

Allergiatutkimussäätiö

2022

47. vuosikirja

Toimielimet vuonna 2022

Allergiatutkimussäätiön hallitus 2022

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 **Allergeenispesifisten vasta-aineiden ja säätely-T-solujen karakterisointi suun kautta annettavan siedätyshoidon aikana kananmuna-allergisilla lapsilla**
Harri Alenius, Victoria Hinkkanen, Piia Karisola, Mika Mäkelä, Kati Palosuo
- 6 **Ruoka-allergia, astma ja keuhkoputkien hyperreaktivateetti kananmuna- ja maapähkinäsiedätetyillä lapsilla**
Janne Burman, Kati Palosuo, Anna Pelkonen, Pekka Malmberg, Sami Remes, Kaarina Kukkonen, Mika Mäkelä
- 8 **Sairaalahoitoisen bronkioliitin kliiniset profiilit ja niiden yhteys aktiiviseen astmaan kouluiässä**
Orianne Dumas, Riku Erkkola, Eija Bergroth, Kohei Hasegawa, Jonathan Mansbach, Pedro A Piedra, Tuomas Jartti, Carlos A Camargo Jr
- 10 **Riku Erkkolan väitöskirjatutkimuksen nykyvaihe: Pienten lasten rinovirusbronkioliitin ennuste**
Riku Erkkola
- 12 **Tonsillar transcriptional profiles in atopic and non-atopic subjects**
Tanzeela Hanif, Lotta E. Ivaska, Freed Ahmad, Ge Tan, Emilia Mikola, Tuomo Puhakka, Oscar Palomares Cezmi A. Akdis, Sanna Toppila-Salmi, Tuomas Jartti
- 14 **Muutokset geenien transkriptomiikassa veren mononukleaarisolussa ruokasiedätyksen aikana**
Victoria Hinkkanen, Piia Karisola, Terhi Savinko, Mika Mäkelä, Harri Alenius, Kati Palosuo
- 16 **Inhalaatiosteroidin ja lyhytvaikutteisen avaavan lääkkeen käyttö aikuisiällä alkavassa astmassa.**
Hannu Kankaanranta ja Iida Vähätalo
- 18 **D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistuminen ja keuhkoputkien lisääntynyt supistumisherkyys – vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä**
Anette M. Määttä, Anne Kotaniemi-Syrjänen, Kristiina Malmström, L. Pekka Malmberg, Anna S. Pelkonen, Mika J. Mäkelä
- 21 **Yksilöity hoito astmaa ja allergiaa sairastavilla lapsilla**
Mika J. Mäkelä, Burman J, Kauppila Tiina, Kotaniemi-Syrjänen Anne, Kukkonen Kaarina, Lajunen Katariina, Lohi Jouko, Malmberg LP, Malmström K, Määttä A, Palosuo Kati, Pelkonen AS, Perälä M, Röntynen P, Savinko T, Tanninen T,
- 24 **Maastohiihtäjillä on useammin ei-allergista astmaa verrattuna muuhun väestöön**
R Mäki-Heikkilä
- 26 **Perinataalitekijöiden vaikutus lasten suoliston mikrobistoon ja allergiariskiin**
Reetta Puisto (os. Miettinen)
- 28 **Varhaisnuorten keuhkofunktio vauvana sairastetun bronkioliitin jälkeen.**
Riikka Riikonen
- 30 **Effect of inhalation formulation on uncontrolled asthma**
Tiina Tanninen, Anna Pelkonen, Pekka Malmberg, Mika Mäkelä
- 32 **Kortikosteroidihoidon ajoitus rinoviruksen aiheuttamassa ensimmäisessä uloshengitysvaikeuskohtauksessa**
Marleena Tulkki, Riku Erkkola, Pekka Hurme, Ida Stregnell, Tero Vahlberg, Tuomas Jartti

Allergeenispesifisten vasta-aineiden ja säätely-T-solujen karakterisointi suun kautta annettavan siedätyshoidon aikana kananmuna-allergisilla lapsilla

Harri Alenius^{1,2}, Victoria Hinkkanen¹, Piia Karisola¹,
Mika Mäkelä^{1,3}, Kati Palosuo³

- ¹ Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta,
Ihmisen mikrobiot -tutkimusohjelmayksikkö (HUMI RP), Helsinki, Suomi
² Karoliininen yliopisto, Ympäristö lääketieteen instituutti, Tukholma, Ruotsi
³ HUS Iho- ja allergiasairaala, Lastenyksikkö, Helsinki, Suomi

TAUSTA Ruoka-allergioita esiintyy noin 3–9 prosentilla pienistä lapsista. Vakava ruoka-allergia voi lisätä vakavaa anafylaksiariskiä, heikentää elämänlaatua ja aiheuttaa kustannuksia. Suun kautta annettu ruokasiedätys (RS) on edelleen kokeellinen hoitomuoto, mutta se helpottaa oireita jopa 80% ruoka-aineallergisilla lapsilla, ja johtaa parhaimmillaan pitkäaikaisen immuunitoleranssin muodostumiseen, jolloin allergiasta päästään kokonaan eroon. Ruoka-siedätyksen aiheuttamia immunologisia mekanismeja ei kuitenkaan ymmärretä kovin hyvin.

TARKOITUS Olemme kehittäneet kliinisesti hyvin toimivan ruoka-siedätyksen protokollan kananmuna-allergisille potilaille, mitä nyt karakterisoimme tarkemmin. Tavoitteenamme on nyt kuvata RS:n immunologisia vaikutuksia ja selvittää tärkeimmät säätelymekanismit, jotka johtavat toleranssin muodostumiseen.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimme seerumin välittäjäaineita, allergeenispesifisiä vasta-aineita (erityisesti IgE) sekä säätelijä-T-soluja 50 koehenkilöltä (6–17-vuotiaita) siedätyksen eri vaiheissa. Määritämme tärkeimmät muutokset vasta-aineiden pitoisuuksissa, laadussa, sekä niiden spesifissä sitoutumisessa allergeeniin että basofiilien ja syöttösolujen pinnalla oleviin FcεRI-reseptoreihin. Tutkimme myös toleranssin muodostumisen vaikutuksia säätelijä-T-soluissa (Tregs) systeemibiologisten menetelmien avulla.

TULOKSET Tulostemme mukaan kananmuna-allergiasiedätyksen aikana allergeenispesifiset IgE-pitoisuudet laskevat ja IgG4-vasta-aineiden määrä kasvaa vähitellen koko siedätyksen aikana.

Alustavien tulosten mukaan näyttää siltä, että IgE-luokan vasta-aineiden allergeeninsitoutumisvoimakkuus lisääntyy siedätyksen kuluessa. Yhteenvedona ja hieman yleistäen voidaan sanoa, että mitä enemmän kananmuna-allergisella potilaalla on allergeenispesifistä

IgE:tä siedätyksen alussa, sitä hitaammin kananmunan sietokyky (toleranssi) kehittyy.

JOHTOPÄÄTÖS Mekanismien yksityiskohtainen tietämys mahdollistaa biomerkkiaineiden käytön allergian diagnosoinnissa, sekä uusien keinojen käyttöönoton nykyistä tehokkaammille ja entistä yksilöllisimmille hoidoille.

KIRJALLISUUS

1. Karisola P, Palosuo K, Hinkkanen V, Wisgrill L, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. Integrative Transcriptomics Reveals Activation of Innate Immune Responses and Inhibition of Inflammation During Oral Immunotherapy for Egg Allergy in Children. *Front Immunol.* 2021 Dec 15;12:704633.
2. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A Randomized, Open-Label Trial of Hen's Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1892-1901.e1.
3. 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 Sep;29(6):637-43.
4. Wisgrill L, Fyhrquist N, Ndika J, Paalanen L, Berger A, Laatikainen T, Karisola P, Haahtela T, Alenius H. Bet v 1 triggers antiviral-type immune signalling in birch-pollen-allergic individuals. *Clin Exp Allergy.* 2022 Feb 11.

Ruoka-allergia, astma ja keuhkoputkien hyperreaktiviteetti kananmuna- ja maapähkinäsiedätetyillä lapsilla

Janne Burman¹, Kati Palosuo¹, Anna Pelkonen¹, Pekka Malmberg¹,
Sami Remes², Kaarina Kukkonen³, Mika Mäkelä¹

¹ HUS Iho- ja allergiasairaala sekä Helsingin yliopisto

² Itä-Suomen aluehallintovirasto

³ HUS Uusi lastensairaala sekä Helsingin yliopisto

TAUSTA Ruokasiedätyshoito on lupaava hoitomuoto lapsuus- ja nuoruusiän IgE-välitteisessä ruoka-allergiassa. Kananmunasiedätyshoidossa 88% lapsista käytti kananmunaa 1,5 vuotta hoidon aloituksen jälkeen (1) ja maapähkinäsiedätyshoidon läpikäyneistä potilaista 72% käytti maapähkinää 2,5 vuoden jälkeen (2). Keuhkoputkien hyperreaktiviteetin toteaminen on olennaista astman objektiivisessa diagnostiikassa ja olemme aiemmin osoittaneet eukapnisen voluntaarisen hyperventilaatiotestin onnistuvan kouluikäisillä lapsilla ja viitearvon olevan astmalle spesifinen (3) sekä leikki-ikäisten juoksukokeella todettujen lapsiastmaatikkojen hyperreaktiviteetin, suorituskyvyn ja oirepisteiden paranevan hoitavan lääkityksen aloituksen jälkeen allergisesta herkistymisestä riippumatta (4). Lääkityksen aloittamisen parantaa myös impedanssipneumografialla mitattavaa EVI-arvoa (5).

TARKOITUS Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää onko ruoka-allergeeneilla eroa keuhkoputkien hyperreaktiviteetin voimakkuudessa sekä selvittää vaikuttaako kananmunan ja maapähkinän ruokasiedätyshoito astmaatikon hoitotasapainoon tai keuhkoputkien hyperreaktiviteettiin. Tutkimus on osa väitöskirjatutkimusta.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen osallistui 89 kananmuna- tai maapähkinäruokasiedätyshoidon läpikäynyttä lasta Iho ja allergiasairaalaan. 40 lapsella oli astma johon oli käytössä säännöllinen hoitava astmalääke. Kontroleina toimi 80 ei-ruoka-allergista lasta Kuopiosta. Lapsilta tutkittiin herkistyminen perushengitysaltergeeneille ja ruoka-aineille. Lisäksi keuhkoputkien hyperreaktivateetti tutkittiin metakoliinialtistuksella. Astmaatikoilta tutkittiin lisäksi uloshengitysilman typpioksidipitoisuus ja tutkimukset toistettiin astmaatikoilla 6–12 kuukautta ruokasiedätyshoidon aloituksen jälkeen. Ruokasiedätyshoidon tulosta arvioitiin 18 kuukautta hoidon aloittamisesta. Onnistuneeksi hoitovasteeksi määritettiin ylläpitoannoksen päivittäinen käyttö tavoiteannoksella (kananmuna 1000mg proteiinia, maapähkinä 800mg proteiinia).

