Sytokiinimääritys tutkittiin kahtena rinnakkaisena näytteenä 48 kuoppaisella soluviljelylevyllä. Kuoppien supernatantit kerättiin 24 ja 72 tunnin inkubaation jälkeen. Sytokiinimääritykset suoritettiin Luminex-laitteistolla käyttäen Lincoplex valmisreagensseja: IL-4, IL-5, IL-10, IFN ja TNF.

TULOKSET Sekä muna- että maitopotilaiden siedätys-hoito ja seuranta on viety päätökseen. Verinäytteet on kerätty, analysoitu ja tulokset kaikin osin tilastoitu. Munapotilaiden tulosten biostatistiset analyysit on saatu valmiiksi, mutta ne ovat kesken vielä maitopotilaiden osalta.

Munapotiilaista kaikki 18 siedätettävää saavuttivat sietokyvyn (200 mg munan valkuaista). Sietokyky saavutettiin noin 4,5 kuukaudessa. Siedätushoidon aikana osalla potilaista esiintyneet haittavaikutukset olivat lieviä ja ohittuivat antihistamiinilla. Vuoden kohdalla seurannassa kaikki 18 siedätettyä edelleen sietivät kananmunaa osana normaalia ruokavaliota.

Siedätysryhmän prick-reaktiot kaikille komponenteille pienenevät siedätyksen myötä, merkittävimmän pienenevät ovomukoidi- ja ovalbumiini-reaktiot. Myös ovomukoidi-, ovalbumiini- ja konalbumiinispesifit IgE-tasot laskivat. Sekä komponenttipesifeissä IgA1- että -IgA2- tasoissa nähtiin siedätushoidon induktiovaiheessa selkeät nousut, ylläpitovaiheessa tasojen vähittäistä laskua. Verrokeilla sen sijaan prick-reaktioissa ei nähty muutoksia ja IgE-tasot jopa hiukan nousivat seurannan aikana, IgA1- ja IgA2- tasoissa ei nähty muutoksia.

Kaikki tutkitut komponenttipesifit IgG4-tasot

nousivat voimakkaasti siedätyksen aikana. Verrokeilla muutoksia IgG4-tasoissa ei todettu.

Ovomukoidistimuloitu lymfoproliferaatio vähenyi siedätyksen myötä, myös samansuuntaista tendenssiä nähtiin lievempänä muiden tutkittujen komponenttien osalta. Sytokiinituloksissa ovomukoidi ei indusoinut lainkaan tolerogeenista sytokiinia IL-10:a, sen sijaan ovomukoidin indusoimat Th2 sytokiinit IL-4 ja IL-5 vähenivät merkitsevästi siedätyksen aikana.

Ensimmäisten julkaisujen kirjoittaminen kananmunasiedätyspotilaiden sytokiinituloksista ja komponenttipesifeistä vasta-ainetuloksista on käynnissä ja valmistunevat nyt lokakuun aikana, tämän jälkeen jatkuu maitopotilaiden tulosten biostatistiset analyysit. Tavoitteena on myös jatkaa siedätettyjen seurantaa pidempään.

JOHTOPÄÄTÖS Muna- ja maitosiedätys on turvallista ja tehokasta hoitoa, joka muovaa sekä humoraalista että soluvälitteistä immunologista vastetta. Hoitovasteen kestoa voidaan paremmin arvioida seuranta-ajan pidentyessä.

Varhaislapsuuden ja sikiökauden mikrobialtistumisen merkitys atopian synnyssä

Laura Korhonen

Tampereen yliopisto ja Tampereen yliopistollinen sairaala

TAUSTA Atooppisten sairauksien esiintyvyyden nopea kasvu viime vuosikymmeninä on herättänyt kiinnostusta ympäristötekijöiden osuudesta näiden sairauksien synnyssä. Hygieniahypoteesin mukaan elinympäristön mikrobialtistuksen muuttuminen ja lapsuusiän mikrobikontaktien väheneminen johtavat kehittyvän immuunijärjestelmän säätelyn häiriintymiseen ja lisääntyneeseen allergiariskiin. Atooppinen reaktiotapa kehittyy usein varhaislapsuudessa, mahdollisesti jo sikiöaikana. Enterovirukset ovat yleisiä lapsuusiän infektioiden aiheuttajia, ja aiempi tutkimusnäyttö on antanut viitteitä enterovirusten ja atooppisten sairauksien välisestä yhteydestä.

TARKOITUS Tämän väitöskirjatutkimuksen tarkoituksena oli tutkia varhaisten enterovirusinfektioiden yhteyttä atopiaan. Tutkimuksessa verrattiin enterovirusten esiintymistä prospektiivisesti kerätyissä veri- ja uloste- näytteissä atooppisilla tapauslapsilla ja ei-atooppisilla verrokkilapsilla. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin äidin raskaudenai- kaisen enterovirusinfektion yhteyttä lapsen myöhempään atooppisen sairauden riskiin.

AINEISTO JA MENETELMÄT Väitöskirjatutkimus koostui kolmesta eri osatyöstä. 1. osatyössä tutkittiin neutraloivien vasta-aineiden esiintymistä 12 eri enterovirustyyppiä

kohtaan ensimmäisen kahden elinvuoden aikana ja niiden yhteyttä atooppisiin sairauksiin. Enterovirukset ryhmiteltiin echovirusiin ja coxsackievirusiin. Aineisto koostui 71 atooppisesta tapauslapsesta ja 142 ei-atooppisesta verrokista. 2. osatyössä tutkittiin äidin raskausaikana sairastaman enterovirusinfektion yhteyttä lapsen atooppisiin sairauksiin. Enterovirusinfektiot todettiin EIA- menetelmällä mittaamalla enterovirusvasta-ainetasot alkuraskaudessa ja synnytyksen yhteydessä otetusta napa- verinäytteestä. Tutkimuksessa oli 202 tapauslasta ja 333 verrokkilasta. 3. osatyössä tutkittiin enterovirusten, erityisesti rinovirusten, esiintymistä 1. elinvuoden aikana kerätyissä ulostenäytteissä ja niiden yhteyttä lapsen atooppiseen herkistymiseen. Enterovirukset määritettiin RT-PCR- menetelmällä ja aineisto koostui 244 tapauslapsesta ja 244 verrokkilapsesta.

TULOKSET Tutkimuksessa todettiin käänteinen yhteys varhaisen elinvuosien echovirusinfektioiden ja atooppisten sairauksien välillä (OR: 0.63; 95 % CI: 0.46-0.88; $p=0.006$). Enterovirustyyppit erosivat toisistaan, sillä coxsackievirusten ryhmässä vastaavaa yhteyttä ei todettu. Raskausaikaiseen enterovirusinfektioon viittaavia vasta-ainetasojen nousuja oli vähemmän niillä äideillä, joiden lapsille kehittyi myöhemmin atooppinen sairaus (OR: 0.43; 95 % CI: 0.23-0.8; $p=0.008$). Muilla tutkituilla mikrobeilla (A-tyypin influenssavirus, *Mycoplasma pneumoniae*, sytomegalovirus, *Helicobacter pylori*) ei todettu olevan yhteyttä lapsen atopiariskiin. Tutkittaessa ulostenäytteiden rinovirusia, atooppisesti herkistyneillä lapsilla oli vähemmän rinoviruspositiivisia näytteitä mutta tämä tulos oli nähtävissä vain pojilla (OR: 0.81; 95 % CI: 0.69-0.94; $p=0.006$).

Rinovirusten lisäksi ulostenäytteistä tutkittiin enterovirusia, norovirusia ja parechovirusia, mutta ne eivät yhdistyneet atooppiseen herkistymiseen.

