

Kan mjölkproteinallergi orsaka förstoppning hos barn?



Författare:
Maja Benéus, ST-läkare
Närhälsan Mölnlycke Vårdcentral

Rapport 2016:19

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:19

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/225571>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, docent
FoUU-centrum Fyrbodal

Sammanfattning

Förstoppning är ett vanligt besvär hos barn. Vanligen är förstoppningen funktionell, men den kan också vara sekundär till andra sjukdomar eller utlöst av mediciner. En föreslagen orsak är komjölksallergi. Det råder dock fortfarande oenighet kring om mjölkallergi kan utlösa förstoppning och litteraturen går isär.

Jag har efter sökningar via databaserna PubMed och Cochrane granskat 9 studier som utforskar denna fråga. I alla studierna har barn med förstoppning behandlats med mjölkfri kost följt av mjölkprovokation. I en av studierna blev inget av barnen bättre när mjölken eliminerades, men i de övriga fann man ett samband mellan komjolk och förstoppning hos 34-78% av barnen. Ingen av studierna var adekvat blindade. 3 studier visade inflammation i ändtarmens slemhinna hos de barn vars förstoppning sedermera förbättrades på mjölkfri kost. I två av dessa studier utfördes även en manometri, tryckmätning, som visade ett ökat vilotryck i ändtarmen hos de barnen som förbättrades. Både den mikroskopiska inflammationen och tryckförändringarna förbättrades efter några veckors elimination av komjolk.

Sammantaget gav studierna en stark misstanke om ett kausalt samband mellan mjölkallergi och förstoppning. Frekvensen är osäker. De flesta studierna är gjorda på barn med behandlingsresistent förstoppning som värvats från högspecialiserad vård, varför resultatet inte nödvändigtvis går att överföra till primärvårdspatienter. Sammanfattningsvis tycks det ändå rimligt att pröva med mjölkfri kost med efterföljande provokation åtminstone till barn med svårbehandlad förstoppning.

Nyckelord

Milk Hypersensitivity, Constipation

Introduktion

Förstoppning är ett vanligt symptom hos barn. I en studie bedömdes 6,5 % av alla 2,5 åringar vara förstoppade [1]. Det finns flera behandlingsmöjligheter med kost och laxermedel, men inte alla barn svarar bra på dem och behandling behöver ofta pågå under lång tid [2, 3]. Oftast rör det sig om funktionella besvär men det finns flera möjliga underliggande orsaker. Hirschsprungs sjukdom är ett exempel på en känd men ovanlig orsak till förstoppning. Andra orsaker kan vara celiaki, hypotyreos, hypercalcemi, smärtsam analfissur, eller neurologiska orsaker som occult spina bifida [2, 3]. En orsak som ibland nämns är komjölksallergi [2, 4, 5, 6].

2–4 % av alla småbarn bedöms vara allergiska mot komjölksprotein [4, 7]. Komjölksallergi är dock en heterogen sjukdom både vad det gäller patofysiologi och symptom. Den delas upp i två huvudgrupper: IgE-medierad allergi (snabba reaktioner) och icke-IgE medierad allergi (sena reaktioner.)

Den IgE-medierade allergin är förhållandevis väldefinierad. Vanligen kommer symptomen inom några minuter upp till två timmar efter intag [4]. Exempel på symptom kan vara urtikaria, astma, anafylaxi, exem och gastrointestinala symptom som kräkningar, diarré och buksmärtor. De flesta barnen har IgE-antikroppar mot mjölk i blodet och positivt pricktest (båda kan dock saknas framför allt hos barn under sex månaders ålder, eftersom små barn inte kan bilda lika mycket IgE.) Vanligen utvecklas klinisk tolerans inom några år, även om IgE kan vara fortsatt förhöjt. [4, 5].

Icke-IgE-medierad allergi ger vanligen symptom inom två dygn efter intag, men för vissa symptom kan det eventuellt dröja flera veckor. Patofysiologin är inte helt klarlagd men T-celler spelar troligen en stor roll [4, 5]. Diagnostiken här utgörs nästan uteslutande av elimination av mjölk med efterföljande provokation. En väl genomförd elimination kräver dietisthjälp [7]. I forskningssammanhang bör provokationen även vara dubbelblindad och placebokontrollerad [8].