TULOKSET Maapähkinä ja kananmuna-allergisilla esiintyi enemmän keuhkoputkien hyperreaktivateettia kontroleihin verrattuna (PD20FEV1 1104ug vs 1009ug vs 2068ug, $p < 0.001$). Maapähkinä ja kananmuna-allergisten välillä ei hyperreaktivateetissa huomattu eroa. 40 lapsella ei havaittu muutosta keuhkofunktiosta (FEV1 94.9% vs 93.1%, $p = 0.160$), uloshengitysilman typpioksiditason (22.7ppb vs 22.5ppb, $p = 0.962$) tai metakoliinialtistustuloksessa (PD20FEV1 855ug vs 975ug, $p = 0.390$) tai päivystyskäynneissä ennen ja 6-12 kuukautta ruokasiedätyshoidon aloittamisen jälkeen. 72 (81%) ruokasiedätyslapsesta sai onnistuneen hoitovasteen. Hyperreaktivateetti tai keuhkofunktio ei ennustanut siedätyshoitovastetta.

JOHTOPÄÄTÖS Ruoka-aineallergikoilla esiintyy keuhkoputkien hyperreaktivateettia kontroleja enemmän.

Tutkimuksessamme maapähkinäallergiset ja kananmunaallergiset eivät eronneet hyperreaktivateetin asteen suhteen vaikka etenkin maapähkinän aiheuttamissa reaktioissa hengitysoireet ovat yleisiä. Ruokasiedätyshoito ei vaikuttanut astman tasapainoon 40:llä säännöllistä astmalääkitystä käyttävällä lapsella. Hyperreaktivateetin aste ei ennustanut siedätyshoidon lopputulosta. Ruokasiedätyshoito on turvallista astmaatikoilla joiden hoitotasapaino on hyvä.

LÄHTEET

1. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A Randomized, Open-Label Trial of Hen's Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1892-1901.e1
2. Kukkonen AK, Uotila R, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Double-blind placebo-controlled challenge showed that peanut oral immunotherapy was effective for severe allergy without negative effects on airway inflammation. *Acta Paediat.* 2017;106:274-281.
3. Burman J, Elenius V, Lukkarinen H, ym. Cut-off values to evaluate exercise-induced asthma in eucapnic voluntary hyperventilation test for children. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2020;40:343-350.
4. Burman J, Malmberg LP, Remes S, Jartti T, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Impulse oscillometry and free-running tests for diagnosing asthma and monitoring lung function in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:326-333.
5. Burman J, Malmberg LP, Seppä VP, ym. Observational study of inhaled corticosteroid treatment for improved expiratory variability index in steroid-naïve asthmatic children. *ERJ Open Res.* 2021;8(1):00499-2021.

Sairaalahoitoisen bronkioliitin kliiniset profiilit ja niiden yhteys aktiiviseen astmaan kouluiässä

Orianne Dumas¹, Riku Erkkola², Eija Bergroth^{3,4},
Kohei Hasegawa⁴, Jonathan Mansbach⁵, Pedro A Piedra⁶,
Tuomas Jartti^{1,7}, Carlos A Camargo Jr⁵

¹ Epidémiologie Respiratoire Intégrative, Inserm, Université Paris-Saclay

² Lasten ja nuorten klinikka, Turun yliopisto ja TYKS

³ Lasten ja nuorten klinikka, kys

⁴ Lasten ja nuorten klinikka, Keski-Suomen keskussairaala

⁵ Emergency Medicine, Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School

⁶ Boston Children's Hospital, Harvard Medical School

⁷ Molecular Virology and Microbiology and Pediatrics,
Baylor College of Medicine

⁷ Lasten ja nuorten klinikka, Oulun yliopisto ja oys

TAUSTA Viimeaikaiset tutkimukset tukevat käsitystä, että kliininen diagnoosi bronkioliitti sisältää useita entiteettejä eli tauti-kokonaisuuksia (1–3). Nämä entiteetit ovat myös heijastuneet kyseisten lasten riskiin saada toistuvaa uloshengityksen vinkunaa kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana (4). Bronkioliitin kliinisten profiilien yhteys astman kehittymiseen on epäselvä.

Tavoite Tavoitteemme oli tutkia klusteri-analyysillä todettujen sairaalahoitoisten bronkioliittien kliinisten profiilien yhteyttä astman kehittymiseen (5).

MENETELMÄ Tutkimukseen otettiin mukaan 408 alle 2-vuotiasta sairaalahoitoista bronkioliittilasta TYKS:stä, TAYS:stä ja KYS:stä vuosilta 2008-2010. Selvitimme ensin klusterianalyysillä bronkioliitin kliiniset profiilit, ja sitten, miten nämä ovat yhteydessä astman kehittymiseen 7 vuoden seurannassa. Kolme profiilia pystyttiin identifioimaan: profiili A (47%), jolle oli tyypillistä aiempi hengityksen vinkuminen ja/tai etooppinen ekseema, vinkuna akuutin hengitystieinfektion yhteydessä ja rinovirusinfektio bronkioliitin laukaisijana; profiili BC (38%), jolle oli tyypillistä vaikea tauti ja RS-virusinfektion aiheuttama bronkioliitti; ja profiili D (15%), jolle oli tyypillistä lievä tauti, ja vähäinen määrä hengityksen

vinkunaa ja rinovirusinfektiota. Lapsia seurattiin kyselykaavakkein ja terveydenhuollon tietokannoista 4 vuotta (86% [n = 348]) ja Kelan rekistereistä 7 vuotta (99% [n = 403]). Aktiivinen astma määriteltiin 4- ja 7-vuoden seurannoissa säännöllisen astmaa hoitavan lääkkeen käytöllä (vanhempien raportoimana tai sairaskertomuksista) tai astmaa hoitavan lääkkeen ostojen perusteella Kelan tietokannoista.

TULOKSET Verrattuna aktiivisen astman yleisyyttä profiiliin BC, havaitsimme lisääntyneen riskin profiilissa A sekä 4-vuoden seurannassa (oddsin suhde adjustoituna ikään ja sukupuoleen 2.4; 95% luottamusväli 1.2–4.8) ja 7-vuoden seurannassa (vastaavasti, 3.1; 1.3–7.4). Profiilien D ja BC välillä ei todettu eroa.

JOHTOPÄÄTÖKSET Tulokset tukevat käsitystä, että kliininen bronkioliittidiagnoosi pitää sisällään eri entiteettejä, ja edelleen, että niihin liittyy erilainen astmariski. Profiiliin, johon liittyi toistuva vinkuna ja/tai atooppinen ihottuma sekä rinovirusinfektio, liittyi suurin riski aktiiviseen astmaan kouluiässä.

KIRJALLISUUS

1. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):895-906.
2. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, Maggina P, Makrinioti H, Stokholm J, Hedlin G, Papadopoulos N, Ruszczynski M, Ryczaj K, Schaub B, Schwarze J, Skevaki C, Stenberg-Hammar K, Feleszko W; EAACI Task Force on Clinical Practice Recommendations on Preschool Wheeze. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy* 2019;74(1):40-52.
3. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, Camargo CA Jr. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax* 2016;71(8):712-8.
4. Dumas O, Hasegawa K, Mansbach JM, Sullivan AF, Piedra PA, Camargo CA Jr. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(4):1371-9.
5. Dumas O, Erkkola R, Bergroth E, Hasegawa K, Mansbach JM, Piedra PA, Jartti T, Camargo CA Jr. Severe bronchiolitis profiles and risk of asthma development in Finnish children. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(4):1281-5.

Riku Erkkolan väitöskirjatutkimuksen nykyvaihe: Pienten lasten rinovirusbronkioliitin ennuste

Riku Erkkola, Lääketieteen lisensiaatti, Economie magister

Erikoistuva lääkäri, Tyks naistenklinikka
Klininen opettaja, Turun yliopisto
Tohtorikoulutettava, Turun yliopisto

Rinoviruksen aiheuttama bronkioliitti tai obstruktiivinen bronkiitti on voimakkain lapsuuden astman riskin ennustaja. Astma on lasten yleisin pitkäaikaissairaus.

Väitöskirjatutkimukseni tarkoitus on selvittää rinoviruslajin yhteys taudin vaikeusasteeseen (1), rinovirusbronkioliitin aikana annetun prednisoloni-intervention vaikutusta myöhempään astmasairastavuuteen (2), tarkastella uloshengitysvaikeuksia etiologisten tekijöidensä ja ennusteensa perusteella klusterianalyysin avulla (3) sekä selvittää onko asuinympäristön vihreydellä ja biodiversiteetillä vaikutusta bronkioliitin sairastaneiden myöhempään astma- ja allergiasairastavuuteen.

Tutkittava aineisto perustuu professori Tuomas Jartin johtamiin Tyksissä tehtyihin tutkimuksiin. Em. tutkimuksiin on osallistunut pääasiassa alle kaksivuotiaita, uloshengitysvaikeudesta kärsiviä lapsia ja niissä on mm. selvitetty prednisoloni-intervention tehoa bronkioliitin hoidossa.

Olen itse kerännyt lisää aineistoa mm. Kelan lääkekorvaustiedoista, erityiskorvausoikeuksista ja lisäksi yhdessä Turun yliopiston maantieteen laitoksen ja kansanterveystieteen laitoksen henkilöstö on auttanut minua asuinympäristöjen biodiversiteetin kvantifiointissa.

Tähänastisissa tutkimuksissa olemme löytäneet seuraavaa:

- 1) Rinoviruksista laji C on omiaan aiheuttamaan vakavamman taudin kuin lajit A ja C. (1)
- 2) Rinovirusbronkioliittiin annettu prednisoloni on yhteydessä vähäisempiin astma-, allergia- ja antibioottilääkeostoihin kouluikään asti. (2)
- 3) Atooppinen herkistyminen ja rinovirus uloshengitysvaikeuden aiheuttajana ovat yhteydessä myöhempään astmasairastavuuteen. (3)

Tuloksista käy ilmi, että rinovirus on yhteydessä myöhempään astmasairastavuuteen ja joissain tapauksissa astmasairastavuutta voidaan viivyttää ja vähentää halvalla ja vaivattomalla prednisoloni-interventiolla. Mikäli rinovirusta vastaan haluaisi harkita lääkkeen tai rokotteen kehittämistä, tulisi minun mielestäni tulosteni perusteella niukat resurssit kohdentaa rinoviruslajiin C.

