Monatsschrift Kinderheilkd 2006 · 154:70–73
DOI 10.1007/s00112-005-1281-4
Online publiziert: 22. Dezember 2005
© Springer Medizin Verlag 2005

A. C. Hauer · V. Kirchlechner · Z. Szépfalusi · K. Zwiauer
für die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde[1]

Redaktion
R. Urbanek, Wien
A. Zoubek, Wien

Diagnostik und Therapie bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie

Stellungnahme der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Die folgenden Empfehlungen eines adäquaten diagnostischen und therapeutischen Prozedere bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie (KMPA) sollen dazu beitragen, 2 wesentliche Ziele zu erreichen:

1. Sicherstellung einer Diät, die Kindern mit KMPA ein normales Gedeihen ermöglicht
2. Einschränkung nicht indizierter oder zu lang durchgeführter Spezialdiäten mit Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen bzw. nicht gerechtfertigtem finanziellem Aufwand

Diese Empfehlungen lehnen sich eng an das entsprechende Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin an, sind aber naturgemäß der Situation in Österreich angepasst, wo die Kostenübernahme therapeutischer Formelnahrungen für Säuglinge mit KMPA immer wieder zum Problem wird. Als „therapeutische Nahrungen" bezeichnet man Formelnahrungen mit extensiv hydrolysiertem Eiweißanteil (eHF) oder Aminosäurenformelnahrungen (AF). Die Frage einer primären Allergieprävention durch Modifizierung der Ernährung soll in diesem Zusammenhang nicht behandelt werden. Vielmehr sollen diese Empfehlungen dem Bedürfnis nach möglichst praxisorientierten Richtlinien für die Behandlung der nachgewiesenen Kuhmilchproteinallergie Rechnung tragen, wobei u. a. auch ökonomische Überlegungen mit einbezogen sind.

Epidemiologie

Anhand prospektiver Studien wurde für die Kuhmilchallergie bei Kindern eine Prävalenz von etwa 2% der Population ermittelt [1, 2]. Darüber hinaus ist bei etwa 1/3 der Kinder mit atopischem Ekzem die klinische Symptomatik nahrungsmittelabhängig [3]. In Österreich sind, ebenso wie z. B. in Deutschland, Kuhmilcheiweiß und Hühnereiweiß die wichtigsten Auslöser einer Nahrungsmittelallergie im Säuglingsalter.

Begriffsklärung

Der Ausdruck „Allergie" wird im Sinne eines nachgewiesenen immunologischen Mechanismus verwendet und umfasst somit sowohl IgE- als auch T-Zell-vermittelte Ursachen. Der Nachweis des immunologischen Mechanismus gelingt nicht immer, sodass im Alltag oft auf der Grundlage der klinischen Ausprägung, der Provokationsbefunde und der anamnestischen Erhebungen der Ausdruck „Allergie" verwendet wird. Korrekter wäre bei fehlendem Nachweis des immunologischen Mechanismus der Ausdruck „Unverträglichkeit".

Klinische Symptome

Die Manifestationen der KMPA des Säuglingsalters sind durchaus heterogen und unterscheiden sich sowohl hinsichtlich Zeitablauf als auch vermittelndem Immunmechanismus bzw. betroffenem Organsystem:

Sofortreaktion. Anhand des zeitlichen Auftretens der Symptome kann man zunächst klinisch 3 verschiedene Reaktionsformen unterscheiden: Bei „Sofortreaktionen" („immediate onset") treten Symptome definitionsgemäß innerhalb von 1–maximal 2 h nach Aufnahme des Antigens auf, und der zugrunde liegende Immunmechanismus ist im Allgemeinen IgE-vermittelt.

[1] Mitglieder: Johannes Deutsch (Gast), Nadja Haiden (Gast), Almuth Christine Hauer, Beate Pietschnig, Arnold Pollak, Irmin Rock, Sabine Scholl-Bürgi, Daniela Skladal, Wolfgang Sperl, Kurt Widhalm, Karl Zwiauer (Vorsitzender)

Im Einklang mit dem Positionspapier der „Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin" (GPA), der „Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie" (GPGE) und der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Spätreaktion. Bei „verzögerten" oder „späten" Reaktionen („delayed onset") erfolgt die klinische Manifestation erst nach 24–48 h, u. U. sogar erst Wochen nach der Aufnahme des Antigens [4] und wird u. a. durch zelluläre Immunmechanismen ausgelöst [5].

