

# **RUOKASIEDÄTYSHOITO JA SEN IMMUNOLOGISET VAIKUTUKSET**

Vikström, Antti  
Syventävien opintojen tutkielma  
Biolääketieteen-  
tutkimusyksikkö/mikrobiologia  
ja PEDEGO-  
tutkimusyksikkö/lastentaudit  
Oulun yliopisto, LTK  
lokakuu 2017  
Ohjaaja: Petri Kulmala

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta, Lääketieteen koulutusohjelma

## TIIVISTELMÄ

Vikström, Antti: Ruokasiedätyshoito ja sen immunologiset vaikutukset  
Syventävien opintojen tutkielma: Kirjallisuuskatsaus, 28 sivua

---

Ruoka-aineallergiat ovat merkittävä terveysongelma erityisesti läntisissä maissa. Oirekuva vaihtelee lievistä iho- ja ruoansulatuskanavan oireista vakaviin hengitysteiden ja verenkiertojärjestelmän yleisoireisiin. Tällä hetkellä ruoka-aineallergioihin ei ole hoitoa, vaan potilasta kehoitetaan välttämään oireita aiheuttavaa ruoka-ainetta ja ohjeistetaan vahinkoaltistusten varalle. Ruoka-allergiat heikentävät merkittävästi lasten ja heidän vanhempiansa elämänlaatua, joten uusien parempien hoitomuotojen kehittäminen ja allergian syntymekanismien selvittäminen ovat ensiarvoisen tärkeitä.

Ruokasiedätyshoito on uusi lupaava ruoka-allergioiden hoitomuoto. Tällä hetkellä tutkimuksen alla on kolme eri tavalla toteutettavaa hoitomuotoa, sekä näiden yhdistelmät. Parhaita tuloksia on saatu suun kautta tapahtuvalla siedätyshoidolla. Toinen paljon tutkittu hoitomuoto on kielenalussiedätys. Kolmantena tutkimuksen alaisena vaihtoehtona on tällä hetkellä epikutaaninen siedätys. Vielä ei pystytä määrittämään riittävän luotettavasti, ketkä potilaista oletettavasti hyötyisivät eniten ruokasiedätyshoidosta ja saavat kehitetyksi oraalisen toleranssin. Haittavaikutuksia ilmenee suurella osalla siedätyshoitoa saavista, mutta vakavat sivuvaikutukset ovat harvinaisia. Tällä hetkellä ei kuitenkaan tiedetä riittävällä varmuudella sitä, että minkälaisen oireilmaisun omaaville potilaille ilmaantuvat merkittävimmät haittavaikutukset.

Ruokasiedätyshoitojen vaikutusmekanismit tunnetaan vielä puutteellisesti. Useita erilaisia immuuniteetin muutoksia on kuitenkin kuvattu eri tutkimuksissa. Pääsääntöisesti näyttää siltä, että allergeenispesifisen IgE:n taso laskee hoidon aikana ja vastaavasti IgG4-taso nousee. Hoidon myötä säätelijä T-solujen suhteellisen osuuden on raportoitu lisääntyvän, anti-inflammatoristen sytokiinien pitoisuuksien kasvavan ja tulehdusta edistävien välittäjäaineiden määrän vähenevän. Lisäksi on havaittu, että basofiilien määrä ja aktiivisuustaso laskevat hoidon aikana.

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. AINEISTO JA MENETELMÄT .....	2
3. KIELENALUS SIEDÄTYSHOITO (SLIT) .....	2
3.1 Kielenalussiedätyshoidon immunologiset vaikutukset.....	4
3.1.1 Immunoglobuliinit ja ihopistokoe .....	4
3.1.2 T-solut.....	6
3.1.3 Sytokiinit .....	6
3.1.4 Muut immuunijärjestelmän solut.....	7
4. SUUN KAUTTA TOTEUTETTAVA SIEDÄTYSHOITO (OIT) .....	7
4.1 Suun kautta toteutettavan siedätyshoidon immunologiset vaikutukset .....	11
4.1.1 Immunoglobuliinit ja ihopistokoe .....	11
4.1.2 T-solut.....	14
4.1.3 Sytokiinit .....	15
4.1.4 Muut immuunijärjestelmän solut.....	16
5. SUBKUTAANINEN SIEDÄTYSHOITO (SCIT).....	17
6. EPIKUTAANINEN SIEDÄTYSHOITO (EPIT).....	18
6.1 EPIT mekanismi – immunomodulaatio.....	19
7. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET .....	19
8. LÄHTEET .....	23

## 1. JOHDANTO

Teollistuneissa länsimaissa arviolta 5% lapsista ja 3-4 % aikuisväestöstä sairastaa ruoka-allergiaa. Suuri osa lapsista paranee spontaanisti kouluikänsä mennessä (Sicherer ja Sampson 2010). Ruoka-allergia määritellään haitallisena terveysvaikutuksena, joka johtuu immuunivasteesta nautittua ruoka-ainetta kohtaan. Ruoka-allergian ajatellaan yleisesti johtuvan siitä, että oraalinen toleranssi eli sietokyky jää kehittymättä tai häviää. Yleisimpiä ruoka-allergian oireita ovat iho-oireet sekä mahasuolikanavan oireet. Oireita voi ilmetä myös silmien ja nenän limakalvoilla. Vakavia oireita ovat hengitysteiden ja verenkiertoelimistön oireet. Vakavin oirekuva on anafylaktinen reaktio, joka hoitamattomana voi johtaa kuolemaan. Lievien oireiden hoidossa käytetään tarvittaessa antihistamiinia. Välittömät oireet ilmenevät tyypillisesti yleensä alle kahden tunnin sisällä ruoan nauttimisen jälkeen (Sicherer ja Sampson 2010, Calatayud ym 2014, Kulis ym 2015). Tuoreen katsausartikkelin mukaan kuolemaan johtavat tapaukset liittyivät yleisimmin maapähkinöiden aiheuttamaan anafylaksiaan, jossa adrenaliinihoidon antaminen on jostain syystä viivästynyt (Kulis ym 2015). Ruoka-aineallergioiden ainoa tämänhetkinen käypä hoito on potilaan opettaminen tiukkaan allergeenin välttämiseen ja oireiden hoitamiseen reaktion sattuessa.

Sichererin ja Sampsonin vuonna 2010 julkaiseman katsausartikkelin mukaan yleisimpiä allergisia reaktioita aiheuttavia ruokia ovat maito, pähkinät, kalat, kananmuna, äyriäiset, vehnä ja soija. Diagnostiikan tarve perustuu tällä hetkellä oire-, ruoka- ja perhehistoriaan. Mikäli esitietojen perusteella herää epäily ruoka-aineallergiasta, diagnoosi varmistetaan aina valvotulla välttö-altistuskokeella. Diagnoosia tukemaan voidaan harkinnan mukaan käyttää valikoidusti allergeetitestejä (ihopistokokeet ja seerumin allergeenispesifiset IgE-tutkimukset). Mikäli potilaalla ei ole välittömästi ilmeneviä oireita, tulee erotusdiagnostisesti huomioida ainakin laktoosi-intoleranssi ja keliakia (Kulis ym 2015).

Allergeenin välttäminen on hankala ja huonosti toteutuva hoitomuoto ruoka-aineallergiaan ja heikentää potilaan kokemaa elämänlaatua. Vahinkoaltistuksia sattuu herkästi (Sicherer ja Sampson 2010, Kulis ym 2015). Välttämisruokavalioon liittyvien ongelmien vuoksi etsitään jatkuvasti uusia hoitovaihtoehtoja. Ruokasiedätyshoito on yksi uusi lupaava ruoka-allergian syyhyn vaikuttava hoitomuoto.

Ruokasiedätyshoidolla pyritään kehittämään oraallinen toleranssi oireita aiheuttavaa ruuan antigeeniä kohtaan. Tällöin aikaisemmin lapselle oireita aiheuttaneen ruoka-aineen voisi ottaa parhaassa tapauksessa turvallisesti päivittäiseen käyttöön. Ruokasiedätyshoidon eri muotoja ovat oraallinen siedätyshoito (OIT), kielenalussiedätyshoito (SLIT) ja epikutaaninen siedätyshoito (EPIT). Lisäksi käytetään näiden hoitojen erilaisia yhdistelmiä (Kulis ym 2014, Jones ym 2014).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään ruokasiedätyshoidon eri muotojen toteutukseen, tehoon ja haittavaikutuksiin sekä hoidon aikaansaamiin immunologisiin muutoksiin ruoka-allergisilla siedätyshoitopotilailla.

## **2. AINEISTO JA MENETELMÄT**

Tämän ruokasiedätyshoitojen toteutusta, tehoa, haittavaikutuksia ja immunologisia vaikutuksia koskevan kirjallisuuskatsauksen aineistona käytettiin pubmed- ja scopus viitetietokannoista haettuja alkuperäisjulkaisuja, sekä muutamaa katsausartikkelia. Katsausartikkelien valintakriteerinä oli täsmällisesti aiheeseen osuva otsikko sekä abstrakti. Tietokantahauissa käytettiin sanoja OIT, oral immunotherapy, SLIT, sublingual immunotherapy, EPIT, epicutaneous immunotherapy, SCIT, subcutaneous immunotherapy, mechanism, immunomodulation, immune regulation, predicting outcome, quality of life, omalizumab sekä food. Hakusanoja yhdisteltiin käyttämällä AND ja OR operaattoreita. Abstraktin lukemisen perusteella suljettiin pois sellaiset artikkelit, joissa oli siedätetty potilaita useille eri allergeeneille yhtä aikaa. Lisäksi katsauksen ulkopuolelle jätettiin eläinkokeet, sekä haussa löytyneet artikkelit jotka eivät hakusanoista huolimatta selkeästi liittyneet tämän katsausartikkelin aihepiiriin.

