

Extenzivní hydrolyzáty a jejich úloha v klinické praxi

Nabil El-Lababidi

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK, Praha

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je klinickým problémem, se kterým se střetává praktický lékař ve své běžné praxi. Po řádně stanovené diagnóze je terapií volby eliminační dieta. U plně kojených dětí je indikována nemléčná dieta kojící matce, u uměle živených stačí v 90 % případů formule s extenzivně hydrolyzovanou bílkovinou (eHF). Méně často jsou indikovány aminokyselinové přípravky (AAF). Klinické studie za použití různých eHF mají různé, často si odporující výsledky. Tyto rozdílné výsledky jsou zřejmě vlivem odlišného stupně štěpení a reziduální alergenicity jednotlivých eHF. Zdá se, že dlouhodobé používání eHF nevede ke statisticky významným rozdílům v prospívání dětí. Jeví se ale, že děti živené eHF na bázi syrovátky mají z dlouhodobého hlediska lepší hmotnostní přírůstky než děti krmené eHF na bázi kaseinu. V praxi je ideálním postupem při terapii ABKM u uměle živených dětí podání eHF s nejvyšším stupněm hydrolyzy a podílem peptidů o molekulární hmotnosti < 1 000 Da.

Klíčová slova: alergie na bílkovinu kravského mléka, formule s extenzivně hydrolyzovanou bílkovinou kravského mléka, aminokyselinové formule, molekulární hmotnost, syrovátka, kasein.

Extensive hydrolysates and their role in clinical practice

Cow's milk protein allergy (CMPA) is a common health problem encountered by paediatric general practitioners. After establishment of the diagnosis, an elimination diet is indicated. Mothers of fully breast-fed infants should be recommended a strict dairy-free diet. Extensively hydrolysed formulas (eHF) are usually sufficient in the treatment of 90% of formula fed infants. Amino acid formulas (AAF) are indicated less frequently. Results of clinical studies regarding eHF have various and often conflicting results. This seems to be due to different degrees of hydrolysis and residual allergenicity between various eHF. It seems that long-term use of eHF does not affect the thriving of children negatively. However, it would seem that children fed with whey-based eHF have better weight gains than their casein-based eHF fed counterparts. Usage of eHF with the highest level of hydrolysis and contents of peptides with a molecular weight <1000 Da should be used in clinical practice.

Key words: cow's milk protein allergy, extensively hydrolysed formula, amino acid formula, molecular weight, whey, casein.

Alergie na bílkovinu kravského mléka

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je první manifestní potravinovou alergií v kojeneckém věku (1). Celosvětová prevalence se v této věkové kategorii odhaduje na 2–3 % (1, 2, 3), dle některých zdrojů až 7,5 % (4). Prevalence ABKM u kojených kojenců je nižší a nepřevyšuje 0,5 % (5, 6). Prevalence ABKM klesá se stoupajícím věkem. Ve věku 6 let postihuje < 1 % dětí (1,

7). Dle recentních údajů se zdá, že se prognóza výskytu ABKM zhoršuje. Zatímco se v roce 1995 udávalo, že ABKM vymizí ve 45–56 % ve věku 1 roku, v 60–77 % ve věku 2 let a v 71–87 % ve věku 3 let (7), v roce 2013 se již uvádělo, že vymizení ABKM v 5 letech věku nepřesahuje 50 % (8).

ABKM se obvykle manifestuje na gastrointestinálním traktu (GIT), kůži a dýchacím ústrojím (1). Současné postižení dvou a více systémů zvyšuje pravděpodobnost této diagnózy (1).