JOHTOPÄÄTÖS Väitöskirjatutkimuksessa havaittiin varhaisen enterovirusinfektioiden olevan käänteisesti yhteydessä lapsen atopiaan, ja tutkimustulokset vahvistavat siten osaltaan hygieniahypoteesia. Tutkimustulos tukee aiempia poikkileikkausasetelmasta saatuja tuloksia, joissa echovirusinfektioiden ja atopian välillä on todettu käänteinen yhteys. Raskaudenaikaisen enterovirusinfektion yhteyttä atopiaan ei ole aiemmin tutkittu. Rinovirusten osalta todetun sukupuolieron merkitys on toistaiseksi epäselvä, mutta aiemmat tutkimustulokset ovat viitanneet sukupuolten välisiin eroihin sekä virusinfektioiden että atooppisten sairauksien osalta. Yhteenvetona voidaan todeta, että tutkimustulokset viittaavat siihen, että enterovirukset ovat osa atopian syntyyn johtavaa kokonaisuutta.

KIRJALLISUUS

Korhonen L, Kondrashova A, Tauriainen S, Haapala AM, Huhtala H, Ilonen J, Simell O, Knip M, Lönnrot M, Hyöty H. Enterovirus infections in early childhood and the risk of atopic disease – a nested case-control study. Clin Exp Allergy 2013; 43(6): 625–32

Korhonen L, Seiskari T, Lehtonen J, Puustinen L, Surcel HM, Haapala AM, Niemelä O, Virtanen S, Honkanen H, Karjalainen M, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Lönnrot M, Hyöty H. Enterovirus infection during pregnancy is inversely associated with atopic disease in the offspring. Clin Exp Allergy 2018; 48(12): 1698–1704

Korhonen L, Oikarinen S, Lehtonen J, Mustonen N, Tyni I, Niemelä O, Honkanen H, Huhtala H, Ilonen J, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Siljander H, Knip M, Lönnrot M, Hyöty H and the DIABIMMUNE Study Group. Rhinoviruses in infancy and risk of immunoglobulin E sensitization. J Med Virol 2019; 91(8): 1470–78

Jaksoittainen tiotropium varhaislapsuuden astmankaltaisten hengitystieoireiden hoidossa — tutkijalähtöisen kliinisen tutkimuksen tuloksia

Anne Kotaniemi-Syrjänen¹, Timo Klemola², Petri Koponen³,
Outi Jauhola³, Henrikka Aito⁴, Eero Rahiala⁵, Kristiina Malmström¹,
L. Pekka Malmberg¹, Anna S. Pelkonen¹, Mika J. Mäkelä¹

¹ HUS Iho- ja allergiasairaala,

² Jorvin sairaala,

³ Hyvinkään sairaala,

⁴ Porvoon sairaala,

⁵ Uusi Lastensairaala.

TAUSTA Ahtauttava keuhkoputkitulehdus on varhaislapsuudessa tavallinen päivystyskäyntien syy, jossa oireet liittyvät virusinfektion laukaisemaan asetyylikoliinin lisääntyneeseen vapautumiseen hermopääteistä. Asetyylikoliinin spesifinen vastavaikuttaja, tiotropium, voisi toimia tautitilan yhtenä hoitovaihtoehtona.

TARKOITUS

- 1) Selvittää, onko jaksoittaisesta tiotropiumlääkityksestä (TBS) hyötyä varhaislapsuuden ahtauttavan keuhkoputkitulehduksen hoidossa verrattuna tavanomaiseen lääkitykseen, ts. flutikasoni (FPS) tai oireperusteen salbutamoli (SA).
- 2) Selvittää, onko hoitomuotojen välillä eroa haittatapahtumissa.

23

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen rekrytoitiin (v. 2016–2019) ahtauttavan keuhkoputkitulehduksen vuoksi lääkärin arviota toistuvasti tarvinneita <3 vuoden ikäisiä lapsia, jotka satunnaistettiin kolmeen eri hoitoryhmään (TBS, FPS, SA) 48 viikon mittaista tutkimusseurantaa varten. Lapsilta otettiin veri- ja virtsanäytteet, ja oireita sekä mahdollisia haittatapahtumia ja lääketarvetta seurattiin päiväkirjamerkinnoin ja punnitsemalla lääkeannostelijat.

TULOKSET Tutkimusarviokäynneillä kävi 170 tutkimukseen potentiaalisesti soveltuvaa lasta, joista 47 ei täyttänyt tutkimuskriteereitä; loppuista 123 lapsesta 80 lähti mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen aloittaessaan lapset olivat iältään keskimäärin 21 kk (vaihteluväli 7–34 kk). Poikien osuus tutkimuspotilaista oli 2/3 ja tyttöjen 1/3, mikä on varhaislapsuuden astmankaltaisissa hengitysoireissa tyypillinen jakauma. Potilaista 49 %:lla lääkäri oli todennut uloshengitysvaikeuden kahdesti, 40 %:lla kolmesti ja 11 %:lla neljästi ennen tutkimukseen mukaantuloa. Astmariskitekijöitä tutkimuspotilailla todettiin seuraavasti: 32 (40 %) lapsen vanhemmalla oli astma, 35 %:lla lapsista oli atooppinen iho, ja 14 % oli herkistynyt hengitettävälle allergeeneille. Astmariskitekijöiden jakaumassa ei todettu eroja interventiorhymien välillä.

Potilaista 52 (65 %) on käynyt läpi tutkimusprotokollaan liittyvän 48 viikon seurannan. 25 (31 %) lasta on keskeyttänyt tutkimuksen ennenaikaisesti, keskimäärin 14 viikon seurannan jälkeen – 22 lasta siksi, että eivät ole oireisuuden vuoksi pärjänneet jaksoittaisella lääkityksellä tai pelkällä oirelääkkeellä; 3 lasta keskeytti tutkimuksen perheen elämäntilanteen vuoksi. Hengitysoireiden vuoksi keskeyttäneistä tutkimuspotilaista yli puolet on kuulunut pelkkää oirelääkettä saaneeseen ryhmään (SA) ($p=0.095$ vs. FPS, $p=0.004$ vs. TBS).

Sairauden vuoksi lääkärin arviota on seuranta-aikana tarvinnut 73 (91 %) lasta, keskimäärin kolmesti. Tavallisimmin (83 %:ssa tapauksista) lääkäriin johti hengitystietulehdus tai sen jälkitauti, joista lähes puolella ahtauttava keuhkoputkitulehdus. Seuranta-aikaan suhteutettuna ahtauttava keuhkoputkitulehdus todettiin tavallisimmin pelkkää oirelääkettä saaneilla (SA) ($p=0.063$ vs. FPS,

$p=0.028$ vs. TBS). Sairaalahoittoa on tarvinnut 10 (13 %) lasta, pääasiassa alahengitystietulehduksen vuoksi. Interventiorhymien välillä ei ole todettu eroja sairaalahoitosten syissä tai määrissä. Interventiolääkkeiden ei ole katsottu aiheuttaneen merkittäviä haittavaikutuksia eikä kukaan ole joutunut keskeyttämään tutkimusta lääkehaittavaikutuspäilyn vuoksi. Yhtään vakavaa haittavaikutusta tai vakavan haittavaikutuksen epäilyä ei ole ilmaantunut.

Alustavat tutkimustulokset esiteltiin European Respiratory Society:n vuotuisessa kongressissa Pariisissa 15.–19.9.2018¹. Koska tutkimuksessa vielä mukana olevien potilaiden seuranta jatkuu vuoden 2020 loppuun, lopulliset tulokset saattavat muuttua aineistoa täydennettäessä.

JOHTOPÄÄTÖS Alustavasti näyttäisi siltä, että jaksoittainen tiotropium-lääkitys on turvallinen ja mahdollisesti myös kliinisesti käyttökelpoinen alle 3-vuotiaiden lasten virusinfektion laukaisemien hengitysoireiden hoidossa ja ehkäisyssä.

KIRJALLISUUS

1. Kotaniemi-Syrjänen A, Klemola T, Koponen P, Aito H, Malmström K, Malmberg P, Pelkonen A, Mäkelä M. Intermittent tiotropium in early childhood wheezing? Preliminary safety results of a pilot study. The 28th International Congress of the European Respiratory Society (ERS), Paris, France, September 15–19, 2018. Thematic poster presentation. Eur Respir J 2018;52(suppl 62).

