

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Monitoring des klinischen Managements und Outcomes
von Patienten mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Isabel Trummer, geb. Oeken

aus
Köln

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Sibylle Koletzko

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Julia Seiderer-Nack
Prof. Dr. Lars E. French

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Katharina Werkstetter

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Grundlagen Kuhmilchproteinallergie (KMPA).....	6
1.1.1 Definition Nahrungsmittelallergie und KMPA.....	6
1.1.2 Epidemiologie, Prävalenz und Prognose.....	7
1.1.3 Pathophysiologie: IgE / nicht-IgE vermittelte Allergie.....	9
1.1.4 Klinik.....	10
1.1.5 KMPA-Diagnose: Herausforderung und Konsequenzen.....	12
1.1.6 Therapie und Reevaluation.....	19
1.2 ESPGHAN-Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der KMPA.....	22
1.2.1 Anlass der ESPGHAN-Leitlinien.....	22
1.2.2 Algorithmus.....	23
1.3 Entwicklung des CoMiSS-Fragebogens.....	24
2 Studienziel und Fragestellungen	25
2.1 Studienziel.....	25
2.2 Fragestellungen.....	25
2.2.1 Vorgehen nach ESPGHAN-Leitlinien.....	25
2.2.2 Prävalenz der KMPA-Diagnosen im Verlauf.....	25
2.2.3 CoMiSS-Validierung.....	26
3 Material und Methoden.....	27
3.1 Studiendesign.....	27
3.1.1 Allgemeiner Studienaufbau und Identifizierung potentieller Studienteilnehmer.....	27
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
3.2 Datenerhebung.....	28
3.2.1 Baseline-Fragebogen.....	28
3.2.2 Verlaufsfragebogen / Follow-up Fragebogen 1.....	30
3.2.3 Follow-up Fragebogen 2.....	31

3.2.4	Verwendete Messungen und Tests	32
3.3	CoMiSS-Fragebogen	33
3.4	Statistische Auswertung	33
3.5	Zustimmung der Ethikkommission und Datenschutz	34
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Allgemeine Beschreibung der Studienpopulation.....	35
4.1.1	Baseline-Fragebogen	35
4.1.2	Follow-up Fragebogen 1.....	44
4.1.3	Follow-up Fragebogen 2.....	48
4.2	Prüfung auf leitliniengerechtes Vorgehen	49
4.2.1	Stattdgefundene Diagnostik.....	50
4.2.2	Dauer der Eliminationsdiät.....	52
4.2.3	Provokation	56
4.2.4	Zusammenfassung leitliniengerechtes Vorgehen.....	58
4.2.5	Vergleich der Patienten mit/ohne Provokation nach initialer Symptombesserung.....	61
4.3	Prävalenz der KMPA je nach Diagnosegruppe	65
4.4	CoMiSS-Validierung	74
5	Diskussion.....	77
5.1	Studienpopulation und KMPA-Prävalenzen.....	77
5.2	Leitliniengerechtes Vorgehen.....	81
5.3	CoMiSS	88
5.4	Stärken und Schwächen	93
5.5	Schlussfolgerungen und Implikationen für weitere Versorgungsforschung.....	95
6	Zusammenfassung	99
7	Literaturverzeichnis	103
8	Abkürzungsverzeichnis.....	110

9	Abbildungsverzeichnis	111
10	Tabellenverzeichnis.....	112
11	Annex	113
11.1	Fragebögen	113
11.1.1	Baseline-Fragebogen	113
11.1.2	Follow-up-Fragebogen 1	129
11.1.3	Follow-up-Fragebogen 2	139
11.2	CoMiSS-Score	142
11.3	Zustimmung der Ethikkommission	143
12	Danksagung	144
13	Eidesstattliche Versicherung	145
14	Anhang	146
14.1	Ergänzende Informationen.....	146
14.2	Zusätzliche Diagramme	148