IgE-medierad mjölkallergi kan alltså ge diarré [4]. Detsamma gäller för flera icke-IgE-medierade allergiska reaktioner, som allergisk proktit, food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) och födoämnesproteinutlöst enteropati [5]. Ibland nämns även förstoppning som ett symptom på icke-IgE-medierad mjölkallergi [4, 5]. I den standardlitteratur som ofta används av allmänläkare råder fortsatt viss oenighet om huruvida mjölkproteinallergi kan orsaka förstoppning, liksom om när man bör utreda barn med förstoppning för bakomliggande allergi. Generellt ges mycket knapphändig information om ämnet. I läroboken "Barnmedicin" [2] rekommenderas utredning av mjölkallergi i vissa fall, medan "Läkemedelsboken" [7] och "Illustrated textbook of Paediatrics" [3] inte nämner mjölkallergi som en orsak till förstoppning. "Illustrated textbook of Paediatrics" nämner inte heller förstoppning som ett av symptomen vid mjölkallergi [3] medan "Allergi och astma hos barn" gör det [5]. Praktisk medicin har 2 kapitel om förstoppning, där mjölkallergikutredning rekommenderas vid terapiresistent förstoppning i det ena [6], medan mjölk inte alls nämns i det andra [8]. Vid sökning på "förstoppning" på internetmedicin återfinns en behandlingsöversikt av förstoppning hos vuxna [9] (som inte nämner mjölkallergi) och en artikel om funktionella magbesvär hos barn. Här nämns komjölksallergi som en

differentialdiagnos till funktionella magbesvär generellt, men inte till förstoppning specifikt. Under rubrikerna ”Utredning” (anamnes, status, laboratorieprover, ytterligare utredning) och ”Behandling” tar man inte upp komjölksallergi [10]. Svenska barnläkarföreningen har en delförening för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition men jag fann där ingen relevant information [11].

Utredning

Att ta bort mjölkprodukter ur kosten under ett par veckor i diagnostiskt syfte kan tyckas lätt. Det är en icke invasiv och ofarlig åtgärd. I praktiken är det dock krävande för familjen. Mjölk ingår i många olika livsmedel, innehållsförteckningar måste läsas noga. Vanligen behöver familjen hjälp av en dietist och förskolan/skolan måste engageras [5, 7]. Skall barnet sen fortsätta med mjölkfri kost påverkar det både näringsintaget [3, 4] och många sociala situationer. Det blir svårt att äta hos andra och barnet kan känna sig utanför vid gemensamma måltider både i skolan och i andra situationer [5]. Detta kan man acceptera om det ger en tydlig effekt. Om behandlingen däremot ges på felaktiga grunder är det värre. Med tanke på ovanstående är det viktigt att diagnostiska födoämnesprovokationer görs på rätt sätt och inte minst på rätt indikation.

Min egen erfarenhet är att föräldrar ofta misstänker födoämnesallergi vid många olika besvär i småbarnsåldern, framförallt vid magtarmproblem, dålig sömn och skrikighet. Denna misstanke behöver inte vara felaktig, men utan tydliga kriterier för vilka symptom som skall utredas blir risken för överdiagnostik betydande.

Syfte

Jag vill med denna litteraturstudie se över vilken evidens det finns för ett kausalt samband mellan mjölkproteinallergi och förstoppning: kan mjölkproteinallergi orsaka förstoppning hos barn?

Metod

Jag sökte på PubMed 170127 med sökfrasen: (((((((predisposing) OR induce*) OR etiology) OR causality) OR cause)) AND (((("milk allergy") OR "milk hypersensitivity")) OR milk protein))) AND (((obstipation) OR constipation)) OR constipated).

Sökningen genererade 64 träffar. Jag avgränsade det till artiklar skrivna de senaste 10 åren och fick då 29 träffar. Jag sållade artiklarna efter relevans, först utifrån titeln och därefter utifrån abstrakt. Jag fann då 6 originalstudier relevanta för frågan, samt en litteraturstudie från 2014 [12]. Jag valde att inte ta med litteraturstudien i denna sammanfattning, men jag inkluderade de studier som den byggde på och som jag inte redan hade. Alla dessa (utom en som studerade allergi mot vete och ägg istället för mjölk) fanns med bland mina första 64 träffar. Därefter hade jag 11 studier. 2 av studierna [13, 14] hade vid närmare granskning mycket höga bortfall, 38 % vardera. Jag valde att utesluta dem och fick då 9 studier kvar.

Jag sökte även på Cochranes databas 170211:

- Sökningen "constipation AND "milk intolerance"" gav 0 träffar.
- "constipation AND "milk allergy"" gav 0 träffar.
- "constipation" gav 112 träffar. Jag läste alla titlar, ingen av dem var relevant för ämnet.
- ""Milk allergy"" gav 3 träffar. Jag läste titlarna. Ingen av dem var relevant för ämnet.
- ""milk intolerance"" gav 0 träffar.

