

Gehydrolyseerde zuigelingenmelk ter preventie van allergie en auto-immune ziekten

Referentie

Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i974. DOI: 10.1136/bmj.i974

Duiding

Myriam Van Winckel, Kindergastroenterologie, UZGent; UGent en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Voorkomt het gebruik van hydrolysaten bij zuigelingen tussen 0 en 12 maanden het optreden van allergische of auto-immune aandoeningen?

Achtergrond

Door hydrolyse worden de allergische epitopen¹ van melkeiwitten afgebroken waardoor de allergeniciteit afneemt. In een doorgedreven hydrolysaat zijn de resterende peptideketens kleiner dan bij een partieel hydrolysaat waardoor de kans op overgebleven intacte allergische epitopen verkleint. Wanneer het niet mogelijk is om borstvoeding te geven, adviseren voedingsrichtlijnen daarom aan om gedurende de eerste 4 tot 6 levensmaanden bij risicopatiënten (atopie in het gezin) gehydrolyseerde zuigelingenmelken te gebruiken als primaire preventie van allergische aandoeningen op kinderleeftijd (1,2).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science, LILACS, tot april 2015
- opsporen van onvoltooide en ongepubliceerde studies via <http://apps.who.int/trialsearch>
- literatuurlijsten van geselecteerde studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- observationele studies (N=15 studies), interventionele studies (N=37 studies waaronder 28 RCT's, 6 **quasi-gerandomiseerde** gecontroleerde studies, 3 niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies)
- vergelijking van partiële (N=23 studies) en doorgedreven (N=18 studies) gehydrolyseerde koemelk met niet-gehydrolyseerde koemelk, moedermelk of een ander type gehydrolyseerde koemelk; eventueel in het kader van een multimodale interventie (N=5 studies)
- exclusie van studies met gehydrolyseerde sojamelk, rijstmelk, geitenmelk,...

Bestudeerde populatie

- meer dan 19 000 gezonde zuigelingen tussen 0 en 12 maanden (30 van de 37 interventionele studies includeerden zuigelingen met een familiale voorgeschiedenis van atopie bij minstens 1 eerstegraadsverwant)
- exclusie van studies waarbij moeder of zuigeling een vooraf bestaande ziektestatus hadden (zoals prematuriteit, laag geboortegewicht).

Uitkomstmeting

- incidentie van atopische aandoeningen: astma (wheezing of recidiverende wheezing), eczeem, allergische rhinitis en/of conjunctivitis, voedselallergie, allergische sensitisatie (IgE, RAST, huidpriktest)
- incidentie van auto-immuun aandoeningen: diabetes mellitus type 1, coeliakie, inflammatoir darmlijden, auto-immuun schildklierlijden, juveniele reumatoïde artritis, vitiligo, psoriasis
- voorkeur voor intention-to-treat-gegevens
- random effects meta-analyse.

Resultaten

- noch met partieel, noch met doorgedreven gehydrolyseerde versus niet-gehydrolyseerde koemelk waren er statistisch significante verschillen in incidentie van eczeem, recidiverende wheezing, allergische rhinitis op de leeftijd van 0 tot 4 jaar (*zie tabel*), evenmin op de leeftijd van 5 tot 14 jaar (behalve minder eczeem met doorgedreven gehydrolyseerde caseïne-dominante koemelk (OR 0,71 met 95% BI van 0,59 tot 0,87))
- met doorgedreven gehydrolyseerde versus niet-gehydrolyseerde koemelk was er geen statistisch significant verschil in incidentie van diabetes mellitus type 1 op gelijk welke leeftijd (*zie tabel*)
- geen gegevens over het effect op de incidentie van andere auto-immune aandoeningen.

Tabel. Odds ratio (OR) of relatief risico (RR) van eczeem, recidiverende wheezing, allergische sensitisatie voor koemelk op de leeftijd van 0 tot 4 jaar en van diabetes mellitus type 1 op gelijk welke leeftijd met partieel of doorgedreven gehydrolyseerde koemelk versus niet-gehydrolyseerde koemelk.

Studieopzet	Odds ratio (OR) of relatief risico (RR) (95% betrouwbaarheidsinterval)	GRADE evidentie
Uitkomst: eczeem (op de leeftijd van 0 tot 4 jaar)		
<i>Partieel hydrolysaat</i>		
N=11 RCT's en 1 quasi-RCT	OR 0,84 (0,67-1,07)	matig
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=6 RCT's	caseïne-dominant: OR 0,55 (0,28-1,09) wei-dominant: OR 1,12 (0,88-1,42)	zeer zwak
Uitkomst: recidiverende wheezing (op de leeftijd van 0 tot 4 jaar)		
<i>Partieel hydrolysaat</i>		
N=5 RCT's	OR 0,82 (0,48-1,41)	matig
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=5 RCT's	caseïne-dominant: OR 0,76 (0,53-1,09) wei-dominant: OR 1,15 (0,84-1,59)	zeer zwak
Uitkomst: sensitisatie voor koemelk (op eender welke leeftijd)		
<i>Partieel hydrolysaat</i>		
N=7 RCT's	RR 1,30 (0,65-2,60)	matig
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=3 RCT's	RR 0,77 (0,09-6,73)	zeer zwak
Uitkomst: diabetes type 1 (op eender welke leeftijd)		
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=5 RCT's	RR 1,12 (0,62-2,02)	sterk