1 Einleitung

1.1 Grundlagen Kuhmilchproteinallergie (KMPA)

1.1.1 Definition Nahrungsmittelallergie und KMPA

Eine Nahrungsmittelallergie ist definiert als immun-vermittelte Reaktion auf ein Nahrungsmittelprotein, die reproduzierbar auf den Kontakt bzw. Ingestion eines bestimmten Nahrungsmittels hervorgerufen wird und bei dessen Abwesenheit nicht auftritt. Hierbei unterscheidet man IgE-vermittelte, nicht-IgE-vermittelte Reaktionen sowie einer Kombination dieser beiden (1). Nahrungsmittelallergien im Säuglings-/ Kleinkindalter sind keine Seltenheit - verschiedenen Studien nach sind in den Industrienationen zwischen 2% bis zu 10% aller 1-jährigen Kinder von einer IgE-bedingten Nahrungsmittelallergie betroffen (2, 3). Eine Zunahme von Nahrungsmittelallergien über die letzten Jahre wurde mehrfach beschrieben (4), sie stellen somit eine wachsende Belastung des Gesundheitssystems dar (5). Die Hauptallergene im Kindesalter sind Kuhmilch, Ei, Soja, Weizen, Erdnüsse, Baumnüsse (Haselnuss und Walnuss), sowie Fisch und Meeresfrüchte (6).

Bei der Kuhmilchproteinallergie richtet sich die Reaktion des Immunsystems gegen die in der Kuhmilch enthaltenen Proteine. Diese unterteilen sich in zwei Gruppen, namentlich die Gruppe der Kasein-Proteine, die bis zu 80% aller Milchproteine ausmachen und die Gruppe der Molkenproteine (vor allem Alpha-Lactalbumin und Beta-Lactoglobulin) (7, 8). Da die bovinen Proteine nach mütterlichem Verzehr von kuhmilchhaltigen Produkten ebenfalls in die Muttermilch gelangen können, ist auch eine Sensibilisierung bei rein ausschließlich gestillten Säuglingen möglich (9, 10). Auch eine Sensibilisierung über die Haut, besonders bei atopischem Ekzem, ist wahrscheinlich und kann Ursache einer Nahrungsmittelallergie bei vollgestillten Säuglingen sein (11).

Oftmals wird die KMPA mit einer primären Laktoseintoleranz verwechselt, da in beiden Fällen nach Verzehr von Kuhmilch ähnliche gastrointestinale Symptome auftreten können. Laktose ist ein Disaccharid, löst keine immunologische Reaktion aus und kann damit

per definitionem nicht die Ursache einer KMPA sein. Laktose stellt den größten Anteil der Kohlenhydrate der Kuhmilch. Bei Laktoseintoleranz führt eine stark verminderte Aktivität des Laktose-spaltenden-Enzyms Laktase dazu, dass das Disaccharid im Darm nicht in die Monosaccharide Galaktose und Glucose gespalten wird und somit diese nicht resorbiert werden. Die ungespaltene Laktose im Dickdarm kann osmotische Diarrhoen auslösen. Im Dickdarm verstoffwechseln Darmbakterien Laktose, es entstehen verschiedene Darmgase, wodurch neben Durchfall die üblichen Symptome wie Blähungen und Bauchschmerzen hervorgerufen werden. Aufgrund des nicht-immunologischen Prozesses sind Ursache und Alter bei Manifestation bei der Laktoseintoleranz anders (12). Die primäre, sogenannte adulte Form der Laktoseintoleranz führt genetisch programmiert erst ab Schulalter zur Abnahme der Laktaseaktivität und macht sich dann erst bemerkbar. Zu jedem Alter kann durch Zottenschaden, d.h. einer Enteropathie im Dünndarm, eine genetisch unabhängige sekundäre Laktoseintoleranz auftreten, z.B. bei einer nicht therapierten Zöliakie, aber auch einer Enteropathie durch KMPA (13).

1.1.2 Epidemiologie, Prävalenz und Prognose

KMPA ist neben Ei die häufigste Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kleinkindalter (3, 14, 15). Oft beginnt die Symptomatik im ersten Lebensjahr, aber in jedem Alter ist eine Manifestation möglich (16). Laut der Wight Birth Cohort Study nimmt die Prävalenz der KMPA ab dem 4. Lebensjahr deutlich ab bis zum 18. Lebensjahr (15).