LÄHTEET

Erkkola R, Turunen R, Räisänen K, Waris M, Vuorinen T, Laine M, Tähtinen P, Gern JE, Bochkov YA, Ruohola A, Jartti T. Rhinovirus C Is Associated With Severe Wheezing and Febrile Respiratory Illness in Young Children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2020;39(4):283-286

Erkkola R, Virta L, Vahlberg T, Jartti T. Prednisolone for the first rhinovirus induced wheezing reduces use of respiratory medication. *Pediatric Allergy and Immunology* 2022;33(1):e13668

Dumas O, Erkkola R, Bergroth E, Hasegawa K, Mansbach JM, Piedra PA, Jartti T, Camargo CA Jr. Severe bronchiolitis profiles and risk of asthma development in Finnish children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(4):P1281-1285.E1

Tonsillar transcriptional profiles in atopic and non-atopic subjects

Tanzeela Hanif^{1,2}, Lotta E. Ivaska³, Freed Ahmad⁴,
Ge Tan^{5,6,7}, Emilia Mikola⁸, Tuomo Puhakka³,
Oscar Palomares^{6,7,9}, Cezmi A. Akdis^{6,7},
Sanna Toppila-Salmi¹⁰, Tuomas Jartti^{1,11,12}

¹ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Turku;

² Haartman Institute, University of Helsinki;

³ Department of Otorhinolaryngology –Head and Neck Surgery, TYKS;

⁴ Department of Biology University of Turku;

⁵ Functional Genomics Center Zurich, University of Zürich;

⁶ Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich;

⁷ Christine Kuhne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos;

⁸ Department of Otorhinolaryngology, Satakunta Central Hospital, Pori;

⁹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry, Complutense University of Madrid;

¹⁰ Haartman Institute, University of Helsinki & Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital;

¹¹ PEDEGO Research Unit, Medical Research Center, University of Oulu;

¹² Department of Children and Adolescents, Oulu University Hospital;

BACKGROUND Emerging research suggests that local lymphatic tissue such as tonsils have important role in regulating the immune responses. However, allergen sensitization-induced alterations in transcriptome of tonsils are not known.

OBJECTIVES To examine the key differences in tonsillar gene expression between atopic and non-atopic subjects and further by type of sensitization.

METHODS RNA-sequencing was performed on 52 tonsillar samples from atopic and non-atopic tonsillectomy patients. Sensitization to common food-and aero-allergen was defined by allergen specific IgE. Following groups were studied:

- 1) aero-and food-allergen sensitized (AS+FS) versus non-sensitized (NS),
- 2) aeroallergen-sensitized (AS) versus food-allergen sensitized (FS),
- 3) AS versus NS, (4) FS versus NS.

Bioinformatics analysis was done using DESeq2 (v3.10.2), WGCNA and GATK pipeline. Protein–protein interaction network was made from String database.

RESULTS We studied 13 aeroallergen-sensitized, 6 food-allergen sensitized, 4 both food-and aero-allergen-sensitized and 29 non-sensitized tonsillectomy patients Overall, 697 unique differentially expressed genes (DEGs) were detected in all sensitized (Figure 1A & B). Subgroups including chemokines (CXCL2, CXCL8, CXCL10, CXCL11), IL-20RA, MUC1 and MUC20. When comparing different groups, the gene expression profiles overlapped except the AS versus FS group comparison, suggesting significantly different gene expression between the two sensitization subgroups. Furthermore,

aeroallergen-sensitized subjects had more prominent immune responses compared with non-sensitized and food-allergen sensitized subjects including gene expression for IL-17 pathway and Toll-like receptor signaling pathway (Figure 1 C).

CONCLUSION Allergic sensitization is associated with extensive tonsillar transcriptomic alterations and changes in immune related genes and pathways. Distinct differences were found between aero-allergen and food-allergen sensitization.

1. Hanif T, Ivaska LE, Ahmad F, Tan G, Mikola E, Puhakka T, Palomares O, Akdis CA, Toppila-Salmi S, Jartti T. Tonsillar transcriptional profiles in atopic and non-atopic subjects. *Allergy*. 2022 Jul 28. doi: 10.1111/all.15458. Epub ahead of print. PMID: 35899482.
2. Jartti T, Palomares O, Waris M, et al. Distinct regulation of tonsillar immune response in virus infection. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Published online 2014. doi:10.1111/all.12396
3. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(2). doi:10.1016/j.jaci.2007.06.039
4. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *Journal of Experimental Medicine*. Published online 2004. doi:10.1084/jem.20032058

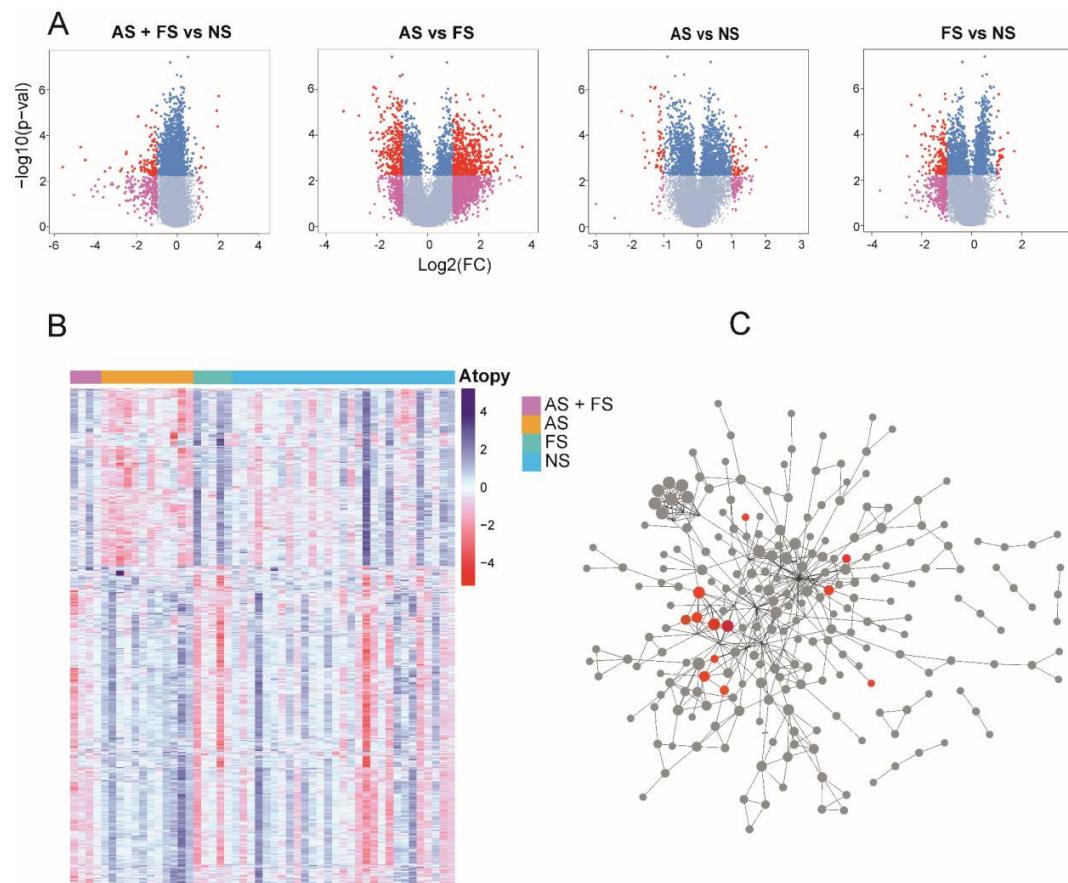


Figure 1: Tonsillar transcriptome

A) Gene expression in each group

B) Overview of gene expression in all groups

C) Network presentation of differentially expressed genes

Muutokset geenien transkriptomiikassa veren mononukleaarisoluiissa ruokasiedätyksen aikana

Victoria Hinkkanen¹, Piia Karisola¹, Terhi Savinko³,
Mika Mäkelä^{1,3}, Harri Alenius^{1,2}, Kati Palosuo³

- ¹ Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Ihmisen mikrobiot -tutkimusohjelmayksikkö (HUMI RP), Helsinki, Suomi
² Karoliininen yliopisto, Ympäristö lääketieteen instituutti, Tukholma, Ruotsi
³ HUS Iho- ja allergiasairaala, Lastenyksikkö, Helsinki, Suomi

TAUSTA Ruokasiedätys on kokeellinen hoitomuoto, jolla pyritään lisäämään sietokykyä oireita aiheuttavalle ruoka-aineelle ja vähentämään vakavien allergisten reaktioiden riskiä. Parhaimmillaan 80 % allergisista lapsista siedätty, mutta osaan hoito ei tehoa (1). On tärkeää selvittää ruokasiedätyksen onnistumiseen johtavat immunologiset mekanismit, jotta voidaan kehittää tehokkaampia ja turvallisempia menetelmiä ruoka-allergian hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

TARKOITUS Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää mitkä geenien ja välittäjäaineiden ilmentymisen muutokset ihmisen veren mononukleaarisoluiissa (PBM) johtavat ruokasiedätyksen onnistumiseen.

AINEISTO JA MENETELMÄ Kyseessä oli satunnaistettu, avoin ristikkäis-tutkimus. 50 vapaaehtoista 6–17-vuotiasta rekrytoitiin HY:n iho- ja allergiasairaalaan. Tutkimme IgE-, IgG4- ja IgA-vasta-aineiden konsentraatiomuutoksia (ImmunoCAP), sekä muutoksia plasman sytokiiniprofileissa (Luminex) eri ajankohtina 0, 3 ja 8 kk siedätyksen aloituksesta. Tutkimme myös IgE ja IgG4 vasta-aineiden sitoutumisvoimakkuutta (ELISA) kananmuna-allergeeneille siedätyksen kuluessa.

Tutkimme ruokasiedätyksen vaikutuksia geenien ilmentymiseen potilaiden mononukleaarisoluiissa ruokasiedätyksen eri ajankohdissa ihmisen geeniekspressio-siruilla (Agilent). Siedätykseen liittyvät merkitykselliset geenituotteet selvitetään vertaamalla eri ajankohtina ilmentyneiden geenien biologisia toimintoja ja signaalointireittejä erilaisin reittianalyysin (Perseus, Panther ja Ingenuity pathways -ohjelmat).

TULOKSET 8 kk siedätyksen aloituksesta 46 % potilaista oli osittain siedättyneitä ja 44 % kokonaan siedättyneitä kananmuna-allergeenille, jolloin kananmunaproteiinia voitiin käyttää

päivittäin vähintään 1000 mg. Tulehdusta aiheuttavien sytokiinien (TNF, IL-6 ja IL-1RA) tasot laskivat siedätyksen aikana. Potilaiden allergeenispesifiset IgE-tasot nousivat 3 kk aikana ja laskivat 8 kk kohdalla, kun taas allergeenispesifinen IgG4- ja IgA-tasot kasvoivat koko ruokasiedätyksen ajan. IgE vasta-aineiden sitoutumisvoimakkuus allergeeniin nousi siedätyksen aikana, kun taas IgG4:n sitoutumisvoimakkuus säilyi samana siedätyksen ajan. Sitoutumisvoimakkuudella ei ollut vaikutusta siedätyksen lopputulokseen.