Prvním krokem při diagnostice ABKM je získání podrobné anamnézy a fyzikální vyšetření (1). Při přítomnosti příznaků, které nelze vysvětlit jinou příčinou, se tato diagnóza považuje za pravděpodobnou (1). Ve většině případů ale není diagnóza přímočará a je nutná její verifikace řádně provedeným eliminačně-expozičním testem (1). V některých případech je při velmi vysoké pravděpodobnosti ABKM nebo při vysokém riziku provedení expozič-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Nabil El-Lababidi, nabil.el-lababidi@vfn.cz

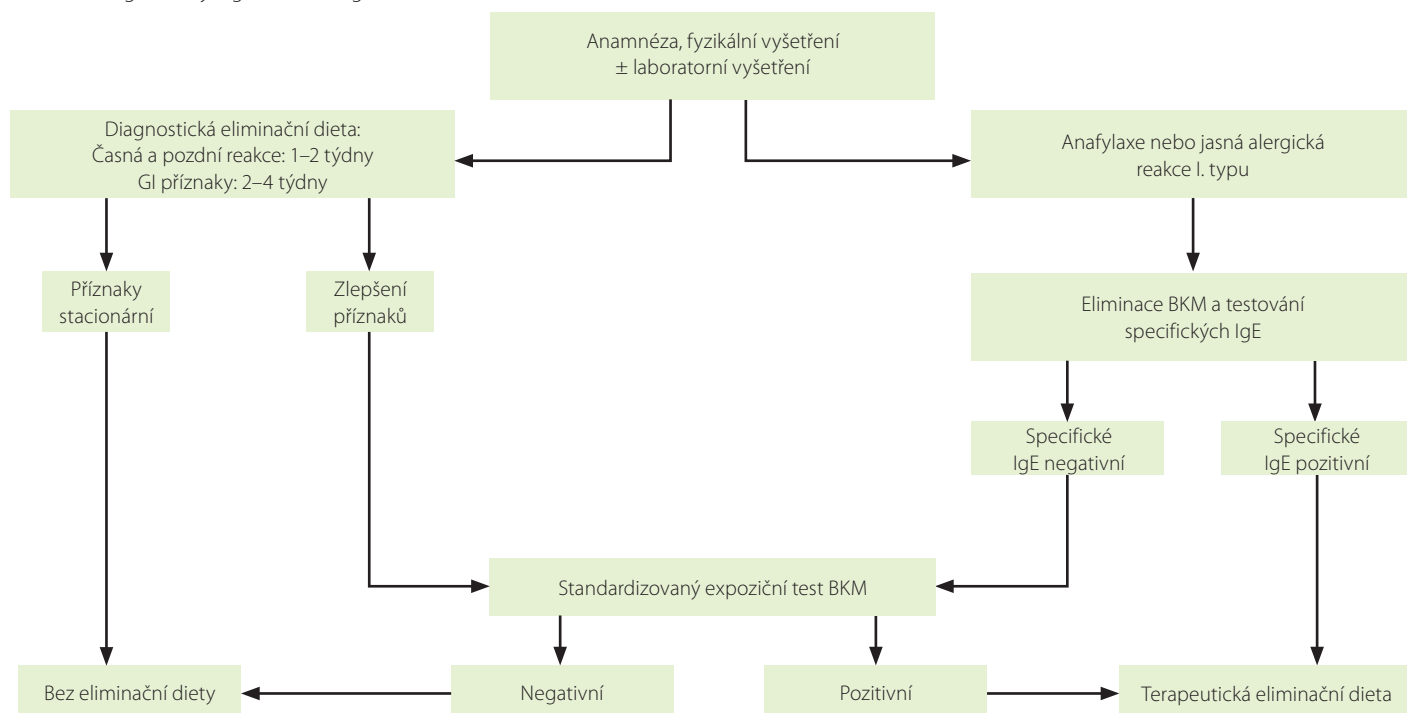
Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
VFN a 1. LF UK, Ke Karlovu 2, 128 00 Praha 2

Převzato z: *Pediatr. praxi* 2020; 21(4): 238–242

Článek přijat redakcí: 9. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 1. 8. 2020

Graf 1. Diagnostický algoritmus alergie na bílkovinu kravského mléka dle ESPGHAN



GI – gastrointestinální, BKM – bílkovina kravského mléka

Převzato a modifikováno z Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(2): 221–229.

ního testu (např. anamnesticky anafylaktická reakce při předchozí expozici) možné tento krok přeskočit (1).

Diagnostický algoritmus ABKM dle ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu) – viz Graf 1.

Nejbezpečnější terapií ABKM je vyřazení bílkoviny kravského mléka (BKM) (1). Po stanovení diagnózy by mělo podávání terapeutické formule trvat minimálně 6 měsíců nebo do dosažení věku 9–12 měsíců (1). U kojenců s těžkou rychlou IgE-mediovanou alergickou reakcí by měla terapie trvat minimálně 12 a dle stavu i 18 měsíců (1).