In einer Metastudie des Jahres 2014 von 35 Studien zu KMPA zeigen sich deutliche Unterschiede in der Prävalenz zwischen der von Eltern und/oder Patienten¹ selbst berichteten KMPA von 6% Lebenszeitprävalenz und 2,3% selbst berichtete Punktprävalenz im Gegensatz zu durch orale Provokation bestätigte KMPA mit 0.6% Punktprävalenz. Die Werte wurden gemittelt über alle Altersklassen, jedoch wurden drei Viertel der Studien bei Kindern jünger als 18 Jahre durchgeführt (17). Die Zahlen von selbstberichtete Kuhmilchproteinallergien zeigen sich, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, deutlich

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

erhöht im Gegensatz zu ärztlich nachgewiesenen KMPA mittels oraler Provokation (18).

Die EuroPrevall Studie kam mit einer Prävalenz von 0.54% für eine durch orale Provokation nachgewiesene KMPA bei 0- bis 2-jährigen Kindern zu einem ähnlichen Ergebnis (19). Die Studie wurde jedoch kritisiert, da aufgrund des Studiendesigns nicht-IgE assoziierte KMPA untererfasst wurden (20).

Aufgrund des breiten Spektrums klinischer Symptome der KMPA, unterschiedlichem diagnostischem Vorgehen und nur bedingter Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studienteilnehmer findet man in der Literatur eine relativ große Spannweite berichteter KMPA-Prävalenzen. Schätzungen gehen davon aus, dass Kliniker insgesamt von einer KMPA-Prävalenz von 2-3% im ersten Lebensjahr ausgehen können (12).

Im Erwachsenenalter ist die KMPA jedoch nur noch selten zu finden. Eine Querschnittstudie mit 1141 zufällig ausgewählten jungen Erwachsenen (zwischen 20-45 Jahren alt) berichtet für die IgE-bedingte KMPA eine Prävalenz von 0.09% (21). Allerdings ist bei Erwachsenen mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), einer nicht IgE vermittelten Allergie mit Manifestation in der Speiseröhre, Milcheiweiß das am häufigsten auslösende Nahrungsmittelallergen (22). Die KMPA im Erwachsenenalter kann entweder aufgrund einer Persistenz der KMPA des Kindesalters bestehen bleiben oder neu auftreten (14).

Die genannten epidemiologischen Angaben beziehen sich auf Industrienationen. Für Entwicklungsländer ist die Datenlage noch unzureichend (23), jedoch lässt sich bereits eine Zunahme von Nahrungsmittelallergien in Schwellenländern, d.h. in Regionen mit starkem wirtschaftlichen Wachstum erkennen (24).

Analog zur Prävalenz unterliegen die Angaben zur Toleranzentwicklung ebenfalls einer großen Spannweite. Die Prognose der KMPA ist laut Host und Halken erfreulich – 45 bis 50% der Patienten erlangen eine Toleranz bis zum Alter von einem Jahr, 60 bis 75% bis zu zwei Jahren und 85 bis 90% bis zu drei Jahren (25). In der Euro Prevall Birth Cohort hatten 68.8% der Patienten (bis maximal 30 Monate alt) ein Jahr nach Diagnosestellung Toleranz entwickelt, die mittels erneuter oraler Provokation nachgewiesen wurde (19).

Es existieren ebenfalls Studien, bei denen die Toleranzentwicklung der KMPA als nicht so schnell eintreffend beschrieben wurde. In einer amerikanischen, multizentrischen Beobachtungsstudie des Jahres 2013 wurde eine Toleranzentwicklung bei ungefähr 50%

der Patienten im Alter von 5 Jahren beschrieben. Bei 89,1% der Patienten war eine atopische Dermatitis diagnostiziert, welches auf einen schwereren Verlauf der KMPA hindeutet. (26).

Patienten mit einer nicht-IgE-assoziierten KMPA scheinen schneller eine Toleranz zu entwickeln als Patienten mit einer IgE-assoziierten KMPA (19). Eine Toleranzentwicklung ist zu jedem Zeitpunkt der Kindheit oder Jugend möglich (27).

1.1.3 Pathophysiologie: IgE / nicht-IgE vermittelte Allergie

Bei Nahrungsmittelallergien unterscheidet man drei verschiedene Formen der Pathophysiologie: IgE-vermittelte Allergie (Typ I oder Soforttyp), nicht IgE-vermittelt (Typ IV oder Spättyp) und Mischformen, bei denen Symptome oder Reaktionen von beiden Formen auftreten (1, 4).

