



Állítások és evidencia alapú megállapítások a csecsemő- és gyermekkori allergia megelőzésében

Réthy Lajos Attila dr.

Bécsi Egyetem, Élettudományi kar, Táplálkozástudományi Intézet, Bécs

LEVELEZÉSI CÍM:
E-mail: lajos.rethy@univie.ac.at

2008-ban három nemzetközi tudományos szervezet, az American Academy of Pediatrics (AAP), az European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) és az European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) egy időben publikálta evidenciákon alapuló állásfoglalását a csecsemőkori allergiák megelőzésével kapcsolatban.

Egy szülő vagy testvér dokumentált allergiás betegsége esetén a születendő gyermek fokozott kockázatnak van kitéve az allergia kialakulásának szempontjából, ezért a megelőzés indokolt.

Az állásfoglalások a megelőzéssel kapcsolatban a következő közös megállapításokra jutottak:

1. A rendelkezésre álló adatok szerint nincs bizonyíték az anyai diéta megelőző szerepére a várandósság és a szoptatás alatt, ugyanakkor az anyai diéta veszélyes is lehet magzati hiányállapotok kialakulása miatt. A szerzők kiemelték az édesanyák által fogyasztott halban lévő LC-PUFA nélkülözhetetlen szerepét a magzati idegrendszer fejlődésében.
2. A szoptatás atópia-megelőző szerepével és a szoptatás javasolt optimális időtartamával kapcsolatban az állásfoglalások szerint valamennyi megszületett gyermeknél törekedni kell a legalább 4 (de ha lehet, 6) hónapos korig terjedő kizárólagos/teljes szoptatásra.

4-6 hónapos kizárólagos/teljes anyatejes táplálással a kisgyermekkori atópiás dermatitis megelőzhető, emellett az allergiás eredetű asztma prevenciója minimálisan 5 éves korig biztosítható. 4 hónapos exkluzív szoptatás az első két életévben bizonyíthatóan csökkenti az ételallergia kumulatív incidenciáját.

3. Anyatej hiányában a csökkentett allergéntartalmú, részben vagy extenzíven hidrolizált tápszerek egyaránt alkalmazhatók a csecsemő-kisgyermekkori atópiás dermatitis megelőzésére. A 2008-as állásfoglalások elvetették a szója alapú tápszerek alkalmazását az allergia megelőzésében. Az aminosav-alapú formulák megelőző szerepével kapcsolatban a nemzetközi szervezetek nem foglaltak állást, kellő számú vizsgálat hiányában.

4. Nincs meggyőző bizonyíték a késleltetett hozzátáplálás létjogosultságára az allergia megelőzésében. A hozzátáplálást a 17-26. hét között célszerű megkezdeni, előtte korainak, utána – a megfelelő immuntolerancia kialakulásának elmaradása miatt – későnek számíthat a szolidok bevezetése. Coeliakia megelőzésére a glutén bevezetésének az optimális időpontja szoptatás mellett a 4-7 hónap közötti időszak. Földimogyoró korai bevezetése továbbra sem ajánlott.

II. Az új, módosított higiéné-hipotézis szerint az allergia megelőzésében központi szerepet játszanak a hasznos bélbaktériumok, amelyek az első életévben a fejlődő immunrendszer „tanítómestereiként” az ún. reguláló T-sejtekre hatva képesek az immunrendszer működését kedvező irányba terelni. A csecsemőkorban jellemző bifidus törzsek, illetve néhány más, probiotikus hatású baktérium képes lehet megelőzni a csecsemőkori atópiás dermatitis kialakulását, erre az első evidencia szintű bizonyítékok már rendelkezésre állnak.

Ugyanakkor az iparilag előállított GOS/FOS prebiotikus keverékeknek az allergia megelőzésében feltételezett szerepe további tisztázásra szorul. Ezek az iparilag előállított anyagok nem azonosak az anyatejben található, több száz „egyedi és utánozhatatlan” oligoszachariddal.

Az élő, hasznos bélbaktériumok (probiotikumok) megelőző szerepe gyermekkori atópiás ekcémában evidencia szinten bizonyított. Ugyanakkor a probiotikumok, azon belül a bifidobaktériumok között is lényeges különbségek lehetnek az allergia-megelőző hatást tekintve is. Atópiás csecsemők béltraktusában a felnőttekre jellemző *B. adolescentis* törzs túlsúlya figyelhető meg.

Az egészséges csecsemő bélfloájában és az anyatejben található bifidobaktériumokkal (*B. longum*, *breve*, *infantis*, illetve *lactis*) hosszú évezredekre visszatekintő tapasztalat áll rendelkezésre a megbízhatóság és a biztonságosság terén is. Ennek alapján anyatej hiányában az életkorak megfelelő vagy fél éves kortól követő tápszerben is biztonságosan adható bifidobaktérium *B. lactis* formájában, az allergia megelőzése céljából.

A 4-6 hónapos kizárólagos/teljes anyatejes táplálás a legbiztosabb módszer a csecsemő- és gyermekkori allergiák megelőzésére.