## **3. KIELENALUS SIEDÄTYSHOITO (SLIT)**

Kielenalussiedätyshoito (sublinguaalinen immunoterapia, SLIT) on yksi ruokasiedätyshoidon muodoista. SLIT:ssa allergeeni annostellaan kielen alle, missä se joutuu kosketuksiin suun limakalvon kanssa. Kun allergeenia on pidetty kielen alla muutamia minutteja, ne joko niellään tai syljetään pois. Tutkimuksissa hoidot ovat yleensä olleet muutaman vuoden mittaisia. Saavutettu vaste hoidolle testataan ruoka-altistuksella. Ruoka-altistuksessa ruokavehikkeliin sekoitettua allergeenia annetaan suun kautta nostaen annosta 15 minuutin välein. Altistus lopetetaan selvien allergiaoireiden ilmaantuessa. (Keet ym 2012, Fleischer ym 2013 Burks ym 2015).

Narisety ym (2015) satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa SLIT:aa maapähkinälle saavista kymmenestä potilaasta seitsemän saavutti tavoitearvon, eli 10-kertaisen siedettävän annoksen lähtötasoon verrattuna. Siedetyn annoskoon mediaani kasvoi lähtötason 21 mg:sta 496 mg:aan 12 kuukauden hoidon aikana. Samassa tutkimuksessa vertailtiin myös kielenalussiedätyshoitoa suun kautta tapahtuvaan siedätyshoitoon. Suun kautta tapahtuvaa siedätystä saavan ryhmän sietämä annoksen mediaani kasvoi 21 mg:sta 7246 mg:aan, eli tilastollisesti merkitsevästi enemmän verrattuna SLIT hoidossa olevien annoksen kasvuun (P=0,01). OIT:aa saavat sietivät keskimäärin 24 maapähkinää, kun taas SLIT saavat

sietivät yhdestä kahteen pähkinää hoidon jälkeen. SLIT-potilailla oli kuitenkin neljä kertaa pienempi riski saada haittavaikutuksia hoidosta., ja SLIT potilaat keskeyttivät hoidon OIT-potilaita harvemmin. Fleischer ym (2013) satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa SLIT-siedätyshoitoa saavien potilaiden sietämä maapähkinäannoksen mediaani kasvoi lähtötilanteen 21mg:sta 371mg:aan 44 viikon hoidon jälkeen ja siedätysviikolla 68 heidän sietämänsä annoksen mediaani oli jo 996 mg eli 47-kertainen lähtötilanteeseen nähden. Lisäksi kaksi potilasta sieti 10 g ja kolme potilasta 5 g maapähkinää (yli 10 g annoksia potilailla ei testattu). Yhdysvaltalaisessa avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin siedätyshoitojen tehoa maitoallergian hoidossa pelkkää kielenalussiedätyshoitoa saavan ryhmän ja ryhmän, joka aloitti kielenalussiedätyksellä ja jatkoi suun kautta toteutettavalla siedätys hoidolla (oral immunotherapy, OIT) välillä. Kahdentoista viikon SLIT hoidon jälkeen oli siedetyn annoksen mediaani kasvanut 7-kertaiseksi ja 60 viikon hoidon jälkeen se oli 40-kertainen. OIT:aa saavan ryhmän siedetyn annoksen mediaani kasvoi 12 viikon hoidon aikana 64-kertaiseksi ja 60 viikon hoidon jälkeen se oli 159-kertainen. 60 viikon ruokasiedätyksen jälkeen potilaille tehtiin ruoka-altistus. Ruoka-altistuksen jälkeen he pidättäytyivät täysin maidon nauttimisesta seitsemän viikon ajan. Tauon jälkeen potilaat suorittivat uuden ruoka-altistuksen. Uuden altistuksen läpäisi yksi kymmenestä SLIT:aa saavasta ja kahdeksan kahdestakymmenestä SLIT:lla aloittaneella OIT:lla jatkaneesta potilaasta. Ruoka-altistuksen tässä vaiheessa läpäisseille katsottiin kehittyneen pitkäaikainen toleranssi maidolle (Keet ym 2012).

SLIT-tutkimuksiin osallistuneet ovat ilmoittaneet tärkeimmäksi syyksi keskeytykseen hankaluudet päivittäisen annostelun ylläpidossa (Burks ym 2015). Edellä kuvatussa satunnaistetussa monikeskuseurantatutkimuksessa pähkinäallergikoilla ei huomattu eroja hoidon tehossa potilailla saivatpa he matalampaa 1386 µg annosta tai korkeampaa 3696 µg annosta. Yli puolet tutkimukseen osallistuneista lopetti kuitenkin tutkimuksen kesken, joten annosten vaikutuksista ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä. Keet ym. (2012) sen sijaan havaitsivat omassa avoimessa sokkoutetussa tutkimuksessaan, että suuremmat annokset saattavat olla tehokkaampia pienempiin annoksiin verrattuna.

SLIT ei vaikuta olevan kovin tehokas lopullisen päämäärän, toleranssin kehittymisen kannalta. Alle 15 %:lle potilaista on raportoitu kehittyvän pysyvä sietokyvy kolmen vuoden hoidolla (Fleischer ym 2013, Burks ym 2015). SLIT voi kuitenkin olla hyvä ja turvallinen tapa aloittaa ruokasiedätys, sillä se aiheuttaa erittäin vähän sivuvaikutuksia. Burks ym (2015) tutkimuksessa 98 % annetuista 18615 annoksesta ei aiheuttanut oireita. SLIT voidaan myös vaihtaa myöhemmin sietokyvyn kasvettua suun kautta toteutettavaksi siedätushoidoksi. Tämä voi olla järkevää ainakin kaikkein vaikeimmin allergisilla potilailla (Burks ym 2015). Pelkkää sietokyvyn kasvua ei kuitenkaan tulisi vähätellä, sillä potilaille aiheutuvat haitat ovat pienempiä mahdollisen vahinkoaltistuksen sattuessa (Burks ym 2015, Sindher ym 2016).

### **3.1 Kielenalussiedätushoidon immunologiset vaikutukset**

#### ***3.1.1 Immunoglobuliinit ja ihopistokoe***

Immunoglobuliinit ovat glykoproteiineja, jotka ovat osa humoraalista immunitettä. Niiden avulla elimistö tunnistaa vieraita aineita ja organismeja sekä niiden osia. IgE-välitteisessä allergiassa elimistön kohdatessa ensimmäistä kertaa vieraan haitalliseksi tulkitsemansa proteiinin, syntyy primaarireaktio allergeenia kohtaan ja kyseiselle allergeenille kehittyy spesifisiä IgE-vasta-aineita. Seuraavalla kerralla elimistön kohdatessa tämän saman allergeenin nämä vasta-aineet käynnistävät allergeenispesifisen sekundaarireaktion. IgE sitoutuu basofiilien ja syöttösolujen pinnalla oleviin reseptoreihin. Antigeenin sitoutuessa reseptorissa kiinni olevaan immunoglobuliiniin vapauttavat basofiilit histamiinia granuloistaan. IgG4-immunoglobuliini vaikuttaa puolestaan allergista reaktiota hillitsevästi ja toleranssia edistävästi muun muassa estämällä IgE:n sitoutumista reseptoriinsa basofiilin pinnalla. IgG4:n ja IgE:n tuotantoa säätelee sytokiini IL-10. SLIT:an yksi immunologisista vaikutuksista onkin raportoitu olevan allergeenispesifisen IgE:n tuotannon väheneminen ja spesifisen IgG4 tuotannon lisääntyminen (Kim ym 2011, Keet ym 2012, Narisety ym 2015). Tutkimuksissa kumpikaan näistä immunoglobuliineista ei kuitenkaan yksiselitteisesti ole korreloinut kliinisen hoitotuloksen kanssa. (Sindher ym 2016).

Kim ym (2011) havaitsivat lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessaan, että aktiivista SLIT-siedätushoitoa saavan ryhmän maapähkinäspesifit IgE-tasot nousivat



lumetta saavaan ryhmään verrattuna neljän ensimmäisen kuukauden aikana ( $P=0,002$ ). Näitä neljää kuukautta seuraavina kahdeksana kuukautena hoitoa saavan ryhmän pähkinäspesifit IgE-tasot laskivat. Ennen hoitojen aloittamista ryhmien pähkinäspesifeissä IgE-tasoissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Muissakin tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia muutoksia. Narisety ym (2015) tutkimuksessa pähkinäspesifiset IgE-tasot nousivat hoidon alussa ja pysyivät korkeina lähtötilanteeseen verrattuna kuuden kuukauden siedätyksen ajan. Kahdentoista kuukauden siedätyshoidon jälkeen tasot olivat laskeneet eivätkä ne poikenneet lähtötilanteen IgE-tasoista. Fleischer ym (2013) tutkimuksessa lumeryhmän ja siedätyshoitoa saavan ryhmän välillä ei huomattu 44 viikon siedätyksen jälkeen eroja maapähkinäspesifisen IgE:n määrissä.