Darüber hinaus kommen auch Kombinationen von Früh- und Spätreaktionen vor.

Manifestationen einer KMPA können die Haut (Urtikaria, Erythem, Juckreiz, Ekzemverschlechterung), die Mukosa des Gastrointestinaltrakts bzw. des Respirationstrakts (bronchiale Obstruktion, Larynxödem, allergische Rhinokonjunktivitis) betreffen und bei systemischer Beteiligung u. U. sogar zum anaphylaktischen Schock mit tödlichem Ausgang führen [6]. Die gastrointestinalen Symptome umfassen orale und periorale Schwellung, Diarrhö mit Zeichen der Malabsorption und konsekutiver Gedeihstörung bei Enteropathie, blutig-schleimige Stühle als Hinweis auf eine allergische Kolitis, aber auch Nahrungsverweigerung, Motilitätsstörungen mit Erbrechen [7], schwere Koliken oder chronische Obstipation mit perianalen Läsionen [8]. Bei einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene über die Muttermilch sind vorwiegend Haut und Gastrointestinaltrakt betroffen, wobei es zur Verschlechterung einer atopischen Dermatitis kommen kann oder Symptome einer Proktokolitis auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Die charakteristische Anamnese ist der erste wesentliche diagnostische Schritt. Bei begründetem Verdacht auf eine KMPA und relevanten klinischen Symptomen sollte zunächst eine *diagnostische Eliminationsdiät* (**Abb. 1**) durchgeführt werden, d. h. dass Kuhmilchprodukte konsequent gemieden werden müssen [9]. Dies kann im Säuglingsalter am sinnvollsten durch die Verabreichung einer eHF oder letztlich einer AF erreicht werden.

Bei gestillten Kindern kann zunächst eine *Eliminationsdiät der Mutter* über 14 Tage versucht werden (d. h. weder Milch noch Milchprodukte, ggf. Exklusion weiterer häufiger Allergene wie Hühnerei). Ist die Eliminationsdiät effektiv und stillt die Mutter noch weiter, muss natürlich eine individuelle Ernährungsberatung der Mutter erfolgen, um einem eventuellen Nährstoffmangel vorzubeugen. Bei ausbleibendem Erfolg und schwerem atopischem Ekzem oder allergischer Kolitis des Kindes sollte die Mutter „abpumpen" und für 1–2 Wochen eine therapeutische Nahrung füttern. Bessern sich die Symptome, kann wieder mit Muttermilch belastet werden.

Die *Dauer der Elimination* hängt von der klinischen Symptomatik ab:

1. 3–5 Tage bei klinischen Sofortreaktionen (z. B. akute Urtikaria, bronchiale Obstruktion)
2. 1–2 Wochen bei klinischen Spätreaktionen (z. B. Ekzemverschlechterung nach 24 h)
3. Mindestens 2–4 Wochen bei gastrointestinalen Reaktionen (z. B. chronische Diarrhö)

Kommt es während einer diagnostischen Eliminationsdiät mit eHF zu keiner Besserung der klinischen Symptomatik, kann die Gabe einer AF versucht werden, da bis zu 10% der Kinder mit KMPA (Früh- und/oder Spätreaktionen, besonders am Gastrointestinaltrakt) auch auf eHF reagieren [10, 11, 12]. Wenn auch mit der AF keine Besserung erreicht wird, ist eine KMPA unwahrscheinlich und die Verordnung einer Therapienahrung nicht gerechtfertigt.

Bezüglich der immunologischen Mechanismen einer KMPA werden in der Regel der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum und/oder ein positiver Hautpricktest herangezogen; der Nachweis zellvermittelter Prozesse ist nur auf experimenteller Basis zugänglich.

Bessert sich die klinische Symptomatik unter eHF (oder AF), ist eine orale Provokation mit Kuhmilch unter bestimmten Umständen nicht mehr notwendig:

1. Bei Kindern mit atopischem Ekzem, sehr hohem spezifischem IgE im Serum (bzw. positivem Pricktest) *und* gleichzeitig positivem Atopy-Patch-Test (mit nativer Kuhmilch) ergibt sich aus dieser Konstellation ein prädiktiver Wert von nahe-

Zusammenfassung · Abstract

Monatsschrift Kinderheilkd 2006 · 154:70–73
DOI 10.1007/s00112-005-1281-4
© Springer Medizin Verlag 2005

A. C. Hauer · V. Kirchlechner
Z. Szépfalusi · K. Zwiauer
für die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Diagnostik und Therapie bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. Stellungnahme der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Zusammenfassung
Basierend auf aktuellen Literaturdaten und gültigen internationalen Richtlinien wurden von der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde Empfehlungen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchallergie für Österreich etabliert.

