

ALTISTUSKOKEET RUOKA-ALLERGIADIAGNOSTIIKASSA

Veera Kuru (LK)
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
OYS, Lasten ja nuorten klinikka
02/2021
Ohjaaja: Petri Kulmala (Prof, el.)

TIIVISTELMÄ

Kuru, Veera: Altistuskokeet ruoka-allergiadiagnostiikassa
Syventävien opintojen tutkielma: 25 sivua

Ruoka-allergiadiagnostiikan kultaisena standardina on pysynyt vuosikymmenien ajan kaksoissokkoutettu plasebo-kontrolloitu altistuskoe. Kliinisessä käytössä tätä vastaa yleensä avoin altistuskoe. Altistuskokeeseen liittyy kuitenkin allergisen reaktion, pahimmillaan yleistyneen anafylaksian, riski. Uudet toistaiseksi lähinnä tutkimuskäytössä olevat laboratoriotutkimukset voivat mahdollisesti tuoda apua allergiadiagnostiikkaan sekä altistuskokeiden riskinarviointiin.

Tutkielman tavoitteena oli kuvata lasten ruoka-allergiadiagnostiikan perusteita ja tulevaisuuden näkymiä kirjallisuuskatsauksen avulla. Artikkelihaut tehtiin Pubmed-tietokannassa keskittyen viimeisen viiden vuoden aikana tehtyihin katsauksiin, systemaattisiin katsauksiin ja meta-analyysihin. Katsaukseen päätyivät aihealueeltaan otsikon, tiivistelmän ja tekstin perusteella parhaiten soveltuvat artikkelit sekä niiden viittaamia alkuperäisjulkaisuja.

Ruoka-allergiadiagnostiikka pohjautuu tarkkaan oireanamneesiin, mahdollisesti sitä tukeviin ruoka-allergeenikohtaisten immunoglobuliini E (IgE) -vasta-aineiden mittaamiseen seerumista, ihopistokokeisiin ja lopulta altistuskokeeseen, jossa ruoka-aineelle altistetaan asteittain suun kautta joko valvotuissa sairaala- tai poliklinikkaolosuhteissa tai ohjeistettuna kotialtistuksessa. Altistuskoe on tällä hetkellä ainoa diagnoosimenetelmä, joka osoittaa luotettavasti kliinisen allergian tai vaihtoehtoisesti ruoka-aineen sietokyvyn eli oraalisen toleranssin. Spesifeillä IgE-mittauksilla ja komponenttitutkimuksilla voidaan päätyä diagnoosiin silloin, kun anamneesi tukee välitöntä eli IgE-välitteistä allergiamekanismia.

Tulevaisuudessa mahdollisesti basofiiliaktivaatio- ja epitooppitutkimukset voivat tukea nykyisin kliinisessä käytössä olevia laboratoriotutkimuksia ja jopa vähentää altistuskokeiden tarvetta. Kuitenkin lisää tutkimustietoa sekä laajoja kliinisiä tutkimuksia aiheesta tarvitaan.

Avainsanat: ruoka-allergia, ruoka-allergeeni, IgE, ihopistokoe, välttämis-altistuskoe

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
2. RUOKA-ALLERGIAN AIHEUTTAJAT JA EPIDEMIOLOGIA	5
3. RUOKA-ALLERGIAN PATOGENEESI	6
4. RUOKA-ALLERGIAN KLIINISET ILMENTYMÄT	8
5. MENETELMÄT – KIRJALLISUUSHAUN TOTEUTUS	11
6. TULOKSET	12
6.1. Yleiset havainnot ruoka-allergian diagnostiikasta	12
6.2. Välttämis-altistuskoe	13
6.2.1. Valmistautuminen.....	13
6.2.2. Vasta-aiheet ja riskit	14
6.2.3. Altistuskokeen tulkinta ja toteutus	15
6.2.4. Kotialtistus	15
6.2.5. Valvotut altistuskokeet	16
6.3. IgE- ja ihopistokokeet.....	17
6.4. Komponenttidiagnostiikka.....	18
6.5. Diagnostiikan tulevaisuutta.....	18
6.5.1. Basofiiliaktivaatio.....	18
6.5.2. Eptooppitutkimus	19
7. POHDINTA.....	20
8. LÄHDELUETTELO.....	21

1. JOHDANTO

Ruoka-allergia on tietyn ruoka-allergeenin, yleensä proteiinin, toistuvasti aiheuttama immunologinen haittavaikutus. Immuunivaste voi muodostua immunoglobuliini E (IgE)-välitteisesti, ei-IgE-välitteisesti (soluvälitteisesti) tai niiden yhdistelmänä. Ruoka-allergioiksi ei lasketa muita ruoan aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka tapahtuvat esimerkiksi metabolisin (kuten laktoosi-intoleranssi), farmakologisin (kuten kofeiinin haittavaikutukset) tai toksisin mekanismein. (Boyce ym. 2010, Sicherer & Sampson 2010, Muraro ym. 2014)

Ruoka-allergiadiagnostiikan kultaisena standardina on pidetty valvottua kaksoissokkoutettua plasebo-kontrolloitua oraalista välttämis-altistuskoea aina sen ensimmäisestä kliinisestä käyttöönotosta vuodesta 1976 lähtien (May 1976). Kyseisen altistuskokeen diagnostinen negatiivinen ja positiivinen ennustearvo ylittävät tutkimuksissa 95% (Sampson 2001). Sen avulla voidaan diagnosoida sekä IgE- että ei-IgE-välitteisiä ruoka-allergioita. Tämä diagnoosimuoto on kuitenkin vähemmän kliinisessä käytössä sen haastavan toteutuksen ja tulkinnan sekä kokonaiskustannusten takia. Suomessa kaksoissokkoutettua altistusta suositellaan käytettävän ensisijaisesti viivästynein oirein ilmenevän ei-IgE-välitteisen allergian diagnostiikassa (Ruoka-allergia (lapset): Käypä hoito-suositus, 2019). Käytännön kliinisessä työssä allergiadiagnostiikka perustuu yleensä avoimeen altistuskokeeseen, jolloin sekä tutkija että tutkittava tietävät, mille tutkittava altistetaan, sillä ruoka tarjoillaan sen luonnollisessa muodossa (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Näiden väliltä on vielä osittain sokkoutettu (single-blind) altistuskoe, jossa tutkittava ei tiedä, mille ruoka-aineelle häntä altistetaan. Altistuskokeiden nurjana puolena säilyy mahdollisen allergisen reaktion aiheuttama terveydellinen ja henkinen taakka potilaalle ja hänen perheelleen.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa kuvataan ruoka-allergioiden epidemiologiaa, patogeneesiä ja kliinisiä ilmentymiä, sekä selvitetään lasten ruoka-allergiadiagnostiikan käytänteitä. Erityinen fokus on altistuskokeiden merkityksessä ruoka-allergiadiagnostiikassa nyt ja tulevaisuudessa. Katsaus ei käsittele ruoka-allergian ehkäisyä, hoitoa tai ruoka-allergioiden vaikutusta elämänlaatuun.