Bei der IgE-vermittelten Allergie erfolgt zunächst aus noch unbekannter Ursache eine initiale Sensibilisierung des Immunsystems gegen das Allergen. Eine Sensibilisierung ist nicht gleichbedeutend mit einer klinisch manifesten Allergie, d.h. nur ein Teil der sensibilisierten Personen reagiert auch klinisch. Bei einer Allergie kommt es bei Kontakt des Verdauungstraktes innerhalb von Minuten bis maximal zwei Stunden mittels TH2-Helferzellen und Produktion beziehungsweise Aktivierung von IgE-Antikörpern zu Ausschüttung von Histamin, Leukotrienen und Prostaglandinen aus Mastzellen. Daraufhin kommt es zu einer Typ 1 Reaktion (1, 28).

Als extreme Form einer IgE-vermittelten Allergie sind anaphylaktische Reaktionen möglich, die insbesondere die Atemwege mit Atemnot und/oder das kardiovaskuläre System mit schwerem Blutdruckabfall betreffen können (12). Nur selten nehmen die durch KMPA induzierten Anaphylaxien einen letalen Ausgang (1).

Das häufigste auslösende Allergen einer nicht IgE-vermittelten Immunreaktion ist Kuhmilch, gefolgt von Soja und Weizen (29). Nicht IgE-vermittelte KMPA machen etwa 40% aller KMPA bei Säuglingen und Kleinkindern aus (30).

Beim Pathomechanismus der nicht IgE-vermittelten Reaktion geht man am Ehesten von einer zell-vermittelten Reaktion aus und einer Kombination mehrerer aktiver Komponenten des Immunsystems. Durch den Reiz von aktivierten TH2-Zellen werden pro-inflammatorische Zytokine sezerniert (TNF-Alpha und IFN-Gamma), die die intestinale Permeabilität beeinflussen. Folglich kommt es zur erhöhten Akkumulation von Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und mukosalen Mastzellen (1, 31).

Die Symptome der nicht-IgE vermittelten Reaktion betreffen vorwiegend den Gastrointestinaltrakt (5) und lassen sich vorwiegend in drei große Untergruppen unterteilen: „food protein-induced enterocolitis syndrome“ (FPIES), „food protein-induced allergic proctocolitis“ (FPIAP) und „food protein-induced enteropathy“ (FPE) (29).

Nicht-IgE vermittelte Reaktionen entstehen zumeist eher erst zwei Stunden bis einige Tage nach Allergenkontakt (14), wobei die akute FPIES-Reaktion auch schon ein bis drei Stunden nach Allergenkontakt auftreten kann (29). Die verspätete Reaktion erschwert häufig die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie sowie die Identifizierung des auslösenden Allergens. Auch die Eosinophile Ösophagitis gehört zu den nicht-IgE vermittelten Nahrungsmittelallergien, wenngleich der Anteil von Atopikern mit verschiedenen Sensibilisierungen oder Co-Morbiditäten wie Asthma oder allergischer Rhinitis hoch ist (32).

Die Mischform von IgE- und nicht IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie entsteht durch eine Kombination aus IgE-bedingten und zell-basierten Prozessen. Es kommt dabei zu akuter und/oder vor allem chronischer Symptomatik, die vorwiegend den Gastrointestinaltrakt (eosinophile Gastroenteropathien) und die Haut (atopische Dermatitis) betreffen (33).

1.1.4 Klinik

Die Symptomatik der KMPA ist sehr variabel und betrifft wie bereits beschrieben verschiedene Organsysteme in unterschiedlicher Ausprägung (siehe **Tabelle 1**). Sind mehrere Organsysteme betroffen erhöht dies die Wahrscheinlichkeit einer KMPA (5).

Laut einer dänischen Beobachtungsstudie sind etwa 50-70% aller Patienten von dermatologischen Symptomen betroffen, 50-60% der Patienten von gastrointestinaler

Symptomatik und 20-30% von Symptomen der Atemwege (25, 34). Eine prospektiv randomisierte finnische Studie berichtet ebenfalls, dass etwa 50-60% aller Patienten mit KMPA ein atopisches Ekzem aufweisen (35). In der Regel entwickeln sich die Symptome der KMPA nach einigen Tagen bis zu 24 Wochen nach Einführung von Kuhmilch oder einer kuhmilchhaltigen Formelnahrung (34, 36).