D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistumisen vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä

Anette M. Määttä, LL, väitöskirjatutkija¹;
Anne Kotaniemi-Syrjänen, LT, dosentti¹; Kristiina
Malmström, LT, dosentti¹; L. Pekka Malmberg,
LT, dosentti¹; Anna S. Pelkonen, LT, dosentti,
väitöskirjaohjaaja¹; Mika J. Mäkelä, LT, professori,
väitöskirjaohjaaja¹

¹ Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopistollinen sairaala ja
Helsingin yliopisto, Helsinki, Suomi

TAUSTA Varhaislapsuudessa kolmasosalla kaikista lapsista uloshengitys vinkuu ainakin kerran, mutta oireilevista kouluiässä astmaa sairastaa vain noin neljäsosa. Varhaislapsuudessa keuhkojen toimintamittaukset onnistuvat vain työläillä erityismenetelmillä; pienten lasten hengitysoireiden diagnostiikkaan ja ennusteen arviointiin kaitaan uusia menetelmiä.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoitteena on löytää pienten lasten astmaa ennustavia merkkiaineita ja hoitovasteen mittareita kliinisen potilastyön helpottamiseksi. Aiemmin ei ole selvitetty laajoissa suomalaisen hengitystieoireisten imeväisten aineistoissa, mitkä imeväisien keuhkojen toimintälöydökset ennustavat oireita ja keuhkojen toimintahäiriötä kouluiässä.

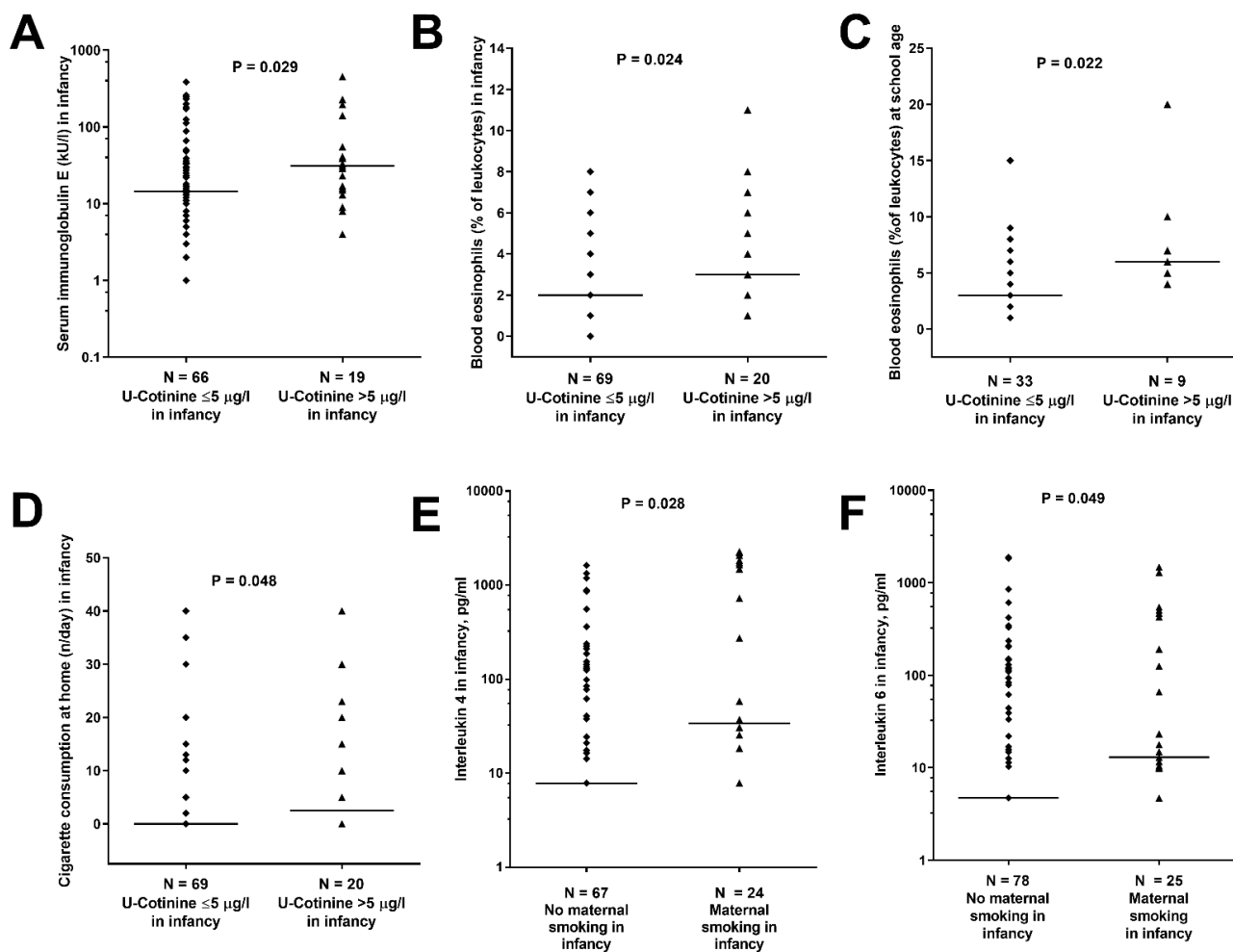
AINEISTO JA MENETELMÄT Väitöskirjatutkimus selvittää seerumin D-vitamiinin, eosinofilian, immunologisten tulehdusmerkkiaineiden, uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) ja objektiivisen tupakansavaltistuksen (virtsan kotiniini) yhteyttä pienten lasten keuhkotointaan ja astman riskitekijöihin. Tutkimus vertaa varhaislapsuuden keuhkojen toimintatutkimustuloksia kouluiän hengitystieoireisiin ja keuhkojen toimintaan ja etsii ennusteellisia ja hoitovasteen mittareita potilastyön helpottamiseksi. Tutkimus sisältää alahengitystieoireiset imeväiset (n = 79), ja leikki-ikäiset (n = 90) sekä lisäksi leikki-ikäiset verrokkit (n = 154), joilta kaikilta määritetään seerumin 25-hydroksyvitamiini-D ja iän mukaiset keuhkojen toimintatutkimukset. Lisäksi tutkimus sisältää oireiset imeväiset, joilta määritetään keuhkojen toiminta, virtsan kotiniini sekä seerumin perioستيini ja interleukiinit (IL) 4, 5, 6, 13 ja 18 (n = 110), ja löydöksiä verrataan tuloksiin 5–8-vuotiaana (n = 60).

Vuosina 2016–2018 on toteutettu uusi seurantatutkimus, jossa selvitetään varhaislapsuudessa alahengitystieoireiden vuoksi keuhopletysmografialla, nopea torakoabdominaalinen kompressio

-tekniikalla, metakoliinialtistuksella ja FeNO-mitauksella tutkittujen imeväisten keuhkojen toiminnan ja hengitystieinflammaation vaikutusta oireisiin ja keuhkotoimintaan 7–12-vuoden iässä ($n = 101$) sekä verrataan löydöksiä tuloksiin 7–12-vuotiailla verrokkipotilailla, joilla ei ole alahengitystieperäisiä sairauksia ($n = 45$). Väitöskirjatutkimuksen kaikilla osatöillä on eettisen toimikunnan puoltavat lausunnot. Väitöskirja toteutetaan aikavälillä 10/2014–12/2021.

ALUSTAVIA TULOKSIA Tutkituista alahengitystieoireisista imeväisistä ($n = 79$, ikä 6–27 kk) neljäsosalla ilmeni seerumin D-vitamiinin vaje (S-25-hydroksyvitamiini D < 50 nmol/l)¹. D-vitamiinivaje oli yleistä erityisesti lapsilla, joilla oli lisääntynyt keuhkoputkien supistumisherkkyys ja korkeat seerumin eosinofilitasot¹.