2. RUOKA-ALLERGIAN AIHEUTTAJAT JA EPIDEMIOLOGIA

Suurimman osan ruoan aiheuttamista allergisista reaktioista on raportoitu aiheuttavan kahdeksan ruoka-aineryhmää: lehmänmaito, kananmuna, vehnä, soija, maapähkinä, muut pähkinät, sekä kalat ja äyriäiset (Nwaru ym. 2014). Yleisimpiä alle 5-vuotiaiden lasten ruoka-allergeenejä ovat maailmanlaajuisesti lehmänmaito, kananmuna, maapähkinä ja merenelävät (Prescott ym. 2013). Nämä ruoka-aineet ovat muiden pähkinöiden rinnalla yleisesti raportoituja ruoka-allergeeneja myös vanhemmilla lapsilla. Ruoka-allergioista osa todetaan väistyvän lapsen kasvaessa. Tutkimustieto eri allergioiden ennusteesta kuitenkin vaihtelee. Monikeskus-kohorttitutkimuksessa Yhdysvalloissa maito- ja kananmuna-allergian todettiin väistyvän noin puolella tapauksista kuuteen ikävuoteen mennessä (Wood ym. 2013, Sicherer ym. 2014). Euroopassa EuroPrevall-syntymäkohortista valituilla maitoallergiaepäillyillä teetettiin IgE-herkistymistutkimukset sekä sokkoutetut plasebo-kontrolloidut altistuskokeet yhden ja kahden vuoden iässä (Schoemaker ym. 2015). Tutkittavista kaksi kolmasosa saavutti toiseen ikävuoteen mennessä toleranssin, 57% IgE-positiivisista ja 100% IgE-negatiivisista. Peters ym. (2015) tutkivat yksivuotiaiden altistuskokein varmistetun maapähkinäallergian väistymistä ensimmäisen neljän ikävuoden aikana ja totesivat allergian väistyvän 22 prosentilla potilaista 4-vuotiaana toistetuissa altistuskokeissa.

Ruoka-allergioiden esiintyvyyssiedot maailmanlaajuisesti sekä Euroopan sisällä vaihtelevat runsaasti eikä ole selvää yhtenevää näyttöä siitä, että niiden esiintyvyys globaalisti olisi viime aikoina enää lisääntynyt (Nwaru ym. 2014). Esiintyvyystudkimusten tuloksiin vaikuttavat alueittain vaihtelevat allergian määritelmät, diagnoosi- ja tutkimusmenetelmät sekä tutkimuksiin valikoituneet ihmisryhmät ja allergeenit. Nwaru ym. (2014) tekemän systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin mukaan Euroopassa yleisimpien ruoka-allergioiden esiintyvyys oli korkeintaan 6% (lehmänmaito) oman ilmoituksen mukaan elämän aikana (lifetime prevalence), ruoka-altistuskokein määritellysti taas korkeintaan 0,6% (lehmänmaito). Tutkimuksessa havaittiin jopa 15-kertainen ero oman ilmoituksen perusteella tilastoitujen ja altistuskokein todennettujen ilmaantuvuuksien välillä. Useassa muussakin systemaattisessa esiintyvyyssatsauksessa ja meta-analyysissä on tullut esiin, että oman ilmoituksen perusteella tehdyt esiintyvyystudkimukset tuottavat suurempia esiintyvyysslukuja kuin kliinisiä diagnoosimenetelmiä käyttävät. (Rona ym. 2007, Chafen ym. 2010)

Maailman allergiajärjestön (World Allergy Organisation) vuonna 2012 teettämässä tutkimuksessa, jossa oli mukana 89 jäsenvaltiota, vain yhdeksällä maalla oli ruoka-allergiadataa, joka perustui altistuskokeisiin (Prescott ym. 2013). Yli puolella valtioista ei ollut mitään tietoa ruoka-allergioiden esiintyvyydestä. Lopuilla 23 maalla, mukaan lukien Suomella, esiintyvyydet perustuivat lähinnä vanhempien raportointiin asetetusta diagnoosista tai allergiaoireista. Euroopassa esiintyvyydet puutteeseen vastaamaan käynnistettiin yhdeksän eurooppalaista maata kattava EuroPrevall-syntymäkohorttitutkimus, jota on laajennettu koskemaan myös Kiinaa, Venäjää ja Intiaa (Wong ym. 2010, McBride ym. 2012). Tutkimuksessa allergiadiagnoosit on asetettu yhteisten standardien perusteella, mukaan lukien kaksoissokkoutettu plasebo-kontrolloitu altistuskoe sekä IgE- ja ihopistokokeet, jolloin pyrkimyksenä on saada aiempaa luotettavampia esiintyvyydelukuja. Lisäksi tutkimuksen avulla pyritään kartoittamaan ruoka-allergioiden riskitekijöitä, niiden aiheuttamia kustannuksia sekä vaikutuksia elämänlaatuun.

3. RUOKA-ALLERGIAN PATOGENEESI

Allerginen reaktio tiettyyn ruoka-aineeseen syntyy, kun immunologinen ja kliininen toleranssi eli oraalinen toleranssi tiettyä ruoka-ainetta kohtaan ei muodostu tai se menetetään, ja syntyy haitallinen immuunivaste tietyn ruoka-allergeenin aktivoimana. Ruoka-allergeeneina toimivat yleensä ruoan proteiinikomponentit, joilla on usein kullekin ominaiset immuunivasteet ja kliiniset oireet. (Sicherer & Sampson 2018, Waserman ym. 2018)

Normaalisti vaarattomat proteiinantigeenit kulkevat ruoansulatuskanavassa ilman immunologista vastetta denaturoituen, hajoten ja lopulta imeytyen (Chinthrajah ym. 2016). Osa proteiineista selviävät eheinä tästä prosessista ja läpäisevät epiteelikerroksen eri mekanismien avulla. GI-kanavan dendriittisolut (CD103+) kuljettavat ja esittelevät antigeenejä naiiveille T-soluille paikallisissa imusolmukkeissa. On myös mahdollista, että itse epiteelisolut esittelevät antigeenejä T-soluille. Iholla vastaavasti antigeenejä esittelevät dermaaliset dendriittisolut ja Langerhansin solut (Tordesillas ym. 2017). Antigeeniesittelyn seurauksena muodostuu säätelijä-T-soluja (Treg), jotka ovat merkittävässä roolissa

normaalissa immuunitoleranssissa eli haitallisen immuunivasteen estämisessä elimistön altistuessa uudelleen kyseiselle ruoka-antigeenille.

