

Streszczenie w języku polskim

Od wytycznych do praktyki klinicznej – postępowanie w alergii na białka mleka krowiego u dzieci

Alergia na białka mleka krowiego (AMBK) to jedna z najczęstszych alergii na pokarmy u dzieci. Złotym standardem w diagnostyce ABMK jest doustna próba prowokacji, przeprowadzona po okresowym stosowaniu diety eliminacyjnej u dziecka i/lub matki karmiącej piersią. Pojawienie się objawów klinicznych pod wpływem spożycia białek mleka krowiego po wcześniejszej poprawie w okresie eliminacji można traktować jako rozpoznanie ABMK. Leczenie ABMK opiera się przede wszystkim na stosowaniu diety bezmlecznej z wykluczeniem wszystkich pokarmów zawierających białka mleka krowiego oraz tych, które mogą powodować reakcje krzyżowe. U niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym konieczne jest zastosowanie odpowiedniego preparatu mlekozastępczego, tj. hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy (HZn) lub preparatu aminokwasowego.

Właściwe postawienie rozpoznania ABMK, dobór odpowiedniej diety eliminacyjnej i monitorowanie nabywania przez dziecko tolerancji na białka mleka krowiego są kluczowe dla jego rozwoju psychoruchowego, funkcjonowania społecznego, jakości życia dziecka z ABMK i jego rodziny, a także ryzyka marszu alergicznego. Pandemia COVID-19 ograniczyła wiele procesów diagnostycznych (zwłaszcza wykonywanie doustnej próby prowokacji) oraz terapeutycznych (błędny dobór preparatów mlekozastępczych, np. włączanie napojów roślinnych u niemowląt), co ograniczyło m.in. prawidłowe rozpoznanie i monitorowanie pacjentów z ABMK. Jednocześnie, eksperci zwracają uwagę na ryzyko nadrozpoznawalności ABMK u dzieci, która może być związana z przypisywaniem tła alergicznego wielu dolegliwościom fizjologicznym dla tego okresu rozwojowego (np. zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy), bez potwierdzenia obserwowanych objawów doustną próbą prowokacji, np. bazując tylko na testach skórnych i/lub przeciwko swoistej immunoglobulinie E (sIgE).

Niektórzy eksperci poddają w wątpliwość nie tylko przestrzeganie, ale i wiarygodność wytycznych diagnostyki i leczenia ABMK. Wskazuje się na m.in. ograniczoną siłę dowodów naukowych, przypisywanie objawom fizjologicznym u niemowląt niepodważalnego związku z ABMK, niedostateczne rozróżnienie w rekomendacjach postępowania u niemowląt z ABMK karmionych piersią i/lub mlekiem modyfikowanym oraz konflikt interesów współautorów wytycznych. W ostatnich latach wiele kontrowersji wzbudza nieuzasadnione stosowanie diety eliminacyjnej u matek dzieci karmionych piersią.

Wpisując się w tę międzynarodową dyskusję, podjęto próbę oceny jakości wytycznych z ostatnich 10 lat (2010-2020) oraz ich przestrzegania przez polskich lekarzy. Projekt

zaplanowano w czterech etapach: (1) celem pierwszego była ocena jakości wytycznych diagnostyki i leczenia ABMK u dzieci i/lub dorosłych; (2) następnie podjęto próbę oceny przestrzegania wytycznych diagnostyki i leczenia dzieci z ABMK przez polskich lekarzy; (3) celem trzeciego było podsumowanie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania HZn białek serwatki i/lub kazeiny w leczeniu dzieci z ABMK; (4) i na koniec dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stosowania diety eliminacyjnej u dzieci z ABMK z praktycznymi wskazówkami dla lekarzy.

