



Sietokyky ja sen parantaminen allergiassa

Kansallisen allergiatyöryhmän raportti 2007

Kansanterveyslaitoksen julkaisu  5/2007

Helsinki 2007



Kansanterveyslaitos
Folkhälsainstitutet
National Public Health Institute

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja

B05 / 2007

Publications of the National Public Health Institute

SIETOKYKY JA SEN PARANTAMINEN ALLERGIASSA

Kansallisen allergiatyöryhmän raportti 2007

Kansanterveyslaitos

KTL-National Public Health Institute, Finland
Helsinki 2007

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B5 / 2007

Copyright National Public Health Institute

Julkaisija-Utgivare-Publisher

Kansanterveyslaitos (KTL)

Mannerheimintie 166

00300 Helsinki

Puh. vaihde (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

Folkhälsoinstitutet

Mannerheimvägen 166

00300 Helsingfors

Tel. växel (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

National Public Health Institute

Mannerheimintie 166

FIN-00300 Helsinki, Finland

Telephone +358 9 474 41, telefax +358 9 4744 8408

<http://www.ktl.fi>

ISBN (print) 978-951-740-688-8

ISBN (pdf) 978-951-740-6889-5

ISSN 0359-3576

<http://www.ktl.fi/portal/2920>

Kannen kuva - cover graphic: Tero Sivula

Edita Prima Oy

Helsinki 2007

Sietokyky ja sen parantaminen allergiassa – Kansallisen allergiatyöryhmän raportti 2007

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja, B5/2007, 56 sivua

ISBN 978-951-740-688-8; 978-951-740-6889-5 (pdf -versio); ISSN 0359-3576, <http://www.ktl.fi/portal/2920>

TIIVISTELMÄ

Tutkimukset eri puolilta maailmaa ovat osoittaneet, että mikrobirikas ympäristö varhaislapsuudessa vähentää riskiä sairastua astmaan ja allergiaan myöhemmällä iällä. Ympäristömikrobien ja ihmisen ikaikainen yhteiselo on urbanisaation myötä nyt lähes katkenut. Jokapäiväiseen elämään liittyvillä saprofyteillä on tässä todennäköisesti suuri merkitys.

Astma- ja allergiaprevalenssien kasvu jatkuu yhä monissa maissa. Koska allergeenien välttäminen kokonaan on lähes mahdotonta ja allergia- erityisesti pölypunkki- saneerauksen hyöty on nyt kyseenalaistettu useissa meta-analyyseissä, on jokseenkin ainoa keino ehkäistä atooppisia sairauksia lisätä väestön kykyä sietää ympäristön allergeeneja.

Saprofyttimikrobien aiheuttama jatkuva immuunijärjestelmän stimulaatio niin ihon, hengitysteiden kuin suolistonkin kautta aktivoi säätelijäverkoston (mm. säätelijä-T-solut), joka puolestaan näyttää olevan osallisena toleranssin kehittymisessä ja atooppisiin tiloihin liittyvän inflammaation ja haitallisen Th2-vasteen ehkäisyssä. Toleranssin kehittymisen edellytyksenä on myös jatkuva altistus antigeeneille/allergeeneille niin ruoka-aineiden, siite- kuin eläinpölyjenkin osalta. Liiallinen antigeenin välttäminen voi olla haitallista ja voi estää tai heikentää säätelymekanismien kehittymistä.

Tupakoinnin, myös passiivisen tupakoinnin, välttämisestä on kiistatta osoitettu olevan hyötyä tässä yhteydessä. Imetyksen osalta tulokset ovat olleet ristiriitaisempia, WAO/WHO on kuitenkin päättänyt suosittelemaan 4-6 kk täysimetystä.

Nykykäsityksen mukaan sietokyvyn heikkenemisen taustalla on geneettisten ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta johtuva häiriö säätelijä-T-solujen ja Th2 solujen suhteellisissa osuuksissa. On havaittu, että allergeenialtistuksen jälkeen atoopikoilla spesifisten Th2 solujen osuus on huomattavan korkea, terveillä taas spesifiset säätelijä-T-solut dominoivat. Säätelijä- T -solujen toimintakyky voi myös atoopikoilla olla heikentynyt.

Toistaiseksi pääasiassa eläinkokeista saadut tulokset antavat viitteitä siitä, että toleranssi on mahdollista korjata antamalla allergeenia tietyissä olosuhteissa sekä lokaalisti että systeemisesti. Myös spesifisestä ja sublinguaalisesta immuuniterapiasta (SIT, SLIT) lapsilla saadut kokemukset tukevat eläinmalleista saatua näkemystä; toleranssi on voitu osalla palauttaa ja astman kehittyminen estää.

Kansallisen astmaohjelman onnistuminen on rohkaiseva esimerkki siitä, että asioihin on mahdollista puuttua ja vähentää niin kustannuksia kuin sairastavuuttakin. Kansallisen allergiaohjelman käynnistymiselle ajankohta astmaohjelman vanavedessä olisi nyt otollinen. Myös olennaista tietoa toleranssista ja sen kehittymisen mekanismeista on aivan viime vuosina tullut ratkaisevasti lisää.

Asiasanat: allergia

Sietokyky ja sen parantaminen allergiassa – Kansallisen allergiatyöryhmän raportti 2007
Folkhälsoinstitutets publikationer, B5/2007, 56 sidor
ISBN 978-951-740-688-8; 978-951-740-6889-5 (pdf -version); ISSN 0359-3576; <http://www.ktl.fi/portal/2920>

SAMMANDRAG

Undersökningar i olika delar av världen har visat, att en miljö rik på mikrober under den tidiga barndomen minskar risken för att insjukna i astma och allergi senare i livet. Den urgamla samexistensen mellan miljömikrober och människa har nästan brutits genom urbanisationen. Saprophyter som hör till vardagslivet är förmodligen av stor betydelse i sammanhanget.

Prevalenserna för astma och allergi fortsätter att öka i många länder. Eftersom det är närmast omöjligt att helt undvika allergener, och nyttan av allergi- särskilt dammkvalstersanering nu ifrågasätts i många metaanalyser, är nästan den enda metoden att förebygga atopiska sjukdomar att öka befolkningens förmåga att tåla allergener i miljön.

En kontinuerlig stimulering av immunsystemet orsakad av saprofytiska mikrober via såväl huden, andningsvägarna som tarmen aktiverar ett regulatoriskt nätverk (bl.a. regulatoriska T-celler), vilket verkar spela en roll vid utveckling av tolerans och hämmande av inflammation och skadlig Th2-reaktion i samband med atopiska tillstånd. En förutsättning för att tolerans ska utvecklas är också kontinuerlig exponering för antigener/allergener när det gäller livsmedel, pollen och damm från djur. Att alltför noggrant undvika antigener kan vara skadligt och kan hindra eller försvaga utvecklingen av de regulatoriska mekanismerna.

Att undvika rökning, även passiv rökning, har dock obestriddligen visat sig vara till nytta i det här sammanhanget. I fråga om amning har resultaten varit motsägelsefullare, WAO/WHO har dock stannat för att rekommendera 4-6 månaders helamning.

Enligt dagens uppfattning är bakgrunden till den försvagade toleransen en störning i de relativa andelarna regulatoriska T-celler och Th2-celler beroende på en samverkan av genetiska faktorer och miljöfaktorer. Man har observerat att andelen specifika Th2-celler hos atopiker är påfallande hög efter exponering för allergen, hos friska dominerar däremot regulatoriska T-celler. De regulatoriska T-cellernas funktionsförmåga kan även vara försvagad hos atopikerna.

Tills vidare tyder resultat som huvudsakligen erhållits från djurförsök på, att det går att reparera toleransen genom att ge allergener under vissa förhållanden både lokalt och systemiskt. Även erfarenheter från specifik och sublingval immunterapi (SIT, SLIT) på barn stöder uppfattningen man fått av djurförsöken; toleransen har man kunnat återställa hos en del och hindra utvecklingen av astma.

Framgången med det nationella astmaprogrammet är ett uppmuntrande exempel på, att det är möjligt att påverka och minska både kostnaderna och prevalensen. Det skulle nu vara en lämplig tidpunkt för att sätta igång det nationella allergiprogrammet med draghjälp från astmaprogrammet. Det har också alldeles under de senaste åren kommit mycken ny betydelsefull kunskap om toleransen och dess utvecklingsmekanismer.

Ämnesord: allergi

Sietokyky ja sen parantaminen allergiassa – Kansallisen allergiatyöryhmän raportti 2007
Publications of the National Public Health Institute, B5/2007, 56 Pages
ISBN 978-951-740-688-8; 978-951-740-6889-5 (pdf -version); ISSN 0359-3576; <http://www.ktl.fi/portal/2920>

ABSTRACT

Studies around the world have shown that an environment rich in microbes in early childhood reduces the risk of developing asthma and allergic diseases later in life. Along with urbanisation, the perpetual co-existence of environmental microbes and humans has all but come to an end. Saprophytes, associated with everyday life, are probably playing a significant part in this.

The prevalence of asthma and allergic diseases is rising steadily in many countries. As it is almost impossible to completely avoid allergens, and as the benefits of dust mite elimination in particular have been questioned in several meta analyses, just about the only method left to prevent atopic diseases is to increase people's tolerance to environmental allergens.

Continuous stimulation of the immune system caused by saprophyte microbes through the skin, respiratory passages and intestines activates the regulator network (such as regulator T cells), which in turn seems to play a part in tolerance development and in the prevention of inflammation associated with atopic conditions and harmful Th2 response. A precondition for tolerance development is also continuous exposure to antigens/allergens found in food-stuffs, pollen and animal dusts. Excessive antigen avoidance can be harmful and prevent or weaken the development of regulation mechanisms.

It has been proven indisputably that avoiding smoking, including passive smoking, is beneficial in this respect. As regards breastfeeding, the results have been more contradictory. However, WAO/WHO have decided to recommend full breastfeeding for 4–6 months.

The present understanding is that weakened tolerance is caused by a disturbance in the proportions of regulatory T cells and Th2 cells, caused by a synergism of genetic and environmental factors. It has been found that after exposure to allergens the proportion of specific Th2 cells in atopic allergy sufferers is significantly high while in healthy individuals specific regulator T cells dominate. The functional capability of regulator T cells may also have weakened in atopic allergy sufferers.

So far, results obtained mainly from animal testing indicate that it is possible to restore tolerance by administering the allergen in certain circumstances both locally and systemically. Also results obtained from specific and sublingual immunotherapy (SIT, SLIT) in children support the view gained through animal test models that in some of the sufferers it is possible to restore tolerance and prevent the development of asthma.

Success in the national asthma program is an encouraging example of how it is possible to have an impact and reduce both costs and morbidity. This is an opportune time to start a national allergy programme, in the wake of the asthma program. Also, in the last few years, we have obtained fundamentally more essential information on tolerance and its development mechanisms.

Keywords: allergy

SISÄLLYS

Esipuhe	1
Johdanto	2
1. Allergian kansanterveydellinen ja taloudellinen merkitys	3
1.1. Käsitteet	3
Allergia	3
Atopia- nopea allergia	3
Hidas allergia	3
Kosketusyliherkkyydet	4
Intoleranssi	4
Toiminnalliset vatsavaivat	4
Anafylaksia	4
Herkistyminen	5
Hyönteisyliherkkyys	5
Lääkeyliherkkyys	5
Sietokyky	5
Saprofyytti	6
Probiootti	6
Endotoksiini	6
1.2. Allergiset sairaudet	6
Atooppinen astma	6
Allerginen riniitti/ rinokonjunktiviitti	6
Atooppinen ihottuma	6
1.3. Atopian ja allergisten sairauksien esiintyvyys Suomessa ja ennuste	7
1.4. Allergisten sairauksien aiheuttamat kustannukset Suomessa v. 2004-2005	9
1.5. Potilaan näkökulma – esimerkkinä allerginen riniitti	13
2. Allergian ehkäisyn tavoitteet	14
3. Allergian ehkäisy	14
3.1. Allergeenien välttäminen ja allergeenisaneerauksen hyöty- esimerkkinä pölypunkki	14
3.2. Sietokykyä vahvistavat tekijät; väestöryhmien vertailu	17
4. Sietokyky	23
4.1. Limakalvon sietokyky ja sen kehittyminen	23
4.2 Ihon sietokyky ja sen kehittyminen	25
4.3 Ruoansulatuskanavan sietokyky ja sen kehittyminen	28
4.4 Probiootit ja sietokyvyn parantaminen	30
4.5. Hengitysteiden sietokyky, sen kehittyminen ja parantaminen	32
Toleranssin kehittyminen –solutason mekanismeista	32
Toleranssin parantaminen –preventiiviset toimenpiteet	33
5. Siedätyshoito	35
6. Allergiaohjelman perusteet	39
7. Tiivistelmä	41
Liitteet	

Työryhmä

Työryhmässä ovat toimineet professori Tari Haahtela (puheenjohtaja), professori Matti Hannuksela (varapuheenjohtaja), professori Timo Klaukka, dosentti Antti Lauerma, dosentti Mika Mäkelä, professori Juha Pekkanen, ylilääkäri. Anne Pietinalho, professori Outi Vaarala, professori Erkki Vartiainen ja dosentti Erkkä Valovirta. Työryhmän sihteerinä on toiminut dosentti. Leena von Hertzen. Ryhmä on kokoontunut neljä kertaa huhti-marraskuun 2006 välisenä aikana.

Esipuhe

Kansanterveyslaitos asetti 29.3.2006 päivätyn kirjeen mukaisesti allergia-asiantuntijaryhmän vuosille 2006–2007. Ryhmän tehtävänä on ollut arvioida alan uusin tutkimustieto sekä tehdä mahdollinen esitys ja valmistelutyö valtakunnalliseksi allergiaohjelmaksi. Ohjelmalla pyritään vähentämään väestön allergiaoireita ja niistä aiheutuvia haittoja ja kustannuksia.

Maassamme on allergiaan liittyviä ohjeistoja ja suosituksia tehty aiemminkin. Sosiaali- ja terveysministeriön vuonna 1983 julkaisema Allergiatoimikunnan mietintö oli ensimmäinen laaja raportti allergisten sairauksien esiintyvyydestä, ehkäisystä ja hoidosta. Vuonna 1998 Lääkäriseura Duodecimin 'Allerginen kansa' konsensuskokouksen pohjalta laaditun raportin ja lausuman tavoitteena oli yhtenäistää hoitokäytäntöjä ja saada aikaan käänne parempaan tilanteeseen, jossa allergiset sairaudet näyttivät edelleen lisääntyvän. Kansallinen astmaohjelma vuosina 1994-2004 osoitti, että asioihin on mahdollista vaikuttaa. Astmaohjelma on herättänyt kansainvälistä huomiota hyvien tulosten lisäksi sen takia, että ohjelman tekemiseen, käytännön toteutukseen ja seurantaan osallistui monia tahoja, myös kansanterveys- ja potilasjärjestöjä, ja että ohjelma toteutettiin pienillä lisävoimavaroilla. Ohjelmasta saatuja kokemuksia voidaan soveltaa myös muihin astmaa lähellä oleviin sairauksiin, joiden aiheuttamaa taakkaa niin yksilölle kuin yhteiskunnalle halutaan vähentää. Ajankohta allergiaohjelmalle on nyt otollinen astmaohjelman vanavedessä.

Koska allergia on kokonaisuutena laaja ja paljon monimuotoisempi kuin astma, katsottiin vuoden selvitysvaiheen aikana järkeväksi keskittyä allergiaan liittyvään keskeiseen kysymykseen, allergeenien ja ärsykkeiden sietoon eli toleranssiin. Toleranssin kehittymisestä on viime aikoina julkaistu uutta tutkimustietoa, joka ravistelee vanhoja käsityksiä ja muuttaa allergian ”paradigmaa”. Allergiassa näyttää olevan paljolti kysymys ympäristössä olevien allergialta suojaavien tekijöiden vähenemisestä, mikä altistaa väestöä allergian riskitekijöille. Työryhmä katsoi, että on tärkeää edistää ja vahvistaa väestön terveyttä eikä pelkästään hoitaa sairauksien oireita. On löydettävä keinoja parantaa väestön sietokykyä allergeeneille ja ärsykkeille vakiintuneiden hoito- ja ehkäisytoimien lisäksi.

Allergia on usein koko elämän kestävä immuunijärjestelmän häiriö, joka huonontaa elämänlaatua ja aiheuttaa paljon sairaalahoitoa, avoterveydenhuollon käyntejä sekä lääkekäyttöä. Allergia aiheuttaa joskus äkillisiä henkeä uhkaavia tilanteita ja paljon niin aiheellista kuin aiheetonta pelkoa. Erilaiset allergiat ovat lasten ja nuorten yleisin krooninen sairaus. Työryhmä katsoo, että kansallinen allergiaohjelma on välttämätön ja uskoo, että uuden tietämyksen myötä allergian aiheuttamaa taakkaa voidaan merkittävästi vähentää. Terveydenhuolto kaipaa myös uutta ohjeistusta, esimerkkeinä neuvoloiden, päiväkotien, koulujen, asevelvollisten ja työterveyshuollon ohjeet.

Helsingissä, joulukuun 21 päivänä 2006

Tari Haahtela, professori

Johdanto

Länsimaissa viime vuosikymmeninä tapahtunutta epidemian kaltaista astman ja allergian lisääntymistä ei voida selittää yksin geneettisillä muutoksilla tai parantuneella diagnostiikalla. Elinympäristössä tapahtuneilla voimakkailla muutoksilla urbanisaation ja elintason nousun myötä on tässä yhteydessä ollut ilmeisen suuri merkitys. Viime vuosina paljon huomiota on kohdistettu mikrobialtistuksessa tapahtuneisiin muutoksiin. Paitsi patogeenien aiheuttama altistus, myös ihon, hengitysteiden ja suoliston kautta tapahtuva saprofyyttimikrobien aiheuttama altistus on ratkaisevasti vähentynyt viimeisten 50 vuoden aikana. Urbanisaatio on voimakkaasti vaikuttanut sekä ympäristömikrobien määriin että lajirikkauteen.

Uusin tutkimustieto on antanut viitteitä siitä, että ympäristömikrobeilla olisi merkittävä osa toleranssin kehittymisessä. Toistuva altistus mikrobien soluseinämän rakenteille aikaansaa toleranssin kehittymisen indusoimalla säätelijäverkoston (etenkin dendriitti- ja säätelijä-T-solut) ja anti-inflammatoristen sytokiinien (IL-10, TGF-beta) tuoton. Tämä puolestaan on yhteydessä pienentyneeseen riskiin sairastua astmaan ja allergiaan. Mikrobirikkaassa ympäristössä (maatiloilla, yksinkertaisissa elinolosuhteissa) elävillä ihmisillä atooppisten sairauksien esiintyminen onkin vähäistä urbaaneissa, vauraissa olosuhteissa eläviin ihmisiin verrattuna. Mikrobirikas ympäristö -käsittäen saprofyytti-bakteerien ohella myös mikroskooppiset punkit, parasiitit, sienet ja levät- näyttää siis suojaavan atopiaalta ja atooppisilta sairauksilta.

Ympäristön mikrobiston köyhtymisen lisäksi on myös mahdollista, että jokin urbanisaatioon ja hyvinvointiin liittyvä ympäristökemikaali voi aktiivisesti ohjata immuunijärjestelmää atooppisille sairauksille tunnusomaiselle Th2-raiteelle (adjuvanttivaikutus). Tutkimustieto tältä osin on kuitenkin vielä varsin puutteellista.

Koska paluuta entiseen ei ole, ja koska ympäristön allergeenejä on usein hyvin vaikea ellei mahdotonta välttää, on jokseenkin ainoa keino allergiaepidemian pysäyttämiseksi parantaa väestön sietokykyä ja vaikuttaa niihin immunologisiin mekanismeihin, jotka ovat osallisena toleranssin kehittymisessä.

Tämän raportin tarkoituksena on valottaa näitä toleranssin kehittymiseen liittyviä immunologisia mekanismeja ja tarkastella keinoja, joilla allergiaepidemia mahdollisesti saataisiin talttumaan. Painopiste tässä raportissa tulee olemaan IgE-välitteisissä allergioissa ja kosketusallergiassa.

1. Allergian kansanterveydellinen ja taloudellinen merkitys

1.1. Käsitteet

Matti Hannuksela, Antti Lauerma, Leena von Hertzen, Tari Haahtela

Allergia

Allergialla tarkoitetaan immunologisten mekanismien välittämää, haitallista reaktiota. Ulkomaisissa oppikirjoissa allergia-käsite saattaa sisältää myös autoimmuunisairaudet ja esimerkiksi siirännäisen hyljintäreaktiot, joita ei pidetä tässä raportissa allergiana. Raja allergisten ja muiden immuunireaktioiden välillä on liukuva. Jotta reaktiota pidetään allergisena, sen pitää täyttää seuraavat ehdot:

1. Reaktion aiheuttaa yleensä elimistön ulkopuolelta tullut aine, allergeeni. Myös jokin fyysikaalinen tekijä voi muuttaa aineen allergeeniksi. Esimerkkejä ovat lääkkeiden ja kemikaalien aiheuttamat valoallergiset ihottumat, joiden syynä on lääkkeen ja ultraviolettisäteilyn yhteisvaikutus. Ultraviolettisäteily voi muuttaa myös elimistön omia aineita allergeeneiksi, kuten monimuotoisessa valoihottumassa on tilanne.
2. Reaktion mekanismi on immunologinen eikä esimerkiksi entsyymien puutteesta johtuva intoleranssi (vrt. laktoosi-intoleranssi).

Allergiset reaktiot voivat olla nopeita (välittömiä) tai hitaita (viivästyneitä). Nopeat reaktiot ilmenevät muutamassa minuutissa altistumisesta (esim. kissan aiheuttama astmakohtaus tai siitepölyn aiheuttamat silmäoireet) tai tuntien ja vuorokausien kuluessa altistumisesta (nikkeliä sisältävän korun aiheuttama kosketusihottuma, homehtuneen karjarehun aiheuttama homepölykeuhko, keuhkorakkulatulehdus).

Atopia – nopea allergia

Atopia on allergiaa suppeampi käsite. Sillä tarkoitetaan henkilön periytyvää taipumusta herkistyä elinympäristön tavallisille allergeeneille, kuten siitepölylle tai eläinpölyille. Atooppisen ihmisen elimistössä syntyy immunoglobuliini-E (IgE) – vasta-aineita näille allergeeneille. IgE-molekyylit kiinnittyvät limakalvojen ja ihon syöttösolujen sekä veren basofiilisten valkosolujen pintaan. IgE-reseptoreita, kiinnityskohtia, on myös ihon Langerhansin solujen pinnassa. Atooppiset reaktiot kehittyvät nopeasti, usein muutamassa minuutissa. Heinänuha on tyypiesimerkki atooppisesta allergiasta.