Oftmals ist es nicht möglich die Klinik eines Patienten streng in eine IgE-/nicht-IgE-vermittelte Reaktion einzuordnen, da häufig eine Überlappung stattfindet (5). Da die Symptome einer KMPA jedoch auch in physiologischem Maße bei Säuglingen beobachtet werden, ist das Erkennen eines Musters beziehungsweise einer Kombination verschiedener Symptome wichtig zur Diagnose einer KMPA (12). Hautreaktionen (vor allem Urtikaria, Angioödem und Erythem) sind die häufigsten klinischen Symptome einer IgE-vermittelten Reaktion (37).

Die nicht IgE-vermittelten Reaktionen FPIES und FPIAP manifestieren sich in den ersten drei bis sechs Lebensmonaten, wobei FPIAP häufig schon in den ersten ein bis vier Lebenswochen eintritt. FPE tritt vor allem in den ersten 9 Lebensmonaten auf, häufig sogar schon in den ersten ein bis zwei Lebensmonaten, wenn eine Säuglingsformula auf Kuhmilchbasis gefüttert wird.

Alle drei Untergruppen präsentieren sich mit (teilweise blutigem) Durchfall, zudem weisen Patienten mit FPIES Erbrechen, Blässe, Schwäche und bei der chronischen Form auch eine Gedeihstörung auf. Auch mehr als die Hälfte der Patienten mit einer FPE weisen eine Gedeihstörung auf. Patienten mit einer FPIAP präsentieren sich meist in einem guten Allgemeinzustand, können jedoch zusätzlich Meteorismus, Koliken und Erbrechen aufweisen (1, 29, 30, 38, 39).

Zudem können Patienten mit einer KMPA durch einen latenten Eisenverlust im Stuhl von einer Eisenmangelanämie betroffen sein. (40-42). Perzentilen für Körpergewicht, Körperlänge und BMI sind bei Patienten mit KMPA im Vergleich zu gesunden Kindern häufig reduziert, besonders wenn mit einem Malabsorptionssyndrom verbunden (43).

Tabelle 1: Überblick der klinischen Symptomatik der KMPA

	IgE-vermittelt	Nicht IgE-vermittelt	Mischform
Dermatologisch	Juckreiz Urtikaria Angioödem Ekzem Erythem	Juckreiz Ekzem Erythem	Atopische Dermatitis
Gastrointestinal	Orales Allergiesyndrom mit Anschwellen von Zunge und Gaumen Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen Koliken Bauchschmerzen Dysphagie Gastroösophagealer Reflux Durchfall Blutige Stühle Obstipation Gedeihstörung Bauchschmerzen	Eosinophile Ösophagitis
Respiratorisch	Husten Pfeifen (Wheeze) Dyspnoe Rhinorrhö	Milch-induzierte Lungenerkrankung (Heiner-Syndrom), sehr selten	
Kardiovaskulär	Hypotension Tachykardie		

1.1.5 KMPA-Diagnose: Herausforderung und Konsequenzen

Die Diagnose der KMPA stellt eine gewisse Herausforderung dar, da sie in der Regel aus einem mehrstufigen Prozess besteht. Jedoch ist eine sichere und zuverlässige Diagnose von großer Bedeutung. Erfolgt keine adäquate Abklärung, besteht die Gefahr einer falsch positiven oder negativen Diagnose mit unnötigen Restriktionen auf der einen und möglichen Folgen für Wachstum und Entwicklung der betroffenen Kinder (44). Eine Überbehandlung durch Verschreibung entsprechender therapeutischer Formelnahrungen resultiert zudem in unnötigen Kosten im Gesundheitssystem (45). Vermehrt wird über die Belastung der Patienten, sowie deren Familien, und die verminderte Lebensqualität bei Patienten mit Nahrungsmittelallergien berichtet – bis hin zu resultierenden Ängsten und Depressionen (37, 46, 47).