Resultat

Figur 1, som ligger som bilaga, sammanfattar de genomgångna studierna.

Iacono et al.'s studie [15] från 1998 är en av de viktigaste inom området och refereras till från i stort sätt alla de senare studierna. Det är en blindad, randomiserad och placebokontrollerad studie. 65 barn med behandlingsresistent förstoppning värvades från en pediatrik gastroenterologklinik. De var 1–6 år gamla. Initialt togs rektala biopsier från alla barnen. Därefter randomiserades de till att få antingen komjolk eller sojamjolk under 2 veckor, följt av 1 vecka med normalkost och slutligen av 2 veckor med den mjölksort de inte fick i första omgången. De som förbättrades avseende sin förstoppning på komjölksfri diet (CMFD) fick därefter fortsätta med sojamjolk i 4 veckor varefter de genomgick en dubbelblind provokation under 2 veckor då de återigen fick antingen ko- eller sojamjolk. Före provokationen valdes på måfå 20 av de barn som förbättrats ut för att ta ytterligare en biopsi. Inget försök gjordes att maskera smaken på de två mjölksorterna.

44 barn (68%) förbättrades på sojamjolk. Ingen förbättrades när de fick komjolk. Under provokationen försämrades alla 44 åter på komjolk efter 5–10 dagar. Ingen försämrades på sojamjolk. Barnen som svarat på sojamjolk sattes åter på CMFD och förbättrades igen.

68% ansågs därmed ha mjölkallergi som orsak till sin förstoppning. De följdes upp under flera månader utan att något av barnen återfick sina besvär. Efter 8–12 månader provocerades de igen med komjolk. Alla barn utvecklade då åter förstoppning inom 5–10 dagar.

Barnen som förbättrades på mjölkfri kost hade en ökad inflammation med framförallt fler eosinofiler i sina rektala biopsier jämfört med de som inte förbättrades. Hos alla de 20 barn som tog ytterligare en biopsi så minskade inflammationen efter 4 veckor med mjölkfri kost.

Dehghani et al [16] gjorde 2012 en randomiserad, kontrollerad studie. 140 konsekutiva barn med behandlingsresistent förstoppning rekryterades från en pediatrik gastroenterologklinik. Barnen var mellan 1–13 år gamla. De randomiseras till två grupper om 70 barn vardera. I den ena gruppen sattes barnen på CMFD i 4 veckor, varefter de som förbättrades provoceras med mjölk under 2 veckor. I kontrollgruppen åt barnen som vanligt under studiens 6 veckor. Under studiens gång behandlades båda grupperna med makrogol. Endast fem tillfrågade barn avböjde att delta i studien och inga avhopp rapporterades. Alla barn genomgick ett pricktest men bara ett barn var positivt för IgE antikroppar mot mjölk.

I kontrollgruppen förbättrades 47%. I den aktivt behandlade gruppen förbättrades 80%, och 34% försämrades åter vid provokation.

2006 rekryterade Iacono et al. [17] 36 barn med behandlingsresistent förstoppning från en pediatrik gastroenterologklinik. De var mellan 9 månader till 10 år gamla. Alla laxermedel sattes ut. Anorektal manometri gjordes initialt på alla barn och rektala biopsier togs. Barnen gavs därefter CMFD i 4 veckor. De som inte svarade på detta fick byta över till en oligoantigen diet där fler livsmedel sattes ut. De som

svarade på någon av de två eliminationsdieter fick stå kvar på denna i totalt 12 veckor, innan en ny manometri gjordes och nya biopsier togs. Därefter provocerades barnen blindat med antingen åsnemjolk eller komjolk under 2 veckor. Barnen som behandlats med oligoantigen diet genomgick även öppna provokationer för flera olika födoämnen.

14 barn förbättrades på CMFD, 3 på oligoantigen diet. Alla 17 försämrades efter 1–5 dagar vid provokation med komjolk. Dessa 17 barn (47%) räknades som mjölkallergiska (3 st multiallergiska) och kallades Responders (R). Barnen sattes åter på eliminationsdiet och förbättrades då igen. Det framgår inte hur barnen som fick åsnemjolk blindat reagerade.

Responders hade jämfört med Non-responders (NR) ökad inflammation i sina biopsier, med en ökning av både lymfocyter, plasmaceller och eosinofiler, samt ett tunnare lager mucus på slemhinnans yta. R hade även ökat vilotryck i rektum jämfört med NR. Manometrierna normaliserades efter 12 v med eliminationsdiet och de histologiska förändringarna förbättrades. De histologiska och manometriska fynden korrelerade med varandra.