Olemme myös tutkineet ruokasiedätyksen vaikutuksia genomilaajuiseen geeniekspressioon 0, 3 ja 8 kk ruokasiedätyksen aloittamisesta. Stimuloimattomien PBMC molekyylien transkriptio muuttuu merkittävästi siedätyksen aikana. Tulehdusreaktioon ja antigeenin esittelyyn osallistuvien geenien ilmentyminen väheni siedätyksen aikana. Siedätyksen kuluessa aktivoitui voimakkaasti pitkiä, ei-koodaavia geenejä (engl. Long non-coding RNA, lncRNA), joiden toimintaa ei tarkalleen tunneta. 8 kk kohdalla tulehdukseen liittyvien geenien (IL-6, IL-8, IL-17, AHR) sekä akuutin vaiheen vasteen liittyvien geenien ilmentyminen oli vähentynyt.

JOHTOPÄÄTÖS Onnistunut ruokasiedätys johtaa muutoksiin immuunipuolustuksen geeniekspressiossa sekä välittäjäaineiden ja vasta-aineiden konsentraatioissa. Siedätyksen aikana tulehdusta edistävien geenien ilmentyminen vähenee. Tarvitsemme yksityiskohtaisempaa tietoa siitä mitä eri solujen välillä tapahtuu, jotta voimme löytää potentiaalisia biomarkkereita ja kohteita lääkeaineille parempien hoitotulosten aikaansaamiseksi.

KIRJALLISUUS

1. Mori F, Giovannini M, Barni S, Jiménez-Saiz R, Munblit D, Biagioni B, Liccioli G, Sarti L, Liotti L, Ricci S, Novembre E, Sahiner U, Baldo E, Caimmi D. Oral Immunotherapy for Food-Allergic Children: A Pro-Con Debate. *Front Immunol.* 2021 12: 636612.
2. Karisola P, Palosuo K, Hinkkanen V, Wisgrill L, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. Integrative Transcriptomics Reveals Activation of Innate Immune Responses and Inhibition of Inflammation During Oral Immunotherapy for Egg Allergy in Children. *Front Immunol.* 2021 Dec 15;12:704633.
3. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A Randomized, Open-Label Trial of Hen's Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1892-1901.e1.

Inhalaatiosteroidin ja lyhytvaikutteisen avaavan lääkkeen käyttö aikuisiällä alkavassa astmassa.

Hannu Kankaanranta^{1,2,3} ja Iida Vähätalo^{1,2}

¹ Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto, Tampere, Suomi.

² Keuhkosairauksien tulostyksikkö, Seinäjoen keskussairaala, Seinäjoki, Suomi.

³ Krefting Research Centre, Sahlgrenska Academy, Göteborgin yliopisto, Göteborg, Ruotsi.

TAUSTA Huonoa sitoutumista hoitavan lääkkeen (inhaloitava kortikosteroidi) käyttöön on pidetty yhtenä merkittävänä syynä siihen, että astmaatikkojen hoitotulos on huono. Samoin potilaan liiallista tukeutumista vain avaavan lääkkeen käyttöön on pidetty merkittävänä ongelmana astman hoidossa. Aikaisemmin olemme kuvanneet aikuisena alkavan astman ilmiäisiä, joista erityisesti lihavuuteen tai tupakointiin liittyvissä fenotyypeissä on havaittu huono ennuste pitkäaikaisseurannassa (1).

TARKOITUS Selvittää selittikö huono inhalaatiosteroidihoitoon sitoutuminen huonoa hoitotulosta aikuisena alkavan astman eri fenotyypeissä. Samoin tarkoituksena oli selvittää, miten aikuisiällä alkanutta astmaa sairastavat potilaat käyttivät lyhytvaikutteista β_2 -agonistia 12 vuoden seurannan aikana. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin, onko varmistetun astmadiagnoosin saaneilla potilailla lyhytvaikutteisen avaavan liikakäyttöä ja miten potilaat käyttivät lyhytvaikutteista β_2 -agonistia suhteessa astman hoitavaan lääkkeeseen (inhaloitava kortikosteroidi).

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimuksessa analysointiin Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS)-tutkimuksen 12-vuotiseen seurantaan osallistuneilla potilailla (n=203) inhalaatiosteroidin ostot ja hoitoon sitoutuminen suhteuttaen todelliset apteekista ostetut lääkemäärät määrättyyn lääkeannokseen (ostettu μg /määrätty μg) (2,3). Samoin määritettiin kunkin potilaan 12 vuoden aikana tapahtuneet kohtauslääkkeen (lyhytvaikutteinen β_2 -agonisti) ostot ja laskettiin vuotuinen kohtauslääkkeen käyttö (3). Mikäli potilas käytti lyhytvaikutteista avaavaa yli 3 kanisteria/inhalaattoria (150 annosta/inhalaattori) vuositain, tulkittiin tämä runsaaksi lyhytvaikutteisen käytöksi ja mikäli potilas käytti runsaasti lyhytvaikutteista avaavaa ja vain vähäisesti tai ei lainkaan inhalaatiosteroidia tulkittiin tämä liialliseksi lyhytvaikutteiseen avaavaan turvautumiseksi ("over-reliance") (3).

TULOKSET Kun tutkittiin inhalaatiosteroidihoitoon sitoutumista astman eri fenotyyppien välillä, niin eroja ei havaittu. Tulosten perusteella huono hoitotulos lihavuuteen tai tupakointiin liittyvissä astman fenotyypeissä ei liittynyt huonoon hoitoon sitoutumiseen. Pikemminkin näissä ryhmissä toteutunut kumulatiivinen inhalaatiosteroidiannos oli suurempi kuin muissa fenotyypeissä (2). Tutkittaessa kohtauslääkkeen käyttöä, havaittiin, että lyhytvaikutteisen avaavan lääkkeen runsas käyttö oli harvinaista aikuisiällä alkanutta astmaa sairastavilla potilailla (vain 10 % potilaista). Aineistossa ei ollut lainkaan sellaisia potilaita, jotka olisivat käyttäneet runsaasti lyhytvaikutteista avaavaa, mutta eivät lainkaan inhalaatiosteroidia. Ne potilaat, joilla havaittiin β_2 -agonistin runsasta käyttöä, olivat myös paremmin sitoutuneita hoitavan lääkkeen (inhalaatiosteroidi) käyttöön ja heillä oli enemmän liitännäissairauksia, pahenemisvaiheita sekä päivystyskäyntejä verrattuna vähemmän avaavaa lääkettä käyttäviin potilaisiin. Tutkimuksessa havaittiin, että lihavuus (BMI ≥ 30) ja runsaat oirepiisteet (Airway Questionnaire 20 -kysely) astman diagnoosihetkellä ennustivat suurempaa avaavan lääkkeen käyttöä seuraavan 12 vuoden aikana (seuranta-aika) (3).

JOHTOPÄÄTÖS Huono inhalaatiosteroidihoitoon sitoutuminen ei selitä huonoa hoitotulosta lihavuuteen tai tupakointiin liittyvissä astman fenotyypeissä (2). Liiallinen turvautuminen lyhytvaikutteisen avaavan lääkkeen käyttöön näyttää olevan melko harvinaista Suomessa (3). Kuitenkin, koska paljon avaavaa lääkettä käyttävillä potilailla oli vaikeampi/huonommassa hoitotasapainossa oleva astma, tulisi heidät tunnistaa paremmin ja puuttua tekijöihin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Käytännössä β_2 -agonistin runsasta käyttöä tulisi pitää merkinä hoidollisen intervention tarpeesta (3).

KIRJALLISUUS

1. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster analysis on longitudinal data of patients with adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:967-978.e3.
2. Ilmarinen P, Vähätalo I, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in clinical phenotypes of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:3503-3505.e3.
3. Vähätalo I, Lehtimäki L, Tuomisto LE, Karjalainen J, Niemelä O, Ilmarinen P, Kankaanranta H. Long-term use of short-acting β_2 -agonists in patients with adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10:2074-2083.e7.

D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistuminen ja keuhkoputkien lisääntynyt supistumisherkkyys – vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä

Anette M. Määttä¹,
Anne Kotaniemi-Syrjänen¹,
Kristiina Malmström¹,
L. Pekka Malmberg¹,
Anna S. Pelkonen¹,
Mika J. Mäkelä¹

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 kaivataan uusia menetelmiä.

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

AINEISTO JA MENETELMÄT Väitöskirjatutkimus selvittää seerumin D-vitamiinin, eosinofilian, immunologisten tulehdusmerkkiaineiden, uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) ja objektiivisen tupakansavualtistuksen (virtsan kotiniini) yhteyttä pienten lasten keuhkotoimintaan 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) (osatyö I), joilta kaikilta määritetään seerumin 25-hydroksyvitamiini-D ja iän mukaiset keuhkojen toimintatutkimukset. Lisäksi tutkimus sisältää alahengitystieoireiset imeväiset, joilta määritetään keuhkojen toiminta, virtsan kotiniini sekä seerumin periostiini ja interleukiinit (IL) 4, 5, 6, 13 ja 18 (n = 110), ja löydöksiä verrataan tuloksiin 5–8-vuotiaana (n = 60) (osatyö II).