Schlüsselwörter
Säuglinge · Kuhmilchallergie · Diagnose- und Therapieempfehlungen · Hydrolysatformelnahrung · Aminosäurenformelnahrung

Diagnosis and treatment of infants with suspected cow's milk allergy. Statement of the Committee on Nutrition of the Austrian Society of Paediatric and Adolescent Medicine

Abstract
Recommendations for the diagnosis and treatment of infants with suspected cow's milk allergy have been established by the Committee on Nutrition of the Austrian Society of Paediatric and Adolescent Medicine, based on recent data from the literature and international guidelines.

Keywords
Infants · Cow's milk allergy · Recommendations for diagnosis and treatment · Extensively hydrolysed formula · Amino acid mixture

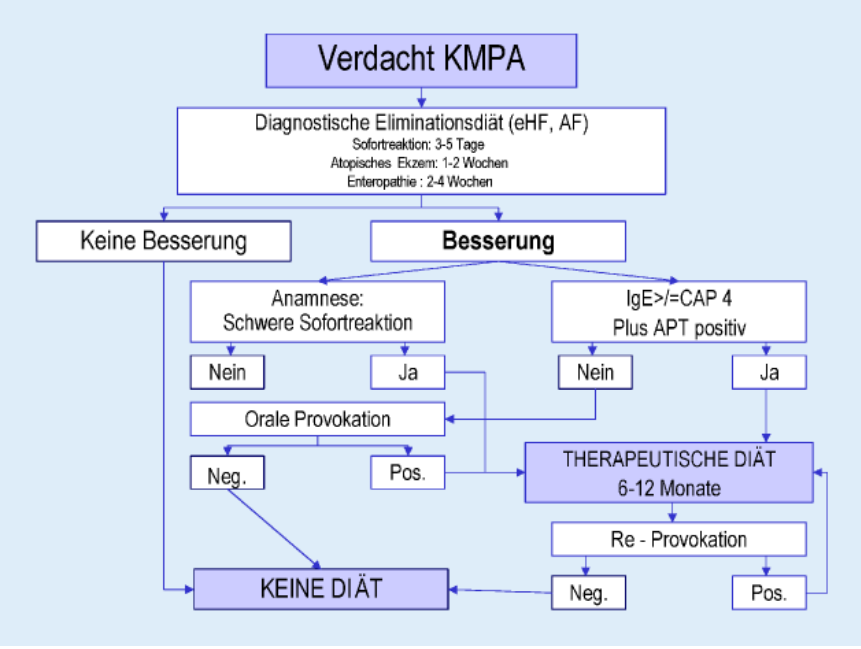

Abb. 1 ▲ **Flussschema zum Vorgehen bei Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie im Säuglingsalter, *AF* Aminosäurenformula, *AE* atopisches Ekzem, *APT* Atopy-Patch-Test, *eHF* extensiv hydrolysierte Formula, *kmp-frei* kuhmilchproteinfrei**

zu 100% [7], sodass auf eine orale Provokation verzichtet werden kann.

2. Bei eindeutiger Anamnese einer schweren allergischen Sofortreaktion darf keine Provokation erfolgen, sondern es wird ebenfalls für 6–12 Monate eine therapeutische Nahrung empfohlen.

Andernfalls ist eine *orale Provokation* indiziert.

Orale Provokation

Notwendige Voraussetzungen.

1. Kontinuierliche ärztliche Überwachung und Monitoring der kindlichen Vitalfunktionen bis mindestens 2 h nach Gabe der höchsten Dosis des Allergens
2. Durchführung evtl. notwendiger intensivmedizinischer Maßnahmen zu jedem Zeitpunkt der Provokation

Art der Durchführung.

