

# **Kuhmilcheiweisserkrankungen**

**George Marx  
St.Gallen und Triemli  
Zürich, 3.März 2017**

# Nahrungsmittelunverträglichkeiten

nicht toxische Reaktion

toxische Reaktion

immunologisch  
bedingte Reaktion  
**= Allergie**

nicht immunologisch  
bedingte Reaktion  
**= Intoleranz**

**IgE  
vermittelt**

Soforttyp  
Typ 1

**nicht IgE  
vermittelt**

Spättyp  
Typ 4

**pseudoallergisch**

- Histaminliberation
- hoher Gehalt an biogenen Aminen

**Enzymdefekt**

- Laktasemangel
- Glutenintoleranz

**psychisch**

- Aversion
- Einbildung

# KMPA

## Definitionen

### Definition der Kuhmilchprotein – Allergie

Eine reproduzierbare klinische Reaktion nach Einnahme von Kuhmilchproteinen, welche durch eine abnormale Immunantwort vermittelt wird.

# KMPA

## Definitionen

- **Bovine Protein Intolerance/ Allergy**
- **Intoleranz** (ESPAGHAN Working Group: J Pediatr Gastroenterol 1992)
  - Keine allergische Reaktion
  - Nicht immunologische Mechanismen
  - zB Laktoseintoleranz
- **Allergie**
  - Immunologische Reaktion
  - Eliminierung des Allergens → Verschwinden der Symptome

# KMPA

## Definitionen

IgE vermittelt	Nicht IgE vermittelt
Sofortige Reaktion	Verzögerte Reaktion
Allergie	Intoleranz

	Soforttyp	Verzögerte Reaktion
Symptome	< 2 Stunden	Mehrere Stunden-Tage
Zielorgane	Systemisch Haut Respirationstrakt	Gastrointestinaltrakt Haut (Atopisches Ekzem) FPIES Allergische Kolitis
Immunologischer Mechanismus	IgE Typ 1	Nicht IgE Typ IV

# Epidemiologische Daten

- **KMPI bzw KMPA: Inzidenz von 2-6%** (Hill DJ: Clin Exp Allergy 1996)
- **Atopische Erkrankungen im Kindesalter: Prävalenz von 35%** (Dean T.: Pediatr Allergy Immunol 1997)
- **Inzidenz steigt in Westlichen Ländern an**
- **Nahrungsmittelallergien in Europa: Prävalenz von 5-10%** (De Weck A et al: European allergy white paper, UCB Institute of Health, Brussels 1997)

# Epidemiologische Daten

## KMPA

Bei voll gestillten Säuglingen: Inzidenz von 0.5-1.5%

(Saarinen K; et al: J Allergy Clin Immunol 1999)

# Epidemiologische Daten

- 20% der Kinder mit erhöhtem Atopierisiko entwickeln eine KMPA im Verlauf des 1. Lebensjahres wenn sie mit KM ernährt werden

(Host HP et al: Eur J Clin Nutr 1995)

- Erstgradige Verwandte mit Atopie: Inzidenz für KMPI beim Säugling 3.8% (J. Sanz Ortega et al. An Esp Pediatr 2001; 54: 536-9).

- Pos Familienanamnese (1/3 der Neugeborenen erhöhte Wahrsch. einer Sensibilisierung)

(Bergmann RL et al: MAS 90 ACJ News 1993)



# Pathophysiologie

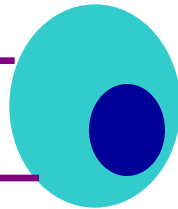
Immunantwort vom verzögertem Typ (IV)

Zelluläre Immun vermittelte Läsionen des GI Traktes ohne IgE

AG präsent. Zelle



T Zelle

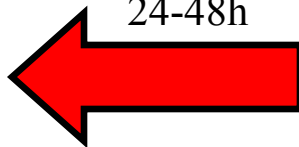


Cytokine



Gewebs-  
schädigung

24-48h



**Immunzelle**

Rekrutierung & Aktivierung



# Klinik

- Frühreaktionen vs Spätreaktionen
- Frühreaktionen (IgE): Urticaria, Erythem, Juckreiz, periorale Schwellungen, Quincke, Respiratorische Symptome  
Systemische Reaktionen- Anaphylaxien
- Spätreaktionen (nicht IgE): Blutig schleimige Stühle (allergische Kolitis), Refluxsymptome, Gedeihproblematik, Koliken, perianale Läsionen
- Schwere systemische Reaktionen (nicht IgE): FPIES

