

MAITOSIEDÄTYS KOULUIKÄISILLÄ LAPSILLA

Saana Kauma
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Lastentautien tutkimusryhmä
Tammikuu 2013

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Lastentautien tutkimusryhmä

SAANA KAUMA: MAITOSIEDÄTYS KOULUIKÄISILLÄ LAPSILLA

Kirjallinen työ, 22 s.
Ohjaaja: professori Matti Korppi

Tammikuu 2013

Avainsanat: maitoallergia, maidolle spesifinen IgE, siedätyshoito.

Johdanto

Maitoallergiaa esiintyy 2–3 %:lla alle 3-vuotiaista lapsista, mutta se väistyy suurella osalla ennen kouluikää. Siedätyshoito voidaan toteuttaa niille lapsille, joiden maitoallergia ei ole väistynyt kouluikään mennessä. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää miten siedätyksen nostovaihe onnistuu, ja jatkuuko maidon käyttö tämän jälkeen.

Aineisto ja menetelmät

Tässä kohorttitutkimuksessa oli mukana 74 potilasta, joiden siedätyshoito toteutettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan polikliinisessä allergiakeskuksessa vuosina 2008–2011. Altistus aloitettiin tipalla maitolaimennosta. Tavoiteannos puolen vuoden nostojakson loputtua oli 200 ml raakamaitoa. Tiedot altistuskokeesta, siedätyshoidosta ja maidonkäytöstä nostojakson jälkeen kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan potilastietojärjestelmästä.

Tulokset

Potilaista 66 pääsi siedätyshoidon loppuun, ja 59 heistä saavutti loppukontrollissa tavoiteannoksen 200 ml. Suurin osa käytti maitoa päivittäin myös jatkoseurannoissa. Siedätyksen keskeytti kahdeksan potilasta. Lisäksi havaittiin, että keskeytymiseen vaikutti seerumin suuri maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus ennen siedätyksen alkamista.

Pohdinta

Maitosiedätys onnistuu suurella osalla kouluikäisistä hyvin. Seerumin suuri maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus saattaa vaikuttaa siedätyshoidon keskeytymiseen, mutta tämän tutkimuksen perusteella ei voida jättää potilaita siedättämättä IgE-arvojen perusteella. Maitosiedätystä tulisi harkita lapsille, joiden altistuskokeella varmistettu maitoallergia ei ole väistynyt kouluikään mennessä.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
1.1 Ruoka-allergioiden esiintyvyys ja oireisto	1
1.2 Ruokayliherkkyyden diagnosointi.....	2
1.3 Siedätyshoito	3
1.4 Tutkimuksen hypoteesi ja tarkoitus	4
2 POTILAAT JA MENETELMÄT	5
3 TULOKSET	10
3.1 Siedätyksen nostovaiheen onnistuminen.....	10
3.2 Maidon käytön jatkuminen	12
4 POHDINTA.....	14
LÄHTEET.....	18

1 JOHDANTO

1.1 Ruoka-allergioiden esiintyvyys ja oireisto

Lasten ruoka-allergian esiintyvyydeksi on arvioitu noin 5–10 % ja niitä esiintyy eniten ensimmäisen elinvuoden aikana (1). Suurin osa lasten ruoka-allergioista on IgE-välitteisiä (1). Tyypillisiä ovat nopeat, minuuteissa, tai korkeintaan kahdessa tunnissa syömisen jälkeen ilmaantuvat oireet, kuten urtikaria, atooppisen ihottuman paheneminen, oksentelu ja vatsakipu (1,2). Alle 3-vuotiaista 2–3 %:lla on maitoallergia ja 1–2 %:lla muna-allergia (1,3). Maitoallergiasta kärsivien lasten oireilu alkaa yleensä 3–6 kk iässä (4). Ruoka-allergia voi olla myös viivästynyttä, jolloin reaktiot ovat yleensä T-lymfosyytti- tai eosinofiilivälitteisiä (1). Ruokaintoleranssista puolestaan puhutaan silloin, kun sen taustalla on entsyymipuutos tai ruuan sisältämät biogeeniset amiinit (1). Yleisin ruokaintoleranssin muoto Suomessa on laktaasipuute (1).

Ruoka-allergioiden lisäksi keskeisiä, ja vielä yleisempiä atooppisia, eli IgE-välitteisiä sairauksia ovat astma, allerginen nuha ja atooppinen ihottuma (1). Atooppisten sairauksien taustalla on todennäköisesti monia tekijöitä, joista osa liittyy perintötekijöihin ja osa ympäristötekijöihin (5). Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että maalla kasvaneilla lapsilla on vähemmän astmaa ja allergioita, mutta mekanismi tähän on tuntematon (6). Suojamekanismin hengityksen vinkumista vastaan arvellaan liittyvän muutokseen immuunivasteessa (6). Suoliston mikrobiflooralla saattaa olla tärkeä merkitys atooppisen herkistymisen estossa ja toleranssin kehittymisessä (5). Mikrobiflooran vaikutuksesta säätelijä-T-lymfosyyttien erilaistuminen suolistossa lisääntyy, millä on tärkeä merkitys immuunitoleranssin kehittymiselle (7). Allergisilla lapsilla on todettu muun muassa suoliston kolonisoituneen vähemmän enterokokeilla ja bifidobakteereilla ja enemmän Clostridium- ja stafylokokkibakteereilla (5). Suuri endotoksiinin pitoisuus huonepölyssä varhaislapsuudessa on ollut käänteisesti yhteydessä IgE-vasta-aineiden kehittymiseen ja voimistanut allergioilta suojaavien T-solujen toimintaa (5).

Maitoallergia lisää riskiä muille ruoka-allergioille (5). Vanhemmat epäilevät ruoka-allergiaa jopa 25–33 %:lla pikkulapsista, mutta näistä korkeintaan puolet pystytään varmistamaan

altistuskokeilla (5). Vielä pienemmällä osalla pystytään osoittamaan IgE-vasta-aineita epäiltyä ruokaa kohtaan (5). Itseraportoidut ruoka-allergiat ovat paljon yleisempiä verrattuna objektiivisesti osoitettuihin allergioihin (8).