Lisäksi alahengitystieoireisten imeväisten ($n = 90$, ikä 6–26 kk) altistumista tupakansavulle kuvaava kohonnut virtsan kotiniini (U-kotiniini > 5 µg/l) oli yhteydessä vanhempien ja erityisesti äidin tupakointimääriin (Kuva 1, D); samoin tupakansavulle altistuneilla imeväisillä atopia-merkkiainetasot (suhteellinen eosinofilia ja IgE) olivat korkeammat kuin muilla imeväisillä², ja vaikutus eosinofiliaan säilyi 5–8-vuotiaaksi saakka (Kuva 1, A–C). Lisäksi tupakoivien äitien lapsilla oli muita korkeammat seerumin IL-4 ja IL-6 -tasot (Kuva 1, E–F), ja seerumin IL-4 -taso oli lineaarisesti yhteydessä vanhempien tupakointimääriin ($\tau_b = 0.181$, $p = 0.038$).



Kuva 1

JOHTOPÄÄTÖS Alahengitystieoireisen imeväisen kohonnut virtsan kotiniini (ja sen kuvaama altistuminen tupakan-savulle) on yhteydessä atooppiseen tulehdukseen, ja tämä yhteys säilyy kouluikään saakka. Erityisesti äidin tupakointi voi lisätä pienen lapsen systeemistä tulehdusta, joita kuvastavat kohonneet seerumin IL-4 ja IL-6 -tasot. Lisäksi varhaislapsuuden D-vitamiinivaje voi lisätä riskiä keuhkoputkien lisääntyneelle supistumisherkkyydelle ja atooppiselle tulehdukselle.

KIRJALLISUUS

1. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, ym: Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:227-231.
2. Määttä AM, Huovinen AE, Kotaniemi-Syrjänen A ym: Urine Cotinine As A Marker Of Environmental Tobacco Smoke Exposure In Recurrent Respiratory Symptoms Of Early Childhood, *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A1304

Yksilöllisen diagnostiikan ja hoidon parantaminen allergioita ja astmaa sairastavilla lapsilla

Mäkelä M J, professori, vastaava ylilääkäri; Burman J, LL, Kauppila T, LL, Klemola T, dos, Knihtilä H, LT, Kotaniemi-Syrjänen A, dos., Kukkonen K, dos., Lajunen K, LL, Lohi J, dos., Malmberg LP, dos., Malmström K, dos., Määttä A, LL, Pelkonen AS, dos., Perälä M, LL, Röntynen P, LL, Savinko T, FT, Tanninen T, LL, Uotila R, LT

Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

TAUSTA Viimeisten 15 vuoden aikana mahdollisuutemme diagnosoida ja hoitaa allergioita ja astmaa ovat parantuneet nopeasti uusien menetelmien myötä. Ruoka-allergioissa suurin kehitys on molekyyliallergologiassa ja vastaavasti astmassa on löydetty uusia merkkiaineita sekä uusia menetelmiä keuhkojen vaihtelevan toiminnan osoittamiseen.

TARKOITUS Tutkimusryhmämme on keskittynyt sekä ruoka-allergioiden että varhaislapsuuden astman tutkimukseen. Tavoitteena on parantaa molempien tautiryhmien diagnostiikan osuvuutta sekä kehittää hoitomenetelmiä, esimerkkinä ruokasiedätys.

AINEISTO JA MENETELMÄT Olemme viime vuosina tutkineet useita ruoka-allergiaa tai astmaa sairastavien lasten kohortteja. Tutkimusten pitkäaikaisseurannan kohteina ovat olleet mm. varhaista astmaa sairastavat kouluikään ehtineet lapset (Malmberg ym., 2020; Malmström ym., 2020), maitosiedätetyt lapset (ks. Kauppila et al., 2019), leikki-ikäisenä astmaan sairastuneet nyt jo teini-ikäisiksi kasvaneet nuoret (Lajunen et al., 2019), astmaa sairastavat pikkulapset (ks. tässä vuosikirjassa Määttä A), kananmunasiedätetyt kouluikäiset lapset (ks. tässä vuosikirjassa Palosuo K) sekä varhaista atooppista ihottumaa sairastavat leikki-ikäiset lapset (Perälä ym., 2020). Yhteensä tutkimuksiin on osallistunut useampi sata lasta.

TULOKSIA

- 1) Alle 2-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla ei näyttäisi olevan vielä selkeitä kroonisen astman tunnusmerkkejä kuten eosinofiilistä tulehdusta ja tyvikalvon paksunemaa (Malmström ym., 2020). Kun näitä lapsia seurattiin kouluikään, keuhkoputkien limakalvoa ympäröivän sileän lihaksen määrä imeväisiässä näytti liittyvän keuhkoputkien rasituksen laukaisemaan supistumisherkkyyteen (Malmberg LP ym., 2020). Leikki-iässä voidaan löytää

jo mahdollisesti 'remodelingiin' liittyviä markkereita kuten seerumin kitinaasin kaltainen proteiini YKL-40, jonka kohoneminen liittyi alentuneeseen keuhkofunktioon (Knihtilä ym., 2019). Leikki-ikäisillä lapsilla osoitettu keuhkoputkien supistumisherkyys vaikuttaa myös olevan merkittävä riskitekijä hyperreaktivateetille teini-ikään saakka (Lajunen ym. 2020).

- 2) varhaislapsuuden tapahtumat muodostavat merkittävän riskin astman kehittymiselle. Osoitimme, että passiiviselle tupakoinnille altistuneilla lapsilla muutokset keuhkojen toiminnassa ulottuvat jopa 10 vuoden päähän teini-ikään (Lajunen ym., 2019).
- 3) olemme selvittäneet viime vuosina lukuisissa tutkimuksissa komponenttidiagnostiikan osuvuutta eri ruoka-aineallergioiden diagnostiikassa. Uutena havaintona julkaisimme, että merkittäviä allergiaoireita ennustavaa hasselpähkinäallergiaa mittaa parhaiten herkistyminen ko. pähkinän cor a 9 ja cor a 14 proteiineille (Uotila ym., 2020).
- 4) maitosiedätyksen läpikäyneillä lapsilla on varsin pysyvä tulos sekä maidon käytössä että sietokyvyn ylläpidossa jopa 10 vuotta varsinaisen hoidon jälkeen. Yli puolet lapsista ja nuorista käyttivät edelleen tavoiteltua kahta maitodesilitraa vastaavaa annostusta pitkäaikaisseurannassa (Kauppila T ym., 2019).
- 5) pienillä atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla (yli 1 vuotta) on käytetty aiemmin etupäässä kortikosteroidi- ja perusvoiteita. Olemme nyt saaneet valmiiksi kolmen vuoden seurantatutkimuksen, jossa verrattiin takrolimuusin ja hydrokortisonin tehoa ja turvallisuutta. Tulostemme mukaan valmistaiden välillä ei ole ainakaan ensimmäisen vuoden aikana ratkaisevaa eroa ja takrolimuusikin vaikuttaa turvalliselta hoitomuodolta pikkulapsilla (Perälä ym., 2020).

JOHTOPÄÄTÖKSET Monet allergiat ja astma saavat alkunsa jo varhaislapsuudessa. Olemme tässä tutkimuskokonaisuudessa esitetyissä projekteissa kartoittaneet ennen kaikkea tautien ja hoitomuotojen luonnollista kulkua ja osoittaneet, että monilla varhaisilla tapahtumilla on ratkaiseva merkitys koko myöhemmän lapsuuden aikaisen sairauden muovautumisessa. Uudet menetelmät niin diagnostiikassa kuin hoidossa parantavat tutkitusti isojen potilasryhmien ja ennen kaikkea yksittäisten potilaiden hoitoa.