# Klinik

## FPIES

Food Protein Induced enterocolitis syndrome

Schockähnliches Bild

Nicht IgE vermittelt

Allergische Kolitis

Blutige Durchfälle

Nicht IgE vermittelt

# Allergische Kolitis

- Häufige Manifestation einer Kuhmilchallergie (auch gestillte Säuglinge)
- Blutige oder schleimige Stühle, sonst gesunder Säugling
- Manifestationsalter: 2-12 Wochen
- Stuhl: neutrophile oder eosinophile Granulozyten
- Schleimhautrötung, -verletzbarkeit, noduläre Hyperplasie, Ekchymosen
- Biopsie: Entzündung mit eosinophiler Infiltration, epitheliale Erosionen
- Weiter Stillen! Milcheiweissfreie Ernährung der Mutter  
Extensiv hydrolysierte Formula, ev. Aminosäurenahrung (6-12 Monate)
- Gute Prognose, Toleranz meist nach 1 Jahr
- DD: Analfissur, infektiöse Kolitis, Gerinnungsstörung

# FPIES

- Seltene Form einer nicht-IgE vermittelten Nahrungsmittelallergie
- Leitsymptom massives Erbrechen und/oder Diarrhoe
- Schwere Fälle: Azidose, Schocksymptomatik, Sepsis-ähnliches Bild
- Manifestationsalter: 2-9 Monate
- Auslösende Nahrungsproteine: Kuhmilch, Soja (oft Kreuzallergie)
- Keine systematischen Studien zu endoskopischen Befunden (Endoskopie: Ausschluss anderer seltener Enteropathien)
- Kosequent milcheiweissfreie Ernährung (bzw. Soja, Reis)
- Toleranz nach 1 Jahr in 50%, meist nach 2-3 Jahren
- Provokation unter stationären Bedingungen

# Klinik

Eosinophile Oesophagitis

# Klinik

Tabelle 1 : Klinische Bilder der KMEA

Klinische Kennzeichen	Enterokolitis	Proctokolitis	Enteropathie	Eosinophilen-Gastroenteropathie	IgE-gebundene Allergie
Alter zu Erkrankungsbeginn	Erstes Lebensjahr	Erstes Lebenssemester	2 – 24 Monate	In jedem Alter	In jedem Alter, Indizienz am höchsten im 1.Lebensjahr
<b>Symptome</b>					
Urticaria/Nesselfieber	-	-	-	-	Gemäss Stadium*
Angiödem	Akut,erheblich(selten)	-	Wenig ausgeprägt	Wenig ausgeprägt	✓*
Atemnot	-	-	-	-	✓*
Erbrechen	Vorherrschend	-	Gelegentlich	Gelegentlich	✓*
Durchfälle	Können erheblich sein	-	Wenig ausgeprägt	Wenig ausgeprägt	✓*
Blut ab ano	Kann erheblich sein	Wenig ausgeprägt	Selten	Wenig ausgeprägt	-
Schockzustand	15-20% (Hypovolaem)	-	-	-	✓*
Gedeihstörung	Chronisch, wenig	-	Wenig ausgeprägt	Wenig ausgeprägt	-
<b>Belastungstest</b>	<b>Erbrechen (1-4h); Durchfälle (5-8h)</b>	<b>Blut ab ano (6-72h)</b>	<b>Erbrechen und/oder Durchfälle (40-72h)</b>	<b>Erbrechen und/oder Durchfälle (2h bis Tage)</b>	<b>Allergische Reaktion vom Sofort-Typ (0-2h)</b>