Suurin osa alkaa sietää IgE-välitteistä allergiaoiretta antanutta ruokaa muutaman vuoden kuluessa; 30–70 % kahden ja 55–85 % kolmen vuoden kuluttua (1). Maito- ja muna-allergiat häviävät suurella osalla ennen kouluikää (1). 3- ja 4-vuotiaana tehdyissä uusinta altistuksissa maitoa sietää 53 % ja 63 % niistä lapsista, jotka reagoivat aiemmin maidolle välittömästi (1). Välttämisdieetit jatkuvat kuitenkin usein turhaan silloin, kun allergiaa aiheuttanutta ruoka-ainetta jo siedettäisiin (3).

Vaikein ruoka-allergian aiheuttama oire on anafylaksia. Sillä tarkoitetaan äkillistä ja nopeasti etenevää monen elimen yliherkkyysoiretta, joka voi johtaa verenkiertoelimistön sokkireaktioon. Lapsilla ruoka-anafylaksia on tavallisempaa kuin aikuisilla. Suomessa lapsilla aiheutuu eniten reaktioita maidosta, kananmunasta ja vehnästä. Tyypillinen alkava oire on kutina iholla tai suussa, sekä urtikaria-angioödeema, jolloin turvotusta voi esiintyä huulissa, silmissä, korvaledissä, kurkunpäässä ja keuhkoputkissa. Lapsilla ei ole tiedossa kuolemaan johtaneita tapauksia. (9)

1.2 Ruokayliherkkyyden diagnosointi

Ruokayliherkkyyden diagnoosi perustuu välttämis-altistuskokeeseen. Välttämisjakso kestää 1–2 viikkoa, jonka aikana lapsen ruokavaliosta eliminoidaan tarkasti epäilty ruoka-aine. Elleivät oireet lainkaan lievity, on yliherkyys epätodennäköinen. Toisaalta oireiden lievittyminen ei suoraan osoita, että lapsi olisi allerginen kyseiselle ruoka-aineelle, sillä esimerkiksi atooppisessa ihottumassa monet tekijät vaikuttavat oireiden aktiivisuuteen. Maidon ja viljojen osalta allergiadiagnoosi on syytä varmistaa valvotulla altistuskokeella. Altistuksessa annetaan ensin pieni annos ruoka-ainetta, jonka ei oleteta aiheuttavan oireita. Annosta lisätään portaittain 15–30 minuutin välein, kunnes oireita ilmaantuu, tai kunnes päästään normaaliin, iänmukaiseen aterianannokseen. Välittömässä allergiassa oireet ilmaantuvat nopeasti. Altistusta tehtäessä täytyy olla valmius anafylaktisen reaktion hoitoon. (1)

IgE-välitteisiä allergioita voidaan diagnosoida myös ihon pistokokeella ja määrittämällä spesifiset IgE-vasta-aineet (1). Ihopistokokeella voidaan arvioida, onko testattava allergeeni todennäköisesti oireiden taustalla (10). Seerumin IgE:n määrittäminen voidaan tehdä tietyn allergeeniryhmän seulontana tai spesifisesti tietyille allergeeneille (11). Allergeeniryhmätutkimus on semikvantitatiivinen, jolloin tulosta on lähinnä tulkittava kielteisenä tai myönteisenä (11). Myönteisen tuloksen alaraja on 0,35 kU/l (10). Erittelytutkimus edellyttää myönteistä ryhmätutkimustulosta, jonka jälkeen yksittäiset allergeeni-IgE-vasta-aineet määritetään (11). Pelkkä IgE-vasta-aineiden esiintyminen ei kuitenkaan merkitse allergiaa, vaan siihen tarvitaan kliinisiä oireita (11). Imeväisten maitoallergiassa noin 60–80 %:lla todetaan maidolle positiivinen ihon pistotesti tai positiivisia IgE-vasta-aineita (1). Osa alle vuoden iässä IgE-negatiivisista maidolle altistuskokeessa reagoivista lapsista saattaa vuoden iän jälkeen muuttua IgE-positiivisiksi (1).

1.3 Siedätyshoito

Siedätyshoitoa harkittaessa allergisen sairauden diagnoosin varmistaa lasten allergisten sairauksien hoitoon perehtynyt erikoislääkäri. Siedätyshoito vaikuttaa allergisen tulehduksen käynnistävään auttaja-T-lymfosyyttien erilaistumiseen ja aktivoitumiseen. Siedätyksen seurauksena Th2-tyyppinen auttaja-T-lymfosyyttivaste muuttuu Th1-tyyppiseksi vasteeksi. Annoksen nostovaiheessa kehittyy perifeerinen toleranssi säätelijä-T-lymfosyyttien ja sytokiinien välityksellä. Säätelijä-T-lymfosyytit ja Th1-solut aiheuttavat IgE-tuotannon vähenemisen sekä syöttösolujen ja eosinofiilisten granulosyyttien kypsymisen ja aktivoitumisen vähenemisen. (12)

Maitosiedätyksestä on saatu hyviä tuloksia. Useimmat siedätettävät potilaat saavuttavat tavoiteannoksen 200 ml (13,14,15). Pienemmästäkin saavutetusta maitoannoksesta on hyötyä, sillä vaaralliset reaktiot vahinkoaltistusten yhteydessä vähenevät (13,14). Eräässä tutkimuksessa siedätettiin 175 potilasta, joista 75,4 % sietti maitoa vapaasti vuoden kuluttua (16). Vain pieni osa joutuu keskeyttämään siedätyshoidon oireiden vuoksi (13,14,15). Vanhemmat ovat yleensä tyytyväisiä siedätyshoitoon, ja esiintyvät oireet ovat useimmilla potilailla lieviä (16). Hoitoon sitoutuminen, motivaatio ja yhteistyö ovat erityisen tärkeitä lasten siedätyshoidossa (12).