Hidas allergia

Allergiat jaettiin aikaisemmin neljään tyyppiin (ns. Coombsin ja Gellin luokittelu), mutta siitä on luovuttu, koska varsinkin hitaassa allergiassa voi olla useita immunologisia mekanismeja. Osa mekanismeista on edelleen tunnistamatta. Esimerkiksi ruokayliherkkyudessa on paljon hitaita reaktioita, joiden mekanismina ei ole IgE-välitteinen allergia. Mahdollisesti suoleen syntyy ruoan vaikutuksesta paikallinen immuunireaktio. Tyypillinen hidas allergia on kosketusallergia pienimolekyylisiä kemikaaleja, esimerkiksi nikkeliä ja kumin vulkanoimisessa käytettäviä aineita, ns. kumikemikaaleja kohtaan (ks. alla). Se välittyy herkistyneiden T-solujen (imusolujen) kautta.

Kosketusyliherkkyydet

Ihon suoran kosketuksen vuoksi syntyviä allergioita kutsutaan kosketusyliherkkyyksiksi. Niistä tavallisin on hidas kosketusallergia, joka ilmenee allergisena kosketusihottumana. Sen aiheuttajana toimii kemikaali tai metalli, joka tunkeutuu ihoon ja aiheuttaa ihoon rajoittuvan immunologisen herkistymän, kosketusallergian. Kun iho tapaa uudestaan kemikaalin tai metallin jolle se on herkistynyt, syntyy kliininen ihottuma, allerginen kosketusihottuma eli -ekseema. Kosketusallergiaa aiheuttavia aineita on yli 3000 erilaista, joista yleisimpiä ovat nikkeli (väestötasolla 10–20% allergisia), luonnonhartsit (3-5 %) ja hajusteet (1-2 %). Kosketusallergiat ovat paitsi merkittävä allergiaryhmä väestössä, niin ne aiheuttavat myös työperäisiä ammattitautteja. Kosketusallergian diagnoosi tehdään ihotautilääkärin tulkitsemilla lappusteilla.

Muita kosketusallergian muotoja ovat valkuaisaineiden aiheuttama allerginen kosketusnokkosihottuma. Siinä herkistymä voi tapahtua ihon tai limakalvon läpi. Allerginen kosketusnokkosrokko on nopea IgE-välitteinen atooppinen allergia. Sen diagnoosi voidaan tehdä ihopistosteillä, RAST-tutkimuksilla ja voidaan varmistaa paikallisaltistuksella. Kosketusnokkosrokkoa tavataan muun muassa eläinten hilseille, ruoka-aineille ja luonnonkumille. Valkuaisaineet voivat aiheuttaa myös proteiinikosketusdermatiittia, joka on ilmeisesti hidas valkuaisaineen aiheuttaman ihoallergian muoto, joka ilmenee ekseemana.

Intoleranssi

Allergian ja intoleranssin raja jää usein epäselväksi. Laktoosi-intoleranssissa suolesta puuttuu maitosokeria pilkkova laktaasientsyymi kokonaan tai sitä on vain vähän. Maitosokeri ei pilkkoudu, vaan se jää suolistobakteerien käyttöön seurauksena ilmavaivat, ripuli ja joskus ummetus. Keliakiassa oireita aiheuttaa vehnän, rukiin ja ohran sitkoaine, gluteiini, jota vastaan syntyy tiettytyypisiä vasta-aineita. Keliakia on allergian ja intoleranssin rajatapaus.

Toiminnalliset vatsavaivat

Toiminnalliset vatsavaivat ovat yleisiä. Ne on karakterisoitu ja luokiteltu kolmessa Rooma-kriteereinä tunnetussa kriteeristössä, jotka on laadittu 1989, 1999 ja 2006. 59 % toiminnallisista vatsavaivoista luokitellaan ärtyneeksi paksusuoleksi, loput toiminnalliseksi ripuliksi, toiminnalliseksi ummetukseksi ja toiminnalliseksi vatsan turvotteluksi. Raja eri oireiden välillä on horjuva ja perustuu potilaille tehtyihin kyselyihin. Vatsavaivoilla ei välttämättä ole mitään yhteyttä mahdolliseen todettuun ruoka-allergiaan tai intoleranssiin, ei myöskään psyykkisiin ongelmiin, niiden syy jääkin usein epäselväksi.

Anafylaksia

Anafylaksia on äkillinen, voimakas, yleisoireita aiheuttava yliherkkyyksireaktio. Reaktio voi olla allerginen tai ei-allerginen. Niiden erottaminen toisistaan on joskus mahdotonta. Se on usein tarpeetonkin, sillä allergisten ja ei-allergisten reaktioiden hoito on sama. Aikaisemmin puhuttiin myös anafylaktoideista reaktioista, mutta termi katsotaan nykyään vanhentuneeksi. Suomessa ei ole luotettavaa tilastoa anafylaktisten reaktioiden määrästä vuodessa. Sellaiseen kuolee keskimäärin yksi henkilö joka toinen vuosi.

Herkistyminen

Atooppinen herkistyminen vie useimmiten joskus vain joitakin viikkoja, usein joitakin vuosia. Herkistyminen on mahdollista ruoansulatuskanavan ja hengitysteiden limakalvojen kautta, mutta myös ihon kautta voidaan herkistyä, esimerkkinä lateksi- eli luonnonkumiallergia. Allergian aiheuttaja, allergeeni on tavallisesti valkuaisaine, joskus pienimolekyylinen kemikaali, esimerkiksi formaldehydi.

Hitaassa allergiassa herkistyminen vie lyhyimmillään pari viikkoa. Yleensä allergia edellyttää vuosien tai vuosikymmenien altistumista. Kosketusallergiassa altistustie on iho, harvoin limakalvo. Huono verenkierto ja ekseema altistusalueella, esimerkiksi suonikohjut, säärirtuvotus ja krooninen staasiekseema edistävät herkistymistä. Hitaassa lääkeallergioissa herkistymisen mekanisme ei tunneta.

Hyönteisliherkkyys

Hyönteisten puremat ja pistokset aiheuttavat ensisijaisesti ihon ärsytysreaktioita, jotka aiheuttavat hyönteisten syljen myrkkyaaineista, mutta reaktio voi kehittyä allergiaksi syljen myrkkyaaineiden ainesosia kohtaan. Allergisia reaktioita voivat aiheuttaa ampiaiset, mehiläiset, kimalaiset, hyttysset, mäkärät, paarmat, polttiaiset, muurahaiset, kirput, hirvikärpäset, perhoset, kovakuoriaiset, torakat ja surviaissääsket (aiheesta enemmän, ks. liite 1).

Lääkeyliherkkyys

Lääkeaineallergioissa kysymys on immunologisesta reagoinnista lääkkeelle. Joissain tapauksissa kyseessä voi myös olla yliherkkyyden ja muun altistavan tekijän, kuten infektion yhteisvaikutuksesta syntyvä reaktio. Lääkeaineiden aiheuttamien allergioiden ja niitä muistuttavien tautitilojen tunnistaminen pelkän kliinisen kuvan avulla on usein hyvin vaikeaa. Kyse on merkittävästä ongelmasta, sillä lääkeainereaktiot saattavat olla pahimmillaan henkeä uhkaavia. Toisaalta suurin osa lääkeaineallergian diagnoosiin johtaneista reaktioista eivät ole todellisia lääkeallergioita, jolloin potilailta saatetaan kieltää turhaan heille tärkeitä lääkkeitä tai lääkeryhmiä. Ainoa tapa varmistaa lääkeallergian olemassaolo on tehdä lääkealtistus, joka on aiheellinen mikäli nimenomainen lääke on potilaalle tarpeellinen (aiheesta enemmän, ks. liite 1).

Sietokyky (toleranssi)

Toleranssi voidaan jakaa immunologiseen ja kliiniseen toleranssiin.

Immunologinen toleranssi tarkoittaa sellaista antigeenin indusoimaa tilaa, jossa immunologinen vaste on vaimentunut. Tämä toleranssi voi olla **primaarista**, jo sikiöaikana tai varhaislapsuudessa ensimmäisillä altistuskertoilla syntynyttä toleranssia tai **sekundaari-toleranssia**, jossa aiemmin syntynyt allergia katoaa joko tilapäisesti tai pysyvästi. Useimmiten se kehittyy luonnostaan, joskus siedätyshoidon kautta. Esimerkiksi suurin osa varhaislapsuuden ruoka-allergioista häviää itsekseen kouluikään mennessä.

Immunologinen toleranssi voi muodostua useilla ei mekanismeilla, mutta on ilmeistä, että aktiivinen suppressio, jossa säätelijä-T solut toimivat välittäjinä, on näistä mekanismeista tärkein.

Kliinisellä toleranssilla tarkoitetaan tilaa, jossa kliinisiä oireita ei ole huolimatta herkistymisestä allergeenille. Jatkossa termeillä 'sietokyky' ja 'toleranssi' tarkoitetaan immunologista toleranssia.

Saprofyytti

Saprofyytillä tarkoitetaan ei-patogeenista, usein ympäristöstä peräisin olevaa orgaanisesta aineksestä riippuvaista mikrobia, joka ei tarvitse eläviä soluja tai elävää isäntää kasvunsa tueksi.

Probiootti

Probiootilla tarkoitetaan elävää mikrobia, jolla riittävinä annoksina on terveyttä edistäviä vaikutuksia.

Endotoksiini I. lipopolysakkaridi (LPS)

Endotoksiini on gram-negatiivisten bakteerien soluseinämän tärkeä rakennekomponentti, jolla merkittävää immunobiologista vaikutusta

Kirjallisuus

Haahtela T. Allergian ABC. Tammi 2003

Mearin F, Roset M, Badia X, Bolboa A, Baró E, ym. Plitting irritable bowel syndrome: From original Rome to Rome II criteria. *Am J Gastroenterol* 2004;90:122-30.

Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006;15:237-41.

Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667-672.

Saxelin M. LGG- Summatim. Lactobacillus GG ja sen terveysvaikutukset. Valio Oy 2002.

1.2. Allergiset sairaudet

Atooppinen astma

Astma on krooninen keuhkoputkien tulehduksellinen (inflammatorinen) sairaus. Tämä inflammatio aiheuttaa herkällä yksilöllä toistuvia vinkuna- hengenahdistus- ja yskimis-episodeja erityisesti öisin ja aamuisin. Näihin oireisiin yleensä liittyy laaja-alainen mutta intensiteetiltään vaihteleva keuhkoputkien ahtautuma, joka on ainakin osittain palautuva joko spontaanisti tai hoidon tuloksena. Tämä inflammatio aiheuttaa myös lisääntyntä herkistymistä erilaisille ärsykeille, kuten siite- ja muille pölyille, erilaisille kemiallisille aineille, kylmälle ja rasitukselle. Allergiaan liittyvä astma (atooppinen astma), joka usein alkaa jo lapsuusiässä, on kuluultaan lievempi kuin aikuisiässä alkava ei-atooppinen astma. Jälkimmäinen alkaa yleensä pitkittyvien tai toistuvien hengitystieinfektioiden jälkeen, mutta allergisilla tekijöillä siinä ei ole osuutta.

Allerginen riniitti /rinokonjunktiviitti

Allergisella riniitillä/rinokonjunktiviitillä tarkoitetaan nenässä /nenässä ja silmän sidekalvolla esiintyviä yliherkkyyksireaktioista johtuvia oireita. Suurin osa näistä on IgE-välitteisiä. Oireiden keston perusteella on erotettu ajoittain ja jatkuvasti esiintyvä nuha. Jos vaivan aiheuttaa siitepöly, puhutaan heinänuhasta, jolloin oireita on vain siitepölykauden aikana. Jos oireet ovat jatkuvia, syynä saattaa olla eläinpölyt tai työpaikan pöly. Monilla henkilöillä esiintyy jatkuvaa nuhaa, jonka yhteyttä atopiaan ei voida kuitenkaan osoittaa, nuhan aiheuttaja jää epäselväksi.

Atooppinen ihottuma

Atooppinen ihottuma (ekseema, dermatiitti) on pitkäaikainen, oireiltaan vaihteleva, tavallisesti lapsuusiässä alkava ihosairaus. Monilla ihottumasta kärsivillä on myös allergista nuhaa ja astmaa. On arvioitu, että noin puolet lapsista, joilla on atooppista ihottumaa, sairastuu

myöhemmin hengitystieallergiaan. Ihottuman hyvä hoito saattaa vähentää sairastumisriskiä, mutta ei poista sitä kokonaan. Viimeisimpien nomenklatuurisuositusten mukaan termiä ”atooppinen ihottuma” tulisi käyttää ainoastaan niistä ihottumista, joihin todella liittyy atopia, muutoin tulisi käyttää termejä ”ihottuma/ekseema/dermatiitti” (aiheesta enemmän, ks. liite 1).

Kirjallisuus

Johansson SGO, Haahtela T. World Allergy Organization Guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:83-92.
Haahtela T. *Allergian ABC*. Tammi 2003.

Haahtela T (toim). *Allergian itsehoito ja ohjeita potilaalle*. Allergiakoulu. Allergiatutkimussäätiön vuosikirja 34, 2006.

1.3. Atopian ja allergisten sairauksien esiintyvyys Suomessa ja ennuste

Leena von Hertzen ja Juha Pekkanen

Tuoreita atooppisten sairauksien prevalenssiarvioita on suomalaisesta väestöstä julkaistu useita. Kouluikäisillä lapsilla Pohjois-Karjalan alueella vuonna 2003 lääkärin toteamaa astmaa ja heinänuhua esiintyi molempia lähes 9 %:lla ja atooppista ihottumaa 28 %:lla. Aikuisväestössä (naisia, keski-ikä 41 vuotta) Pohjois-Karjalan alueella samana vuonna lääkärin toteamaa astmaa esiintyi 11 %:lla, heinänuhua 9 %:lla ja atooppista ihottumaa 18%:lla. Kutsuntaikäisten miesten kohdalla astman ja atooppisen ihottuman prevalenssit ovat huomattavasti alhaisempia, vaikka trendi on aina 1960-luvulta asti ollut ekseemaa lukuun ottamatta jatkuvasti kasvava: lääkärin toteamaa astmaa sairasti vuonna 2003 3.5 % alokkaista, allergista rinittiä 8.4 % ja atooppista ihottumaa 1.2% . Ikä ja sukupuoli ovat siis tärkeitä determinantteja prevalenssiarvoja tarkasteltaessa. Lisäksi iän funktiona piirretty prevalenssikäyrästä on eri atooppisille sairauksille hyvinkin erilainen.

Taulukkoon 1. on koottu prevalenssiarvioita lääkärin toteamien atopisten sairauksien osalta Suomessa vuonna 2003, 1998, 1996 ja 1994–95.

Taulukko 1.

Viite	Aineisto (n)	Astma %	Heinänuha/all. nuha %	Atooppinen ihottuma %
2003				
von Hertzen ym. (2006)	koululaiset (367)	8.8	8.8	28.0
	äidit (365)	11.3	9.2	17.9
Latvala ym. (2005)	alokkaat (n. 30.000)	3.5	8.4	1.2
1998				
Vartiainen ym. (2002)	aikuiset (787)	5.5	8.1	17.7
Latvala ym. (2005)	alokkaat (n. 30.000)	3.0	7.4	1.2
1996				
Pallasaho ym. (1999)	aikuiset (6.062)	6.6		
1994-95				
Pekkanen ym. (1997)	koululaiset (11.607)	4-7%		

Prevalenssit Suomessa kansainvälisten tulosten valossa

Allergisten sairauksien esiintyvyyden kansainvälisiä vertailuja on vaikeuttanut standardoitujen tutkimusmenetelmien puute. Parhaat mahdollisuudet kansainväliseen vertailuun antavat kaksi laajaa, menetelmiltään standardoitua tutkimusta: lapsiin kohdistunut ISAAC-tutkimus ja nuoria aikuisia tutkinut ECRHS. Suomessa ECRHS-kyselylomake sisällytettiin FINRIS-KI97 tutkimukseen. Tutkimukset antavat varsin hyvän yleiskuvan allergisten sairauksien esiintyvyydestä Suomessa verrattuna muihin maihin, varsinkin kun tutkimusten tulokset olivat pääosin yhteneviä.

Astman esiintyvyys 13–14 vuotiailla koululaisilla (4-7 %) oli Suomessa selvästi alhaisempaa kuin englanninkielisissä maissa, korkeampaa kuin Itä-Euroopan maissa, ja samaa luokkaa kuin muissa Länsi-Euroopan maissa Brittein saarta lukuun ottamatta.

ISAAC tutkimuksessa 15–23% ja ECRHS tutkimuksessa 28–34 % tutkituista raportoi allergisia nenäoireita viimeisen 12 kuukauden aikana. Suomen esiintyvyydet olivat korkeahkoja verrattuna muihin Länsi-Euroopan maihin. Myös atooppisen ihottuman esiintyvyydessä havaittiin samansuuntaista kansainvälistä vaihtelua kuin astma- ja nuhaoireissa, mutta Suomi ja Ruotsi poikkesivat siten, että niissä havaittiin suhteellisen korkeat esiintyvyydset. Kokonaisuudessaan siis allergisten nuhaoireiden ja atooppisen ihottuman esiintyvyys oli Suomessa tuolloin (1990-luv.) korkeahko mutta astman esiintyvyys keskitasoa verrattuna muihin Länsi-Euroopan maihin.

ISAAC tutkimus toistettiin samoja menetelmiä käyttäen 10 vuoden kuluttua, Suomessa vain Kuopion seudulla. Raportoidut astmaoireet lisääntyivät Suomessa voimakkaasti, mutta vastaavaa nousua ei nähty videokyselyn oireissa. Nousu oli hidasta atooppisessa ihottumassa, heinänuhan esiintyvyys ei ollut muuttunut.

Tuoreetkaan prevalenssiluvut Suomesta (Taulukko 1) eivät vielä edusta eurooppalaista huipputasoa. Astma- ja atopiaprevalenssien kasvun pysähtymisen merkkejä ei meillä juuri ole ollut näkyvissä, ja on mahdollista, että ne vielä jonkin aikaa kasvavat. Keski-Euroopassa, mm. Italiassa ja Saksassa atooppisten sairauksien prevalenssien huippuarvoja on jo saavutettu ja esiintyvyyden kasvu on pysähtynyt tai jopa kääntynyt laskuun.

Kirjallisuus

von Hertzen LC, Mäkelä MJ, Petäys T, Jousilahti P, Kosunen TU, Laatikainen T, Vartiainen E, Haahtela T. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of two generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:151-57.

Latvala J, von Hertzen L, Lindholm H, Haahtela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: a nationwide study from 1966 to 2003. *BMJ* 2005;330:1186-87.

Vartiainen E, Petäys T, Haahtela T, Jousilahti P, Pekkanen J. Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:643-48.

Pallasaho P, Lundbäck B, Läspä S, Jönsson E, Ktaniemi J, Sovijärvi A, Laitinen L. Increasing prevalence of asthma but not of chronic bronchitis in Finland? Report from the FinEsS-Helsinki study. *Respir Med* 1999;93:798-809.

Pekkanen J, Remes S, Husman T, Lindberg M, Kajosaari M, Koivikko A, Soininen L. Prevalence of asthma symptoms in video and written questionnaires among children in four regions of Finland. *Eur Respir J* 1997;10:1787-94.

ISAAC Steering Committee (Writing Committee: Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351: 1225-32

European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory

symptoms, self reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9: 687-695

Vartiainen E, Jousilahti P, Juolevi A, Sundvall J, Alfthan G, Salminen I, Puska P. FINRISKI 1997. Tutkimus kroonisten kansantautien riskitekijöistä, niihin liittyvistä elintavoista, oireista ja terveyspalvelujen käytöstä. Tutkimuksen toteutus ja perustaulukot. *Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 1*, 1998.

Pekkanen J. Allergiat kansainvälisessä vertailussa. Kirjassa: Allerginen kansa – allergia kansanterveysongelmana. *Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Vammala* 1998; 21-29.

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H and ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase one and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.

von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005; 60:283-292

1.4. Allergisten sairauksien aiheuttamat kustannukset Suomessa v. 2004- 2005

Timo Klaukka

Allergiat ovat kustannusten arvioinnin kannalta ongelmallinen oireryhmä. Allergiat voivat esiintyä ihossa sekä limakalvoilla nenäontelossa, silmissä, hengitysteissä tai ruoansulatuskanavassa, mutta niistä aiheutuvia oireita voi olla vaikea erottaa muiden sairauksien aiheuttamista. Tämän vuoksi allergiat kirjautuvat myös tilastoihin ja rekistereihin epätarkasti.

Allergiset sairaudet aiheuttavat yksilön kannalta suhteellisen vähän kuolleisuutta tai pitkäaikaista työkyvyttömyyttä. Allergioiden vaikutus elämän laatuun on kuitenkin huomattavan suuri niiden yleisyyden, toistuvuuden ja pitkän keston vuoksi. Valtaosa astmasta ja allergioista hoidetaan sairaaloiden ulkopuolella, ja merkittävä osa hoidosta koostuu lääkityksestä.

Seuraavassa on tarkasteltu astman ja allergioiden aiheuttamia suoria kustannuksia, eli niiden diagnosoinnista, hoidosta ja kuntoutuksesta aiheutuneita kuluja. Lisäksi on esitetty työkyvyttömyydestä maksettuja, tulonsiirron luonteisia laskelmia. Astma on otettu laskuihin mukaan kokonaisuutena, vaikka osa siitä on luonteeltaan muuta kuin suoranaista allergiaa.

Terveyspalvelujen käytön arvottamiseen on käytetty Stakesin raporttia (Hujanen 2002) sekä HUSin NordDRG-O-ryhmittymisen mukaisia kustannuspainoja. Lääkekustannukset ja muita Kelan etuuksia kuvaavat luvut perustuvat toteutuneisiin kuluihin, ja luvut on poimittu Kelan tilastoista. Työkyvyttömyyseläkekuluja koskeviin laskelmiin on tarvittu myös Eläketurvakeskusten tietoja.