## Allergische Reaktionen

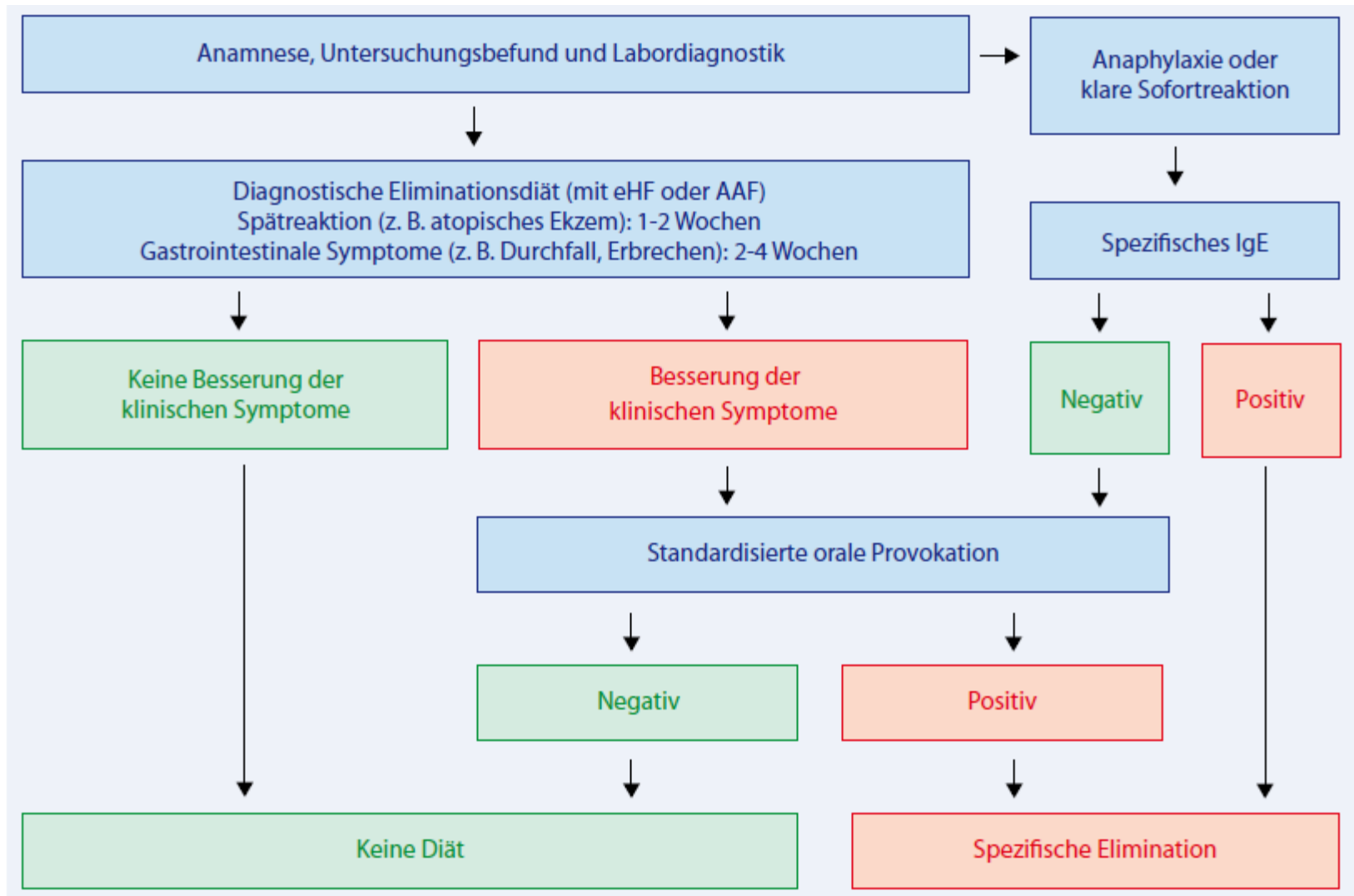
*Stadium	Symptome
I	Urticaria/Nesselfieber, Juckreiz, Schwächegefühl, Angstgefühl
II	+ Angiödem, Druck(-gefühl) auf der Brust, Uebelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfälle, Schwindel
III	+ Atemnot, Pfeiffendes Atemgeräusch,Stridor, Schluckbeschwerden, Stimmausfall, Schwäche, Verwirrungszustand
IV	+ Blutdruckabfall, Schockzustand, Bewusstseinsverlust, Urin- oder Stuhlabgang, Zyanose