U kojených dětí s ABKM se doporučuje nadále kojit (4). U matky je nutná eliminační dieta (4), obvykle se doporučuje nemléčná a bezvaječná (4). Medicínské důkazy v prospěch nasazení nemléčné diety převyšují množství důkazů ohledně bezvaječné diety (4). Při nasazení nemléčné diety matce je nutná suplementace vápníkem, alespoň 1000 mg denně (4).

Podobně jako u kojených dětí je terapií volby v případě uměle živěných dětí vysazení

Tab. 1. Indikace použití eHF a AAF v klinické praxi

eHF	AAF
Mírná až středně těžká ABKM	Těžká forma ABKM (neprosívání, enterorrhagie)
IgE-mediovaná ABKM s nízkým rizikem anafylaxe	Kojenci v nutričním riziku odmítající eHF
	Mnohočetné potravinové alergie
	Alergické symptomy nebo atopický ekzém u částečně kojených dětí
	Těžká forma non-IgE mediované ABKM (eozinofilní ezofagitida, enteropatie, FPIES)

eHF – extenzivně hydrolyzovaná formule, AAF – aminokyselinová formule, ABKM – alergie na bílkovinu kravského mléka, FPIES – potravinami bílkovinami indukovaná enterokolitida.

Převzato a modifikováno z Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 141–150.

alergenu, v tomto případě BKM (1). V klinické praxi jsou k terapii ABKM k dispozici formule s extenzivně hydrolyzovanou BKM (eHF) a formule na bázi aminokyselin (AAF) (1).

AAP (American Academy of Pediatrics – Americká akademie pediatrie) definuje eHF jako formule obsahující oligopeptidy s molekulární hmotností < 3 000 Da (9). Tyto formule by měly být tolerované minimálně 90 % novorozenců/kojenců ve dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (9).

Dle BSACI (The British Society for Allergy and Clinical Immunology – Britská společnost pro alergie a klinickou imunologii) je přítomnost větších peptidů spojená s vyšší alergenicitou a doporučuje použití eHF s nejvyšším

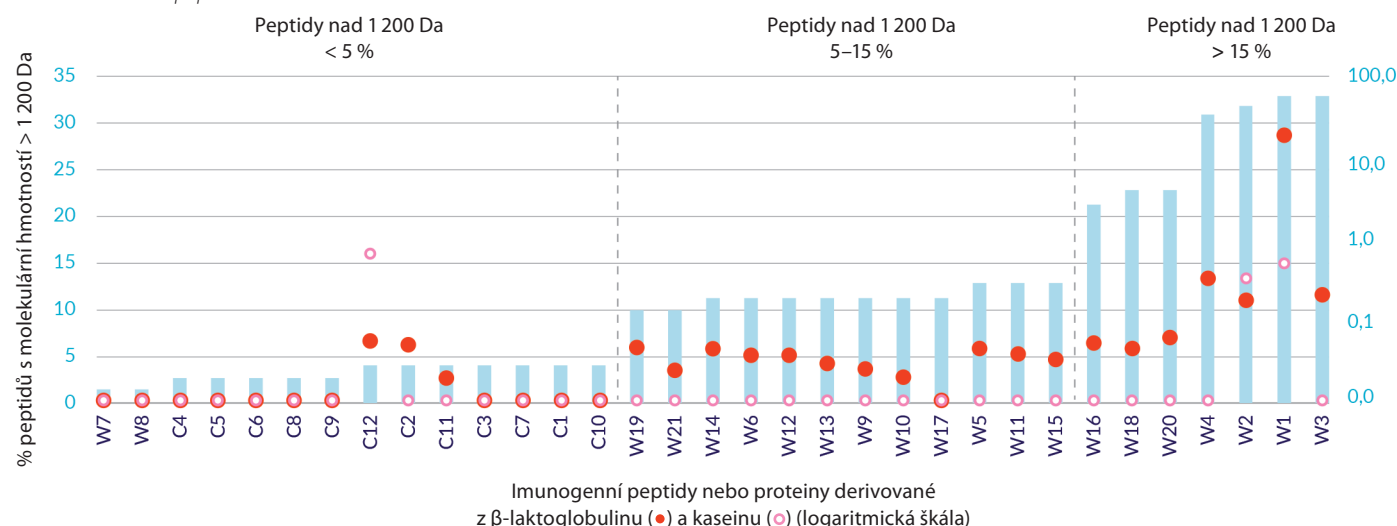
podílem peptidů s molekulární hmotností < 1 000 Da (10).