Allerginen herkistyminen tietyille ruoka-antigeenille tapahtuu, kun säätelijä-T-solujen sijaan naiivit T-solut erilaistuvat auttaja T2-soluiksi (Th2), jotka puolestaan stimuloivat interleukiinivälitteisesti B-soluja luokanvaihdon kautta tuottamaan ruoka-antigeenispesifejä IgE-vasta-aineita (Tordesillas ym. 2017). IgE-vasta-aineet sitoutuvat syöttösolujen ja basofiilien pintaan FcεRI-reseptoreihin. Seuraavan kerran, kun kliinisesti allerginen potilas altistuu vastaavalle ruoka-aineelle, allergeeni ristsitoutuu sille spesifiin FcεRI-reseptorissa kiinni olevaan IgE-vasta-aineeseen. Tällöin syöttösolut ja basofiilit degranuloituvat vapauttaen tulehdusvälittäjäaineita, kuten histamiinia, proteaaseja, prostaglandiineja, leukotrieenejä, kemokiinejä ja sytokiinejä, jotka aiheuttavat tulehdusreaktion, joka ilmenee allergiaoireina. (Chinthrajah ym. 2016, Boyce ym. 2010, Roberts ym. 2016)

Allergeeneille herkistyminen voi tapahtua ruoansulatuskanavan ja ihon lisäksi myös hengitysteiden kautta, kuten siitepölyallergiaan liittyvässä ruoka-allergiassa eli ristiallergiassa (Fernández-Rivas ym. 2006). Siinä hengitysteiden herkistyessä siitepölylle herkistyminen tapahtuu myös samalla molekyyilirakenteeltaan samankaltaiselle ruoka-allergeenille, jolloin oraalinen toleranssi väistetään. Esimerkiksi koivuallergisella herkistyminen Bet v 1-komponentille voi herkistää omenan Mal d 1-komponentille, jolloin kliinisesti manifestoituessaan kypsentämättömän omenan syöminen aiheuttaa tyypillisesti lieviä paikallisia allergiaoireita, kuten suun ja nielun kutinaa ja muita limakalvo-oireita.

Immunologinen vaste ruoka-aineelle voi tapahtua myös ilman IgE-välitteistä herkistymistä. Tällöin puhutaan ei-IgE-välitteisistä tai soluvälitteisistä allergioista (Sicherer & Sampson 2018). Kolmannessa tunnetussa allergiamuodossa immunologinen vaste on yhdistelmä edellisiä, eli ne voivat sisältää sekä IgE-välitteisiä että ei-IgE-välitteisiä allergiamekanismeja. Ei-IgE-välitteisten reaktioiden tarkempaa patogeneesiä ei vielä kunnolla tunneta (Nowak-Węgrzyn ym. 2015). Parhaiten on kuvattu CD8-säätelijä-T-solujen osallisuus ruokaproteiinin aiheuttamassa enteropatiassa.

Lin ym. (2002) tutkivat 14 suolisto-oireisen, sokkoutetun plasebo-kontrolloidun altistuskokeen avulla ruoka-allergiadiagnosoidun aikuispotilaan (11 ei-IgE-herkistynyttä) sekä 14 terveen verrokin duodenumin kudoksenäytteitä ja totesivat oireilevilla potilailla

terveitä verrokkeja merkittävästi enemmän T-solujen ja eosinofiilien infiltraatteja sekä paikallisia solunsisäisiä IgE-vasta-aineita. Solunsisäisten IgE-vasta-aineiden johdosta onkin ajateltu, että mahdollisten allergeenispesifien IgE-vasta-aineiden paikallinen tuotanto voisi selittää allergiaoireita ilman seerumin IgE-pitoisuuksia. Biopsiatutkimusten perusteella yhteistä monille ei-IgE-välitteisille suolisto-oireisille allergioille on paikallinen eosinofiilinen tulehdus (Caubet ym. 2017). Kuitenkin lisää tutkimustietoa diagnostiikan helpottamiseksi tarvitaan.

4. RUOKA-ALLERGIAN KLIINISET ILMENTYMÄT

Ruoka-aineen aiheuttama allerginen reaktio voi ilmetä iho-, ruoansulatuskanava-, hengitystie- tai verenkierto-oireina potilaan altistuessa ruoka-allergeenille joko syömällä, hengittämällä tai ihon läpi. Ruoka-allergiaoireet voidaan jakaa karkeasti niiden immunologisen mekanismin mukaan IgE-välitteisiksi, ei-IgE-välitteiseksi ja niiden yhdistelmiksi (Taulukko 1). (Muraro ym. 2014)

IgE-välitteisessä allergisessa reaktiossa oireet voivat ilmetä ruoka-allergeenille altistumisen jälkeen minuuteissa tai viivettä voi olla useita tunteja. Tyypillisesti välittömästi ruoka-altistuksen jälkeen ilmenevät oireet ovat IgE-välitteisiä. Paljon kuvattuja IgE-välitteisiä allergiaoireita ovat muun muassa anafylaktinen shokki, akuutti urtikaria ja akuutti oksentaminen ruoka-allergeenille altistumisen jälkeen. (Sicherer & Sampson 2010, Sampson ym. 2014)

Ei-IgE-välitteiset allergiareaktiot paikantuvat pääosin ruoansulatuskanavaan, ovat oireiltaan subakuutteja ja/tai kroonisia ja vaihtelevat hyvänlaatuisesta proktiitista aina lapsen kasvua hidastavaan ja voimakkaita GI-kanavaoireita aiheuttaviin enterokoliittiin ja enteropatiaan (Caubet ym. 2017). Allergiareaktioihin, joihin voidaan joskus liittää IgE-välitteisiä reaktioita (kolmas allergiamekanismi), lasketaan atooppinen ihottuma ja eosinofiiliset ruoansulatuskanavan häiriöt (Sicherer & Sampson 2010). Taulukossa 1 on esitetty immunologisen mekanismin mukaan jaoteltuna ruoka-allergian kliiniset ilmentymät.

Taulukko 1. Ruoka-allergioiden kliininen ilmentymä

Immunopatologia	Sairaus	Kliininen kuva	Ikäryhmä	Ruoka-allergeeni	Ennuste
IgE-välitteinen	Siitepölyallergiaan liittyvä ruoka-allergia	Kutina, lievä suuontelon turvotus, harvinaisena muotona jopa anafylaksia	Aikuiset >lapset	Kypsentämätön hedelmä/vihannes	Voi olla pysyvä ja voi vaihdella vuodenajan mukaan
	Urtikaria/Angioödeema	Allergeenille altistuminen syömällä tai ihon läpi, yleensä akuutti reaktio	Lapset>aikuiset	Yleisimmät ruoka-allergeenit	Ruoan mukaan vaihtelee
	Allerginen nuha/konjunktiviitti/astma	Yleensä muiden allergiaoireiden rinnalla, voi aiheutua hengittämällä ruokaproteiiniaerosoleja	Lapset>aikuiset, lukuun ottamatta ammattitaudit	Yleisimmät ruoka-allergeenit, ammattitaupeissa esim. vehnä, kananmuna	Ruoan mukaan vaihtelee
	Ruoansulatuskanavan oireet	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli	Kaikenikäiset	Monet ruoka-aineet	Ruoan mukaan vaihtelee
	Anafylaksia	Nopea, etenevä monielinrektio, voi edetä verenkiertohäiriöön	Kaikenikäiset	Yleisimmin maapähkinä, muut pähkinät, merenelävät, maito ja kananmuna	Ruoan mukaan vaihtelee
	Ruoasta riippuvainen, liikunnan aiheuttama anafylaksia	Ruoka-altistus aiheuttaa anafylaksian, mikäli syömistä seuraa liikuntasuoritus	Myöhäinen lapsuus/aikuisikä	Vehnä, merenelävät, selleri eniten raportoituja	Pidetään pysyvänä