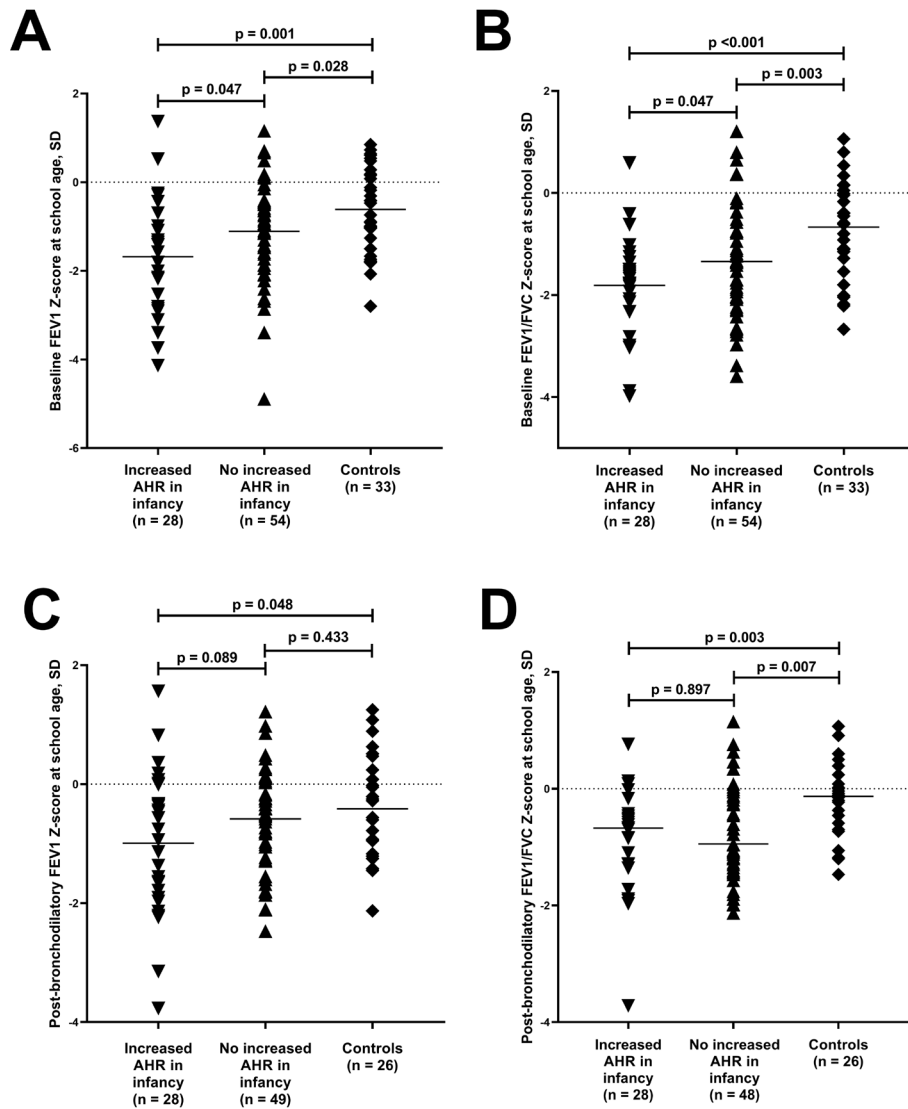
Vuosina 2016–2018 on toteutettu uusi seuranta-tutkimus, jossa selvitetään varhaislapsuudessa alahengitystieoireiden vuoksi kehopletysmografialla, nopea torakoabdominaalinen kompressiotekniikalla, metakolienialtistuksella ja FeNO-mittauksella tutkittujen imeväisten keuhkojen toiminnan ja hengitystieinflammaation vaikutusta oireisiin ja keuhkotoimintaan 7–12-vuoden iässä (n = 84) sekä verrataan löydöksiä tuloksiin 7–12-vuotiailla verrokkipotilailla, joilla ei ole alahengitystieperäisiä sairauksia (n = 40) (osatyöt III ja IV). Väitöskirjatutkimuksen kaikilla osatöillä on eettisen toimikunnan puoltavat lausunnot. Väitöskirja toteutetaan aikavälillä 10/2014 – 12/2023.

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 (bronkiaalinen hyperreaktivateetti eli BHR) ja korkeat seerumin eosinofilitasot (1). Lisäksi alahengitystieoireisten imeväisten (n = 90, ikä 6–26 kk) tupakansavulle altistumista kuvaava kohonnut virtsan kotiniini (U-kotiniini >5 µg/l) oli yhteydessä vanhempien ja erityisesti äidin tupakointimääriin; samoin tupakansavulle altistuneilla

imeväisillä atopiamerkkiainetasot (suhteellinen eosinofilia ja IgE) olivat korkeammat kuin muilla imeväisillä (2).

Kun varhaislapsuudessa alahengitystieoireisia lapsia tutkittiin kouluikässä (n = 84), havaittiin, että lapsilla, joilla oli imeväisiässä lisääntynyt BHR, ilmeni spirometrian perusvaiheessa matalampi sekuntikapasiteetti (FEV1) sekä sekuntikapasiteetin ja nopean vitalikapasiteetin suhde (FEV1/FVC) kuin aiemmin oireisilla lapsilla ilman imeväisiän lisääntynyttä BHR:aa ja terveillä kouluikäisillä verrokeilla (Kuva 1, A–B). Bronkodilataation jälkeen varhaislapsuudessa oireilleiden lasten väliset erot keuhkofunktioissa katosivat, mutta toisaalta erityisesti FEV1/FVC-tasot jäivät kummassakin oireisten lasten ryhmässä selvästi matalammiksi kuin verrokeilla (Kuva 1, C–D). Löydös viittaa kouluiän obstruktion osittaiseen palautuvuuteen niillä lapsilla, joilla on varhaislapsuuden alahengitystieoireiden lisäksi lisääntynyt BHR.

JOHTOPÄÄTÖS Varhaislapsuuden D-vitamiinivaje voi lisätä riskiä keuhkoputkien lisääntyneelle supistumisherkkyydelle ja atooppiselle tulehdukselle. Alahengitystieoireisen imeväisen kohonnut virtsan kotiniini (ja sen kuvaama altistuminen tupakansavulle) taas on yhteydessä atooppiseen tulehdukseen. Alahengitystieoireisilla imeväisillä lisääntynyt BHR on yhteydessä kouluiän alentuneeseen keuhkofunktion, joka kuitenkin palautuu osittain avaavalla lääkkeellä. Tulevaisuudessa alahengitystieoireisen imeväisen lisääntynyt BHR-löydös voi mahdollisesti auttaa kliinikkoa oikean hoitolinjan valinnassa.



Kuva 1: Imeväisissä alahengitystieoireiset lapset, joilla todettu lisääntynyt keuhkoputkien supistumisherkkyys (increased AHR), ja kouluiän spirometriatulokset ennen (A-B) ja jälkeen bronkodilataation (C-D) verrattuna varhaisvaiheissa oireilleisiin lapsiin ilman supistumisherkkyttä sekä kontroleihin.

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

Yksilöity hoito astmaa ja allergiaa sairastavilla lapsilla

Mika J. Mäkelä, Burman J, Kauppila Tiina,
Kotaniemi-Syrjänen Anne, Kukkonen Kaarina,
Lajunen Katariina, Lohi Jouko, Malmberg LP,
Malmström K, Määttä A, Palosuo Kati,
Pelkonen AS, Perälä M, Röntynen P, Savinko T,
Tanninen T,

Allergiasairauksien linja, Helsingin
yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

TAUSTA Allergisten sairauksine hoito paranee vauhdilla yksilöllisten hoitomahdollisuuksine laajenemisen myötä. Molekyyliallergologia ja tarkennetut ruoka-allergioiden tutkimusmenetelmät sekä ruoka-siedätys kehittyvät voimakkaasti kansainvälisesti. Astmassa varsin-kin ennustetta parantavien mallien ja uusien lääkitysvaihtoehtojen tulo käyttöön on parantanut hoidon tasoa viime vuosina.

TARKOITUS Tutkimusryhmämme on keskittynyt lasten ruoka-allergioiden ja astman tutkimukseen. Pyrimme jatkuvasti kehittämään uusia menetelmiä ja parantamaan aiempien osuvuutta uusien tutkimusten myötävaikutuksella.

TUTKIMUSPROJEKTIEIN TULOSTEN YHTEENVETO

Ruoka-allergiat

Viimeisten kahden vuoden aikana olemme saaneet valmiiksi cashew-allergisten lasten suuren tutkimuksen, jossa teimme ruoka-aine-altistuksen n. 100 cashew-allergiseksi epäillylle lapselle. Kuvasimme keskeiset tulokset, joissa esitetään parhaimmat diagnostiset välineet cashew-allergian osoittamiseksi suomalaislapsilla (Röntynen et al., 2021). Jatkamme nyt kerätyn tutkimusmateriaalin tutkimista ja seuraavassa työssä Petteri Röntynen tulee määrittelemään anafylaktisen reaktion ja keskivaikean reaktion patofysiologisia eroja.

Olemme tehneet yli 15 vuoden ajan tutkimusta ruokasiedätyksessä, jossa nyt on tulossa ensimmäinen amerikkalais-sveitsiläisen yrityksen kaupallinen tuote käyttöön maapähkinälle. Viime aikoina olemme keskittyneet kananmunasiedätykseen, josta julkaisimme yli 50 lapsen laajan 2 vuoden siedätystutkimuksen alamme parhaimpiin kuuluvassa JACI in Pract -lehdessä (Palosuo et al., 2021). Yhdessä dos. Piia Karisolan ryhmän kanssa olemme karakterisoineet keskeisiä immunologisia parametrejä, jotka liittyvät siedätushoidon vasteesseen (Karisola ym. 2012).

Maitosiedätyksessä olemme päässeet jo yli 10 vuoden seuranta-aikaan ja LL Tiina Kauppila osoitti väitöskirjatutkimuksessaan, että yli puolella lapsista on edelleen käytössä maitoproteiini jossakin muodossa pitkän hoitoajan jälkeen. Tämä siedätysvaste linkkaantuu proteiinikohtaisiin, esim. kaseiinia vastaan kohdistuviin IgE- ja IgA -vasta-ainetasoihin (Kauppila ym. 2022).

Astma

Astmatutkimuksissa saimme valmiiksi monivuotisen ja haastavan pienillä astman kaltaista oireilua sairastavilla lapsilla tehdyn tutkimuksen, jossa verrattiin tiotropiumia konventionaalisiin astmahoitoihin obstruktiivisen bronkiitin tai astman pahenemisvaiheen hoidossa. Tämä strategia on täysin uusi ja tulokset ovat lupaavia. Tutkimus julkaistiin juuri lastentautien alan parhaassa tieteellisessä lehdessä *Pediatrics* (Kotaniemi ym., 2022).

Janne Burmanin väitöstutkimuksessa osoitimme impulssioskillometrian toimivan erinomaisena monitorointivälineenä astman tasapainon arvioinnissa kun se yhdistetään juoksukokeeseen. Tuoretta astmaa sairastavilla lapsilla heidän rasituksen laukaisema keuhkoputkien supistuminen saatiin estettyä lääkähoidolla ja lasten juoksema matka rasituskokeessa parani jo 12 viikon hoidon jälkeen. Myös impedanssipneumografiassa pystyttiin näkemään merkitsevä muutos keuhkojen toiminnassa ryhmätasolla hoidon alkamisen myötä (Burman ym., 2021 useita artikkeleita).

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 muotautumisessa. Uudet menetelmät niin diagnostiikassa kuin hoidossa parantavat tutkitusti isojen potilasryhmien ja ennen kaikkea yksittäisten potilaiden hoitoa. Vain kliinisen tutkimuksen kautta pystymme jatkuvasti parantamaan pienen erikoisan suuren potilasjoukon hoitotuloksia ja tässä Alergiatutkimussäätiön kaltainen rahoittaja on keskeisessä roolissa.