Jak napovídá název, AAF jsou formule složené výlučně z aminokyselin (4) a jejich použití je nutné u 10 % kojenců.

Ke klinickému rozhodnutí ohledně nasazení eHF nebo AAF může pomoci tabulka 1.

eHF v klinické praxi

Jak již bylo uvedeno, eHF by měla být tolerována alespoň 90 % novorozenců a kojenců (9). V roce 2015 byla publikována nizozemská studie (11), která sledovala kumulativní incidenci selhání terapie řádně diagnostikované ABKM u 49 dětí. Probandi byli ve věku 0 až 2,5 let. U všech dětí byla diagnóza ABKM sta-

Graf 2. Procenta peptidů s molekulární hmotností > 1 200 Da

C1=Similac® Alimentum, C2=Nutriben® Hidrolizata 1, C3=Frisko Pep AC, C4=Nutramigen®, C5=Nutramigen LGG®, C6=Nutramigen LGG® 1, C7=Nutramigen® Lipil 1, C8=Preigestimil Lipil, C9=Nutramigen LGG® 2, C10=Nutramigen® Lipil 2, C11=Allernova AR, C12=Damira® 2000, W1=Frisko Pep, W2=Picot® Pepti Junior 1, W3=Picot® Pepti Junior 2, W4=Picot® Pepti Junior®/Croissance 3, W5=Aptamil® Pepti 1, W6=Aptamil® Pepti 2, W9=Aptamil® Allerpro™ 1 Gold+, W10=Aptamil® Allerpro™ 2 Gold+, W11=Nutrilon™ 1 Allergy Care, W12=Nutrilon™ 2 Allergy Care, W13=Nutrilon Pepti 1, W14=Nutrilon® Pepti 1 ProExpert, W15=Nutrilon® Pepti 2 ProExpert, W16=Aptamil® Pepti Junior, W17=Galligene®, W18=Nutrilon® 1 Allergy Digestive Care, W19=Nutrilon™ Pepti 2, W20=Pepti Junior®, W21=Pepticate®.

Převzato a do češtiny přeloženo z Nutten S, Maynard F, Järvi A et al. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy* 2020; 7(6): 1446–1449. Reprodukované se souhlasem autorů. (W – syrovátka, C – kasein)

novena řádně provedenou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou expozicí potravinou (DBPCFC – Double Blinded Placebo Controlled Food Challenge). K terapii se užívala syrovátková eHF (w-eHF). Selhání terapie bylo definováno jako inkompletní odeznění alergických projevů na eHF a jejich vymizení po nahrazení eHF AAF. Překvapivým výsledkem studie bylo selhání terapie u 25 dětí (51 %, 95 % interval jistoty (CI – Confidence Interval) 38–64 %). Autoři nedokázali přednést uspokojivou argumentaci ohledně tohoto nečekaně vysokého procenta selhání léčby a polemizovali nad možností podílu obsahu laktózy v eHF na tomto výsledku. Autoři však připustili, že se jedná o nepravděpodobnou příčinu. Slabinou studie, jak přiznávali sami autoři, byla absence verifikace příznaků gastrointestinálního diskomfortu jako projevu selhání terapie DBPCFC, což mohlo vést k falešně pozitivním výsledkům.