KIRJALLISUUS

1. Malmström K, Lohi J, Malmberg LP, Kotaniemi-Syrjänen A, Lindahl H, Sarna S, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Airway hyperresponsiveness, remodeling and inflammation in infants with wheeze. *Clin Exp Allergy*. 2020 May;50(5):558-566
2. Malmberg LP, Malmström K, Kotaniemi-Syrjänen A, Lohi J, Pelkonen AS, Sarna S, Mäkelä MJ. Early bronchial inflammation and remodeling and airway hyperresponsiveness at school age. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1765-1768
3. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Savinko T, Malmberg LP, Mäkelä MJ. Serum chitinase-like protein YKL-40 is linked to small airway function in children with asthmatic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol. Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Dec;30(8):803-809.
4. Lajunen KT, Malmberg LP, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Predictive value of childhood airway hyper-responsiveness to indirect stimuli: 10-year longitudinal study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Mar 19. doi: 10.1111/pai.13248. Online ahead of print.
5. Lajunen K, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Environmental Tobacco Smoke Affects Lung Function of Asthmatic Preschoolers Even After a Decade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 15;199(4):534-536
6. Uotila R, Röntynen P, Pelkonen AS, Voutilainen H, Kaarina Kukkonen A, Mäkelä MJ. For hazelnut allergy, component testing of Cor a 9 and Cor a 14 is relevant also in birch-endemic areas. *Allergy*. 2020 Jun 4. doi: 10.1111/all.14430. Online ahead of print
7. Kauppila TK, Paassilta M, Kukkonen AK, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Outcome of oral immunotherapy for persistent cow's milk allergy from 11 years of experience in Finland. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):356-362
8. Perälä M, Ahola M, Mikkola T, Pelkonen AS, Remitz A, Mäkelä MJ. Young children with moderate-to-severe atopic dermatitis can be treated safely and effectively with either topical tacrolimus or mild corticosteroids. *Acta Paediatr*. 2020 Mar;109(3):550-556

Kyselytutkimukset allergian yhteydestä astman alkamisikään ja astman hallinnasta. Kyselytutkimus (FinEsS)

Johanna Pakkasela LL^{1,2}

¹ Department of Respiratory Medicine, Tampere University Hospital, Tampere, Finland.

² Faculty of Medicine and Life Sciences, University of Tampere, Tampere, Finland.

TAUSTA Aiempi käsitys on ollut, että suurin osa astmasta on hyväennusteista lapsuudessa alkavaa allergista astmaa. Viime vuosikymmenä on kuitenkin todettu, että merkittävä osa astmasta alkaa aikuisiällä. Aikuisiällä alkavasta astmasta on selvästi vähemmän tutkimustietoa mutta verrattuna lasten astmaan se vaikuttaisi olevan useammin huonossa hallinnassa ja ei-allerginen. Huonossa hallinnassa olevasta astmasta on todettu aiheutuvan yli kaksi kertaa enemmän kustannuksia henkilökohden kuin hyvässä hallinnassa olevasta astmasta. Astman hallintaan vaikuttavien tekijöiden kartoitus ja hoito ovatkin erityisen tärkeitä huonossa hallinnassa olevaa astmaa hoidettaessa.

TARKOITUS Tutkimushanke on kaksiosainen ja ensimmäisen osan tavoitteena on tutkia hengitystieallergian merkitystä astman alkamisikään. Tutkimuksen toisessa osassa tarkoituksena on selvittää suomalaisten astman hallinnan tasoa, lääkehoitoa, vaikeahoitoisen astman osuutta ja kartoittaa astman hallintaan liittyviä taustatekijöitä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimushankkeen ensimmäisen osan tulokset on saatu vuonna 2016 toteutetusta pohjoismaisesta FinEsS-kyselytutkimuksesta. Siinä satunnaistetulle väestötokselle (8 000 henkilöä) lähetettiin hengitystieoireita ja -sairauksia koskeva laaja

kysely. Kyselylomakkeen palautti ja tutkimukseen osallistui 4 173 henkilöä (vastausprosentti 52), joista 445 ilmoitti sairastavansa lääkärin diagnosoimaa astmaa. Vastaaja katsottiin sairastavan allergista astmaa, mikäli hän ilmoitti sairastavansa sekä lääkärin diagnosoimaa allergista nuhaa että astmaa (230/52 %). Vastaavasti vastaajan määriteltiin sairastavan ei-allergista astmaa, mikäli hän ilmoitti sairastavansa astmaa ilman allergista nuhaa (215/48 %).

Tutkimushankkeen toinen osa on myös kyselytutkimus, jossa Kela valitsi 2 000 henkilön satunnaisotoksen viimeisen vuoden aikana ahtauttavien keuhkosairauksien lääkkeitä (Ro3-ryhmä) ostaneista 18–80-vuotiaista henkilöistä ja lähetti heille kyselylomakkeen vuonna 2017. Lomakkeessa kysyttiin mm. onko vastaajalla astma ja/ vai keuhkohtaumatauti, Astmatesti®, tutkittavan käyttämä hengitystielääkitys, allergeenit ja altisteet sekä astman hoitosuhdetta, pahenemisvaiheita ja liittännäissairauksia koskevia kysymyksiä. Kyselylomakkeen palautti ja tutkimukseen osallistui 803 henkilöä (vastausprosentti 41), joista 541 ilmoitti sairastavansa astmaa.

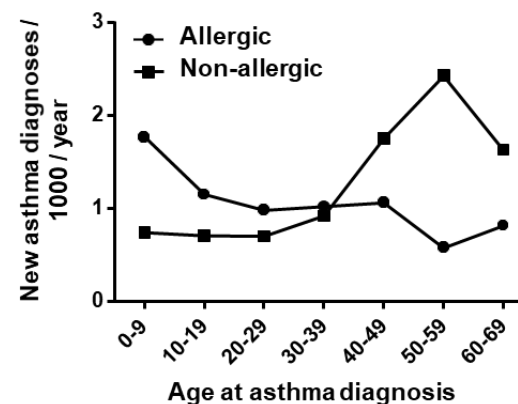
TULOKSET Tutkimushankkeen ensimmäisen osasta saatujen tulosten mukaan allergisen astman ilmaantuvuus oli korkein lapsuudessa (1.8/1 000/vuosi) ja se laski melko tasaisesti astman alkamisiän noustessa (Kuva 1). Ei-allergisen astman ilmaantuvuus vastaavasti oli lapsuudessa ja nuorena aikuisena matalin (0.7/1000/vuosi) ja korkeimmillaan 50–59 vuotiaiden ikäryhmässä (2.4/1 000/vuosi)¹. Keski-ikäen jälkeen alkavasta astmasta suurin osa oli ei-allergista. Allergista astmaa sairastavilla vastaajilla astma oli myös diagnosoitu selvästi nuorempana kuin ei-allergista astmaa sairastavilla (mediaani 19 vs. 35 vuotta, $p < 0.001$).

Tutkimushankkeen toisen osan alustavien tulosten mukaan 82 % astmaa sairastavista ilmoitti käyttävänsä säännöllistä astmalääkitystä ja heistä 97 % käytti inhaloitavaa kortikosteroidia². Melkein kaikille (97 %) astmaatikoista oli opastettu oikea inhalaatiotekniikka

ja 78 %:lla oli astman omahoito-ohjeet, mutta vain 36 % raportoi käyttävänsä säännöllisissä astmakontrolleissa. Astman oireperusteinen hallinta Astmatestillä® arvioituna oli hyvä (≥ 20 pistettä) 60 %:lla vastaajista. Toisaalta 29 % oli tarvinnut oraalisen kortisonikuurin viimeisen vuoden aikana ja 22 %:lla oli päivystyskäynti astman takia. Vain n. 3 % oli joutunut sairaalahoitoon astman vuoksi. Epäsäännöllisesti astmalääkitystä käyttävillä oli itse asiassa parempi oireperusteinen astman hallinta kuin säännöllistä lääkitystä käyttävillä.

JOHTOPÄÄTÖS Tutkimustulokset tukevat ajatusta, että aikuisiällä alkava astma on erillinen käsite ja sen taustalla olevat mekanismit ovat erilaisia verrattuna lapsuudessa alkavaan astmaan.

Lisäksi tutkimuksen mukaan suomalaisten astman hoito on pääasiassa suositusten mukaista, paitsi säännöllisen seurannan toteutumisen osalta. Suurin osa suomalaisista aikuisastmaatikoista onkin oireperusteisesti hyvässä hallinnassa ja sairaalahoitoja astman takia on vähän. Vähemmistöllä astmaa sairastavista ei ole säännöllistä lääkitystä ja heilläkin astman oireperusteinen hallinta on parempi kuin säännöllistä lääkitystä käyttävillä, mikä viittaisi enemmän lievempään sairauteen kuin alihoitoon.