Eine gesicherte Diagnose bzw. ein sicherer Ausschluss einer KMPA ist schwierig. Aufgrund klinischer Symptome ist eine Unterscheidung zwischen IgE-/nicht IgE-bedingter KMPA nicht ohne weiteres möglich (48). Um dieser Herausforderung Rechnung zu tragen, entwickelten Koletzko et al. die Handlungsempfehlungen der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), welches eine zuverlässige Abklärung und Diagnose aller Formen der KMPA erlaubt (5).

Die diagnostischen Schritte umfassen demnach eine gründliche Anamnese mit körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen, Eliminationsdiät gefolgt von einer oralen Provokation, die ja nach klinischem Szenario offen oder doppelblind durchgeführt werden kann (5). In sehr seltenen Fällen (FPE und FPIAP bei nicht-IgE-bedingter KMPA) wird die Diagnose durch histologische Kriterien in Zusammenschau mit der klinischen Ausprägung und Ansprechen auf eine Eliminationsdiät gestellt (29). Eine obere und/oder untere Endoskopie ist in diesen Fällen oft indiziert, z.B. um andere Diagnosen wie eine chronisch entzündliche Darmerkrankung oder eine lymphozytäre Kolitis auszuschließen.

Anamnese

Eine gründliche Anamnese sowie eine sorgfältige körperliche Untersuchung sind zu Beginn der Diagnostik unverzichtbar (5). Besonders eine Anamnese von zeitnahen allergischen Reaktionen innerhalb weniger Minuten bis maximal zwei Stunden nach Kontakt mit dem Allergen deuten auf eine IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp hin (39). Eine Erhebung der Familienanamnese ist ebenfalls besonders wichtig, da ein Zusammenhang zwischen bestehender Atopie in der Familie und gesicherter KMPA besteht. Laut einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie waren bei 84% der Studienteilnehmer mit nachgewiesener KMPA allergische Vorerkrankungen der Familie ersten Grades bekannt (16).

Diagnostik

Als Unterstützung im diagnostischen Prozedere bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien können der Skin Prick Test und der spezifische IgE-Test/“RAST“-Test (Radio-

Allergo-Sorbent-Test) herangezogen werden. Laut den "United States' National Institute of Allergy and Infectious Diseases Guidelines" und den ESPGHAN-Leitlinien genügt es eine der beiden Testungen durchzuführen, da die ergänzende Information der zweiten Testung nur eine marginal erhöhte Aussagekraft bietet bei höherem Zeit-/ und Kostenfaktor (5, 49). Eine Arbeit aus Berlin zeigt allerdings bei Patienten mit atopischem Ekzem und durch Belastungen nachgewiesene KMPA diskrepante Befunde bei den Testverfahren von 25% (50).

Beim Skin Prick Test (Hauttest) wird ein Tropfen eines gelösten Allergens auf die Haut aufgebracht (meist auf die Innenseite des Unterarms) und mithilfe einer Lanzette die Epidermis durchstoßen oder angeritzt. Besser noch ist es mit nativen Nahrungsmitteln zu testen, d.h. die Lanzettenspitze in Milch zu tauchen und dann in die Haut zu prickern. In einem Zeitfenster von 15-20 Minuten wird beobachtet, ob eine Reaktion (Erythem oder Quaddel) auftritt. Die Größe der Quaddeln wird ausgemessen und im Vergleich zur Reaktion auf die gleichzeitig erfolgte Positiv- und Negativkontrolle beurteilt.

Bei der spezifischen IgE-Testung (RAST-Testung) hingegen werden spezifische Immunglobuline E (IgE) gegen Allergene im Serum des Patienten nachgewiesen.

Ein positiver Skin Prick Test zeigt lediglich eine Sensibilisierung an. Bei IgE positiver KMPA ist die Sensitivität hoch, bei ca. 90%, jedoch liegt die Spezifität nur bei 50% - daher kann der Test nicht als einziger entscheidender Parameter für die Diagnose herangezogen werden (37). Ein negativer Skin Prick Test erfasst definitionsgemäß nicht eine IgE negative KMPA.

Entscheidend ist in jedem Fall, dass sich unter einer Allergenelimination die Symptomatik bessern oder verschwinden sollte, und unter einer Provokation mit Kuhmilcheiweiß muss sie reproduzierbar wieder auftreten. In einigen Fällen von akuter eindeutiger Reaktion und positivem Test auf spezifisches IgE gegen KMP kann auf eine die Diagnose beweisende Provokation verzichtet werden (5). Vor allem bei gastrointestinaler Symptomatik und bei Ekzem ist eine Eliminationsdiät gefolgt von einer Provokation unabdingbar, um unnötige Restriktionen in der Ernährung zu verhindern (44).