V roce 2016 byly publikovány 2 kazuistiky v rámci jednoho sdělení (12), ve kterých došlo k rozvoji alergické reakce po expozici obou dětí, s řádně diagnostikovanou ABKM, eHF. U prvního dítěte byl pozitivní kožní prick test (SPT) na BKM před provedením expozičního testu, u druhého dítěte byla pozitivita SPT na podávaný eHF zjištěna až po proběhlé anafylaktické reakci. Autorský tým následně provedl analýzu zdroje bílkovin u eHF tří různých

výrobců, jejich stupeň hydrolyzy, velikost reziduálních peptidů a kvalitu ultrafiltrace. Tyto údaje jsou obvykle velmi obtížně dohledatelné až nedohledatelné u výrobců formulí. Analýzou molekulární hmotnosti, bylo verifikováno, že se jednalo o řádně hydrolyzované eHF, (molekulární hmotnost < 1 200 Da), ale stupeň štěpení v každé formuli byl odlišný. Následnou ELISA inhibicí bylo zjištěno, že u eHF, při kterých došlo k alergické reakci, je průkaz přítomnosti reziduálních alergických epitopů, zatímco u třetí studované formule tyto epitopy chyběly.

V jiné studii (13), porovnávající 3 různé eHF, byl zjištěn odlišný podíl molekulárních hmotností < 1 000 Da (99 %, 98 % a 74 %), rozlišný podíl reziduální specifické alergenicity vůči β-laktoglobulinu (βLG) a různé chuťové vlastnosti jednotlivých preparátů.

V roce 2017 byla publikována studie porovnávající 8 různých formulí na bázi BKM (14): jedna formule byla nehydrolyzovaná, dvě s parciální hydrolyzou, čtyři eHF a jedna AAF. Zaměřili se na eHF, stupeň hydrolyzy jednotlivých preparátů byl odlišný. Porovnání těchto formulí prokázalo odlišný stupeň IgE reaktivity na jednotlivé preparáty u pacientů se známou ABKM. Experimenty s degranulací bazofilů u těchto pacientů byly ve shodě s výsledky IgE reaktivity. Ve studii byla prokázána odlišná schopnost

jednotlivých formulí indukovat lymfocytární proliferaci. Ve světle těchto poznatků uvádí autoři, že odlišné výsledky studií s eHF mohou být v důsledku odlišných imunologických a imunomodulačních vlastností jednotlivých preparátů.

Hodnocením molekulárních vlastností eHF se zabývala 4letá studie na 76 komerčně dostupných w-eHF a kaseinových eHF (c-eHF) od 9 různých výrobců (15). V rámci snahy o dosažení co nejobektivnějších dat autoři použili různé šarže stejných preparátů a hodnotili více vzorků ze stejné šarže. Ke zhodnocení potenciální alergenicity použili autoři arbitrární molekulární hmotnost > 1 200 Da, která odpovídá zhruba 10–12 aminokyselinám. Charakterizace souboru na základě molekulárních hmotností objektivizovalo, že 89–100 % eHF mělo molekulární hmotnost < 2 400 Da. Autoři dále rozdělili jednotlivé eHF dle obsahu imunogenních peptidů nebo proteinů (ipp) do tří skupin: < 5 % (14 formulí), 5–15 % (12 formulí) a > 15 % (7 formulí) – viz graf 2. Reziduální ipp derivované z βLG byly detekovány v jedné třetině c-eHF a 86 % w-eHF. Čtyři w-eHF měly reziduální ipp βLG 20× nad limitem kvantifikace a v jednom případě nad 2000×. U 8 % c-eHF a 10 % w-eHF byla zjištěna pozitivita na ipp na bázi kaseinu. Dva preparáty prokázaly signifikantní rozdíl v obsahu kaseinových a βLG ipp v rámci různých i stejných šarží!

Tato studie (15) objektivizovala odlišné molekulární hmotnosti rozlišných eHF a s tím spojený odlišný alergenní potenciál. Tyto rozdíly mohou vysvětlit kontroverzní a často si odporující výsledky studií zabývajících se eHF.

Vliv eHF na růst dětí

Vzhledem k délce podávání eHF u alergických dětí je důležitá otázka vlivu dlouhodobé výživy těmito formulami na růst dětí. Touto problematikou se zabývala studie na 45 kojencích a batolatech s verifikovanou ABKM, kteří před vstupem do studie, neměli nasazenou eHF ve svém jídelníčku (16). Tato studie použila c-eHF, w-eHF a smíšené kaseino-syrovátkové eHF po dobu 1 roku. Statistické zpracování dat neprokázalo negativní vliv na růst dětí, a to ani v případech, kdy ABKM byla asociována s bronchitidou nebo atopickým ekzémem.