1.4 Tutkimuksen hypoteesi ja tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää kuinka hyvin maitosiedätys onnistuu kouluikäisillä. Aiempien tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että suurin osa saavuttaa tavoiteannoksen 200 ml nostovaiheen lopussa. Tavoitteena on myös selvittää mitkä tekijät johtavat siedätyksen mahdolliseen keskeytymiseen. On syytä selvittää onko olemassa jokin taustatekijä, jonka esiintyessä siedätyksessä ilmenee niin pahoja oireita, että siedätys todennäköisesti keskeytyy. Tällaisen tiedon perusteella voitaisiin rajata siedätys aloitettavaksi vain niille potilaille, jotka siitä hyötyvät. Toisaalta on todettu, että jo pienempikin sietokyky kuin 200 ml on hyödyllinen, sillä vaarallisten reaktioiden todennäköisyys pienenee.

Olennaista on tutkia myös sitä, miten siedätys jatkuu nostovaiheen päätyttyä. Tavoitteena on selvittää kuinka moni käyttää maitoa päivittäin siedätyksen nostovaiheen päätyttyä, ja millaisia oireita päivittäin käytävillä ilmenee. Mikäli maidon käytöstä ei ilmene mitään oireita jatkoseurannoissa, voidaan olettaa, että maidolle on kehittynyt pysyvä toleranssi. Tutkimuksen tarkoituksena on ulottaa jatkoseuranta neljänteen vuoteen saakka.

2 POTILAAT JA MENETELMÄT

Tässä kohorttitutkimuksessa oli mukana 74 potilasta, joiden siedätys oli alkanut Tampereen yliopistollisessa sairaalassa allergiakeskuksessa vuosina 2008–2011. Ensimmäinen ryhmä aloitti toukokuussa 2008 ja viimeisin tutkimuksessa mukana ollut ryhmä joulukuussa 2011. Potilaista 34 oli tyttöjä ja 40 poikia. Sisäänottokriteereinä olivat viimeisin seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus yli 3,5 kU/l, ikä 6 vuodesta 15 vuoteen, sekä välitön positiivinen tulos altistuskokeessa. Iän alarajaksi riitti, että täytti samana vuonna kuusi.

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla oli todettu maitoallergia maitoaltistuskokeella ennen siedätyksen alkamista. Enintään kuusi kuukautta sitten tapahtunut maitovahinko toimi maitoaltistuksena viidellä potilaalla. Maitoaltistuskokeessa annettiin ensin pisara maitoa alahuulen sisäpinnalle ja mikäli oireita ei ilmennyt, nostettiin annos kahteen ja edelleen 10, 50 ja 100 millilitraan maitoa. Annosten nosto tapahtui puolen tunnin välein. Oireet, niihin käytetyt lääkkeet ja lopullinen millilitramäärä maitoa, jolla oireet ilmenivät, kirjattiin ylös.

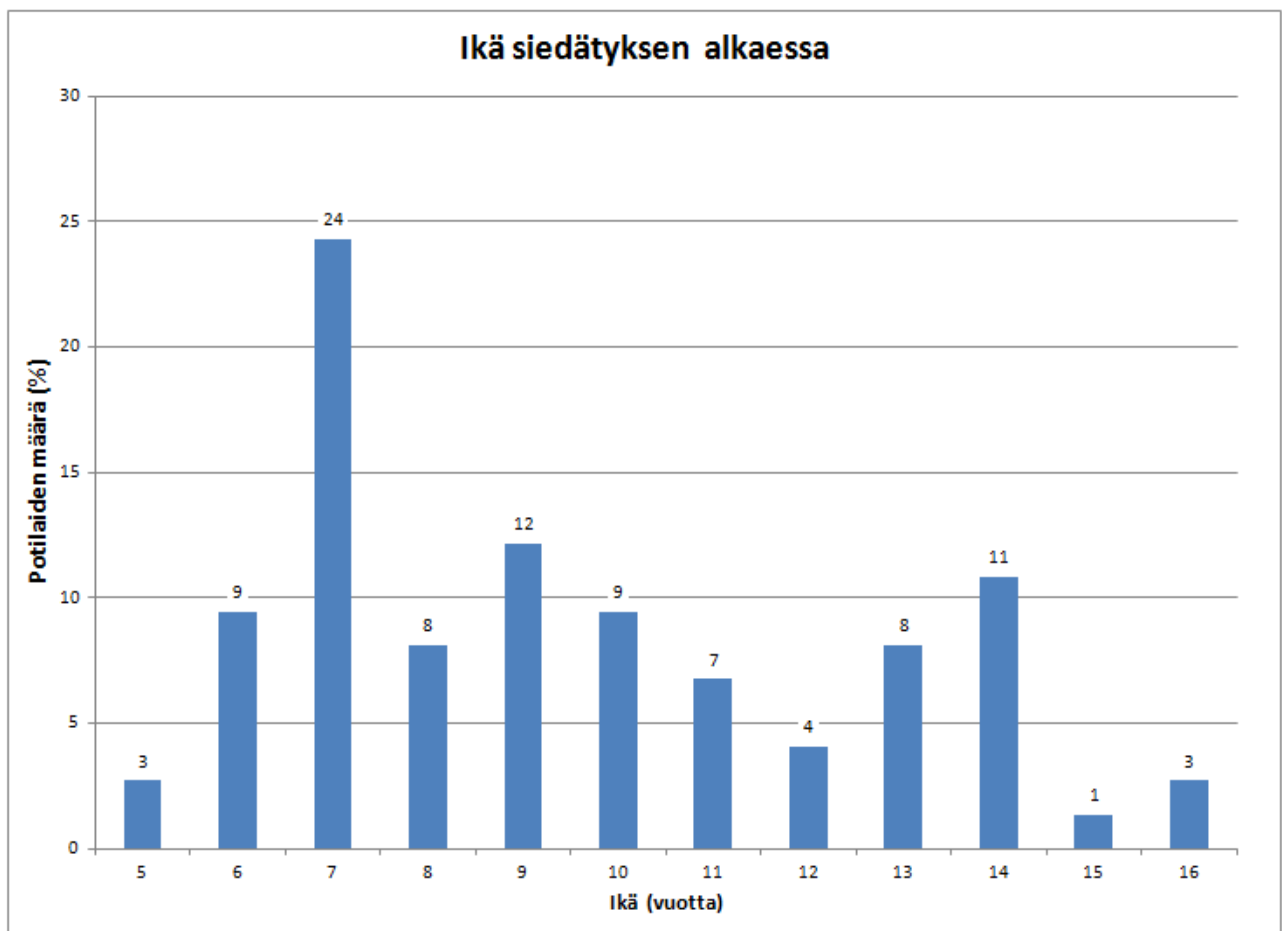
Iän mediaani siedätyksen alkaessa oli 9 vuotta (kuva 1). Siedätykseen osallistuneilla oli lähes kaikilla myös useita muita allergisia sairauksia. Astma oli yleisin, ja se oli 55 potilaalla (taulukko 1). Maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuden mediaani oli 17,0 kU/l (taulukko 2). Potilaista viideltä puuttui tieto IgE:n pitoisuudesta.