Borrelli et al. [18] gjorde 2009 en liknande studie. 33 barn med behandlingsresistent förstoppning rekryterades från en pediatrik gastroenterologi- och leverklinik. De var 1–10 år gamla. Alla barnen genomgick anorektal manometri och rektumbiopsi. De sattes sen på en kost fri från mjölk, ägg och soja i 8 veckor. Manometri och biopsier upprepades varefter de barn som förbättrats i sin förstoppning provocerades med de aktuella födoämnen under 2 veckor.

54% förbättrades under eliminationen och de försämrades alla åter under provokationen. Mediantiden till försämring var 4 dagar, (variationsvidd 2–14 dagar.)

R hade jämfört med NR initialt fler mastceller i sina biopsier. De hade även ett ökat vilotryck i rektum och en försämrad relaxation vid distension av rektum. Mängden mastceller korrelerade med trycket i rektum. Både de histologiska och manometriska fynden normaliserades efter 8 veckor med eliminationsdiet. Hos NR såg man ingen skillnad före och efter eliminationen.

Studien av Simeone et al. [19] är den enda i denna översikt som inte ser något samband mellan mjölk och förstoppning. Barn under 6 års ålder med kronisk förstoppning värvades från primär barnhälsovård under 3 månader. Man fann 69 barn. Efter ett behandlingsförsök med laxermedel befanns 11 av dessa vara behandlingsresistenta. Dessa 11 barn fick CMFD med sojamjolk som ersättning under 4 veckor. Ingen av dem förbättrades.

Irastorza et al [20] värvade 69 barn med kronisk förstoppning, som dock inte behövde vara behandlingsresistent, från en pediatrik gastroenterologklinik. Barnen fick först äta vanlig mat i 1 vecka, sedan bytte man komjolk mot rismjolk i 3 veckor. Barnen fick därefter åter komjolk i 3 veckor, följt av en ny period med rismjolk i 3 veckor. Studien var inte blindad. Barnen var 0,5–14 år gamla.

39 % förbättrades på CMFD och försämrades igen under mjölkprovokationen. De blev alla besvärsfria efter 1–5 dagar med CMFD, och försämrades också fort vid komjölksprovokation med förnyade förstoppningsbesvär efter 2–5 dagar.

12% förbättrades på CMFD men försämrades inte under mjölkprovokationen. Dessa barn förbättrades långsammare och blev bra först efter 1–3 veckor.

Iacono et al. [21] värvade 27 barn under 3 år med förstoppning som inte behövde vara behandlingsresistent. Barnen togs från en pediatrik gastroenterologklinik. De gavs CMFD i 1 månad, därefter provocerades de med mjölk i max 10 dagar. Detta upprepades därefter hos de barn som svarat första gången. 78% bedömdes mjölkallergiska. Dessa barn förbättrades alla inom 3 dagar och försämrades igen inom 2 dagar. Barnen följdes upp mellan 10–30 månader och 16 barn provocerades åter efter 6–9 månader. 50% hade då ingen negativ reaktion. De som reagerade utvecklade alla förstoppning inom 3 dagar.

Turunen et al. [23] gjorde coloskopier på barn med och utan förstoppning. Av de förstoppade bedömdes 34 % efter CMFD och provokation vara mjölkallergiska. Dock räknades provokationerna som positiv både vid ökade bukbesvär eller vid ökad dermatit, varför resultatet inte kan jämföras med de övriga studiernas. Coloskopierna jämförde i huvudsak förstoppade med icke-förstoppade barn, varför svaren inte säger så mycket om eventuell mjölkallergi.

Utveckling av tolerans

El-Hodhod [22] et al försökte 2010 svara på hur fort barn med mjölkallergi utvecklar tolerans. 27 barn under 4 års ålder med behandlingsresistent förstoppning undersöktes. De värvades från en pediatrik gastroenterologklinik och sattes på CMFD i 4 veckor, innan de provocerades öppet med komjölk i 2 veckor. 78% bedömdes ha komjölksallergi. Av dessa valde 18 stycken att fortsätta studien. De delades upp i 2 grupper om vardera 9 barn. Den ena gruppen genomgick en ny komjölksprovokation efter 6 månader, den andra efter 12 månader.

22 % bedömdes ha utvecklat tolerans för mjölk efter 6 månader. 88,9% bedömdes toleranta efter 12 månader. Dessa fynd korrelerar någorlunda med Iacono et al's studie från 1995 [21] men avviker starkt från Iacono et al, 1998 [15], där inget av barnen utvecklat tolerans när de åter provocerades efter 8–12 månader.

