

Allergia prevenció újszülött-és csecsemőkorban

Dr. Réthy Lajos Attila (MD, PhD)

**Országos Gyermekegészségügyi Intézet
Budapest**

**European Academy of Allergology and Clinical
Immunology, Section of Pediatrics ETC**



Allergiák: Komplex (poligénes/multifaktoriális) betegségek

- Többféle **genetikai** tényező és
- **környezeti** faktorok

együttes hatása !

Allergiák, öröklődési kockázat

Ha a családi anamnézis negatív:	10-20%
Ha egyik szülő allergiás:	30- 50 %
Ha mindkét szülő allergiás :	40-75 %

Nyitott kérdések, allergiahajlam szempontjából genetikailag magas kockázatú csecsemőknél:

- Allergénkerülés:
 - Terhesség alatt ?
 - Szoptatás alatt ?
- Szoptatás -meddig ?
- Speciális tápszerek kérdése- mi legyen?
 - Extenziven v. részlegesen hidrolizált? Szója?
- Hozzáétaplálás optimális kezdete?
- Életmód, higiéné, probiotikumok?

Allergia prevenció

- Előzmények:

- 1999, 2000 és 2004-es szakmai irányelvek
- (ESPGHAN, AAP, EAACI) után,
- **2008: Friss nemzetközi állásfoglalások**
 - **(EAACI, ESPGHAN, AAP)**
 - Cochrane adatbázis -és elvégzett meta-analizisek kiértékelése alapján

TABLE I. Dietary prevention recommendations/comments from several professional organizations

Definitions/interventions	Group/publication			
	AAP 2008 Clinical Report	AAP 2000 recommendations	ESPACI/ESPGHAN 1999, ESPGHAN 2008 recommendations	SP-EAACI, 2004, 2008 recommendations
Risk category: "high risk"	Parent or sibling with documented allergic disease	Biparental or parent plus sibling history of allergy	Parent or sibling affected (1999)	Parent or sibling with documented allergic disease
Pregnancy avoidance	Lack of evidence	Possibly peanut		No special diet*
Breast-feed "exclusively" until	Evidence for 3-4 mo (waiting 4-6 mo tied to introducing solids*)	6 mo	4-6 mo*	At least 4 mo, prefer 6 mo*
Maternal lactation avoidance of allergens	Some evidence for reduced atopic dermatitis	Peanuts, tree nuts and "consider" egg, milk, fish, and "perhaps other foods"		No special diet*
Prevention formulas	Compared with whole cow's milk protein, evidence for certain extensive hydrolysates, partial hydrolysates, but not soy (see text)	"Hypoallergenic formula" (extensive hydrolysate, possibly partial hydrolysate); not soy.	Confirmed reduced allergenicity (1999)	Extensively hydrolyzed until 4 mo of age (2004); documented reduced allergenicity (2008)
Types of "solids" and complementary foods	Evidence to wait 4 (to 6) mo; lack of convincing evidence for avoiding specific allergenic foods	Solids held to 6 mo Dairy products, age 1 y Egg, age 2 y Peanuts, nuts, fish, age 3 y	Not before 17 wk and no later than 26 wk; no convincing evidence for delaying potentially allergenic foods such as fish, egg (2008)*	No evidence of diet effect after 4-6 mo

ESPACI, European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology; ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; SP-EAACI, Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

*Advice that is the same for those not "high risk."

VÁRANDÓS KISMAMÁK DIÉTÁJA

- Cochrane adatbázis, meta-analízis, (4 klinikai tanulmány)
- Diétás antigen kerülés várandósság alatt:
 - atopia csökkentő hatás nem igazolódott
 - **Kiegyensúlyozott anyai/magzati tápanyag-ellátást veszélyezteti,**
 - **pl. LC-PUFA-idegrendszer**
 - Kramer: Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD000133.
- Földimogyoró fogyasztás:
 - Nem bizonyonyított a szenzibilizáló hatás a gyermekeknél
 - Lack: N Engl J Med 2003;348:977-85.
 - (És az anyák nem is tartották be a diétát...)
 - Dean T: J Hum Nutr Diet 2007
- AAP report, a fentiek szintéziseként:
 - **Nincs bizonyíték anyai diéta megelőző szerepére a várandósság alatt**

Tápszerek a megelőzésre

- Részben v. extenzíven hidrolizált?
 - Cochrane report:
 - Osborn DA: Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD003664
 - German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial
 - von Berg A et al: J Allergy Clin Immunol 2003

- Szintézis: Committee reviews-

Csökkentett allergéntartalommal (részben vagy extenzíven hidrolizált):

- Atopiás Dermatitis(AD) megelőzhető
- (extenzíven hidrolizált kazein formula kissé hatékonyabb lehet)
 - Greer FR, Pediatrics 2008
 - Host A: Pediatr Allergy Immunol 2008
 - EAACI 2008
- AAP 2008:
 - Költség szempontok miatt nem tesz különbséget a hidrolizált formák között,
 - Szója alapút elvet,
 - Aminosav-alapú formulák megelőző szerepéről nincsenek megfelelő vizsgálatok