Suoria kustannuksia

Astman ja allergioiden aiheuttamat terveydenhuollon suorat kustannukset muodostuvat lähinnä sairaalahoidosta, avohoidon lääkäri- ja hoitajakäynneistä, lääkityksestä, diagnostisista ja seurantaan liittyvistä laboratoriotutkimuksista, sairauden vuoksi tehdyistä matkoista sekä kuntoutuksesta.

a) Somaattinen erikoissairaanhoido ja terveyskeskusten vuodeosastohoito

Vuonna 2004 hoidettiin somaattisessa erikoissairaanhoidossa kaikkiaan 656 782 potilasta, ja hoitopäiviä kertyi yhteensä 3,977 miljoonaa (Stakes 2006). Selvästi tai melko selvästi astmaan ja allergiaan yhteydessä olleiden oireiden vuoksi hoidettujen potilaiden määrät ja hoitopäivät on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Allergisten oireiden vuoksi erikoissairaanhoidossa olleiden potilaiden ja hoitopäivien määrät vuonna 2004.

Diagnoosi	potilaita	hoitopäiviä	päivien muutos vuodesta 2003, %
J 30 Vasomotorinen/allerginen	112	433	0
J 45 Astma	4106	22308	-10
J 46 Äkillinen astma	883	5595	- 8
L 20 Atooppinen ihottuma	1109	4401	+1
L 23 Allerginen kosketusihottuma	40	193	-2
L 50 Urtikaria	365	1002	-11
Yhteensä	6615	33932	-10

Astman ja allergioiden osuus hoidetuista potilaista oli 1 %, ja hoitopäivistä 0,8 %. Diagnostiikan ja tilastojen epätarkkuuden vuoksi allergisten oireiden määrä on näissä luvuissa aliarvio, mutta toisaalta astmassa on mukana keuhkohtaumasairautta. Astman sairaalapäivän arvo erikoissairaanhoidossa on noin 315 euroa. Vuoden 2004 hoitopäivien mukainen kustannus on tällä perusteella 10,7 miljoonaa euroa.

Terveyskeskusten vuodeosastoilla hoidettiin vuonna 2004 1435 potilasta diagnooseilla J45-46, ja hoitopäiviä oli 1790, mikä oli 13 % vähemmän kuin edellisenä vuonna. Muiden allergiadiagnooseilla hoidettujen potilaiden määrät olivat pienet, muutaman kymmenen luokkaa, ja hoidot olivat pääosin vuorokauden pituisia. Hoidetuista potilaista astman ja allergioiden osuus on ollut prosentin verran, mutta hoitopäivistä alle promillen verran. Tämä johtuu siitä, että terveyskeskusten vuodeosastoilla hoidetaan valtaosin pitkäaikaissairaita.

Terveyskeskuksen vuodeosastopäivän hinta on noin 130 euroa, minkä mukaan kustannukset vuonna 2004 olivat 0,2 miljoonaa euroa.

b) Avohoidon poliklinikka-, lääkäri- ja hoitajakäynnit

Näistä on saatavilla vain viitteellistä tietoa, eikä tuoreita lukuja ole käytettävissä. Kustannusten arvioinnin kannalta tämä vaikeuttaa olennaisesti sairausryhmän kokonaiskustannusten arviointia.

Vuonna 1996 suoritetun Terveydenhuollon väestötutkimuksen mukaan avohoidon lääkärin vastaanotolle tehtiin vuoden aikana noin 20 miljoonaa käyntiä sairauden vuoksi. Aikuisten osuus tästä oli 16,5 ja alle 16-vuotiaiden 3,5 miljoonaa käyntiä. Aikuisilla astman ja allergi-

oiden vuoksi aiheutuneiden käyntien osuus oli 4,3 % eli noin 710 000 käyntiä. Lapsilla vastaavat luvut olivat 12 % ja 42 000 käyntiä. Yhteensä kyse oli noin 750 000 käynnistä eli vähän alle 5 % kaikista käynneistä.

Lukujen luotettavuutta heikentää se, että tiedot kerättiin väestötöksestä haastattelemalla aikuiset ja lasten osalta heidän vanhempansa. Otos sinänsä oli suuri, noin 7300 aikuista ja 1700 lasta, ja haastatteluprosentti oli 87 % kotitalouksista. Oireiden raportoinnin tarkkuus on varmastikin ollut puutteellinen, eli mukana on sekä yli- että aliraportointia.

Tietoa hoitajan luona tehdyistä sekä tutkimuksen ja hoidon vuoksi tehtyjen käyntien määristä ei ole kattavasti saatavilla. Terveystieteiden luonnoista tehtyjen sairauskäyntien määrät olivat vuoden 1996 väestötutkimuksessa lähes puolet pienempiä kuin avohoidon lääkärikäyntien määrä. Karkeana arviona voidaan esittää käyntejä olleen noin 400 000, jos käyntien aiheut ovat olleet läheskään samanlaiset kuin avohoidon lääkäreillä.

Astmapotilaiden määrä on kasvanut vuosien 1996 ja 2005 välillä noin 35 %. Muiden allergioiden yleistymisen voi arvioida olleen samaa suuruusluokkaa. Tällä kasvulla korjattuna vuonna 2005 voidaan arvioida tehdyn avohoidossa noin miljoona lääkärikäyntiä, ja hoitajakäyntejä olisi ollut puolisen miljoonaa.

Lääkärikäynnin kustannus avohoidossa on 60 euroa, ja ns. laajennettu, toimenpiteitä sisältävä käynti 107 euroa. Näiden käyntityyppien jakaumasta ei ole tietoa, joten laskelmissa on käytetty niiden väliin sopivasti jäävää 80 euroa. Hoitajakäynnin arvo on tällöin puolet siitä eli 40 euroa. Lääkärikäyntien arvoksi tulee siten 80 ja hoitajakäyntien 40 miljoonaa euroa.

c) Lääkkeet

Lääkekustannukset tilastoidaan ATC-luokituksen mukaan tarkasti. Allergioihin käytettyjen lääkkeiden kustannuksia joutuu kuitenkin arvioimaan, koska niiden osuudesta esimerkiksi astman tai ihottumien lääkehoidossa ei ole tarkkoja lukuja.

Taulukko 2. Allergisten oireiden lääkehoidon kustannukset vähittäismyyntihinnoin vuonna 2005, euroa x 1000.

ATC-luokka	lääkeryhmä	euroa x 1000	huomautuksia ja oletuksia
D07AA	miedot ja keskivahvat kortikosteroidivoiteet	13000	miedoista ja keskivahvoista vahvuuksista on oletettu käytettäväksi allergioihin 80%, vahvoista ei mitään.
H02A	systemiset glukokortikoidit	5600	käyttäjistä puolet sairastaa astmaa tai muuta vaikeaa allergista sairautta
R01AC	nenän allergialääkkeet	500	kromoglikaatti ja levokabastiini
R01AD	nenän glukokortikoidit	16000	beclometasonia saa myös itsehoitolääkkeenä, jonka osuus summasta noin 5 %
R03A	astmalääkkeet	135000	
R06A	systemiset antihistamiinit	18000	itsehoitovalmisteiden osuus summasta on 40 %
S01GX	silmien allergialääkkeet	4000	eniten myyty aine kromoglikaatti
Yhteensä		192100	

d) Sairausvakuutuksesta korvatut matkat sekä tutkimus ja hoito

Vuonna 2005 sai matkakorvauksia noin 624 000 asukasta eli 12 % väestöstä. Matkakorvaukset kohdentuvat eniten pitkäaikaissairaille ja alueellisesti syrjäseuduille. Allergioiden osuus korvausta saaneiden sairauksista on väestöosuuteen nähden pienehkö. Sama koskee yksityissektorilla korvattua tutkimusta ja hoitoa.

Allergioiden osuudeksi matkakuluista voidaan arvioida 12 miljoonaa euroa, ja tutkimuksesta ja hoidosta aiheutuneiksi kustannuksista noin 10 miljoonaa euroa.

e) Kuntoutus

Astman vuoksi sai vuonna 2005 Kelan kustantamaa kuntoutusta 956 potilasta, ja atooppisen allergian vuoksi 91. Tästä aiheutuneet kustannukset ovat olleet arviolta noin 3 miljoonaa euroa.

Yhteenveto

Edellä esitettyjen lukujen perusteella allergioiden suorat kustannukset terveydenhuollolle ja potilaille ovat taulukon 3 mukaiset. Kustannukset esitetty myös graafisesti liitteessä 2.

Taulukko 3. Allergisten sairauksien arvioidut suorat kustannukset terveydenhuollolle ja potilaille vuosina 2004 (sairaalahoito) ja 2005 (muut kuluerät).

Kustannustyyppi	miljoonaa euroa
erikoissairaanhoidon ja terveyskeskuksen vuodeosasto	11
avohoidon lääkärikäynnit	80
avohoidon hoitajakäynnit	40
lääkkeet	192
matkat	12
yksityinen tutkimus ja hoito	10
kuntoutus	3
Yhteensä	348

Yhteissumma 348 miljoonaa euroa on noin 3 % terveydenhuollon kokonaismenoista, jotka vuonna 2004 olivat 11,2 miljardia euroa.

Epäsuoria kustannuksia ja tulonsiirtoja

Suorien kustannusten ohella sairauksista aiheutuu erilaisia epäsuoria kuluja sekä tulonsiirtoja. Esimerkiksi asunnon saneerauksesta syntyvät kustannukset ovat luonteeltaan epäsuoria, ja ne voivat yksittäistapauksissa nousta huomattavan suuriksi. Keskitetysti koottua tietoa tällaisista kuluista ei ole, eikä allergioiden aiheuttamaa osuutta niistä ole muutenkaan helppo arvioida.

Tulonsiirtoja ovat lähinnä sairauspäivärahat ja työkyvyttömyydestä aiheutuneet eläkkeet, ja laskelmiin voidaan ottaa mukaan myös lapsen hoitotuet.

Kela maksaa päivärahaa ns. karenssiajan täytyttyä, eli alle 10 vuorokautta kestänyt sairausjakso ei oikeuta päivärahaan. Astmaan ja allergioihin liittyvät työstä poissaolot ovat ilmeisesti valtaosin lyhytkestoisia, jolloin ne jäävät Kelan tilastojen ulkopuolelle. Lyhyiden jaksosten osuus kaikista sairauspäivistä on noin kolmannes. Vuonna 2005 maksoi Kela päivära-

haa noin 16 miljoonasta sairauspäivästä. Astman osuus tästä oli 90 464 ja atooppisen ihottuman 10 478 päivää. Arvioitu lyhyiden poissaolojen määrä on tällöin 130 000 päivää. Päivärahan suuruus oli keskimäärin 44 euroa päivää kohti, joten kokonaissummaksi tulee 5,7 miljoonaa euroa.

Vuonna 2005 oli astman vuoksi työkyvyttömyyseläkkeellä kaikkiaan 3 075 henkilöä. Näistä lähes kaikki (2 945) saivat työeläkejärjestelmän piiriin kuuluvaa eläkettä, ja Kela maksoi eläkettä 1 375 astmapotilaalle. Osa henkilöistä sai siis eläkettä molemmista järjestelmistä. Keskimääräinen työkyvyttömyyseläke oli 972 euroa kuukaudessa, 11 664 euroa vuodessa. Astman vuoksi maksettiin siten työkyvyttömyyseläkkeitä noin 36 miljoonaa euroa.

Kelan vammaistukina maksetaan mm. lapsen hoitotukea ja eläkkeensaajan hoitotukea. Vuonna 2005 sai lapsen hoitotukea astman perusteella 6275 ja ja atooppisen ihottuman perusteella 910 lasta. Valtaosa sai perustukea, ja korotettujen tukien osuus oli kymmenisen prosenttia. Kaikkiaan maksettiin tukia näistä sairauksista yhteensä 7,7 miljoonaa euroa.

Eläkkeensaajan hoitotukea sai astman vuoksi 1996 henkilöä, ja menot olivat 1,9 miljoonaa euroa. Tulonsiirtojen yhteenlaskettu kokonaissumma v. 2005 oli siten 51,7 miljoonaa euroa. Tulonsiirtokustannukset on esitetty graafisesti liitteessä 2.

1.5. Potilaan näkökulma – esimerkkinä allerginen riniitti

Leena von Hertzen ja Erkkä Valovirta

Usein laiminlyöty asia eri kannanotoissa ja konsensuslausumissa on potilaan näkökulma. On havaittu, että objektiivisten mittausten ja potilaan subjektiivisten tuntemusten ja toimintakyvyn välillä on vain heikko tai kohtalainen korrelaatio.

Tuore eurooppalainen tutkimus on selvittänyt potilasnäkökulmaa allergista riniittiä sairastavilla henkilöillä. Tutkimus perustui lomakekyselyyn, joka tehtiin 11 Euroopan maan allergiajärjestöjen jäsenistön keskuudessa. Osallistuneita oli yli 3500, ikäjakauma 16–70 vuotta.

Allerginen riniitti on pitkäaikainen sairaus; yli puolet osallistujista oli sairastanut sitä yli 6 vuotta, kahdella kolmasosalla riniitti oli jatkuvaa. Lähes 70 %:lla oireet olivat kohtalaisia tai vaikeita. Suurin osa potilaista kärsi myös nukkumisvaikeuksista sekä päivittäisten toimintojen merkittävästä vaikeutumisesta. Neljänneksellä työssä käyvistä potilaista oli työstä poissaoloja allergisen riniitin vuoksi, ja joka kolmas koululainen joutui olemaan koulusta pois allergisen riniitin vuoksi. Kohtalaisia tai vaikeita tunne-elämään liittyviä vaikutuksia raportoiti kaks kolmasosaa potilaista.

Suuri osa potilaista oli koettanut helpottaa oloaan erilaisilla asuinympäristönsä liittyvillä toimenpiteillä, yleisimpiä olivat ilmakehän puhdistimet ja pehmustettujen huonekalujen vaihtaminen pehmustamattomiin. Vain alle 10 % vastaajista ilmoitti lopettaneensa tupakoinnin kokonaan/sisätiloissa tai käyttävänsä erityisiä puhdistusaineita kotona/henkilökohtaisesti. Yllä mainituista toimenpiteistä oli koitunut vain marginaalinen hyöty.

Lähes kahdella kolmasosalla potilaista oli myös muita atooppisia sairauksia allergisen riniitin lisäksi; 43 % astmaa, 32 % ekseemaa, 29 % ruoka-allergiaa ja 19 % urtikariaa.

Erityisesti allergisen riniitin aiheuttamaa suurta taakkaa potilaalle ei eri yhteyksissä aina kyetä tiedostamaan. Potilaan näkökulma tulisi niin riniitin kuin muidenkin näennäisesti ”lievien” kroonisten sairauksien kohdalla huomioida tähänastista paremmin.

Kirjallisuus:

Valovirta E, Palkonen S, Myrseth SE. The burden of allergic rhinitis - The Patient Voice Allergy Survey (submitted)

2. Allergian ehkäisyn tavoitteet

Allergiaohjelman tavoitteina ovat:

i) Ehkäistä allergian syntyä.

Nykyisen tiedon pohjalta atopiaa ja allergiaa voitaisiin mahdollisesti ehkäistä mikrobi-altistusta lisäämällä erityisesti varhaislapsuudessa. Tupakansavulle altistuminen lisää allergian ja astman riskiä. Siksi passiivisen tupakoinnin poistaminen erityisesti lasten ympäristöstä on tärkeää.

ii) Kehittää väestön sietokykyä allergeeneille.

Nykyinen suuntaus on pyrkinyt eliminoimaan allergian aiheuttajat elinympäristöstä. Uusimman tiedon pohjalta näyttäisi siltä, että tästä suuntauksesta voitaisiin luopua ainakin vähäoireisten henkilöiden osalta. Ohjelmassa tulisi tukea terveyttä lisäämällä väestön tietoisuutta turhista välttödieeteistä ja muista saneeraustoimenpiteistä, jotka eivät vähennä sairauden oireita.

iii) Vähentää tai poistaa tarpeeton allergeenien välttäminen henkilöiltä, joilla ei tosiasiallisesti ole oireita aiheuttavaa allergiaa tai atopiaa.

iv) Vähentää tutkimus-, ruokavalio- ja lääkekustannuksia.

Lievien allergiaoireiden takia ei kalliita tutkimuksia useinkaan tarvittaisi. Turhat ruokavaliot tulisi karsia pois kodeissa, päivähoitossa ja kouluissa. Probioottien ja muiden kalliiden ns. funktionaalisten elintarvikkeiden antama hyöty on marginaalinen. Imeväisille saatetaan myös määrätä liian herkästi kalliita äidinmaidon korvikkeita.

3. Allergian ehkäisy

3.1. Allergeenin välttäminen ja allergiasaneerauksen hyöty -esimerkinä pölypunkki

Leena von Hertzen

Teoria pölypunkkien mahdollisesta osuudesta atooppisten sairauksien kehittämisessä on esitetty ensimmäisen kerran jo vuonna 1967, ja kuluneen 40 vuoden aikana lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet pölypunkkipitoisuuksien ja pölypunkeille herkistymisen olevan yhteydessä erityisesti astmaan. Pölypunkkien on katsottu olevan yksi tärkeimmistä, ellei tärkein, sisätilojen allergeeni ja laajalti on ajateltu, että altistuksen määrän ja herkistymisen välillä on yksinkertainen, lineaarinen annos-vaste-suhde. Nämä tutkimukset ovat kuitenkin lähes kokonaan poikkileikkaus-tutkimuksia, jolloin minkäänlaista tietoa ei saada tapahtumien ajallisesta järjestyksestä eikä siis syy-seuraussuhteesta. Suuri osa pölypunkkitutkimuksista on lisäksi tehty jo 1980- ja 1990-luvulla, ja tutkimusaineiston ovat pitkälti muodostaneet lapset, joilla sukurasitteen vuoksi on suuri riski sairastua atooppisiin sairauksiin. Lisäksi tutkimuksissa ei ole erikseen huomioitu pelkästään pölypunkille herkistyneitä (monosensitaatio); pölypunkin osuutta moniallergeeniherkistymisessä (polysensitaatio) on hyvin vaikea arvioida.

Uusin tutkimustieto onkin asettanut kyseenalaiseksi jo 40 vuotta eläneen opin pölypunkkien ja atooppisten sairauksien yhteydestä. Uutta tietoa on saatu i) pitkittäistutkimuksista, ii) saneeraustutkimuksista ja iii) poikkileikkaustutkimuksista maatalous- ja ei-länsimaisessa (perinne) ympäristössä.

i) Pitkittäistutkimukset

Tulokset ensimmäisistä riittävän suurella aineistolla tehdyistä pitkittäistutkimuksista normaaliiväestössä on julkaistu vasta aivan viime vuosina. Minkäänlaista yhteyttä varhaislapsuudessa mitattujen huonepölyn pölypunkkipitoisuuksien ja myöhemmällä iällä astman esiintymisen välillä ei ole voitu osoittaa normaaliiväestössä, ei myöskään korkean riskin lapsilla. Pölypunkki-altistus näyttää usein olevan yhteydessä herkistymiseen, mutta pölypunkkiherkistymisellä ei näyttäisi uusien pitkittäistutkimusten valossa olevan kliinistä merkitystä. On hyvin mahdollista, että lukuisissa aiemmissa tutkimuksissa saatu pölypunkki-altistuksen/herkistymisen ja astman yhteys johtuu käänteisestä syy-seuraussuhteesta, ts. astmaatikoita ja henkilöitä, joilla sukurasitteen vuoksi on korkea riskin sairastua atooppisiin sairauksiin herkistyvät normaaliiväestöä helpommin pölypunkeille. Paljon on jo viitteellistä tietoa siitä, että atooppisten sairauksien – kuten monien muidenkin kroonisten sairauksien – alku saattaa olla jo sikiöajassa tai aivan varhaislapsuudessa..

ii) Saneeraustutkimukset

Tuore Cochrane -meta-analyysi pölypunkkien vähentämisestä astmaatikkojen kodeissa (perustui 2733 astmaatikkoon ja 49 tutkimukseen) päätyi yhteenvedossaan siihen, että pölypunkki-saneerauksella kemiallisin (acarosidit) tai fysikaalisin (kuumennus, jäädytys, toistuva pesu, suojatekstiilit, ilmansuodatus, ionisaattorit) menetelmin tai näiden yhdistelmin ei saavuteta minkäänlaista kliinistä hyötyä. Samanlaiseen loppuyhteenvedoon päädyttiin toisessa allergista nuhaa sairastavien pölypunkki-saneerausta käsittelevien tutkimusten meta-analyysissä .

iii) Poikkileikkaustutkimukset maatalous- ja ei-länsimaisessa ympäristössä

Maalaistaloissa pölypunkkipitoisuudet näyttävät olevan huomattavan korkeita muihin asuntoihin verrattuna ja maatilojen lapsilla herkistyminen pölypunkeille on usein samanlaista tai suurempaa kuin muilla lapsilla. Atooppisten sairauksien esiintyvyys on tästä huolimatta maatilojen lapsilla havaittu lukuisissa tutkimuksissa ympäri maailmaa olevan merkitävästi pienempi kuin muilla lapsilla.

Tuoreet tutkimukset Suomen ja Venäjän Karjalassa ovat edelleen osoittaneet, että koululaisilla ihon prick-testein mitatut positiiviset reaktiot olivat hyvin yleisiä Suomen Karjalassa, mutta harvinaisia Venäjän Karjalassa, poikkeuksena pujan ohella pölypunkki, jolle herkistyneitä oli rajan molemmin puolin yhtä paljon. Mikroskooppinen analyysi kotipölystä (lattipöly) osoitti Venäjän kotipölyn sisältävän korkeita pölypunkki-pitoisuuksia, punkkien diversiteetti lajitasolla oli myös suurta, kun taas Suomen näytteistä ei löytynyt ollenkaan pölypunkeja. Tästä huolimatta Suomen koululaisten astman ja allergian esiintyvyys oli moninkertainen Venäjän lapsiin verrattuna.

Toleranssi pölypunkeille

Bakteereihin ja alkueläimiin verrattuna pölypunkit ovat monimutkaisia, monisoluisia eliöitä, jotka tuottavat tuhansia erilaisia proteiineja. Niiden elinkierto on liittyy myös useita erilaisia olomuotoja. Immunologisten mekanismien tutkiminen on tämän kompleksisuuden vuoksi ollut vaikeaa. Tuskin mitään tiedetään pölypunkin osalta esim. luonnolliseen immunitettiin

liittyvistä Toll-like-reseptoreista, jotka ovat olennaisia tekijöitä immuunipuolustuksen käynnistymisessä ja ilmeisesti myös toleranssin kehittymisessä. Aiemmin siis katsottiin että pölypunkkipitoisuuksien ja herkistymisen välillä on yksinkertainen lineaarinen annos-vaste-suhde, joka eroaa kissa-allergeenin annos-vaste-suhteesta. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että myös pölypunkin kohdalla annos-vaste-suhde, toisin kuin aiemmin ajateltiin, näyttää olevan kellokäyrän muotoinen; herkistyminen lisääntyy altistuksen lisääntyessä alhaisilla tasoilla, mutta altistuksen ollessa suurta herkistyminen ja oireet vähenevät.