Kuva 1.

KIRJALLISUUS

1. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J ym. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. BMC Pulm Med 2020;20:9.
2. Pakkasela J, Salmela P, Juntunen P, Karjalainen J ja Lehtimäki L. Adherence to treatment guidelines and good asthma control in Finland. Submitted

Kananmunasiedätyshoidon teho ja humoraalinen immuunivaste: randomisoitu, avoin ristikkäistutkimus 50 lapsella

Kati Palosuo¹, Piia Karisola², Terhi Savinko¹, Harri Alenius² ja Mika J. Mäkelä¹

¹ HUS Iho- ja allergiasairaala sekä Helsingin yliopisto

² Human Microbiome Research (HUMI), Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

TAUSTA Kananmuna-allergia on toiseksi yleisin ruoka-allergia varhaislapsuudessa. Valtaosalla allergiaoireet ovat lieviä ja väistyvät ensimmäisten elinvuosien aikana. Noin 20 %:lla kananmuna-allergia kuitenkin jatkuu vaikeana, mikä lisää anafylaksiariskiä ja heikentää elämänlaatua. Ruokasiedätys on tutkimuksen alla oleva hoitomuoto, jolla pyritään lisäämään sietokykyä oireita aiheuttavalle ruoka-aineelle sekä vähentämään vakavien allergisten reaktioiden riskiä.

TARKOITUS Tutkimme suun kautta otettavalla raa'alla valkauaisjauheella toteutetavan kananmunasiedätyshoidon kliinistä tehoa sekä immunologisia vasteita kananmuna-allergiaa sairastavilla lapsilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen osallistui 50 lasta (ikä 6–17 vuotta) HUS:n Iho- ja allergiasairaalasta, jotka olivat saaneet keskivaikean tai vaikean reaktion kypsennetylle kananmunalle kaksoissokkoaltistuksessa. Potilaat randomisoitiin 3:2 aloittamaan kananmunasiedätyshoito tai jatkamaan välttämisruokavaliota, minkä jälkeen välttöryhmä aloitti siedätyshoidon. Tutkimme siedätyshoidon aikaansaamia muutoksia IgE, IgG4 ja IgA luokan vasta-aineissa verrattuna välttämisruokavaliioon. Laskimoverinäytteet otettiin ennen siedätyshoidon tai vältön aloitusta sekä 3 kk ja 8 kk hoidon

alusta. Seerumista analysoitiin IgE, IgA ja IgG4-luokan vasta-aineet kananmunan allergeenimolekyyleille Gal d 1–4 ImmunoCAP menetelmällä. Siedätyshoidon kliinistä tehoa arvioitiin 8 kk ja 18 kk kuluttua hoidon alusta.

TULOKSET Kahdeksan kuukauden kohdalla 22 (44 %) siedätyshoitoa saanutta potilasta ja 1 (4,3 %) välttöryhmän kontrolli oli saavuttanut tavoitellun ylläpitoannoksen 1g kananmunaproteiinia (täysi sietokyky), 23 (46 %) käytti pienempää annosta (osittainen sietokyky) ja 5 (10 %) keskeytti tutkimuksen. Gal d 1–4 -spesifiset IgG4 ja Gal d 1–2-spesifiset IgA pitoisuudet nousivat merkittävästi, kun taas Gal d 2-spesifinen IgE laski. IgE-vasteiden lämpökartta-analyysi paljasti kolme erillistä klusteria, jotka liittyivät siedätykseen onnistumiseen. Korkea kananmunamunaspesifinen IgE-pitoisuus sekä herkistyminen kaikille 4 kananmuna-allergeenille Gal d 1–4 siedätyshoidon alussa ennustivat huonompaa kliinistä vastetta ja matalampaa siedettyä annosta 8 kuukauden hoidon jälkeen. Lähtötilanteen munanvalkuais-IgE oli alle 57 kU/l, Gal d 1 alle 44 kU/l ja Gal d 2 alle 30 kU/l 95 %:lla täyden sietokyvyn 8 kuukaudessa saavuttaneista. Osittaisen sietokyvyn saavuttaneet jatkoivat annoksen nostoa ja 18 kk kuluttua siedätyksen alusta 88 % potilaista käytti kananmunaa: 36 (72 %) oli savuttanut täyden sietokyvyn ja 8 (16 %) osittaisen sietokyvyn. 54 % oli vapauttanut kananmunan kouluruokaan.

JOHTOPÄÄTÖS Suun kautta annettava siedätyshoito raa'alla kananmunanvalkuaisella on tehokasta ja mahdollistaa kypsennetyn kananmunan vapauttamisen päivittäiseen ruokavalioon useimmilla potilailla. Osittaisen sietokyvyn saavuttaneet potilaat, joilla on lähtötilanteessa korkea kananmunaspesifinen IgE ja herkistyminen usealle kananmuna-allergeenille, hyötyivät pidemmästä, yksilöllisesti suunnitellusta hoidosta.

KIRJALLISUUS

1. Palosuo K, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Gal d 1-specific IgE predicts allergy to heated egg in Finnish children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29:637–43.
2. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A randomized cross-over trial of hen's egg oral immunotherapy: efficacy and humoral immune responses in 50 children. Submitted for publication.

Raskauden aikainen stressi altistaa lapsen atooppisille sairauksille

Emma Puosi^{1,2,3}, Laura Korhonen^{1,2,3}, Linnea Karlsson^{1,3,4},
Eeva-Leena Kataja^{1,3,4}, Heikki Lukkarinen^{1,2},
Hasse Karlsson^{1,3,6}, Minna Lukkarinen^{1,2,3}

- ¹ FinnBrain Syntymäkohorttitutkimus, Turun yliopisto;
² Lastentautien laitos; Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala
³ Väestötutkimuskeskus; Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala
⁴ Lasten psykiatrian laitos; Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala
⁵ Psykologian laitos; Turun yliopisto
⁶ Psykiatrian laitos; Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala.

TAUSTA Atooppiset sairaudet (astma, allerginen nuha sekä atooppinen ihottuma) ovat maailmassa hyvin yleisiä. Yleisyytensä vuoksi kyseisillä taudeilla on valtava sosioekonominen taakka ja niillä on myös huomattava vaikutus tautia sairastavien ihmisten elämänlaatuun. Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että immunologinen ohjautuminen, joka lisää riskiä atooppisten sairauksien kehittymiseen, syntyy jo raskauden aikana. Äidin raskauden aikaisella oireilulla saattaa olla vaikutusta mm. sikiön immunologian ohjelmoitumiselle. Mekanismeja välittävinä tekijöinä on ajateltu olevan muun muassa immuunipuolustuksen sekä hormonitoiminnan muokkautuminen sekä epigeneettiset tekijät.

TARKOITUS Tutkimus tähtää LL Emma Puosin väitöskirjaan. Väitöskirjatutkimukseni tarkoitus on selvittää äidin raskauden aikaisen stressin (masennus- ja ahdistuneisuusoireet) yhteyttä lapsen atooppisen sairauden kehittymiseen lapsen ensimmäisten elinvuosien aikana laajan syntymäkohorttitutkimuksen avulla. Tämä FinnBrain -syntymäkohorttitutkimuksen osatutkimus täydentää alan aikaisempia tutkimuksia. Tässä Turun yliopistossa tehtävässä FinnBrain- tutkimuksessa selvitetään monen tieteenalan voimin lapsen kasvuun ja kehitykseen vaikuttavia tekijöitä. Mukana on noin 4000 perhettä ja 10000 yksilöä, mikä tekee tutkimuksesta maailmanlaajuisesti ainutlaatuisen.