Kim ym (2011) tutkimuksessa aktiivista siedätystä saavan ryhmän maapähkinäspesifit IgG4-tasot nousivat lumeryhmään verrattuna. Lumeryhmän IgG4 määrät eivät muuttuneet tutkimuksen aikana juuri lainkaan. Fleischer ym (2013) huomasivat myös, että pähkinäspesifit IgG4-tasot nousivat hoitoa saavassa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi ( $P=0,001$ ). Tässä tutkimuksessa ei huomattu tilastollisesti merkitsevää IgG4-tasojen nousua hoidon jatkuessa 44 siedätysviikolta 68:lle viikolle ( $P=0,42$ ). Narisety ym (2015) tutkimuksessa maapähkinäspesifit IgG4-tasot olivat nousseet kuuden ja kahdentoista kuukauden kohdalla lähtötilanteeseen verrattuna. Korkeat IgG4-tasot on yhdistetty OIT:ssa toleranssin kehittymiseen (Burks ym 2012), mutta SLIT tulokset eivät ole olleet yhtä selviä. Keet ym (2012) sekä Fleischer ym (2013) tutkimuksissa sietokyvyn kasvun ja IgG4-tasojen välillä ei huomattu korrelaatiota. Burks ym (2015) tutkimuksessa kahden vuoden siedätyksen jälkeen huomattiin yhteys hoitovasteen ja kohonneiden IgG4-tasojen välillä, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Kim ym (2011) tutkimuksessa maapähkinäallergisille hoitoa saavan ryhmän ja lumeryhmän välillä ei ollut ennen hoitoja tilastollisesti merkittäviä eroja ihopistokokeen (skin prick test, SPT) paukaman halkaisijassa. Kahdentoista kuukauden hoidon jälkeen siedätyshoitoa saavan ryhmän SPT:n paukaman halkaisija oli tilastollisesti merkitsevästi pienentynyt lumeryhmään verrattuna ( $P=0,02$ ). Hoitoa saavan ryhmän SPT:n paukaman halkaisijan mediaani oli 4 mm ja lumeryhmällä 11,5 mm. Paukaman halkaisija pieneni myös Narisety ym (2015) tutkimuksessa, jossa

kuuden kuukauden SLIT:an aikana SPT mediaani oli alussa 9,3 mm ja tutkimuksen lopussa enää 5,5 mm.

### **3.1.2 T-solut**

T-solut ovat tärkeässä roolissa elimistön immuunipuolustuksessa haitallisia proteiiniantigeenejä vastaan. Auttaja T-solut aktivoivat muita immuunijärjestelmän soluja, kuten B-soluja ja makrofageja. Sytotoksiset T-solut tuhoavat tunnistamiaan vieraita antigeenejä. Tyypin 1 auttaja-T-solut (Th1) ohjaavat soluvälitteistä immunitettä ja tyypin 2 auttaja-T-solut (Th2) immunoglobuliinivälitteistä immunitettä. Säätelijä T-solut (Treg) puolestaan hillitsevät kaikkien edellä mainittujen T-solujen toimintaa omia kudoksia ja harmittomia antigeenejä, kuten ruoan antigeenejä kohtaan. SLIT vaikuttaisi edistävän näiden sietokyvyn kannalta keskeisten säätelijä-T-solujen kehittymistä, sekä immuunivasteen muutosta Th2-vasteesta Th1-vasteeksi. Säätelijä-T-solujen induktio on tärkeä osa immunomodulaatiota, sillä sytokiini IL-10 ja TFG- $\beta$ :n avulla säätelijä T-solut estävät tarpeetonta immunovastetta (Sindher ym 2016). Kim ym (2011) raportoivat säätelijä-T-solujen suhteellisen osuuden kasvavan kahdentoista kuukauden SLIT hoidon jälkeen lumeryhmään verrattuna, mutta tämä tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä ( $P=0,145$ ).

### **3.1.3 Sytokiinit**

IFN- $\gamma$  on pääasiassa Th1-solujen-solujen tuottama sytokiini ja sen määrä edustaa elimistön Th1-vastetta. IL-4 -sytokiini puolestaan edistää naiivien T-solujen erilaistumista Th2 soluiksi. IL-10 on anti-inflammatorinen sytokiini, kun taas IL-5 ja IL-13 sytokiinit ovat Th2-vasteeseen liittyviä sytokiineja.. Myöhäisessä vaiheessa kielenalussiedätystä IL-4 tuotannon on raportoitu olevan merkittävästi laskenut, kun taas IFN- $\gamma$  ja IL-10 määrät olivat päinvastoin nousseet (Sindher ym 2016). Tämän perusteella vaikuttaisi siltä, että SLIT ohjaa Th2-vasteen muuttumista Th1-painotteiseksi vasteeksi. Kim ym 2011 eivät tutkimuksessaan kuitenkaan havainneet IL-10 tai IFN- $\gamma$  tasoissa eroa ennen hoitoa eikä kahdentoista kuukauden hoidon jälkeen. Samassa tutkimuksessa 12 kuukauden SLIT-hoidon jälkeen potilaiden IL-5 tasot olivat laskeneet tilastollisesti merkittävästi ( $P=0,015$ ) lumeryhmään verrattuna.

Lisäksi myös IL-13 määrä väheni hoitoa saavassa ryhmässä, mutta lumeryhmään verrattuna tason lasku ei ollut tilastollisesti merkitsevä (P=0,06).

### ***3.1.4 Muut immuunijärjestelmän solut***

Basofiilit ja syöttösolut (MAST-solut) ovat valkosoluja, joiden granuloissa on histamiinia ja muita tulehduksenvälittäjäaineita. Ne vapauttavat histamiinia solulimassa olevista granuloista, kun niiden IgE reseptoreihin sitoutuu sopiva IgE vasta-aine. Histamiinin vapautuminen saa aikaan vasodilaatiota ja kapillaarisuonten permeabiliteetin lisääntymistä, joka johtaa turvotukseen. CD63 on basofiilien pintaproteiini, joka kertoo niiden aktiivisuudesta. CD63+ basofiilien määrä vähenee SLIT aikana. Kim ym (2011) tutkimuksessa kahdentoista kuukauden hoidon jälkeen ja Fleischer ym (2013) tutkimuksessa 44 viikon hoidon jälkeen lumeryhmiin verrattaessa. Fleischer ym (2013) tutkimuksessa ei huomattu hoidosta hyötyvien ja huonon hoitovasteen potilaiden välillä CD63+ basofiilien määrissä. Burks ym (2015) havaitsivat basofiilien aktivaation vähenemisen hoidosta hyötyvillä potilailla hoitoon reagoimattomiin verrattaessa kahden vuoden SLIT:in jälkeen.

Dendriittisolujen uskotaan olevan tärkeässä roolissa kielenalussiedätyshoidon immunomodulaatiossa, sillä ne sijaitsevat limakalvossa. Pääosa suun limakalvon dendriittisoluista, jotka osallistuvat SLIT:aan ovat Langerhansin soluja. Langerhansin solut pysyvät limakalvossa esittelemässä antigeenejä T-soluille (Jay ym. 2014, Sindher ym 2016). Allergeenejä pyydystäneet Langerhansin solut erittävät myös IL-10 ja TGF- $\beta$ 1 sytokiinejä. Kyseiset sytokiinit edesauttavat oraalisen toleranssin syntymistä. Langerhansin solut eivät saa sidottua kaikkea allergeenia, mikäli sitä annostellaan liian suurina annoksina kielen alle. Tällöin allergisten reaktioiden määrä kasvaa. Jay ym (2014) ja Sindher ym (2016) kasausartikkeleiden mukaan allergeenia tulee kuitenkin annostella riittävästi hyvän hoitovasteen saavuttamiseksi.

## **4. SUUN KAUTTA TOTEUTETTAVA SIEDÄTYSHOITO (OIT)**

Suun kautta toteutettava eli oraallinen ruokasiedätyshoito (oral immunotherapy, OIT) on tavallisin ruokasiedätyshoitomuoto. OIT:ssa elimistö altistetaan allergeenille suun kautta otettavilla ja nieltävillä allergeeniannoksilla. Oraalisella siedätyshoidolla onkin saatu lupaavia tuloksia (Clark ym 2009, Anagnostou ym 2011, Rancitelli ym 2011, Varshney ym 2011, Burks ym 2012, Vickery ym 2013, Calatayud ym 2014, Narisety

ym 2015). Erilaisia vaihtoehtoja OIT:n toteuttamiseen on useita ja siedätysprotokolla vaihtelee tutkimuksesta ja allergeenista riippuen.

Pikasiedätyksessä annetaan alkuvaiheessa muutamien tuntien välein uusi allergeeniannos. Tällä menetelmällä allergeeniannoksen kasvatusvaihe saadaan lyhyemmäksi. Alkuvaiheen jälkeen annosta lisätään yhden tai kahden viikon välein, kunnes suurin siedetty annos saavutetaan. Suurimman siedetyn annoksen saavuttamisen jälkeen alkaa ylläpitovaihe. Ylläpitovaiheen kesto vaihtelee eri tutkimuksissa, mutta yleensä se kestää vuosia (Anagnostou ym 2016). OIT voidaan toteuttaa myös ilman nopeaa nostovaihetta. Tässä maltillisemmin aloitettavassa siedätyshoitomuodossa osassa on mukana vaihe, jossa 1-2 vuorokauden aikana annostellaan samansuuruinen pieni määrä allergeenia toistuvasti ja tällä annoksella jatketaan kotona (Burks ym 2012). Tämä vaihe voi myös puuttua. Seuraavassa vaiheessa allergeeniannosta kasvatetaan 1-2 viikon välein. Osa tai kaikki annoksen nostoista tehdään valvotuissa sairaalaolosuhteissa. Allergeenia annostellaan kyseisellä annoksella kotona päivittäin. Allergisten reaktioiden todennäköisyys on suurin tässä annoksen nostovaiheessa (Burks ym 2012, Syed ym 2014). Oireita saa noin 70 % potilaista (Iancono ym 2013), mutta valtaosa niistä on lieviä. Kolmatta vaihetta kutsutaan ylläpitovaiheeksi ja sen kesto vaihtelee eri tutkimuksissa. Tämän vaiheen avulla pyritään ylläpitämään ja vahvistamaan allergeenille hankittua sietokykyä.