Pölypunkkipesifinen immunoterapia on osoittanut, että toleranssi kehittyy pölypunkeille ja mekanismit, jotka aikaansaavat tämän toleranssit, liittyvät dendriittisolujen ja säätelijä-T solujen indusoitumiseen sekä anti-inflammatoristen sytokiinien, IL-10 ja TGF-beta tuottoon. Viitteitä on siitä, että spesifinen toleranssi kehittyy allergeenialtistuksen pienillä annoksilla, mutta suurilla toistuvilla annoksilla kehittyy epäspesifinen toleranssi. On siksi todennäköistä, että luonnollisissa olosuhteissa mikro-organismeja paljon sisältävässä ympäristössä elävillä ihmisillä (esimerkkinä Venäjän Karjalan väestö) säätelijäverkosto on voimakkaasti indusoitunut ja epäspesifinen, laaja-alainen toleranssi kehittynyt, mikä puolestaan vähentää riskiä sairastua, paitsi astmaan ja allergiaan, myös autoimmuunisairauksiin.

Maatalousympäristö ja yksinkertaiset elinolosuhteet siis suosivat pölypunkkien kasvua ja lisääntymistä, mutta suojaavat atooppisilta sairauksilta. On ilmeistä, että sietokyvyn kehittyminen myös pölypunkeille tapahtuu tällaisessa ympäristössä, ilmiö, joka on jo kuvattu mm. mikrobien soluseinämän rakenneosien (lipopolysakkaridi, sienten polysakkaridi) ja kissa-allergeenin osalta. Pölypunkki-allergeenien, kuten muidenkin allergeenien, välttäminen on yleensä hyvin vaikeaa ellei mahdotonta. Uusin tutkimustieto osoittaa, että pölypunkin saneeruksesta astmaatikonkaan kotona on hyvin vähän, jos ollenkaan, kliinistä hyötyä. Saneerauksen hyödyistä on vähän näyttöä myös kissa- ja koira-allergeenien kohdalla.

Kirjallisuus

Voorhorst R, Spieksma FT, Varekamp H, et al. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergens. *J Allergy* 1967;39:325-39.

Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Erwin EA, et al. Mechanisms of tolerance to inhalant allergens: the relevance of a modified Th2 response to allergens from domestic animals. *Springer Semin Immunol* 2004;25:271-79.

Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59:855-61.

Johnson CC, Ownby D, Havstad S, et al. Family history, dust mite exposure in early childhood and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:105-110.

Polk S, Sunyer J, Munoz.Ortiz L, et al. A prospective study of Feld 1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:273-8.

Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-97.

Carter PM, Peterson EL, Ownby DR, et al. Relationship of house-dust mite allergen exposure in children's bedrooms in infancy to bronchial hyperresponsiveness and asthma diagnosis by age 6 to 7. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:41-44.

von Mutius E. Paediatric origin of adult lung disease. *Thorax* 2001;56:153-57.

Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, et al. House dust mite control measures for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration* 2005;3.

Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: a systematic review of efficacy. *Br J Gen Pract* 2003;53:318-22.

Remes ST, Koskela HO, Iivanainen K et al. Allergen-specific sensitisation in asthma and allergic diseases in children: the study on farmers' and non-farmers' children. *Clin Exp Allergy* 2005;35:160-66.

Braun-Farhländer C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.

Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H et al. Childhood farm environment and asthma and sensitisation in young adulthood. *Allergy* 2002;57:1130-35.

von Hertzen LC, Haahtela T. Disconnection of man and the soil – reason for the asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:334-44.

von Hertzen L, Mäkelä M, Petäys T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of two generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:154-59.

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. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.

Douwes J, van Strien R, Doekes G, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1067-73.
Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL, et al. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitisation at 6 to 7 years. *JAMA* 2002;288:963-72.

Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2006.

3.2. Sietokykyä vahvistavat tekijät: väestöryhmien vertailu

Juha Pekkanen ja Leena von Hertzen

Perinteisesti allergioita on pyritty ennalta ehkäisemään välttämällä altistumista herkistäville allergeeneille. Vaikka tietyissä tilanteissa, esim. työperäiset allergiset sairaudet, allergeeni-altistuminen on selkeässä syy-seuraussuhteessa sairastumiseen, viime vuosikymmeniä on kertynyt yhä enemmän tutkimustietoa, jonka mukaan atopian ja allergisten sairauksien yleisyyden eroja eri väestöissä ei voida selittää allergeenialtistuksen eroilla.

Nykykäsityksen mukaan allergioiden kehittyminen alkaa raskauden aikana ja varhaislapsuudessa. Vastasyntyneen altistuessa elinympäristön yleisille allergeeneille hän yleensä oppii sietämään niitä eli kehittyä toleranssi, mutta osa lapsista kehittää allergeenejä kohtaan yliherkkyyden. Mihin suuntaan kehitys kääntyy, johtuu monista tekijöistä, mm. perimästä. Ennaltaehkäisyn kannalta oleellinen havainto on, että ympäristöstä saatu mikrobialtistus ilmeisesti tukee toleranssin kehittymistä (ns. hygieniahypoteesi). Aiemmin tutkimuksen painopisteessä olivat erilaiset infektiot aiheuttavat bakteerit ja virukset, mutta kokonaisuudessaan näyttö infektioiden allergioilta suojaavasta vaikutuksesta on suhteellisen heikko. Tällä hetkellä uskotaankin, että oleellisempaa on altistuminen yleensä erilaisille mikrobeille ja niiden rakenteille. Merkittävää on, että immunobiologisesti aktiivisia tässä suhteessa ovat myös kuolleitten mikrobien seinämä- ja DNA-rakenteet. Mikrobirikkaassa ympäristössä mikrobirakenteiden aiheuttama jatkuva immuunijärjestelmän stimulaatio aktivoi regulatorisen verkoston, joka puolestaan näyttää olevan osallisena toleranssin kehitymisessä ja atooppisiin tiloihin liittyvän inflammaation ja haitallisen Th2-vasteen ehkäisyssä.

Tutkimus on nykyisin keskittynyt laajalti mm. hengitysilman endotoksiiniin, ruoan maitohappobakteerien ja bakteriDNAn tiettyihin osiin. Hengitysilman ohella toinen keskeinen mikrobialtistuksen lähde on ruoka. Vielä kuitenkin on epäselvää, millainen mikrobialtistus

todella suojaa allergioilta. Väestöjen välisiä allergiaeroja on yritetty selittää altistumiserolla: 1) mikrobipatogeeneille, 2) bakteerien endotoksiineille ja DNA:lle, 3) ruuansulatuskanavan bakteeriflooralle, 4) farmi/maatalousympäristölle ja eläimille sekä 5) parasiiteille. Kaikki nämä tekijät yhdistyvät jollakin tavalla maatalousympäristössä. Mikrobidiversiteti sekä hengitysteiden, ihon ja suoliston kautta tapahtuva kokonaisaltistus on todennäköisesti tärkeää.

Toinen ratkaisematon kysymys on, milloin mikrobi-altistuksen tulee tapahtua. Nykykäsityksen mukaan oleellista on raskauden ja ensimmäisen elinvuoden aikana tapahtuva mikrobi-altistus, jolloin immuunijärjestelmä on vielä kehitysvaiheessa. Joissakin tutkimuksissa, myös Suomessa, on saatu viitteitä siitä, että eläminen mikrobirikkaassa ympäristössä aikuisenakin pienentää atopian esiintymisen riskiä.

Kansainväliset väestövertailut; itä-länsi-gradientti

Kansainväliset vertailututkimukset (ISAAC 1998, ECRHS 1996) ovat osoittaneet, että allergisia sairauksia esiintyy enemmän läntisissä korkean elintason maissa kuin vähemmän vauraisissa maissa idässä. Allergeeni-altistuksen eroilla esiintyvyyseroja on vaikea selittää (ISAAC ja ECRHS tutkimusten tuloksista, ks. 1.3. Atopian ja allergisten sairauksien esiintyvyys Suomessa ja ennuste). Allergisten sairauksien esiintymistä itä-länsi-gradientin valossa on käsitelty laajemmin toisaalla (von Hertzen ja Haahtela, 2004).

Viimeaikaiset tulokset; mikrobirikkaan ympäristön merkitys

Karjalan Allergiatutkimus on tuonut lisävaloa kysymykseen atooppisten sairauksien esiintyvyyseroista maantieteellisesti läheisilläkin alueilla.

Aiemmassa tutkimuksessamme vuonna 1998 olimme havainneet, että Venäjän Karjalassa astman ja atopian esiintyvyys aikuisilla oli huomattavasti vähäisempää Pohjois-Karjalaan verrattuna, huolimatta alueiden maantieteellisestä läheisyydestä ja samanlaisista ilmastollisista ja kasvillisuusolosuhteista. Vuonna 2003 samoilla alueilla tehdyssä jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana kouluikäisiä lapsia äiteineen, havaittiin, että Suomessa lapsilla atopiariski on nelinkertainen ja äideillä 2.4-kertainen Venäjään verrattuna. Erot maiden välillä olivat suuret myös atooppisten sairauksien esiintyvyydessä. Niitä esiintyi sekä lapsilla että äideillä merkitsevästi enemmän Suomessa (Taulukko 2). Lähes kaikille allergeeneille herkistyneitä oli Suomessa samoin huomattavasti enemmän kuin Venäjällä, erityisesti lasten kohdalla maiden väliset erot olivat todella suuret, poikkeuksena pölypunkki ja pujo (Taulukko 3). Sukupolvien välistä eroa tarkasteltaessa havaittiin, että Suomessa lapsilla esiintyi yleisesti enemmän atopiaa äiteihin verrattuna, vastaavaa trendiä ei havaittu Venäjän puolella, vaan lapsilla oli atopiaa Venäjällä vähemmän kuin äideillä (Taulukko 3).

Atopian riskitekijäksi molemmissa maissa tuli esiin ainoastaan vanhempien atooppinen sairaus. Atopialta suojaaviksi tekijöiksi molemmissa maissa osoittautuivat maanviljelys perheen elinkeinona (Suomessa OR 0.5 (CI 0.3–1.0), Venäjällä 0.5 (0.2–1.0) sekä lemmikkieläinten pito (koira Suomessa, 0.6 (0.4–1.0), kissa Venäjällä 0.4 (0.2–0.8) erityisesti varhaislapsuudessa, vahvistaen näin monilta osin aiempia havaintoja. Mitään atopialta suojaavaa vaikutusta ei sen sijaan tässä tutkimuksessa voitu osoittaa olevan sisarusten lukumäärällä, päivähoidon varhaisella aloittamisella, sairastetuilla parasiitti-infektioilla, kuluneen vuoden aikana sairastetuilla akuuteilla infektioilla tai tavanomaisilla rokotuksilla.

Atopiaan liittyvien tekijöiden samankaltaisuus Suomessa ja Venäjällä viittaa siihen, että atopian determinantit ovat, ainakin samanlaisissa ilmastollisissa olosuhteissa, suurelta osin uni-

versaaleja, kulttuurista riippumattomia. Tulokset tukevat käsitystä, että mikrobirikas ympäristö suojaisi atopiaalta ja jokapäiväiseen elämään liittyvillä saprofyteillä on tässä todennäköisesti suuri merkitys. Venäjän Karjalassa atopia, länsimaistumisen välillinen indikaattori, ei ole viimeisten sukupolvien aikana lisääntynyt, ennemminkin päinvastoin.

Taulukko 2. Atooppisten sairauksien esiintyminen (%) lapsilla ja äideillä Suomessa ja Venäjällä (ikävakioitu).

	Lapset			Äidit		
	FIN	RUS	p	FIN	RUS	p
	%	%		%	%	
Astma	9.0	1.6	<0.000	11.2	1.6	<0.000
Astma, diagn*	8.8	1.6	<0.000	11.3	1.6	<0.000
Heinänuha	15.6	1.1	<0.000	19.7	2.3	<0.000
Heinänuha., diagn*	8.8	0.7	<0.000	9.2	1.2	<0.000
Atoop. ihottuma	38.4	7.7	<0.000	23.8	6.2	<0.000
Atoop. ihottuma, diagn*	28.0	4.2	<0.000	17.9	2.9	<0.000

*diagn = lääkärin diagnosoima, muut 'ever'

Taulukko 3. Positiivisten ihon prick –tulosten esiintyminen (%) eri aeroallergeeneille lapsilla ja äideillä Suomessa ja Venäjällä (ikävakioitu).

	Lapset			Äidit		
	FIN	RUS	p	FIN	RUS	p
Allergeeni	%	%		%	%	
Koivu	26.6	2.0	<0.000	14.0	6.2	0.002
Timotei	28.2	4.8	<0.000	11.5	4.0	0.000
Puju	8.0	5.0	0.077	9.0	9.0	0.996
Kissa	20.3	3.6	<0.000	10.4	4.0	0.001
Koira	21.6	2.5	<0.000	14.0	4.9	<0.000
Hevonen	6.3	0.2	<0.000	4.5	0.9	0.003
Lehmä	3.0	1.1	0.055	7.8	3.4	0.012
Pölypunkki	9.3	9.1	0.857	11.5	7.1	0.053
Mikä tahansa em.allergeeni	42.5	15.7	<0.000	32.2	17.4	<0.000
Mikä tahansa siitepöly-allergeeni*	36.0	8.1	<0.000	20.5	12.2	0.003

*koivu ja/tai timotei ja/tai puju

Maatalousympäristö ja allergiat

Lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että maataloilla kasvaneilla lapsilla on vähemmän atopiaa ja allergisia sairauksia kuin muissa ympäristöissä kasvaneilla lapsilla. Vaikutus on havaittu useissa tutkimuksissa myös Suomessa.

Maatilalla asuminen vaikuttaa immuunijärjestelmän kehittymiseen ensimmäisten elinkautausaikojen aikana siten, että lapsella on jatkossa todennäköisesti alentunut allergiariski.

Keskeinen tekijä, joka selittää valtaosan maatalojen alentuneesta allergiariskistä on suurempi altistuminen maataloilla oleville hyötyeläimille. Tämä havaittiin myös suomalaisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin perusteellisesti eri maatalon tekijöitä, jotka voisivat selittää maatilalla asuvien lasten alempaa atopiariskiä. Oleellista on ilmeisesti altistuminen aivan varhaislapsuudessa tai jo raskauden aikana tapahtuva äidin altistuminen.

Keski-Euroopan alpeilla tehdyssä tutkimuksessa toiseksi ratkaisevaksi altisteeksi nousi maatalomaidon juominen. Tulosta tukee tuore englantilainen tutkimus, jossa ei-pastoroidun maidon juominen on vähensi voimakkaasti allergioiden riskiä. Maatalomaidon juominen ei kuitenkaan vähentänyt atopian riskiä Suomessa.

Maatalojen hyötyeläimet ja niiden hoitaminen lisäävät voimakkaasti altistumista erilaisille mikrobeille, ja atopiaa vähentäväksi tekijäksi on epäilty mm. altistumista gram-negatiivisten bakteerien soluseinämän tärkeälle rakennekomponentille, endotoksiinille. Useat tutkimukset ovatkin osoittaneet endotoksiinialtistuksen olevan yhteydessä alentuneeseen allergisten sairauksien ja atopian riskiin sekä vastaaviin muutoksiin sytokiini tuotannossa. Endotoksiinia sisältävät bakteerit muodostavat kuitenkin vain pienen osan kokonaismikrobiekspositiosta.

Eryteisesti dendriittisolujen Toll-like reseptorit tunnistavat mikrobien seinämä- ja DNA -rakenteita ja kuljettavat ne imusolmukkeisiin, mikä edelleen ohjaa T-solujen kehittymistä Th1 suuntaan. Toll-like reseptori 2:n merkitystä maatalon suojaavan vaikutuksen selittäjänä tukee se, että siinä havaittu single nucleotide polymorfismi (TLR2/-16934) modifioi maataloympäristön vaikutusta allergioihin maatilalla asuvilla lapsilla, mutta ei muilla lapsilla. Nuorilla aikuisilla lapsuuden maatalo-altistuksen suojaavaa vaikutusta vahvisti CD14 C-159T polymorfismi. Maatalo-altistus myös lisää Toll-like reseptorien (TLR2 and TLR4) ja CD14 geeniekspressiota. Kaikki nämä havainnot tukevat näkemystä, että mikrobialtistus on kausaalisessa yhteydessä alentuneeseen allergisten sairauksien riskiin.

Gram-negatiivisten bakteerien endoksiinin lisäksi myös lähes kaikissa bakteereissa esiintyvää muramiinihappoa on enemmän maataloympäristössä. Sen pitoisuus oli yhteydessä alentuneeseen hengityksen vinkunan esiintyvyyteen lapsilla, mutta ei atopian esiintyvyyteen. Edelleen on tutkittu homeiden soluseinämässä olevan beta(1,3)-glukaanin ja ekstrasellulaaristen polysakkaridien suojaavaa vaikutusta. Mikrobien kasvuympäristö saattaa myös vaikuttaa niiden inflammatoorisiin ominaisuuksiin ja onkin todennäköistä, että maatalojen matalampi atopiariski on usean tekijän yhteisvaikutus, jossa monilla eri mikrobiperäisille tekijöillä on merkitystä.

Hengitysteitse tuleva mikrobialtistus voi toisaalta olla haitallistakin. Tämä on tuttua esimerkiksi kosteusvaurioituneiden rakennusten sisäilman aiheuttamista ongelmista. Mikrobialtistuksella voikin olla kahtalainen vaikutus hengitysteiden terveyteen. Tästä ovat hyvänä esimerkkinä juuri endotoksiinit. Endotoksiinit ilmeisesti ohjaavat kehittyvää immuunijärjestelmään sellaiseen suuntaan, joka edistää toleranssin kehittymistä yleisille allergeeneille.

Toisaalta endotoksiinit ovat hengitysteitä voimakkaasti ärsyttäviä aineita ja siksi ongelma esimerkiksi monilla työpaikoilla. Esimerkiksi maataloilla työskentelevillä on runsaasti alahengitysteiden oireita ja sairauksia, myös astmaa. Pikkulapsilla altistuminen endotoksiinille on ollut yhteydessä lisääntyneeseen hengitystieärsytykseen, mutta pienentyneeseen allergisten sairauksien riskiin.

Onko mikrobialtistuksen ajankohta kriittinen?

Valtaosa tutkimuksista, joissa käänteinen yhteys maatalo-altistuksen tai yleensä mikrobialtistuksen ja atopian/atopoppisten sairauksien välillä on havaittu, on tehty lapsilla, joilla erityisesti sikiöaikainen mikrobialtistus saattaa olla tärkeämpi kuin nykyinen altistus. Myös teoreettinen tarkastelu tukee ajatusta, että mikrobialtistus voi vaikuttaa tehokkaimmin ohjaamalla kehittyvää immuunijärjestelmää raskauden ja varhaislapsuuden aikana pois allergioista. Viime vuosina on kuitenkin ilmestynyt tutkimuksia, myös Suomesta, joissa käänteinen yhteys mikrobialtistuksen ja atopian välillä on havaittu aikuisväestössäkin. Jos nämä tulokset voidaan vahvistaa käynnissä olevissa seurantatutkimuksissa, avaa havainto mahdollisuuden sietokyvyn parantamiseen myös aikuisiässä.

Kirjallisuus

von Hertzen L, Haahtela T. Asthma and atopy – the price of affluence? *Allergy* 2004;59:124-37.

ISAAC Steering Committee (Writing Committee: Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351: 1225-32

European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9: 687-695

von Hertzen L, Mäkelä MJ, Petäys T, Jousilahti P, Kosunen TU, Laatikainen T, Vartiainen E, Haahtela T. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of two generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:151-57.

Vartiainen E, Petäys T, Haahtela T, Jousilahti P, Pekkanen J. Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:643-48.

von Hertzen L, Haahtela T. Suomen ja Venäjän Karjalan välillä isot atopiaerot. *Duodecim* 2006;122:395-6

Roponen M, Hyvarinen A, Hirvonen MR, Keski-Nisula L, Pekkanen J. Change in IFN-gamma-producing capacity in early life and exposure to environmental microbes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1048-52.

Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, Pekkanen J. Which factors explain the lower prevalence of atopy against farmers' children? *Clin Exp Allergy* 2003;33:527-34.

Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E: Alex Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.

Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van Hage M, Scheynius A, Pershagen G, Benz MR, Lauener R, von Mutius E, Braun-Fahrlander C; Parsifal Study team. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:817-23.

Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1374-81.

Braun-Fahrlander, C., J. Riedler, U. Herz, W. Eder, M. Waser, L. Grize, S. Maisch, D. Carr, F. Gerlach A. Bufe A, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in schoolage children. *N Engl. J Med.* 2002;347:869–877.

Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Nowak D, Martinez FD; ALEX Study Team. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:482-8.

Leynaert B, Guilloud-Bataille M, Soussan D, Benessiano J, Guenegou A, Pin I, Neukirch F. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:658-65.

van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:860-7.

Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, Boeve M, Riedler J, Ublagger E, von Mutius E, Benz MR, Pershagen G, van Hage M, Scheynius A, Braun-Fahrlander C, Waser M, Brunekreef B; on behalf of the PARSIFAL study group. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1272-8.

Murtoniemi T, Penttinen P, Nevalainen A, Hirvonen MR. Effects of microbial cocultivation on inflammatory and cytotoxic potential of spores. *Inhal Toxicol.* 2005;17:681-93.

Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-1683.

Douwes J, van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J, Postma D, de Jongste J, Travier N, Brunekreef B. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1067-73.

Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J; LISA study group. Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:847-54

Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:939-44

Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederik D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax.* 2004;59:381-6.

Koskela HO, Iivanainen KK, Remes ST, Pekkanen J. Pet- and pollen-induced upper airway symptoms in farmers and in nonfarmers. *Eur Respir J.* 2003;22:135-40.

Koskela HO, Happonen KK, Remes ST, Pekkanen J. Effect of farming environment on sensitisation to allergens continues after childhood. *Occup Environ Med.* 2005;62:607-11.

Douwes J, Le Gros G, Gibson P, Pearce N. Can bacterial endotoxin exposure reverse atopy and atopic disease? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1051-4.