TUTKIMUSPROJEKTIN TULOSTEN REFERENSSEJÄ VUOSILTA 2021–2022

1. Antti A, Salava A, Perälä M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Remitz A. Are Infants and Toddlers with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Undertreated? Experiences of a Finnish Tertiary Care Hospital. *Acta Derm Venereol.* 2021 Jan 5;101(1):adv00368
2. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A Randomized, Open-Label Trial of Hen's Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan 30:S2213-2198
3. Burman J, Malmberg P, Elenius V, Lukkarinen H, Kuusela T, Mäkelä M, Remes S, Jartti T. Eucapnic voluntary hyperventilation test decreases exhaled nitric oxide level in children. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021 Jan;41(1):1-3.
4. Malmberg M, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Kotaniemi-Syrjänen A. Overweight and exercise-induced bronchoconstriction - Is there a link? *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jul;32(5):992-998
5. Burman J, Malmberg LP, Remes S, Jartti T, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Impulse oscillometry and free-running tests for diagnosing asthma and monitoring lung function in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):326-333

6. Csonka P, Tapiainen T, Mäkelä MJ, Lehtimäki L. Heterogeneity of emergency treatment practices in wheezing preschool children. *Acta Paediatr.* 2021 Aug;110(8):2448-2454.
7. Burman J, Malmberg P, Seppä VP, Jartti T, Remes S, Mickelsson O, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Observational study of inhaled corticosteroid treatment for improved expiratory variability index in steroid-naïve asthmatic children. *ERJ Open Res.* 2021 Feb 7;8(1):00499-2021
8. Karisola P, Palosuo K, Hinkkanen V, Wisgrill L, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. Integrative Transcriptomics Reveals Activation of Innate Immune Responses and Inhibition of Inflammation During Oral Immunotherapy for Egg Allergy in Children. *Front Immunol.* 2021 Dec 15;12:704633.
9. Salava A, Perälä M, Juppo M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Remitz A. Effective treatment of atopic dermatitis in small children significantly improves the quality of life of patients and their families. *Eur J Dermatol.* 2021 Dec 1;31(6):791-797
10. Burman JI, Remes ST, Mäkelä MJ. Allergic sensitisation did not affect bronchial hyper-responsiveness in children without respiratory tract symptoms. *Acta Paediatr.* 2022 Feb;111(2):424-431.
11. Röntynen P, Kukkonen K, Savinko T, Mäkelä MJ. Optimizing tools for evaluating challenge outcomes in children with cashew nut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Mar;128(3):270-278
12. Salava A, Perälä M, Pelkonen A, Mäkelä M, Remitz A. safety of tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments in young children with atopic dermatitis: a 36-month follow-up study. *Clin Exp Dermatol.* 2022 May;47(5):889-902.
13. Kotaniemi-Syrjänen A, Klemola T, Koponen P, Jauhola O, Aito H, Malmström K, Malmberg LP, Rahiala E, Sarna S, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Intermittent Tiotropium Bromide for Episodic Wheezing: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2022 Sep 1;150(3):e2021055860. doi: 10.1542/peds.2021-055860
14. Kauppila TK, Hinkkanen V, Savinko T, Karisola P, Kukkonen AK, Paassilta M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Long-term changes in milk component immunoglobulins reflect milk oral immunotherapy outcomes in Finnish children. *Allergy.* 2022 Aug 15. doi: 10.1111/all.15479. Online ahead of print.
15. Turner PJ, Patel N, Mäkelä MJ, Kukkonen K, Deschildre A, Blumchen K, Rodríguez Del Río P, Fernández-Rivas M, Alvaro-Lozano M, Beyer K. Improving the reporting of allergic adverse events during immunotherapy for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Aug 29;S0091-6749(22)01022-3. doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.012.

Maastohiihtäjillä on useammin ei-allergista astmaa verrattuna muuhun väestöön

R Mäki-Heikkilä

TAUSTA Maastohiihtäjät harjoittelevat ja kilpailevat kylmässä ilmassa, mikä rasittaa hengitysteitä. Astman esiintyvyys maastohiihtäjillä on suuri, noin 20–30 %, mutta sen ilmiäisiä hiihtäjillä tai yhteyttä kilpailumenestykseen ei tunneta.

TARKOITUS Vuonna 2019 postikyselyn avulla tutkittiin allergisen ja ei-allergisen astman yleisyyttä kilpahiihtäjillä verrattuna muuhun väestöön. Lisäksi selvitettiin kilpailumenestyksen ja harjoitustuntimäärän yhteyttä mahdollisina riskitekijöinä allergiselle ja ei-allergiselle astmalle kilpahiihtäjillä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Kaikille suomalaisille maastohiihtäjille, jotka osallistuivat suurimpiin kansallisiin kilpailuihin talvella 2019 ($n = 1282$) ja satunnaisotokselle samanikäisestä väestöstä ($n = 1754$) lähetettiin postikysely. Vastausprosentti oli 27,4 % ($n = 351$) hiihtäjillä ja 19,5 % ($n = 338$) verrokeilla. FIS-pisteitä käytettiin maastohiihtäjillä kilpailumenestyksen mittarina. Astma määriteltiin itseraportoituna lääkärin toteamana astmana. Astma oli allergista, jos samaan aikaan oli lääkärin toteama allergia ja altistus allergeeneille provosoi hengitystieoireita.

TULOKSET Astman esiintyvyys oli korkeampi hiihtäjillä kuin verrokeilla (25,9 % vs. 9,2 %, $p < 0.001$) ja astmaa oli eniten

menestyneimmässä kvartiilissa FIS-pisteiden mukaan jaettuna (56,1 %). Astma oli useammin ei-allergista hiihtäjillä kuin verrokeilla (60,1 % vs. 38,7 %, $p = 0.036$). Hiihtäjyys lisäsi riskiä enemmän ei-allergiselle astmalle (OR 5.05, 95% CI 2.65–9.61) kuin allergiselle astmalle (OR 1.92, 1.08–3.42). Monimuuttuja-analysissä harjoitusmäärä oli yhteydessä ei-allergiseen astmaan, kun taas ikä, vanhempien tai sisarusten astma ja allerginen nuha olivat yhteydessä allergiseen astmaan.

Ei-allergista astmaa hiihtäjillä oli astmaa sairastavista 60,4 % ja verrokeilla 38,7 %. Astman ilmenemistyyppi on siis erilainen hiihtäjillä verrattuna verrokkeihin. Maastohiihtäjien astman ylimäärän selittänee melko hyvin ei-allergisen astman määrä verrattuna verrokkeihin. Kuvassa ei-allergisen astman määrä lähtee noin 12 vuoden iässä jyrkkään nousuun, kun taas allerginen astma alkaa tasaisesti hiihtäjillä iästä riippumatta.

Keskimäärin astmaoireet alkavat 13 vuoden iässä ja diagnoosi asetetaan noin vuoden päästä astmaoireiden alkamisesta. Astmadiagnoosi harvoin viivästyy, sillä 57 prosentilla hiihtäjistä astma todettiin vuoden sisällä siitä, kun oireet alkoivat. Astman hoitotasapainoa mitattiin viiden kysymyksen astmatestillä ja tässä ei havaittu eroja eri ryhmien välillä ja käytännössä astma oli kaikilla hyvässä hoitotasapainossa. Monella

hiihtäjällä myös on epäilty astmaa, mutta diagnoosia ei oltu asetettu: hiihtäjistä 38 % ja verrokeista 14 % oli käynyt lääkärin tutkimuksissa astmaepäilyn vuoksi, mutta astmaa ei todettu.

Astmalääkkeiden käyttö oli astman yleisyyden kanssa samaa tasoa. Pieni ero astman yleisyyden ja astmalääkkeiden käyttö johtuu siitä, että hiihtäjät, joilla ei ole astmadiagnoosia, käyttävät avaavaa lääkettä tarvittaessa hengitystieoireisiin ennen kilpailua. On huomattavaa, että melkein kaikki eli 85 % hiihtäjistä menestyneimmässä ryhmässä joko sairasti astmaa, tai oli käynyt lääkärin vastaanotolla astmaepäilyn vuoksi

ja myös muissa ryhmissä vastaava luku oli korkea.

Aikaisemmin ei ole tutkittu, kuinka monella hiihtäjällä on astma jo ennen hiihtouran alkua. Yleisimmin hiihtoura alkaa 6–10-vuotiaana. Viidellä prosentilla kaikista hiihtäjistä ja 20 prosentilla astmaa sairastavista hiihtäjistä astma oli todettu jo ennen hiihtouran alkua. Koska astman yleisyys on samalla tasolla verrokkien kanssa varhaislapsuudessa ennen hiihtouran alkua, voidaan varovasti sanoa, että ainakaan hyvässä hallinnassa oleva astma ei estä hiihdon aloittamista.

Tutkimusaineistosta on julkaisematta vielä hengitysoireiden määrä eri tilanteissa sekä urheilijoiden sairastelu kauden aikana.

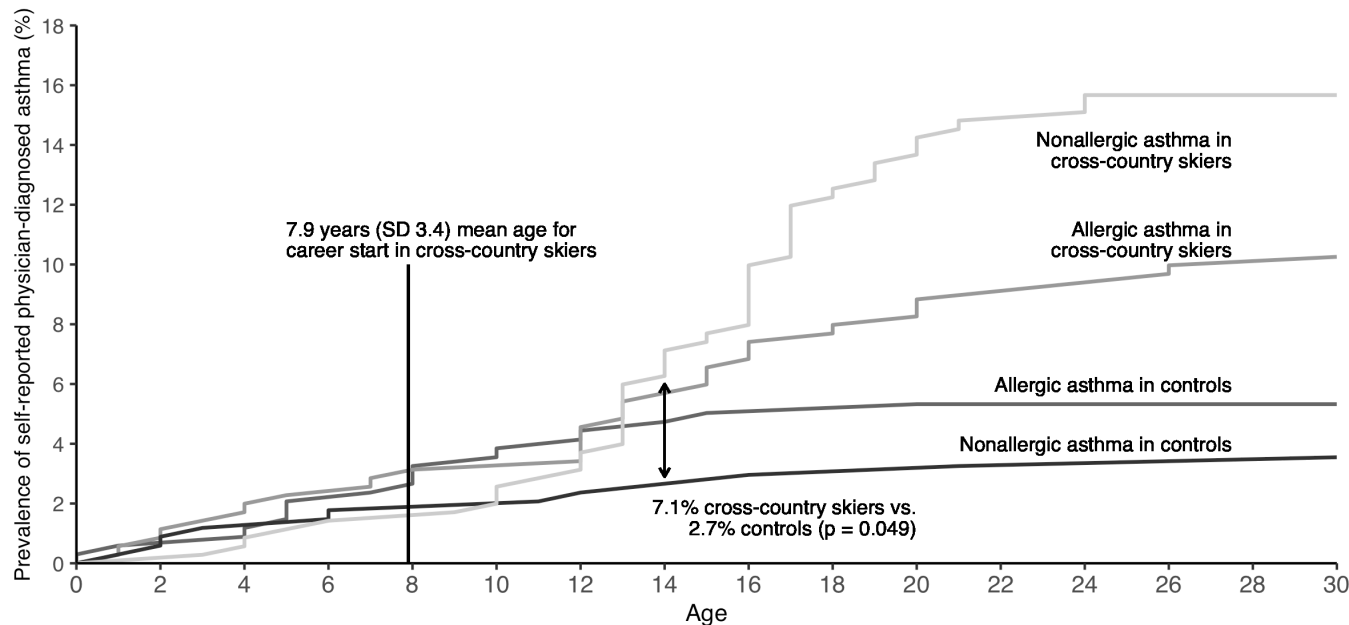
JOHTOPÄÄTÖKSET Astman esiintyvyys on suurinta menestyneimmillä hiihtäjillä. Astma on useimmiten ei-allergista verrattuna samanikäiseen väestöön ja astman ylimäärä hiihtäjillä selittyy ei-allergisen astman määrällä, jolle tärkein riskitekijä on korkea harjoitusmäärä.