Vlivu použití hydrolyzátů, ať už parciálních nebo extenzivních, na BMI (Body Mass Index), a to nejen z krátkodobého ale i z dlouhodobého hlediska, se věnovala německá studie o 2 252 probandech (17).

Kromě délky sledování kohorty v trvání 6 let bylo další silnou stránkou studie, že do porovnávání zahrnula plně kojené děti. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v percentilových grafech BMI u sledovaných dětí, bez ohledu na způsob výživy, a to včetně w-eHF a c-eHF. Jedinou statisticky významnou odchylkou byly nižší zisky BMI na základně pohlaví v týdnech 8–48 (Z-skóre -0,1–0,2). Po 48. týdnu již nebyl tento rozdíl pozorován.

Porovnáním efektivity w-eHF a c-eHF v terapii ABKM a vlivu na růstu se věnovala studie vedena Vandenplasem (18). Studovaná populace čítala 116 probandů s lehkou až středně těžkou ABKM. Studie neprokázala statisticky významný rozdíl v odeznění příznaků mezi w-eHF a c-eHF. Antropometrická data (hmotnost, délka, obvod hlavy a BMI) neprokázala statisticky významný rozdíl na konci prvního měsíce s použitím w-eHF a c-eHF. Na konci prvního roku vedlo použití w-eHF k lepším hmotnostním přírůstkům než c-eHF. Děti, které byly živěné c-eHF, měly na konci prvního roku života menší obvod hlavy než děti živěné w-eHF.

Závěr a shrnutí do praxe

ABKM je diagnózou, se kterou se střetává praktický lékař ve své běžné praxi. Léčbou volby je eliminační dieta. U kojených dětí se doporučuje nemléčná dieta kojící matce a u uměle živěných, ve většině případů, eHF, méně často AAF. Různé eHF nejsou identické a liší se stupněm hydrolyzy a zbytkové alergenicity. Tyto odlišnosti vysvětlují nejednoznačné a rozporuplné výsledky studií s použitím eHF. Za nejbezpečnější se považuje použití eHF s nejvyšším stupněm hydrolyzy, obsahující co nejvyšší podíl peptidů o molekulární hmotnosti < 1 000 Da. Dle dostupných dat se jeví, že w-eHF a c-eHF jsou stejně efektivní v terapii ABKM. Dlouhodobé používání eHF zřejmě neovlivňuje negativně prospívání dětí. w-eHF mohou z dlouhodobého hlediska vést k lepším hmotnostním přírůstkům než c-eHF. Ověření vlivu eHF na prospívání dětí je nutno potvrdit dalšími studiemi.

Tento článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.

LITERATURA

- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(2): 221–229.
- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594–602.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638–646.
- Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92(10): 902–908.
- Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 141–150.
- Høst A. Frequency of Cow's Milk Allergy in Childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 33–37.
- Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (suppl 15): 23–28.
- Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy*

- Clin Immunol* 2013; 131(3): 813–814.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121(1): 183–191.
- Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(5): 642–672.
- Petrus NC, Schoemaker AF, von Hoek MW, et al. Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy. *Eur J Pediatr* 2015; 174(6): 759–765.
- Chauveau A, Nguyen-Grosjean VM, Jacquenet S, et al. Immediate hypersensitivity to extensively hydrolyzed formulas: An important reminder. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5): 541–543.
- Rapp M, Martin-Paschoud C, Nutten S, et al. Characterization of an extensively hydrolyzed whey infant formula with low bitterness. *Clin Transl Allergy* 3, P132.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Infant

- milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine response. *Allergy* 2017; 72(3): 416–424.
- Nutten S, Maynard F, Järvi A, et al. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy* 2020; 7(6): 1446–1449.
- Estrada-Reyes E, García-Hernández G, Martínez-Gimeno A, et al. Effect of extensively hydrolyzed milk formulae on growth and resistance to bronchitis and atopic dermatitis in infants and toddlers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 16(3): 183–187.
- Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1846–1856.
- Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, et al. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr* 2013; 102(10): 990–998.