Taulukko 1. Muiden diagnoosien olemassaolo, lukumäärät ja prosentuaalinen osuus.

astma	55 (74,3 %)
allerginen nuha	47 (63,5 %)
atooppinen ihottuma	37 (50,0 %)
vehnäallergia	30 (40,5 %)
kananmuna-allergia	49 (66,2 %)
siitepölyristiallergia	12 (16,2 %)

Taulukko 2. Seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus ennen siedätyksen alkamista.

	IgE (kU/l)
Mediaani	17,0
Minimi	3,0
Maksimi	400,0
Alakvartiili	6,0
Yläkvartiili	62,5



Kuva 1. Ikä siedätyksen alkaessa.

Maitosiedätyksen protokolla kesti kuusi kuukautta. Siedätys aloitettiin yhdellä tipalla maitolaimennosta, ja loppukontrollissa tavoiteannos oli 200 ml raakamaitoa. Yksi pisara maitolaimennosta vastaa 0,00006 g maitoproteiinia ja yksi millilitra maitolaimennosta 0,0012 g maitoproteiinia. Raakamaidolle vastaavat luvut ovat 0,002 g 0,04 g. Ensimmäinen annos annettiin poliklinikkäkäynnillä ja lisäksi siedätyksen nostovaiheen aikana oli neljä kontrollikäyntiä. Jos

Tiedot tutkimusta varten kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan potilastietojärjestelmä Mirandasta. Lupa tähän saatiin sairaalan ylilääkäriltä. Jokaiselta potilaalta kerättiin tiedot altistuksesta, siedätyksen onnistumisesta ja jatkotiedot maidon käytöstä siedätyksen nostovaiheen päätyttyä. Kerättäviin tietoihin kuuluivat millilitramäärä maitoa, joka altistuksessa annettiin, ilmenneet oireet ja oireisiin käytetyt lääkkeet. Lisäksi otettiin ylös viimeisin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus. IgE:n pitoisuus pyöristettiin ylöspäin lähimpään kokonaislukuun. Mikäli maitovahinko oli toiminut altistuskokeena, ei potilaalta otettu muita altistustietoja kuin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus.

Siedätyksen nostovaiheen aikana ilmentyneet oireet jaettiin ihottuman pahenemiseen, vatsakipuun ja muihin. Lääkitys jaettiin tietoja kerätessä viiteen ryhmään: ylimääräinen antihistamiini, adrenaliini, hengitettävä kortikosteroidi, yhdistelmäkortikosteroidi, muut lääkkeet ja ei lääkkeitä. Hengitettäviä astmalääkkeitä käyttävillä oli käytössä joko flutikasoni tai budesonidi. Yhdistelmävalmisteisiin kuuluivat flutikasonin ja salmeterolin yhdistelmä, budesonidin ja formoterolin yhdistelmä ja beklometasonin ja formoterolin yhdistelmä. Muihin lääkkeisiin kuuluivat prednisoloni, salbutamoli, montelukasti, nenäsuihkeet, kipulääkkeet ja atooppisen ihon hoitorasvat. Sekä oireet että lääkitys jaettiin maitolaimennoksen aikana ilmenneisiin ja raakamaidon aikana ilmenneisiin. Tiedot näistä oli saatu potilailta ja heidän vanhemmiltaan. Loppukontrolliin mennessä saavutettu annos kirjattiin ylös.

Tietoja maidon käytöstä kerättiin yhden, kahden, kolmen ja neljän vuoden kuluttua siedätyksen nostovaiheen päättymisestä. Tiedot saatiin potilaiden kontrollikäynneiltä. Lisäksi siedätyksen vuonna 2008 aloittaneille lähetettiin kotiin kyselylomakkeet, mikäli heillä ei ollut kontrollikäyntejä kolmannen ja neljännen vuoden seurantatietoja varten. Jatkotietoihin kirjattiin, käyttääkö potilas maitoa päivittäin, ja paljonko hän käyttää. Käyttömääräksi kirjattiin alin määrä, jonka potilas ilmoitti käyttävänsä maitoa. Maitomäärä ilmoitettiin maitoproteiinia vastaavana määränä siten, että esimerkiksi kaksi siivua juustoa vastaa 200 ml maitoa. Mikäli potilas ja hänen vanhempansa ilmoittivat kontrollikäynneillä maidon käytön olevan vapaata, kirjattiin käyttömääräksi 5 dl tai enemmän. Tämä raja valittiin siksi, että mikäli käyttää maitoa vähintään 4 dl päivässä, saa tarvittavan määrän kalkkia.

Tutkimusdatan kerääminen suoritettiin maaliskuusta syyskuuhun vuonna 2012 ja tutkimukseen on kerätty näin ollen kaikki potilaista tähän saakka saadut tiedot. Aineisto käsiteltiin IBM SPSS