Mikäli potilaalle kehittyy sietokyky joka ei edellytä jatkuvaa kyseisen ruoka-aineen käyttöä, on kyseessä ns. jatkuva sietokyky (sustained unresponsiveness) tai täydellinen oraallinen toleranssi (Burks ym 2012, (Escudero ym 2015, Anagnostou ym 2016). Täydellisessä oraaliosassa toleranssissa potilas ei enää reagoi missään olosuhteissa millekään annokselle kyseisistä allergeeneista. Toleranssin kehittäneet lapset ovat parantuneet ruoka-allergiastaan ja voivat alkaa käyttää aikaisemmin allergisia reaktioita aiheuttanutta ruoka-ainetta normaalissa ruokavaliossaan turvallisesti. Tämän takia olisi toivottavaa, että toleranssi saataisiin hoidon avulla kehittymään mahdollisimman monelle allergikolle (Burks ym 2012). Pelkkä sietokyvyn kasvukin, ilman toleranssin kehittymistä, on käytännössä hyvin merkittävä asia hoidettaville. Toisaalta potilaat joille toleranssia ei OIT:n myötä kehity joutuvat kuitenkin käyttämään kyseessä olevaa ruoka-ainetta jopa päivittäin, jotta heille kehittynyt osittainen sietokyky pysyisi yllä. Tämä vaatii merkittävää hoitoon sitoutumista.

Mikäli tässä tulee taukoja, hoidon myötä kehittynyt sietokynnys voi alkaa heikentyä jo viikon tauon jälkeen. Yleensä oirekynnys kuitenkin pysyy selkeästi korkeammalla tasolla kuin ennen siedätyshoidon aloittamista (Keet ym 2012). Sietokyvyn jatkuva ylläpito on helpompi käytännössä toteuttaa kananmunalla ja maidolla kuin pähkinällä.

OIT:n pituudella on huomattu olevan vaikutusta sietokyvyn paranemiseen. Burks ym (2012) kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 55 % läpäisi 5 g ruoka-  
altistuksen kananmunalle 10 kuukauden OIT:n jälkeen ja 75 % läpäisi 10 g ruoka-  
altistuksen 22 kuukauden OIT:n jälkeen.

Rigbi ym. (2016) kliinisessä tutkimuksessa huomattiin, että OIT:n alkuvaiheessa potilaiden ja heidän vanhempiansa elämänlaatu näyttää heikentyvän.. Tämä voi vaikuttaa hoitoon sitoutumiseen ja tämän takia siihen tulisikin kiinnittää erityistä huomiota. Kyseisessä tutkimuksessa elämänlaadun heikkenemiseen vaikuttivat aikaisempien, ennen hoidon aloittamista sattuneiden allergisten reaktioiden vakavuus, sekä siedetyn aloitusannoksen suuruus. Niille potilaille joiden elämänlaatu kärsii eniten hoidon alussa, tulisi tarjota ylimääräistä apua hyvän hoitomyönteisyyden takaamiseksi (Rigbi ym 2016). Toisaalta esimerkiksi Anagnostou ym (2014) satunnaistetussa kontrolloidussa OIT-tutkimuksessa huomattiin, että vanhempien huoli väheni ja potilaiden elämänlaatu parani, kun allergeenin sietokyky parani ja vaarallisimpien allergisten reaktioiden mahdollisuus pieneni. Elämänlaadun kohentuminen selittyi Factor ym (2012) avoimen tutkimuksen mukaan sillä, että potilaiden ei enää tarvinnut yhtä tarkasti selvittää mitä ruoka-aineita heidän ruokansa sisältää. Monikansallinen tutkijaryhmä selvitti tutkimuksellisessa hoitokokeilussa sitä, että milloin vanhemmat haluavat lähteä mukaan OIT-tutkimuksiin. Vanhempien pelko lapsen kuolemasta ruoka-allergian vuoksi lisäsi innokkuutta osallistua tutkimukseen. Nämä vanhemmat olivat halukkaita lapsena osallistumiseen, vaikka ruokasiedätyshoitoonkin liittyvät reaktiot hoidon aikana ovat mahdollisia (DunnGalvin ym 2009).

Suuri osa tutkimuksiin osallistuneista lapsesista on saanut OIT:n aikana jotain oireita (Jones ym 2009, Burks ym 2012, Iancono ym 2013, Sindher ym 2016), mutta vakavat oireet keskittyvät samoille lapsille. Ruokasiedätyshoidon saamiseksi osaksi ruoka-allergioiden käypää hoitoa pitäisi pystyä tunnistamaan optimaaliset kohderyhmät ja ennaltaehkäisemään vakavien reaktioiden syntyminen. Vakavat yleisreaktiot ovat

kuitenkin harvinaisia. Niistä vakavin on hoitamattomana kuolemaan johtava anafylaksia, joka hoidetaan ensisijaisesti adrenaliinipistoksella lihakseen (Keet ym 2012). Muita hoidon aikana mahdollisesti ilmeneviä lievempiä oireita ovat paikalliset tai itsestään lievittyvät iho- ja limakalvo-oireet, maha-suolikanavan oireet, lievät hengitystieoireet ja huonovointisuus (Burks ym 2012 ja Iacono ym 2013). Muita hoidon aikana mahdollisesti ilmeneviä lievempiä oireita ovat paikalliset tai itsestään lievittyvät iho- ja limakalvo-oireet, maha-suolikanavan oireet, lievät hengitystieoireet ja huonovointisuus (Burks ym 2012 ja Iacono ym 2013). Vázquez-Oriz, Álvaro-Lozano ym (2013) prospektiivisessä interventiotutkimuksessa OIT oli turvallista 75 %:lla lapsista. Lopuilla 25 %:lla lapsista ilmeni vakavampia reaktioita ennalta arvaamattomasti. Oireet myös kestivät heillä pidempään. Systemisiä oireita hoidosta ilmenee enemmän OIT:ssa kuin SLIT:ssa, Keet ym (2012) mukaan jopa 11-kertainen määrä. Sun ym (2014) meta-analyysin mukaan adrenaliinia ei kuitenkaan ole tarvittu sen enempää siedätyshoitoa saavassa ryhmässä hoidon aikana kuin lumeryhmässä. Espanjalaisen sokkoutetun kontrolloidun tutkimuksen mukaan korkeat seerumin IgE-tasot korreloivat allergisten reaktioiden ilmaantumisen todennäköisyyden kanssa (Escudero ym 2015). Ihopistoskokeessa yli 9 mm paukaman halkaisija ja paikallisia iho-oireita vakavammat oireet ruoka-altistuksessa ennustivat sitkeitä oireita hoidon aikana. Astman nähtiin myös assosioituvan sitkeämpiin oireisiin, huonompaan hoitotulokseen ja huonompaan elämänlaatuun useissa tutkimuksissa (Vázquez-Oriz, Alvaro ym 2013, Vázquez-Oriz, Álvaro-Lozano ym 2013, Rigbi ym 2016, Wood ym 2016). Jones ym (2009) kliinisessä kokeessa pyrittiin nopeasti kasvattamaan sietokykyä. Tutkimuksen lopetti kesken kymmenen 29 potilaasta eli 34 %. Sivuvaikutuksien esiintyminen oli tavallista ensimmäisenä päivänä. Jopa 81–92% potilaista sai oireita, tavallisimpia ovat ylähengitystieoireet ja kutina. Anagnostou ym. (2011) kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa allergeeniannosta kasvatettiin asteittain kahden viikon välein sen sijaan, että pyritäisiin nopeasti kasvattamaan sietokykyä pikasiedätyksellä. Tähän liittyi vähemmän oireita ja potilaatkin sitoutuvat paremmin hoitoon. Tutkimuksen lopettaneita oli vain 5 %.

Vakavasti allergisia lapsia ei pitäisi rajata hoidon ulkopuolelle, vaikka hoidon turvallinen toteuttaminen on hankalampaa (Clark ym 2009, Vázquez-Oriz, Álvaro-

Lozano ym 2013). Mikäli potilaalla oletettavasti on hankalia siedätyshoidon aiheuttamia sivuvaikutuksia, kannattaa hänelle harkita henkilökohtaista siedätyssuunnitelmaa ja etukäteislääkitystä omalitsumabilla. Omalitsumabi on anti-IgE lääke, sen lisääminen OIT:n yhteyteen vähensi merkittävästi allergisten reaktioiden määrää Wood ym. (2016) satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa maitoallergikoilla. Lääkityksellä ei ollut vaikutusta siedätyshoidon lopulliseen tehoon, mutta lääkettä saaneet saavuttivat ylläpitotason nopeammin kuin kontrolliryhmä. Tang ym (2015) lisäsivät satunnaistetussa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessaan OIT:n rinnalle probiootin (*Lactobacillus rhamnosus*). Tulokset olivat hyviä, sillä yli 80 % hoidetuista potilaista saavutti pysyvän reagoimattomuuden pähkinälle. Probiootin lisääminen allergeenin rinnalle ei vaikuttanut immunomodulaatioon, sillä vasta-aineissa tapahtui samoja muutoksia ja ihopistokokeen paukaman koko pieneni vastaavasti kuin perinteisessä OIT:ssa. Haittavaikutuksia oli tutkimuksen aikana saman verran tai hieman vähemmän kuin muissakin OIT tutkimuksissa. Hoitoa saavalla ryhmällä ja lumeryhmällä oli yhtä paljon haittavaikutuksia hoidon alussa ja annoksien noston yhteydessä. Tutkijat pitivät hoitoon liittyvää ahdistusta reaktioiden syynä. Iacono ym (2013) satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vakavasti kananmunalle allergisten lapsien sietokykyä saatiin nousemaa huomattavasti (11–133-kertaiseksi). Kyseistä tutkimusta voidaan pitää onnistuneena, vaikka kellekään lapsista ei kehitetty täydellistä toleranssia. Siedätyshoidon aika oli tutkimuksessa vain 6 kuukautta, mikä on lyhyt muihin tutkimuksiin verrattuna (Jones ym 2009, Burks ym 2012, Syed ym 2014). Lyhempi siedätysaika voi ainakin osittain tutkijoiden mukaan selittää kehittymättömän toleranssin.