4. Sietokyky (toleranssi)

4.1. Limakalvon sietokyky ja sen kehittyminen

Outi Vaarala

Immuunijärjestelmän kaksoisrooli

Puolustusjärjestelmämme tehtävä on reagoida elimistöömme tunkeutuvia vieraita rakenteita kohtaan, kehittää puolustusvaste näitä ns. antigeenisia rakenteita kohtaan ja poistaa toiminnallaan haitalliset tekijät. Puolustusjärjestelmämme toiminta perustuu keskeisesti ominaisuuteen spesifisesti tunnistaa nämä vieraat rakenteet, jolloin valkosolujen toimintaa ohjaa ns. immunologinen muisti. Immunologinen muisti tarkoittaa sitä, että aiemmin kohdattu antigeeni, esimerkiksi mikrobirakenne tai siitepölymolekyylä, tunnistetaan spesifisesti ja tämän antigeenin aiemmin kohdanneet valkosolut aktivoituvat. Terveen puolustusjärjestelmän tehtävä on kuitenkin kaksinainen ja on tärkeää paitsi eliminoida haitalliset antigeenit, kehittää sietokyky eli toleranssi niitä vieraita rakenteita kohtaan, jotka eivät ole haitallisia – ja saattavat joissakin tapauksissa olla hyödyllisiäkin elimistössämme. Tämä sietokyvyn kehittyminen estää tarpeettomien tulehdusreaktioiden synnyn. Allergioissa sietokyky ympäristön antigeeneja, kuten siite- tai eläinpölyä tai ruoka-aineita, kohtaan ei kehity, ja seurauksena on pitkittynyt tulehdusreaktio näitä rakenteita eli allergeeneja kohdattaessa.

Suoliston läpäisevyys, mikrobit ja toleranssi

Limakalvo muodostaa rajapinnan kehon onteloiden, kuten ruoansulatuskanavan, ja ympäristön välillä. Ehjän limakalvon tehtävänä on estää ympäristön mikrobien ja suurikokoisten molekyylien kuten valkuaisaineiden, tunkeutuminen kudoksiin ja vähentää siten vieraiden rakenteiden aiheuttama puolustusjärjestelmän stimulaatiota. Limakalvo ei ole kuitenkaan täysin läpäisemätön ja pieniä määriä antigeeneja pääsee limakalvon alle valkosolujen näkyville. Eläinmalleissa, mutta myös ihmisellä, on havaittu, että antigeenit annettuna terveelle limakalvolle aiheuttavat usein nimenomaan sietokyvyn kehittymisen kohdattua antigeenia kohtaan. Toleranssi kehittyi nimen henkilön limakalvolla harmittomia ympäristön antigeeneja kohtaan, kuten hengitysteiden limakalvoilla esimerkiksi siitepölyä ja eläinpölyä kohtaan ja suolen limakalvolla ravinnon valkuaisaineita kohtaan. Toleranssin kehittyminen estää haitallisen tulehdusreaktion synnyn limakalvolla. Useat tutkimukset viittaavat siihen, että limakalvon bakteerikanta on keskeinen tekijä tämän terveen tasapainon muodostumisessa. Suoliston puolustusjärjestelmässä kehittyvää sietokykyä kutsutaan oraalitoleranssiksi, jolloin sietokyky kehittyy suun kautta kohdattua antigeenista rakennetta kohtaan. Eläinmalleissa on havaittu, että oraalitoleranssin kehittymisen edellytyksenä on ns. normaalifloora eli suolikanavan kolonisoituminen sellaisilla ympäristön mikrobeilla, jotka eivät aiheuta kudovauriota. Toisaalta suolistoinfektioita aiheuttavat suolistomikrobit voivat puolestaan murtaa esimerkiksi ravintoaineita kohtaan syntyneen sietokyvyn.

Valkosolut limakalvotoleranssin synnyssä

Limakalvon puolustusjärjestelmän ensilinjan puolustusmekanismi on eritettävät vasta-aineet, erityisesti ns. sekretorinen IgA-vasta-aine, jota valkosoluista B-lymfosyytit erittävät limakalvon epiteelisolun kautta. Sekretorinen IgA ja muut vasta-aineet pyrkivät tarttumaan vieraisiin rakenteisiin, neutraloimaan nämä ja estämään antigeenien pääsyn limakalvon alle kudoksiin. Vasta-aineiden kiinnittyminen ns. antigeenisiin rakenteisiin, kuten ravinnon tai hengitysilman antigeeniin, neutralisoi näitä ja muokkaa siten immuunivasteen muodostumista niitä kohtaan.

Sekretorinen IgA on tärkeä tekijä sietokyvyn ylläpidossa. Eläinmalleissa on voitu osoittaa, että oraalitoleranssin kehittymiseen liittyy korkea IgA-tuotanto suolen imukudoksessa ja allergiaan puolestaan liittyy heikompi paikallinen IgA-tuotanto. TGF-beta välittäjäaine saa aikaan IgA-tuotannon ja tukee siten toleranssin kehittymistä.

Limakalvotoleranssi tarkoittaa sitä, että suun tai hengityselinten kautta (nenän kautta tai hengitettynä) annettuna antigeeni aiheuttaa puolustusvasteen vaimentumisen tätä antigeenia kohtaan. Tällaisessa tilanteessa syntyy aluksi immunologinen reaktio eli valkosolujen aktivaatio ko. antigeenia kohtaan, mutta tämä aktivaatio johtaa nopeasti immuunivastetta säätelevän sietokyvyn kehittymiseen. Tällöin sama antigeeni annettuna rokotteenä ihon alle ei saa normaalia vastustuskyvyn kehittymistä. Limakalvotoleranssin mekanismeja on tutkittu hyvin paljon eläinmalleissa. Toleranssia välittävät valkosoluista T-lymfosyytit. Limakalvotoleranssi voi syntyä siten, että korkea antigeenipitoisuus annettuna suun kautta johtaa antigeenin tunnistavien valkosolujen ohjelmoituun solukuolemaan tai vaimentumiseen. Käytännössä matalia toistuvia antigeenimääriä suun kautta annettuna syntyy toleranssi, jonka välittäjinä pidetään ns. sääteleviä T-lymfosyyttejä. Nämä säätelevät T-lymfosyytit jarruttavat antigeenin tunnistavien valkosolujen toimintaa erittämällä erilaisia välittäjäaineita, kuten TGF-beta tai IL-10 sytokiiniä. Näiden säätelymekanismien synnyn edellytyksenä on altistuminen, usein jatkuva altistuminen, antigeenille, jota kohtaan sietokyky kehittyy. Lehmänmaitoallergiaa sairastavia lapsia seurattaessa havaittiin, että allergiasta parantuneilla lapsilla ilmaantui vereen enemmän sääteleviä valkosoluja verrattuna lapsiin, jotka tutkimuksen seurannan aikana eivät allergiasta parantuneet.

Ikä ja limakalvotoleranssi

Limakalvotoleranssin kehittymisen edellytyksenä on siis antigeenin jatkuva kohtaaminen, limakalvon rakenteellinen eheys ja limakalvon valkosolujen ja muun toiminnan riittävä kypsyminen. Vastasyntyneellä lapsella limakalvo ei ole vielä täysin kypsytynyt. Ensimmäisten elinkuukausien aikana limakalvon läpäisevyys laskee, limakalvon valkosolujen määrä lisääntyy ja IgA-tuotanto kypsyy. Lisäksi vastasyntyneen mahalaukun happamuus on vähäinen, minkä takia suoliston kautta tulevien valkuaisaineiden pilkkominen on epätäydellistä. Vastasyntyneen immuunivasteen kehittymiseen vaikuttavat monet tekijät samanaikaisesti, kuten limakalvolle asettuva mikrobisto ja lapsen ravinto. Äidinmaidossa on runsaasti tekijöitä, jotka vaikuttavat vastasyntyneen suoliston kehitykseen ja ovat hyödyksi limakalvotoleranssin kehittymisen kannalta. Äidinmaidossa on esimerkiksi TGF-beta välittäjäainetta, joka vaikuttaa lapsen immuunivasteen kehittymiseen. Lisäksi äidinmaidossa on sokerirakenteita, jotka edesauttavat normaaliflooran kehittymistä limakalvolle. Näiden tekijöiden vuoksi liian varhainen altistuminen vieraille valkuaisaineille ravinnossa voi heikentää oraalitoleranssin kehittymistä ja myötävaikuttaa haitallisten reaktioiden syntyyn. Toisaalta on yhtä selvää, että terveen sietokyvyn kehittyminen ruoka-aineita sekä siite- ja eläinpölyä kohtaan edellyttää näiden antigeenien jatkuvaa kohtaamista ja liiallinen välttäminen voi olla haitallista ja estää tai vähentää säätelymekanismien kehittymistä.

Limakalvotoleranssi allergian ehkäisyssä ja hoidossa

Limakalvotoleranssin tutkimuksesta saadut tulokset ovat rohkaisseet tutkijoita kehittämään uusia hoitoja ruoka-aineallergioihin ja hengitystieallergioihin. Nämä hoidot perustuvat allergiain annosteluun pieninä toistuvina annoksina suun tai nenän limakalvolle. Hoitokeiluissa pyritään etsimään oikeat annokset ja antotavat, ja lopullisia tuloksia joudutaan vielä odottamaan.

Useat tutkimukset viittaavat siihen, että limakalvon bakteerikanta on keskeinen tekijä limakalvotoleranssin synnyssä. Näihin havaintoihin perustuen on tutkittu mahdollisuuksia vahvistaa tai tasapainottaa limakalvopuolustusta probioottien avulla. Probioottien mahdollisuudet limakalvopuolustuksen tervehdyttämisessä perustuvat probioottisten bakteerien kaksitahoisiin vaikutuksiin toisaalta lisätä sietokykyä esimerkiksi allergeeneja kohtaan ja toisaalta vahvistaa limakalvon immuunivastetta haitallisia patogeeneja tai limakalvorokotteiden anti-geeneja kohtaan. Probioottisilla bakteereilla näyttäisi olevan hyödyllistä vaikutusta pienten lasten IgE-välitteisen allergisen ihottuman hoidossa.

Kirjallisuus:

Akdis CA, Barlan IB, Bahceçiler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 81:11-4.

Cehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):3-12

Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpää AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Vaarala O, Savilahti E. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol*. 2000;478:121-30.

Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 6:207-13.

4.2. Ihon sietokyky ja sen kehittyminen

Matti Hannuksela ja Antti Lauerma

Ihoallergiat ja allergioihin liittyvät ihosairaudet ovat laaja tautiryhmä, jossa toleranssin osuutta on potilailla toistaiseksi tutkittu vain joiltakin osin.

Viivästynyt kosketusallergia

Vaikka olemme päivittäin tekemisissä satojen, mahdollisesti tuhansien kemikaalien kanssa, viivästynyt kosketusallergia syntyy yllättävän harvoin. Tiedetään, että suun kautta, suonensisäisesti tai muuten systeemisesti annettu allergeeni saa aikaan primaarin toleranssin eli sietokyvyn herkistymättömässä elimistössä. Sen mekanismia ei tunneta tarkkaan. Samat altisteet ja altistustavat saavat myös jo syntyneen allergian häviämään, s.o. saamaan aikaan sekundaarin toleranssin. Primaarin toleranssin kehittyminen on osoitettu luotettavasti lukuisissa eläinkokeissa. Ihmisellä ei vastaavia kokeita ole tehty. On kuitenkin huomattu, että metallisten oikomiskojeiden pito ennen lävistettävien korujen pitoa vähentää nikkeli-allergian vaaraa. Siinä sylki liuottaa oikomiskojeesta nikkeliä. Vaikka määrä on pieni, se riittää toleranssin syntyyn.

Lapputesteillä todetuista kosketusallergioista häviää noin puolet kahden vuoden seuranta-aikana. Ei tiedetä onko kehittynyt pysyvä vai tilapäinen sekundaari toleranssi, oliko ensimmäinen testitulokset väärä myönteinen vai oliko toinen testi väärä kielteinen. Ainakin joissakin tapauksissa kyseessä voi olla sekundaari toleranssi, joka voi olla tilapäinen tai pysyvä.

Suun kautta tai suonensisäisesti annettu allergeeni voi pahentaa ihottumaa muutamaksi päiväksi, mutta sen jälkeen yliherkkyys vähentyy ja saattaa jopa hävitä. Erässä työssä 85 %:lla nikkeli-allergisista ihottuma parantui kokonaan tai vähentyi, kun heille annettiin suun kautta nikkelisulfaattia (5 mg Ni) kerran viikossa seitsemän viikon ajan. Erässä toisessa työssä 30

nikkeli-allergiselle annettiin 0,1 ng nikkelisulfaattia kerran päivässä suun kautta kolmen vuoden ajan. Lappukoe nikkelillä muuttui kielteiseksi viidellä, heikentyi viidellä, mutta pysyi voimakkuudeltaan samanlaisena 20:lla.

Edellistä paremmin sekundaari toleranssi voidaan kehittää antamalla allergeenia suun kautta tai suonensisäisesti ja laittamalla samaan aikaan allergeenia pieninä pitoisuuksina iholle. Jatkuva heikko ihoaltistus yksinkin kehittää toleranssia. Siinä on ilmeisesti yksi syy, miksi lappukokeet voivat muuttua negatiivisiksi.

Joka toinen rokote on sisältänyt säilyteaineena tiomersaalia, joka on tiosalisyylihapon ja elohopean yhdiste. Sitä on joissakin rokotteissa. Noin 4 – 5 % nuorista aikuisista on herkistynyt tiomersaalille. Suurin osa heistä on tullut samalla allergiseksi myös elohopealle. Kun tiomersaali-allergisia rokotetaan, vain noin neljällä prosentilla rokotuskohtaan tulee allergian merkinä parin senttimetrin läpimittainen punoitus ja turvotus, aniharvoille laajempi ihottuma. Rokottaminen saattaa päinvastoin vähentää herkkyyttä tiomersaaliin ja elohopeaan. Ehkä tärkein elohopea-allergiaa vähentävä tekijä on hampaiden amalgaamipaikat. Elohopea-allergiaa on nimittäin puolta vähemmän sellaisilla, joilla on amalgaamipaikkoja suussaan verrattuna niihin, joilla amalgaamipaikkoja ei ole.

Ultraviolettisäteily (UV) vähentää kosketusallergian voimakkuutta. UVA:n ja UVB:n välillä on kuitenkin selvä ero. UVA ensin heikentää reaktiiviteettia, mutta herkkyys palaa ennalleen muutamassa viikossa, vaikka UVA-hoitoa jatketaan. UVB heikentää ihon reaktiiviteettia vielä selvemmin, eikä herkkyys palaa, jos hoitoa jatketaan. UVB:tä ei tarvita paljon – ihon ei tarvitse punoittaa hoidon jälkeen. UVB-säteily edistää myös sekundaarin toleranssin kehittymistä. IL-10:n arvellaan olevan siinä tärkein tekijä. UVB-valohoidolla ei ole toistaiseksi ollut mainittavaa merkitystä kosketusallergioiden poistamisessa.

Atooppinen ihottuma

Atooppiseen taipumukseen liittyvän atooppisen ihottuman taudinkuva on myös ekseema, joka poikkeuksetta on kutiseva. Atooppiseen ihottumaan ei välttämättä liity spesifistä allergiaa.

Atooppiseen ihottumaan sairastumista voidaan ehkäistä imettämällä ensimmäiset 4 kuukautta ja välttämällä kodissa tupakointia. On tutkimusnäyttöä suurista väestöotoksista, että altistuminen muun muassa maatalojen ympäristölle, mahdollisesti mikrobialtistus vähentää atopiaan sairastumista ja samalla myös atooppiseen ihottumaan sairastumista. Atooppista ihottumaa ei voi parantaa, vaan taipumus on elinikäinen.

Jos atooppiseen ihottumaan liittyy allergiaa huonepölypunkille, voi ihottuma lievetä huonepölypunkin siedätyshoidolla.

Nokkosihottuma

Nokkosihottuma eli urtikaria voi akuuttina johtua allergiasta esimerkiksi lääkkeelle, mutta toistuvana se on pääsääntöisesti sisäsyntyinen, eikä aiheuttajaa voida useimmiten tunnistaa. Allergiseen nokkosihottumaan sairastumista voidaan vähentää vähentämällä atooppista taipumusta. Jos kyseessä on esimerkiksi välttämättömän lääkkeen aiheuttama nokkosrokko, voidaan kokeilla siedätystä aloittaen matalalla lääkeannoksella ja nostaa sitä vähitellen.

Kosketusurtikaria

Kosketusurtikaria puolestaan voi olla ei-immunologista, jolloin se johtuu iholle joutuneen kemikaalin toksisista vaikutuksista, tai se voi olla immunologista, jolloin se johtuu IgE-välitteisestä allergiasta iholle joutuneelle valkuaisaineelle tai kemikaalille.

Atooppisen taipumuksen vähentäminen vähentää immunologisen kosketusurtikarian riskiä. Siedätyshoitojen tehosta ei ole kokemusta.

Valoyliherkkyys

Valoyliherkkyys voi ilmetä useana taudinkuvana, joista tärkein on monimuotoinen valoihotuma. Muita ovat harvinaiset valonokkosrokko ja aktiivinen dermatiitti, joista jälkimmäinen voi olla invalidisoiva tautitila. Valoyliherkkyys voi syntyä myös iholle paikallisesti laitetulle kemikaalille, joka muuttuu valon vaikutuksesta allergeeniksi; taudinkuva on tällöin viivästynyt kosketusihottuma.

Valoyliherkkyyttä voidaan hoitaa siedätys- eli karaisuhoidolla, jossa annetaan valohoitolaitteella hiljalleen nousevia ultraviolettisäteily-annoksia potilaan iholle keväällä ennen kesän valoisa-aikaa.

Ruokayliherkkyys

Ruokayliherkkyys aiheuttaa sitä sairastavilla pienillä lapsilla atooppisen ihottuman käynnistymistä ja pahenemista, jos allergeeneja sisältävää ruokaa syödään. Myöhemmällä iällä allergeenien syöminen ei tavallisesti aiheuta pelkästään ihottumaa, mutta allergiaa aiheuttavien ruokien (siitepölyallergioiden ristireaktiot kasviksille) käsittely aiheuttaa paikallisesti kosketusnokkosrokkoo ja ekseeman taudinkuvalla ilmenevää proteiini-kosketusdermatiittia. Ruoka-allergiat, jotka lapsuusiän jälkeen aiheuttavat syötynä muualla kuin ihokosketuksen alueella olevaa ihottumaa, aiheuttavat tavallisesti myös yleisoireita (anafylaksiaa).

Lasten ruoka-allergiat tavallisesti katoavat sekundaarisen toleranssin syntymisen myötä. Myöhemmällä iällä siitepölyjen ristiallergiana syntyviä ihottumana ilmeneviä kasvisallergioita ei voida siedättää siitepölyjen siedätyshoidolla, koska kasvisallergia on jo itsenäinen sairaus, vaan ne tulisi siedättää erikseen, mikäli siedätykseen sopivia allergeeneja on saatavilla.

Lääkeaineallergiat

Lääkeaineallergiat voivat ilmetä erilaisilla taudinkuvilla, kuten urtikarialla, johon voi liittyä anafylaksian oireita, eksanteemana, purpurana, toistovihoittumana (erythema fixum), erythema multiformena, sekä Stevens-Johnsonin ja Lyellin oireyhtyminä.

Lääkeaineille ollaan tavallisesti tolerantteja. Jos allergisoituminen on tapahtunut korvaamattoman tärkeälle lääkeaineelle, voidaan yrittää siedätyshoitoa sekundaarisen toleranssin aikaansaamiseksi.

Kirjallisuus

Rustemeyer T, van Hoogstraten MW, von Blomberg BME, Scheper RJ. Mechanisms in allergic contact dermatitis. Kirjassa: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (toim.) Contact Dermatitis. Springer, Berlin 2006. Sivut 11–43.

4.3. Ruoansulatuskanavan sietokyky ja sen kehittyminen

Mika Mäkelä

Atooppisen marssin ensimmäiset askeleet

Ruoka-allergia on useimmiten imeväisikäisen ensimmäinen allerginen sairaus. Karkeasti jaoteltuna allergiat voivat olla joko atooppisia IgE-vasta-aineiden välittämiä tai ei-IgE-välitteisiä. Esimerkiksi lehmänmaidolle allergisista imeväisistä noin 2/3 sairastaa IgE-välitteistä tautia ja 1/3:lla ei saada ainakaan diagnosoinnin alkuvaiheessa IgE-vastetta esiin testauksilla. Tyypillisimmät oireet esiintyvät iholla, suolistossa sekä harvemmin hengitysteissä.

Ekseema imeväisiässä on vaikeasti hahmotettava sairaus, koska siihen voi liittyä ruoka-allergioita, mutta se voi olla täysin itsenäinen tautinsa vailla mitään allergista komponenttia. On kuitenkin osoitettu selkeästi, että vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla ruoka-allergiat ovat huomattavasti yleisempiä kuin lievää tai ei lainkaan tautia sairastavilla. Osa näistä lapsista oireilee välittömästi ja osa viivästyneesti allergisoivan ruoan nauttimisen jälkeen. Molemmilla ryhmillä voi olla osoitettavissa IgE-vaste joko spesifisesti tutkitulle ruoalle tai jollekin muulle ruoka-aineelle kuten usein kananmunalle. Varsinkin viivästyneesti allergeeneille reagoivassa tautimuodossa ei-IgE-välitteinen mekanismi on kuitenkin tavallisempi.

Lapsen allergiaprevention dilemma- interventio vai ei?

Ruoka- ja muidenkin allergioiden esto lapsen syntymän jälkeen on toivottavaa mutta vaikeaa. Useat immunologiset mittarit kuten kohonnut napaveren IgE-pitoisuus, kananmunaspesifinen IgE ja alentunut gamma-interferoni/interleukiini-4 suhde liittyvät myöhemmin kehittyviin ruoka-allergioihin ja ennustavat jossain määrin allergioiden puhkeamista. Yksikään mittari ei kuitenkaan ole riittävän herkkä tai spesifinen väestötasolla kertomaan kenellä lapsella on todella korkea riski tautiin ja keihin pitäisi kohdistaa interventio. Edelleen paras tunnistettu riskitekijä on syntyperä, ts. vanhempien tai sisarusten osoitettu atopia. Koska jo 40 % nuorista ikäluokista on atooppisia, on syntyvistä lapsista atopian kehittymisen suhteen ”riskilapsia” huomattavan suuri osa, vähintään kolmannes.