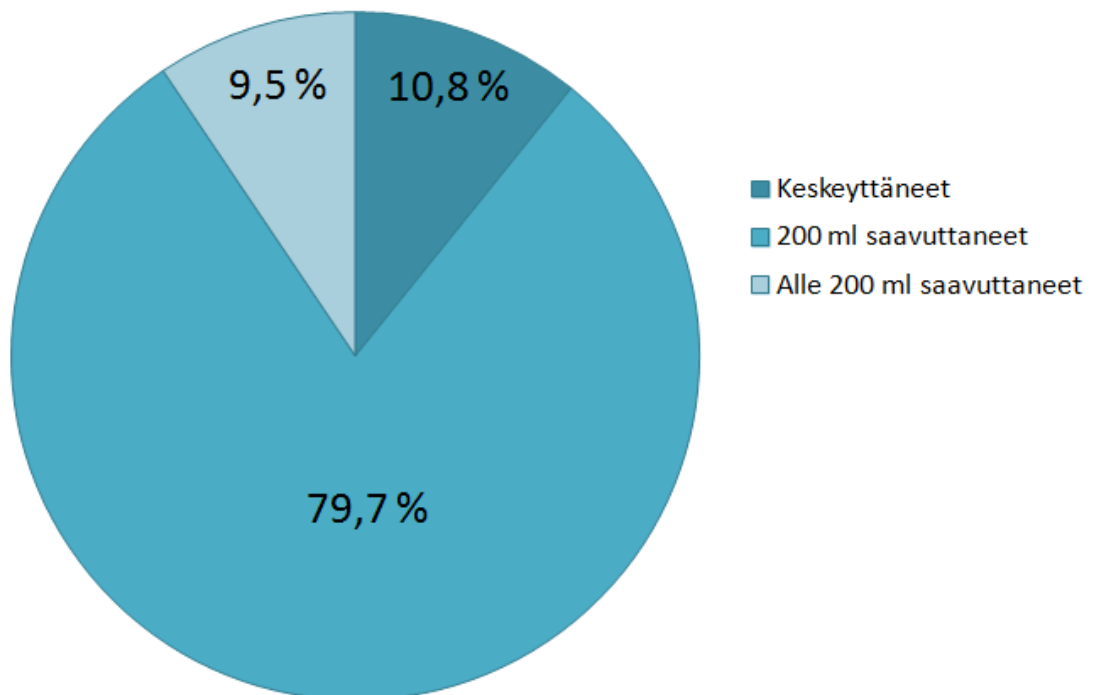
Statistics 20.0. –ohjelmalla. Tilastollisina testeinä käytettiin Mann-Whitneyn testiä ja Fisherin testiä. Mann-Whitneyn testillä testattiin numeeristen, ei-normaalisti jakaantuneiden muuttujien ja kategoristen muuttujien välistä yhteyttä. Fisherin testillä testattiin kahden kategorisen muuttujan välistä yhteyttä. Numeerisia muuttujia olivat maidon käyttömäärä, ikä ja maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus. Kategorisia muuttujia olivat astman olemassaolo, sukupuoli, siedätyshoidon keskeytyminen ja se käyttääkö maitoa päivittäin vai ei. Tilastollisesti merkittävänä pidettiin p-arvoa alle 0,05. Mann-Whitneyn testissä otettiin huomioon tarkka p-arvo aineiston pienuuden vuoksi.

3 TULOKSET

3.1 Siedätyksen nostovaiheen onnistuminen

Potilaista 66 pääsi siedätyksen loppuun saakka, ja heistä 59 käytti maitoa loppukontrollissa tavoiteannoksen verran eli 200 ml (taulukko 4, kuva 2). Astmalla ei ollut vaikutusta siihen, minkä maitomäärän potilas saavuttaa ($p = 0,176$).

Maitosiedätyksen onnistuminen



Kuva 2. Loppukontrollin tulokset.

Taulukko 4. Loppukontrollin maitoannos.

Maitoannos (ml)	
Mediaani	200,0
Keskiarvo	191,8
Minimi	50,0
Maksimi	200,0

Potilaista kahdeksan (10,8 %) keskeytti siedätyksen. Kaikki keskeytykset tapahtuivat raakamaidon aikana, ja syynä olivat oireet. Vatsakipu oli oireena kolmella keskeyttäneellä. Kurkkutuntemus, ekseeman paheneminen, ripuli ja anafylaktinen reaktio olivat kukin syynä yhdellä keskeyttäneellä. Lisäksi yhden potilaan siedätys keskeytettiin tuloksettomana hitaan etenemisen vuoksi, mutta hänelläkin oli lisäksi ihon kutinaa. Keskeyttäneiden maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuden mediaani poikkesi siedätyksessä loppuun päässeiden maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuden mediaanista ($p = 0,027$). Seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus alussa vaikutti siis siihen, keskeytykö siedätys vai ei. Keskeyttäneillä seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuden mediaani oli 79,5 kU/l ($N = 8$) ja muilla 15,0 kU/l ($N = 61$). Sukupuolella ($p = 0,132$) ja iällä siedätyksen alkaessa ($p = 0,765$) ei ollut vaikutusta siedätyksen keskeytymiseen. Keskeyttäneistä seitsemällä potilaalla oli astma, johon viisi käytti lääkityksenä yhdistelmävalmistetta. Tällä aineistolla ei kuitenkaan havaittu yhteyttä astman olemassaolon ja keskeytymisen välillä ($p = 0,671$). Taulukossa 5 on vertailtu keskeyttäneitä ja siedätyksessä loppuun päässeitä.

Taulukko 5. Ikä, sukupuoli, astma ja seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus keskeyttäneillä ja muilla.

	Keskeyttäneet (N = 8)	Muut (N = 66)	p
län mediaani	9 (6–16)	9 (5–16)	0,765
Miehiä	2 (25,0 %)	38 (57,6 %)	0,132
Diagnosoitu astma	7 (87,5 %)	48 (72,7 %)	0,671
IgE:n mediaani (kU/l)	79,5 (6,0–240,0)	15,0 (3,0–400,0)*	0,027

* IgE:n pitoisuus puuttui viideltä potilaalta.

Siedätyksen aikana esiintyi oireita enemmän raakamaidon aikana kuin maitolaimennoksen aikana, ja vatsaoireet olivat yleisempiä kuin ihottuman paheneminen (taulukko 6). Muut oireet olivat kuitenkin yleisimpiä sekä maitolaimennoksen että raakamaidon aikana. Muihin oireisiin lukeutuivat silmien turvotus, yskä, suun kutina tai kirvely, hengenahdistus, nenän vuotaminen, huulien tai kielen turvotus ja oksennus. Näitä esiintyi 36,5 %:lla maitolaimennoksen aikana ja 67,1

%:lla raakamaidon aikana. Potilaista yhdeltä puuttuivat tiedot raakamaidon aikana esiintyneistä oireista. Potilaista kaksi ei käyttänyt mitään ylimääräistä lääkitystä maitolaimennoksen eikä raakamaidon aikana.