KIRJALLISUUS

Mäki-Heikkilä R, Karjalainen J, Parkkari J, Huhtala H, Valtonen M, Lehtimäki L. Higher prevalence but later age at onset of asthma in cross-country skiers compared with general population. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(12):2259-2266. doi:10.1111/sms.14040

Mäki-Heikkilä R, Karjalainen J, Parkkari J, Huhtala H, Valtonen M, Lehtimäki L. High training volume is associated with increased prevalence of non-allergic asthma in competitive cross-country skiers. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2022;8(2):e001315. doi:10.1136/bmjsem-2022-001315

Mäki-Heikkilä R, Karjalainen J, Parkkari J, Valtonen M, Lehtimäki L. Asthma in Competitive Cross-Country Skiers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2020;50(11):1963-1981. doi:10.1007/s40279-020-01334-4



Perinataalitekijöiden vaikutus lasten suoliston mikrobistoon ja allergiariskiin

Reetta Puisto (os. Miettinen)¹

¹ Turun yliopisto

TAUSTA Allergiset sairaudet ovat lisääntyneet hälyttävästi ympäri maailman. Varhaislapsuuden riittämättömien mikrobikontaktien on arveltu häiritsevän suoliston mikrobiston muodostumista, vaikuttavan haitallisesti immuunijärjestelmän kehitykseen ja lisäävän lasten riskiä sairastua allergisiin sairauksiin.

TARKOITUS Väitöskirjani tarkoituksena on päivittää tietoa nykypäivän allergisten sairauksien riski- ja suojatekijöistä, tutkia äidin käyttämien probioottien vaikutusta lapsen suoliston mikrobiston koostumukseen ja yhteyttä atooppisen ekseemaan ja tarkastella atooppisen marssin esiintymistä atooppiseen ekseemaan sairastuneilla lapsilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Väitöskirja koostuu neljästä osatyöstä. Ensimmäinen työ perustui vuoden 1987 syntymäkohorttiin ja se toteutettiin rekisteritutkimuksena yhteistyössä THL:n kanssa. Kansallisia terveysrekisteritietoja yhdistelemällä selvitimme synnytystavan vaikutusta kroonisten, ei-tarttuvien sairauksien esiintyvyyteen lapsilla ja nuorilla. Toisen, kolmannen ja neljännen osatyön aineistot perustuvat Turun yliopiston kliinisiin probiootti-interventiotutkimuksiin. Toisessa osatyössä selvitettiin synnytystavan, äidin painoindeksin, varhaisen antibioottialtistuksen, probioottien ja lemmikkien yhteyttä 2 vuoden ikään mennessä ilmenneeseen atooppiseen ekseemaan, allergiseen herkistymiseen ja obstruktiivisten hengitystieoireisiin 433:lla korkean allergiariskin lapsella. Seuraavaksi 1 ja 6kk iässä otettujen ulostenäytteiden avulla tutkimme probioottien vaikutusta suoliston mikrobiston koostumukseen 48 korkean allergiariskin lapsella. Neljännessä osatyössä tuleamme tarkastelemaan allergisten sairauksien esiintyvyyttä atooppisen marssin näkökulmasta.

ALUSTAVAT TULOKSET Rekisteritutkimus osoitti keisarileikkauksella syntyneillä lapsilla esiintyvän enemmän lihavuutta ja astmaa, sekä

tytöillä allergioita, verrattuna alateitse syntyneisiin lapsiin¹. Toinen osatyö näytti äidin matalamman raskautta edeltävän painoindeksin sekä äidin synnytyksenaikaisen antibioottihoidon olevan yhteydessä lasten lisääntyneeseen atooppisen ekseeman ja allergisen herkistymisen riskiin sekä äidin raskaudenaikaisen antibioottihoidon olevan yhteydessä lapsen lisääntyneeseen obstruktiivisten hengitystieoireiden riskiin 2 vuoden ikään mennessä². Kolmannessa osatyössä havaittiin ekseemaa sairastavilla lapsilla matalampi suoliston mikrobiston diversiteetti verrattuna terveisiin lapsiin, kun taas äidin käyttämien probioottien havaittiin lisäävän suoliston mikrobiston rikkautta, mutta näitä tuloksia ei vielä ole julkaistu. Neljäs osatyö on vasta aloitettu.

JOHTOPÄÄTÖS Tämä väitöskirja korostaa perinataaliajan ja nyky-yhteiskunnan merkitystä lasten allergisten sairauksien kehitymisessä. Tulosten perusteella lääketieteellisesti tarpeettomia keisarileikkauksia pitäisi välttää ja synnytyksenaikaisia antibioottihoitoja on syytä harkita erityisen tarkkaan. Probiootit on otettava huomioon atooppisen ekseeman ennaltaehkäisyssä geneettisesti korkean allergiariskin perheissä.

KIRJALLISUUS

1. Miettinen R, Hermansson H, Merikukka M, Gissler M, Isolauri E. Mode of delivery--impact on risk of noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1398-1399.
2. Puisto R, Turta O, Rautava S, Isolauri E. Early life exposures and development of allergic disease in infants with familial risk: Results from ongoing probiotic intervention trials. *Acta Paediatr.* 2023 Jan;112(1):115-121

Varhaisnuorten keuhkofunktio vauvana sairastetun bronkioliitin jälkeen.

Riikka Riikonen¹

¹ Tampereen yliopisto ja Tampereen
yliopistollinen sairaala

TAUSTA Bronkioliitti eli ilmatiehyttulehdus on yleinen sairaalahoidon syy pienillä lapsilla. Aiemmat seurantatutkimukset ovat kuvanneet keuhkojen toiminnan häiriöitä bronkioliitin jälkeen sekä lapsilla, että aikuisilla. Respiratory syncytial viruksen (RSV) aiheuttama bronkioliitti näyttäisi liittyvän erityisesti avaavalla lääkkeellä palautumattomaan keuhkoputkien toiminnan häiriöön. Aikaisemmissa seurantatutkimuksissa lapset ovat sairastaneet bronkioliitin ensimmäisen tai toisen ikävuoden aikana, minkä vuoksi aiheuttajavirusten kirjo on usein ollut moninaisempi kuin tässä väitöskirjatutkimuksessa, missä kaikki lapset olivat sairastaneet bronkioliitin alle puolen vuoden iässä. Yleisin bronkioliitin aiheuttajavirus alle puoli-vuotiailla on RSV.

TARKOITUS Tämän väitöskirjatutkimuksen tarkoituksena oli tutkia keuhkojen toimintaa 10–13 vuoden iässä alle puolivuotiaana sairastetun bronkioliitin jälkeen. Tutkimuksessa verrattiin tuloksia bronkioliittiryhmän sekä iän ja sukupuolen suhteen vakioituneen kontrolliryhmän välillä. Tutkimuksessa arvioitiin ylipainon sekä Tollin kaltaisia reseptoreita (TLR) koodaavien geenien yksittäisten emästen muutosten merkitystä keuhkojen toimintaan. Lisäksi tutkittiin riskitekijöitä erityisesti avaavalla lääkkeellä palautumattomalle toiminnan häiriölle.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen otettiin mukaan terveitä, täysiaikaisina syntyneitä lapsia, jotka joutuivat bronkioliitin vuoksi sairaalahoitoon alle kuuden kuukauden iässä. RSV oli positiivinen suurimmassa osassa nenänielun imulimanäytteistä. Tutkimuskäynti 10–13 vuoden iässä sisälsi haastattelun sekä spirometriatutkimuksen ennen ja jälkeen keuhkoputkia avaavaa lääkettä. Tutkimukseen 10–13 vuotiaana osallistui 89/166 kutsutusta bronkioliitin sairastaneesta lapsesta ja 108 kontrollilasta. Väitöskirja koostui viidestä osatyöstä, joista ensimmäinen vertaili keuhkojen toimintaa bronkioliittia sairastaneiden ja kontrollilasten välillä. Toisessa osatyössä tutkittiin ylipainon ja kolmannessa sekä neljännessä osatyössä TLR:ta koodaavien geenien variaatioiden yhteyttä bronkioliitin jälkeiseen keuhkojen toimintaan. Viides osatyö kartoitti riskitekijöitä avaavalle lääkkeelle palautumattomalle keuhkojen toiminnan häiriölle bronkioliitin jälkeen. Keuhkofunktiota kuvaavat tulokset ilmoitettiin prosentteina viitearvoista. Alentuneen keuhkofunktiotuloksen rajana pidettiin 95% toleranssirajaa.

TULOKSET Alle kuuden kuukauden iässä sairastettu bronkioliitti lisäsi uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV1) sekä sekuntikapasiteetin ja nopean vitaalikapasiteetin suhteen (FEV1/FVC) häiriöitä 10–13 vuoden

iässä. Bronkioliitin sairastaneilla lapsilla oli 2.4-kertainen riski (95%CI 1.1–5.3) alentuneelle FEV1 tulokselle ennen ja 4.4-kertainen riski (95%CI 1.5–12.8) alentuneelle FEV1 tulokselle jälkeen keuhkoputkia avaavan lääkkeen kontrollipotilaisiin verrattuna, eikä tulos ollut riippuvainen tämänhetkisestä astmasta. Sitä vastoin FEV1/FVC ei eronnut ryhmien välillä, kun astma ja varhaislapsuudessa äidin tupakoinnille altistuminen huomioitiin. Alentunut FEV1 ei palautunut normaaliksi avaavalla lääkkeellä erityisesti RSV positiivisen bronkioliitin jälkeen.

Bronkioliittiryhmän sisäisissä vertailuissa FEV1/FVC oli matalampi ylipainoisilla kuin normaalipainoisilla. FEV1/FVC oli alentunut 52 %:lla 23 ylipainoisesta vs. 15 %:lla 65 normaalipainoisesta lapsesta. TLR10 rs4129009 geenivariaatio liittyi parempaan FEV1/FVC tulokseen ennen (97% vs. 92%, $p=0.002$) ja jälkeen (99% vs. 96%, $p=0.011$) keuhkoputkia avaavan lääkkeen. TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 tai TLR7 osalta tutkittujen geenivariaatioiden ja bronkioliitin jälkeisen keuhkofunktion yhteyttä ei pystytty osoittamaan. Palautumaton keuhkojen toiminnan häiriö oli yleisempi niillä lapsilla, jotka olivat saaneet astmadiagnoosin jo ennen yhden vuoden ikää (OR 12.6, 95%CI 1.3–126.4). Esikouluiässä mitatun impulssioskillometrian huonompi tulos (korkeampi viiden Hertzin resistanssi tai matalampi viiden Hertzin reaktanssi) ennusti palautumattoman keuhkojen toiminnan häiriön esiintymistä 10–13 vuoden iässä.