KULCSSZAVAK: ALLERGIA MEGELŐZÉS, FOKOZOTT KOCKÁZATI CSOPORT CSECSEMŐKNÉL, EVIDENCIA ALAPÚ ÉRTÉKELÉSEK, NEMZETKÖZI ÁLLÁSFOGLALÁSOK, PREBIOTIKUMOK, PROBIOTIKUMOK, BIFIDOBAKTÉRIUMOK



2008-ban három nemzetközi tudományos szervezet, az American Academy of Pediatrics (AAP), az European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) és az European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) egymástól függetlenül, de egy időben publikálta újabb, evidenciákon alapuló állásfoglalását a csecsemőkori allergiák megelőzésével kapcsolatos diétás irányelvekről, friss és historikus adatok áttekintésével (1–3). Ezzel foglalkozik a témát áttekintő közlemény első része.

A második rész a pre- és probiotikumok lehetséges szerepét vizsgálja az allergia megelőzésében.

Újdonságok a nemzetközi irányelvekben

Előzmények

Az allergiák elsődleges megelőzésével kapcsolatos régebbi irányelvek (4–6) nagy hangsúlyt fektettek a potenciálisan allergizálóknak számító élelmiszerek (tehéntej, tyúktojás, hal stb.) fogyasztásának szigorú korlátozására (tiltására) a magzat, illetve az újszülött szenzibilizációjának megelőzése céljából olyan várandós, illetőleg szoptatós kismamáknál, ahol a család az öröklődés szempontjából fokozott kockázatnak volt kitéve. A szigorú diétás elvek mind szakmai, mind laikus körökben nagyon elterjedtek.

A csecsemőkori (és későbbi) allergiák gyakorisága viszont nem csökkent az elmúlt évtizedben. Emellett számos figyelmeztetés is napvilágot látott a szigorú diéta okozta másodlagos hiányállapotok kialakulásának lehetséges veszélyeivel kapcsolatban, különös tekintettel pl. a főként halban megtalálható telítetlen hosszú szénláncú zsírsavak nélkülözhetetlen szerepére a központi idegrendszer fejlődésében magzati és csecsemőkorban (LC-PUFA) (7, 8).

Új irányelvek igénye

A fentiek miatt időszzerűvé vált a régi irányelvek felülvizsgálata. A 2008-ban megjelent új, nemzetközileg elfogadott, evidencia alapú irányelvek szellemében született a 2009-es csecsemőtáplálással kapcsolatos magyarországi szakmai protokoll is (9).

Az új irányelvekben egységesen elfogadottá vált, mely csecsemők tekinthetők az allergia szempontjából fokozott kockázati csoportba sorolható „high risk” bébinek. Az AAP 2000-es állásfoglalása még két közvetlen hozzátartozó (szülő és/vagy testvér) érintettségét jelölte meg akkori meghatározásában (4), de azóta az új amerikai elvek is átvették az európai meghatározást, miszerint egy szülő vagy testvér dokumentált allergiás betegsége már elegendő a fokozott kockázatú csoportba való besoroláshoz (1–3).

Az evidencia alapú új nemzetközi állásfoglalások a következő nyitott kérdésekre adnak választ:

- ◆ Várandósság alatti diéta kérdése
- ◆ A kizárólagos/teljes szoptatás időtartama

- ◆ A szoptatás alatti anyai diéta kérdése
- ◆ A megelőző tápszerek kérdése
- ◆ A hozzátáplálás megkezdésének javasolt ideje

Várandósság alatti diéta

A várandósság alatti diétás antigénkerülés atópia csökkentő hatását az áttekintett számos klinikai tanulmány kritikai – evidencia alapú – kiértékelése és a Cochrane adatbázisban fellelhető metaanalízisek alapján nem lehetett igazolni. Az irodalmi adatok alapján egyértelművé vált az is, hogy az anyai diéta a kiegyensúlyozott anyai/magzati tápanyagellátást veszélyeztetheti, mivel pl. a telítetlen hosszú szénláncú zsírsavak (LC-PUFA) alapvető szerepet játszanak a magzati idegrendszer fejlődésében (10).

A rendelkezésre álló tanulmányok alapján tehát nem bizonyítható az anyai diéta megelőző szerepe a várandósság alatt, miközben az anyai diéta veszélyes is lehet, a hiányállapotok kialakulása miatt (1–3).

A földimogyoró fogyasztás kérdésével külön is foglalkoztak. Eszerint nem bizonyított a szenzibilizáló hatás a megszületett gyermekekénél még a kifejezetten allergizáló hatásúnak tartott földimogyoró esetében sem az evidencia alapú vizsgálatok szerint. (7, 8, 10, 11). Tekintettel azonban a földimogyoró-allergiára való gyakori hajlamra, annak korai bevezetését mégsem ajánlják (12).

A szoptatás szerepe az atópia megelőzésében, a szoptatás javasolt optimális időtartama

Az allergiás-atópiás állapotok megelőzésével kapcsolatban az állásfoglalások szerint célszerű törekedni a 6 hónapig tartó kizárólagos/teljes szoptatásra, összhangban a WHO elveivel. Az állásfoglalások szerint ezen elvek minden gyermek esetében érvényesek, tehát nem csupán az allergia szempontjából „risk-bébiknek” tartott csecsemőkénél. Utóbbi esetekben allergia-atópia megelőzésére legalább 4 hónap kizárólagos/teljes szoptatásra van szükség az adatok szerint.

Valamennyi megszületett gyermeknél törekedni kell tehát a legalább 4 hónapos (de ha lehet, 6 hónapos) kizárólagos/teljes szoptatásra (2).

