

Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie

Positionspapier

- der *Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)*, vertreten durch Sibylle Koletzko (Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München),
- der *Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)*, vertreten durch Bodo Niggemann (Hedwig-von-Rittberg-Zentrum, DRK-Kliniken Berlin | Westend) und Frank Friedrichs (Kinderarztpraxis Laurensberg),
- und der *Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*, vertreten durch Berthold Koletzko (Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München)

Erstabdruck in Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157: 687–691. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media.

Einleitung

Dieses Positionspapier gibt Empfehlungen für Diagnostik und Therapie bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie (KMPA) und ersetzt früher publizierte Stellungnahmen [20, 21]. Kinder mit KMPA sollen eine medizinisch erforderliche Diät erhalten, die ein normales Wachstum und Gedeihen ermöglicht. Es soll verhindert werden, dass nicht indizierte oder zu lange durchgeführte Diät die Lebensqualität betroffener Kinder und ihrer Familien beeinträchtigt und unnötig Kosten verursacht. Da diese Empfehlung im Wesentlichen auf Expertenkonsens beruht, ist die Evidenzstärke gemäß der Publikation von AWMF und ÄZQ von 2001 mit Grad 3 anzugeben.

Abkürzungen

AAF: Aminosäuren-Formula
eHF: extensiv hydrolysierte Formula
KMP: Kuhmilchprotein
KMPA: Kuhmilchproteinallergie

Seit dem 1. Oktober 2005 werden bei ärztlicher Verordnung die Kosten für „therapeutische Nahrungen“ bei nachgewiesener Kuhmilchproteinallergie oder multiplen Nahrungsmittelallergien von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen. Im Sinne der Solidargemeinschaft der Versicherten ist es erforderlich, die Indikation für diese Nahrungen streng, nachvollziehbar und gut begründet zu stellen. Das im Folgenden beschriebene Vorgehen basiert auf wissenschaftlichen Daten unterschiedlichen Evidenzgrades. Das Ziel ist ein für die tägliche Praxis ausgerichteter praktischer Leitfaden, der auch Kosten-Nutzen-Überlegungen mit einbezieht.

Als „therapeutische Nahrungen“ gelten Formelnahrungen mit extensiv hydrolysiertem Eiweißanteil (eHF, in Deutschland derzeit verfügbar: Alfaré®, Althera®, Aptamil Pepti® und Aptamil Pregomin®) sowie Aminosäuren-Formelnahrungen (AAF, in Deutschland derzeit verfügbar: Neocate® und Aptamil Pregomin AS®). Streng zu trennen von der Therapie der gesicherten Kuhmilchproteinallergie ist die primäre Allergieprä-

vention durch die Wahl der Säuglingsernährung, die hier nicht behandelt werden soll.

Epidemiologie

Die Häufigkeit einer KMPA liegt im Säuglings- und Kleinkindesalter bei ca. 2 bis 3 Prozent der Bevölkerung [11, 24, 26, 32]. Auch einige voll gestillte Säuglinge entwickeln eine klinisch relevante KMPA [12]. In Deutschland sind Kuhmilcheiweiß und Hühnereiweiß die wichtigsten Auslöser einer Nahrungsmittelallergie im Säuglingsalter.

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 spätere (verzögerte) Reaktionen, die sich noch bis zu 48 Stunden danach (selten bis zu einer Woche später) manifestieren können. Frühreaktionen sind häufiger 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 (z.B. Urtikaria, Erythem, Juckreiz, Ekzemverschlechterung), den Schleimhäuten des Respirationstraktes (z.B. bronchiale Obstruktion, Larynx-ödem, allergische Rhinokonjunktivitis), am Magen-Darm-Trakt oder systemisch bis zum seltenen anaphylaktischen Schock mit tödlichem Ausgang [5, 27] auftreten. Symptome am Magen-Darm-Trakt umfassen ein breites Spektrum mit oraler und perioraler Schwellung, Durchfällen mit Zeichen einer Malabsorption bei Enteropathie oder blutig-schleimigen Stühlen als Hinweis auf eine allergische Kolitis, Nahrungsverweigerung, Gedeihstörung, Motilitätsstörungen mit Erbrechen, schweren Koliken oder hartnäckiger Obstipation mit perianalen Läsionen. Schwere systemische Reaktionen, z. B. beim „Food Protein Induced Enteropathy Syndrome“ (FPIES), das ein schockähnliches Bild hervorrufen kann, sind ebenfalls bei nicht IgE-vermittelten Kuhmilchprotein-unverträglichkeiten möglich [23, 30]. Studien bei unselektierten Säuglingen mit KMPA zeigten, dass etwa die Hälfte der Kinder ein Atopisches Ekzem und 25 bis 50 Prozent Manifestationen am Gastrointestinaltrakt aufwiesen, die anderen Manifestationen waren seltener [10, 16]. Bei Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene über die Muttermilch werden vor allem eine Verschlechterung des Atopischen Ekzems und/oder eine allergische Kolitis beobachtet [6].