Relaterade fynd

De barn som förbättrades i sin förstoppning på mjölkfri kost och därefter försämrades vid provokation kallas Responders, (R.) De som inte förbättras kallas Non-responders, (NR.) I flera av studierna har man jämfört R och NR avseende andra faktorer, som huruvida R i större utsträckning hade positiva pricktest eller fler andra allergiska besvär. Här gav dock studierna olika resultat:

I 2 studier av Iacono et al. fann man att R hade signifikant mer bronkospasm, rhinit och dermatit [15, 17]. Ytterligare en studie visade en ökad mängd atopiska besvär [nr 28], medan en annan inte visade någon skillnad [20].

I 2 studier fann man att R i högre utsträckning var positiva för mjölkspecifikt IgE [15, 22]. I en annan sågs en ökning av totalt IgE hos R men inte av mjölkspecifikt IgE [18]. I 2 andra studier fann man ingen skillnad vare sig i totalt IgE eller mjölkspecifikt IgE [17, 20].

Inte heller avseende pricktest fanns konsensus: i 1 studie [18] fann man att fler R hade ett positivt pricktest för mjölk medan man i 3 stycken [15, 16, 17] inte såg någon signifikant skillnad.

2 studier mätte mängden eosinofiler i blodet utan att man fann någon skillnad mellan R och NR [20, 22].

Diskussion

All behandling medför placeboeffekter. Om förstoppade barn behandlas öppet med mjölkfri kost är det rimligt att vänta sig att ett antal förbättras enbart på grund av placebo, och motsvarande gäller vid öppen provokation. Det vanligast sättet att handskas med detta är genom att göra studier blindade och placebokontrollerade.

Studien från Dehghani et al. [16] visar hur stor betydelse det kan ha enbart att delta i en studie. 47 % av barnen i kontrollgruppen blev adekvat förbättrade. Detta trots att de inte ändrade sin kost och alltså inte var utsatta för någon placeboeffekt. Alla barnen i studien var behandlingsresistenta: de hade tidigare fått laxermedel utan effekt. Förbättringen under studien kan ha många orsaker, till exempel fick barnen under studietiden behandling med makrogol, och kanske gavs detta nu i högre doser än de fått tidigare. De kan ha fått bättre information om faktorer som påverkar förstoppning och striktare scheman för toalettvanor. De kan även ha haft bättre compliance till både medicinering och allmänna råd än de hade innan studien startade. Slutligen kan det handla om regression mot medelvärdet, det vill säga att barnen sökt vård i en period av försämrade besvär och sedan spontant återgått till sitt habitualtillstånd.

I samma studie blev 80% av barnen i gruppen som fick CMFD bra, alltså 34% fler än i kontrollgruppen. Det var också 34 % som försämrades vid provokation och som bedömdes vara mjölkallergiska. Enligt ovanstående resonemang är det troligt att en del av dessa barn reagerade enbart med placeboeffekt, men eftersom ingen placebo gavs går det inte att säga hur stor andel det rör sig om.

Dehghani et al.'s studie är väl genomförd. Det är dock ett observandum att författarna i sammanfattningen skriver att 80% (inte 34%) av barnen hade komjölksallergi och även i resultat skriver att "the frequency of cow's milk allergy among constipated patients was 80% but the frequency of cow's milk allergy induced constipation based on our definition (increased frequency of defecation or decreased number of signs and symptoms after 4 weeks CMFD and coming back to Rome III criteria after 2 weeks of challenge with CMD) was 34.3% " [16, s. 471]. Detta kan eventuellt tyda på en bakomliggande bias och en önskan att finna en hög andel barn med mjölkallergi.

Studien från Iacono et al. 1998 [15] framställs som en blindad studie. Blindningen är dock tveksamt utförd. Barnen har fått antingen sojamjök eller komjök vilka smakar olika. Man har inte gjort något försök att maskera smaken.

Iacono et al.'s studie från 2006 [17] har en oblidad eliminationsfas, men en blindad provokation där barnen får antingen åsne- eller komjök. Enligt författarna kunde varken barnen eller föräldrarna känna skillnad på mjölksorterna. Tyvärr är

huvudsyftet med studien inte att visa om ett samband mellan förstoppning och mjölkallergi finns, utan att bedöma histologi och manometri vid förstoppning på grund av mjölkallergi. Författarna redovisar därför bara mycket ytligt för svaret på provokationen. De skriver att denna bekräftade mjölkallergi hos alla barn som förbättrats under komjölkselimination, men de redovisar inte för hur många av barnen som reagerade med förstoppning även på åsnemjölken.

