

# Das Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie

## Positionspapier

- der *Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)*, vertreten durch Bodo Niggemann (Univ.-Kinderklinik Charité Berlin) und Frank Friedrichs (Kinderärztliche Praxisgemeinschaft Aachen-Laurensberg),
- der *Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)*, vertreten durch Sibylle Koletzko (Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München),
- und der *Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)*, vertreten durch Berthold Koletzko (Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München)

## Einleitung

Dieses Positionspapier stellt das empfohlene diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie (KMPA) vor und ist eine modifizierte Fassung einer früher publizierten Stellungnahme [1]. Es soll sicherstellen, dass Kinder mit KMPA die medizinisch notwendige Diät erhalten, die ein normales Wachstum und Gedeihen ermöglicht. Es soll aber auch verhindern, dass eine nicht indizierte oder zu lange durchgeführte Diät die Lebensqualität betroffener Kinder und ihrer Familien beeinträchtigt und unnötige Kosten verursacht.

Das Positionspapier entstand vor dem Hintergrund der Diskussion im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (jetzt gemeinsamer Bundesausschuss) zur Übernahme der Kosten für therapeutische Formelnahrungen bei Säuglingen mit schwerwiegender Symptomatik bei KMPA durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Inzwischen hat das Bundesgesundheitsministerium eine Arzneimittelrichtlinie zur enteralen Ernährung im Sinne einer Ersatzvornahme erlassen, die zum 1. Oktober 2005 in Kraft getreten ist und u. a. auch die Kostenerstattung bei Kindern mit gesicherter KMPA regelt. Der gemeinsame Bundesausschuss hat angekündigt, gegen diese

ministerielle Ersatzvornahme beim Sozialgericht Klage einzureichen. Diese Klage hat aber keine aufschiebende Wirkung, so dass seit dem 1. Oktober 2005 eine Verordnung von „therapeutischen Nahrungen“ bei nachgewiesener Kuhmilchproteinallergie möglich ist.

Als „therapeutische Nahrungen“ gelten Formelnahrungen mit extensiv hydrolysiertem Eiweißanteil (eHF, in Deutschland derzeit verfügbar: Alfaré®, Nutramigen®, Nutramigen® LGG, Pregomin®) oder Aminosäuren-Formelnahrungen (AF, in Deutschland derzeit verfügbar: Neocate® und Pregomin AS®). Streng zu trennen von der Therapie der gesicherten Kuhmilchproteinallergie ist die Frage der primären Allergieprävention durch Beeinflussung der Ernährung, die nicht Gegenstand der Arzneimittelrichtlinie zur enteralen Ernährung war und hier nicht behandelt werden soll. Das im Folgenden beschriebene Vorgehen basiert auf wissenschaftlichen Daten unterschiedlichen Evidenzgrades. Das Ziel ist ein für die tägliche Praxis ausgerichteter praktischer Leitfadens, der auch Kosten-Nutzen-Überlegungen mit einbezieht.

## Epidemiologie

Die Häufigkeit einer Kuhmilchallergie liegt im Kindesalter bei ca. zwei Prozent

der Bevölkerung [2]. Darüber hinaus weist etwa ein Drittel der Kinder mit atopischem Ekzem nahrungsmittelabhängige klinische Symptome auf. In Deutschland stellen Kuhmilcheiweiß und Hühnereiweiß die wichtigsten Auslöser einer Nahrungsmittelallergie im Säuglingsalter dar.

## Klinik

Die Manifestationen einer KMPA im Säuglingsalter sind in Art und Schweregrad äußerst variabel. Unterschieden werden frühe Reaktionen innerhalb von zwei Stunden nach Aufnahme des Allergens und späte Reaktionen, die sich noch bis zu 48 Stunden danach manifestieren können. Frühreaktionen sind häufig IgE-vermittelt, während die Spätreaktionen vorwiegend durch zelluläre Immunmechanismen ausgelöst werden. Kombinationen von Früh- und Spätreaktionen kommen vor.