JOHTOPÄÄTÖS Väitöskirjan havaintojen mukaan varhaisessa imeväis-iässä sairastettu sairaalahoitoinen bronkioliitti lisää riskiä keuhkojen toiminnan häiriöille 10–13 vuoden iässä. Keuhkoputkia avaavalle lääkkeelle palautumaton häiriö nähtiin erityisesti RSV-bronkioliitin jälkeen. Nämä löydökset tukevat aiemmista seurantutkimuksista saatuja tuloksia. Tässä tutkimuksessa palautumattomia keuhkojen toiminnan häiriöitä todettiin jo 10–13-vuoden iässä ja riskiä häiriöille lisäsi varhain saatu astmadiagnoosi. Alentunut FEV1/FVC todettiin

jopa yli puolella ylipainoisista lapsista. Väitöskirjatyön tulokset voivat viitata keuhkojen toimintaa heikentävien riskitekijöiden vaikutusten kasautuvan tietyille ryhmälle lapsia. Tietyt taudinaiheuttajat tunnistavien reseptorien geenivariaatiot voivat suojata yksilöä keuhkojen toiminnan häiriöiltä bronkioliitin jälkeen.

1. Riikonen R, Lauhkonen E, Törmänen S ym. Prospective study confirms that bronchiolitis in early infancy increases the risk of reduced lung function at 10–13 years of age. *Acta Paediatr* 2019; 108: 124–130.
2. Riikonen R, Törmänen S, Saari A ym. Preliminary communication suggests overweight was associated with reduced lung function in adolescence after infant bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2019; 108: 1729–1730.
3. Riikonen R, Korppi M, Törmänen S ym. Toll-like receptor 10 rs4129009 gene polymorphism is associated with post-bronchiolitis lung function in adolescence. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1634–1641.
4. Riikonen R, Korppi M, Törmänen S ym. Genetic variations in Toll-like receptors 4 or 7 were not linked to post-bronchiolitis lung function in adolescence. *Acta Paediatr* 2021; 110: 959–960.
5. Riikonen R, Korppi M, Törmänen S ym. Risk factors for irreversible airway obstruction after infant bronchiolitis. *Respir Med* 2021; 187: 106545.

Effect of inhalation formulation on uncontrolled asthma

Tiina Tanninen¹, Anna Pelkonen¹,
Pekka Malmberg¹, Mika Mäkelä¹

¹ HUS Iho- ja allergiasairaala

KUVAUS kahden inhaloitavaa kortikosteroidia ja pitkävaikutteista avaavaa lääkettä sisältävän valmisteiden käytöstä nuorilla astmapotilailla

TAUSTA Huolimatta toisiaan vastaavasta aerodynaamisesta koosta, Flutiform® k-halerilla® on suurempi keuhkoihin päätyvä osuus lääkeannoksesta kuin Relvar® Elliptalla®, jonka vuoksi Flutiform k-halerin odotetaan hoitavan keuhkojen toimintahäiriötä ja parantavan astmakontrollia enemmän, erityisesti niillä potilailla, joilla on pieniin ilmateihin painottuva astman ilmiä.

TARKOITUS

- 1) Selvittää uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV1) muutos flutikasonipropionaatti/formoteroli- ja flutikasonifuroaatti/vilanterolivalmisteiden välillä.
- 2) Selvittää tutkittujen yhdistelmävalmisteiden vaikutusta muihin spirometria-, oskillometria-, typen uloshuhtoutumis- ja impedanssipneumografiatuloksiin sekä oireisiin, avaavan lääkkeen tarpeeseen, astmatestipisteisiin sekä KAMU Asthma®-oireseurantasovelluksen tietoihin.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen rekrytoitiin 3/2020–1/2022 12–17-vuotiaita potilaita, joilla oli edeltävästi käytössä vähintään kolmen kuukauden ajan hoitava astmalääkitys, poislukien tutkimuksessa käytettävät yhdistelmävalmisteet, sekä epätydyttävä astmakontrolli ja alentunut sekuntikapasiteetin ja nopean vitaalikapasiteetin suhde (FEV1/FVC) ($Z < -1,65$ SD). Potilaat satunnaisesti jaettiin kahteen ryhmään vaihtovuoroista tutkimusasetelmaa varten, jossa toinen ryhmä aloitti käyttäen kaksi kuukautta flutikasonipropionaattia ja formoterolia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja toinen flutikasonifuroaattia ja vilanterolia, jonka jälkeen ryhmien käyttämät valmisteet vaihdettiin päittäin kahdeksi kuukaudeksi. Tutkittaville

tehtiin spirometria, oskillometria sekä typen uloshuhtoutumistesti ennen tutkimuslääkejaksoa sekä molempien tutkimuslääkejaksojen jälkeen, lisäksi otettiin verikokeet. Oireita ja avaavan lääkkeen tarvetta seurattiin KAMU Asthma® -oireseurantasovelluksella.

ALUSTAVIA TULOKSIA Tutkimuksen aloitti 45 potilasta. Poikien osuus tutkittavista oli 60 %. 1 potilas keskeytti tutkimuksen ja jätti saapumatta seurantakäynnille. Ennen ensimmäistä tutkimuslääkejaksoa FEV1/FVC oli keskimäärin -2,56 SD (vaihteluväli -4,15 – -1,68 SD) ja tutkimuksen päättyessä vastaavasti -2,07 SD (vaihteluväli -4,35 – -0,84 SD).

YHTEENVETO TUTKIMUKSEN ETENEMISESTÄ Kliinisen lääketutkimuksen Effect of inhalation formulation on uncontrolled asthma tutkimuslupa saatiin maaliskuussa 2020. Valitettavasti COVID-19 -pandemia on merkittävästi hidastanut rekrytointia. Toisen tutkimuslääkkeen saatavuushaasteet vaikeuttivat tutkimuksen toteuttamista. Viimeisten potilaiden tutkimusjaksot saatiin päätökseen kevään lopussa 2022. Aineistoa ei ole vielä analysoitu, joten on liian varhaista tehdä johtopäätöksiä keuhkojen toiminnan muutoksista keskeneräisen aineistomme perusteella.

Kortikosteroidihoidon ajoitus rinoviruksen aiheuttamassa ensimmäisessä uloshengitysvaikeuskohtauksessa

Marleena Tulkki¹, Riku Erkkola¹, Pekka Hurme²,
Ida Stregnell³, Tero Vahlberg⁴, Tuomas Jartti⁵

¹ Turun Yliopisto

² Lapin keskussairaala

³ Uudenkaupungin terveyskeskus, TYKS

⁴ Turun Yliopisto, Biostatistiikan laitos

⁵ OYS, Oulun Yliopisto, TYKS

TAUSTA Astma on yleisin lapsuuden ajan krooninen sairaus ja se kuormittaa lasta, perhettä sekä sairaanhoitoa. Astman toistuvissa pahenemisvaiheissa lapset voivat joutua usein sairaalaan, mikä heikentää lapsen ja perheen elämänlaatua sekä produktiivisuutta. Rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus on vahvin varhainen astman markkeri ensimmäisessä uloshengitysvaikeuskohtauksessa. Rinovirus on myös merkittävin astman pahenemisvaiheita aiheuttava virus vanhemmilla lapsilla. Rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus on vahvasti liitetty toistuviin uloshengitysvaikeuskohtauksiin ja lääkärin toteamaan astmaan 13 ikävuoteen mennessä.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoitteena on pystyä tarkentamaan kortisonihoidon aloitusta korkean riskin potilailla. Tämän tutkimuksen tarkoitus on selvittää onko merkitystä lyhyellä tai keskipitkällä aikavälillä saako lapsi prednisolonia heti (0h) vai viiveellä (keskiarvo 49.3h) rinoviruksen aiheuttamassa uloshengitysvaikeuskohtauksessa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Aineistoina toimii Vinku (n=144) ja Vinku2 (n=124) tutkimukseen osallistuneet lapset. Alkuun tehtiin prednisoloni-interventio kaksoissokotetusti niille, joilla oli rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus. Heille on tehty kliiniset kontrollit (0, 2vko, 2kk, 12kk, 4v ja 8v, sekä ensimmäisen relapsin kohdalla) allergestit (0, 12kk, 4v ja 8v) sekä keuhkofunktion testaus (rasitusoskillometria 4v, rasisusspirometria 8v).

Vinku tutkimuksessa lapset saivat heti prednisolonin tai plasebon, kun taas Vinku2 tutkimuksessa tehtiin ensin virologia-analyysit, jonka jälkeen annettiin plasebo tai prednisoloni vain niille, joilla oli rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus. Tämä virologinen analyysi aiheutti tutkimuslääkkeen annon viiveen (keskiarvo 49.3h).

TULOKSET Kahden kuukauden kohdalla, 4 ryhmän vertailussa (1= viiveetön plasebo, 2= viiveetön prednisoloni, 3= viivästynyt plasebo ja 4= viivästynyt prednisoloni) havaitsimme tilastollisesti merkittävän eron ryhmien välillä, jotka saivat prednisolonia viiveellä verrattuna niihin, jotka saivat prednisolonia heti. (4 vs 2) OR 5.04, 95% luottamusväli 1.0-25.1, (P=0.0483). Myös viiveellä saatu plasebo ryhmän ja heti saadun prednisoloni ryhmän (3 vs 2) välillä on tilastollisesti merkitsevä ero OR 7.14, 95% luottamusväli 1.5–34.5 (P= 0.0145). Välittömästi saatu plasebo ja välittömästi saadun prednisoloni ryhmien (1vs 2) välillä oli rajatulos OR 5.25, 95% luottamusväli 0.98–28.2 (P=0.0531). Niillä, jotka saivat heti prednisolonia oli 2 kuukauden kohdalla vähemmän relapseja kuin niillä, jotka saivat prednisolonia viiveellä tai plaseboa.

Emme havainneet tilastollisesti merkitsevää eroa aikaan säännöllisen astmalääkityksen alkuun tutkimusryhmän (Vinku tai Vinku2) ja hoidon interaktioanalyysissä (vinku x prednisoloni, cox regressio) 2kk (p=0.2034) tai 12kk (p=0.704, adjustoitu kumulatiivisella salbutamol annoksella sairaalahoidon aikana) kohdalla.

JOHTOPÄÄTÖS Käytännön kannalta tämä tarkoittaisi sitä, että mitä nopeammin saamme annettua kortisonia ensimmäisessä uloshengitysvaikeudesta kärsivälle lapselle, sitä parempi hänen ennusteensa lyhyellä aikavälillä (2kk) on.

Tämä tarkoittaa, että hoidossa on kiire, jotta siitä saa parhaan mahdollisen tuloksen. Tämä puhuu varhaisen tulehduksen sammuttamisen tärkeydestä.

Allergiatutkimussäätiö 2022

47. vuosikirja