Irastorza et al. [20] skriver i sin diskussion att dubbelblindade studier behövs för att besvara frågan, men att detta är svårt att åstadkomma. De hänvisar till en tidigare studie som försökt sätta chokladsmaak på komjolk, sojamjolk och rismjolk, men ändå inte lyckats maskera smaken av de ursprungliga mjölksorterna.

Hittills har jag alltså inte funnit någon studie som är både randomiserad och väl blindad. Gissningsvis spelar placebo därmed en betydande roll för det totala resultatet. Det är troligt att placeboeffekten blir än mer uttalad när det gäller små barn, där föräldrarna är mellanled och skall göra en bedömning av till exempel barnens smärta vid defekation. Det kan även vara svårt för föräldrarna att få en säker uppgift om hur ofta barnet varit på toaletten när barnet går på dagis alternativt nyligen börjat sköta sina toalettbesök själva.

I 3 av studierna [15, 17, 18] har man dock låtit barnen genomgå en anorektal manometri och/eller tagit rektala biopsier. Hos de barn som förbättrades i sin förstoppning på mjölkfri kost såg man både ett ökat tryck i ändtarmen och inflammatoriska förändringar på PAD. Både manometri och histologi förbättrades efter att barnen stått på mjölkfri kost i några veckor. Detta är viktiga fynd, både för det ger en fingervisning om patofysiologin (hur mjölk orsakar förstoppning), och framförallt för att dessa fynd inte påverkas av förväntningar hos föräldrar och barn.

Manometrifyndet stämmer överens mellan studierna från Borrelli et al. [18] och Iacono et al. [17]. Var och en av de tre studier som tagit biopsier [15, 17, 18] visar inflammation, dock olika typer av inflammation. Detta kan vara ett uttryck för att de alla letat efter specifika förändringar och antingen inte varit uppmärksamma på andra fynd eller valt att inte redovisa andra fynd. Sannolikheten för att förändringarna rör sig om bifynd som inte är kopplade till mjölkallergi och förstoppning tycks dock högre än om studierna alla hade visat samma typ av förändringar.

Totalt visar 8 av 9 studier på ett samband mellan mjölk och förstoppning. Endast Simeone et al. [19] talar emot detta. Detta är en liten studie: de har endast lyckats hitta elva barn med behandlingsresistent förstoppning. Det är dock värt att notera att dessa patienter värvades från primär barnsjukvård. Alla de andra studierna rekryterade sina patienter från högspecialiserade vårdinrättningar, vanligen från pediatrika gastroenterologkliniker. Det är fullt möjligt att barn med mjölkallergi har svårare symptom och har ansamlats inom specialistvården, medan de är ovanliga på primärvårdsnivå.

3 av studierna har samma huvudförfattare. Detta är något av en svaghet för den totala bedömningen [15, 17, 21].

Flera studier tyder på att barn med mjölkutlöst förstoppning reagerar fort både på utsättning och provokation med mjölk (inom 5 dagar) [17, 20, 21]. Iacono et al. [15] fann en något långsammare men fortfarande snabb försämring, inom 5–10

dagar. Borrelli et al. [18] beskrev en kort mediantid på 4 dagar, variationsvidd 2–14 dagar. Totalt sätt talar detta för att 2 veckors elimination respektive provokation kan vara tillräckligt för att hitta en underliggande mjölkallergi hos förstoppande barn i den kliniska vardagen.

Toleransutveckling

Studierna av El-Hodhod et al. [22] och Iacono et al från 1995 [21] talar för att de flesta barn med mjölkorsakad förstoppning relativt snabbt utvecklar en klinisk tolerans för mjölk. Studien av Iacono et al. från 1998 [15] ger motsatt resultat.

Vid en genomgång av samtliga studier finner man att de studier som har yngst studiepopulation över lag även visar de högsta prevalenserna för mjölkallergi.

Detta skulle kunna vara ett utslag av att äldre barn i högre grad har utvecklat tolerans. Det hade varit av intresse att veta hur gamla de barn var som svarade på mjölkfri kost i de olika studierna: alltså om det huvudsakligen var de yngsta barnen som bedömdes ha mjölkallergi.

El-Hodhod et al. [22] delade upp barnen i grupper som provocerades med komjolk efter 6 respektive 12 månader. De barn som inte nått tolerans efter 6 månader testades inte igen efter 12 månader. Det skulle vara av intresse med en framtida studie där barn efter diagnos delats upp i flera grupper som provocerats med olika intervall, till exempel var 3:e/6:e/12:e och 18:e månad. Detta för att se om fler barn efter 18 månader uppnått tolerans om de *inte* provocerats dessförinnan. Det vill säga om tätare exponering för allergenet försämrar chansen för toleransutveckling.