Manifestationen einer KMPA können an der Haut (Urtikaria, Erythem, Juckreiz, Ekzemverschlechterung), den Schleimhäuten des Verdauungstraktes und des Respirationstraktes (bronchiale Obstruktion, Larynxödem, allergische Rhinokonjunktivitis) oder systemisch bis zum seltenen anaphylaktischen Schock mit tödlichem Ausgang [3] auftreten. Die Symptome am Magen-Darm-Trakt reichen von oraler

und perioraler Schwellung, Durchfällen mit Zeichen einer Malabsorption bei Enteropathie oder blutig-schleimigen Stühlen als Hinweis auf eine allergische Kolitis, Nahrungsverweigerung, Gedeihstörung bis zu Motilitätsstörungen mit Erbrechen, schweren Koliken oder hartnäckiger Obstipation mit perianalen Läsionen. Bei Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene über die Muttermilch werden vor allem eine Verschlechterung des atopischen Ekzems und eine allergische Kolitis beobachtet.

### Diagnostisches Vorgehen (s. Abb.)

Der Verdacht auf eine KMPA ergibt sich vielfach durch eine entsprechende Anamnese. Bei begründetem Verdacht und relevanten Symptomen sollte eine diagnostische Eliminationsdiät durchgeführt werden, d.h. dass Kuhmilchprodukte und andere starke Allergene wie Formelnahrungen mit intaktem Protein auf Soja-eiweißbasis oder von anderen Tieren wie Ziegenmilch, Stutenmilch etc. konsequent gemieden werden müssen [4]. Dies kann im Säuglingsalter am sinnvollsten durch die Verabreichung einer extensiv hydrolysierten Formula (eHF) oder einer Aminosäuren-Formula (AF) erreicht werden.

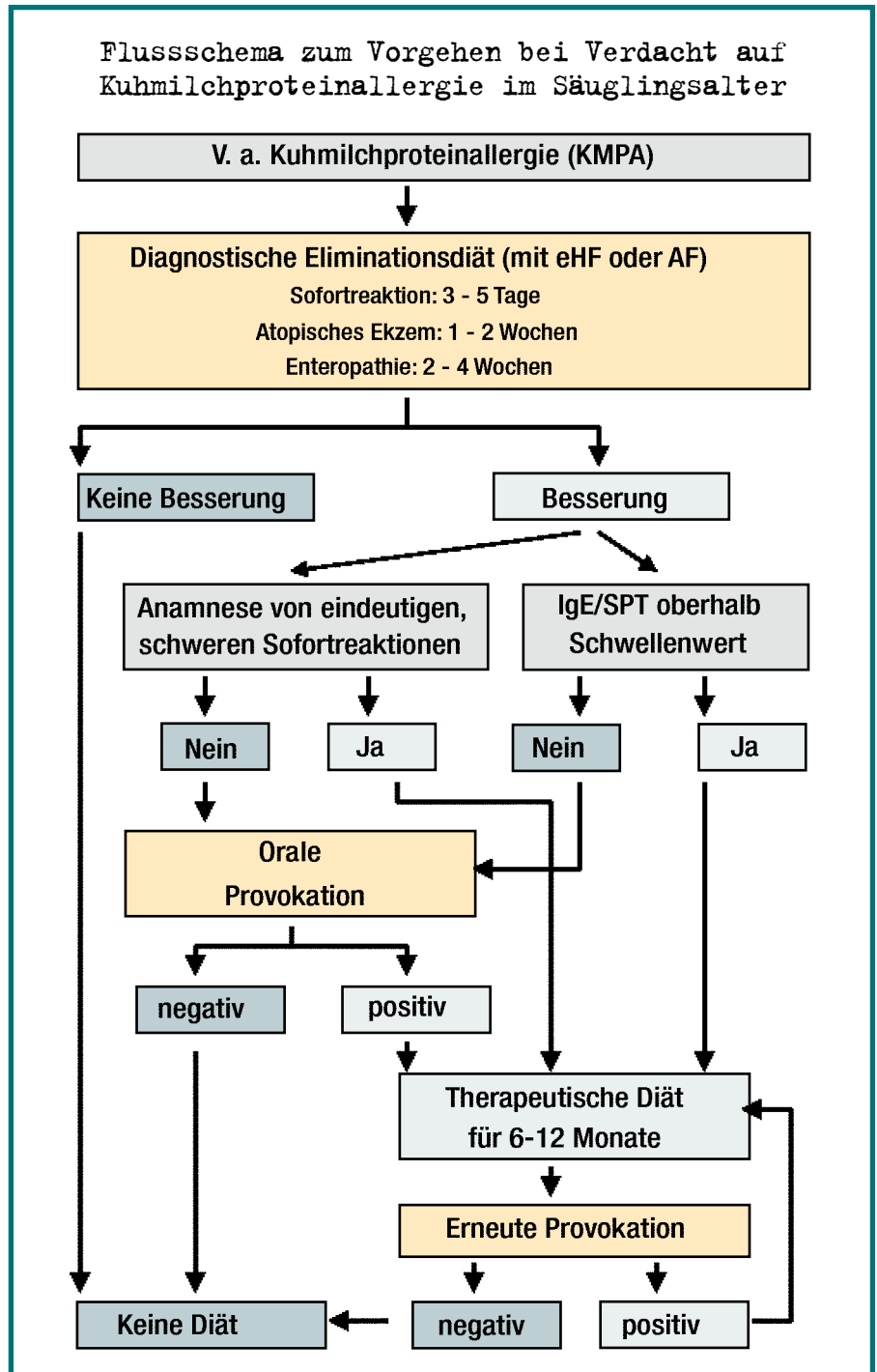
Bei gestillten Kindern kann zunächst der Versuch einer Eliminationsdiät der Mutter (keine Milch und Milchprodukte, ggf. Ausschluss weiterer häufiger Allergene) für 14 Tage versucht werden. Bei fortgesetztem Stillen mit einer wirksamen Eliminationsdiät sollte eine qualifizierte Ernährungsberatung der stillenden Mutter durchgeführt werden, um einer inadäquaten Nährstoffzufuhr vorzubeugen. Bei ausbleibendem Erfolg und schwerem atopischem Ekzem oder allergischer Kolitis des Kindes sollte die Mutter „abpumpen“ und für ein bis zwei Wochen eine therapeutische Nahrung füttern. Bei Besserung der Symptomatik erfolgt die Provokation mit Muttermilch.