Bei nicht-IgE-bedingter Reaktion ist der Labordiagnostik keine große Gewichtung zuzuordnen (12).

SPT und die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum können jedoch zusätzlich der Prognose dienen, je größer die Hautreaktion bzw. je höher der Antikörper-Titer, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit einer klinisch manifesten KMPA – hohe Titer korrelieren zugleich mit einer längeren Persistenz der KMPA (27, 51-53). Der Atopie-Patch-Test (ein Epikutantest) könnte möglicherweise ein hilfreiches Tool für die Diagnose nicht-IgE-bedingter KMPA sein, wird jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen, da es aktuell noch keine Standardisierung zur Vorbereitung und Anwendung des Antigens gibt, sowie das Ablesen schwierig und subjektiv ist (49).

Patienten mit KMPA, vor allem solche mit nicht-IgE-bedingter Form und Darmbeteiligung können im Labor eine Anämie, periphere Eosinophilie, Hypoalbuminämie, Hypoproteinämie, Leukozytose mit Neutrophilie und ein erhöhtes Gesamt-IgE aufweisen (29, 30, 54). Erhöhte fäkale Inflammationsmarker wie z.B. Calprotektin oder Laktoferrin im Stuhl weisen auf eine mukosale Beteiligung hin, sind aber unspezifisch und finden sich auch bei gesunden jungen Säuglingen (55).

Eliminationsdiät

Gemäß den ESPGHAN-Leitlinien soll der Verdacht einer KMPA mittels einer strengen Eliminationsdiät sowie einer oralen Kuhmilchprovokation geprüft werden, auch wenn ein negatives Testergebnis von SPT oder RAST-Test vorliegt (5). Die Dauer der Eliminationsdiät ist abhängig von vorliegenden Symptomen – bei Reaktionen vom Soforttyp genügt eine Diät von drei bis fünf Tagen Dauer, beim Spättyp (blutiger Stuhl, Auftreten oder Verschlechterung von Ekzem) empfiehlt sich eine Dauer von ein bis zwei Wochen. Bei Patienten mit sonstiger gastrointestinaler Symptomatik, besonders wenn sie mit einem Eiweißverlust oder einer Gedeihstörung einhergeht, sollte eine zwei bis vierwöchige oder auch noch länger andauernde Eliminationsdiät eingehalten werden (5).

Bei ausschließlich gestillten Kindern mit Verdacht auf KMPA wird den Müttern empfohlen, eine kuhmilchfreie Diät einzuhalten. Bei sehr stark ausgeprägter Symptomatik (beispielsweise atopisches Ekzem oder Gedeihstörung) empfiehlt es sich das Kind vorübergehend für einige Tage bis zu zwei Wochen mit aminosäurehaltiger Formula (AAF) zu

ernähren bei gleichzeitiger kuhmilchfreier Eliminationsdiät der Mutter, bis keine Kuhmilchproteine mehr in der Muttermilch enthalten sind (5, 56).

Bei nicht gestillten Säuglingen, deren Energiezufuhr noch weitgehend durch eine Formelnahrung erfolgt, muss eine „Therapienahrung“ ausgewählt werden. Bei älteren Säuglingen mit bereits 2-3 Mahlzeiten Beikost am Tag kann auch eine Säuglingsformula auf Sojamilchbasis gewählt werden (57). Kinder über zwei Jahre benötigen keine Ersatzmilch, wenn der Bedarf an Energie, Proteinen, Vitaminen und Mineralstoffen durch die kuhmilchfreie Normalkost gedeckt wird (12). Eine Beratung und Mitbetreuung durch eine Ernährungsfachkraft sollte erfolgen.

Im Falle einer Therapienahrung empfiehlt sich in den meisten Fällen eine Umstellung auf extensiv hydrolysierte Formula (eHF), die per definitionem von mindestens 90% der Säuglinge mit IgE positiver KMPA vertragen werden muss. Die Proteine sind in Oligo- und Polypeptide aufgespalten. Die Peptidfragmente haben ein Molekulargewicht kleiner 3000 Dalton, Proteine haben in der Regel ein Molekulargewicht von 10.000-70.000 Dalton (1, 58).