Szoptatás alatti diéta:

- Cochrane meta-analízis
 - **Kevés bizonyíték az atopiás dermatitis (AD) csökkenésére diétával,**
 - További vizsgálatok szükségesek
 - Kramer MS: Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD000133
- Muraro et al, review: *Pediatr Allergy Immunol* 2004
 - több tanulmány alapján, de nem strukturáltan:
- **spec. diéta szoptatás alatt szükségtelen**
- AAP, EAACI, ESPGHAN 2008, egységes álláspont:
- **Nem szükséges a diéta szoptatás alatt.**

Szilárd étel bevezetése

- Potenciálisan szenzibilizáló allergének késleltetett bevezetése:
 - **Nincs meggyőző bizonyíték** hatékonyságára!
- Greer: Pediatrics 2008;
- Host : Pediatr Allergy Immunol 2008
- Filipiak: J Pediatr 2007
- Zutavern: Pediatrics 2008

Mi előzhető meg exkluzív szoptatással?

- Gyermekkorai atopiás dermatitis(AD): - **megelőzhető** (konszenzus)

- Allergiás eredetű asztma:

2001, Meta analízis:

- **5 éves korig preventív hatás**
 - Gdalevich M: J Pediatr 2001

2007: Tasmania Asthma Study:

- **7 éves korig inkább preventív hatás**
- **14 éves koron túl már nem véd,**
- **44 év fölött már magasabb asztma kockázat** (korai infekciók hiánya?)
 - Matheson MC: J Allergy Clin Immunol 2007

- Ételallergia (Tehéntej)

Peer-reviewed observational/interventional studies, Muraro, Ped.Allerg. Immunol 2004:

- **Min. 4 hónapos exkluzív szoptatás: 18 hónapos korig csökkenti a tehéntej-fehérje allergia előfordulását**
- Cochrane review: nincs védő hatás (de csak 1 tanulmány vak provokációval)

- **AAP 2008: Exkluzív szoptatás 4 hónapig: első 2 életévben csökkenti az ételallergia kumulatív incidenciáját**

Probiotikumok: Gyermekkori atopiás dermatitis prevencióban lehet szerep, terápiában nem igazolt!

Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis

Joohee Lee, AB,^b David Seto, BA,^b and Leonard Bielory, MD^a Newark, NJ

Background: Prenatal and postnatal probiotic supplementation for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis (PAD) has been studied in clinical trials, but results have been mixed and hindered by heterogeneity of study design.

Objectives: To summarize and interpret quantitatively clinical trial findings on the efficacy of probiotics for PAD and to define key trial features correlating with high methodologic quality.

Methods: PubMed and Cochrane database searches yielded 21 trials (n = 1898; age 0-13 y) published between February 1997 and May 2007 for review and quality assessment. Ten double-blind randomized controlled clinical trials were meta-analyzed by using RevMan. Data from the 6 prevention studies (n = 1581) and 4 treatment trials (n = 299) were pooled by using fixed-effects and random-effects models of relative risk ratios and of weighted mean difference, respectively.

Results: Prevention corresponded with summary effect sizes of 0.69 (0.57, 0.83) and 0.66 (0.49, 0.89), respectively, supporting probiotics' PAD prevention potential, which decreased further to 0.61 after exclusion of the 1 trial of postnatal-only probiotics. The clinical significance of the treatment trial findings of intergroup Scoring Atopic Dermatitis (quantification of PAD severity) score reduction by -6.64 points (-9.78, -3.49) and -8.56 (-18.39, 1.28), and intragroup change of -1.06 (-3.86, 1.73) and -1.37 (-4.81, 2.07), is questionable.

Conclusion: Current evidence is more convincing for probiotics' efficacy in prevention than treatment of PAD.

(J Allergy Clin Immunol 2008;121:116-21)

Abbreviations used

AD:	Atopic dermatitis
CR:	Clinical Relevance
ES:	Effect size
FE:	Fixed-effects
LGG:	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
MQ:	Methodological Quality
PAD:	Pediatric atopic dermatitis
RE:	Random-effects
RR:	Risk ratio
SCORAD:	Scoring Atopic Dermatitis
WMD:	Weighted mean difference

clinical trials, but results have been mixed. Assessing probiotics' clinical efficacy in preventing or treating PAD is hindered by subtle but potentially significant heterogeneity of protocols, variety of studied strains, and small sample sizes.