Die Dauer der Elimination richtet sich nach der klinischen Symptomatik und sollte bei klinischen Sofortreaktionen (z. B. akute Urtikaria, bronchiale Obstruktion innerhalb von zwei Stunden) drei bis fünf

Tage betragen, bei klinischen Spätreaktionen (z. B. Ekzemverschlechterung nach 24 Stunden) ein bis zwei Wochen; bei gastrointestinalen Reaktionen (z. B. chronischen Durchfällen) sollte eine Dauer von zwei bis vier Wochen gewählt werden.

Tritt unter der diagnostischen Elimina-

tionsdiät mit Gabe einer eHF keine Besserung der klinischen Symptomatik auf, kann bei begründetem Verdacht zusätzlich der Versuch der Gabe einer AF gemacht werden, da bis zu zehn Prozent der Kinder mit KMPA (Früh- und/oder Spätreaktionen, besonders am Gastrointestinaltrakt)



Legende: AF = Aminosäuren-Formula, eHF = extensiv hydrolysierte Formula

auch auf eHF reagieren [5, 6, 7]. Wenn unter der AF keine Besserung auftritt, ist eine durch Kuhmilchprotein verursachte Nahrungsmittelallergie nicht wahrscheinlich. Die Verwendung einer Therapienahrung ist dann nicht indiziert.

Für die Diagnose einer IgE-vermittelten KMPA ist der Nachweis von spezifischem IgE im Serum oder im Haut-Prick-Test eine Voraussetzung, wenn auch allein nicht beweisend. Umgekehrt schließt ein negativer Ausfall dieser Tests das Vorliegen einer KMPA nicht aus.