# Diagnostisches Vorgehen

- Klinik!!!!!!
- Spezifische IgE oder Haut Prick test
  - Höhe AK Titer, Grösse der Quaddel Verstege A. et al 2005
  - Nicht bei GI Symptomen
- Calprotectin
- Stuhlproben Bakt



# Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie



# Therapie der KMPI bzw. KMPA

- Weglassen des Allergens = Regel
- Auch Soja und Ziegenmilch
- Vollhydrolysat = Extensively hydrolyzed cow's milk protein based formulas (eHPF) fast immer effektiv  
(Giampietro PG et al. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12:83-6).
- Keine der hydrolysierten Milchen sind allergen- frei
- Seltene schwere Reaktionen auf vollhydrolysierte Milchen sind beschrieben worden (Catani A, Micera M. J Investig Allergol Clin Immunol 2000 & 2001)

# Therapie der KMPI bzw. KMPA

- Bei gestillten Kindern:
  - Eliminationsdiät der Mutter (Milchprodukte, Soja) 14 Tage
  - Mutter mit Calcium substituieren
- Bei schwerer Atopie, FPIES oder enteralem Eiweissverlust:
  - Abpumpen 14 Tage
- Neuevaluation nach 14 Tagen

# Therapie der KMPI bzw. KMPA

- **Bei KMPA:** Bis im Alter von 1 LJ eHF oder AAF, dann Provokation titriert unter ärztlicher Ueberwachung
- **Bei FPIES:** Provokation im 2 LJ unter ärztlicher Ueberwachung
- **Restliche Patienten:** Individuell. Beginn Belastung ambulant nach Beikosteinführung

# Aminosäurepräparate

- Zwei randomisierte, kontrollierte Studien in denen Vollhydrolysat vs. Aminosäurepräparate verglichen werden
- Alle Kinder hatten eine nachgewiesene Milchallergie
- Besserung der atopischen Dermatitis war ähnlich
- Milchallergie Symptome sind mit beiden Produkten nicht aufgetreten
- Kalorieneinnahme war gleich
- Wachstum war signifikant besser bei den Kindern die mit den AS ernährt worden sind

Isolauri E. et al. J Pediatr 1995; 127: 550-7

Niggerman B et al. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 78-82.

# Liste Vollhydrolysate und Aminosäurepräparate

Vollhydrolysate	AS Präparate
Pregomin Pepti	Pregomin AS
Alfare	Neocate Infantil: 0-1 Jahr Active: 1 Jahr + Beikost: mehr Fe und Ca) Advance: > 1 Jahr Junior: ab 4 Jahre (mehr Eiweiss)
Althera	Alfamino