1. Orale Provokationen sollten *titriert* durchgeführt werden [14], d. h. dass in Erwartung evtl. ausgeprägter Symptome schrittweise und in 30-minütigem Abstand bis auf 100 ml einer Kuhmilchformula gesteigert wird (0,5-1,0-3,0-10,0-30,0-100 ml). Nach einer negativen Belastung sollte die Kuhmilchformula zu Hause über mehrere Tage täglich weiter verabreicht werden (mindestens 250 ml/Tag). Bei Vorliegen rein gastrointestinaler Symptome (Diarrhö und/oder Koliken) und Verdacht einer sekundären Laktoseintoleranz sollte die Provokation mit einer *laktosefreien Kuhmilchformula* durchgeführt werden.
2. Orale Provokationen müssen bei folgenden Indikationen unter *stationären Bedingungen* erfolgen:
   - Belastende Symptome nach Kuhmilcheinnahme in der Vorgeschichte
   - Unklare Reaktionsweise (Kind mit erhöhtem KMP-spezifischem IgE-Wert, aber keine Kuhmilchproteinexposition bis dato)
   - Ausgeprägtes atopisches Ekzem (aufgrund der erschwerten Interpretation)
   - Interpretationsdifferenzen (Überlagerung)

Klinische Besonderheiten.

1. Bei atopischem Ekzem sollte der Hautbefund vor und nach Belastung und nochmals nach 24 und nach 48 h durch einen Schweregradscore (z. B. SCORAD) [15] dokumentiert werden. Bei Schwierigkeiten in der Beurteilung sollte auch schon im Säuglingsalter eine plazebokontrollierte Provokation Klarheit schaffen [14], welche in allen zweifelhaften Situationen als Goldstandard angewendet werden sollte.
2. Bei Diarrhö als (angegebener) klinischer Manifestation sollten der Stuhl zunächst bezüglich Konsistenz inspiziert, auf okkultes Blut getestet (z. B. nach 2 und 7 Tagen) und gastrointestinale Infektionen (Campylobacter, Salmonellen, Yersinien) ausgeschlossen werden.

Wenn bei der Provokation die bisher beobachteten Symptome neuerlich auftreten, kann die Diagnose KMPA gestellt und eine Therapienahrung verordnet werden. Lassen sich die Symptome nicht reproduzieren, sollte das Kind wieder die vorherige Nahrung (Kuhmilchformula, HA-Formel, Muttermilch) erhalten. Ein ausführliches Beratungsgespräch mit den Eltern ist auch in diesen Fällen sehr wichtig, damit die fehlende Notwendigkeit einer Diät von den Eltern tatsächlich verstanden wird.

Therapie

Bis zum vollendeten 6. Lebensmonat

Junge Säuglinge mit gesicherter KMPA sollten bis zum vollendeten 6. Lebensmonat eine therapeutische Nahrung in Form einer eHF (kmp-freie eHF) erhalten. Als „therapeutische Nahrungen" stehen in Österreich derzeit die extensiv hydrolysierten Formulanahrungen Alfaré oder Pregomin oder die Aminosäurenformelnahrungen Neocate oder Pregomin AS zur Verfügung.

Bei atopischen Kindern mit KMPA und deutlich erhöhten spezifischen IgE-Werten sollten andere relevante Allergene (Ei, Fisch, evtl. Erdnuss- und Nussprodukte) im 1. Lebensjahr gemieden werden, um das Risiko einer weiteren Sensibilisierung zu minimieren.

Nach dem vollendeten 6. Lebensmonat

In der Therapie einer KMPA sollte Kuhmilchprotein vorrangig durch ein nicht verwandtes Protein ersetzt werden, wobei hinsichtlich der prinzipiell möglichen [16], wesentlich kostengünstigeren Ernäh-

rung mit einer Säuglingsformula auf Sojaproteinbasis folgendermaßen differenziert werden sollte:

IgE-vermittelte Allergie. Da 86–92% der betroffenen Säuglinge eine Formula auf Sojaeiweißbasis tolerieren [17], ist in diesem Zusammenhang die Umstellung auf sojaproteinhaltige Formula vertretbar, aber vorher zu prüfen.

Nicht-IgE-vermittelte Allergie. Bei Säuglingen mit nicht-IgE-vermittelten, vorrangig gastrointestinalen, allergischen Manifestationen (Enteropathie, hämorrhagische Proktokolitis usw.) besteht eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Reaktivität auf Kuhmilch und Sojamilch [18, 19, 20], weshalb die Umstellung auf sojaproteinhaltige Formula zwar versucht werden kann, bei neuerlichen Symptomen aber eine eHF/kmp-freie Formula gegeben werden muss.

Sensibilisierung/Allergie gegen Sojaprotein. Bei zusätzlicher nachgewiesener Allergie auf Sojaprotein muss ebenfalls eine eHF, bzw. bei evtl. eHF-Unverträglichkeit sogar eine Aminosäurenformula gegeben werden.