Immunopatologia	Sairaus	Kliininen kuva	Ikäryhmä	Ruoka-allergeeni	Ennuste
IgE-välitteinen + ei-IgE-välitteinen/ soluvälitteinen	Atooppinen ihottuma	Liittyy ruokaan 30-40% lapsista, joilla kohtalaista/vaikeaa ihottumaa	Pikkulapset>lapset >aikuiset	Eryteisesti maito ja kananmuna	Yleensä paranee
	Eosinofiiliset ruoansulatuskanavan häiriöt	Oireet riippuvat tulehduksen asteesta ja sijainnista ruoansulatuskanavassa	Kaikenikäiset	Monet ruoka-aineet	Todennäköi- sesti pysyvä
Ei-IgE-välitteinen/ soluvälitteinen	Ruokaproteiinien aiheuttama proktiitti/proktokoliitti	Limaiset, veriset ulosteet	Pikkulapset	Imetyksen välityksellä, vehnä, kananmuna, lehmän maito, soija	Yleensä paranee
	Ruokaproteiinien aiheuttama enterokoliittioireyhtymä	Pitkittynyt altistus: oksentelu, ripuli, kasvun hidastuminen, letargia	Pikkulapset	Lehmän maito, soija, riisi, kaura, kananmuna	Yleensä paranee
	Ruokaproteiinin aiheuttama enteropatia	Altistuminen vältön jälkeen: oksentelu, ripuli, hypotensio pari tuntia syömisen jälkeen	Ripuli, oksentelu, kasvun hidastuminen	Pikkulapset	Vehnä, kananmuna, lehmän maito, soija

Taulukko muokattu (Sicherer & Sampson 2010, Nowak-Węgrzyn ym. 2015)

5. MENETELMÄT – KIRJALLISUUSHAUN TOTEUTUS

Tutkielma toteutettiin kirjallisuuskatsauksena, jota varten tehtiin Pubmed-haku 29.9.2020 sanoilla (oral food challenge) AND (child* or infant* or pediatric*). Tällä pyrittiin löytämään artikkeleita, jotka käsittelevät lasten ruoka-allergioita nimenomaan altistuskoediagnostiikan näkökulmasta. Hakua rajattiin viimeisen viiden vuoden aikana julkaistuihin katsauksiin, systemaattisiin katsauksiin ja meta-analyyseihin, jolloin hakutuloksena tuli 128 artikkelia. Lisäksi hakua rajoitti Oulun yliopiston luku oikeudet sekä artikkelien kieli, joksi valikoitui englanti.

Haku toistettiin tammikuussa 2021, jolloin tuloksia tuli yhteensä 130, joista 124 englanninkielistä. Hausta sulkeutui pois otsikon ja abstraktin perusteella ne artikkelit, jotka käsittelevät ruoka-allergioiden hoitoa kuten immunoterapiaa tai ennaltaehkäisyä, sekä ruoka-allergian vaikutusta elämänlaatuun. Lisäksi artikkelit, jotka käsittelevät pelkästään ei-IgE-välitteistä FPIES-oireyhtymää (ruokaproteiinien aiheuttama enterokoliittioireyhtymä), on jätetty katsauksen ulkopuolelle. Artikkelit, joilla ei ollut Oulun yliopiston lisensoimaa luku oikeutta tai jotka eivät löytyneet Google Scholarin kautta, jäivät myös katsauksen ulkopuolelle.

Tammikuussa 2021 tehtiin lisäksi toinen haku sanoin (food allergy) and diagnos* and (oral food challenge), jolloin saatiin edellä kuvatuilla rajauksilla tuloksia yhteensä 87, joista valikoitui 5 uutta artikkelia edellisen haun päälle. Abstraktien perusteella jäljelle jäi näistä hauista yhteensä 43 artikkelia, joista karsiutui pois tarkemman tarkistelun perusteella artikkelit, jotka käsittelevät hiirikokeita, muita allergioita kuin ruoka-allergioita sekä toiminnallisia vatsaoireita.

Hakua laajennettiin myöhemmin vielä yhdessä kirjaston informaattikon kanssa MeSH-termeihin painotetulla haulla ”food hypersensitivity/diagnosis”. Haussa käytettiin samoja hakusuodattimia, kuin edellisissä hauissa, eli meta-analyysit, katsaukset ja systemaattiset katsaukset viimeisen viiden vuoden ajalta englannin kielellä käsitellen lapsia syntymästä 18 ikävuoteen, jolloin tuloksia tuli yhteensä 56, joista abstraktin ja luku oikeuden perusteella sekä edellisten hakujen artikkelit poissulkien saatiin yhteensä 15 uutta artikkelia tekstiarviointiin. Myös tällä hakukerralla katsauksen ulkopuolelle jätettiin artikkelit, jotka

käsittelivät hausta poiketen esimerkiksi ruoka-allergian ennaltaehkäisyä tai hoitoa sekä aihealueeltaan suppeampia artikkeleita, kuten suolioireisia ei-IgE-välitteisiä immunologia oireyhtymiä.

Yksi tarkentava haku tehtiin vielä liittyen altistuskokeiden kuolemanriskiin sanoin ”oral food challenge” and (death or mortality). Haun yhdeksästä tuloksesta otsikon ja abstraktin perusteella valikoitui tutkielmaan yksi katsaus ja sen viittaama lähde. Lisäksi 2019 julkaistua lasten ruoka-allergioiden Käypä Hoito -suositusta on lainattu altistuskokeen osalta asiayhteyksissä, joissa kansainväliset suositukset poikkeavat kansallisista.

Kirjallisuuskatsaus pohjautuu tiedonhaun perusteella aiheeltaan soveltuviin artikkeleihin ja niiden alkuperäislähteisiin.

6. TULOKSET

6.1. Yleiset havainnot ruoka-allergian diagnostiikasta

Kirjallisuuden perusteella oireanamneesi on ruoka-allergiadiagnostiikan perusta, jonka avulla voidaan arvioida allergian todennäköisyyttä, oireiden aiheuttajaa ja mahdollista IgE- tai ei-IgE-välitteistä mekanismia (Muraro ym. 2014). Tämä luo kliinikolle haasteen, sillä ruoka-allergiaoireita on suuri kirjo, ja niiden lisäksi tulee huomioida ruoan aiheuttamien ei-immunologisten haittavaikutusten mahdollisuus. Esimerkiksi maitoaltistuksen jälkeen ilmenevät vatsaoireet voivat aiheutua joko elimistön immuunivasteesta maitoproteiinille tai laktoosi-intoleranssista, jolloin elimistö ei pysty pilkkomaan laktoosia. Tarkan oire- ja ruokavalioanamneesin jälkeen kliinisessä statuksessa tulee kiinnittää huomiota potilaan ravitsemustilaan ja kasvuun.