A kizárólagos és teljes a szoptatás definíciója a WHO és az ESPGHAN szerint

- ◆ *A kizárólagos szoptatás* (Exclusive breast-feeding) A WHO meghatározása szerint ilyenkor a csecsemő anyatej kivételével más folyadékot/táplálékot nem kap, kivéve vitaminokat, ásványi kiegészítőket vagy gyógyszert tartalmazó cseppeket, szirupokat.
- ◆ *A teljes szoptatás* (Full breast-feeding) szintén alapvetően anyatejes táplálást jelent, szükség esetén vízzel vagy víz alapú italokkal (pl. orális rehidráció folyadék) kiegészítve (2).

Részletesebb leírást az új hazai csecsemőtáplálási protokoll tartalmaz (9).

Szoptatás és atópiás dermatitis: Konszenzus van abban a kérdésben, hogy 4-6 hónapos kizárólagos/teljes anya-

tejes táplálással a kisgyermekkorú atópiás ekcéma/dermatitis megelőzhető (12).

Szoptatás és táplálék-allergiák: Muraro és munkatársai megfigyelése szerint táplálék-allergiákkal, elsősorban a tehéntej-allergiával kapcsolatban legalább 4 hónapos exkluzív szoptatás 18 hónapos korig csökkenti a tehéntej-fehérje allergia előfordulását (5).

Az AAP 2008-as állásfoglalása szerint a 4 hónapos kizárólagos szoptatás az első 2 életévben bizonyíthatóan csökkenti az ételallergia kumulatív incidenciáját (1).

Szoptatás és allergiás asztma: Két nagy tanulmány eredményeire támaszkodtak allergiás eredetű asztmával kapcsolatban az ajánlások megfogalmazói. A szoptatás minimálisan 5 éves korig preventív hatást fejthet ki a gyermekkorú allergiás eredetű asztmás tünetekkel kapcsolatban egy 2001-es metaanalízis szerint (13). A 2007-ben publikált Tasmania Asthma Study a születést követően 7 éves korig tudta egyértelműen kimutatni a preventív hatást, ráadásul a korai anyatejes táplálás 14 éves korig is adhat némi védettséget, de azon túl a megelőző hatás már nem észlelhető (14).

Szoptatás alatti diéta: Az EAACI Gyermekszekció Munkacsoportja 2004-es közleményében a szoptatás alatti diéta megelőző szerepét vizsgálta. Régebbi tanulmányok kritikai kiértékelése alapján arra a következtetésre jutottak, hogy nem igazolható a szoptatás alatti anyai diéta allergia-megelőző hatása csecsemőkorban, ezért további vizsgálatokat javasoltak (5). *Kramer és munkatársainak* a Cochrane Review-ban 2006-ban publikált evidencia alapú irodalmi áttekintése is alátámasztotta a fentieket. Eszerint nincsen elegendő bizonyíték arra, hogy az atópiás dermatitis előfordulási aránya (AD) csökkenthető lenne anyai diétával (10).

A fenti megfigyelések alapján a három nemzetközi szervezet (AAP, EAACI, ESPGHAN) egységes álláspontot alakított ki. Eszerint nem igazolható az anyai diéta allergia-megelőző szerepe a szoptatás alatt sem, ezért arra nincsen szükség (1–3).

A hazai csecsemőtáplálási szakmai protokoll (9) szerint is érvényes, hogy a szoptatás alatt akár az édesanyánál, akár a szoptatott csecsemőnél jelentkező, esetleges allergia-gyanús tünetek esetén a gyanúba fogott allergén (pl. tehéntej) kerülő anyai diéta csak addig indokolt, ameddig a tünetek okát egyértelműen nem tisztázták. A kiegyensúlyozott táplálkozás biztosítására, illetve a csecsemőkorú immuntolerancia kialakítására mindenképpen célszerű törekedni, ezért mielőbb tisztázni kell a kiváltó okokat. Tartós anyai diéta csak igazolt, tüneteket okozó táplálékallergia esetén lehet indokolt, de pl. a szoptatott csecsemő K-vitamin-hiány okozta átmeneti véres széklete azt nem indokolhatja!

Ajánlások a megelőzésben alkalmazható tápszerekről

A 2008-as európai állásfoglalások egy 2006-os Cochrane-jelentés (15), valamint a German Infant Nutritional Intervention Study 2003–2006 randomizált, kettős vak követéses vizsgálat (16, 17) szintéziseként

arra a megállapításra jutottak, hogy a csökkentett allergéntartalom mindkét esetben (részben illetve extenzíven hidrolizált formák esetében is) alkalmas lehet a csecsemő-kisgyermekkorú atópiás dermatitis megelőzésére (2, 3). Ezzel összhangban az AAP 2008-as állásfoglalása a részben hidrolizált tápszerek allergia-megelőző hatásával kapcsolatban a részben hidrolizált tápszerek kedvező „cost-benefit” arányára is utal, ami szintén nem elhanyagolható szempont. (1, 12).

Az aminosav-alapú formulák megelőző szerepével kapcsolatban a nemzetközi szervezetek nem foglaltak állást, mivel ezzel kapcsolatban még nem áll rendelkezésre kellő számú vizsgálat (12).

Az új amerikai és európai állásfoglalások egyaránt elvetették a szója alapú tápszerek alkalmazását az allergia prevenciójában, a szójafehérjék és a tehéntejfehérjék közötti keresztallergia lehetősége miatt (1–3).