AINEISTO JA MENETELMÄT FinnBrain – FinnBraintutkimus on prospektiivinen väestöpohjainen syntymäkohorttitutkimus. Mukana on yhteensä 4 000 äitiä, heidän 3000 puolisoaan ja 4000 syntyvää lasta. Tutkimuksen aikana syntyneitä lapsia on tarkoitus seurata pitkälle aikuisuuteen asti. Tähän väitöstutkimukseen sisällytettäviä seurantapisteitä oli raskauden aikana kolme (raskausviikot 14, 24 ja 34) sekä lapsen synnyttyä neljä (3 kk, 6 kk, 12 kk ja 2 v). Kaikissa seurantapisteissä perheille lähetettiin kyselykaavakkeet kotiin, jotka he

palauttivat postitse (erilliset kaavakkeet isälle ja äidille). Kaavakkeitten sisältö vaihteli seurantapisteen mukaan, mutta niissä kyseltiin laajasti äidin ja isän taustaa, elintapoja, sairauksia sekä syntyneen lapsen kehitystä ja mahdollisia ongelmia sekä ilmaantuneita sairauksia. Atooppisia sairauksia kartoitetaan kattavasti standardoidun kyselykaavakkeen avulla (International Study of Asthma and Allergy in Childhood eli ISAAC, Edinburgh Postnatal Depression Scale eli EPDS sekä Symptom Checklist 90 eli SCL) lapsen olessa 6 kk, 12 kk ja 24 kk. Tarkoituksena oli verrata ahdistusta ja masennusta kuvaavien kyselyiden pisteitä sekä seurannassa ilmaantuvien atooppisten sairauksien yleisyyttä sekä ajoittumista.

ALUSTAVIA TULOKSIA Väitöstutkimuksen ensimmäisessä osajulkaisussa selvitettiin lasten riskiä kehittää ruoka-allergia ensimmäisen kuuden elinkuukauden aikana raskauden aikaisen psykologisen stressin suhteen (1 976 äiti-lapsiparia). Tulos oli, että äidin krooniset, mutta lievätkin, koko raskauden aikaiset masennus- ja/tai ahdistuneisuusoireet olivat yhteydessä imeväisen ruoka-allergiaan (submitoitu). Toisessa julkaisussa arvioitiin psykologisen stressin vaikutuksia lapsen riskiin saada hengityksen vinkunaa tai ekseema 24 kuukauden iässä (1 305 äiti-lapsiparia). Tämän lisäksi arvioidaan riskiä erikseen atooppiselle ja ei-atooppiselle vinkunalle. Tulos oli, että äidin raskauden aikaiset masennus- ja/tai ahdistuneisuusoireet olivat yhteydessä atooppiseen ihottumaan, vinkunaan ja riski erosi vinkunan alatyypin osalta (käsikirjoitus valmistelussa).

JOHTOPÄÄTÖS Tulokset ovat vielä julkaisemattomia, mutta kahdessa ensimmäisessä osajulkaisussa todettiin äidin psyykkisen oireilun olevan yhteydessä lapsen riskiin sairastua atooppisiin sairauksiin. Nämä löydökset tukevat aiempia tutkimuksia ja vaativat lisäselvityksiä ilmiön taustalla vaikuttavasta mekanismista. Tutkimus valottaa osin huonosti tunnettuja atooppisten sairauden aiheuttavia pohjimmaisia mekanismeja Toisaalta tulokset vahvistavat mm. neuvolan tärkeyttä osana odottavien naisten tukea myös psyykkisten oireitten osalta.

Nenän mikrobiston yhteys hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen lapsilla

Laura Toivonen, MD, PhD, Postdoctoral Research Fellow

Department of Emergency Medicine, Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, Boston, USA
Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Turku University
Hospital, University of Turku, Turku, Finland

TAUSTA Astma on lapsuusiän yleisin krooninen sairaus, mutta sen ennaltaehkäisyyn ei tällä hetkellä ole keinoja. Ennaltaehkäisykeinojen kehittämiseen tarvitaan tarkempaa tietoa varhaisista, muokattavissa olevista altisteista. Hengitysteiden mikrobisto vaikuttaa limakalvojen paikallisiin immuunivasteisiin ja saattaa liittyä alttiuteen hengitystieinfektioille ja astmalle. Pienten lasten hengitysteiden mikrobioston yhteydestä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen on kuitenkin vain vähän tietoa.

TARKOITUS Tutkimuksessa selvitetään varhaisen nenän mikrobiston yhteyttä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen suomalaisilla lapsilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus tehdään yhteistyössä Harvard Medical Schoolin ja Massachusetts General Hospitalin (Boston, Yhdysvallat) ja Tyksin lastenklinikan ja Turun yliopiston kanssa. Tutkimus pohjautuu 923 suomalaisen lapsen syntymäkohorttitutkimukseen, jossa lapsia seurattiin hengitystieinfektioiden ja astman kehittymisen suhteen 7 vuoden ikään. Olemme analysoineet mikrobiston 2–24 kuukauden iässä otetuista 2 261 nenätikkunäytteestä. 2 kuukauden iässä otetuista nenänäytteistä on analysoitu metabolomi.

TULOKSET Prospektiivisessä 923 suomalaisen lapsen syntymäkohorttitutkimuksessamme osoitimme ensin, että varhaiset hengitystieinfektiot ovat yhteydessä lisääntyneeseen astman riskiin 7 vuoden iässä¹. Tietyt patofysiologiset mekanismit saattavatkin altistaa sekä hengitystieinfektioille että astmalle ja tutkimuksemme keskittyy näiden mekanismien ja varhaisten riskitekijöiden selvittämiseen.

Analysioimme nenän mikrobiston kehitystä ensimmäisten ikävuosien aikana ja osoitimme, että poikkeava nenän mikrobiston kehityskulku liittyi hengitystieinfektioihin ja korkeampaan astmariskiin².

Osoitimme myös, että varhaislapsuudessa annetut antibioottihoidot liittyivät lisääntyneeseen astmariskiin ja laaja-kirjoiset antibioottihoidot lisäsivät riskiä voimakkaammin³. Yhteys säilyi, kun huomioimme antibioottihoidon kohteena olevat hengitystieinfektiot analyysissa. Lisäksi osoitimme, että varhaislapsuudessa annetut antibioottihoidot liittyivät poikkeavaan nenän mikrobiston kehitykseen ja antibioot-tien vaikutus lisääntyneeseen astmariskiin välittyi osin näi-den mikrobistomuutosten kautta³.

Samassa aineistossa osoitimme, että tietty varhaislap-suuden nenän mikrobistoprofiili on yhteydessä lisääntynee-seen hengitystieinfektioiden määrään 0–2 vuoden iässä ja tietty profiilit suojaavat hengitystieinfektioilta⁴. Yhdysvalta-laisessa monikeskustutkimuksessa osoitimme myös, että eri virukset liittyivät erilaiseen nenänielun mikrobistoon sai-raalahoitoisen hengitystieinfektion aikana⁵.

JOHTOPÄÄTÖS Varhainen nenän mikrobisto vaikuttaa olevan merkittävä tekijä hengitystieinfektioiden ja astman kehitymisessä. Tietty varhaiset nenän mikrobiston kehityskulut liittyivät lisääntyneeseen astmariskiin ja hengitystieinfektioihin. Varhaiset antibioottihoidot liittyivät lisääntyneeseen astmariskiin, ja vaikutus välittyi osin nenän mikrobiston muutosten kautta. Tutkimus toi uutta tietoa yksilöllisestä alttiudesta hengitystieinfektioille ja astmalle. Löydökset ovat kliinisesti merkittäviä, koska mikrobisto on mahdollisesti muokattavissa oleva riskitekijä. Tutkimuksesta saatu tieto voi tarjota pohjaa hengitystieinfektioiden ja astman ilmaantuvuuteen vaikuttamiseen esimerkiksi mikrobistoa muokkaamalla ja antibioottihoitojen kohdentamisella ja välttämällä, sekä auttaa korkeassa riskissä olevien lasten varhaisessa tunnistamisessa.

Lisää tietoa tarvitaan muun muassa mikrobien ja isän-nän vuorovaikutuksesta, joten tutkimme parhaillaan mikro-biston vaikutusta nenän metabolomiin ja metabolomin yhteyttä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen.