Numerous systematic reviews of probiotics for PAD have been published.²⁻⁵ Most of these publications have concluded that more work has to be done in this area before any clinical recommendations can be made. Our meta-analysis strives to take an additional analytic step beyond the qualitative assessments of systematic reviews. Although the various permutations of environment, host, probiotic strain, disease, and study design are obstacles for a robust quantitative synthesis, it is the premise of this meta-analysis that clinical practice is not justifying the

Védő faktor, pl: "Farming lifestyle"



Kiterjesztett higiéné hipotézis- Reguláló T sejtek szerepe az immunrendszer érésében

Rautava, JACI, 2005

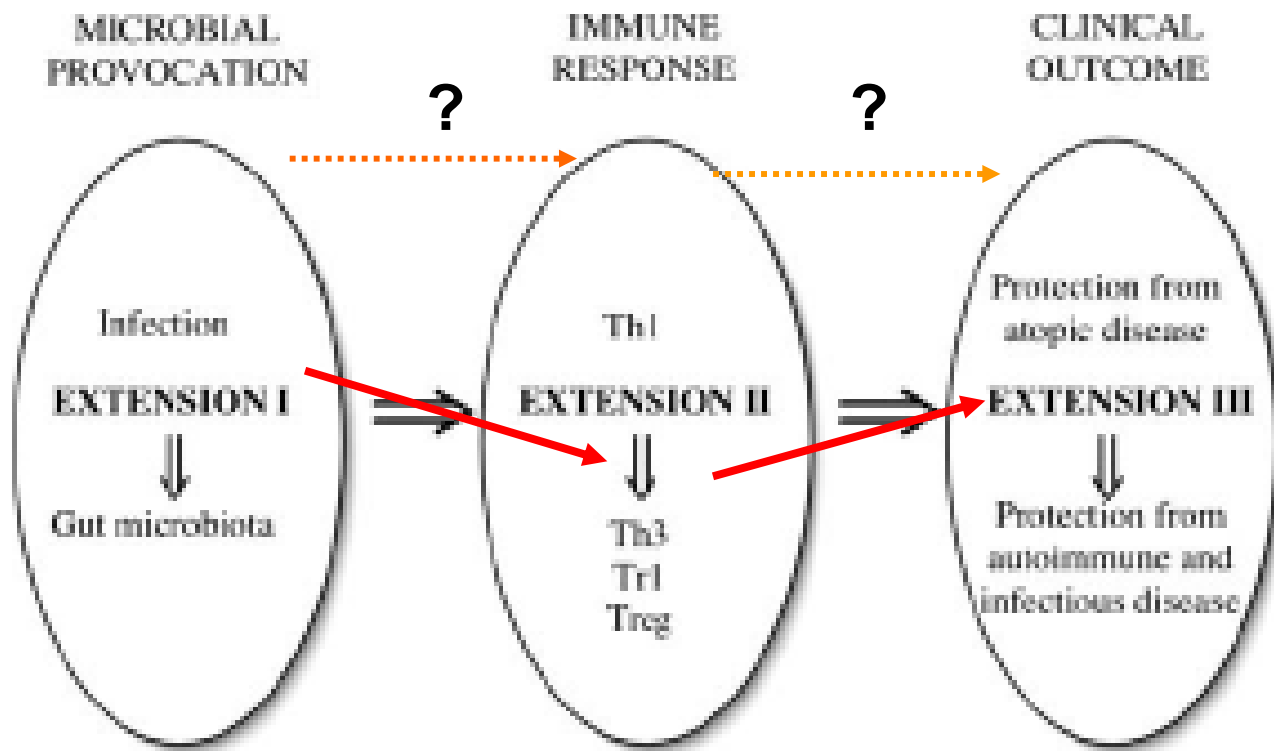


FIG 1. The extended hygiene hypothesis.

Konklúziók, atopia megelőzés csecsemő-és kisdedkorban I.

„Risk baby” (-családi pozitív anamnézis)

- “Allergénkerülés várandósság ill. szoptatás alatt-
 - Várandósság alatt káros is lehet (**hiányállapotok!**)
 - szerepe a megelőzésben nem bizonyítható !
- Szoptatás optimális időtartama:
 - minimum 4 hónapig **MINDEN CSECSEMŐNEK!** (nem csak „high risk” bábiknak)
- Speciális tápszerek: (Ha nincs elegendő anyatej)
 - Extenzíven v. részlegesen hidrolizált is javasolható-
 - szója alapú nem javasolt
- Hozzátáplálás: Types of “solids”:
 - ESPGHAN 2008- 17,hét előtt korai, 26. hét után már túl késő a bevezetés;
 - Potenciális allergizáló ételek pl. hal, tojás:
 - Evidencia káros hatásukra: Nincsen!
 - (ACAAI, Amer. Acad. Ped, EAACI 2007-2008)
 - Viszont pl. hal: **LCPUFA forrás- idegrendszeri fejlődés!**

Konklúziók, atopia megelőzés csecsemő -és kisdedkorban, II.

- Életmód, higiéné: Kiterjesztett higiéné hipotézis
- Egyes Probiotikumok (pl. **csecsemőkori** bifidobacteriumok):
 - gyermekkori atopiás dermatitis **megelőzésében** szerepükre több – evidencia szintű- bizonyíték-
 - Egyéb allergiák, autoimmun betegségek megelőzésében inkább közvetett bizonyítékok (anyatej)
 - Probiotikumok között is **lényeges különbségek**, élettani-immunmoduláló hatást tekintve is!
 - Vlsz. Reguláló T sejtekre hatnak

Probiotikumok **terápiás szerepe** egyelőre kérdéses, evidencia szinten nem bizonyított

Közös konklúzió: További hosszú távú, követéses vizsgálatok szükségesek!

Köszönöm a figyelmet !