Toinen ongelma on mikä olisi oikea interventio. Allergeenien välttäminen oli pitkään sekä primaari- että sekundaariprevention johtotähtenä. Nyt tiedämme, että äidin dieettimanipulaatiot raskauden tai imetyksen aikana eivät toimi hyvin atopian preventiossa. Kolmannen raskausjakson aikana toteutettu kananmunan ja maidon täydellinen välttö ei vähentänyt ruoka-allergioiden tai herkistyneiden lasten määrää. Mitkään hoitosuositukset eivät nykyään suosittelekaan keskeisten ruokien poistamista raskaana olevien äitien dieetistä.

Imetysvaiheessa on tehty runsaasti tutkimuksia allergeenien välttämistä äidin dieetissä ja seurattu lasten allergisten sairauksien kehittymistä. Meta-analyysin mukaan atooppisen ihottuman esiintyvyys näyttää vähenevän imeväisikäisillä lapsilla äidin dieetin myötä, mutta myös päinvastaisia tuloksia on raportoitu. Dieeteillä voidaan myös jossain määrin vähentää spesifisen allergian kehittymistä, eli esim. maitoa välttäville lapsilla saadaan maitoallergian määrä vähenevän. Erilaisilla dieettimanipulaatioilla ei kuitenkaan saavuteta pitkäaikaisia tuloksia sen paremmin ruoka-allergioiden kuin hengitystieallergioiden estossa. Eurooppalaisten suositusten mukaan edes riskiperheille ei suositella välttödieettiä imetyksen aikana.

Laktobasillien käyttö äidin raskauden aikana ja niiden antaminen syntyneelle lapselle tai imettävälle äidille näyttäisi vähentävän atooppisen ihottuman esiintyvyyttä riskiperheissä.

Tälläkään hoidolla ei saatu vähennetyksi IgE-välitteisten spesifisten ruokavasteiden kehittymistä. Laktobasillien käyttö laajamittaisesti atooppisen ihottuman ehkäisyyn raskaana olevilla naisilla vaatinee vielä lisävahvistusta, mutta ihottuman hoidossa IgE-välitteistä allergiaa sairastavalla lapsella laktobasilleilla on myönteistä vaikutusta.

Toleranssin kehittyminen kliinisesti

Ruoka-allergiaan liittyvän toleranssin kehittymisestä ja siihen vaikuttavista tekijöistä tiedetään hämmästyttävän vähän. Periaatteessa ruoka-aineelle herkistyminen merkitsee puutetta aktiivisen immunologisen ja nimenomaan antigeenispesifisen toleranssivasteen kehittymisessä, mutta tutkimusnäyttö tästä on vaatimatonta. Useimmilla lapsilla on toleranssin kehittymisessä ajallinen ikkuna eli antigeenikontakti riittävän muttei liian ajoissa eikä myöhään johtaa antigeenien sietoon. Uunituoreen amerikkalaisen seurantatutkimuksen mukaan vehnän aloittaminen ennen kuuden kuukauden ikää vähensi allergian esiintyvyyttä verrattuna lapsiin, joilla vehnä aloitettiin selvästi 7 kuukauden jälkeen. Todennäköisesti siis nykyiset suosituksemme 4-6 kuukauden täysimetyksen kestosta ovat lähellä oikeata allergioiden kehittymisen kannalta.

Varhaislapsuuden ruoka-allergiasta toivutaan yleensä varsin nopeasti ja ennusteeseen vaikuttaa ratkaisevasti taudin mekanismi. Pitkäaikaisessa prospektiivisessä seurantatutkimuksemme IgE-välitteistä maitoallergiaa sairastavista lapsista oli vielä 9 vuoden iässä yli 10 % allergisia kun taas kaikki ei-IgE-välitteistä tautia sairastavat toipuivat 4 vuoteen mennessä-- suurin osa sietä lehmänmaitoa jo kaksivuotiaina. Kananmuna-allergisilla lapsilla on julkaistu vastaavat tulokset.

Lapsen ruoka-allergioiden hoitolinjat nyt ja tulevaisuudessa

Varsinkin voimakasta IgE-välitteistä allergiaa sairastavat allergiset lapset asettavat suuren kliinisen haasteen lapsen vanhemmille ja hoitajille. Osalla näistä lapsista esiintyy voimakkaita anafylaktisia reaktioita jo pienestäkin allergeenimäärästä. Toistaiseksi ainoat hoitovaihtoehdot ovat olleet tarkka ja täydellinen allergeenivälttö tai altistuksen sattuessa asianmukainen lääkitys, tarvittaessa adrenaliini. Kolikon toinen puoli on kuitenkin miten hoitaa lieväoireista, esim vain atooppisella ihottumalla oireilevaa lasta, joka tuntuu sietävän ainakin pieniä määriä allergisoivaa ruokaa. Allergologit ovat havainneet monilla lapsilla aiemman osittaisen sietokyvyn pettävän täysin, kun lapsi on laitettu täydelliselle eliminaatiodieetille. Suhteellisen lieväoireista atooppista ihottumaa sairastavalla leikki- tai kouluikäisellä lapsella ei tulisi aloittaa täydellistä välttödieettiä todetun matalan IgE-vasteen perusteella. Jo muutamien kuukausien välttödieetin jälkeen herkkyys on voinut paradoksaalisesti kasvaa ja antigeenikontakti johtaa jopa anafylaksiaan.

Viime vuosina on herännyt mielenkiintoa siirtyä palliatiivisesta hoidosta mekanismeihin puuttuvaan, ehkä jopa parantavaan hoitoon. Ruokien siedätyshoitoa kokeiltiin aikanaan ihonalaisina pistoksina, mutta tästä luovuttiin vaikeiden sivuvaikutusten ja vaihtelevan lopputuloksen vuoksi. Kun oraalisien sietokyvyn mekanismeja on alettu ymmärtää paremmin, on suun kautta tapahtuva siedätyshoito nousemassa nyt mielenkiinnon kohteeksi. Näyttö hoidon lopullisesta tehosta on toistaiseksi kuitenkin vaatimatonta. Italialainen tutkimusryhmä antoi 21:lle voimakkaasti allergiselle lapselle kuuden kuukauden aikana kasvavia annoksia lehmänmaitoa perorallisesti. Näistä lapsista 15 (71 %) sietä maitoa jopa 2 desilitraa päivässä hoidon jälkeen. Lisäksi on tehty muutamia pienempiä kontrolloimattomia tutkimuksia, joissa on saatu yhtä hyvät tulokset. Yhteistä ruokasiedätetyille potilaille näyttäisi kuitenkin olevan, että sietokyvyn ylläpito vaatii aineen jatkuvaa saamista.

Toinen hoitomuoto, josta on aivan alustavaa tietoa on IgE:n antagonointi. Amerikkalaisessa tutkimuksessa annettiin voimakkaasti pähkinäallergisille potilaille anti-IgE- hoitoa 16 viikon ajan, jolla pystyttiin lisäämään voimakkaasti pähkinälle allergisten potilaiden sietokykyä keskimäärin puolesta yhdeksään pähkinään.

Kirjallisuus

Diez U, Borte M, Herbarth O, Wichmann HE, Heinrich J, Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, and the LISA Study Group. Timing of Solid Food Introduction in Relation to Atopic Dermatitis and Atopic Sensitization: Results From a Prospective Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2006;117:401-411

Käypä Hoito työryhmä . Lasten ruoka-allergia.. *Duodecim* 2004;120:1524–38

Kuitunen M, Mäkelä M. Atooppisten sairauksien syntyminen ja ehkäisy. *Suomen lääkirlehti* 2005; 7: 791-796.

Leung DY, Sampson HA, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr and Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med.* 2003;348:986-93

Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004 ;59:980-7

Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61:808-811.

Poole JA, Barriga K, Donald Y.M. Leung, Michelle Hoffman, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. Timing of Initial Exposure to Cereal Grains and the Risk of Wheat Allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175-2182

Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:869-75

Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 2005;60:494-500

Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662-1671.

4.4. Probiotit ja sietokyvyn parantaminen

Outi Vaarala

Eläinmalleissa on osoitettu, että normaaliflooran asettautuminen suoliston limakalvon pinnalle on edellytys sille, että kehittyy sietokyky ravinnon antigeneja kohtaan. Myös ns. probioottiset maitohappobakteerikannat eli terveyttä edistävät bakteerikannat vahvistavat eläinmalleissa oraaltoleranssin kehittymistä. Probiootteja on näihin havantoihin perustuen tutkittu limakalvon sietokykyä lisäävänä tekijänä mm. ruoka-aineallergioissa sekä siitepölyallergioissa.

Useat tutkimukset viittaavat siihen, että probiootit voivat olla hyödyksi IgE-välitteisen lapsuusiän iho-oireisen allergian ehkäisyssä ja hoidossa. Kaikissa tutkimuksissa probioottien edullisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole nähty. Tähänastiset tutkimukset viittaavat siihen, että probioottikantojen välillä on eroja ja tämän vuoksi eri probiooteilla tehtyjen tutkimusten vertailu on vaikeaa. Lisäksi probiootit parhaimmillaankin näyttävät vaikuttavan edullisesti lähinnä IgE-välitteisissä iho-oireisessa pienten lasten allergiassa, joka useimmiten on ruoka-aineallergiaa, eikä niiden edullisia vaikutuksia ole vakuuttavasti raportoitu muilla mekanis-

meilla välittyvissä allergioissa. Esimerkiksi tutkimukset probioottien merkityksestä hengitystyeiden allergioissa ovat ristiriitaisia. Yksittäinen tutkimus osoittaa elävän maitohappobakteerin käytön lievittäneen nenä- ja silmäoireita huonepölyallergiassa. Kaikissa tutkimuksissa, kuten koivun siitepölyallergiassa, ei kuitenkaan ole voitu osoittaa probioottien vaikutusta nimenomaan hengitystieallergioissa.

Probioottien merkitystä sietokyvyn vahvistamisessa on tutkittava vielä lisää, jotta niiden mahdollinen hyöty voitaisiin lopullisesti arvioida. Probioottien vaikutus limakalvo puolustukseen näyttää eri tutkimusten valossa olevan moninainen. Probioottien on raportoitu vahvistavan limakalvon epiteelisolukon toimintaa, mikä nähdään suolen läpäisevyyden vähenemisenä atooppisilla lapsilla. Probiootit näyttävät lisäävän limakalvon IgA-muodostusta, mikä voi myös vähentää ruoka-aineiden läpäisevyyttä limakalvolta. Näin ollen on mahdollista, että probioottien vaikutukset limakalvon puolustukseen vahvistavat edelleen sietokykyä ympäristön allergeeneja kohtaan. Viimeaikaiset tutkimustuloksemme osoittavat, että probioottihoito aiheuttaa atooppisilla imeväisikäisillä lievän systeemisesti havaittavan tulehdusreaktion, mikä voi myös vahvistaa sietokyvyn kehittymistä ympäristön allergeeneja kohtaan samalla tavalla kuin infektioiden on havaittu suojaavan allergioilta. Suoliston infektiot, kuten matoinfektiot, näyttävät vahvistavan limakalvon säätelijä-T-solujen toimintaa ja voivat siten ehkäistä allergioiden syntyä, ainakin voimakkaina infektoina. Tämä havainto perustuu sekä populaatiotutkimuksiin että eläinmalleihin ja tukee käsitystä siitä, että mikrobialtistus vaikuttaa keskeisesti puolustusjärjestelmämme toimintaan ja säätelee immuunivasteen kuten toleranssin kehittymistä kohtaamiemme ympäristön antigeeneja kohtaan.

Kirjallisuus:

- Vaarala O. Immunology of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 16234-1640.
- Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:433-8.
- Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002 57:243-6
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, ym. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005;60:494-500.
- Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, ym. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 :16:65-71.
- Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, ym. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 :115:1254-9.
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, ym. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 2004 Nov;145:612-6.
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, ym. *Lactobacillus GG* effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 :114:131-6.
- Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490-4.

4.5. Hengitysteiden sietokyky, sen kehittyminen ja parantaminen

Leena von Hertzen ja Anne Pietinalho

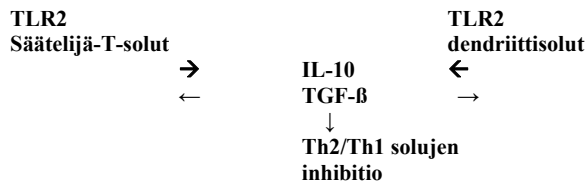
Toleranssin kehittyminen- solutason mekanismeista

Vaikka vanhempien astma on tärkein riskitekijä lapsen alttiudelle sairastua astmaan, ei suurella osalla astmaatikoista kuitenkaan ole sukurasitetta; ympäristö-tekijöiden merkitys astman kehittämisessä on tällöin suuri. On myös havaittu, että tietyt geenit altistavat astmalle ja allergialle ainoastaan tietyssä ympäristössä (urbaaniympäristö) kun taas toisenlaisessa ympäristössä (mikrobirikas maatalousympäristö) ne eivät aiheuta riskiä, ennemminkin suojaavat. Tutkimuksen painopiste onkin yhä enemmän fokuoitusmassa geenien ja ympäristön yhteisvaikutuksiin ja ympäristötekijöissä tapahtuneisiin muutoksiin. Urbanisaation myötä mm. ympäristön mikrobisto – normaalin toleranssin kehittymisen kannalta ilmeisen tärkeä tekijä- on sekä määrien että lajien osalta suuresti köyhtynyt.

Säätelijäverkosto

Hengitysteiden toleranssin kehittämisessä tärkeä osuus näyttäisi olevan säätelijäverkostolla, säätelijä-T –soluilla, dendriittisolulla ja näiden tuottamalla sytokiineilla IL-10 ja TGF-beta. Säätelijäverkostoon voidaan lukea myös elimistön ensilinjan puolustukseen liittyvät, erityisesti makrofaagi- ja dendriittisolujen pinnalla ekspressoituvat ns. Toll like-reseptorit, jotka vastaanottavat elimistöön tulevat mikrobikomponentit. Näistä toleranssin muodostumisen kannalta etenkin TLR2:lla näyttäisi olevan suuri merkitys(Kuva 1).

Mainittuja anti-inflammatorisia (regulatorisia) sytokiineja tuottavat paitsi säätelijä-T-solut ja dendriittisolut, myös monet muut solut kuten makrofaagit, monosyytit, keratinosyytit, B-solut jne.



Kuva 1. Säätelijäverkosto.

Säätelijäverkostoon kuuluvat myös lukuisat stimulatoriset ko-faktorit ja pintareseptorit, joiden tarkempi käsittely ei kuulu tämän raportin aihepiiriin.

Mikä aiheuttaa toleranssin pettämisen atooppiseen astmaan sairastuvilla ihmisillä?

Laajalti kannatusta saanut näkemys on, että kyseessä olisi suurelta osin geneettisten ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta johtuva häiriö T-solutyypin suhteellisissa osuuksissa. Atooppikoilla ja terveillä henkilöillä on havaittu olevan allergeenispesifisiä Th1-, Th2- ja säätelijä-T-soluja, mutta erilaisessa suhteessa; terveillä henkilöillä allergeeni-spesifiset säätelijä-T-solut dominoivat, kun taas atooppikoilla allergeeni-spesifisten Th2 solujen osuus oli suhteellisen suuri. Myös luonnollisten säätelijä-T-solujen toimintakyky voi atooppisissa tiloissa olla heikentynyt. Toleranssin kehittämisessä spesifisen immuno-terapian jälkeen säätelijä-T-solujen on havaittu voimakkaasti lisääntyneen. Säätelijäverkoston indusoitumisen myötä Th2 ja Th1 solujen jakautuminen ja toiminta voimakkaasti heikkenee tai estyy ja lisäksi spesifisten vasta-aineluokkien suhteissa tapahtuu muutoksia; IgG4:n ja IgA:n suhteellinen osuus lisää-

tyy, kun taas vastaavasti IgE:n osuus pienenee. On havaittu, että terveen, tolerantin henkilön immuunivastetta tietyille allergeenille (tutkimuksessa käytettiin pölypunkkiallergeenia) luonnehtivat suhteellisen korkeat spesifiset IgG4- ja IgA -tasot, matalat spesifiset IgG1-tasot ja häviävän pienet (trace) spesifiset IgE-tasot. Spesifisessä immuuniterapiassa allergisilla henkilöillä spesifiset IgG4, IgA ja IgG1 -tasot nousivat huomattavasti ajoittuen IL-10 ja TGF- β tan pitoisuuksien nousuun.

Voidaanko toleranssi korjata jo herkistyneillä ja näin mahdollisesti vähentää atooppisen astman kehittymisen riskiä?

Toistaiseksi pääasiassa eläinkokeista saadut tulokset antavat viitteitä siitä, että allergeenin antaminen tietyissä olosuhteissa sekä lokaalisti hengitysteihin että systeemisesti (p.o. tai s.c.) voi palauttaa toleranssin ja ehkäistä herkistyneellä yksilöllä respiratorisen allergisen sairauden kehittymisen. Jopa astmaa eläinmalleissa kuvaava allergeenin indusoima hengitysteiden inflammaatio on joissakin töissä saatu vähenemään toistuvalla allergeenin antamisella hengitysteihin, vaikkakin hiirimalleista saatuja tuloksia on tulkittava varoen. Allergeenin annoksella ja eksposition kestolla saattaa tässä yhteydessä olla ratkaiseva merkitys. Tuoreet tutkimustulokset sublinguaalisesta immunoterapiasta herkistyneillä lapsilla ovat olleet rohkaisevia ja tukevat eläinmalleista saatua näkemystä: toleranssi saattaa olla mahdollista palauttaa ja astman kehittyminen estää ainakin lapsilla.

Toleranssin parantaminen väestötasolla – preventiiviset toimenpiteet

Toleranssin parantaminen voidaan jakaa kolmeen eri vaiheeseen, primääri-, sekundaari- ja tertiaaripreventioon, eli

- miten lisätä sietokykyä herkistymistä vastaan
- miten estää allergisten sairauksien kehittyminen jo herkistyneessä väestössä, ja
- miten pitää astmaa ja allergisia sairauksia sairastavien oireet mahdollisimman vähäisinä.

Tässä raportissa keskitytään primääripreventioon, eli miten väestön toleranssia voitaisiin parantaa jo ennen kuin merkkejä herkistymisestä on nähtävissä.

WHO:n ja WAO:n (World Allergy Organization) julkaisema suositus vuodelta 2004 käsittelee aihetta kattavasti, vaikkakin uutta dataa on ohjeiston julkaisemisen jälkeen tullut. Suositusten pohjana on evidenssiin perustuva tutkimustieto ja WHO:n luokitus tämän evidenssin laadusta.

Primääripreventio

WHO/WAO:n suositusten mukaan kategoriaan A (tutkimusnäyttö perustuu yhteen tai useampaan randomisoituun, kontrolloituun tutkimukseen) tai B (tutkimusevidenssi vähintään yhdestä kontrolloidusta tai muusta ei-randomisoidusta eksperimentaalista tutkimuksesta) perustuvaa tutkimusnäyttöä on vain seuraavien kolmen toimenpiteen osalta:

- i) ***Tupakoinnin, myös passiivisen tupakoinnin, välttäminen erityisesti raskauden ja lapsen ensimmäisten elinvuosien aikana (B).***
- ii) ***Yksinomaisen rintaruokinnan suosiminen 4-6 kk (B).*** Imettävän äidin ruokavaliola ei näytä olevan merkitystä lapsen allergian kehittymistä ajatellen (A).
- iii) ***Eläinallergeenien välttäminen lapsilla, joilla on sukurasite (B).***

Tutkimustulokset kohdan iii) osalta ovat jonkin verran ristiriitaista, usein tieto viittaa siihen, että altistuminen lemmikkieläimille varhaislapsuudessa *pienentää* atooppisten sairauksien riskiä myöhemmin (myös sukurasitteisilla), edellyttäen että altistus on riittävän voimakasta. Eksposition annoksella näyttäisi siten tässä yhteydessä olevan suuri merkitys.

Sekundaariprevention osalta on viitteitä siitä, että henkilön allerginen nuha lisää hänen riskiään sairastua astmaan.(de Marco ym. 2005). Allergisen nuhan siedätyshoito saattaa täten estää astman kehittymistä (Moller ym. 2002).

Kirjallisuus

Bergmann R, Woodcock A. Whole population or high-risk group? Eur Respir J 1998;12:9S-12S.

Lauener RP, Birchler T, Adamski J et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. Lancet 2002;360:465-6.

Eder W, Klimecki W, Yu L et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. J Allergy Clin Immunol 2004;113:482-88.

Taylor R Richmond P, Upham JW. Toll-like receptor 2 ligands inhibit Th2 responses to mite allergen. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1148-54.

Sutmuller RPM, den Brok MH, Kramer M, et al. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory cells. J Clin Invest 2006;116:485-94.

Tournoy KG, van Hove C, Grooten J, Moerloose K, Brusselle GG, Joos GF. Animal models of allergen-induced tolerance in asthma: are regulatory-1 cells (Tr1) the solution for T-helper-2 cells (Th2) in asthma? Clin Exp Allergy 2006;36:8-20.

Taylor A, Vehagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. Immunology 2006;117:433-442.

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. J Exp Med 2004;199:1567-75.

Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. Lancet 2004;363:608-15.

Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, et al. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4+CD25+ regulatory T cells in birch allergiics during birch pollen season. Clin Exp Allergy 2004;34:1364-72.

Jutel M, Akdis M, Budak F et al. IL-10 and TGFβ cooperate in regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003;33:1205-14.

Pham-Thi N, de Blic J, Scheinmann P. Sublingual immunotherapy in the treatment of children. Allergy 2006;61(suppl 81):7-10.

Johansson SGO, Haahtela T. World Allergy Organization Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma. Int Arch Allergy Immunol 2004;135:83-92.