Diagnostisches Vorgehen

Bei den oben beschriebenen Symptomen muss die KMPA in die differenzialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden. Je stärker Anamnese und Befund auf eine KMPA hinweisen, umso sinnvoller ist es, spezifisches IgE gegen KMP zu messen oder einen Haut-Prick-Test durchzuführen (Abb. 1).

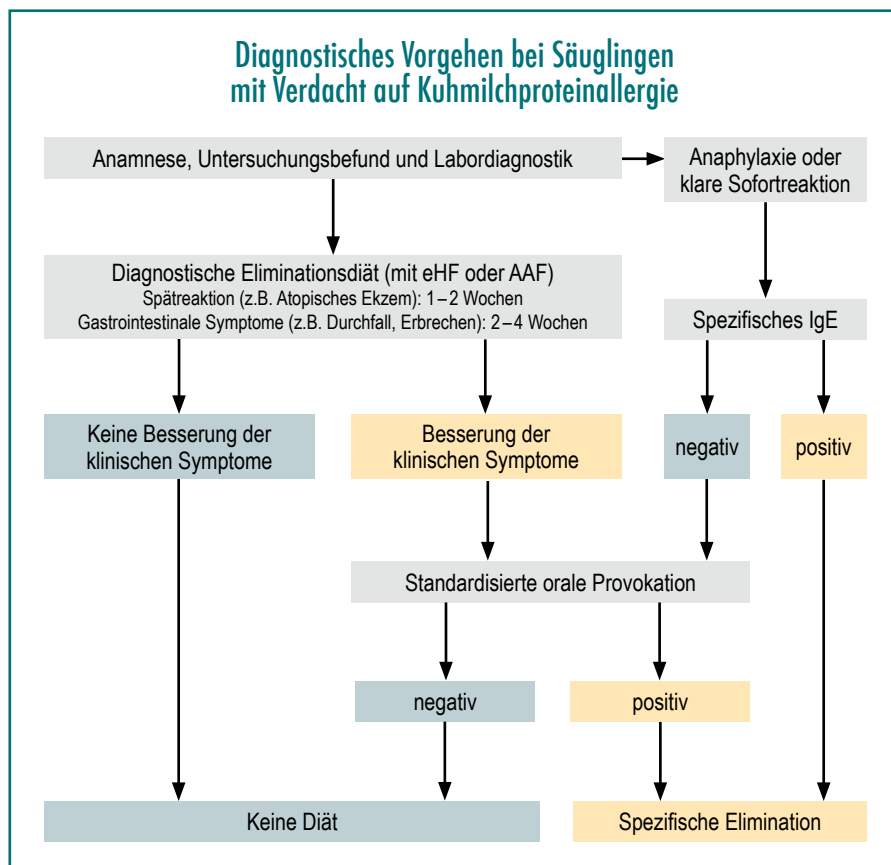


Abb. 1

(A) Diagnostische Tests

Nachweis von spezifischem IgE gegen KMP und Haut-Prick-Test

Der Nachweis von spezifischem IgE im Serum und der Haut-Prick-Test (SPT) mit Kuhmilch oder Kuhmilchformula geben Hinweise auf den immunologischen Mechanismus, ermöglichen eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Kind auf eine Allergenexposition positiv reagiert, und lassen ein Abschätzen der Prognose zu. Je höher die Antikörpertiter sind oder je größer der Durchmesser der Quaddel im Haut-Prick-Test ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine KMPA vorliegt [4, 33].