#### **4.1 Suun kautta toteutettavan siedätyshoidon immunologiset vaikutukset**

##### ***4.1.1 Immunoglobuliinit ja ihopistokoe***

OIT:ssa immunoglobuliineissa tapahtuvat muutokset ovat samankaltaisia kuin SLIT:ssa. Hoidon vaikutusta allergeenispesifisiin IgE-tasoihin on tutkittu paljon ja tutkimuksissa on havaittu, että hoidon alussa IgE-tasot nousevat ja laskevat myöhemmin lähtötasolle ja sen alapuolelle (Jones ym 2009, Burks ym 2012, Vickery ym 2013, Narisety ym 2015, Anagnostou ym 2016). Jones ym (2009) tutkimuksessa allergeenispesifisten IgE vasta-ainetasojen havaittiin nousevan muutaman kuukauden

ajan. Sen jälkeen tasot kääntyivät hoidon jatkuessa laskuun, saavuttivat lähtötason 12 kuukauden hoidon jälkeen ja laskivat edelleen 18 kuukauden jälkeenkin. Calatayud ym (2014) systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä lehmänmaitoallergisilla lapsilla raportoitiin vastaavat tulokset. Erään tutkimuksen mukaan hoidon edelleen jatkuessa spesifisen IgE:n määrä näyttäisi laskevan perustasosta ja vähenevän ainakin 33. hoitokuukaudelle asti (Jones ym 2009).

Siedätyshoidon kliiniset hyödyt tulevat kuitenkin esiin jo ennen IgE-vasta-ainetasojen madaltumista lähtötasoon verrattuna (Jones ym 2009). Matalat IgE-vasta-ainetasot korreloivat kliinisen vasteen kanssa. Burks ym (2012) huomasivat, että potilailla, jotka sietivät 5 g valkoista kananmunajauhetta 22 kuukauden siedätyksen jälkeen, oli matalammat kananmunaspesifiset IgE-vasta-ainetasot ja alentunut basofiilien aktivaatio 10 hoitokuukauden jälkeen verrattuna potilaisiin jotka eivät sietäneet 5 g kananmunapulveria 22 kuukauden kohdalla tehdyssä ruoka-altistuksessa. IgE-tasot korreloivat siis kyseisessä tutkimuksessa sietokyvyn kehittymiseen. Matalat lähtötason allergeenispesifiset IgE-tasot on yhdistetty myös paremmin siedettyyn hoitoon (Anagnostou ym 2011, Vázquez-Oriz, Alvaro ym 2013). Myös toleranssin kehittyminen on yhdistetty lähtötason matalampiin allergeenispesifisiin IgE-tasoihin sekä suurempaan spesifisen IgE-tason laskuun kuuden kuukauden ylläpito-hoidon jälkeen (Narisety ym 2015). Korkeat IgE-tasot taas on yhdistetty lisääntyneisiin haittavaikutuksiin (Escudero ym 2015). Vaikka OIT:n aikana allergeenispesifisen IgE:n määrä vähenee, silti maapähkinän tärkeiden allergiaa aiheuttaviin proteiineihin (Ara h1, 2 ja 3) kohdistuvien IgE-vastaaineiden määrä ei muuttunut. Tämän vuoksi tutkijat uskovat, että IgE:n määrän väheneminen ei johdu spesifisten B-solujen tuhoutumisesta vaan tuotanto vähenee laajemmassa skaalassa (Vickery ym 2013). Samassa tutkimuksessa huomattiin, että IgE:n ja IgG4:n kiinnittymisaffiniteetti ei ole siedätyshoidolla juurikaan vaikutusta. Vickery ym (2010) kliinisessä tutkimuksessa potilaat saivat yksilöllisempää hoitoa kuin aiemmissa tutkimuksissa. Heidän allergeeniannostuksensa määritettiin kananmunan valkuaiselle spesifisen IgE:n määrän perusteella. Yksilöllisellä hoidolla saatiin aikaan turvallisesti toivottuja immunologisia muutoksia ja näiden muutosten oletettiin edistävän toleranssin kehittymistä. Osa potilaista saattaa tarvita tällaista, yksilöllistä annostusta parhaan mahdollisen hoitotuloksen ja turvallisen hoidon saavuttamiseksi.



Julkaistujen tutkimusten mukaan IgG4 vasta-ainetasot kasvavat jatkuvasti OIT:n aikana ja pysyvät koholla (Jones ym 2009, Varsheny ym 2011). Korkeat allergeenispesifiset IgG4-tasot myös ennustavat hyvää hoitotulosta (Wisniewski ym 2015, Anagnostou ym 2016). Burks ym (2012) tutkimuksissa huomattiin, että IgG4-tasot kasvoivat enemmän hoitoon paremmin reagoivilla lapsilla, kuin lapsilla, jotka ruoka-altistusta eivät läpäisseet. Samassa tutkimuksessa korkeat IgG4-tasot yhdistettiin myös toleranssin kehittymiseen. Mitään selvää raja-arvoa IgG4-määrälle ei voitu antaa, vaan mitä korkeampi allergeenispesifinen IgG4-taso siedätettävällä oli kehittynyt, sitä todennäköisemmin hän läpäisi ruoka-altistuksen. Kuitenkaan Syed ym (2014) eivät tällaista yhteyttä löytäneet omassa tutkimuksessaan, jossa ruoka-altistukset oli kasksoissokkoutettu, satunnaistettu ja lumekontrolloitu. Vickery ym (2013) avoimessa tutkimuksessa huomattiin, että spesifisen IgG4:n määrän kasvu johtuu osittain vasta-ainerepertuaarin kasvusta. Kontrolliryhmällä repertuaari ei käytännössä kasvanut, mutta hoitoa saavalla ryhmällä se kasvoi. IgG4 vasta-ainetasot lähtivät kasvamaan jo kolmen kuukauden oraalisen siedätyshoidon jälkeen ja pysyivät koholla tai kasvoivat aina 24 hoitokuukauteen saakka, jonka jälkeen ne lähtivät hitaasti laskemaan (Jones ym 2009).

Santos ym (2015) vertasivat tutkimuksessaan immunoglobuliinipitoisuuksien eroja maapähkinälle allergisten ja sille herkistyneiden, mutta toleranttien välillä. Toleranteilla huomattiin suuremmat maapähkinäspesifiset IgG4/IgE suhteet. Suhde oli 8 kertaa suurempi toleranteilla allergisiin verrattuna. Maapähkinän tärkeissä allergeeneissa Ara h 1, 2 ja 3 erot olivat vielä tätäkin huomattavampia, Ara h 2 allergeenissä jopa 100-kertaiset. Korkeatkaan IgE-tasot eivät kuitenkaan suoraan vahvista kliinistä reagointia maapähkinälle. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka olivat saaneet oraalista siedätyshoitoa. Heidän IgE tasonsa olivat muiden allergisten kanssa samaa luokkaa, mutta IgG4 määrä oli 12-kertainen, erityisesti IgG4 määrä lisääntyi Ara h 2 kohtaan. Lapsen pähkinäallergian kehittymiseen vaikuttaa ainakin se, että mitä pähkinän allergeeniä kohtaan potilas muodostaa on IgE:tä. Toleranttien potilaiden IgE voi esimerkiksi tunnistaa Ara h 8 tai Ara h 9 allergeenejä, muttei mitään pääallergeeneistä. Osalla toleranteista potilaista on maapähkinän pääallergeenejä kohtaan reagoivia IgE vasta-aineita, mutta heillä on myös merkittävä määrä spesifistä IgG4, ja ilmeisesti tästä johtuen he eivät saa oireita maapähkinää syödessään. Lapsilla joilla ei ollut maapähkinän allergeeneihin reagoivaa IgE:tä

ollenkaan ovat luonnollisesti tolerantteja. Heillä ei kuitenkaan havaittu myöskään spesifisen IgG4:n määrällä tai laadulla olevan vaikutusta (Santos ym 2015). Myös muissa pähkinä-OIT-tutkimuksissa on havaittu erityisesti IgG4 muodostusta Ara h2 kohtaan (esim. Wisniewski ym 2015 pilottitutkimus).

Japanilaist tutkivat hoitovastetta suhteessa vasta-aineiden määrissä tapahtuviin muutoksiin OIT:n aikana (Sugimoto ym 2016). He havaitsivat, että hyvän hoitovasteen potilailla oli hoidon alussa, pikasiedätysvaiheen jälkeen, suuri nousu allergeenispesifissä IgG1 määrässä. Huonommin hoitoon reagoivilla potilailla oli vain pientä kasvua kaikissa IgG luokissa. Tutkijat ehdottavatkin, että tämä suuri nousu IgG1-luokassa johtaisi luokanvaihdosketjuun IgG1:stä IgG2:een ja lopulta IgG4:ään. IgG4:n määrä oli OIT:n lopussa korkea hoitoon hyvin reagoivilla potilailla. Korkean affiniteetin IgE:tä syntyi myös immunoglobuliinien luokanvaihdoksen kautta. Hyvän hoitovasteen potilailla oli korkeampi IgG1/IgE suhde hoidon ensimmäisen päivän jälkeen ja korkeampi IgG4/IgE suhde ylläpitovaiheen lopussa (Sugimoto ym 2016). Savilahti ym (2014) kontrolloimattomassa tutkimuksessa vastaavasti huomattiin, että vaste oli huono potilailla, joilla oli suuri IgE/IgG4 suhde. Tämän kontrolloimattomassa OIT-tutkimuksessa reagointi maidolle väheni potilailla, joiden IgA, IgG, IgG1 ja IgG4 tasot nousivat merkittävästi ja IgE tasot laskivat. Ruokasiedätys-hoidon kesken jättäneillä potilailla oli hoidon alussa korkeammat IgA, IgG, IgG1 ja IgG4 maidolle ja kaseiinille sekä IgE maidolle, kuin potilailla jotka jatkoivat loppuun saakka ja joille sietokyky kehittyi.