Realizacja projektu obejmuje cztery publikacje: (1) przegląd systematyczny wytycznych diagnostyki i leczenia ABMK u dzieci i/lub dorosłych opublikowanych w latach 2010 – 2020 z użyciem narzędzia „The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation” (AGREE II); (2) badanie przekrojowe z użyciem kwestionariusza online oceniające przestrzeganie przez lekarzy wytycznych diagnostyki i leczenia ABMK u dzieci oraz źródła wiedzy, (3) przegląd systematyczny badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania HZn białek serwatki i/lub kazeiny w leczeniu dzieci z ABMK; (4) przegląd piśmiennictwa podsumowujący stan wiedzy dotyczący stosowania diety eliminacyjnej u dzieci z ABMK.

Do przeglądu systematycznego oceniającego jakość wytycznych diagnostyki i leczenia dzieci i/lub dorosłych z ABMK przeszukano 5 baz danych medycznych: MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, World Health Organization Global index Medicus i Turning Research into Practice oraz repozytoria wytycznych od stycznia 2010 do kwietnia 2021. Analizowano wyłącznie wytyczne opracowane pod auspicjami towarzystw lub instytucji naukowych. Ich jakość metodologiczna została oceniona z użyciem narzędzia AGREE II. Składa się ono z 23 ocenianych elementów zgrupowanych w 6 domenach: (1) zakres i cel, (2) udział użytkowników końcowych, (3) poprawność metodyki, (4) przejrzystość prezentacji, (5) użyteczność, (6) niezależność redakcyjna oraz subiektywnej ogólnej oceny wytycznych. Każdy element oceniany był w skali 7-stopniowej (gdzie 1 oznacza „nie zgadzam się”, a 7 „bardzo się zgadzam”). Następnie, dla każdego ocenianego elementu i domeny wyniki się sumuje i oblicza wartość procentową maksymalnego możliwego wyniku (stosując wzór konsorcjum AGREE II; maksymalną możliwą wartością było 100%). Podsumowano również rekomendacje zawarte we włączonych wytycznych.

Kryteria włączenia spełniło 12 wytycznych. Większość ocenionych wytycznych była dobrej lub bardzo dobrej jakości (mediana wyników dla ocenianych domen, z wyjątkiem jednej, przekraczała 60%). Najślabiej ocenioną domeną była poprawność metodyki (mediana wyników wynosiła 30%), w której uwzględniano proces zbierania i podsumowywania dowodów naukowych oraz metody wybrane do sformułowania i aktualizacji rekomendacji. Zidentyfikowane ograniczenia w tej domenie obejmowały niejasny opis siły dowodów naukowych ocenianych wytycznych (m.in. metody systematycznego przeszukiwania literatury medycznej, a także oceny silnych stron i ograniczeń dowodów naukowych) oraz procesu aktualizacji rekomendacji (w tym: czy i kiedy jest ona planowana). W planowanych aktualizacjach wytycznych towarzystwa naukowe powinny uwzględniać systematyczne podsumowanie i ocenę pewności dowodów naukowych z użyciem zalecanego narzędzia, np. GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Mocną stroną ocenianych wytycznych była przejrzystość prezentacji (mediana wyników wynosiła

92%), która ocenia: czy rekomendacje są specyficzne i jednoznaczne; czy uwzględniono różne opcje leczenia tej jednostki chorobowej oraz czy łatwo odnaleźć kluczowe rekomendacje. Wyniki przeglądu oraz podsumowanie rekomendacji zostały wykorzystane przez zespoły ekspertów DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiŻDz) w trakcie opracowania aktualizacji wytycznych [*World Allergy Organ J.*, 2022; 15, 100613].