A hozzátáplálás javasolt időtartama

A régebbi állásfoglalások a potenciálisan szenzibilizáló allergének (tehéntejfehérje, tyúktojás, hal, szója stb.) késleltetett bevezetését javasolták. Az új állásfoglalások a rendelkezésre álló, használható adatok evidencia-alapú kiértékelése alapján nem találtak meggyőző bizonyítékokat a késleltetett bevezetés hatékonyságára (1–3).

A késleltetett bevezetés fokozhatja az ételallergiák kialakulását, amit elsősorban a tolerancia kellő időben történő kialakításának elmaradásával magyaráznak. Hasonló következtetésre jutottak a coeliakia megelőzésében a glutén-tartalmú ételek (cereáliák) bevezetésének időzítésével kapcsolatban is. A glutén-tartalmú ételek bevezetését legkorábban a 4. hónaptól, még az anyatejes táplálás időszakában, kisebb adagokkal kezdve, de mindenképpen a 7. hónap előtt megkezdve tartják célravezetőnek (ESPGHAN). Glutén-bevezetés korábban, pl. a 3. hónapban, fokozhatja az 1. típusú diabetes mellitus kockázatát. A 7. hónapban vagy azt követően történő glutén-bevezetés a coeliakia kialakulásának kockázatát fokozhatja (2). Az irányelvek megjelentek a hazai csecsemőtáplálási protokollban is (9).

A hozzátáplálást hetekben megadva (AAP) körülbelül a 17-26. hét között célszerű megkezdni, előtte korainak, utána – a megfelelő immuntolerancia kialakulásának elmaradása miatt – későinek számíthat a szolidok bevezetése (1–3, 18, 19).

Higiéné-hipotézis, anyatej, pre- és probiotikumok, csecsemőkorú bifidobaktériumok

Afrika elmaradott régióiban és európai farmgazdaságokban felnövekvő gyermekeknél az allergiás betegségek előfordulása igen ritka. Ezzel szemben a császármetszéssel születés, a városi életmód, az anyatejes szoptatás elmaradása mellett az allergia kockázata megnő. A jelenséget magyarázó kiterjesztett higiéné-hipotézis alapja az a felismerés, hogy az immunrendszer

érésének korai, kritikus időszaka összekapcsolódik a csecsemőkorai bélflóra kialakulásával (20–22). A csecsemőkorai bélflóra kolonizációja során a születéstől számított pár hét leforgása alatt egészséges, anyatejjel táplált csecsemők béltraktusában a csecsemőkorra jellemző bifidusok (főként *B. longum*, *breve*, *infantis*) válnak dominánssá és alkotják a székletből kitenyészhető bélbaktériumok több mint 90%-át (21, 22).

A hasznos csecsemőkorai bifidusok az első életévben a fejlődő immunrendszer „tanítómestereiként” az immunrendszer érésében és a szükséges immuntolerancia kialakításában alapvető szerepet játszó ún. reguláló T-sejtekre hatva fejtik ki hasznos immunmoduláló hatásukat. Érdekes módon az élő bifidobaktériumok mellett a bifidus–DNS is képes IL-10 termelés révén a reguláló T-sejtek aktiválására, in vitro vizsgálatok szerint (23). Gyakorlati szempontból ez arra utal, hogy a hasznos csecsemőkorai bifidusok még pusztulásukat követően, a megmaradt DNS-állományuk révén is képesek helyes irányba terelni az immunrendszer működését.

A hasznos bélbaktériumok korai forrása az amnionfolyadék. E mellett per vias naturales szülésnél a szülőcsatorna hasznos baktériumai is képesek kolonizációra. A legutóbbi kutatások szerint az anyatej is tartalmaz hasznos bifidusokat, főként *B. longum* és *B. lactis* törzseket (22, 24).

A szoptatás részben az anyatejben lévő több száz, „egyedi és utánozhatatlan” oligoszacharid és más bifidogén faktor révén (prebiotikus hatás) segítheti a csecsemőkorra jellemző bifidusok megtelepedését a bélben. Ugyanakkor allergiás csecsemők béltraktusában, valamint allergiás kismamák szoptatott csecsemőiben (más baktériumok mellett) a bifidobaktériumok közül inkább a felnőttekre jellemző törzs (*B. adolescentis*) van jelen (22). Nem zárható ki, hogy a *B. adolescentis* preferálja az allergiás kismamák prebiotikus oligoszacharidjait. Ismert ugyanis, hogy mesterséges prebiotikumok közül pl. a hosszú szénláncú frukto-oligoszacharidok (lcFOS) előanyagként szereplő inulin is leginkább az allergiás csecsemőkre jellemző *B. adolescentis* törzs szaporodását serkenti prebiotikumként adva a hasznos csecsemőkorai bifidusok ellenében (25).

Az egyes tápszerekben is előforduló mesterséges prebiotikus (a probiotikus bélbaktériumok megtelepedését serkentő) oligoszacharidok, amelyek részben iparilag cikória-inulinból képezett hosszú szénláncú frukto-oligoszacharidok (lcFOS), másrészt tejcukorból szintetizált rövidláncú galakto-oligoszacharidok (scGOS), az anyatejben természetes módon nem fordulnak elő.