Useissa tutkimuksissa on raportoitu, että ihopistokokeen (skin prick test, SPT) paukaman koko pienenee huomattavasti OIT-potilailla verrokkiryhmään verrattuna (esim. Jones ym 2009). Paukaman koko pieneni 6-12 kuukauden hoidon jälkeen (Jones ym 2009, Keet ym 2012, Syed ym 2014) ja pysyi tällä tasolla hoidon kestäessä. Varsheny ym (2011) satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa SPT paukaman koko oli pienempi hoitoa saavassa ryhmässä kontrolliryhmään verrattuna, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Pieni paukaman koko SPT:ssa ennustaa mahdollisesti siedettävän allergeenin määrän kasvua sekä toleranssin kehittymistä. Tutkimustieto tästä on kuitenkin ristiriitaista (Burks ym 2012, Syed ym 2014).

#### **4.1.2 T-solut**

Antigeenien indusoimien säätelijä T-solujen (ai-Treg) FOXP3-proteiinin geenilokuksen demetylaatio ja metylaatio voivat liittyä siedetyn allergeeniannoksen kasvamiseen sekä oraalisen toleranssin kehittymiseen (Syed ym 2014, Anagnostou ym 2016). Syed ym (2014) havaitsivat tutkimuksessaan, että pähkinä-OIT:n aikana säätelijä T-solujen FOXP3 lokuksen metylaatio väheni niillä potilailla enemmän, jotka läpäisivät ruoka-altistuksen verrattuna potilaisiin, jotka ruoka-altistusta eivät läpäisseet. Ruoka-altistuksen läpäisseiden potilaiden lopettaessa pähkinän käyttämisen heidän ai-Treg-solujensa FOXP3-metylaatio lisääntyi ja osa potilaista herkistyi uudelleen pähkinälle. Potilaat sietivät kuitenkin selvästi suurempia annoksia allergeeniä, kuin ennen tutkimuksen aloittamista. Tutkimuksessa OIT jakso kesti 24 kuukautta, jonka jälkeen oli kolmen kuukauden tauko. Kokonaisuudessa toleranssi kehittyi 30 %:lle potilaista. Tutkijat pitävät mahdollisina selityksinä oraalisen toleranssin kehittymiselle säätelijä T-solujen määrän lisääntymistä ja niiden immuunisuppressiivisen vaikutuksen tehostumista, sekä FOXP3 lokuksen epigeneettisiä muutoksia T-soluissa. Tämä epigeneettinen muutos todennäköisesti lisäsi säätelijä T-solujen immunosuppressiivista vaikutusta ja täten edisti toleranssin kehittymistä. Myös muissa tutkimuksissa on raportoitu (Varshney ym 2011, Jones ym 2009) Treg-solujen suhteellisen määrän nousua OIT:n myötä. Toisessa näistä FOXP3 positiivisten säätelijä T-solujen määrä kasvoi OIT:an alussa noin 1,5-kertaiseksi. Näiden solujen määrä laski kuitenkin takaisin lähtötasolle noin 20 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta (Jones ym 2009).

#### **4.1.3 Sytokiinit**

Treg-solujen erittämän interleukiini-10 (IL-10) -proteiinin pitoisuus kasvoi merkittävästi 6 ja 12 kuukauden välissä tutkimuksen alusta, jolloin kyseisten solujen määrä oli myös lisääntynyt (Jones ym 2009). Anti-inflammatorisen IL-10 määrän kasvun lisäksi kasvoivat myös useiden tulehduksellisten sytokiinien määrät (IL-1 $\beta$ , IL-5, TNF- $\alpha$  ja MIP-1 $\beta$ ). Myös muutaman kasvutekijän (G-CSF ja GM-CSF) määrät kasvoivat. FOXP3-proteiinin määrän lisääntyminen säätelijä T-soluissa ja IL-10 tason nousu johtavat muiden sytokiinien ja kasvutekijöiden määrän lisääntymisestä huolimatta toivottuihin immunologisiin vasteisiin ja ohjaavat immuunivastetta pois T<sub>H</sub>2-tyypin profiilista (Jones ym 2009). T<sub>H</sub>2-tyypin profiilista pois siirtymisen huomasivat myös Varshney ym (2011).

#### **4.1.4 Muut immuunijärjestelmän solut**

Basofiileissä tapahtuu useita muutoksia OIT:n aikana. Basofiilien aktivaatiomarkkerin CD63 spontaani ekspressio näyttäisi vähenevän OIT:ssa (Keet ym 2012, Thyagarajan ym 2012, Gorelik ym 2015). Tämän markkerin määrä lähtee kuitenkin takaisin kasvuun vuoden siedätyksen jälkeen. Myöskään ylläpitohoidolla ei ole estävää vaikutusta aktivaatiomarkkerin kasvuun. Pähkinän indusoima histamiinin vapautuminen käyttäytyy samalla tavalla kuin CD63-proteiinin määrä. Histamiinin vapautuminen ja CD63 määrä korreloivatkin voimakkaasti keskenään amerikkalaisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Gorelik ym 2015). Spontaanin CD63-proteiinin ekspression vähentyessä myös pähkinän indusoima histamiinin vapautuminen vähenee. Vuoden siedätyksen jälkeen histamiinin vapautuminen kääntyi takaisin kasvuun yhdessä CD63-proteiinin määrän kanssa (Gorelik ym 2015).

CD203c-proteiini kertoo basofiilien aktivaatiotasosta. Mitä korkeampi CD203c, sitä aktiivisempia basofiilit ovat. CD203c määrä ei laskenut missään vaiheessa Gorelik ym (2015) OIT-tutkimuksessa ja saattoi jopa lisääntyä osalla potilaista. Thyagarajan ym. (2012) lumekontrolloidussa tutkimuksessa sen määrä väheni lepotilassa olevien basofiilien tasolle, koska basofiilien CD203c-proteiinin ilmentymisen lisäämisestä vastaavan IL-3 –sytokiinin määrä väheni. Syed ym (2014) huomasivat, että basofiilien aktivaatiomarkkerin CD203c määrä väheni oraalista siedätyshoitoa saaneiden ryhmässä. Se myös väheni enemmän toleranssin kehittäneessä ryhmässä, kuin niillä jotka toleranssia eivät saaneet. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Basofiilien ilmentämän interleukiini 4 (IL-4) -sytokiinin määrä puolestaan näyttää laskevan hoidon aikana, eikä nouse takaisin aiemmalle tasolle ylläpitohoidon aikana. IL-4 on sytokiini, joka ohjaa naiiveja auttaja T-soluja erikoistumaan T<sub>H</sub>2-soluksi. Gorelik ym 2015 tutkimuksessa IL-4 määrä kasvoi, kun potilaat eivät enää saaneet maapähkinää.

Dendriittisolut ovat antigeenejä esitteleviä soluja. Ne ohjaavat adaptiivista immunitettiin hyökkäämään vieraita antigeenejä kohtaan, myös harmittomia ruoan antigeenejä kohtaan ruoka-allergiassa. Ne esittelevät antigeenejä CD4+ T-soluille, joka antigeenin kohdatessaan alkavat erittää T<sub>H</sub>2-luokan sytokiinejä. Dendriittisolut jaetaan kahteen luokkaan. Myeloisesta kantasolulinjasta kehittyviin myeloisiin dendriittisoluihin (mDC) ja lymfaattisesta linjasta kehittyviin plasmasytoideihin

dendriittisoluihin (pDC). OIT vähentää dendriittisolujen pinnalla olevien HLA-DR molekyylien ilmentämistä (Gorelik ym 2015). HLA-DR molekyylit ovat MHC II luokan pintareseptoreita. Näiden pintareseptorien avulla dendriittisolut esittelevät antigeenejä T-soluille.

Myeloidisten dendriittisolujen pinnalla on CD40-reseptorimolekyyliä sekä CD86-ligandia. CD40-reseptori on tärkeä dendriittisolujen aktivoitumisen kannalta, ja CD86 on tärkeä ligandi T-solujen toiminnalle. CD40-reseptorien ja CD86 T-solujen kostimuloivien molekyylien määrät vähenivät 12 kuukauden OIT:n aikana (Gorelik ym 2015). Vuoden hoidon jälkeen näiden molekyylien määrät kääntyivät takaisin kasvuun. Siedätyshoidon jatkamisella ei ole vaikutusta tähän ekspressioon (Gorelik ym 2015). Myeloidien dendriittisolujen erittämän anti-inflammatorisen IL-10 määrä lisääntyy OIT:lla. IL-6 eritykseen OIT:lla ei näytä olevan vaikutusta avoimen satunnaistetun amerikkalaistutkimuksen mukaan (Frischmeyer-Guerrero ym 2014). IL-10 pidetään tärkeänä sytokiininä toleranssin kehittymiselle, sillä se suppressoi IgE-reseptorin välittämiä proinflammatorisia vaikutuksia. Vaikka OIT:lla on ilmeisesti hyödyllisiä vaikutuksia mDC toimintaan, niin silti mDC välittämä  $T_H2$ -luokan sytokiinien erityks ei vähene (Frischmeyer-Guerrero ym 2014).