Isoflavongehalt und Phytatkonzentration. Prinzipiell erscheint der Einsatz von Sojanahrungen im Säuglingsalter insofern als zunehmend problematisch, als der hohe Gehalt der östrogenartigen Isoflavone beim Säugling zu Serumkonzentrationen führen kann [21], die in vergleichbarer Höhe bei Tieren zu Thymusatrophie und anderen Veränderungen des Immunsystems geführt haben [22]. Darüber hinaus beeinträchtigen die hohen Phytatkonzentrationen die Resorption von Mineralien und Spurenelementen aus Sojanahrungen [21].

Reevaluation

Nach 6- bis 12-monatiger therapeutischer Diät sollte erneut eine Provokation mit Kuhmilcheiweiß erfolgen, um nicht länger als unbedingt nötig eine doch recht einschneidende Diät fortzusetzen:

Positive Reprovokation. Die Diät wird um *weitere 6 bis 12 Monate* verlängert.

Negative Reprovokation. *Kuhmilch* wird in die Ernährung des Kleinkindes eingeführt.

Vorgehen bei KMPA über das 1. Lebensjahr hinaus

Sollte die KMPA über das 1. Lebensjahr hinaus bestehen, wird prinzipiell ebenso vorgegangen, allerdings muss bei jedem Kind individuell entschieden werden, ob eine altersentsprechende Versorgung mit Nährstoffen (v. a. Kalzium) gegeben ist. Gerade bei dieser Problemstellung ist die enge Kooperation mit einer auf diesem Gebiet erfahrenen Ernährungsfachkraft (pädiatrisch ausgebildete Diätassistentin oder Ökotrophologin) notwendig.

Korrespondierender Autor

Univ.-Prof. Dr. A. C. Hauer

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Auenbruggerplatz 30, 8036 Graz, Österreich
E-Mail: almuthe.hauer@meduni-graz.at

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Host A, Halken S (1990) A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Allergy 45: 587–596
2. Wahn U, Wichmann HE (Hrsg) (2000) Spezialbericht Allergien. Statistisches Bundesamt. Metzler-Poeschel, Stuttgart
3. Isolauri E, Turjanmma K (1996) Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 97: 9–15
4. Walker-Smith JA, Murch S (1999) Gastrointestinal food allergy. In: Walker-Smith JA, Murch S (eds) Diseases of the small intestine in childhood, 4th edn. Isis Medical Media, Oxford
5. Hauer AC, Breese E, Walker-Smith JA et al. (1997) The frequency of cells secreting Interferon-γ. Interleukin-4γ, Interleukin-5 and Interleukin-10 in the blood and duodenal mucosa of children with cow's milk hypersensitivity. Pediatr Res 42: 629–638
6. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 327: 380–384
7. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. (1996) Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. J Allergy Clin Immunol 97: 822–827
8. Iacono G, Cavataio F, Montalto G et al. (1998) Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. N Engl J Med 339: 1100–1104
9. Høst A, Koletzko B, Dreborg S et al. (1999) 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 81: 80–84
10. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman S et al. (1997) Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. J Pediatr 131: 741–744
11. Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM et al. (1995) Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. J Allergy Clin Immunol 96: 386–394
12. De Boissieu D, de Matarazzo P, Dupont C (1997) Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. J Pediatr 131: 744–747
13. Roehr C, Reibel S, Ziegert M et al. (2001) Atopy patch test together with level of specific IgE reduces the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 107: 548–553
14. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA (1994) Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. Pediatr Allergy Immunol 5: 11–13
15. European Task Force on Atopic Dermatitis (1993) Severity Scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD Index. Dermatology 186: 23–31
16. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K et al. (2002) Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr 140: 219–224
17. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA et al. (1999) Soy allergy in infants and children with IgE-mediated cow milk allergy. J Pediatr 134: 614–622
18. Sicherer SH (2000) Food protein induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. J Gastroenterol Nutr 30: S45–S49
19. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC et al. (1994) Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. Pediatr Allergy Immunol 5: 40–45
20. American Academy of Pediatrics (1998) Soy protein-based formulas:recommendations for infant feeding. Pediatrics 101: 148–153
21. Scientific Committee on Food, European Commision (2003) Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. Europäische Kommission, Brüssel
22. Yellayi S, Naaz A, Szewczykowski MA et al. (2002) The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: a human health concern? Proc Natl Acad Sci USA 99:7616–7621