A mesterséges prebiotikumoknak az allergia megelőzésében feltételezett hatásukat több tanulmány vizsgálta, viszonylag kis, maximum pár száz fős csoportokon, ezek között több randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat volt. Ugyanakkor a megbízható, evidencia alapú megállapításokhoz szükséges kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatokból ebben a témában mindössze egyetlen ismert vizsgálatra történik hivatkozás, amelyből

eddig három közlemény született (28–30). A vizsgálat során 259 olyan újszülöttet vizsgáltak, akik szüleinek anamnézisében atópiás dermatitis, allergiás rhinitis vagy asztma szerepelt. A csoport fele 8 g/L scGOS/lcFOS 9:1 prebiotikus keveréket (továbbiakban: GOS/FOS keveréket) kapott, a kontrollok maltodextrines placebo-t. 6 hónaposan 206 csecsemő maradt a vizsgálatban, 2 éves korukra pedig 134 kiseded.

Az említett 3 közleményben megjelent állításokat (GOS/FOS prebiotikus keverék adása mellett kevesebb számú fertőzés és kevesebb antibiotikum felírás; az atópiás dermatitis, az allergiás urticaria és az asztmás tünetek csökkent incidenciája), az Európai Élelmiszerbiztonsági Hivatal (EFSA) is tételesen vizsgálta, a GOS/FOS prebiotikus keveréknek a csecsemőkorai immunrendszerre gyakorolt vételezett hatásával kapcsolatos, 2010 januárjában interneten is publikált hivatalos szakmai állásfoglalásában (31).

Az EFSA számos metodológiai hiányosságot állapított meg a hivatkozott közleményekkel kapcsolatban. Pl. a vizsgálatok során nem történt meg a dermatitis, asztmatikus nehézlégzés/zihálás, urticaria allergiás eredetűnek immunológiai igazolása. A diagnózis felállításának módja fertőzések esetében (klinikai tünetek alapján vagy mikrobiológiai/szerológiai tesztek alapján) nem volt tisztázva. Nem volt követhető az sem, milyen kritériumok alapján történt az antibiotikumok felírása a betegeknek, és ha voltak ilyen kritériumok, egységesen kerültek-e alkalmazásra a vizsgálati és a kontrollcsoportban. A nagyszámú vizsgálati végpont miatt szükséges „multiple testing” statisztikai korrekciója is elmaradt.

Többek között a fenti hiányosságok miatt a hivatkozott vizsgálatok állításait az EFSA nem találta tudományosan megalapozottnak a GOS/FOS-keverék immunerősítő hatásának igazolásához csecsemőknél.

További metodológiai kérdéseket vetett fel a szakirodalomban, hogy az atópiás dermatitis (AD) közötti incidenciája a kontrollcsoportban az első 6 hónap után 23,1% volt (28, 31.) ami aránytalanul magasnak tűnik (27). Ráadásul a kumulatív AD incidenciája a kontrolloknál a 2. év után 27,9%-os (31), ami az elvárható populációs átlaghoz képest szintén túlságosan magas.

A szakirodalom további nagyobb esetszámú, kettős vak, randomizált-kontrollált vizsgálatot javasol a GOS/FOS típusú prebiotikumok hatásmechanizmusának és lehetséges szerepének tisztázása céljából allergiás-atópiás állapotok megelőzésében (26, 27).

A probiotikus hatású baktériumok csecsemő- és gyermekkorai allergiák megelőzésében és az atópia kezelésében betöltött lehetséges szerepével kapcsolatban 1997–2007 között 21 lényegesebb nemzetközi vizsgálat történt, 0–13 éves korú 1898 fő bevonásával. Ezek egy részének áttekintése alapján egy Cochrane metaanalízis 2007-ben vizsgálta először a probiotikumok allergia megelőzésben betöltött szerepének lehetőségét. (32).

Az ezt követő évben Lee és munkatársai metaanalízise az evidencia alapú megállapításokhoz elengedhetetlen

10 kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatot tekintett át, ezek közül 6 foglalkozott allergia-megelőzéssel, 1581 vizsgálati személy bevonásával (33). *Lee és munkatársainak* a fenti vizsgálatok eredményeire alapozott, evidencia szintű megállapításai szerint a probiotikumok szignifikánsan hatékonyak voltak gyermekkori atópiás dermatitis megelőzésében (33).

Azóta újabb kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok is születtek a témával kapcsolatban. Csecsemőkori bifidust tartalmazó probiotikus keverékkel történt vizsgálatok ekcéma megelőző hatást igazoltak magas kockázatú csecsemőknél (PandA study, 34). Császármettszéssel született gyermekek 5 éves utánvizsgálata során *Kuitunen és munkatársai* tapasztaltak hasonlóan jó eredményeket az atópia megelőzésében, csecsemőkori bifidust tartalmazó probiotikus keverék adása mellett (35).

A probiotikumok biztonságos adagolásával kapcsolatban immunológiai veszélyeztetett állapotokban leírtak *lactobacillus-szepszist*, de eddig nem ismert az irodalomban egyetlen bifidobaktérium-szepszis sem, probiotikus alkalmazás mellett (36). A csecsemőkori anyatejjel is évezredek százai óta baj nélkül hasznosított életkorszpecifikus bifidus-törzsek alkalmazása megbízhatóan és biztonságosan tekinthető és javasolható (22) az általános probiotikumokkal szemben (27). A közlemény megjelenésekor hazánkban hivatalos engedéllyel forgalomban lévő, probiotikummal dúsított tápszerek kipróbált, a csecsemőkori megbízhatóan adható bifidus-törzset tartalmaznak. Ezek a használati utá-

sítás pontos betartása esetén tehát biztonságosan alkalmazhatóak (22, 37).

A második részt összefoglalva tehát megállapítható, hogy az iparilag előállított GOS/FOS prebiotikus keverékek egyrészt nem tekinthetők azonosnak az anyatejben található, több száz egyedi és utánozhatatlan oligoszachariddal másrészt a mesterséges prebiotikumoknak az allergia megelőzésében feltételezett szerepe további tisztázásra szorul.

Az élő, hasznos bélbaktériumok (probiotikumok) megelőző szerepe gyermekkori atópiás ekcémában evidencia szinten bizonyított. Ugyanakkor a probiotikumok, azon belül a bifidobaktériumok között is lényeges különbségek lehetnek az allergia-megelőző hatást tekintve is. Atópiás csecsemők béltraktusában a felnőttekre jellemző *B. adolescentis* törzs túlsúlya figyelhető meg. Az egészséges csecsemő bélflórájában és az anyatejben található bifidobaktériumokkal (*B. longum*, *breve*, *infantis*, illetve *lactis*) hosszú évezredekre visszatekintő tapasztalat áll rendelkezésre a megbízhatóság és a biztonságosság terén is.

Ennek alapján anyatej hiányában az életkornak megfelelő, vagy féléves kortól követő tápszerben is biztonságosan adható bifidobaktérium *B. lactis* formájában, az allergia megelőzésének céljából, nem megfelelően azonban arról, hogy a 4-6 hónapos kizárólagos/teljes anyatejes táplálás a legbiztosabb módszer a csecsemő- és gyermekkori allergiák megelőzésére.

SUMMARY

Statements and evidences in allergy prevention of infants and children

L. Réthy, *Department of Nutritional Sciences, Faculty of Life Sciences, University of Vienna, Austria*

In 2008, three international scientific organizations, the American Academy of Pediatrics (AAP), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) published evidence-based recommendations on the prevention of allergies in infants and children.

"High risk" infants have been defined as those with at least 1 parent or sibling with a documented atopic disease, therefore prevention is highly recommended.

Common conclusions of the position papers in connection with allergy prevention are as follows:

1. Available data suggest no evidence of role of maternal diet before pregnancy and during lactation.

Maternal diet may be even dangerous due to the development of fetal deficiencies. E.g. LC-PUFA in the fish consumed by mothers has an essential role in the development of the fetal/neonatal nervous system.

2. At least 4 (but preferably 6) months of exclusive/full breast-feeding is necessary for allergy/atopy prevention. 4-6 months of exclusive/full breast-feeding may prevent childhood atopic dermatitis. It also may prevent the development of allergic asthma up to a minimum of 5 years of age. 4 months of exclusive breastfeeding has proved to reduce the cumulative incidence of food allergy up to the first 2 years of life.

3. In the absence of breast milk both partially or extensively hydrolyzed formulas may be suitable for early prevention of childhood

atopic dermatitis. The 2008 recommendations rejected the use of soy-based infant formulas in allergy prevention in infants. Because of a lack of sufficient number of tests the amino acid-based formulas have not been evaluated.

4. Subsequent studies continue to fail to show a convincing protective effect of delaying solids in allergy-prevention. Complementary foods are recommended to be introduced after 17 weeks but no later than 26 weeks after birth, in order to avoid a failure in the development of immune tolerance.

Committees have concluded from the available evidences that gluten should be introduced between 4 to 7 months primarily in order to prevent celiac disease.

In spite of lack of evidence the early introduction of peanut should be avoided.

II. According to the newly revised hygiene hypothesis beneficial intestinal bacteria play a central role in allergy prevention by "educating" the developing immune system during the first year of life through regulatory T cells.

Bifidobacteria typical to newborns and babies as well as some other probiotic bacteria may be able to prevent the development of atopic dermatitis. Current evidence is convincing for probiotics' efficacy in the prevention of pediatric atopic dermatitis.

The role of industrially produced GOS / FOS prebiotic mixtures in allergy prevention needs further clarification. These industrially produced substances are not equivalent to the hundreds of "unique and inimitable" oligosaccharides of human milk. Important differences may be present within different probiotics and also within bi-



fidobacteria in their capability for allergy-prevention. B. adolescentis species is more common in adults and in infants with allergic diseases. Bifidobacteria present in healthy babies as well as in breast milk samples (*B.longum*, *breve*, *infantis* and *lactis*) have a long history of safe use traced back to hundreds of thousands of

years of experience in the field of reliability and safety as well. On this basis, in the absence of breast milk, age-appropriate formula enriched with *B.lactis* can be safely given for allergy prevention. The 4-6 month exclusive/full breast-feeding is the best way to prevent allergies in infants and children.

Keywords: allergy prevention, high risk infants, evidence-based analyses, international guidelines, prebiotics, probiotics, bifidobacteria

IRODALOM

- GREER FR, SICHERER SH, BURKS AW. 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: 183-191.
- AGOSTONI C, DECSI T, FEWTRELL M, ET AL. COMPLEMENTARY FEEDING: A COMMENTARY BY THE ESPGHAN COMMITTEE ON NUTRITION. *J PEDIATR GASTROENTEROL NUTR* 2008; 46: 99-110.
- HÖST A, HALKEN S, MURARO A, ET AL. DIETARY PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES IN INFANTS AND SMALL CHILDREN. *PEDIATR ALLERGY IMMUNOL* 2008; 19: 1-4.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON NUTRITION. HYPOALLERGENIC INFANT FORMULAS. *PEDIATRICS* 2000; 106: 346-349.
- MURARO A, DREBORG S, HALKEN S, ET AL. DIETARY PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES IN INFANTS AND SMALL CHILDREN, PART III: CRITICAL REVIEW OF PUBLISHED PEER-REVIEWED OBSERVATIONAL AND INTERVENTIONAL STUDIES AND FINAL RECOMMENDATIONS. *PEDIATR ALLERGY IMMUNOL* 2004; 15: 291-307.
- HÖST A, KOLETZKO B, DREBORG S, ET AL. DIETARY PRODUCTS USED IN INFANTS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF FOOD ALLERGY. JOINT STATEMENT OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (ESPACI) COMMITTEE ON HYPOALLERGENIC FORMULAS AND THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND NUTRITION (ESPGHAN) COMMITTEE ON NUTRITION. *ARCH DIS CHILD* 1999; 81: 80-84.
- DEAN T, VENTER C, PEREIRA B, GRUNDY J, CLAYTON CB, HIGGINS B. GOVERNMENT ADVICE ON PEANUT AVOIDANCE DURING PREGNANCY: IS IT FOLLOWED CORRECTLY AND WHAT IS THE IMPACT ON SENSITIZATION? *J HUM NUTR DIET* 2007; 20: 95-99.
- HOURLIHANE JO, AIKEN R, BRIGGS R, ET AL. THE IMPACT OF GOVERNMENT ADVICE TO PREGNANT MOTHERS REGARDING PEANUT AVOIDANCE ON THE PREVALENCE OF PEANUT ALLERGY IN UNITED KINGDOM CHILDREN AT SCHOOL ENTRY. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2007; 119: 1197-1202.
- AZ EGÉSZSÉGÜGYI MINISZTERIUM SZAKMAI PROTOKOLLA AZ EGÉSZSÉGES CSECSEMŐ TÁPLÁLÁSÁRÓL (1. MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT) KÉSZÍTETTE: A CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKGYÓGYÁSZATI SZAKMAI KOLLÉGIUM ÉS A SZOPTATÁST TÁMOGATÓ NEMZETI BIZOTTSÁG Hivatalos értesítő • 2009. évi 46. szám 8966-8992.
- KRAMER MS, KAKUMA R. MATERNAL DIETARY ANTIGEN AVOIDANCE DURING PREGNANCY OR LACTATION, OR BOTH, FOR PREVENTING OR TREATING ATOPIC DISEASE IN THE CHILD. *COCHRANE DATABASE SYST REV* 2006; 3: CD000133.
- LACK G, FOX D, NORTHSTONE K, ET AL. FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF PEANUT ALLERGY IN CHILDHOOD. *N ENGL J MED* 2003; 348: 977-985.
- SICHERER SH, BURKS AW. MATERNAL AND INFANT DIETS FOR PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES: UNDERSTANDING MENU CHANGES IN 2008 *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2008; 122: 29-33.
- GDALVICH M, MIMOUNI D, MIMOUNI M. BREASTFEEDING AND THE RISK OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDHOOD: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE STUDIES. *J PEDIATR* 2001; 139: 261-266.
- MATHESON MC, ERBAS B, BALASURIYA A, ET AL. BREAST-FEEDING AND ATOPIC DISEASE: A COHORT STUDY FROM CHILDHOOD TO MIDDLE AGE. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2007; 120: 1051-1057.
- OSBORN DA, SINN J. FORMULAS CONTAINING HYDROLYSED PROTEIN FOR PREVENTION OF ALLERGY AND FOOD INTOLERANCE IN INFANTS. *COCHRANE DATABASE SYST REV* 2006; 4: CD003664.
- VON BERG A, KOLETZKO S, GRUBL A, ET AL. THE EFFECT OF HYDROLYZED COW'S MILK FORMULA FOR ALLERGY PREVENTION IN THE FIRST YEAR OF LIFE: THE GERMAN INFANT NUTRITIONAL INTERVENTION STUDY, A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2003; 111: 533-540.
- VON BERG A, KOLETZKO S, FILIPIAK-PITTOFF B, ET AL. CERTAIN HYDROLYZED FORMULAS REDUCE THE INCIDENCE OF ATOPIC DERMATITIS BUT NOT THAT OF ASTHMA: THREE-YEAR RESULTS OF THE GERMAN INFANT NUTRITIONAL INTERVENTION STUDY. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2007; 119: 718-725.
- FILIPIAK B, ZUTAVERN A, KOLETZKO S, ET AL. SOLID FOOD INTRODUCTION IN RELATION TO ECZEMA: RESULTS FROM A FOUR-YEAR PROSPECTIVE BIRTH COHORT STUDY. *J PEDIATR* 2007; 151: 352-358.
- ZUTAVERN A, BROCKOW I, SCHAAF B, ET AL. TIMING OF SOLID FOOD INTRODUCTION IN RELATION TO ECZEMA, ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, AND FOOD AND INHALANT SENSITIZATION AT THE AGE OF 6 YEARS: RESULTS FROM THE PROSPECTIVE BIRTH COHORT STUDY LISA. *PEDIATRICS* 2008; 121: E44-52.
- RIEDLER J, ET AL. EXPOSURE TO FARMING IN EARLY LIFE AND DEVELOPMENT OF ASTHMA AND ALLERGY: A CROSS-SECTIONAL SURVEY. *LANCET* 2001; 358: 1129-1133.
- RAUTAVA S, RUUSKANEN O, OUWENHAND A, ET AL. THE HYGIENE HYPOTHESIS OF ATOPIC DISEASE—AN EXTENDED VERSION. *J PEDIATR GASTROENTEROL NUTR* 2004; 38: 378-388.
- ISOLAURI E, SALMINEN S. PROBIOTICS: USE IN ALLERGIC DISORDERS A NUTRITION, ALLERGY, MUCOSAL IMMUNOLOGY AND INTESTINAL MICROBIOTA (NAMI) RESEARCH GROUP REPORT. *J CLIN GASTROENTEROL* 2008; 42: S91-96.
- LAMMERS KM, BRIGIDI P, VITALI B, ET AL. IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF PROBIOTIC BACTERIA DNA: IL-1 AND IL-10 RESPONSE IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS. *FEMS IMMUNOL MED MICROBIOL*. 2003; 38 (2): 165-72.
- GUEIMONDE M, LAITINEN K, SALMINEN S, ET AL. BREAST MILK: A SOURCE OF BIFIDOBACTERIA FOR INFANT GUT DEVELOPMENT AND MATURATION? *NEONATOLOGY* 2007; 92: 64-66.
- RAMIREZ-FARIAS C, SLEZAK K, FULLER Z, ET AL. EFFECT OF INULIN ON THE HUMAN GUT MICROBIOTA: STIMULATION OF BIFIDOBACTERIUM ADOLESCENTIS AND FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII. *BR J NUTR* 2009; 101 (4): 541-50. Epub 2008 Jul 1.
- OSBORN DA, SINN JK. PREBIOTICS IN INFANTS FOR PREVENTION OF ALLERGIC DISEASE AND FOOD HYPERSENSITIVITY. *COCHRANE DATABASE SYST REV* 2007; (4): CD006474.
- ERNÄHRUNGSKOMMISSION DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN (DGKJ), ERNÄHRUNGSKOMMISSION DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE (ÖGKJ) UND ERNÄHRUNGSKOMMISSION DER SCHWEIZERISCHEN GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRIE (SGP) : EMPFEHLUNGEN ZU PRÄ- UND PROBIOTIKA IN SÄUGLINGSANFANGSNAHRUNGEN/RECOMMENDATIONS ON PRE- AND PROBIOTICS IN INFANT FORMULA – CONSENSUS PAPER. 2009; 157 (3): 267-270.
- MORO GE, ARSLANOGLU S, STAHL B, ET AL. A MIXTURE OF PREBIOTIC OLIGOSACCHARIDES REDUCES THE INCIDENCE OF ATOPIC DERMATITIS DURING THE FIRST 6 MONTHS OF AGE. *ARCH DIS CHILD* 2006; 91 (10): 814-819.
- ARSLANOGLU S, MORO GE, BOEHM G. EARLY SUPPLEMENTATION OF PREBIOTIC OLIGOSACCHARIDES PROTECTS FORMULA-FED INFANTS AGAINST INFECTIONS DURING THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE. *J NUTR* ; 2007, 137 (11): 2420-2424.
- ARSLANOGLU S, MORO GE, SCHMITT J, ET AL. EARLY DIETARY INTERVENTION WITH A MIXTURE OF PREBIOTIC OLIGOSACCHARIDES REDUCES THE INCIDENCE OF ALLERGIC MANIFESTATIONS AND INFECTIONS DURING THE FIRST TWO YEARS OF LIFE. *J NUTR* 2008; 138 (6): 1091-1095.
- EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES (NDA); SCIENTIFIC OPINION ON THE SUBSTANTIATION OF A HEALTH CLAIM RELATED TO IMMUNOFORTIS® AND STRENGTHENING OF THE BABY'S IMMUNE SYSTEM. *EFSA JOURNAL* 2010; 8(2): 1430 [18 pp]. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1430. ONLINE: www.efsa.europa.eu
- OSBORN DA, SINN JK. PROBIOTICS IN INFANTS FOR PREVENTION OF ALLERGIC DISEASE AND FOOD HYPERSENSITIVITY. *COCHRANE DATABASE SYST REV* 2007; (4): CD006475.
- LEE J, SETO D, BIELORY L. META-ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS OF PROBIOTICS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PEDIATRIC ATOPIC DERMATITIS. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2008; 121: 116-121
- NIERS L, MARTÍN R, RIJKERS G, ET AL. THE EFFECTS OF SELECTED PROBIOTIC STRAINS ON THE DEVELOPMENT OF ECZEMA (THE PANDA STUDY). *ALLERGY* 2009; 64: 1349-1358.
- KUITUNEN M, KUKKONEN K, JUNTUNEN-BACKMAN K, ET AL. PROBIOTICS PREVENT IGE-ASSOCIATED ALLERGY UNTIL AGE 5 YEARS IN CAESAREAN-DELIVERED CHILDREN BUT NOT IN THE TOTAL COHORT. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2009 ; 123: 335-341.
- ROBERT J BOYLE, ROY M ROBINS-BROWNE, ET AL. PROBIOTIC USE IN CLINICAL PRACTICE: WHAT ARE THE RISKS? *AM J CLIN NUTR* 2006; 83: 1256-64.
- RÉTHY LA. A CSECSEMŐKORI ALLERGIAMEGELŐZÉS ÚJ IRÁNYELVEI A 2008-AS NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN. *GYERMEKGYÓGYÁSZATI TÖVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 2009; 2: 52-57.