Plasmaytoidi dendriittisolu kehittyy luuytimen lymfaattisen kantasolulinjan soluista. Se esittelee kudoksista pyydystämiään antigeenejä adaptiivisen immunitetin T-soluille. OIT:lla on saattaa olla vaikutusta näihin soluihin. CD40 ja CD86 molekyylien määrät vähenivät pDC pinnalta (Gorelik ym 2015). Myös pDC:n erittämän IL-6 määrä väheni potilailla, joille toleranssi kehittyi. IL-6 tuotanto väheni myös potilailla joille täydellistä toleranssia ei kehittynyt, mutta joiden sietokyky allergeenille kuitenkin kasvoi. IL-6 määrän vähenemä on merkitsevämpää toleranssin kehittäneillä potilailla. Lisäksi pDC:n erittämän IL-10 määrä väheni, toisin kuin mDC:llä. Muista dendriittisoluihin liittyvistä sytokiineista IFN- $\alpha$ :n erityksen on raportoitu lisääntyvän. Tämä voi olla tärkeä asia toleranssin kehittymisessä, sillä se edistää säätelijä T-solujen kehittymistä (Frischmeyer-Guerrero ym 2014).

## **5. SUBKUTAANINEN SIEDÄTYSHOITO (SCIT)**

Subkutaaninen siedätyshoito (SCIT) on parhaiten tunnettu hyvistä hoitotuloksista elinympäristön hengitystieallergeenejä kohtaan. Sitä tutkittiin myös 1980-90-luvuilla

pähkinäallergian hoidossa ja sillä havaittiin olevan tehoa myös ruoka-allergian hoidossa (Oppenheimer ym 1992, Nelson ym 1997). Nelsonin tutkimus oli saman lääketieteellisen keskuksen jatkotutkimus Oppenheimerin tutkimukselle. Tutkimuksissa allergeenit annosteltiin ruiskuttamalla allergeeni neulalla ihon alle. Nelson ym (1997) tutkimuksen alussa oli pikasiedätysvaihe, jossa allergeenia annettiin useita annoksia päivittäin viiden päivän ajan. Annettua annosta kasvatettiin jokaisella pistokerralla. Pikasiedätysvaiheen jälkeen jatkettiin kerran viikossa annettavilla ylläpitoannoksilla. Ylläpitoannosten antoväliä pidennetään kahden kuukauden välein yhdellä viikolla, kunnes saavutetaan kuukauden mittainen antoväli. Hoidon tehoa tutkittiin ruoka-altistuksilla. Tutkimuksen ruoka-altistukset olivat lumekontrolloituja kaksoissokkoaltistuksia. Tutkimuksen aikana ihopistokokeen paukaman halkaisija pieneni ja hoidettujen potilaiden sietämän pähkinän määrä kasvoi 2092 mg:sta 6810 g:aan.

Oppenheimer ym (1992) tutkimuksessa yksi lumelääkettä saavasta ryhmästä sai apteekista vahingossa allergeenia sisältävän pistoksen ja kuoli anafylaksiaan. Tutkimus lopetettiin potilaan kuoltua. Tutkimuksen aikana ilmeni 13,3 %:ssa pistoksista systeemisiä haittavaikutuksia. Nelson ym (1997) tutkimuksessa pikasiedätyksessä 23 % ja ylläpito-hoidossa 39 % pistoksista aiheutti systeemisiä reaktioita. Haittavaikutukset saatiin yleensä hoidettua yhdellä adrenaliinipistoksella. Seitsemäntoista 103:sta haittavaikutusta vaati enemmän hoitoa. Loppupäätelmissään tutkijat totesivat, että subkutaaninen siedätyshoito ei ole suuren haittavaikutusriskin vuoksi hyväksyttävä hoitomuoto. Subkutaanista siedätyshoitoa ei ole tutkittu enää 90-luvun kokeiden jälkeen liiallisten haittavaikutusten vuoksi (Anagnostou ym 2014, Kulis ym 2015, Sindher ym 2016).

## **6. EPIKUTAANINEN SIEDÄTYSHOITO (EPIT)**

EPIT toteutetaan ihon pintaan annettavilla allergeeniannoksilla. Allergeeni on sidottu liukenevaan muotoon. Annoksen päälle asetetaan laastarin kaltainen suojakalvo, jolloin allergeeni jää ihon ja kalvon väliin. Iho hikoilee kalvon alla ja allergeenit pääsevät diffuusion avulla ihon ylimpien kerrosten läpi marrasketeen, jossa dendriittisolut pyydystävät nämä allergeenit ja kuljettavat ne imusolmukkeisiin. Siellä immunomodulaatio tapahtuu Langerhansin solujen kautta. EPIT on ilmeisen turvallinen siedätystapa, sillä epidermiksessä ei ole verisuonia, joten allergeenia ei

pääse paljoo verenkiertoon. Tämän ansiosta systeemiset reaktiot ovat harvinaisia amerikkalaisen katsausartikkelin mukaan (Sindher ym 2016).

Prekliiniset tutkimukset eläimillä ovat olleet lupaavia, mutta ihmisillä tehtyjä tutkimuksia on vasta niukalti (Jones ym 2014). Ranskassa on tällä hetkellä menossa EPIT-monikeskustutkimus, jonka tähän mennessä raportoidut tulokset vaikuttavat lupaavilta (Dupont ym 2014). Tutkimukseen on valittu 54 maapähkinäallergista lapsipotilasta. Puolet potilaista saa epikutaanista siedätyshoitoa ja toinen puoli toimii lumeryhmänä. Lumeryhmälle aloitettiin myös siedätyshoito 6 kuukauden kuluttua tutkimuksen alusta. Tässä tutkimuksessa käytössä oleva maapähkinäannos on 100 mikrogrammaa. Annos laitetaan päivittäin iholle. Kahdeksantoista kuukauden EPIT jälkeen siedätyshoitoa saavan ryhmän reaktiokynnys kasvoi merkittävästi maapähkinälle. Lähtötilanteessa sen mediaani oli 24,47mg ja 18 kuukauden siedätyksen jälkeen 357,7mg. Tutkimuksessa mitattiin myös IgE ja IgG4 tasoja. Maapähkinäspesifisen IgG4 nousu korreloi vahvasti hoitovasteen kanssa (Dupont ym 2014).

EPIT vaikuttaa hyvältä vaihtoehdolta ruoka-allergian hoitoon. Sen tutkimus on kuitenkin vasta alkuvaiheissa, eikä sen pitkän aikavälin tehosta ole vielä tarpeeksi tietoa (Sindher ym 2016).

### **6.1 EPIT mekanismi – immunomodulaatio**

Julkaistujen tulosten perusteella EPIT saa aikaan muihin siedätyshoitomuotoihin verrattavissa olevia vaikutuksia immuunijärjestelmän toimintaan. Säätelijä T-solujen määrä lisääntyy EPIT:n aikana. Lisäksi auttaja T-solut alkavat myös ilmentämään enemmän FOXP3-proteiinia, joka johtaa allergeenispesifisen sytokiinituotannon vähenemiseen. Allergeenispesifinen immuunovaste vaikuttaa puolestaan vähenevän (Sindher ym 2016).

## **7. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET**

Ruokasiedätyshoitotutkimukset ovat antaneet lupaavia tuloksia tämän hoitomuodon käytöstä IgE-välitteisessä ruoka-allergiassa. Siedetyn allergeenin annosta saadaan merkittävästi kasvamaan kaikilla käytössä olevilla hoitomuodoilla. Tehokkain hoitomuoto toleranssin kehittymiseksi vaikuttaisi olevan OIT eli suun kautta

tapahtuva siedätyshoito. Kaikille potilaille ei kuitenkaan saada kehittymään oraalista toleranssia ja sietokyvyn kasvu on osalla vain väliaikaista. Potilaiden hoitoon sitoutumisessa on myös omat haasteensa. Hoito kestää yleensä vuosia ja hoitoa pitää muistaa tehdä päivittäin. Näin vaativa sitoutuminen on osalle perheistä mahdotonta. Vanhemmat ja lapset saattavat myös herkästi keskeyttää hoidon, mikäli lapsella ilmenee lieviäkin haittavaikutuksia hoidon aikana. Näihin tilanteisiin tulisi olla mahdollisimman hyvät ja selkeät etukäteisohjeistukset, jotta hoidon keskeyttäneiden määrä pystyttäisiin minimoimaan ja haittavaikutuksiin reagoimaan suunnitellusti.

Suun kautta tapahtuva siedätyshoito on todennäköisimmin suurelle potilasjoukolle tulevaisuudessa käyttöön parhaiten soveltuva siedätysmenetelmä parempien hoitotulosten ansiosta. Kielenalussiedätyshoidolla ei saada potilaille kehittymään toleranssia yhtä tehokkaasti kuin oraalilla siedätyshoidolla. Siedetyn allergeeniannoksen määrä kuitenkin kasvaa, joten kielenalussiedätyshoitoa ei tule vähätellä, vaikka päämäärä pysyvästä toleranssista jää usein saavuttamatta. Kielenalussiedätys saattaa olla hyvä tapa aloittaa siedätys kaikkien vakavimmin allergisille ja voimakkaimmin reagoiville lapsille. SLIT:n aikana ilmenee vähemmän haittavaikutuksia kuin OIT:n aikana. Epikutaaninen siedätyshoito on myös lupaava vaihtoehto, mutta tutkimusnäyttöä siitä on vielä liian vähän. Subkutaaninen siedätyshoito on hylätty, sillä se aiheutti liian suurella osalla potilaista systeemisiä haittavaikutuksia.