Frew AJ. Advances in environmental and occupational diseases 2004. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1197-202.

de Marco R, Locatelli F, Cazzoletti L ym. Incidence of asthma and mortality in a cohort of young adults: a 7-year prospective study. Respir Res. 2005 Aug 16;6:95

Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA ym. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol. 2002;109:251-6

5. Siedätyshoito

Erkka Valovirta

Allergian siedätyshoitoa, allergian spesifistä immunoterapiaa, on käytetty IgE-välitteisten allergioiden hoidossa 1900-luvun alusta lähtien. 1960-luvulta lähtien on julkaistu lumekontrolloituja kaksoissokko tutkimuksia siedätyshoidon tehosta ja turvallisuudesta. 1990-luvulta alkaen on julkaisuja myös siedätyshoidon pitkäaikaisesta, eli hoidon lopettamisen jälkeen jatkuneesta tehosta sekä siedätyshoidon mahdollisista ennaltaehkäisevistä vaikutuksista allergista nuhaa sairastavien astman kehittymiseen ja uusien herkkyksien kehittymiseen ihon pistotestillä tai seerumin spesifisillä IgE – vasta-aineilla mitattuna. Siedätyshoidon immunologisten vaikutusmekanismien tunteminen puoltaa hoidon aloittamista jo IgE-välitteisen allergisen sairauden alkuvaiheessa yhdessä potilasohjauksen, oireenmukaisen lääkehoidon ja oireita aiheuttavien allergeenien mahdollisen välttämisen kanssa. Maailman terveysjärjestön siedätyshoitosuosituksessa vuodelta 1998 todetaan, että siedätyshoito vaikuttaa kokonaisvaltaisesti IgE-välitteiseen inflammatioon eri kohde-elimissä.

Suomessa on noudatettu Euroopan allergologian ja kliinisen immunologian tieteellisen järjestön EAACI:n siedätyshoidon hoitosuosituksia vuodelta 1993. Tämä hoitosuositus on päivitetty ja on julkaistu *Allergy*-lehdessä lokakuussa 2006. Sekä subcutaaninen pistossiedätyshoito että sublinguaalinen eli kielenalussiedätyshoito ovat tehokkaita allergisessa nuhassa ja astmassa aikuisilla ja lapsilla. Ampiais- ja mehiläismyrkkyallergiassa siedätyshoidon teho on hyvä.

Suomen Allergologi- ja immunologiyhdistys ry:n asettama työryhmä julkaisi vuonna 2002 Siedätyshoito Käypä hoito – suosituksen. Siedätyshoitoa saa Suomessa noin 7 000 -8000 potilasta vuonna 2006. Siedätyshoito Käypä hoito – suositus kuitenkin arvioi, että maassamme on epidemiologisten tutkimusten mukaan jopa 500 000 henkilöä, joille siedätyshoidosta voisi olla apua. Suurin osa potilaista saa siedätyshoitoa yhdellä allergeenivalmistella, osa kahdella ja muutama peräti kolmella. 65 % on koivu-valmistetta, 29 % timotei-valmistetta ja loput kissaa, koira, hevosta, pujoa sekä ampiaista ja mehiläistä.

Suomessa ei ole tehty siedätyshoidosta kustannusvaikuttavuustutkimuksia, joita on kaiken kaikkiaan tehty vähän maailmalla. Tarve on ilmeinen; varsinkin, kun mietitään siedätyshoidon mahdollisia ennaltaehkäiseviä vaikutuksia niin uusien herkkyksien kehittymiseen kuin astman kehittymiseen. Tanskasta on julkaistu v 2006 kustannusvaikuttavuustutkimus, jonka tulokset olivat varsin myönteiset siedätyshoidon hyväksi.

Siedätyshoitotutkimuksiin on liitetty viime aikoina myös elämänlaadun selvittäminen. Tutkimuksia ei ole monia, mutta elämänlaatu paranee siedätyshoidon edetessä.

Siedätyshoidon teho

Siedätyshoidon teho ja evidenssin vahvuus on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Siedätyshoidon teho

EAACI Standards for Allergen-Specific
 Immunotherapy: Injection immunotherapy
 DBPC Studies 1980-2004, n=69, 14 in children

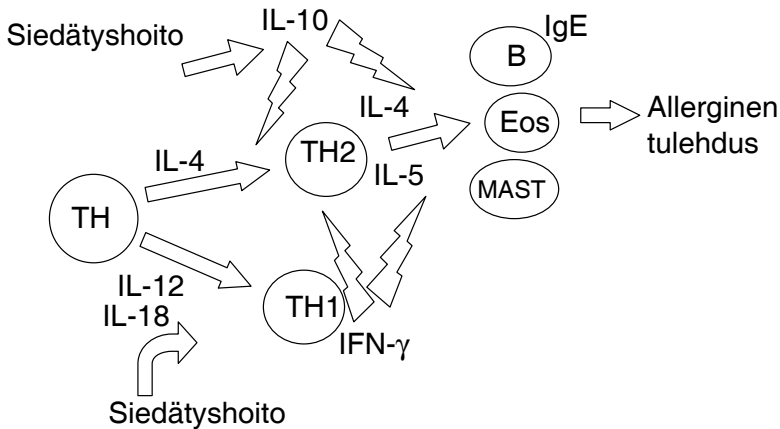
Malling, Valovirta, Bousquet, Durham ja Alvarez Cuesta,
 Allergy Lokakuu 2006

- SIT lisää elämänlaatua **A**
- SIT on tehokasta (allergeenit: koivu, heinät, sypressi, oliivipuu, Parietaria, tuoksukki, kissa, derm.pt., alternaria, cladosporium)
 - Astmassa **A**
 - Allergisessa rinokonjunktiviitissa **A**
 - Ampiais- ja mehiläismyrkkyallergiassa **A**
- Siedätyshoidolla on pitkäaikaista tehoa **A**
- Siedätyshoidolla on ennaltaehkäisevää tehoa (uusien herkkyyksien kehittyminen ja astman kehittyminen) **B**

A= Evidenssi perustuu ≥ 1 randomisoituun kontrolloituun tutkimukseen.

B= Evidenssi perustuu ≥ 1 kontrolloituun tai muuhun ei-randomisoituun eksperimentaaliseen tutkimukseen

Siedätyshoidon vaikutusmekanismit on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Siedätyshoidon vaikutusmekanismit

Siedätyshoito vaikuttaa allergisen tulehduksen käynnistävään auttaja T-lymfosyytien erilaistumiseen ja aktivoitumiseen ja on allergian syynmukaista hoitoa. Allergisen tulehduksen käynnistävää Th2 tyyppisten auttaja T-solujen erilaistumista ja aktivoitumista estävät Th1 tyyppiset auttaja T-solut IFN-gamman välityksellä ja säätelijä- T-solut IL-10:n ja TGF-betan välityksellä. Th2 vastetta estävät lisäksi makrofaagien tuottamat sytokiinit IL-12 ja IL-18. Th2 auttajasolujen toiminnan estyminen johtaa IgE tuotannon vähenemiseen sekä syöttösolujen ja eosinofiilisten solujen kypsymisen ja aktivoitumisen vähenemiseen. Seurauksen on paikallisen allergisen tulehduksen vaimeneminen limakalvoilla.

Potilasvalinta

Siedätyshoito on tarkoitettu hoidoksi IgE-välitteiseen allergiaan, joihin kuuluvat allerginen nuha, allerginen astma ja pistiäismyrkkyallergia. Ruoka-allergia ja atooppinen ihottuma eivät kuulu siedätyshoidon piiriin. Siedätyshoitoa annetaan allergeenin välttämisen ja lääkehoidon lisähoitona. Toistaiseksi siedätyshoidon ulkopuolelle on rajattu alle 5-vuotiaat lapset. Siedätyshoitoa ei pistiäismyrkkysiedätystä lukuun ottamatta juurikaan anneta yli 60-vuotiaille.

Indikaatiot sallivat varsin liberaalin potilasvalinnan. Päätös siedätyshoidon aloittamisesta onkin tehtävä yksilöllisesti yhdessä potilaan kanssa. Hoitopäätökseen vaikuttavat sairauden vaikeusaste, oireita aiheuttavat allergeenit, altistumisen määrä ja kesto, oireenmukaisen lääkityksen tarve ja se millaiseksi potilas oireet ja lääkityksen kokee. Myös hoidon mahdollisista sivuvaikutuksista tulee kertoa potilaalle, joka saatu informaatio myös vaikuttaa potilaan päätökseen hoitoon ryhtymisestä.

Siedätyshoidon vasta-aiheita ovat vaikeat immunologiset sairaudet, vaikea astma (FEV1.0) alle 70 % viitearvosta asianmukaisesta hoidosta huolimatta, beeta-salpaajan käyttö ja huono

hoitomyöntyvyys sekä psyykkiset häiriöt Raskauden aikana on pelkona allerginen yleisreaktio, anafylaksia, joka voi olla sikiölle kohtalokas. Siedätyshoidon teratogeenisestä riskistä ei ole näyttöä. Ei ole suositeltavaa aloittaa hoitoa raskauden aikana tai mikäli raskauden toteutuminen seuraavan kolmen vuoden aikana tiedetään todennäköiseksi. Komplikaatioitta sujuneen siedätyshoidon ylläpitohoitoa voidaan jatkaa potilaan tullessa raskaaksi. Potilasta on kuitenkin informoitava allergisen yleisreaktion aiheuttamasta riskistä sikiölle ja päätös hoidosta on viime kädessä potilaan (indikaatiot-kontraindikaatiot, ks. liite1).

Hoidon toteutus ja sivuvaikutukset, ks. liite 1.

Tulevaisuus

Siedätyshoitoon on kehitteillä sekä annosteluun että rokotteiden kompositioon liittyviä parannuksia. Sublinguaalinen siedätys on erityisesti Keski-Euroopassa vallannut alaa ja jopa 70 % kaikesta siedätyshoidosta esimerkiksi Ranskassa on sublinguaalista. Lähivuodet tulevat näyttämään, millaiseksi pohjoismainen käytäntö sublinguaalisiedätyksessä muodostuu. Sublinguaalinen siedätys vakioiduilla hoitovalmisteilla on käytännössä vapaata sivuvaikutuksista ja hoito voidaan toteuttaa kotona. Tähän liittyy myös ongelmia, sillä kolmen vuoden ympärivuotinen päivittäinen hoito kolmen viikon oireilukauden hoidoksi vaatii komplianssia. Sublinguaaliseen siedätykseen vakioimattomilla valmisteilla liittyy anafylaksian vaara.

Allergyn lokakuun 2006 numerossa julkaistiin Suomessa lehtipuiden siitepölyallergisilla lapsilla tehty tutkimus sublinguaalista siedätyshoitoa käyttäen. Tutkimus on lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus ja tulokset ovat hyvät osoittaen allergiaoireiden määrän ja oireenmukaisen lääkityksen tarpeen tilastollisesti merkittävän vähenemisen aktiiviryhmässä lumen verrattuna.

Kustannusvaikuttavuustutkimuksia tarvitaan Suomessa sekä pistos- että sublinguaalisesta siedätyshoidosta. Siedätyshoidon ennaltaehkäisevästä tehosta tarvitaan lisätutkimuksia. Pohdita herättää myös potilasvalinta ja hoidon varhainen aloittaminen. Keskeinen on myös kysymys, pitääkö siedätyshoito aloittaa, ainakin jossain tapauksissa, jo alle 5 v lapsille. Sublinguaalinen siedätyshoito on alkanut vallata alaa ja mitä todennäköisimmin se on tulevaisuudessa eniten käytetty siedätyshoitohoitomuoto. Tällä hetkellä Suomessa ei ole markkinoilla rekisteröityä allergeenivalmistetta sublinguaaliseen siedätyshoitoon.

Kirjallisuus:

Siedätyshoito: Käypä hoito –suositus: Duodecim, 2002, 118:1302-1309

Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. EAACI Standards for Allergen Specific Immunotherapy. *Allergy* 2006;61(Suppl 82):1-20.

Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S147-336.

Nelson HS. Advances in upper airway disease and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1047-1053.

Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen induced in vitro cytokine expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy* 2006;61:1184-90.

Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006;61:1177-83.

Dahl R, Kapp A, Colombo G ym Efficacy of and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-440.

Wilson DR, Torres LM, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.

Abramson MJ. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Review*. 2003.

6. Allergiaohjelman perusteet

Anne Pietinalho

Astmaohjelmasta on saatu hyvää kokemusta tämänkaltaisen tautiohjelman käyttöönotosta. Sen suuri voima syntyi siitä, että kaikki asiaan liittyvät tahot saatiin mukaan. Allergiaohjelman implementaatiossa tulisi saada aikaiseksi vastaavaa. Allergiaohjelma on kuitenkin astmaohjelmaa huomattavasti laajempi kokonaisuus ja koskee useampia toimijoita. Mikään taho ei yksinään selviä tästä suuresta tehtävästä sen moninaisuuden ja volyymin vuoksi, vaan tarvitaan useita ohjelman käyttöönottoa vastuullisesti hoitavia toimijoita.

Ohjelman jalkauttamisessa tulisi lähteä liikkeelle keskeisille tahoille tiedottamisesta ja edetä sen jälkeen jatkuvasti pieneneviin ja yhä interaktiivisempiin tapahtumakokonaisuuksiin.

Tiedontuottamisesta vastaa ohjelman KTL ja sen asettama asiantuntijatyöryhmä. Käyttöönoton toteuttamiseen tarvitaan em. lisäksi kansalaisyhdistyksiä (Allergia- ja Astmaliiitto ry, Filha ry ja Hengityслиitto Heli ry) yhteistyössä erikoissairaanhoidon asiantuntijoiden kanssa. Asiantuntijatyöryhmä voisi vastata erikoislääkäriyhdistysten, yliopistojen, lääketeollisuuden, Kelan ja vastaavien asiantuntijatahojen informoinnista ja sitouttamisesta.

Yleisötiedotuksesta, päiväkotien ja koulujen informoinnista ja opastamisesta voisi vastata pääosin potilasyhdistykset yhteistyössä asiantuntijoiden kanssa.

Terveystiedotuksen (erikoissairaanhoidon, perusterveydenhuollon ja apteekit) informoinnista ja kouluttamisesta voisi vastata Filha ry, jolle on syntynyt hyvää kokemusta Astmaohjelman implementoinnista.

Astmaohjelman käyttöönotonjärjestämisessä tarvittiin osittain lääketeollisuuden tukea julkisen tuen rajallisuuden vuoksi. Vaikka Allergiaohjelman käyttöön otto pyritään mahdollisimman pitkälle toteuttamaan julkisin varoin (RAY, STM, KTL ja yhdistykset), on lääketeollisuuden tuki tässäkin tapauksessa todennäköisesti välttämätön.

Ohjelman onnistumisen seuranta

Keuhkosairaudet ja allergologia ovat uudessa EU:n 7. puiteohjelmassa painopistealueena. Suomen Allergiaohjelman onnistuminen ensimmäisenä kansallisena allergiaohjelmalla maailmassa olisi kansainvälisesti tärkeää. Myös allergia-alan lääketieteellisen uskottavuuden lisääminen ja toisaalta sekoittavien pseudoallergiaa korostavien viestien minimoiminen sekä näiden tuloksena saavutettava hoidon/toimenpiteiden oikea kohdentaminen ja kustannusten pienentäminen edellyttävät ohjelman onnistumista.

Astmaohjelmasta saatu kokemus osoitti, että ohjelman toteutumisen seurantamittarit tulisivat luoda etukäteen. Suomessa on osaltaan hyvät tilastot, mutta niistä ei yksinään saada riittävästi hyötyä tämän ohjelman seuraamiseen. Niistä asioista, joiden pohjalta ohjelman onnistumista aiotaan seurata, tulisi hankkia tieto jo ohjelmaa laadittaessa ja siis ennen ohjelman käynnistymistä.

Alla taulukoituna mahdollisia seurantamittareita:

Päätetapahtumien ja lääkekäytön seuranta	
Mittari	Tiedon tuottaja/ toteutustapa
Lääkeseuranta	- KELA - Lääkelaitos
Erytistuet, sairaspäivät, eläkkeit	- KELA
Sairaalahoito	- HILMO/ Stakes
Esh:n avohoitokäynnit	- Stakes
Pth:n, kouluterveydenhuollon ja neuvolan avohoitokäynnit: - siedätyshoito, allergiadietit - atooppinen ihottuma - allerginen nuha - astma - eo epäilyt - jne	- Erillisselvityksenä (koska diagnooseja ei vielä kattavasti pth:n avohoitokäynneistä kirjata) esim. 3:lle sh-alueelle, esim. viikon tukkimiehen kirjanpito avovastaanottojen potilaisista, diagnooseista ja hoidoista - KTL:n ja Stakesin selvitys neuvolatyöstä
jne	-

Toteuttamisen seuranta	
Mittari	Tiedon tuottaja/toteutustapa
Opetussisältöjen tarkistaminen: Lääkärikoulutus, erikoislääkärikoulutus, hoitajakoulutus, farmaseuttien ja farmaseuttisen henkilökunnan koulutus	- Erillisselvitykset
Täydennyskoulutuksen järjestäminen allergian parissa työskenteleville keskeisille ammattiryhmille	- Erillisselvitykset
Annettava allergiaohjaus: - potilasyhdistyksissä koko maassa (AL&A ja Heli) - apteekeissa - neuvoloissa	- Erillisselvitykset
AL&A:n ja Helin sekä näiden paikallisten potilasyhdistysten toiminnan selvitys - mitä ja miten järjestettyä toimintaa/apua/neuvontaa aikuisille ja lapsille - miten tunnettuja yhdistykset ovat esh:ssa, pth:ssa, apteekissa, yleisön parissa	Erillisselvitykset: kyselyt - yhdistyksille - esh:lle - pth:lle - apteekkeille - yleisölle
jne	

7. Tiivistelmä

Tutkimukset eri puolilta maailmaa ovat osoittaneet, että mikrobirikas ympäristö varhaislapsuudessa vähentää riskiä sairastua astmaan ja allergiaan myöhemmällä iällä. Ympäristömikrobien ja ihmisen ikaikainen yhteiselo on urbanisaation myötä nyt lähes katkennut. Joka-päiväiseen elämään liittyvillä saprofyteillä on tässä todennäköisesti suuri merkitys.

Astma- ja allergiaprevalenssien kasvu jatkuu yhä monissa maissa. Koska allergeenien välttäminen kokonaan on lähes mahdotonta ja allergia- erityisesti pölypunkki- saneerauksen hyöty on nyt kyseenalaistettu useissa meta-analyyseissä, on jokseenkin ainoa keino ehkäistä atooppisia sairauksia lisätä väestön kykyä sietää ympäristön allergeeneja.

Saprofyttimikrobien aiheuttama jatkuva immuunijärjestelmän stimulaatio niin ihon, hengitysteiden kuin suolistonkin kautta aktivoi säätelijäverkoston (mm. säätelijä-T-solut), joka puolestaan näyttää olevan osallisena toleranssin kehittymisessä ja atooppisiin tiloihin liittyvän inflammaation ja haitallisen Th2-vasteen ehkäisyssä. Toleranssin kehittymisen edellytyksenä on myös jatkuva altistus antigeneille/allergeeneille niin ruoka-aineiden, siite- kuin eläinpölyjenkin osalta. Liiallinen antigeenin välttäminen voi olla haitallista ja voi estää tai heikentää säätelymekanismien kehittymistä.

Tupakoinnin, myös passiivisen tupakoinnin, välttämistä on myös kiistatta osoitettu olevan hyötyä tässä yhteydessä. Imetyksen osalta tulokset ovat olleet ristiriitaisempia, WAO/WHO on kuitenkin päättänyt suositamaan 4-6 kk täysimetystä.

Nykykäsityksen mukaan sietokyvyn heikkenemisen taustalla on geneettisten ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta johtuva häiriö säätelijä-T-solujen ja Th2 solujen suhteellisissa osuuksissa. On havaittu, että allergeenialtistuksen jälkeen atoopikoilla spesifisten Th2 solujen osuus on huomattavan korkea, terveillä taas spesifiset säätelijä-T-solut dominoivat. Säätelijä- T -solujen toimintakyky voi myös atoopikoilla olla heikentynyt.

Toistaiseksi pääasiassa eläinkokeista saadut tulokset antavat viitteitä siitä, että toleranssi on mahdollista korjata antamalla allergeenia tietyissä olosuhteissa sekä lokaalisti että systeemisesti. Myös spesifisestä ja sublinguaalisesta immuuniterapiasta (SIT, SLIT) lapsilla saadut kokemukset tukevat eläinmalleista saatua näkemystä; toleranssi on voitu osalla palauttaa ja astman kehittyminen estää.

Keski-Euroopassa paikoin jo 70 % kaikesta siedätyshoidosta toteutetaan sublinguaalisesti. SLITin käyttöönotto tulee meilläkin pian mahdolliseksi ensimmäisten valmisteiden markkinoille tulon myötä. SLIT on havaittu tehokkaaksi astmassa ja allergisessa nuhassa niin aikuisilla kuin lapsillakin. Kustannustutkimuksia ei vielä ole satavana, mutta suuri etu SLITissä on, että hoito voidaan toteuttaa kotona.

Kansallisen astmaohjelman onnistuminen on rohkaiseva esimerkki siitä, että asioihin on mahdollista puuttua ja vähentää niin kustannuksia kuin sairastavuuttakin. Kansallisen allergiaohjelman käynnistymiselle ajankohta astmaohjelman vanavedessä olisi nyt otollinen. Myös olennaista tietoa toleranssista ja sen kehittymisen mekanismeista on aivan viime vuosina tullut ratkaisevasti lisää.

Liite 1.

Hyönteisyliherkkyys

Matti Hannuksela

1. Ampiaiset, mehiläiset ja kimalaiset

Ampiaiset (*Vespula*), mehiläiset (*Apis mellifera*) ja kimalaiset (*Bombus*) kuuluvat myrkkypistiäisiin, joiden pistin on takaruumiin jatkeena. Kimalainen ei pistä, ellei sen päälle astu tai ellei se vahingossa joudu esimerkiksi vaatteiden alle. Sen takia kimalaisenmyrkkyyreaktiot ja -allergiat ovat hyvin harvinaisia. Kimalaisen, mehiläisen ja ampiaisten myrkkujen välillä ei ole ristiallergiaa.

Jokaiselle tulee kimalaisen, ampiaisen ja mehiläisen pistosta myrkkyyreaktio (särky, 1 - 3 cm:n läpimittainen turvotus ja punoitus). Oireet häviävät vuorokaudessa tai kahdessa. Allergiareaktio on suurempi kuin myrkkyyreaktio. Siihen voi liittyä nokkosihottuma pistoskohdan ympärillä tai ympäri kehon. Anafylaktiset reaktiot ovat myös mahdollisia. Allergisen reaktion voimakkuudesta ei voi päätellä seuraavan pistoksen seurauksia; joka toisella reaktio on lievä, joka toisella laaja.