Im Gegensatz zu amerikanischen Untersuchungen [25] ließ sich für das spezifische IgE im Serum in einer deutschen Untersuchung mit großer Patientenzahl kein kritischer Schwellenwert festlegen [4]. Im Haut-Prick-Test mit nativer Kuhmilch war in einer deutschen

Studie bei Kindern mit positiver Anamnese ein Quaddeldurchmesser von mindestens 13 mm mit einer 95-prozentigen Wahrscheinlichkeit („positive predictive value“) mit einer positiven Reaktion bei der oralen Provokation assoziiert [33]. In diesen allerdings seltenen Fällen kann auf die orale Provokation verzichtet und mit der Gabe einer therapeutischen Nahrung begonnen werden. Bei erhöhtem IgE und/oder einem Quaddeldurchmesser unter 13 mm ist die Spezifität gering [4, 33], so dass eine orale Provokation durchgeführt werden muss. Umgekehrt schließt ein negativer Ausfall dieser Tests das Vorliegen einer KMPA nicht aus [16].

Atopy Patch Test (APT) und spezifische IgG-Antikörper

Der Atopy Patch Test (APT) wird angesichts des großen Zeitaufwandes, der Subjektivität der Beurteilung sowie des geringen zusätzlichen Informationsge-

winns nicht mehr empfohlen [17]. Der Nachweis von IgG-Antikörpern oder ihren Subklassen gegen Kuhmilchweiß ist unspezifisch und ohne Bedeutung [31].

Vorgehen bei klaren Sofortsymptomen und/oder schwerer Reaktion (Atemnot, Anaphylaxie)

Besteht aufgrund von klaren Sofortsymptomen an der Haut, am Gastrointestinal- oder Respirationstrakt oder bei schweren systemischen Reaktionen (Anaphylaxie) der hochgradige Verdacht auf eine KMPA, sollten sofort eine Allergenkarrenz erfolgen und das spezifische IgE auf KMP bestimmt oder ein Haut-Prick-Test durchgeführt werden. Akute Reaktionen sind meistens IgE-vermittelt. Bei Nachweis von spezifischem IgE und klarer Zuordnung zur allergischen Sofortreaktion kann von einer KMPA ausgegangen und mit der therapeutischen Eliminationsdiät begonnen werden. Wenn bei klaren Sofortsymptomen Tests auf spezifisches IgE gegen KMP und/oder der Haut-Prick-Test mit Kuhmilch negativ ausfallen, sollte eine Allergenprovokation unter sorgfältiger ärztlicher Beobachtung stationär erfolgen.

Vorgehen bei Säuglingen ohne klare oder schwere Sofortreaktion

Bei weniger klaren Reaktionen wie z.B. Neuauftreten oder Verschlechterung eines Atopischem Ekzems nach Kuhmilchproteinexposition ist ein SPT oder die Bestimmung des spezifischen IgE auf KMP ebenfalls sinnvoll. Da gerade Kinder mit Atopischem Ekzem IgE-Sensibilisierungen ohne klinische Relevanz aufweisen können, muss die Diagnose durch eine diagnostische Elimination und zeitnahe orale Provokation bewiesen werden. Ist der Allergietest negativ, kann eine nicht-IgE-vermittelte Reaktion vorliegen. Dies ist besonders häufig bei gastrointestinaler Symptomatik der Fall, so dass immer eine diagnostische Allergenkarrenz erfolgen sollte, ehe die Diagnose KMPA verworfen wird (Abb. 1). Bei sehr unspezifischen Sym-

ptomen oder bei hoher Wahrscheinlichkeit, dass eine KMPA nicht Ursache der Symptomatik ist, wie z. B. bei gehäuften Spucken, Verstopfung oder blutigen Stühlen, sind Allergietests auf KMPA in der Primärdiagnostik nicht kosteneffektiv [1, 14, 15]. Fallen diagnostische Elimination und anschließende Belastung mit KMP jedoch positiv aus, sollte ein Allergietest durchgeführt werden, da sie eine Risikoabschätzung für den Verlauf zulassen. Säuglinge mit positivem spezifischen IgE haben ein höheres Risiko für eine länger persistierende KMPA oder andere Nahrungsmittelallergien als Kinder mit negativem Testergebnis [11].

(B) Diagnostische Elimination von Kuhmilchprotein

Bei begründetem Verdacht und relevanten Symptomen sollte unabhängig vom Ausfall eines Allergietests eine diagnostische Eliminationsdiät erfolgen, d.h. dass Milchnahrungen und Beikost auf der Basis von Kuhmilchprotein, Sojaprotein und anderen tierischen Proteinen (z.B. Ziegenmilch) konsequent gemieden werden müssen [13]. Dies kann im Säuglingsalter sinnvollerweise durch die Verabreichung einer extensiv hydrolysierten Formula (eHF) oder einer Aminosäuren-Formula (AAF) erreicht werden.