Bessert sich die klinische Symptomatik unter eHF (oder AF), kann geprüft werden, ob eine anschließende orale Provokationstestung mit Kuhmilchprotein möglicherweise vermieden werden kann: Wenn bei Kindern mit atopischem Ekzem das spezifische IgE gegen Kuhmilcheiweiß im Serum in sehr hoher Konzentration nachweisbar ist, wird eine klinisch relevante Allergie wahrscheinlicher. Im Gegensatz zu amerikanischen Untersuchungen [8] ließ sich in einer deutschen Untersuchung mit großer Patientenzahl [9] ein 95%- oder 99%-Wahrscheinlichkeitswert nicht bestimmen. Im Haut-Prick-Test (durchgeführt mit nativer Kuhmilch) konnte dagegen ein Schwellenwert bestimmt werden: Ein Quaddeldurchmesser von mindestens 18 mm spricht mit einer 99-prozentigen Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Kuhmilchallergie. Bei eindeutiger Anamnese mit schwerer allergischer Sofortreaktion (Anaphylaxie) verbietet sich eine Provokation. In all diesen Fällen wird für sechs bis zwölf Monate eine therapeutische Nahrung empfohlen, bevor das Kind erneut diagnostisch evaluiert wird.

Andernfalls ist eine orale Provokation indiziert. Folgende Voraussetzungen sind unabdingbar: Die Kinder werden ärztlich beobachtet, es besteht eine Bereitschaft, jederzeit auch Notfallsituationen zu beherrschen, die Patienten werden mindestens zwei Stunden nach höchster Dosis ärztlich beobachtet (bzw. bei klinischen Reaktionen individuell länger).

Orale Provokationen sollen titriert durchgeführt werden, d. h. dass eine Kuhmilch-Formula schrittweise auf 100 ml gesteigert wird [10] – insbesondere in Erwartung von ausgeprägten Symptomen (z. B.

0,5 – 1,0 – 3,0 – 10,0 – 30,0 – 100 ml, jeweils mit 30-minütigem Abstand). Nach einer negativen Belastung sollte die Kuhmilchformula zu Hause für ein paar Tage täglich weiter verabreicht werden (mindestens 250 ml/Tag).

Orale Provokationen können ambulant durchgeführt werden. Stationäre Provokationen sind jedoch bei folgenden Situationen indiziert:

- schwere Reaktionen in der Vorgesichte,
- unklare Reaktionsweise (das Kind weist hohe spezifische IgE-Werte auf, hat aber bisher nie Kuhmilch bekommen),
- bei ausgeprägtem atopischem Ekzem (aufgrund der schwierigen Beurteilbarkeit).

Bei atopischem Ekzem sollte der Hautbefund vor und nach Belastung und erneut nach 24 und nach 48 Stunden durch einen Schweregrad-Score (z. B. SCORAD) [11] dokumentiert werden. Bei Unsicherheit in der Interpretation muss auch schon im Säuglingsalter eine Placebo-kontrollierte Provokation Klarheit schaffen [9]. Bei Durchfall als klinischer Manifestation muss der Stuhl inspiziert und bei negativem Inspektionsbefund auf okkultes Blut getestet werden (z. B. nach zwei und sieben Tagen).

Wenn bei der Belastung die angeschuldigten Symptome erneut auftreten, kann die Diagnose KMPA gestellt und eine Therapienahrung empfohlen werden. Lassen sich die Symptome nicht reproduzieren, sollte das Kind wieder die vorherige Nahrung (Kuhmilch-Formula, HA-Formula, Muttermilch) erhalten.

## Therapie

### Bis zum vollendeten sechsten Lebensmonat:

Bei jungen Säuglingen mit gesicherter KMPA sollte bis zum vollendeten sechsten Lebensmonat eine therapeutische Nahrung in Form einer eHF (bzw. bei eHF-Unverträglichkeit auch AF) verabreicht werden. Bei atopischen Kindern mit KMPA und deutlich erhöhten spezifischen IgE-Konzentrationen empfiehlt es sich, andere potente Allergene (z. B. Fisch, Ei, Erdnüsse und Baumnüsse) im ersten Lebensjahr zu

meiden, um das Risiko einer weiteren Sensibilisierung gering zu halten.