Diagnostiikassa ensilinjan tutkimuksina käytetään usein ihopistokokeita ja allergeenispesifisten IgE-vasta-aineiden mittausta seerumista, vaikka näiden tiedetään antavan paljon vääriä positiivisia tuloksia, sillä ne kuvastavat aiemmin kuvattua allergista herkistymistä eivätkä kliinistä allergiaa (Muraro ym. 2014). Välttämis-altistuskokeella taas voidaan todentaa kliininen toleranssi tai allergia. Viivästyneiden ei-IgE-välitteisten suolistooireisten ruoka-allergioiden tarkkaan diagnoosiin pääsemiseksi on joskus saatava kudosnäyte. Esimerkiksi ruokaproteiinin aiheuttaman enteropatian diagnoosi perustuu sen

spesifiin histologiseen kuvaan (Nowak-Węgrzyn ym. 2015). Tutkimuksia, joita ei suositella käytettävän rutiinisti ruoka-allergiadiagnostiikassa, ovat intradermaaliset testit, seerumin kokonais-IgE-mittaukset, epikutaanitestit, sekä suuri joukko ei-standardoituja tai ei tieteellisesti todennettuja testejä, kuten allergeenispesifien IgG4-vasta-aineiden mittaukset ja kinesiologia. (Muraro ym. 2014, Sicherer & Sampson 2018)

Komponenttidiagnostiikkaa pidetään lupaavana uutena diagnostiikkaa tarkentavana apuvälineenä ja se onkin jo laajalti kliinisessä käytössä. Siinä mitataan seerumin IgE-vasta-aineita kunkin ruoka-aineen spesifisille proteiinikomponenteille. Tällä pyritään saavuttamaan tarkempia allergiadiagnoseja, kuten ristiallergioiden erottaminen primääreistä allergioista, jotta IgE-testauksen tarkkuus saataisiin paremmaksi ja voitaisiin luopua turhista välttödieeteistä. Muita tulevaisuudessa diagnostiikkaa mahdollisesti parantavia menetelmiä ovat basofiiliaktivaatio- ja epitooppitutkimukset. (Sicherer & Sampson 2018, Muraro ym. 2014)

6.2. Välttämisen-altistuskoe

Välttämisen-altistuskokeella pyritään selvittämään, aiheuttaako epäilty ruoka-aine allergisen reaktion (Nowak-Węgrzyn ym. 2009). Sitä voidaan käyttää joko diagnoosiin pääsemiseksi tai mahdollisen sietokyvyn kehittymisen selvittelyyn allergian seurannassa. Tietyn ruoka-aineen valinta altistuskokeeseen riippuu muun muassa potilaan allergiaoireista, iästä, mahdollisista allergiatutkimustuloksista (ihopistokokeet, IgE-vasta-aineet), vältössä olevan ruoan ravintoarvosta ja kulttuurisesta merkityksestä. Altistuskokeella voidaan tehdä sekä IgE- että ei-IgE-välitteistä allergiadiagnostiikkaa.

6.2.1. Valmistautuminen

Ennen altistuskoea potilaan tulee välttää 1-2 viikon ajan allergiaepäilyn kohteena olevaa ruoka-ainetta ja saavuttaa atooppisen sairautensa suhteen stabiili vaihe (Ruoka-allergia (lapset): Käypä hoito -suositus 2019, Sampson ym. 2012). Joidenkin tutkimusten mukaan pidennetty välttö saattaa IgE-positiivisilla henkilöillä lisätä vakavampien allergiaoireiden mahdollisuutta uudelleenaltistuksen yhteydessä ainakin atooppista ihottumaa sairastavilla (Flinterman ym. 2006).

Lääkitykset, jotka voivat vaikuttaa sekä altistuskokeen tulkintaan että mahdollisesti tarvittavaan hoitoon, tulee mahdollisuuksien mukaan tauottaa (Sampson ym. 2012). Antihistamiinin käyttöä tulee välttää viiden puoliintumisajan verran ennen tutkimusta, jotta mahdollisesti ilmenevät allergiaoireet eivät peittyisi. Inhaloitavat tai paikalliset steroidi- ja muut anti-inflammatoriset lääkkeet tulee ohjeistetusti laskea annoksiin, joilla atooppiset sairaudet vielä pysyvät stabiileina.

6.2.2. Vasta-aiheet ja riskit

Vasta-aiheita altistuskokeen suorittamiselle ovat vakavan anafylaksian riskiä lisäävät tekijät, kuten lähiaikoina tapahtunut epäillyn ruoka-allergeeniin aiheuttama anafylaksia tai huonossa hoitotasapainossa oleva astma (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Anafylaktisen reaktion jälkeen mahdollisen altistuskokeen tekeminen riippuu kuluneesta ajasta, potilaan iästä ja muista tutkimustuloksista. Tiedetään, että lapsilla on aikuisia suurempi todennäköisyys myöhemmällä iällä sietää myös aiemmin vakavan allergisen reaktion aiheuttanutta ruoka-ainetta.

Muita vasta-aiheita voivat olla potilaan muut huonossa hoitotasapainossa olevat atooppiset sairaudet, kuten atooppinen ihottuma, urtikaria tai allerginen nuha sekä akuutit infektiot (Sampson ym. 2012). Myös sellaiset sairaudet ja terveydentilat, jotka voivat hankaloittaa altistuskokeessa mahdollisesti aiheutuvan anafylaktisen reaktion hoitoa tai muuten lisätä anafylaksian aiheuttamaa terveysriskiä, kuten sydänsairaudet ja vakavat krooniset keuhkosairaudet, ovat vasta-aiheita altistuskokeelle.

Altistuskokeeseen liittyy anafylaksian ja siten jopa kuoleman riski. Ensimmäiset kuolemantapaukset USA:ssa ja Euroopassa valvotuissa altistuskokeissa on raportoitu viime vuosina (Cox & Nowak-Wegrzyn 2018, Upton ym. 2019). Altistuskokeisiin liittyvien riskien takia tutkijat ovat pyrkineet löytämään keinoja ennustaa allergiareaktioiden voimakkuutta (Cox & Nowak-Wegrzyn 2018). IgE-mittausten ja ihopistokokeiden eri tutkimusten välillä vaihtelevan ennustearvon takia vastauksia on yritetty löytää muun muassa komponentti- ja basofiiliaktivaatiotutkimuksista. Tutkimustietoa tarvitaan lisää, jotta voitaisiin luoda yhteisiä ohjeistuksia ja riskiarvioita altistuskokeen suhteen.

6.2.3. Altistuskokeen tulkinta ja toteutus

Käytännössä altistuskokeessa positiivinen tulos tarkoittaa sitä, että potilas saa allergisen reaktion altistuksen seurauksena, eli potilaalla on kliininen allergia (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Negatiivinen tulos taas tarkoittaa sitä, että potilas sietää kyseistä ruoka-ainetta annetussa muodossa. Positiivinen tulos varmistaa ruoka-allergiadiagnoosin ja tukee välttödieetin jatkamista. Negatiivisilla altistuskoe tuloksilla voidaan parhaimmillaan saada aikaan turhien välttödieettien lopettaminen, jolloin potilaan elämänlaatu ja ravitsemus paranevat.