KIRJALLISUUS

1. Toivonen L, Forsström V, Waris M, Peltola V. Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:407-410.e6
2. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, et al. Longitudinal changes in early nasal microbiota and the risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2020. In press.
3. Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, Wet al. Antibiotic treatments during infancy, changes in nasal microbiota, and asthma development: Population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020. In press.
4. Toivonen L, Hasegawa, K, Waris M, et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax.* 2019;74:592-599.
5. Toivonen L, Camargo CA Jr., Gern JE, et al. Association between rhinovirus species and nasopharyngeal microbiota in infants with severe bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1925-1928.e7.

12-vuoden inhalaatiosteroidiaderenssi aikuisiällä alkavaa astmaa sairastavilla potilailla

Iida Vähätalo^{1,2}, Pinja Ilmarinen¹, Leena E. Tuomisto¹,
Minna Tommola¹, Onni Niemelä^{2,3}, Lauri Lehtimäki^{3,4},
Pentti Nieminen⁵ ja Hannu Kankaanranta^{1,3}

¹ Keuhkosairauksien tulosityksikkö, Seinäjoen keskussairaala

² Lääketieteellisen tutkimuksen yksikkö, Seinäjoen keskussairaala

³ Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

⁴ Allergiakeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala

⁵ Lääketieteen datainformatiikan ryhmä, Oulun yliopisto

TAUSTA Astma on heterogeeninen krooninen sairaus, jota esiintyy maailmanlaajuisesti yli 300 miljoonalla ihmisellä. Astman alkamisiän on osoitettu olevan merkittävä tekijä astman eri alatyypin jaotelluudessa. Inhaloitavat kortikosteroidit ovat astman hoidon peruspilari, mutta aiemmissa tutkimuksissa potilaiden on osoitettu sitoutuvan heikosti inhalaatiosteroidihoitoon. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin olleet pääosin lyhytaikaisia seurantatutkimuksia, eikä tutkimuspopulaatioissa ole yleensä eroteltu astman alkamisajankohtaa tai diagnostisia kriteerejä.

TARKOITUS Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida aikuisiällä alkanutta astmaa sairastavien potilaiden sitoutumista ("adherence") pitkäaikaiseen inhalaatiosteroidilääkitykseen 12-vuotisen seurannan aikana.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus on osa Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS) -tutkimusta, joka on 12 vuotinen seurantatutkimus potilailla, joilla diagnosoitiin uusi aikuisiällä alkanut astma. Kaikki ≥ 15 vuotiaat potilaat sisällytettiin tutkimukseen, jos seuraavat diagnostiset kriteerit täyttyivät: 1) keuhkolääkärin diagnosoima uusi astma 2) diagnoosin varmistuminen keuhkojen toimintaa mittaavilla testeillä 3) astman oireita. Diagnoosihetkellä kerättiin tietoja muun muassa potilaiden keuhkojen toiminnasta, lääkityksestä, ja taustatekijöistä kuten tupakoinnista. Diagnoosikäynnin jälkeen potilaita seurattiin keskimäärin 12 vuotta, jonka jälkeen heidät kutsuttiin seurantakäynnille. Alkuperäisestä 257 potilaan kohortista 203 (79 %) saapui seurantakäynnille, jossa astman tila, lääkitys, hoitotasapaino ja keuhkojen toiminta arvioitiin. Potilaiden astmaan liittyvät käynnit ja lääkitystiedot kerättiin sairaskertomuksista ja lääkerekisteristä koko 12 vuoden seuranta-ajalta. Tutkimukseen sisällytettiin ainoastaan säännöllisesti inhalaatiosteroidia käyttävät potilaat, jolloin inhalaatiosteroidia vain tarvittaessa käyttävät potilaat (n=22)

suljettiin analyysien ulkopuolelle. Potilaiden (n=181) inhalaatiosteroidihoitoon sitoutuminen laskettiin jokaiselle tutkimusvuodelle vertaamalla potilaan ostamia inhalaatiosteroidiannoksia (μg) hänelle määrättyihin inhalaatiosteroidiannoksiin (μg). Lisäksi jokaiselle potilaalle määritettiin 12-vuoden kokonaisadherenssi laskemalla heidän seuranta-aikana ostamansa inhalaatiosteroidiannokset yhteen ja jakamalla summa heille seuranta-aikana määrättyjen lääkkeiden summalla. Käytimme hyvän adherenssin raja-arvona aiemmissa julkaisuissa vakiintunutta 80 % sitoutumista lääkehoitoon.

TULOKSET Keskimääräinen inhalaatiosteroidihoitoon sitoutuminen 12 vuoden aikana oli 69 % (ka $\pm$ s ostetut inhalaatiosteroidit 2.5 ± 1.8 g ja määrätty inhalaatiosteroidit 3.6 ± 1.5 g budesonidiekvivalentteina per potilas 12 vuoden aikana). Vuosittainen hoitoon sitoutuminen vaihteli 81 %:sta (ensimmäinen seuranta-vuosi) 67 %:iin (viimeinen seurantavuosi). Hyvin 12-vuoden hoitoon sitoutuneet potilaat (adherenssi ≥ 80 %) käyttivät useammin sekä suun kautta otettavia kortikosteroideja että astman hoidossa käytettäviä lisälääkkeitä ja lisäksi he kävivät useammin astmansa takia terveydenhuollossa verrattuna huonommin (< 80 %) inhalaatiosteroidihoitoon sitoutuneisiin potilaisiin. Lisäksi, paremmin hoitoon sitoutuneilla oli vähemmän obstruktion palautuvuutta ja korkeammat veren neutrofiilitasot. Keuhkofunktiolasku oli kuitenkin jyrkempää potilailla, jotka sitoutuivat huonommin pitkäaikaiseen inhalaatiosteroidihoitoon ja tämä yhteys säilyi myös lineaarisessa regressioanalyysissä, kun tulokset suhteutettiin mahdollisiin sekoittaviin tekijöihin. Adherenssiryhmien (≥ 80 % ja < 80 %) välillä ei löytynyt eroja oirepisteissä, veren

eosinofiilitasoissa, uloshengityksen typpioksidin määrässä tai veren immunoglobuliini E tasoissa.

JOHTOPÄÄTÖS Aikuisiällä alkanutta astmaa sairastavat potilaat sitoutuivat pitkäaikaiseen inhalaatiosteroidihoitoon kohtuullisen hyvin. Heikompi lääkehoitoon sitoutuminen (< 80 %) liittyi nopeampaan keuhkofunktion laskuun, mutta ei oireisiin tai tulehduksellisiin endotyyppeihin. Potilaat, jotka sitoutuivat hyvin (≥ 80 %) inhalaatiosteroidihoitoonsa 12-vuoden seurannassa, osoittivat merkkejä vaikeammasta astmasta. Tämä viittaa siihen, että säännöllinen inhalaatiosteroidilääkitys ei ole tarpeeksi tehokas keino hoitamaan kaikkia aikuisiällä alkanutta astmaa sairastavia potilaita, minkä vuoksi uusia kohdennettuja hoitoja tarvitaan.

KIRJALLISUUS

1. Vähätalo I, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H. Inhaled corticosteroids and asthma control in adult-onset asthma: 12-year follow-up study. The 28th International Congress of the European Respiratory Society (ERS), Paris, France, September 15–19, 2018. Eur Respir J 2018;52(suppl 62); DOI:10.1183/13993003.congress-2018.PA1041
2. Vähätalo I, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H. Inhaled corticosteroids and asthma control in adult-onset asthma: 12-year follow-up study. Respir Med 2018; 137: 70–76.
3. Vähätalo I, Ilmarinen P, Tuomisto LE, ym. 12-year adherence to inhaled corticosteroids in adult-onset asthma. The 29th International Congress of the European Respiratory Society (ERS), Madrid, Spain, September 28 – October 2, 2019. Eur Resp J 2019;54(suppl 63); DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA4186
4. Vähätalo I, Ilmarinen P, Tuomisto LE, ym. H. 12-year adherence to inhaled corticosteroids in adult-onset asthma. ERJ Open Res 2020;6:00324-2019.

Allergiatutkimussäätiö 2020

46. vuosikirja