Bei *gestillten Kindern* kann zunächst der Versuch einer Eliminationsdiät der Mutter (Weglassen von Milch und Milchprodukten, gegebenenfalls Ausschluss weiterer häufiger Allergene) versucht werden, wobei die mütterliche Eliminationsdiät bei Sofortreaktionen für einige wenige Tage, bei verzögerten Reaktionen für 10 bis 14 Tage eingehalten werden sollte. Bessert sich die Symptomatik nicht, sind andere Diagnosen als Ursache der Symptome wahrscheinlich und das Kind sollte entsprechend evaluiert werden. Bei schwerem Atopischem Ekzem oder allergischer Kolitis kompliziert durch Gedeihstörung, enteralem Eiweißverlust oder Anämie ist zu entscheiden, ob die Mutter für eine (bis zwei) Woche(n) ihre Milch abpumpen und eine therapeutische Nahrung füt-

tern soll und welche weitere Diagnostik zu erfolgen hat. Bei Besserung der Symptomatik sollte unbedingt eine Provokation mit Muttermilch nach Kuhmilchverzehr seitens der Mutter erfolgen. Bei positiver Provokation und fortgesetztem Stillen unter einer wirksamen Eliminationsdiät der Mutter muss eine qualifizierte Ernährungsberatung der stillenden Mutter durchgeführt werden, um eine adäquate Nährstoffzufuhr zu gewährleisten.

Die Dauer der diagnostischen Elimination richtet sich nach der klinischen Symptomatik und sollte bei klinischen Sofortreaktionen (z.B. akute Urtikaria oder bronchiale Obstruktion innerhalb von zwei Stunden) drei bis fünf Tage, bei klinischen Spätreaktionen (z.B. Ekzemverschlechterung am nächsten Tag) eine (bis zwei) Woche(n) betragen; bei einigen gastrointestinalen Reaktionen (z.B. chronischen Durchfällen) sollte eine Dauer von zwei bis vier Wochen gewählt werden.

Tritt unter der diagnostischen Eliminationsdiät mit Gabe einer eHF oder AAF keine Besserung der klinischen Symptomatik auf, ist eine durch Kuhmilchprotein verursachte Nahrungsmittelallergie unwahrscheinlich. Eine Therapienahrung ist dann nicht indiziert. Eine Besonderheit stellen Kinder mit schwerer allergischer Erkrankung am Gastrointestinaltrakt dar. Wurde bei ihnen die diagnostische Eliminationsdiät mit einem extensiven Hydrolysat durchgeführt, sollte bei Nichtansprechen der Versuch einer ausschließlichen Fütterung einer AAF unternommen werden, da nur durch eine AAF eine vollständige Allergenelimination gewährleistet ist.

(C) Orale Provokation mit Kuhmilchprotein (Allergenbelastung)

Bessert oder verliert sich die klinische Symptomatik unter der diagnostischen Eliminationsdiät, muss mit einer ärztlich überwachten oralen Provokation die Diagnose einer KMPA bestätigt werden. Ausnahmen von dieser Regel sind Säuglinge mit einer klaren Sofortreaktion in der Anamnese und positivem

Test auf spezifisches IgE (s. o.). Handelte es sich um eine schwere, lebensbedrohliche Manifestation mit Luftnot oder Kreislaufreaktion (Anaphylaxie), sollte für mindestens ein Jahr streng KMP-frei ernährt werden und der Patient vor einer stationären oralen Provokation durch einen Spezialisten evaluiert werden. Für die übrigen Säuglinge gilt, dass sie zur Absicherung der Diagnose eine standardisierte orale Provokation erhalten sollten. Im ersten Lebensjahr wird diese mit einer Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis durchgeführt, nach dem ersten Lebensjahr kann frische pasteurisierte Kuhmilch verwendet werden.