Altistuskoe voidaan toteuttaa avoimena, yksöissokkoutettuna tai kaksoissokkoutettuna ja plasebo-kontrolloituna, joista viimeistä pidetään diagnostiikan kultaisena standardina (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Sokkoutuksen tarve riippuu altistuskokeen tulkintaan vaikuttavasta tutkittavan ja tutkijan potentiaalisesta harhasta. Ruoka-aineelle altistaminen IgE-välitteistä allergiaa epäiltäessä tehdään asteittain annosta nostaen vakavien allergiareaktioiden riskin vähentämiseksi sekä mahdollisesti oireita aiheuttavan kynnysarvon määrittämiseksi. Annosten välinen aika, yleensä 15-30 minuuttia, tulee määritellä kunkin potilaan kohdalla oireanamneesin mukaan. Samoin aloitusannos sekä annosnostojen suuruus määräytyvät allergiaoireiden riskiarvion mukaan. Esimerkiksi Japanissa on otettu käyttöön matala-annoksiset altistusannokset suuren riskin potilailla (Ebisawa ym. 2020). Maksimiannoksen tulisi olla vähintään tutkittavan ikään suhteutettu ruoka-annos kyseistä ruoka-ainetta (Boyce ym. 2010).

Altistuskoe tulee keskeyttää, mikäli ilmenee merkittäviä objektiivisia allergiaoireita ja tarvittava hoito tulee viiveettä aloittaa (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Lievien ja itsestään ohimenevien objektiivisten oireiden kohdalla altistuksen jatkamista voidaan harkita (Sampson ym. 2012). Subjektivisia oireita, kuten suun ja kurkun kutinaa, tulee seurata ja odottaa niiden väistymistä, mikäli altistusta aiotaan jatkaa (Nowak-Wegrzyn ym. 2009).

6.2.4. Kotialtistus

Mikäli potilaan oireanamneesi ei viittaa välittömään allergiareaktioon ja IgE- ja ihopistokoetulokset ovat negatiivisia, voidaan kokeilla ruoka-aineen palauttamista ruokavalioon asteittain kotona (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Tällöin puhutaan avoimesta

kotikokeilusta, jossa potilaalle ja perheelle annetaan annosnosto-ohjeet ja ohjeistetaan tarvittaessa täyttämään oirepäiväkirjaa. Asteittainen kotikokeilu aloitetaan myös potilailla, joilla valvotun altistuskokeen tulos jää negatiiviseksi. Potilaille, joilla on ilmennyt välittömiä allergiaoireita, tulee suorittaa valvottu altistuskoe riippumatta herkistymiskokeiden tuloksista.

6.2.5. Valvotut altistuskokeet

Altistuskokeen toteuttaminen polikliinisesti vaatii hoitoelvytyksen taitavaa henkilökuntaa sekä tarvittavat elvytysvälineet, kuten adrenaliinin ja lisähapen (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Mikäli altistuksessa on odotettavissa vakava reaktio, tulisi koe tehdä tehohoidon välittömässä läheisyydessä.

Avoimessa valvotussa altistuskokeessa sekä tutkija että tutkittava tietävät, mille ruoalle altistuskoe tehdään ja ruoka tarjoillaan sen luonnollisessa muodossa (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Sitä suositellaan käyttämään erityisesti tilanteissa, joissa on anamneesin perusteella odotettavissa objektiivisesti todettavia, IgE-välitteisiä välittömiä oireita, kuten urtikariaa tai aivastelua. Tällöin positiivinen altistuskoe riittää allergiadiagnosiin, jota tukee veri- tai ihopistokokein todennettu IgE-herkistyminen (Nowak-Wegrzyn ym. 2009, Boyce ym. 2010). Positiivisessa altistuskokeessa, jossa raportoidaan pelkkiä subjektiivisia oireita, kuten suun kutinaa, pahoinvointia ja mahakipua, tulisi kirjallisuuden mukaan harkita altistuskokeen toistamista sokkoutettuna (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Jos taas altistuksessa ei ilmene oireita annosnostoista huolimatta, voidaan kliinistä allergiaa pitää poissuljettuna. Avoimen altistuskokeen katsotaan soveltuvan erityisesti pienille lapsille (Bindslev-Jensen ym. 2004). Kuitenkin käytännössä avoin altistuskoe on laajassa kliinisessä käytössä sen kustannustehokkuuden takia ja sitä pidetäänkin järkevänä ensimmäisenä vaihtoehtona, kun diagnosiin tarvitaan ruoka-altistus (Nowak-Wegrzyn ym. 2009).

Yksöissokkoutetussa altistuskokeessa tutkittava on sokkoutettu, mutta tutkija tietää, mille tutkittava altistetaan, jolloin tutkijan osalta harha säilyy kyseisessä asetelmassa (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Sokkoutuksen rinnalle voidaan ottaa plasebo-kontrolli riippuen tutkittavan hermostuneisuudesta ja mahdollisista odotettavissa olevista subjektiivisista oireista. Mikäli oireanamneesi ja laboratorioskokeet tukevat yksöissokkoutuksessa tulevia

oireita, voidaan allergiadiagnoosi asettaa myös positiivisen yksöissokkoutetun altistuskokeen perusteella (Boyce ym. 2010).

Kaksoissokkoutetussa altistuskokeessa, allergiadiagnostiikan niin sanotussa kultaisessa standardissa, ruoka-aine ja plasebo on valmistettu ja koodattu kolmannen osapuolen toimesta, jolloin kumpikaan, tutkija tai tutkittava (tai hänen perheensä), ei tiedä, mille tutkittava altistetaan (Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Ruoka-aineen ja plasebon tulee olla sellaisessa muodossa, ettei niitä voi erottaa toisistaan värin, hajun, maun, ulkonäön tai koostumuksen perusteella (Bindslev-Jensen ym. 2004). Mikäli kaksoissokkoutetussa altistuskokeessa saadaan negatiivinen tulos, tulisi altistus toistaa avoimena, sillä osa potilaista reagoi vasta ruoan ollessa luonnollisessa muodossa (Sicherer ym. 2000). Sama pätee myös yksöissokkoutettuun altistukseen. Sokkoutuksen vääriä negatiivisia tuloksia voi selittää esimerkiksi sokkoutuksen yhteydessä tapahtuva allergeenin muokkautuminen, allergeenialtistuksen suurempi määrä sen luonnollisessa tarjoilumuodossa tai asteittaisen annosnoston aiheuttamat subkliiniset oireet (Bernhisel-Broadbent et al. 1992, Nowak-Wegrzyn ym. 2009). Lopulta toleranssi potilaan kohdalla voidaan varmistaa, kun altistaminen jatkuu onnistuneesti kotikokeiluna ja ruoka-aine voidaan palauttaa pysyvästi ruokavalioon.