Kaikkien ruokasiedätyshoitomuotojen on havaittu saavan aikaan muutoksia potilaan immuunijärjestelmässä. Selvimmin nämä immunologiset muutokset on havaittu OIT:ssa. Hoidon alussa ensimmäisten kuukausien aikana allergeenille spesifiset IgE-tasot nousevat. Tämän jälkeen ne lähtevät laskuun ja jatkavat laskemistaan vielä vuoden mittaisen hoidon jälkeenkin. Siedätyshoidosta saatavat hyödyt tulevat esiin jo ennen kuin antigeenispesifinen IgE on laskenut alle lähtötason, mutta kuitenkin matala spesifinen IgE-taso ennustaa hyvää hoitovastetta. Myös matala taso hoitoa aloitettaessa on yhdistetty hyvään hoitotulokseen. Korkea lähtötaso ennustaa todennäköisiä haittavaikutuksia, mutta sen ei tule olla syy tiputtaa potilasta pois siedätyshoidon piiristä. Kontrolloidumpi siedätyshoitosuunnitelma saattaa olla näille korkean IgE-tason omaaville potilaille parempi vaihtoehto. Allergeenille spesifiset IgG4-tasot puolestaan alkavat nousta muutamana kuukauden kuluttua siedätyshoidon



alussa. Mitä korkeammat spesifit IgG4-tasot potilaalle kehittyvät, sitä parempia hoitotulokset yleensä ovat. Hoitovastetta voidaan myös ennustaa aivan hoidon alussa mittaamalla IgG1-tasoa. Potilaat joiden IgG1 määrä lisääntyy ensimmäisten hoitopäivien aikana saavuttavat todennäköisemmin paremmat hoitotulokset, kuin ne potilaat joilla on vain pientä kasvua kaikissa IgG-luokissa.

Oraalinen toleranssin kehittyminen alkaa, kun suolen tai suun limakalvon immuunijärjestelmän dendriittisolut kohtaavat antigeenin ja pyydystävät sen. Sitten nämä dendriittisolut vaeltavat lähialueen imusolmukkeisiin esittelemään antigeenejä T-soluille. Imusolmukkeissa käynnistyy siellä TGF- $\beta$  riippuvainen antigeenispesifisten FOXP3<sup>+</sup> säätelijä-T-lymfosyyttien erilaistuminen. Nämä säätelijä-T-lymfosyytit vaeltavat takaisin suolen limakalvolle ja jakautuvat IL-10 vaikutuksesta. SLIT:ssa ja OIT:ssa on havaittu lisääntynyt IL-10 määrä sekä TGF- $\beta$  määrä. Osa T-lymfosyyteistä vaeltaa koko immuunijärjestelmän alueelle. Säätelijä-T-lymfosyytit vastaavat oraalisen toleranssin ylläpidosta. Säätelijä-T-solujen määrän lisääntyminen on huomattu onnistuneessa suun kautta tapahtuvassa OIT:ssa, SLIT:ssa ja EPIT:ssa. Onnistunut OIT saa aikaan allergeenispesifisen Th2-vasteen heikkenemisen ja Th1-vasteen voimistumisen.

Histamiinia vapauttavina soluina basofiilit ovat tärkeässä roolissa allergisissa reaktioissa. CD63<sup>+</sup> basofiilien määrän on havaittu vähenevän oraalisen- ja kielenalussiedätyshoidon edetessä. Vähentyneen määrän lisäksi myös niiden aktivaatiotaso laskee. Suurempi lasku basofiilien aktivaatiossa ennustanee parempaa hoitovastetta. Ihopistokokeen tuloksilla voidaan ainakin hieman ennustaa hoitovastetta. Pienempi paukaman koko ennustaa parempaa hoitovastetta siedätyshoidolle sekä todennäköisempää toleranssin kehittymistä, tätä ei kuitenkaan ole voitu kiistatta osoittaa.

Ruokasiedätyshoito on potentiaalisesti erinomainen tulevaisuuden hoitomuoto ruoka-allergioihin. Ruokasiedätyksessä hoito tulee olemaan yksilöllistä, sillä kaikkia ei voida hoitaa samalla tavalla. Tätä hoitomuotoa ei kuitenkaan vielä voida suositella otettavaksi kliiniseen käyttöön ennen kuin hoitoon parhaiten soveltuvat potilaat voidaan luotettavasti tunnistaa. Hoidon myötä potilaille kehittyvän oraalisen toleranssin mekanismi tunnetaan puutteellisesti. Tutkimustyö sen selvittämiseksi on

aktiivista.. Ruokasiedätyshoitotutkimukset ovat tuoneet uutta toivoa ruoka-allergioiden kanssa taisteleville perheille.

## 8. LÄHTEET

Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1273-1281

Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, Palmer C, Deighton J, Ewan P, Clark A. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1297- 1304

Anagnostou K, Clark A. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *Annual Review of Medicine*. 2016; 67:375-385

Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, Stablein D, Henning AK, Vickery BP, Liu AH, Scurlock AM, Shreffler WG, Plaut M, Sampson HA. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367(3):233-243

Burks AW, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Fleischer DM, Scurlock AM, Vickery BP, Liu AH, Henning AK, Lindblad R, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1240-1248

Calatayud CM, García AM, Aragonés AM, Caballer BDLH. Safety and Efficacy Profile and Immunological Changes Associated With Oral Immunotherapy for IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(5): 298-307

Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009; 64: 1218-1220

DunnGalvin A, Chang WC, Laubach S, Steele PH, Dubois AEJ, Burks AW, Hourihane JO'B. Profiling Families Enrolled in Food Allergy Immunotherapy Studies. *Pediatrics* 2009;124(3);e503-e509

Dupont C, Bourrier T, de Blay F, Guénard-Bilbault L, Sauvage C, Cousin MO, Kanny G, Jarlot S, Karila C. Peanut Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) In Peanut-Allergic

Children: 18 Months Treatment In The Arachild Study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): AB102

Escudero C, Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Pérez-Rangel I, Pérez-Farinós N, García-Fernández C, Ibáñez MD. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:1833-1843

Factor JM, Mendelson L, Lee J, Nouman G, Lester MR. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Ann Allergy Asthma & Immunology* 2012; 109(5):348-352

Fleischer DM, Burks WA, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Liu AH, Stablein D, Henning AK, Mayer L, Lindblad R, Plaut M. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1):119-127

Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Guerrero AL, Chichester KL, Pieneman AP, Hamilton RG, Wood RA, Schroeder JT. Modulation of dendritic cell innate and adaptive immune functions by oral and sublingual immunotherapy. *Clinical Immunology* 2014; 155:47-59

Gorelik M, Narisety SD, Guerrero AL, Chichester KL, Keet CA, Bieneman AP, Hamilton RG, Wood RA, Schroeder JT, Frischmeyer-Guerrero PA. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5):1283- 1292

Iacono ID, Tripodi S, Calcani M, Panetta V, Verga MC, Sopo SM. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24:66-74

Jay DC, Nadeau KC. Immune Mechanism of Sublingual Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14:473-479

Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks

AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292-300

Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 318- 323

Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Burks AW, Wood RA. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2): 448- 455

Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, Steele P, Kamilaris J, Vickery B, Burks AW. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 640- 646

Kulis M, Wright BL, Jones SM, Burks AW. Diagnosis, Management, and Investigational Therapies for Food Allergies. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1132- 1142

Narisety SD, Frischmeyer-Guerrerio PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, Wood RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1275-1282

Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:744-751

Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock A, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262

Rancitelli P, Hofmann A, Burks AW. Vaccine approaches for food allergy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011; 352:55-59

Rigbi EN, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 263-268

- Santos AF, James LK, Bahnson HT, Shamji MH, Couto-Francisco NC, Islam S, Houghton S, Clark AT, Stephens A, Turcanu V, Durham SR, Gould HJ, Lack G. IgG<sub>4</sub> inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1249-1256
- Savilahti EM, Kuitunen M, Savilahti E, Mäkelä MJ. Specific Antibodies in Oral Immunotherapy for Cow's Milk Allergy: Kinetics and Prediction of Clinical Outcome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164:32-39
- Savilahti EM, Kuitunen M, Valori M, Rantanen V, Bardina L, Gimenez G, Mäkelä MJ, Hautaniemi S, Savilahti E, Sampson HA. Use of IgE and IgG<sub>4</sub> epitope binding to predict the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014; 25:227-235
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 116-125
- Sindher S, Fleischer DM, Spergel JM. Advances in the Treatment of Food Allergy Sublingual and Epicutaneous Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36(1):39-54
- Sugimoto M, Kamemura N, Nagao M, Irahara M, Kagami S, Fujisawa T, Kido H. Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:276-282
- Sun J, Xiaoying H, Wenjing Y, Danru L, Xiaochuan W. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for peanut allergy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy and Asthma Proceedings* 2014; 35(2): 171-177
- Syed A, Garcia MA, Lyu SC, Bucaya R, Kohli A, Ishida S, Berglund JP, Tsai M, Maecker H, O'Riordan G, Galli SJ, Nadeau KC. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 500- 510

Tang MLK, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, Licciardi P, Burks W, Donath S. Administration of probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:737-744

Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, Pons L, Kulis M, Woo CS, Kamalakannan M, Vickery BP, Scurlock AM, Burks AW, Shreffler WG. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by oral peanut immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1197-1205

Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Hiegel A, Kamilaris J, Carlisle S, Yue X, Kulis M, Pons L, Vickery B, Burks AW. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: Clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654-660

Vázquez-Oriz M, Álvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gilbert M, Giner-Munoz MT, Lozano J, Domáñez-Sánchez O, Jiménez R, Días M, Martín-Mateos MA, Plaza-Martín AM. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(1):92-102

Vázquez-Oriz M, Alvaro M, Piquer M, Dominiguez A, Machinena A, Martín-Mateos A, Plaza AM. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013; 44: 130-141

Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized, IgE-based dosing of egg oral immunotherapy is associated with development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(6):444-450

Vickery BP, Lin J, Kulis M, Fu Z, Steele PH, Jones SM, Scurlock AM, Gimenez G, Bardina L, Sampson HA, Burks AW. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG<sub>4</sub> responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1):128-134

Wisniewski JA, Commins SP, Agrawal R, Hulse KE, Yu MD, Cronin J, Heymann PW, Pomes A, Platts-Mills TA, Workman L, Woodfolk JA. Analysis of cytokine production by peanut-reactive T cells identifies residual Th2 effectors in highly

allergic children who receive peanut oral immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45:1201-1213

Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1103-1110