Folgende Voraussetzungen sind für die Durchführung von oralen Provokationen 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 mit jeweils 30-minütigem Abstand auf 100 ml gesteigert wird [18]. Bei Erwartung von ausgeprägten Symptomen muss mit kleinsten Mengen begonnen werden (z.B. schrittweise Gabe von 0,1 – 0,3 – 1,0 – 3,0 – 10,0 – 30,0 - 100 ml Kuhmilch-Formula). Nach einer negativen Provokation sollte die Kuhmilch-Formula zu Hause täglich weiter verabreicht werden (mindestens 250 ml/Tag). Die Kinder sollten ca. zwei bis drei Stunden nach der letzten Mahlzeit getestet werden, also nicht mit vollem Magen. Sie können aber auch nicht lange Zeit nüchtern bleiben, da sie zu unleidlich werden können, wenn sie mit den ersten Titrationsstufen nur kleine Mengen Milch erhalten.

Orale Provokationen können ambulant oder stationär durchgeführt werden. Stationäre Provokationen sind unter folgenden Bedingungen indiziert:

- schwere allergische Reaktionen in der Vorgeschichte,
- unvorhersehbare Reaktion (das Kind weist eine IgE-Sensibilisierung auf, hat aber bisher nie oder lange Zeit keine Kuhmilch bekommen),
- ausgeprägtes Atopisches 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) [9] dokumentiert werden. Bei Unsicherheit in der Interpretation muss auch schon im Säuglingsalter eine placebo-kontrollierte Provokation Klarheit schaffen. 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 ange-schuldigten 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, hypoallergene Formula) erhalten.

Therapie

Bis zum vollendeten 12. Lebensmonat:

Säuglinge mit gesicherter KMPA sollten bis zum vollendeten 12. Lebensmonat eine therapeutische Nahrung in Form einer eHF oder AAF erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass das Wachstum und Gedeihen von Säuglingen unter einer eHF und AAF ungestört verläuft [18, 19].

Von den auf dem deutschen Markt verfügbaren Produkten besteht der Fettkörper bei Alfaré und Aptamil Pregomin zu ca. 50 Prozent aus mittelkettigen Triglyzeriden (MCT), Althéra und Aptamil Pepti enthalten wie Säuglingsanfangsnahrungen Laktose. Alle vier Hydrolysate basieren auf extensiv hydrolysiertem Molkeeiweiß. Die AAF (Necocate, Aptamil Pregomin AS) haben eine etwas höhere Osmolarität. Bei der Aus-

wahl der eingesetzten Produkte spielen mögliche Restallergenität, Nährstoffzusammensetzung, Kosten und die Akzeptanz durch den Säugling eine Rolle.

Die Gabe von Säuglingsnahrungen auf Sojabasis wird zur Therapie der KMPA nicht mehr generell empfohlen. Mineralstoffe und Spurenelemente werden aus Sojanahrungen aufgrund eines hohen Phytatgehaltes schlecht resorbiert [28]. Aufgrund ihres hohen Gehaltes an Isoflavonen mit östrogenartiger Wirkung führen Sojanahrungen bei Säuglingen zu sehr hohen Serumkonzentrationen dieser Isoflavone [28, 29]. Vergleichbare Serumkonzentrationen induzieren bei ovariektomierten Mäusen Thymusatrophie und immunologische Veränderungen [34]. Zusätzlich besteht ein leicht erhöhtes Risiko einer Neusensibilisierung gegen Soja. Die Ernährungskommissionen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) [7], der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung [8] und der Amerikanischen Akademie für Pädiatrie [2] und das Bundesinstitut für Risikobewertung [3] sprechen sich übereinstimmend gegen einen verbreiteten Einsatz von Sojanahrungen bei Säuglingen, vor allem im ersten Lebenshalbjahr, aus. Gegen Ende des ersten Lebensjahres und im Kleinkindalter kann jedoch die Verwendung von Sojaprotein als preisgünstige und geschmacklich teilweise besser akzeptierte Alternative zu extensiv hydrolysiertem Kuhmilchprotein oder AAF erwogen werden. Besteht bei einem Säugling gegen Ende des ersten Lebensjahres ein großer Teil der Energiezufuhr aus Beikost, kann die Gabe von Sojamilch, z.B. auch in Kombination mit einem KMP- und sojaproteinfreien Brei auf der Basis von Johannisbrotkernmehl als Kalziumquelle, erwogen werden, besonders bei älteren Säuglingen, wenn diese eine eHF oder eine AAF geschmacklich ablehnen.

Nach dem vollendeten 12. Lebensmonat:

Bei Kindern mit einer über das erste Lebensjahr hinaus bestehenden KMPA

muss 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 erfahrene pädiatrisch ausgebildete Ernährungsfachkraft dringend anzuraten.