6.3. IgE- ja ihopistokokeet

Ruoka-allergeenikohtaisen immunoglobuliini E:n mittaaminen seerumista ja ihopistokokeet kertovat potilaan IgE-välitteisestä herkistymisestä tutkitulle allergeenille. Ne eivät kerro potilaan kliinisestä allergiasta, mutta korkea IgE-pitoisuus ja ihopistokokeen ihoreaktion suuri koko lisäävät kliinisen allergian todennäköisyyttä. Molemmilla testeillä on tutkimusten valossa tyypillisesti korkea herkkyys eli sensitiivisyys ja matala tarkkuus eli spesifisyys, eli tulokset ilmenevät monilla ei-allergisilla positiivisina, mikä tuo haastetta testitulosten tulkintaan ja niiden hyödyntämiseen kliinisessä käytössä. Esimerkiksi maapähkinäallergialle seerumin IgE-viitearvon (0,35kU/l) sensitiivisyys on 75-100% ja spesifisyys 17-63%. IgE-herkistymistä mittaavien kokeiden käyttö tulisikin rajata allergeeneihin, joita epäillään allergiaoireiden taustalla. (Calvani ym. 2019, Soares-Weiser ym. 2014, Santos & Brough 2016)

Ihopistokoe toteutetaan joko kyynärvarteen tai yläselkään altistamalla ihon uloimpia kerroksia tutkittaville allergeeneille pienten ihopistosten avulla. Ihopistokokeessa ruoka-allergeenien aiheuttamia ihoreaktioita verrataan negatiiviseen eli keittosuolaan ja positiiviseen eli histamiiniin aiheuttamaan reaktioon. Allergeenille herkistyneellä potilaalla ihon syöttösolujen pinnalla olevat IgE-vasta-aineet tunnistavat allergeenin ja syöttösolut vapauttavat histamiinia ja muita välittäjäaineita, jolloin syntyy paikallinen tulehdusreaktio, joka ilmenee ihon turvotuksena ja punoituksena. Positiivisena tuloksena pidetään yleensä ihoreaktion vähintään 3mm läpimittaa. (Muraro ym. 2014, Hill ym. 2004)

6.4. Komponenttidiagnostiikka

Komponenttidiagnostiikka perustuu IgE-herkistymisen tutkimiseen molekyylitason allergeeneilla (Muraro ym. 2014). Vasta-aineiden muodostuminen stabiileja proteiinikomponentteja vastaan voi ennustaa kliinistä allergiaa, kun taas laabilien komponenttien IgE-vasta-aineita pidetään kliinisesti vähemmän merkittävinä (Sicherer & Sampson 2018). Esimerkiksi maapähkinäallergian diagnostiikassa on todettu, että IgE-vasta-aineet stabiilille Ara h 2 -proteiinille tuottavat luotettavampia arvioita kliinisestä allergisesta reagoinnista kuin koko maapähkinälle tehdyt IgE-mittaukset (Klemans ym. 2015). Nilsson ym. (2020) tekemässä meta-analyysissä Ara h 2-komponentilla diagnostisella raja-arvolla 0,35 kUA saatiin 83,3% sensitiivisyys ja 83,6% spesifisyys, kun perinteisellä IgE-mittauksella sensitiivisyys oli 92,8% ja spesifisyys 26,9%.

6.5. Diagnostiikan tulevaisuutta

Altistuskokeen haastavuuden ja riskien takia uusien diagnoosimenetelmien tutkiminen jatkuu. Diagnoositarkkuutta parantavia vaihtoehtoja saattavat tulevaisuudessa olla esimerkiksi seuraavaksi esiteltävät basofiiliaktivaatiota mittaavat kokeet sekä epitooppitutkimus.

6.5.1. Basofiiliaktivaatio

Basofiilien aktivaatiota mittaava testaus kehitettiin 1990-luvulla (Sainte-Laudy ym. 1994). Basofiiliaktivaatiomittauksessa tutkittavan verestä mitataan virtausytometriatekniikan avulla merkkiaineita, joita basofiilit ekspressoivat degranuloituessaan. Basofiilin

degranulaatio tapahtuu sen aktivoituessa IgE-välitteisesti allergeenin tunnistuksen yhteydessä, jolloin verenkiertoon vapautuu histamiinia ja muita välittäjäaineita, kuten on aiemmin kuvattu. Näin basofiiliaktivaation mittaus kuvaa IgE-mittauksin osoitettavan herkistymisen sijaan allergiavastetta. Sen on todettu soveltuvan IgE-välitteisten allergioiden diagnosointiin ollen sekä sensitiivinen testi että spesifimpi kuin seerumin IgE-mittaukset tai ihopistokokeet. Kuitenkin nykytiedon valossa yhteneväiset diagnoosiraja-arvot puuttuvat ja tähänastiset tutkimustulokset ovat varsin heterogeenisiä. (Ebo ym. 2008, Muraro ym. 2014, Hoffmann ym. 2015)

Santos ym. (2014) totesivat kliinisessä prospektiivisessä tutkimuksessaan, että maapähkinäallergisilla basofiilien merkkiaineiden, CD63 ja CD203c, pitoisuudet nousivat annosriippuvaisesti allergeenialtistuksessa, kun taas maapähkinälle herkistyneillä, mutta ei-allergisilla potilailla, ei merkkiaineiden pitoisuudessa havaittu merkitsevää vastetta. Tutkimuksessa verrattiin basofiiliaktivaatiota maapähkinän IgE-mittaukseen, ihopistokokeeseen ja komponenttitutkimuksiin maapähkinälle herkistyneillä, allergisilla ja ei-allergisilla lapsilla. Tutkimuksessa diagnostiikka saavutti 98% sensitiivisyyden ja 96% spesifisyyden. Tutkimustulosten valossa altistuskokeiden tarve voisi tulevaisuudessa huomattavasti vähentyä - kyseisessä tutkimuksessa niiden tarve väheni 66%.

Muiden ruoka-allergioiden diagnostiikassa basofiiliaktivaatiotutkimusten spesifisyys on vaihdellut 77% ja 100% välillä (Santos & Brough 2017). Yksi basofiiliaktivaatiomittauksen rajoitteista on se, että osalla potilaista on basofiileja, jotka reagoivat ei-IgE-välitteisiin positiivisiin kontroleihin, mutta eivät reagoi IgE-välitteisiin stimulantteihin. European Academy of Allergy and Clinical Immunology onkin suositellut, että kyseinen potilasryhmä tulisi huomioida väärinä negatiivisina tuloksina (Hoffmann ym. 2015). Tutkimuksen laajempaa kliinistä käyttöä ruoka-allergioiden diagnostiikassa rajoittaa toistaiseksi sen vaatimat erityiset laboratorio-olosuhteet sekä tutkimusnäytön suhteen suurten kliinisten tutkimusten puute (Muraro ym. 2014).

6.5.2. Epitooppitutkimus

Yksi lupaavalta vaikuttava diagnoosimenetelmä on epitooppitutkimus, jossa tutkitaan allergeenien IgE-vasta-aineiden kiinnittymiskohtia, epitooppeja. Tutkimuksissa on pyritty selvittämään epitooppitasolla, mihin ja millä affiniteetilla kliinisesti allergisten tutkittavien

IgE-vasta-aineet sitoutuvat allergeeneissa, jotta pystyttäisiin entistä tarkemmin erottamaan herkistyneet tutkittavat allergisista. Esimerkiksi maapähkinäallergisilla on todettu, että vasta-aineet reagoivat suurempaan määrään ja kirjoon epitooppeja kuin terveillä verrokeilla. (Flinterman ym. 2008)

Epitooppitutkimuksella on pyritty myös löytämään välineitä ruoka-allergian ennusteen sekä allergian fenotyypin arviointiin. Pitkittyneessä maitoallergiassa on todettu enemmän epitooppidiversiteettiä ja -affiniteettiä kuin lyhempikestoissa allergioissa sekä kuumennettua maitoa sietävillä (Wang ym. 2010). Lisäksi epitooppitutkimuksissa on havaittu IgG4-vasta-aineiden olevan mahdollisesti merkittävässä roolissa maidon toleranssin kehittämisessä estämällä IgE:n sitoutumista epitooppiin (Savilahti ym. 2010). Epitooppitutkimuksesta toivotaan tulevaisuudessa työkalua allergiareaktioiden ja sairauden kulun ennustamiseen sekä immunoterapiamuotojen kehittämiseen.