Taulukko 6. Siedätyksen aikana esiintyneet oireet.

Oireet	Maitolaimennos (N = 74)	Raakamaito* (N = 73)
Ihottuman paheneminen	5 (6,8 %)	12 (16,4 %)
Vatsaoireet	13 (17,6 %)	36 (49,3 %)
Muut	27 (36,5 %)	49 (67,1 %)

* Tiedot oireista puuttuivat yhdeltä potilaalta.

3.2 Maidon käytön jatkuminen

Jatkoseurannoissa ensimmäisenä vuonna 35 (92,1 %) käytti päivittäin maitoa vähintään 200 ml (taulukko 7). Iän mediaanit siedätyksen alkaessa eivät poikenneet maitoa päivittäin käyttävien ja käyttämättömien välillä ($p = 0,619$). Myöskään maidolle spesifisen IgE:n pitoisuudella ($p = 0,209$) ei ollut merkitystä siihen, käyttääkö maitoa ensimmäisenä vuonna päivittäin vai ei. Heidän kolmen joukossa, jotka eivät käyttäneet päivittäin, ei ollut yhtään astmaatikkaa.

Taulukko 7. Maidonkäyttö seurannoissa.

	Käyttää päivittäin	Ei käytä päivittäin
1. vuosi (N = 38)	35 (92,1 %)	3 (7,9 %)
2. vuosi (N = 11)	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)
3. vuosi (N = 8)	8 (100,0 %)	0 (0,0 %)
4. vuosi (N = 9)	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)

Ensimmäisenä vuonna maitoa päivittäin käyttävistä 21 (63,6 %) potilaalla ei ollut lainkaan oireita (taulukko 8). Tiedot maidon mahdollisesti aiheuttamista oireista puuttuivat kahdelta, joten tässä on tarkasteltu yhteensä 33 potilasta. Toisena vuonna maitoa päivittäin käyttävistä yhdeltä potilaalta puuttuivat tiedot oireista. Toisena ja kolmantena vuonna kuudella, ja neljäntenä vuonna yhdellä potilaalla ei ollut ollenkaan oireita. Ensimmäisenä vuonna välittömät iho-oireet olivat yleisin ilmenneistä oireista, ja niitä esiintyi seitsemällä potilaalla. Oireet ilmaantuivat tasaisesti toisesta vuodesta eteenpäin, ja yleisintä oiretta ei ollut havaittavissa.

Taulukko 8. Oireiden esiintyminen seurannoissa niillä, jotka käyttävät maitoa päivittäin.

	1. vuosi*	2. vuosi**	3. vuosi	4.vuosi
Esiintyi oireita	12	3	2	4
Ei oireita	21	6	6	1

* Tiedot oireista puuttuivat kahdelta potilaalta

** Tiedot oireista puuttuivat yhdeltä potilaalta

Maitoa ensimmäisenä vuonna päivittäin käyttävistä 26 (76,5 %) potilasta käytti alle 5 dl ja kahdeksalla käyttö oli vapaata. Päivittäin käyttävistä yhdeltä potilaalta puuttui tieto maidonkäyttömäärästä, joten tässä on tarkasteltu 34 potilasta. Sukupuolella ($p = 1,00$), astmalla ($p = 0,195$) ja maidolle spesifisen IgE:n pitoisuudella ($p = 0,363$) ei ollut vaikutusta siihen, käyttääkö maitoa yli 5 dl päivittäin vai ei. Tieto maidolle spesifisen IgE:n pitoisuudesta puuttui kahdelta, joten IgE:n vaikutusta testattiin 32 potilaalta. Potilaan ikä siedätyksen alkaessa vaikutti siihen, kuinka hyvin potilas sietä maitoa yhden vuoden kuluttua siedätyksen nostovaiheen päättymisestä. Mitä vanhempana siedätys oli alkanut, sitä todennäköisemmin potilas käytti maitoa vapaasti. Päivittäin yli 5 dl käyttävien iän mediaani oli 11,5 ja alle tämän rajan käyttävien 7,5 ($p = 0,031$).

4 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa kouluikäisten maitosiedätyksestä saatiin kolme pääasiallista tulosta. Lähes kaikki saavuttivat nostovaiheessa tavoiteannoksen 200 ml. Toiseksi, suurin osa tutkittavista käytti päivittäin vähintään tämän määrän maitoa myös jatko seurannoissa. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että suuri seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus ennen siedätyksen alkamista ennustaa huonoa vastetta.

Tutkimuksessa saatiin lupaavia tuloksia maitosiedätyksen onnistumisesta ja tehosta. Ensimmäisen ja toisen vuoden seurannoissa noin 90 % käytti maitoa päivittäin vähintään 200 ml. Siedätyshoidon hyvä tulos säilyi siis hoidon jälkeen. Myös kolmannen ja neljännen vuoden seurannoissa maitoa käytti suurin osa, mutta jatkotutkimuksia tarvitaan, koska potilasmäärät olivat niin pieniä. Salmivesi ym. on julkaissut aiemmin kaksoissokkotutkimuksen, jossa on mukana tämän tutkimuksen vuonna 2008 siedätyksen aloittaneita potilaita (17). Kyseisessä tutkimuksessa siedätettiin keväällä 2008 28 potilasta, joista 23 (82 %) käytti maitoa päivittäin 6–12 kuukauden kuluttua nostovaiheen päättymisestä (17).

Tärkeä kysymys on kuitenkin se, kuinka monelle kehittyy pysyvä toleranssi ja kuinka monelle vain desensitisaatio, jolloin oireettomuus voi olla ohimenevä. Tällöin suotuisan tilan ylläpitäminen vaatii jatkuvaa pientä altistusta, ja oireet voivat palata. Jatko seurannoissa ensimmäisenä, toisena ja kolmantena vuonna suurimmalla osalla päivittäin käytävistä ei esiintynyt oireita, mutta neljäntenä vuonna vain yhdellä potilaalla ei esiintynyt oireita. Ainoastaan ensimmäisenä vuonna potilasmäärä on riittävän suuri (N = 33), että voidaan esittää päätelmiä toleranssin kehittymisestä. Oireet väistyivät suurimmalla osalla (63,6 %) ensimmäisenä vuonna. Aiemmin julkaistussa kaksoissokkotutkimuksessa yli puolet lapsista ilmoitti saavansa oireita maidosta 6–12 kuukauden kuluttua siedätyksen nostovaiheen päättymisestä (17).