Konklusion/slutsats

Även om väl blindade, randomiserade studier fortfarande saknas så ger de lästa artiklarna sammantaget en stark misstanke om att mjölkallergi kan orsaka förstoppning hos barn. Det är oklart hur vanligt detta är. Vid behandlingsresistent förstoppning inom specialistsjukvården tycks det kunna röra sig om en betydande andel, men det är inte säkert att detta överensstämmer med den kliniska vardagen inom primärvården. Det verkar ändå rimligt att pröva att eliminera mjölk från kosten hos barn med svårbehandlad förstoppning. Som Dehghani et al. [16] visar är det dock viktigt att man även följer upp med en mjölkprovokation. En inflammation i slemhinnan och ökad sphinktertonus i rektum kan vara en del av patofysiologin bakom förstoppningen [15, 17, 18].

De 3 studier som bedömde toleransutveckling gav olika resultat. Svaren är därför svårtolkade, men lutar ändå mot att en stor andel av barnen kan uppnå klinisk tolerans inom ett år [15, 21, 22].

Referenser

1. Ludvigsson JF. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children. *Acta Paediatr.* 2006 Maj; 95(5): 573-80
2. Hanséus K, Lagercrantz H, Lindberg T, redaktörer. *Barnmedicin*. 4:e upplagan. Lund: Studentlitteratur AB; 2012. S. 342.
3. Lissauer T, Clayden G. *Illustrated textbook of Paediatrics*. 4:e upplagan. China: Mosby Elsevier; 2012. S. 237–8 och s. 273-5
4. Barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi – stencilkommittén. Utredning och handläggning av barn med misstänkt/verifierad överkänslighet mot komjölk. Rev 2014. URL: http://www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/d7_komjolk.pdf (Åtkomst 170216)
5. Nilsson C, Axfors Olsson H, Östblom E. Allergi och överkänslighet mot mat. I: Hedin G, Wennergren G, Alm J., redaktörer. *Allergi och astma hos barn*. 1:a upplagan. Lund: studentlitteratur; 2014.
6. *Praktisk medicin*. Kapitel: Barnets sjukdomar: Obstipation hos barn. Förstoppning hos barn. Version 2015. URL: <http://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/forstoppning-hos-barn-obstipation-hos-barn/> (Åtkomst 170302)
7. Edenvall H, Delvert J, Ekman E. Vanliga problem under småbarnsåren. I: *Läkemedelsboken*. Uppdaterad 150827. URL: https://lakemedelsboken.se/kapitel/pediatrik/vanliga_problemet_under_sma_barnsaren.html#c1_15 (åtkomst 170301)
8. *Praktisk medicin*. Kapitel: Praktisk akut medicin: Förstoppning hos barn. Obstipation hos barn. Version 2015. URL: <http://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/forstoppning-hos-barn-obstipation-hos-barn/> (Åtkomst 170302)
9. *Internetmedicin*. Förstoppning, kronisk. Uppdaterad 170112. URL: : http://www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/d7_komjolk.pdf (Åtkomst 170302)
10. *Internetmedicin*. Funktionella mag-tarmsjukdomar hos barn och ungdomar. Uppdaterad 2016-05-09. URL: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=6018> (Åtkomst 170218)
11. Svenska barnläkarföreningen. Delförening: Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition. Avsnitt: Vårdprogram. URL: <http://gastro.barnlakarforeningen.se/vardprogram/> (Åtkomst 170302)
12. Sopo SM, Arena R, Greco M, et al. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(1):40–5. doi: 10.1159/000362365.
13. Crowley ET, Williams LT, Roberts TK, et al. Does milk cause constipation? A crossover dietary trial. *Nutrients.* 2013 Jan 22; 5(1):253-66. doi: 10.3390/nu5010253.

14. Daher S, Tahan S, Solé D et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001 Dec; 12(6):339-42.
15. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med.* 1998 Oct; 339(16):1100-4.
16. Dehghani SM, Ahmadpour B, Haghghat M, et al. The role of cow's milk allergy in pediatric chronic constipation: a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr.* 2012 Dec; 22(4):468-74.
17. Iacono G, Bonventre S, Scalici C, et al. Food intolerance and chronic constipation: manometry and histology study. *European Journal of Gastroenterology & hepatology.* 2006 Feb; 18(2):143-50.
18. Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, et al. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb; 104(2):454-63. doi: 10.1038/ajg.2008.109.
19. Simeone D, Miele E, Boccia G et al. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child.* 2008 Dec; 93(12):1044-7. doi: 10.1136/adc.2007.133512
20. Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, et al. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Aug; 51(2):171-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181cd2653.
21. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr.* 1995 Jan; 126:34-9.
22. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, et al. Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Mar; 2:e407-12. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00898.x.
23. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr.* 2004 Nov; 145(5):606-11.