Zur Therapie einer KMPA sollte als Ersatz für das Kuhmilchprotein in erster Linie eine eHF/AAF oder ein allergologisch nicht verwandtes Protein eingesetzt werden. Bei nicht ausreichender Menge muss an eine mögliche Kalzium-Supplementierung gedacht werden. Grundsätzlich ist somit eine Ernährung mit einer Säuglingsformel auf Sojaproteinbasis möglich [16]. Bei Kindern mit multipler Nahrungsmittelallergie einschließlich Sojaprotein kann aus ernährungsphysiologischen Gründen jedoch

meist auf eine Therapienahrung verzichtet werden.

Re-Evaluation

Nach ungefähr 6- bis 18-monatiger therapeutischer Diät sollte je nach Symptomatik eine Re-Provokation mit Kuhmilchprotein durchgeführt werden, um nicht unnötig lange eine einschneidende Diät fortzuführen. Bei positiver Re-Provokation wird die Diät um weitere zwölf Monate verlängert, bei negativer Provokation wird Kuhmilch in die Ernährung des Kleinkindes eingeführt. Die Prognose der Kuhmilchallergie im Säuglings- und Kleinkindalter ist gut. Etwa 75 Prozent der betroffenen Kinder weisen mit zwei Jahren und 90 Prozent bis zum Schulalter eine Toleranzentwicklung auf [10].

An der Erstellung des Manuskriptes waren Sibylle Koletzko und Bodo Niggemann zu gleichen Teilen beteiligt.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital
Abt. Pädiatrische Gastroenterologie
und Hepatologie
Lindwurmstr. 4, 80337 München
E-Mail: Sibylle.Koletzko@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt:

Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehungen hin: Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte oder klinische Studien: SK: Danone, Nestlé; BK: Danone, Nestlé; BN: Danone, Nestlé. Honorar für eine von der Industrie gesponserte Präsentation, Vortragender: SK: Danone, Nestlé; BK: Danone, Nestlé; BN: Danone, Nestlé; FF: Milupa, Nestlé.

Literatur

- [1] Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E: Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006 Apr; 117 (4): e760–e768
- [2] Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008 May; 121 (5): 1062–8.
- [3] Bundesinstitut für Risikobewertung: Stellungnahme Nr. 043/2007 vom 21.05.2007. Säuglingsnahrung aus Sojaprotein ist kein Ersatz für Kuhmilchprodukte. <http://www.bfr.bund.de/cd/10328>.
- [4] 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.
- [5] Colver AF, Nevantaus H, MacDougall CF, Cant AJ: Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–2000. *Acta Paediatr* 2005; 94: 689–695.
- [6] De Boissieu D, Matarazzo P, Rocciccioli F, Dupont C: Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1042–1046.
- [7] Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie: Stellungnahme zur Verwendung von Säuglingsnahrungen auf Sojaproteinbasis. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154 (9): 913–916.
- [8] ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rieu D, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turk D: Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 Apr; 42 (4): 352–61.
- [9] European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology* 1993; 186: 23–31.
- [10] Høst A: Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (Suppl 1): 33–37.
- [11] Høst A, Halken S: A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587–597.
- [12] Høst A, Husby S, Østerballe O: A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 663–670.
- [13] 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 Allergy and Clinical Immunology (ESPAI) 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.
- [14] Heine RG: Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 Jun; 6 (3): 220–5.
- [15] Iacono G, Cavataio F, Montalto G: Intolerance of cow's milk and constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100–1104.
- [16] 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.
- [17] Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B: The atopy patch test in the diagnostic work-up of suspected food related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923–929.
- [18] Niggemann B, Beyer K: Diagnosis of Food Allergy in Children: Toward a Standardization of Food Challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399–404.
- [19] Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E: Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 78–83.
- [20] Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko S, Koletzko B: Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 15: 1207–1210.
- [21] Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko S, Koletzko B: Das 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. *Pädiatrische Allergologie* 2005; 4: 14–18.
- [22] Niggemann B, von Berg A, Bollrath C et al: Safety and efficacy of a new extensively hydrolysed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 19: 348–354
- [23] Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH: Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111: 829–835.
- [24] Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T et al.: Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1534–1541.

- [25] Sampson HA: Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891–896.
- [26] Sampson HA: Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 113: 805–819.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Sicherer SH: Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149–156.
- [31] Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe: Testing for IgG₄ against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793–796
- [32] Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T: Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1118–24
- [33] Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B: The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220–1226.
- [34] 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.