Siedätyksen keskeytti 10,8 % potilaista, ja keskeytymiseen vaikutti seerumin maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus. Myös muissa tutkimuksissa on havaittu suurempia maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuksia siedätyksen keskeyttäneillä kuin siedätyksessä loppuun päässeillä (15). Tämän tutkimuksen perusteella ei voida kuitenkaan jättää potilaita siedättämättä IgE:n pitoisuuden

perusteella, koska siedätyksessä loppuun päässeillä oli jopa korkeampia maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuksia kuin keskeyttäneillä.

Aiemmissä tutkimuksissa on saatu hyviä tuloksia maitosiedätyksestä. Meglioni ym. vuonna 2004 tekemässä tutkimuksessa 21 siedätetystä potilaasta 15 saavutti siedätyksen lopussa tavoiteannoksen 200 ml maitoa. Vastaavasti vuonna 2008 Zapateron ym. tutkimuksessa 18 siedätetystä potilaasta 16 saavutti lopussa annoksen 200–250 ml maitoa (14). Näistä potilaista 13 sietä maitoa vielä vuoden kuluttua siedätyksen loppumisesta (14). Pajnon ym. tutkimuksessa 30 potilasta jaettiin aktiiviryhmään ja soijamaitoryhmään (15). Aktiiviryhmän 15 potilaasta 10 saavutti siedätyksen lopussa annoksen 200 ml, ja kolme potilasta keskeytti siedätyksen vaikeiden oireiden vuoksi (15).

Tähänastisissa tutkimuksissa siedätettävien potilaiden lukumäärät ovat olleet pieniä. Tutkimuksia täytyy tehdä suuremmilla potilasmäärillä, jotta tuloksista voidaan päätellä luotettavasti esimerkiksi se, kenelle maitosiedätyshoito sopii. Lisäksi seurannat täytyy ulottaa useamman vuoden päähän siedätyksen nostovaiheen päättymisestä, jotta voidaan arvioida toleranssin pysyvyyttä. Tässäkin tutkimuksessa toleranssin kehittyminen voidaan todeta vain ensimmäisen vuoden osalta. Ennen siedätyshoidon alkamista maitoallergiadiagnoosin tulee olla luotettavasti varmistettu.

Maitoallergian hoitona on nykyään pääasiassa välttämisdieetti (1). Tämä rajoittaa maitoallergisten lasten jokapäiväistä elämää. Välttämisdieetissä ruokavalion tulee olla täysin maidoton, sillä pahimmassa tapauksessa maitovahingosta seuraa anafylaktinen reaktio. Tämänkin tutkimuksen potilasaineistossa kolme lasta oli saanut anafylaktisen reaktion altistuskokeessa ja viidelle lapselle oli tapahtunut maitovahinko, joka varmisti maitoallergiadiagnoosin. Tuoreessa espanjalaisessa tutkimuksessa siedätettävät jaettiin anafylaktisiin ja ei-anafylaktisiin maitoallergisiin potilaisiin sen mukaan, oliko altistuskokeessa jouduttu käyttämään adrenaliinia (18). Lähes kaikki potilaat molemmista ryhmistä saavuttivat täyden sietokyvyn, jonka rajana kyseisessä tutkimuksessa oli 150 ml maitoa (18). Anafylaktisilla potilailla siedätyksen nostovaihe oli kuitenkin hieman pitempi kuin ei-anafylaktisilla (18). Siedätyshoidon on todettu tehoavan siis myös maidosta anafylaktisen reaktion saaviin lapsiin ja siedätyshoidolla voidaan vaikuttaa heidän jokapäiväiseen elämäänsä (18).

Välttämisdieettien suosimisen arvellaan lisänneen allergioiden ja anafylaktisten reaktioiden yleisyyttä (13,14,19). On raportoitu yksi kuolemantapaus, jonka epäillään johtuneen turhasta maidon välttämisestä ruokavaliossa (19). Suomalaisten ensimmäisen luokan oppilaiden vanhemmista 1,5 % kertoi lapsensa välttävän maitoa ruokavaliossaan (3). Välttämisdieetin haitallisuuden vuoksi yli 5-vuotiaille maitoallergisille lapsille tulisi harkita siedätyshoidon aloittamista. Tätä ennen diagnoosi on varmistettava altistuskokeella (18). Myös osittaisesta sietokyvystä on hyötyä, sillä anafylaktisen reaktion riski pienenee (13,14). Siedättämättä tulisi jättää vain potilaat, jotka eivät suurella todennäköisyydellä saavuta minkäänasteista sietokykyä, vaan siedätys keskeytyy kokonaan. Tässä tutkimuksessa ei löytynyt selvää tekijää, joka ennustaisi riittävän tarkasti siedätyksen keskeytymisen.

Lähes jokaisella potilaalla ilmeni oireita siedätyksen aikana. Oireita esiintyi enemmän raakamaidon kuin maitolaimennoksen aikana. Myös muissa maitosiedätystutkimuksissa suurimmalla osalla potilaista on tullut oireita, mutta ne ovat olleet usein kuitenkin niin lieviä, ettei niihin ole tarvittu lääkitystä (14). Tässä tutkimuksessa vain kaksi potilasta ei käyttänyt mitään ylimääräistä lääkitystä antihistamiinin lisäksi. Siedätys jouduttiin keskeyttämään kahdeksalla potilaalla, koska oireet olivat niin pahoja. Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että suurimmalla osalla siedätettävistä potilaista oireet ovat kuitenkin niin lieviä, että ne ohittuvat lääkityksellä. Oireet saattavat kuitenkin pidentää siedätyshoidon kestoa (14). Siedätyshoitoa voidaan pitää melko miellyttävänä hoitomuotona maitoallergian hoidossa, kuten muissakin tutkimuksissa on todettu (14, 16).