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de bevindingen van deze studie geen ondersteuning bieden voor de aanbevelingen van de huidige richtlijnen om gehydrolyseerde koemelk te gebruiken ter preventie van allergische aandoeningen bij zuigelingen met een verhoogd risico.

Financiering van de studie

UK Food Standards Agency en National Institute for Health Research Biomedical Research Centre.

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur was coauteur van een van de door de industrie gesponsorde RCT's geïnccludeerd in de review. De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review includeerde behalve gerandomiseerde gecontroleerde studies ook quasi-gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies. Zowel quasi-gerandomiseerde als niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies kunnen een belangrijke bron van bias zijn. Bij quasi-randomisatie kunnen onderzoekers en patiënten achterhalen tot welke groep ze zullen behoren, terwijl afwezigheid van randomisatie kan leiden tot onevenwichtige groepen. Zo toonde een subgroepanalyse aan dat het gunstige effect van een partieel hydrolysaat op de incidentie van eczeem duidelijk groter was in de quasi-gerandomiseerde studie dan in de gerandomiseerde studies. Met de 'Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias' kon men daarnaast ook een belangrijk risico op selectiebias aantonen door een inadequate randomisatieprocedure in de RCT's. Voor de uitkomstmaten eczeem en recidiverende wheezing doen **funnel plots** de aanwezigheid van publicatiebias vermoeden.

De studies vertoonden een belangrijke klinische heterogeniteit en voor sommige meta-analyses was er een belangrijke statistische heterogeniteit. De resultaten van sommige meta-analyses worden uitgedrukt in odds ratio omdat van 1 belangrijke studie de meest volledige gegevens op die manier waren uitgedrukt.

Resultaten in perspectief

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat het gebruik van een partieel of een doorgedreven hydrolysaat bij zuigelingen niet gepaard gaat met een daling van het risico op allergische en auto-immune aandoeningen. De meeste studies includeerden zuigelingen die nooit borstvoeding hadden gekregen en het merendeel van de geïnccludeerde zuigelingen had een familiale voorgeschiedenis van atopie. Het resultaat van een oudere review van de Cochrane Collaboration (3) die op basis van 1 studie wel een daling van koemelkallergie met hydrolysaat aantoonde, kan dus niet bevestigd worden. Een update van deze review van de Cochrane Collaboration (eveneens met een gunstig resultaat) is overigens kort geleden teruggetrokken. Het effect op de incidentie van eczeem op de leeftijd van 5 tot 14 jaar kan in twijfel getrokken worden wegens de methodologische tekortkomingen van de geïnccludeerde studies en het risico op publicatiebias.

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat het gebruik van een partieel of doorgedreven gehydrolyseerde zuigelingenvoeding geen bescherming biedt tegen allergische en auto-immune aandoeningen.

Voor de praktijk

De aanbevelingen van EAACI (1) en van Kind en Gezin (2) raden aan om bij zuigelingen met verhoogd risico op atopie, die geen borstvoeding krijgen, gebruik te maken van een gehydrolyseerde zuigelingenvoeding ter preventie van koemelkallergie. Gezien het gebrek aan goede evidentie, wordt het preventieve gebruik van hydrolysaten voor de preventie van koemelkallergie niet aanbevolen door het Nederlands centrum voor jeugdgezondheidszorg (4). De resultaten van de huidige systematische review en meta-analyse toont aan dat het gebruik van gehydrolyseerde kunstmelken bij zuigelingen,

die geen borstvoeding kregen en een verhoogd risico op atopie hebben, niet nuttig is voor de primaire preventie van allergische (waaronder koemelkallergie) en auto-immune aandoeningen. De studie zegt niets over de plaats van hydrolysaten voor de behandeling van koemelkallergie (1,2,4,5).

¹Een epitoom is een deel van een macromolecuul dat herkend kan worden door antilichamen, B-cellen en T-cellen van het immuunsysteem.

Referenties

1. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601. DOI: 10.1111/all.12398
2. Kind en Gezin. Voeding en beweging. Flesvoeding. URL: <http://www.kindengezin.be/voeding-en-beweging/flesvoeding/> (website geraadpleegd op 18/09/2017).
3. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003664.pub2
4. Richtlijn: Voedselovergevoeligheid. Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. URL: <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/?richtlijn=3&rlpag=492>
5. Koemelkallergie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 25/04/2014. Laatste review: 25/04/2014.