7. POHDINTA

Vaikka uusia diagnoosivälineitä pyritään koko ajan kehittämään, kansainvälisesti ei ole toistaiseksi löytynyt kaksoissokkoutetun plasebo-kontrolloidun altistuskokeen asemaa horjuttanutta metodologiaa. Tästä tiedemaailma on tällä hetkellä yksimielinen julkaistujen tutkimusten valossa. Kuitenkin katsauksen aineistoon perehtyessä ei voinut olla huomaamatta, ettei selkeää konsensusta altistuskokeiden suorittamisesta ja tulkinnasta ole vielä löytenyt, vaan ohjeistukset vaihtelevat katsausten, tiedeyhteisöjen laatimien ohjekirjojen ja kliinisten tutkimusten välillä. Tähän ristiriitaan onkin pyritty jo vastaamaan standardisoimalla tutkimuksessa käytettäviä ohjeistuksia (Sampson ym. 2012) Tarve kansainvälisesti yhtenäisille ohjeistuksille myös kliinisisissä työssä toteutettaville avoimille valvotuille altistuskokeille on kuitenkin ilmeinen muun muassa viime vuosina raportoitujen kahden sairaalaolosuhteissa tapahtuneen kuolemantapauksen myötä.

Altistuskokeen tarve säilyy tulevaisuudessakin keskeisenä diagnoosivälineenä, jonka avulla turhia välttödieettejä voidaan purkaa ja vähentää ruokaan liittyviä pelkoja. Sen mukanaan tuoman terveysriskin takia kuitenkin olisi äärimmäisen tärkeää, että kliiniseen käyttöön saataisiin uusia menetelmiä, joiden avulla altistuskokeiden tarvetta voitaisiin vähentää. Ehkä aiemmin kuvatut basofiiliaktivaatio- ja epitooppitutkimukset voisivat tuoda luotettavia välineitä riskinarviointiin, jolloin korkean riskin potilaat tunnistettaisiin

paremmin. Basofiiliaktivaatiokokeet onkin otettu käyttöön muun muassa HUS:n Meilahden Iho- ja allergiasairaalan allergeenilaboratoriossa, joka ”palvelee koko maata harvinaisten allergioiden diagnostiikassa ja vaikeiden allergiareaktioiden eli anafylaksioiden selvittelyssä” (HUS 2021).

8. LÄHDELUETTELO

Allergian erikoislaboratoriotutkimukset (2021). HUS Helsingin yliopistollinen sairaala - internetsivut. <https://www.hus.fi/ammattilaiselle/allergian-erikoislaboratoriotutkimukset>. Luettu 29.1.2021.

Bernhisel-Broadbent J, Strause D & Sampson HA (1992). Fish hypersensitivity. II: Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 90(4 Pt 1):622-9.

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J ym. (2004). Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-- position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 59(7):690-7.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA ym. (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(6 Suppl):S1-58.

Caubet JC, Szajewska H, Shamir R & Nowak-Węgrzyn A (2017). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 28(1):6-17.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ ym. (2010). Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *The Journal of American Medical Association* 303(18):1848-56.

Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ & Nadeau KC (2016). Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(4):984-997.

Cox AL & Nowak-Węgrzyn A (2018). Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports* 18(12):74.

Ebisawa M, Ito K & Fujisawa T (2020). Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergology International Journal* 69(3):370-386.

Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS & Stevens WJ (2008). Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 74(4):201-10.

Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B ym. (2006). Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118(2):481-8.

Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA & Pasmans SG (2006). Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 61(3):370-4.

Flinterman AE, Knol EF, Lencer DA, Bardina L, den Hartog Jager CF, Lin J ym. (2008). Peanut epitopes for IgE and IgG4 in peanut-sensitized children in relation to severity of peanut allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121(3):737-743.e10.

Hill DJ, Heine RG & Hosking CS (2004). The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 15(5):435-41.

Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M ym. (2015). The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 70(11):1393-405.

Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF & Knulst AC (2015). Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy* 45(4):720-30.

Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S, Dahlman-Höglund A, Hanson L LA, Magnusson O ym. (2002). Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109(5):879-87.

May CD (1976). Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 58(4):500-15.

McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A ym. (2012). The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol.* (3):230-9.

Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C ym. (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 69(8):1008-25.

Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, Orme ME, Sjölander S & Hamilton RG (2020). Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: Systematic literature review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology* 31(3):303-314.

Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH & Teuber SS (2009). Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123(6 Suppl):S365-83.

Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS & Koletzko S (2015). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(5):1114-24.

Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A & Sheikh A (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 69(8):992-1007.

Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP ym. (2015). HealthNuts Study. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(5):1257-66.e1-2.

Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A ym. (2013). A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *The World Allergy Organization Journal* 6(1):21.

Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E ym. (2007). The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120(3):638-46.

Ruoka-allergia (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019. <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 23.2.2021.

Sainte-Laudy J, Vallon C & Guérin JC (1994). Analyse de l'expression membranaire du marqueur CD 63 par activation du basophile humain. Applications au diagnostic allergologique [Analysis of membrane expression of the CD63 human basophil activation marker. Applications to allergologic diagnosis]. *Allergie et Immunologie* 26(6):211-4.

Sampson HA (2001). Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107(5):891-6.

Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW ym. (2012). Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130(6):1260-74.

Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D ym. (2014). Food allergy: a practice parameter update-2014. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134(5):1016-25.e43.

Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu SY, Stephens A, Radulovic S ym. (2014). Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134(3):645-52.

Santos AF & Brough HA (2017). Making the Most of In Vitro Tests to Diagnose Food Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 5(2):237-248.

Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M ym. (2010). Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(6):1315-1321.e9.

Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L ym. (2015). Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 70(8):963-72.

Sicherer SH, Morrow EH & Sampson HA (2000). Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105(3):582-6.

Sicherer SH & Sampson HA (2010). Food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2 Suppl 2):S116-S125.

Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM ym. (2014). The natural history of egg allergy in an observational cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):492-9.

Sicherer SH & Sampson HA (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141(1):41-58.

Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K ym. (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 69(1):76-86.

Tordesillas L, Berin MC & Sampson HA (2017). Immunology of Food Allergy. *Immunity* 18;47(1):32-50.

Upton J, Alvaro M & Nadeau K (2019). A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network. *Allergy* 74(6):1035-1036.

Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, Nowak-Wegrzyn A, Shreffler WG ym. (2010). Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(3):695-702, 702.e1-702.e6.

Waserman S, Bégin P & Watson W (2018). IgE-mediated food allergy. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 14(Suppl 2):55.

Wong GW, Mahesh PA, Ogorodova L, Leung TF, Fedorova O, Holla AD ym. (2010). The EuroPrevall-INCO surveys on the prevalence of food allergies in children from China, India and Russia: the study methodology. *Allergy* 65(3):385-90.

Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM ym. (2013). The natural history of milk allergy in an observational cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131(3):805-12.