Drugą z publikacji jest badanie przekrojowe, w którym oceniono przestrzeganie wytycznych diagnostyki leczenia ABMK przez polskich lekarzy. W badaniu użyto anonimowego kwestionariusza internetowego. Kwestionariusz był wcześniej wykorzystany w pracy oceniającej doświadczenia lekarzy w Wielkiej Brytanii. Zaadaptowana polska wersja składała się z 19 pytań jedno- i wielokrotnego wyboru odnoszących się do ogólnej charakterystyki badanych i ocenianych punktów końcowych, w tym dwóch przypadków klinicznych. Uczestnikami badania byli polscy lekarze, którzy przyjmują dzieci z rozpoznaną ABMK. Rekrutację przeprowadzono od 15 stycznia do 10 marca 2020 r., z użyciem przypadkowego (dogodnego) doboru próby, poprzez kontakt z członkami Sekcji Alergii PTGHiŻDz oraz platformę umożliwiającą edukację i współpracę między lekarzami (Konsylium24.pl).

W badaniu wzięło udział 605 lekarzy, z czego większość stanowili pediatrzy przyjmujący pacjentów ambulatoryjnych. Tylko mniejszość respondentów przeprowadzała doustną próbę prowokacji celem potwierdzenia rozpoznania ABMK. Większość badanych prawidłowo zaleciła stosowanie HZn jako leczenie pierwszego wyboru u dzieci z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami ABMK. Jednak mniej niż połowa respondentów przepisałaby preparat aminokwasowy dzieciom z ciężką ABMK (anafilaksją). Jednocześnie, jedynie połowa badanych lekarzy stosowała doustną próbę prowokacji w celu oceny nabywania przez pacjentów tolerancji na białka mleka krowiego. Głównymi źródłami wiedzy dotyczącymi diagnostyki i leczenia ABMK były krajowe i międzynarodowe konferencje oraz warsztaty i książki.

Reasumując, wyniki badania wykazały, że istnieje rozbieżność między praktyką polskich lekarzy, przyjmujących pacjentów ambulatoryjnych, a rekomendacjami dotyczącymi diagnostyki i leczenia ABMK. Sugeruje się, że dalsze prowadzenie działalności edukacyjnej wśród polskich lekarzy (np. w formie konferencji oraz warsztatów) jest konieczne, aby zwiększyć świadomość i stopień przestrzegania wytycznych. Wyniki badania ukierunkowały również ekspertów opracowujących wytyczne PTGHiŻDz na zwrócenie szczególnej uwagi na miejsce doustnej próby prowokacji i oceny nabywania tolerancji w prowadzeniu pacjenta pediatrycznego z ABMK [*Int Arch Allergy Immunol.*, 2022; 25:1-8].

Kolejną publikację stanowi przegląd systematyczny badań z randomizacją, w którym podsumowano dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania HZn białek serwatkowych i/lub kazeinowych w leczeniu dzieci z ABMK. Przeszukano trzy elektroniczne bazy danych medycznych: Cochrane, MEDLINE i EMBASE do lutego 2020 roku. Włączono badania, w których oceniano skuteczność stosowania HZn na bazie białka serwatkowego i/lub kazeinowego w porównaniu z dowolnym innym preparatem w leczeniu dzieci z ABMK (niezależnie od mechanizmu i przyjętych kryteriów diagnostycznych). Do przeglądu również włączono badania oceniające skuteczność HZn zawierających probiotyki i/lub prebiotyki. Każdy rodzaj HZn oceniano osobno. Pierwszorzędowymi punktami

końcowymi były różnice w łagodnych lub umiarkowanych reakcjach alergicznych oraz w ciężkich reakcjach alergicznych, jak również odsetek zdarzeń niepożądanych. Ryzyko błędu systematycznego oceniono z użyciem wersji pierwszej narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego.