2. Hyttysset

Suomessa elää noin 40 hyttyslajia, jotka kuuluvat 4 sukuun. Ne ovat *Aedes* (tavalliset hyttysset), *Culex* (lintuhyttysset), *Culiseta* (kirsihyttysset) ja *Anopheles* (horkkahyttysset). Alku- ja keskikesällä meitä pistävät pääasiassa metsähyttynen (*Aedes communis*) ja rämehyttynen (*Aedes punctor*). Horkkahyttysset lentävät loppukesällä.

Hyttysallergiaa on kahdenlaista, nopea IgE-välitteinen ja hidas soluvälitteinen. Allergeeneina toimivat hyttysen syljen proteiinit. Ne poikkeavat eri lajien välillä niin paljon, että ristiallergia on vähäistä. Ihmisten herkkyys hyttysten syljelle vaihtelee suuresti. Noin 10 % väestöstä saa kesän ensimmäisistä pistoista nokkosihottuman pistokohtaan, joskus laajemmallekin. Hidas reaktio ehtii tehdä pistokohtaan seuraavaksi päiväksi punoittavan turvotuksen. Sekä nokkosihottuma että myöhäisreaktio kutiavat voimakkaasti. Myöhäisreaktio kestää päiviä, jopa 1-2 viikkoa. Hyttysten pistoista voi tulla myös papulaista urtikariaa (= strophulus, nokkosjäkälä). Myös rakkulaisia ja erythema multiformen tyyppisiä reaktioita nähdään joskus. Vain viitisen prosenttia suomalaisista ei reagoi hyttysten pistoihin millään tavalla. Kesän mittaan nopeat reaktiot lieventyvät tai jäävät kokonaan pois. Se on merkki luonnollisesta siedätyimisestä.

3. Paarmat

Suomessa elää noin 40 paarmalajia. Niistä yleisimmät ovat sokkopaarmat (*Chrysops*-suku) ja suppupaarmat (*Haematopota*-suku). Allergiset reaktiot paarman puremalle ovat harvinaisia, ja sellaisia voi nähdä lähinnä sokkopaarmasta.

4. Mäkärät ja polttiaiset

Mäkärät (*Simuliidae*) lentävät pääasiassa alkukesällä, polttiaiset (*Ceratopogonides*) loppukesällä. Suomessa on noin 40 lajia mäkäröitä ja 70 lajia polttiaisia. Mäkärän puremasta tulee ärsytysreaktiona pieni verenpurkauma ja 1-2 cm:n läpimittainen punainen, lievästi turvonnut alue sen ympärille. Mäkäräallergia on suuri harvinaisuus. Polttiaisen purema-kohtaa polttee voimakkaasti, mutta jälki on pieni. Polttiainen ei aiheuttane allergisia reaktioita.

5. Hirvikärpänen

Hirvikärpänen on 6-7 mm pitkä litteä täikärpänen, jonka puremasta moni saa nopean tai hitaan allergisen reaktion, joka voi kehittyä viikkoja tai kuukausia kestäväksi pikku kyhmyksi.

Lääkeyliherkkyys

Antti Lauerma

Lääkeallergian reaktiotyyppejä ovat välitön allergia, joka ilmenee nokkosrokkona, angiödeemana ja anafylaksiana, sekä viivästyneen allergian ja immuunireagoinnin tyypit, kuten eksanteema, purpura, erythema fixum ja erythema multiforme sekä sen alalaji Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Vakavin lääkeainereaktio, Lyellin oireyhtymä eli toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ei ole varsinainen allerginen reaktio vaan ihosolujen ohjelmoidun solukuoleman seuraus. Lääkeallergioihin voi liittyä myös veren kuvan, maksan ja munuaisten muutoksia. Iholla voi lisäksi olla paikallishoitolääkkeen aiheuttamaa viivästynyttä allergista kosketuksemaa tai välitöntä allergista kosketusnokkosrokkoa.

Väestötutkimuksissa 8-10 % vastaajista pitää itseään allergisena ainakin yhdelle lääkeaineelle. Todellinen lääkeallergisten määrä on kuitenkin pienempi, mutta tarkkaa lukua on vaikea arvioida

Atooppinen ihottuma

Matti Hannuksela

Yleisyys

Atooppinen ihottuma on muiden atooppisten oireiden lailla harvinainen kehitysmaissa. Iho- tai verikokein todettavat allergiat sekä allerginen nuha ja astma ovat sitä harvinaisempia mitä enemmän elimistö on tekemisissä ympäristön mikrobien kanssa. Sellaista yhteyttä ei ole varmuudella todettu atooppisessa ihottumassa, jossa varhaislapsuuden infektiot lisäävät ihottuman kehittymisen todennäköisyyttä. Äidin atooppinen ihottuma näyttäisi olevan tärkein ihottumaan altistava tekijä. Isän ihoatopialla ei ole samaa merkitystä.

Kehittyneissä maissa atooppista ihottumaa on 10–20 %:lla väestöstä ainakin jossakin elämän vaiheessa. Suomessa tuo määrä on lähellä 20 %:a. Luvun suuruus riippuu lähinnä siitä, mikä katsotaan atooppiseksi ihottumaksi, mikä vain kuivaksi ihoksi.

Potilaan määrittämä kuiva iho voi lääkärin mielestä olla pre-erythroderminen, joka tarkoittaa tulehdusta lähes koko ihossa. Joka toisella ihoatopikolla oireet alkavat maitorupena ensimmäisenä ikävuotena. Osalla ihottuma ilmestyy leikki-, osalla kouluiässä, joillakin vasta aikuisena, jopa yli 50-vuotiaana. Yhdellä neljästä potilaasta ihottuma jatkuu kroonisena tai uusiutuvana läpi elämän.

Kuiva iho

Kuiva iho ei ole rasvaisen ihon vastakohta. Kuivassa ihossa sarveiskerroksen ja muun epidermoksen vesipitoisuus on tavallista pienempi. Vesipitoisuutta ei kuitenkaan mitata suoraan, vaan se arvioidaan mittaamalla ihon sähkönvaraamiskyky, kapasitanssi. Vaikka eri valmistajien kapasitanssimittarit toimivat samalla periaatteella, niiden lukemia ei voi verrata suoraan toisiinsa. Ne mittaavat tavallisesti vain sarveiskerroksen vesipitoisuuden 10–20 mikronin syvyydeltä.

Toisena ihon kuivuuden mittarina käytetään ihon läpi virtaavan ja siitä haihtuvan veden määrää (engl. Transepidermal Water Loss, TEWL). Mittayksikkönä käytetään yleensä g/m²h. Eri valmistajien TEWL-mittarit antavat jonkin verran toisistaan poikkeavia lukuja.

Haihtuvan veden määrä kuvastaa kuitenkin paremmin ihon läpäisyesteen kuntoa kuin ihon kuivuutta.

Keramidit estävät veden haihtumista

Ihon vesipitoisuuteen vaikuttaa ennen kaikkea sarveiskerroksen keramidien määrä. Keramidit ovat pitkäketjuisia rasvoja, joita tunnetaan noin 400 erilaista, ja joita on kaikissa eläimissä ja kasveissa. Ihmisihon keramideja on ainakin seitsemää tyyppiä, mutta eri keramidien merkitystä ei tarkemmin tunneta. Ihon keramidimäärän mittaamiseen ei ole omaa mittalaitetta.

Epidermisen oka- ja jyväissolut tuottavat sarveiskerroksen läpäisyesteeseen tarvittavat keramidit. Niiden lähtöaineena on fosforipitoinen sfingomyeliini. Jyväissoluissa keramidit yhdistyvät kolesteroliin ja vapaisiin rasvahappoihin, yksi molekyyli kutakin. Kun jyväissolu menettää tumansa ja muuttuu sarveissoluksi, se siirtää keramidikompleksit soluvälitilaan, jossa niistä muodostuu kaksoiskalvoja ja lopullinen läpäisyeste syntyy.

Atooppisessa ihossa on tavallista vähemmän keramideja. Atooppisen ihon keramidit ovat kuitenkin samanlaisia kuin normaalissa ihossa ja esimerkiksi psoriaasi-ihossa.

Keramidien vähäisyys voi johtua joko keramidien valmistuksen hitaudesta tai niiden nopeasta hajoamisesta. Jotkin stafylokokkibakteerit tuottavat keramidaasia. Kun ihon bakteerikanta syntyy jo varhaislapsuudessa ja muuttuu hyvin hitaasti sen jälkeen, mahdolliset keramidaasia tuottavat stafylokokit saa pitää harminaan vuosia tai läpi elämän.

Vaikka keramidien määrä yhden käsityksen mukaan kuvaa lähinnä ihon kuivuutta ja läpäisyesteen kuntoa, niiden tärkeämpi merkitys saattaa olla muualla ihon hyvinvoinnissa. Ne osallistuvat ihosolujen uusiutumisprosessiin, ohjattuun solukuolemaan eli apoptoosiin. Auringon ja valohoitolaitteiden ultraviolettisäteily lisää keramidien tuotantoa ja lisää epidermisen kaikkien kerrosten paksuutta. Voiteessa iholle laitettu keramidi pystyy korvaamaan ainakin sarveiskerroksen keramidivajetta, mutta se tuskin vaikuttaa apoptoosiin.

Atooppinen ihottuma eri ikäkausina

Atooppinen ihottuma, maitorupi, alkaa joka toisella jo imeväisiässä. Maitorupi on vanhahtava termi atooppiselle ihottumalle 1 - 2 ensimmäisen ikävuoden aikana. Sitä on kahta päämuotoa, seborrooinen eli taliköhnää muistuttava ja läiskäinen.

Seborrooista maitorupea on nimensä mukaisesti päänahassa, taiteitten pohjissa ja muilla seborrooisilla alueilla. Se alkaa tavallisesti ensimmäisten elinviikkojen aikana, usein päänahan hilseilynä jo synnytyslaitoksella. Kutinan määrä ilmeisesti vaihtelee, sillä toiset vauvat eivät raavi ihottumaansa. Kyseessä saattaa olla ainakin osittain todellinen seborrooinen ihottuma, sillä vauvan talirauhaset toimivat jonkin verran äidin hormonien vaikutuksesta.

Ensimmäiset merkit läiskäisestä maitoruvesta ilmestyvät tavallisesti 2 - 4 kk:n iässä poskiin leukaan tai raajoihin. Ekseemaläiskien koko vaihtelee, ja niitä voi tulla myös vartalolle. Tulehdus on usein niin voimakas, että läiskiin tulee keltaista karstaa ja raapimisen seurauksena verisiä rupia.

Läiskäistä ja seborrooista ihottumaa voi olla samaan aikaan. Kumpikin ekseemamuoto voi laajentua koko kehon ihottumaksi eli erythrodermiaksi. Laajentumisen syynä voi olla runsas baktee-

rikasvusto ihottumassa ja sen seurauksena kehittynyt yliherkkyys bakteereita kohtaan. Bakteeriyliherkkyys selittäisi myös paikallis- ja systeemihoidojen huonon tehon erythrodermiassa.

Seborrooinen atooppinen ihottuma joko häviää kokonaan tai muuttuu tavalliseksi atooppiseksi taiveihottumaksi toisen ikävuoden aikana. Samoin tapahtuu läiskäisessä maitoruvessa-kin, mutta varsinkin pojilla paksukarstainen, erittäin kutiava läiskäinen ihottuma voi jatkua kouluikään saakka.

Leikki- ja kouluikäisen taiveihottuma on oireiltaan useimmiten melko lievää. Kesällä ihottuma häviää kokonaan tai sen oireet helpottuvat. Vain muutamalla prosentilla potilaista kesä pahentaa ihottumaa. Se voi olla merkki voimakkaasta siitepölyallergiasta, yliherkyydestä ultraviolettisäteilylle tai mahdollisesti hikiallergiasta.

Murrosiässä ihottuma joko häviää lopullisesti tai muuttuu oireiltaan aikuisten atooppiseksi ihottumaksi. Sen painopisteet ovat pään ja ylävartalon alueella, etenkin silmien seuduissa ja hartioissa. Tyypillistä ovat kroonisesti tulehtuneet silmäluomet (ks. luomitulehdus). Aikuisatooppikoille on lisäksi tyypillistä taipumus erythrodermiaan, ja joka viides tulee yliherkäksi ultraviolettisäteilylle.

Atooppisen ihottuman erityispiirteitä

Atooppikoilla on lapsena usein oireita tyyppipaikkojen ulkopuolella. Ne voidaan helposti sekoittaa muihin tauteihin. Sellainen on esimerkiksi ihottuma jalkapohjissa. Lumipalioihottuma (*Dermatitis palmaris sicca*) tarkoittaa halkeilevaa ja hilseilevää ihottumaa kämmenissä ja sormien päissä. Kesällä ihottuma usein paranee, ja keskitalvellakin se on rauhallisempi kuin keväisin ja syksyisin. Lumipalioihottuma jatkuu hyvin harvoin murrosiän yli.

Vastaavaa ihottumaa jaloissa sanotaan kumisaapasihottumaksi (*Dermatitis plantaris sicca*). Päkiöissä ja varpaitten alla ihon punoittaa, hilseilee ja halkeilee. Varvasvälit ovat terveet. Kumisaapasihottumaa pidetään usein virheellisesti jalkasilsana. Jalkasilsa on alle 15-vuotiailla harvinainen, ja sitä olisi nimenomaan varvasväleissä.

Tytöillä ja nuorilla naisilla yksi atooppisen ihottuman merkki on krooninen ekseema käsien kämmenpuolilla ja sormissa, pojilla ja nuorilla miehillä käsien selkäpuolilla. Käsi-ihottuman kulku aaltoilee ilman ilmeistä ulkoista syytä.

Ratsupaikkaihottumaksi sanotaan ekseemaa reisien sisä- ja takapinnoilla sekä pakaroissa. Sitä on useammin tytöillä kuin pojilla. Se jatkuu joskus murrosiän yli, ja joskus se alkaa vasta nuorella aikuisiällä.

Kutiava, raavittu ekseemaläiskä niskassa (*Neurodermatitis nuchae*) voi olla ainoa merkki atooppisesta ihottumasta murrosikäisillä tytöillä ja nuorilla naisilla.

Allergian merkitys atooppisessa ihottumassa

Stafylokokkibakteerit voivat pahentaa atooppista ihottumaa voimakkaasti superantigeenien-
sa kautta. Aikuisista ihoatooppikoista suurin osa reagoi ihotesteissa homeisiin ja hiivoihin. Home- ja hiiva-allergian merkitystä ei kuitenkaan tunneta. Leipomotuotteiden hiiva ei pahenna ihottumaa.

Suuri osa ihoatoopikoista reagoi voimakkaasti omaan hieken ihopistokokeessa. Sen on katsottu merkitsevän allergiaa hien valkuaisia tai sen muita aineita kohtaan, jonkinlaista autoimmunitteettia. Ihottumainen voi herkistyä muillekin oman kehonsa aineille.

Ensimmäisen ikävuoden aikana ruoka-allergia on ainoa tai ainakin merkittävä pahentava tekijä noin puolella vaikeaa maitorupea sairastavista. Allergiaa on yhtä paljon seborrooisessa kuin läiskäisessä maitoruvessa. Allergiat kehittyvät usein jo pelkän rintaruokinnan aikana. Vauva herkistyy silloin joko äidinmaidon tai iho- tai hengitystiealtistuksen kautta.

Ilman erikoissairaalan perusteellisia tutkimuksia imettävälle äidille ei tule määrätä ruokavaliota, josta kyseinen allergeeni olisi kokonaan poissa. Pieni jatkuva allergeenialtistus saa todennäköisemmin aikaan toleranssin kuin herkistää lasta lisää.

Siedätyshoito

Erkka Valovirta

Taulukko 1A: Siedätyshoidon indikaatiot

- Potilaan oireet laukaisee pääsääntöisesti altistuminen allergeenille
 - Potilaan oireet aiheutuvat yhdestä tai muutamasta allergeenista
 - Potilas oireilee peräkkäisinä siitepöykausina tai oireilukausi on pitkä
 - Potilaalla on astmaoireita siitepölyaikana
 - Potilaan oireet eivät helpotu antihistamiineilla ja paikallisilla steroideilla
 - Potilas ei halua käyttää pitkäaikaisesti lääkettä
 - Potilaalle tulee lääkähoidosta sivuvaikutuksia
-

Taulukko 2A: Siedätyshoidon kontraindikaatiot

Ehdottomat:

- Vaikea immunologinen sairaus, vakava sydän- ja verenkiertoelinsairaus, syöpä, krooninen infektio
- Vaikea astma; FEV1 < 70 % viitearvosta asian mukaisesta hoidosta huolimatta
- Beta-salpaajien käyttö
- Huono hoitomyöntyvyys ja psyykkiset häiriöt

Suhteelliset:

- Raskaus
 - Atooppinen ihottuma
-

Hoidon toteutus

Siedätyshoidon aloittaa allergologian erikoislääkäri tai allergian siedätyshoitoon perehtynyt lääkäri Käypä hoito – suosituksen mukaan. Jos tavoitteena on lisätä siedätyshoitoja Suomessa, perusterveydenhuollon lääkäreiden koulutus on ensiarvoisessa asemassa, koska he nimenomaan näkevät esim. siitepölykauden aikana runsaasti potilaita, jotka ovat ehdokkaita siedätyshoidolle. Potilastiedottamisella on keskeinen rooli tiedon lisäämisessä siedätyshoidosta.

Siedätyshoito vaatii pitkäaikaista sitoutumista hoitoon, joten potilasohjaus ennen siedätyshoitoa ja sen aikana on olennainen osa hoitoa. Suomessa siedätyshoitopistoksia antavat pääasiassa siedätyshoitoon koulutetut sairaanhoitajat. Allergeeniutteen valmistaja on laatinut annosehdotukset, jotka perustuvat laajaan kliiniseen kokemukseen. Nämä annosehdotukset ovat runkona allergeenin annostelulle, mutta jokaisen potilaan kohdalla haetaan potilaan sietämä allergeeniannos, ns. optimaalinen annos, kuitenkin ylittämättä valmistajan suositamaa suurinta annosta.

Suun kautta annettava siedätyshoito toteutetaan potilaan kotona. Suositus on antaa ensimmäinen annos hoidon aloittavassa yksikössä lääkärin valvonnassa mahdollisten sivuvaikutusten toteamiseksi ja hoitamiseksi.

Hoidon tehoa seurataan kerran vuodessa hoidon aloittaneessa yksikössä. Oireiden määrä ja lääkityksen käyttö ovat tehon arvion mittarit. Oirepäiväkirja ja/tai VAS-arvio on menetelminä. Tulevaisuudessa pyritään löytämään mahdollisia objektiivisia mittareita tehon arvioimiseen. Sivuvaikutusten esiintyminen kartoitetaan myös vuosittaisella käynnillä

Sivuvaikutukset

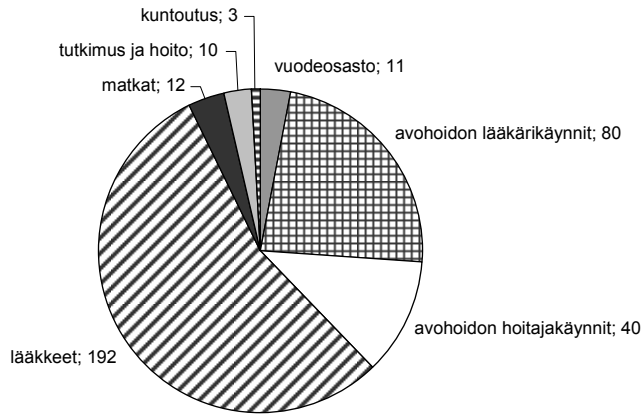
Siedätyshoidon sivuvaikutukset jaotellaan paikallisreaktioihin (pistoskohta) ja yleisreaktioihin. Yleisreaktiot luokitellaan viiteen eri luokkaan WHO:n antamien suositusten mukaan. On suositeltavaa, että luokkien 4 reaktiot ilmoitetaan HUS:n Iho- ja Allergiasairaalan anafylaksiarekisteriin. Yleisreaktion jälkeen hoidon jatkamisesta sovitaan yksilöllisesti potilaan kanssa. Usein yleisreaktion on löydettävissä selvä syy, esimerkiksi annosvirhe. Ongelmallisinta jatkosta päättäminen voi olla tilanteissa, joissa reaktiolle ei ole löytynyt syytä.

Paikallisreaktiot ovat tavallisia ja ne jaotellaan välittömiin reaktioihin ja myöhäisreaktioihin. Paikallisreaktiot tulee mitata ja niiden koko voi vaikuttaa seuraavan allergeeniannoksen suuruuteen. Ohjeita kirjaimellisesti noudatettaessa paikallisreaktio hyvin harvoin vaikuttaa seuraavan annoksen suuruuteen. Paikallisreaktioiden ei ole myöskään voitu todeta mitenkään ennakoivan yleisreaktioita. Harmillisia mutta vaarattomia ovat pistospaikoille syntyvät nodulukset, jotka joskus voivat vaivata pitkiä aikoja hoidon loppumisen jälkeen. Reaktioiden vähentämiseksi käytetään vaihtelevasti antihistamiiniprofylaksiaa. Tähän ei EAACI:lla ole virallista kantaa mutta tutkimustuloksia saataessa ohjeistusta on odotettavissa.

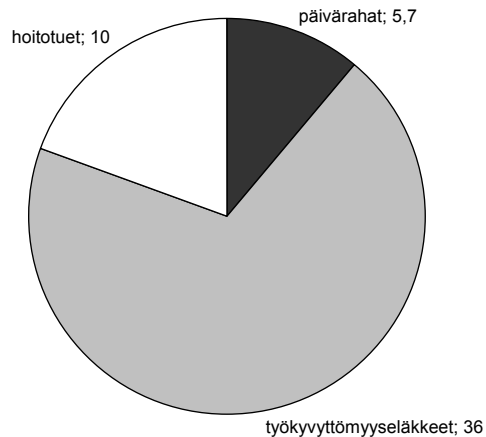
Suun kautta annettava siedätyshoito on eri tutkimuksissa ollut turvallista. Suurimmalla osalla potilaista esiintyy suun limakalvolla lievää kutinaa.

Liite 2.

**Astman ja allergioiden osittain arvioidut
suorat kustannukset vv. 2004–2005
yhteensä 348 milj. euroa**



**Astmaan ja allergioihin liittyvät tulonsiirrot
vuonna 2005, miljoonaa euroa**



vuodeosasto	euroa x milj.	11	päivärahat	euroa x milj.	5,7
avohoidon lääkärikäynnit	80	työkyvytt.	36		
avohoidon hoitajakäynnit	40	eläkkeet	10		
lääkkeet	192	hoitotuet			
matkat	12				
tutkimus ja hoito	10				
kuntoutus	3				