Tutkimuksen potilasmäärä oli kohtalaisen suuri. Siedätyksen nostovaiheen onnistumisesta ja ensimmäisen vuoden sietokyvystä saatiin luotettavia tuloksia. Jatkoseurannoissa toisen, kolmannen ja neljännen vuoden potilasmäärät olivat kuitenkin melko pieniä, joten aiheesta tarvitaan lisää tutkimuksia. Kaikki potilaat oli altistettu samassa paikassa, joten maitoallergiadiagnoosi oli kaikilla varma, ja altistuskoetulokset oli tulkittu samalla tavalla kaikilta potilailta. Tutkimuksessa virhettä voi aiheuttaa se, että lapset ja vanhemmat saattoivat raportoida maidon käytön aikana ilmenneistä oireista eri tavalla. Jotkut kertoivat ehkä herkemmin vähäisemmistäkin oireista, ja toisaalta vastaanottokäynneillä ei välttämättä muistettu mainita kaikkia asioita. Tutkimuksessa ei myöskään kysytty lasten ja vanhempien mielipidettä siedätyksestä. Olisi olennaista tietää, koettiinko siedätyshoito epämiellyttävänä, ja kuinka motivoituneita lapset ja vanhemmat olivat. Toisaalta vain kahdeksan potilasta keskeytti

siedätyksen, ja heilläkin syynä olivat oireet. Tämän perusteella voidaan ajatella, että lapset ja vanhemmat olivat melko tyytyväisiä ja sitoutuneita siedätykseen.

Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että maitosiedätys onnistuu suurella osalla hyvin. Lähes kaikki saavuttavat nostovaiheessa tavoiteannoksen 200 ml. Lisäksi suurin osa käyttää maitoa päivittäin myös vuosien kuluttua nostovaiheen päättymisestä. Lisätutkimuksia tarvitaan toleranssin pysyvyyden tutkimiseksi. Seerumin suuri maidolle spesifisen IgE:n pitoisuus saattaa lisätä todennäköisyyttä sille, että siedätys keskeytyy. Tämän tutkimuksen perusteella ei voida kuitenkaan jättää siedättämättä potilaita maidolle spesifisen IgE:n pitoisuuden perusteella. Maitosiedätyshoitoa on perusteltua harkita maitoallergisille kouluikäisille lapsille, joiden diagnoosi on varmistettu altistuskokeella.

LÄHTEET

Nermes M., Vanto T., Kaila M. Ruokayliherkkyys. Kirjassa: Kaila M., Korppi M., Mäkelä M., Pelkonen A., Valovirta E., toim. Lasten allergiset sairaudet. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy, 2008, s. 153–161.

Mäkelä, M. Ruokayliherkkyys. (Luettu 27.11.2012). Allergia- ja astmaliitto ry 2011. Saatavissa http://allergia-fi-bin.directo.fi/@Bin/73e1e953659083b61e3ca0dbccd6f419/1352275926/application/pdf/35765/ai-kuisten_ruoka_allergia_opas%202010.pdf

Kallio P., Salmivesi S., Kainulainen H., Paasilta M., Korppi M. 2009. Parent-reported food allergy requiring an avoidance diet in children starting elementary school. *Acta Paediatrica* 2011;100(10):1350-1353.

Mäkelä, M. Lasten ruoka-allergia. (Luettu 24.10.2012). Allergia- ja astmaliitto ry 2010. Saatavissa www.allergia.fi/allergia-ja-astma/lasten-ruoka-allergia/

Jartti T., Remes S. Lasten allergisten sairauksien esiintyvyys ja luonnollinen kulku. Kirjassa: Kaila M., Korppi M., Mäkelä M., Pelkonen A., Valovirta E., toim. Lasten allergiset sairaudet. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy, 2008, s. 18–30.

Fuchs O., Genuneit J., Latzin P., Buchele G., Horak E., Loss G., Sozanka B., Weber J., Botznanski A., ym. Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2012;130(2):382-388.

McLoughlin R., Mills K. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma (review). *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011; 127(5):1097-1107.

Rona R., Keil T., Summer C., Gislason D., Zuidmeer L., Sodergren E., Sigurdardottir S., Lindner T., Goldhahn K., ym. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2007;120(3):638-646.

Mäkelä M. Mäkinen-Kuljunen S. Anafylaksia. Kirjassa: Kaila M., Korppi M., Mäkelä M., Pelkonen A., Valovirta E., toim. Lasten allergiset sairaudet. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy, 2008, s. 170–175.

Csonka, P., Vanto T. Ihokokeet. Kirjassa: Kaila M., Korppi M., Mäkelä M., Pelkonen A., Valovirta E., toim. Lasten allergiset sairaudet. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy, 2008, s. 73.

Mäkinen-Kiljunen S., Elg P. Seerumin IgE-vasta-aine- ja allergeenimääritykset. Kirjassa: Kaila M., Korppi M., Mäkelä M., Pelkonen A., Valovirta E., toim. Lasten allergiset sairaudet. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy, 2008, s. 60–62.

Valovirta E., Savolainen, J. Lasten siedätyshoito. Kirjassa: Kaila M., Korppi M., Mäkelä M., Pelkonen A., Valovirta E., toim. Lasten allergiset sairaudet. Jyväskylä: Gummerrus Kirjapaino Oy, 2008, s. 222–227.

Meglio P., Bartone E., Plantamura M., Arabito E., Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59(9):980-987.

Zapatero L., Alonso E., Fuentes, V., Martinez M. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2008;18(5):389-396.

Pajno G., Caminiti L., Ruggeri P., De Luca R., Vita D., La Rosa M, Passalacqua G. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2010;105:376-381.

Longo G., Berti I., Barbi E., Calligaris L., Matarazzo L., Radillo O., Ronfani L., Ventura A. Diagnosed child, treated child: food challenge as the first step toward tolerance induction in cow's milk protein allergy. *European Annals of Allergy & Clinical Immunology* 2012;44(2):54-60.

Salmivesi S., Korppi M., Mäkelä M., Paasilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatrica* 2013;(2).

Alvaro M., Giner M., Vazquez M., Lozano J., Dominguez O., Piquer M., Dias M., Jimenez R., Martin M., ym. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. *European Journal of Pediatrics* 2012;171(9):1389-1395.

Barbi E., Gerarduzzi T., Longo G., Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59(6):668-669.