Kryteria włączenia spełniło 15 badań opisanych w 18 publikacjach (1285 dzieci). W większości, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań, analizy przeprowadzono w sposób opisowy. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych między grupami dzieci otrzymującymi HZn białek serwatkowych w porównaniu z preparatami aminokwasowymi. Nie znaleziono badań oceniających efekt stosowania HZn białek kazeinowych z preparatami aminokwasowymi, oraz HZn białek serwatkowych w porównaniu z HZn białek kazeinowych. Dla HZn białek kazeinowych w porównaniu z preparatem sojowym nie odnotowano różnicy we wzrastaniu dzieci, ale w jednym badaniu odnotowano rozwój wtórnej sensytyzacji w obu grupach. Siedem badań oceniło zastosowanie HZn zawierających różne probiotyki. Dla porównania HZn białek serwatkowych z dodatkiem *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) z tym samym preparatem bez probiotyku, dowody były ograniczone (2 badania). W 2 badaniach oceniających skuteczność stosowania HZn białek kazeinowych z LGG w porównaniu z identycznym HZn bez probiotyku, zaobserwowano różnice między grupami dla jakiegokolwiek manifestacji reakcji alergicznej, egzemy, pokrzywki oraz alergicznego nieżytu nosa i spojówek. Odnotowano również wyższe prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na białka mleka krowiego (skumulowane ryzyko) przy stosowaniu HZn białek kazeinowych z LGG niż bez probiotyku w ciągu 12 (meta-analiza 2 badań); 24 i 36 miesięcy (jedno badanie). Dla pozostałych preparatów zawierających probiotyki nie odnotowano żadnych różnic między grupami dla ocenianych punktów końcowych.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego sugerują, że hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy są dobrze tolerowane przez dzieci z ABMK. Jednak dostępne dowody naukowe nie pozwoliły wskazać wyższości któregośkolwiek z porównywanych preparatów w odniesieniu do zarówno rodzaju białka (serwatkowe vs kazeinowe), jak i dodatku probiotyku (LGG, *B. lactis* Bb12 lub *L. casei* CRL431/*B. lactis* Bb12) [*Clin Exp Allergy*, 2020; 50:766-779].

Ostatnia publikacja z cyklu stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczący diety eliminacyjnej u dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaniem ABMK. Materiał ma służyć jako wsparcie dla lekarzy pediatrów i dietetyków we wdrażaniu polskich rekomendacji. Praca podsumowuje ogólne zasady prowadzenia diety bezmlecznej, która pełni funkcję diagnostyczną lub leczniczą w zależności od etapu prowadzenia dziecka z ABMK. Podkreślono znaczenie edukacji pacjenta przed wprowadzeniem diety bezmlecznej, monitorowania przestrzegania diety eliminacyjnej i oceny nabywania tolerancji na białka mleka krowiego u dzieci z ABMK. Omówiono również zalecane zamienniki produktów zawierających białka mleka krowiego w okresie niemowlęcym i poniemowlęcym, a także potencjalne ryzyko żywieniowe związane z niezbilansowaniem diety bezmlecznej. Materiał uzupełniono o tabele, w tym podsumowującą wybrane produkty dozwolone i niedozwolone w diecie bezmlecznej u dziecka z ABMK oraz porównującą preparaty mlekozastępcze dostępne na polskim rynku [*Stand. Med. Pediatr.*, 2022; 19: 363-374].

Podsumowując całość projektu badawczego, należy stwierdzić, że:

1. Większość wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia ABMK opracowanych przez towarzystwa lub instytucje naukowe jest dobrej jakości; najslabiej ocenioną domeną dla wszystkich publikacji była poprawność metodologiczna.
2. Wykazano rozbieżność między praktyką polskich lekarzy, przyjmujących ambulatoryjnie dzieci z ABMK a rekomendacjami dotyczącymi diagnostyki i leczenia ABMK; wskazane jest dalsze prowadzenie działalności edukacyjnej wśród polskich lekarzy w tym zakresie.
3. Hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (białek serwatkowych i/lub kazeinowych) są dobrze tolerowane przez dzieci z ABMK, jednak obecnie dowody naukowe nie pozwalają wskazać wyższości jednych preparatów nad drugimi.
4. Opracowano praktyczny materiał dla lekarzy i dietetyków podsumowujący zasady stosowania diety bezmlecznej u dzieci z ABMK.