Figur 1

	genomförande	Barn värvas från	antal barn	ålder	behandlingsresistenta
Dehgahni (2012) [16]	RCT. 4 v CMFD, 2 v provokation. Kontrollgrupp med 6 v normalkost.	pediatrisk gastroenterologklinik	70 +70	1–13 år	resistenta
Irastorza (2010) [20]	3 v rismjölk, 3 v komjök, 3 v rismjök.	tertiär pediatrisk gastroenterologklinik	69	0,5–14 år	inget krav
El-Hodhod (2010) [22]	1 m CMFD, 2 v komjök. 18 av R följs upp: 9 st återinsätts på mjök efter 6 m, 9 st efter 12 m.	pediatrisk gastroenterologklinik.	27 + 30 friska i kontrollgrupp	8 m-4 år	resistenta
Borrelli (2009) [18]	Anorektal manometri + rektumbiopsi före och efter 8 v fria från mjök/ägg/soja. Sen matprovokation 2 v.	pediatrisk gastroenterologi och leverklinik.	33	1–11 år	resistenta
Simeone (2008) [19]	4 v soja. Ingen förbättras, därmed ingen provokation.	6 st barnkliniker på primärvårdsnivå	11	0,5–6 år	resistenta
Iacono (2006) [17]	Anorektal manometri och PAD före och efter 12 v CMFD/oligoantigen diet. 2 v blindad provokation med äsne-/komjök + öppen provokation för annan mat.	pediatrisk gastroenterologklinik	36	9 m-10 år	resistenta
Turunen (2004) [23]	Coloskopi + ev gastroskopi. Sen 4 v CMFD. 4 v provokation.	tertiär barnsjukvård	35 + 15 i kontrollgrupp	3–15 år	resistenta
Iacono (1998) [15]	Blindad, RCT. Rektal biopsi. Randomieras till 2 v ko-/sojamjök. 1 v fri kost. 2 v andra mjölken. De som svarar på CMFD gavs detta 4 v till, 20 av dem lämnade sen en ny biopsi. Sen dubbel-blind provokation i 2 v.	pediatrisk gastroenterologklinik	65	11 m-6 år	resistenta
Iacono (1995) [21]	CMFD 1 månad + Provokation max 10 d – upprepades hos R	pediatrisk gastroenterologklinik	27	5 m-3 år	Inget krav

CMFD = komjökstfri diet, R = Responders, NR = Non-responders

Figur 1, fortsättning

	Responders (R)	laxantia under studien	kommentar
Dehgahni (2012) [16]	34%	Ja, makrogol till alla.	
Irastorza (2010) [20]	39%	Varierande.	R blev bra inom 1–5 dar, åter förstoppade inom 2–5 dar efter provokation.
El-Hodhod (2010) [22]	78%	Ja.	22% var toleranta efter 6 m, 88,8% efter 12 m.
Borrelli (2009) [18]	54%	Lavemang om ej avföring på 3 d.	Ökad inflammation med mastceller och ökat vilotryck i rektum hos R. Detta förbättrades efter elimination. Åter förstoppade inom 2–14 d vid provokation, median 4 d.
Simeone (2008) [19]	0%	Framgår ej.	
Iacono (2006) [17]	47%	Nej.	Ökad inflammation i PAD samt ökat vilotryck i rektum hos R. Båda förbättras efter elimination. Vid provokation åter förstoppning redan efter 1–5 d hos R.
Turunen (2004) [23]	34%	Ja, Lactulos och cilaxoral	Ökad dermatit vid provokation räknas som positiv provokation. Ökning av $\gamma\delta^+$ T celler i terminala ileum både hos R och barn som förbättrades på CMFD men inte svarade på provokationen.
Iacono (1998) [15]	68%	Nej.	Försöker ej maskera smaken på ko-och sojamjolk. Ökad inflammation i PAD, vilket förbättras efter elimination. Vid provokation åter förstoppning inom 5–10 dagar. Vid ny provokation eter 8–12 månader får alla åter förstoppning efter 5–10 d.
Iacono (1995) [21]	78%	Framgår ej.	Förbättras inom 3 d. Vid provokation åter förstoppning efter 2–3 d. Vid ny provokation efter 6–9 m hade 50% utvecklat tolerans.

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal