

ÚČINKY PŘÍPRAVKŮ NA BÁZI AMINOKYSELIN U KOJENCŮ S ALERGIÍ / INTOLERANCÍ KRAVSKÉHO MLÉKA – VÝSLEDKY STUDIE

Bodo Niggemann¹, Christiane Binder¹, Christophe Dupont², Said Hadji², Taina Arvola³ a Erika Isolauri⁴

¹University Children's Hospital (Univerzitní dětská nemocnice) Charité, Humboldt University, Berlín, Německo

²Department of Paediatric Gastroenterology (Oddělení pediatrické gastroenterologie), Hopital St Vincent de Paul, Paříž, Francie

³Department of Paediatrics (Oddělení pediatrie), Tampere University Hospital, Tampere, Finsko

⁴Department of Paediatrics (Oddělení pediatrie), University of Turku, Turku, Finsko

Alergie/intolerance kravského mléka (A/IKM) je léčena eliminací bílkovin kravského mléka. Protože pro kojence je kravské mléko důležitou potravinou, může jeho eliminace vést ke zvýšenému riziku poruchy růstu. Existují důkazy o příznivém účinku extenzivně hydrolyzovaných formulí (eHF) u A/IKM. Je však známo méně informací o efektu preparátů na bázi aminokyselin (AA). Proto jsme provedli prospektivní, kontrolovanou, multicentrickou studii s cílem porovnat efekt přípravků eHF a AA na růst a výskyt klinických symptomů. Bylo hodnoceno 73 kojenců (medián 5,7 měsíců) s A/IKM a s atopickou dermatitidou (AD). A/IKM byla u všech probandů prokázána dvojitě slepým expozičním testem s placebem. U obou skupin jsme pozorovali významné zlepšení indexu SCORAD – pokles z 24,6 při zahájení na 10,7 ($p < 0,0001$) po šesti měsících. Ve skupině s přípravkem AA byl pozorován signifikantní nárůst skóre směrodatné odchylky délky ($p < 0,04$), ve skupině s eHF nebyl pozorován. Hodnoty váha/výška byly v obou skupinách stabilní. V obou skupinách byl během studie srovnatelný příjem energie. Přípravky eHF i AA vedly k významnému klinickému zlepšení u kojenců s časným výskytem A/IKM. Podávání AA vedlo v porovnání s eHF k lepšímu růstu, přestože byl srovnatelný dietní příjem. U kojenců s těžkou A/IKM je proto potřeba považovat podání AA za lepší alternativu.

Klíčová slova: alergie, přípravek na bázi aminokyselin, atopie, atopická dermatitida, pediatrie, alergie na potraviny, DBPCFC, vysoce hydrolyzovaný přípravek, nesnášenlivost, SCORAD.

THE EFFECT OF AN AMINO-ACID-BASED FORMULA IN INFANTS WITH COW'S MILK ALLERGY/INTOLERANCE AND ATOPIC DERMATITIS

Cow's milk allergy/intolerance is treated by complete avoidance of cow's milk proteins. Because cow's milk is an important food for infants, its avoidance may lead to an increase risk of growth impairment. Whilst there is evidence for the beneficial effects of extensively hydrolyzed cow's milk formulae (eHF) in infants with cow's milk allergy/intolerance, little is known about the effects of an amino-acid-based formulae (AA) in such infants. We therefore performed a prospective, controlled, multi-center trial to study the efficacy of AA in comparison with eHF, on the growth and clinical symptoms of 73 infants (median age 5,7 months) with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. Cow's milk allergy/intolerance was proven in all infants by double-blind, placebo-controlled food-challenge. We observed a significant improvement in the SCORAD index in the both groups, from a mean of 24,6, at entry, to a mean of 10,7 ($p < 0.0001$) after 6 months. In the AA group there was a significant increase in the length standard deviation score ($p < 0,04$), whilst there was no difference in the eHF group. The Weight-for-length values were stable in both groups. Both an AA and eHF resulted in a significant clinical improvement in infants with an early onset of symptoms of cow's milk allergy/intolerance. Feeding an AA resulted in improved growth compared with feeding eHF, despite similar dietary intakes, and may therefore be considered as a beneficial alternative in infants with severe cow's milk allergy intolerance.

Key words: allergy, amino-acid formula, atopy, atopic dermatitis, pediatric, food allergy, DBPCFC, extensively hydrolyzed formula, intolerance, SCORAD.

Kravské mléko je u kojenců a dětí nejčastější příčinou A/IKM. Prevalence se uvádí ve 2–6% (9,24). A/IKM je často spojená s AD. Literárně se uvádí výskyt AD u A/IKM od 33% (3) do 54% (14).

Klinické projevy A/IKM zahrnují nejen ekzémové projevy, ale také urtikou, gastrointestinální projevy a respirační symptomy (17, 21). Je referováno rovněž o fatálních anafylaktických reakcích u pacientů s potravinovou alergií a AD (22).

Podstatou léčby A/IKM je eliminace bílkovin kravského mléka. Protože mléko je pro kojence důležitá potravina, může eliminace vést k riziku porušení růstu (12). Existují důkazy o příznivém efektu eHF, ale málo je známo o efektu na růst kojence.

Z tohoto důvodu jsme provedli prospektivní, kontrolovanou, multicentrickou studii s cílem studovat účinky AA v porovnání s eHF

na výskyt klinických symptomů a na růst u 73 kojenců s A/IKM a s AD.

Pacienti a metodika

Pacienti

Do studie bylo zahrnuto sedmdesát tři kojenců (24 děvčat a 49 chlapců). Všichni trpěli AD podle kritérií Sampsona a Seymoura (23, 25), modifikováno podle Hanifina a Rajka (8). Věk

se pohyboval v rozmezí 1–10 měsíců a A/IKM u nich byla prokázána na základě dvojité slepé-
ho expozičního testu s placebem (DBPCFC).

Design studie

Po průkazu A/IKM určením imunoglobulinu IgE kravského mléka v séru a DBPCFC byli kojenci randomizováni do skupiny, která dostávala AA (Neocate®; SHS, Liverpool, Velká Británie) (n=31) a eHF – syrovátkový hydrolyzát (Alfaré, Nestlé, Německo nebo Pepti-Tutteli, Valio, Finsko) (n=42). V průběhu šestiměsíčního sledování byly monitorovány symptomy AD (SCORAD), dietní příjem (třídenní záznam), délka (cm) a váha (g). Protokol byl schválen místními etickými komisemi a rodiče dali informovaný souhlas.

Hodnocení závažnosti AD

Tíže ekzému byla hodnocena podle SCORAD s určením rozsahu postižení, intenzity (rozsah erytému, edému, krust, exkoriací, lichenifikace, suchosti kůže) a subjektivních parametrů (svědivost, poruchy spánku). Maximální skóre činilo 103 body.

Určení sérového IgE

Koncentrace celkového IgE a specifických IgE protilátek proti kravskému mléku byla určena fluorescenční enzymatickou imunoesejí (FEIA), CAP systému Pharmacia (PCS) (Kabi-Pharmacia, Uppsala, Švédsko) (2). Detekční limit byl 0,35 kU/l IgE; děti byly považovány za senzibilizované, jestliže koncentrace specifického IgE překročila detekční limit.

DBPCFC

Orální expozice byla provedena jako dvojité zaslepená studie s placebem, jak bylo dříve popsáno (14, 18). Byly podávány postupně dávky 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0; 30,0 a 100,0 ml čerstvého, pasterizovaného kravského mléka obsahujícího 3,5% tuku a Neocate v poměru 1:1, jako placebo byl použit Neocate. Interval mezi dávkami byl 30 minut. Expoziční test byl zastaven pokud se manifestovala klinická symptomatologie nebo po dosažení dávky 100 ml. Děti byly observovány při hospitalizaci minimálně 48 hodin. Expozice byla hodnocena jako pozitivní, pokud byly pozorovány objektivní reakce (např. urtika, angioedém, pískoty, zvracení, průjem, bolesti břicha nebo exacerbace ekzému). Klinické symptomy byly hodnoceny jako časné, pokud se objevily do dvou hodin po podání nejvyšší dávky, a jako pozdní po dvou hodinách.

Nejméně tři dny před expozicí byla vysazena antihistaminika. Topické kortikoidy byly povoleny dvakrát denně jako 1% hydrokortizon nebo 0,3% betametazon.

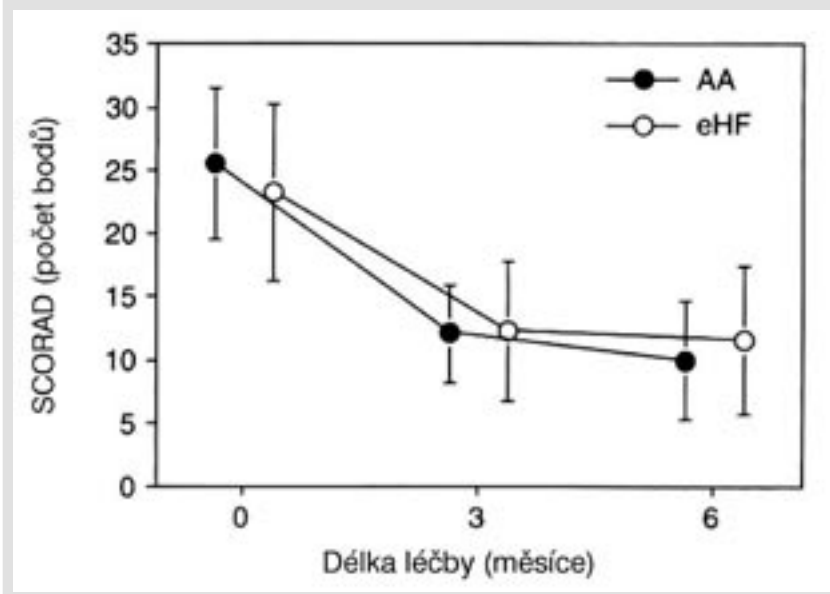
Tabulka 1. Relevantní základní údaje o pacientech při vstupu do studie

	AA (n = 42)	eHF (n = 31)	p-hodnota
Pohlaví (Ž/M)	13/29	11/20	NS
Věk (počet měsíců)*	5,5	5,7	NS
Celk. IgE (kU/l)*	16,0	30,0	NS
Spec. IgE pro KM pozitivní	22 (52%)	15 (48%)	NS
SCORAD*	18,5	14,7	NS
Rodinná anamnéza atopie	36 (86%)	26 (84%)	NS

*medián

AA – přípravek na bázi aminokyselin; KM – kravské mléko; eHF – vysoce hydrolyzovaný přípravek; Ž – žena; IgE – imunoglobulin E; M – muž; NS – není významné

Obrázek 1. Závažnost ekzému (hodnoceno podle indexu SCORAD) během léčby. Údaje jsou uvedeny ve formě střední hodnoty (95% interval spolehlivosti) významného zlepšení v čase. $p < 0,0001$. AA, skupina s přípravkem na bázi aminokyselin; eHF, skupina s vysoce hydrolyzovaným přípravkem.



Statistická analýza

SCORAD data byla vyjádřena jako střední hodnoty (95% CI) nebo jako medián. Pro účely statistického hodnocení byla použita variační analýza (anova), variační analýza pro opakovaná měření, Friedmanův test a test χ^2 . Za významné byly považovány rozdíly p-hodnot nižší než 0,05.

Výsledky

Pacienti

Do studie bylo zařazeno 73 kojenců (1,6–9 měsíců; medián 5,7 měs.). Hodnoty SCORAD se u nich pohybovaly v rozmezí 0–72 (průměr 24,6). Hladina celkových IgE se pohybovala v rozmezí <2,0 kU/l do 4 710,0 kU/l (medián 16,0 kU/l). Specifické IgE proti kravskému mléku bylo <0,35 kU/l – >100,0 kU/l (medián 0,6 kU/l). Obě skupiny se statisticky významně nelišily ve vztahu k pohlaví, věku, celkovému IgE, specifickému IgE, SCORAD nebo rodinné atopické anamnéze (tabulka 1).

Orální expoziční test

A/IKM byla prokázána u všech kojenců DBPCFC. Po orální expozici kravskému mléku se u 40 kojenců objevila časná reakce, u 14 pozdní reakce a u 19 kombinovaná. U dvou

kojenců byla anafylaktická reakce, u 63 kožní symptomatologie (urtika, zhoršení ekzému), u šesti gastrointestinální symptomatologie (zvracení, průjem) a u dvou symptomy respirační (bronchiální obstrukce).

Klinické symptomy ekzému (SCORAD)

Bylo pozorováno signifikantní zlepšení podle SCORAD u všech dětí z hodnoty 24,6; 95% CI 20,1–29,0 po třech měsících 12,2; 95% CI 9,1–15,3, po šesti měsících 10,7; 95% CI 7,1–14,2 ($p < 0,0001$). Obrázek 1 ukazuje výsledky AA a eHF skupiny.

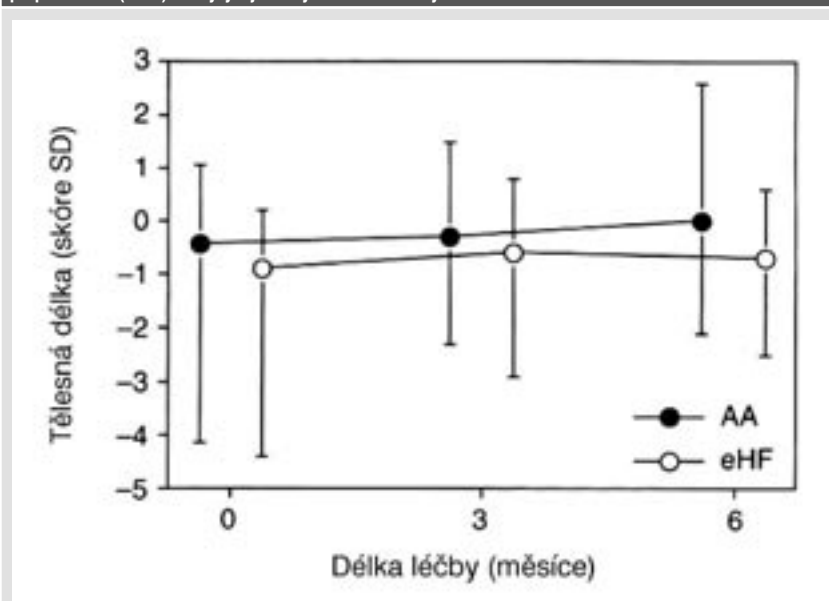
Růstová data

U dětí ve skupině s AA byl zaznamenán malý, ale statisticky významný nárůst SD skóre délky (Friedmanův test, $p < 0,04$), podobná diference nebyla zaznamenána u skupiny eHF (obrázek 2). Poměr váha/výška byl stabilní, podobný v obou skupinách (obrázek 3). Příjem energie během studie se signifikantně nelišil.

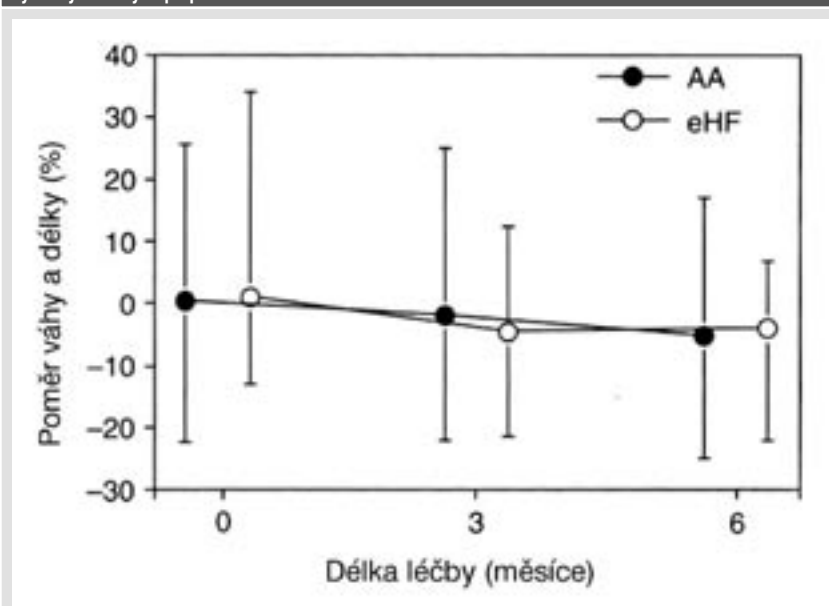
Diskuze

Porucha růstu je obvyklý problém u dětí s AD (20). Porucha růstu jako délka pod

Obrázek 2. Tělesná délka během léčby, vyjádřená jako skóre směrodatné odchylky délky (medián, rozsah). Podle Friedmanova testu jsou výsledky ve skupině s přípravkem na bázi aminokyselin (AA) statisticky významné ($p < 0,04$), ve skupině s vysoce hydrolyzovaným přípravkem (eHF) nebyly zjištěny žádné rozdíly



Obrázek 3. Poměr váhy a délky (%) během léčby. Údaje jsou vyjádřeny jako mediány a rozsahy hodnot. AA, skupina s přípravkem na bázi aminokyselin; eHF, skupina s vysoce hydrolyzovaným přípravkem



3. percentil je udávána prevalencí 10% (15) a 22% (5). Porucha růstu při AD je vysvětlována různými faktory: samotnou chronickou nemocí (5, 16), malnutricí při nežádoucí a nekontrolované restrikci diety (12, 26), ztrátou bílkovin (1), přetrvávající alergií a špatnou kompliancí (13), nedostatkem spánku (4), deficiencí D-vitaminu při steroidní terapii (15), a poruchou uvolňování růstového hormonu ve čtvrté fázi spánku (4). Ale bylo prokázáno, že málo z výše uvedeného je odpovědné za růstové postižení při AD.

Protože A/IKM může exacerbovat problém růstového postižení při AD, je adekvátní léčba žádoucí. Podstatou léčby

A/IKM je eliminace odpovědné bílkoviny, a k dosažení tohoto cíle jsou zvažovány tři možnosti. Výživa eHF, výživa jiným zdrojem bílkoviny (soja) nebo výživa AA. Zatímco eHF je považována za metodu první volby, nelze doporučit sojové formule jako první metodu léčby A/IKM, protože u významného množství dětí (14%) dojde k senzibilizaci a manifestaci alergie (27). AA může znamenat přínos díky kompletní eliminaci antigenu, ale jeho nutriční hodnota nebyla zatím důkladněji studována.

V této studii jsme zjistili, že podáváním AA u dětí s A/IKM a AD došlo k malému, ale signifikantnímu vzrůstu skóre směrodatné

odchylky délky. Ve skupině eHF nebyly tyto difference pozorovány. Vztah váha/délka nebyl změněn v obou skupinách. Literatura uvádí malý počet studií eHF a AA u kojenců s A/IKM a AD; a jsou popisovány podobné týkající se růstu a zlepšení klinických symptomů (11).

Kromě nutriční hodnoty je klinicky významným kritériem volby přípravku jeho akceptace ze strany kojenců. Přípravky eHF mají hořkou chuť, která se obtížně upravuje. Přípravek AA, který jsme v rámci studie použili, byl přijímán dobře. Reziduální alergenní působení přípravků AA je zanedbatelné, zatímco v případě eHF bylo hlášeno několik anafylaktických reakcí (6, 10).

Přípravky eHF a AA jsou nákladné, AA stojí přibližně o 25% více než přípravky eHF. Naše studie ukázala, že oba přípravky jsou srovnatelné z hlediska růstu. Obecně jsou přípravky eHF dobrou volbou pro léčbu A/IKM. Indikacemi pro volbu přípravku AA je těžká A/IKM a multiproteinová potravinová alergie.

V literatuře je frekvence klinicky významné A/IKM u dětí s AD udávána od 33% (3) do 54% (14). Zatím nejsou k dispozici žádné údaje o prevalenci pro celou populaci. Uváděné vysoké počty značně závisí na zkoumaných pacientech. Na našem oddělení se výskyt pozitivní klinické reakce na jednu expozici pohybuje kolem 80%, a to díky skutečnosti, že kritéria pro provedení DBP-CFC zahrnují i suspekci na nežádoucí reakci uváděnou rodiči. (17).

Na základě dobré prognózy AD a A/IKM v raném dětství mohou kojenci a děti dohnat své růstové postižení. Některé studie se touto otázkou zabývaly. Byla vyšetřována dosažená výška v dospělém věku u pacientů s AD v dětském věku – růstová porucha byla podle této práce dočasná (19). Na základě další studie bylo zjištěno, že růstové postižení závisí na velikosti plochy postižené kůže (16).

Závěr

Lze konstatovat, že přípravky AA i eHF vedly k významnému klinickému zlepšení u kojenců s časným nástupem A/IKM. Podávání AA vedlo ke zlepšenému růstu v porovnání s eHF, a to i přes podobný dietní příjem; přípravek AA lze tudíž považovat za prospěšnou alternativu u dětí se závažnou A/IKM.

Poděkování: Tuto práci podpořila SHS, Liverpool, Velká Británie

Překlad a odborná korektura: MUDr. Pavel Frühauf.

Literatura

1. Abrahamov A, Schiffman R, Goldstein R, Tal Y, Freier S. Growth failure due to protein loss in dermatitis. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 223–226.
2. Axen R, Drevin H, Kober A, Yman L. A new laboratory diagnostic system applied to allergy testing. *N Engl J Allergy Proc* 1988; 9: 503–508.
3. Burks Aw, Malory Sb, Williams Lw, Shirrell Ma. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113: 447–451.
4. David Tj, Ferguson Ap, Newton Rw. Nocturnal growth hormone release in children with short stature and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 229–231.
5. David Tj, Short stature in children with atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989; 144: 41–44.
6. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupot C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with amino acid-based formula. *J Pediatr* 1997; 131: 74–77.
7. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23–31.
8. Hanifin Jm, Rajka g. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovenereol* 1980; Suppl. 92: 44–47.
9. Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587–596.
10. Husinci L, Cantani A, Longhi Ma, Giampietro PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989; 62: 333–335.
11. Isolauri E, Stas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja Ss, Isosompi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1995; 127: 550–557.
12. Isolauri E, Stas Y, Salo MK, Isosompi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004–1009.
13. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999; 134: 27–32.
14. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9–15.
15. Kristmundsdottir F, David Tj, Growth impairment in children with atopic eczema. *J Royal Soc Med* 1987; 80: 9–12.
16. Massarano Aa, Hollis S, Devlin J, David Tj. Growth in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1993; 68: 677–679.
17. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind placebo-controlled food challenges tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91–96.
18. Niggemann B, Wahn U, Samson Ha. Proposal for standardization of oral food challenge test in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 11–13.
19. Patel L, Clayton Pe, Jenney Mem, Ferguson Je, David Tj. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 505–508.
20. Pike Mg, Chány Cl, Atherton j, Carpenter Rg, Preece Ma. Growth in atopic eczema: a controlled study by questionnaire. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1566–1569.
21. Sampson Ha, McCasill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669–675.
22. Sampson Ha, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near fatal anaphylactic reaction to food in children and adolescent. *N Engl J Med* 1992; 327: 380–384.
23. Samson Ha, Pathogenesis of eczema. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 459–467.
24. Samson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988; 60: 262–269.
25. Seymour JI, Keswick Bh, Hanifin Jm, Jordan Wp, Illigan Mc. Clinical effects of diaper types on the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 988–997.
26. Weber Sa, Braham-Brown Rac, Hutchinson Pe, Burns Da. Dietary manipulation in childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 91–98.
27. Zeiger Rs, Samson Ha, et al. Soya allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134: 614–622.