# Kuhmilcheiweissallergie

## Produkte für Säuglinge und Kleinkinder

Handelsname (Firma) Übliche Konzentration (%)		Proteine/Eiweisse	Lipide/Fette	Kohlehydrate	Besonderes
Althéra (Nestlé) 13.2%	HeF	20% freie AS + 80% Oligopeptide <1µg Immunoreactives Protein/g Gesamteiweiss 1.7 g/100 ml	LC-PUFA 3.4 g/100 ml	52% Lactose (5.7g/100 ml) 48% MD 7.5 g/100 ml	252 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 40 mg/100 ml 67 kcal/100 ml
Alfaré (Nestlé) 13.5%	HeF	20% freie AS + 80% Oligopeptide; Sehr geringe allergenauslösende Resten  2.0 g/100 ml	LC-PUFA 41% MKT 1% Fischöl 3.4 g/100 ml	89% MD 11% Stärke (Kartoffeln)  7.5 g/100 ml	194 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 51mg /100 ml  68 kcal/100 ml
Aptamil Pregomin Pepti (Milupa) 12.8%	HeF	15-20% freie AS + 80-85% Oligopeptide, <1500Da 1.8 g/100 ml	LC-PUFA 50% MKT 3.5 g/100 ml	Glucose-Sirup Spurenweise Lactose 0.06g/100ml) 6.8 g/100 ml	190 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 50mg/100 ml 66 kcal/100 ml
Alfamino (Nestlé) 13.9%	PAA	100% freie AS  1.9 g/100 ml (Eiweiss-Aequivalent)	LC-PUFA 25% MKT 4.5% β-Palmitat 3.4 g/100 ml	80% Glucose-Sirup 10% Stärke (Kartoffeln)  7.9 g/100 ml	300 mOsm/l Vollfette Ca <sup>++</sup> 57mg/100ml 70 kcal/100 ml
Aptamil Pregomin AS (Milupa) 13.8%	PAA	100% freie AS  1.8 g/100 ml (Eiweiss-Aequivalent)	LC-PUFA 3.4 g/100 ml	Glucose-Sirup  7.2 g/100 ml	310 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 65mg /100ml 67 kcal/100 ml
Neocate Infant (Nutricia) 13.8%	PAA	100% freie AS  1.8 g/100 ml (Eiweiss-Aequivalent)	LC-PUFA 3.4 g/100 ml	Glucose-Sirup  7.2 kcal/100 ml	340 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 65mg/100ml 67 kcal/100 ml
Neocate Active (Nutricia) 21% Beutel 63g + Wasser 250ml	Ab 1 Jahr Als Zusatz	Freie AS  2.8 g/100 ml (Eiweiss-Aequivalent)	4% MKT 4.8 g/100 ml	Glucose-Sirup  11.3 g/100 ml	520 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 95mg/100ml 100 kcal/100 ml
Neocate Advance (Nutricia) 25% 1 « Mässli » = 25 g	Ab 1 Jahr Als alleinige Ernährung	Freie AS  2.5 g/100 ml (Eiweiss-Aequivalent)	35% MKT 3.5 g/100 ml	Glucose-Sirup  14.6 g/100 ml	610 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 50mg /100ml 100 kcal/100 ml
Neocate Junior (Nutricia) 20.5% 1 « Mässli » = 25 g	Ab 4 Jahre Zusatz oder all. Ernährung	Freie AS  3.3 g/100 ml (Eiweiss-Aequivalent)	35% MKT 5.0 g/100 ml	Glucose-Sirup  10.4 g/100 ml	590 mOsm/l Ca <sup>++</sup> 113mg/100ml 100 kcal/100 ml

HeF: extensiv hydrolysiert

PAA: freie Aminosäuren

MD: Maltodextrine

# Wieviel Kuhmilcheiweiss ist in welchem Nahrungsmittel/Milchprodukt

Milchprodukt	1 g Eiweissäquivalent ist enthalten in	g Kuhmilcheiweiss sind enthalten in 100 g ou 100 ml
Anfangsmilch für Säuglinge(1)	71 – 83 ml	1.2 – 1.4*
Folgemilch für Säuglinge(2)	62 – 77 ml	1.3 – 1.6*
Folgemilch(3)	53 – 66 ml	1.5 – 1.9*
Parmesan	2.8 g	36
Emmentaler	3.4 g	29
Gruyère	3.7 g	27
Petit Suisse mit Früchten u.ä.	15 – 16 g	6.2 – 6.8*
Vollmilch, Yoghourt « natür »	25 g	4.0
<b>Sogenannte « Vollmilch »</b>	<b>30 ml</b>	<b>3.3</b>
Rahm 35%	50 ml	2.0
Butter	143 g	0.7

Nahrungsmittelzusammensetzung/Schweiz, SGE-SSN, 2015;

\*Herstellerangaben



# Ca Substitution

Pro 100g	Laktose	Calcium mg
<b>Milch</b>	5	120
<b>Muttermilch, Molke</b>	3-5	109
<b>Kefir</b>	3-5	120
<b>Joghurt, Sauermilch</b>	4-5	120
<b>Quark</b>	3-4	100
<b>Rahm, Sauerrahm</b>	3-5	Spuren
<b>Weichkäse</b>	1-3	500
<b>Butter</b>	Spuren	Spuren
<b>Hartkäse</b>	Keine Laktose	1200