### Nach dem vollendeten sechsten Lebensmonat:

Zur Therapie einer KMPA sollte als Ersatz für das Kuhmilch-Protein in erster Linie ein allergologisch nicht verwandtes Protein eingesetzt werden. Grundsätzlich ist somit eine Ernährung mit einer Säuglingsformula auf Sojaeiweißbasis möglich [12], v. a. angesichts eines wesentlich günstigeren Preises. Die Gabe von Säuglingsnahrungen auf Sojabasis ist aus verschiedenen Gründen jedoch nicht unumstritten. Mineralien und Spurenelemente werden aus Sojanahrungen aufgrund eines hohen Phytatgehaltes schlecht resorbiert [13]. Aufgrund ihres hohen Gehaltes an Isoflavonen mit östrogenartiger Wirkung bewirken Sojanahrungen bei Säuglingen sehr hohe Serumkonzentrationen dieser Isoflavone [13, 14]; vergleichbare Serumkonzentrationen induzieren bei Tieren Thymusatrophie und immunologische Veränderungen [15]. Zusätzlich besteht ein leicht erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung gegen Soja. Diese verschiedenen Argumente sollten bei der Wahl zwischen Soja und extensiv hydrolysiertes Formula berücksichtigt werden. Unumstritten ist, dass bei Sensibilisierung oder Allergie gegen Soja-Protein eine eHF, bei Unverträglichkeit auch von eHF eine Aminosäuren-Formula zum Einsatz kommen sollte.

## Re-Evaluation

Nach (sechs- bis) zwölfmonatiger therapeutischer Diät sollte eine Re-Provokation mit Kuhmilcheiweiß durchgeführt werden, um nicht unnötig lange eine einschneidende Diät fortzuführen. Bei positiver Re-Provokation wird die Diät um weitere sechs bis zwölf Monate verlängert, bei negativer Provokation wird Kuhmilch in die Ernährung des Kleinkindes eingeführt. Diese Zeiträume können bei Anhalt für eine raschere Toleranzentwicklung auch verkürzt werden. Die Prognose der Kuhmilchallergie im Säuglings- und Kleinkindalter ist gut. 80 bis 90 Prozent der betroffenen Kinder weisen bis zum Schulalter eine Toleranzentwicklung auf.

## Vorgehen bei KMPA über das erste Lebensjahr hinaus

Bei Kindern mit über das erste Lebensjahr hinaus bestehender KMPA gilt prinzipiell das gleiche Vorgehen. Es muss jedoch individuell entschieden werden, ob eine

altersgerechte Versorgung an Nährstoffen und besonders von Kalzium erreicht werden kann. Auch und gerade in diesen Fällen ist eine Mitbetreuung durch eine auf diesem Gebiet erfahrene Ernährungsfachkraft (pädiatrisch ausgebildete Diätassistentin oder Ökotrophologin) dringend anzuraten.

*Korrespondenzadresse:  
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie  
und Umweltmedizin e. V.  
Ratbaust. 10, 52072 Aachen  
E-Mail: info@gpaev.de*

### Literatur

- [1] Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko S, Koletzko B. Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie: Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkunde* 2003; 151: 1207-1210.
- [2] Spezialbericht Allergien. Hrsg.: Wahn U, Wichmann HE. Statistisches Bundesamt, Metzler-Poeschel, Stuttgart, 2000.
- [3] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP: Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
- [4] Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson JL, Hernell O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenplas Y: 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.
- [5] Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman S, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, Perry D, Kruger R: Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997; 131: 741-744.
- [6] Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM, Gonzales-Andaya AM, Hosking CS: Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 386-394.
- [7] De Boissieu D, de Matarazzo P, Dupont C: Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr* 1997; 131: 744-747.
- [8] Sampson HA: Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-896.
- [9] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B: The predictive value of specific IgE levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-273.
- [10] Niggemann B, Wahn U, Sampson HA: Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 11-13.
- [11] European Task Force on Atopic Dermatitis: Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
- [12] Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E: 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* 2002; 140: 219-224.
- [13] Scientific Committee on Food, European Commission: Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Europäische Kommission, Brüssel, 2003.
- [14] Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE: Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1453S-1461S.
- [15] Yellayi S, Naaz A, Szewczykowski MA, Sato T, Woods JA, Chang J, Segre M, Allred CD, Helferich WG, Cooke PS: The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: a human health concern? *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 7616-7621.