Falls das Kind auf die eHF reagiert oder sich nach zwei Wochen mit dieser Diät keine Besserung einstellt, kann die Ernährung auf eine Therapieformula umgestellt werden, die nur Aminosäuren als Stickstoffquelle, aber keine Peptide oder Proteine erhält (5, 59). Bei Patienten mit stark ausgeprägter Symptomatik, multiplen Nahrungsmittelallergien oder ausgeprägter Gedeihstörung kann bereits zu Beginn eine aminosäurehaltige-Nahrung verordnet werden (5, 12). Aufgrund der höheren Kosten sollte diese Nahrung nur in diesen ausgewählten Fällen, oder wenn das Kind die hochhydrolysierte Nahrung ablehnt, die Aminosäureformula jedoch akzeptiert, zum Einsatz kommen (12).

Infolge der in Sojamilch enthaltenen Phytoöstrogene (größtenteils Isoflavone), die Strukturähnlichkeit mit menschlichen Östrogenen aufweisen, ist diese in den ersten 6-9 Lebensmonaten nicht empfohlen, kann aber bei älteren Säuglingen und Kleinkindern zum Einsatz kommen, deren Energiezufuhr schon zu größeren Anteilen aus Beikost besteht (12, 57, 60).

Säuglingsformula auf Ziegenmilchbasis sind ebenso wie Milch und Lebensmittel von anderen Tieren kontraindiziert, da die Proteine eine hohe Kreuzreaktivität mit Kuhmilchprotein zeigen und es zu schweren allergischen Reaktionen kommen kann (61).

Weitere pflanzliche Ersatzmilchen (auf Basis von Reis, Hafer, Mandel, Kokosnuss, etc.) sind für Säuglinge nicht geeignet, da Energiezufuhr und Nährstoffversorgung nicht adäquat sind. Auch bei älteren Kindern und Erwachsenen ist bei Verzicht auf Kuhmilch aufgrund einer kuhmilchfreien Ernährung auf die Calciumversorgung zu achten. Zusätzlich empfiehlt neben einer professionellen Ernährungsberatung regelmäßige Gewichts- und Größenkontrollen (5, 12). Säuglinge und junge Kinder sollten aufgrund des erhöhten anorganischen Arsengehalts von Reis keine Reismilch konsumieren, da bei hohem Konsum toxische Konzentrationen erreicht werden können (62).

Orale Provokation

Den ESPGHAN-Leitlinien zufolge kann die Provokation je nach Anamnese und Zustand des Kindes offen, einfach oder doppelblind stattfinden (5). Die Provokation sollte bei Säuglingen mit kuhmilchbasierter Formelnahrung durchgeführt werden, bei Kindern ab dem Alter von einem Jahr kann frische pasteurisierte Kuhmilch verwendet werden. Ab einem Alter von drei Jahren sollte laktosefreie Kuhmilch zum Einsatz kommen, um eine falsch positive Reaktion aufgrund einer bereits reduzierten Laktaseaktivität bei primärer Laktoseintoleranz zu vermeiden (5).

Die Milchdosis wird unter medizinischer Überwachung und Dokumentation mit einer Startdosis von 0,1 oder 1ml (je nach Ausprägung der zu erwartenden Symptome) langsam logarithmisch in halbstündigen Intervallen auf bis zu 100ml gesteigert (63, 64). Nach der letzten Dosis müssen die Kinder zwei weitere Stunden überwacht werden. Mögliche Spätreaktionen, die nach diesem Zeitraum auftreten könnten, müssen von den Eltern sorgfältig dokumentiert werden (5). Ein Abbruch der Provokation sollte stattfinden, wenn die objektiv beobachteten Symptome entweder sehr schwerwiegend sind, die Symptome auf die Gabe von Kuhmilch reproduzierbar sind oder nicht selbstständig abklingen (65).

Ein Verzicht auf die Provokation ist lediglich in Fällen einer bereits beobachteten starken Reaktion (beispielsweise bei einer Anaphylaxie, Luftnot) oder klarer zeitlicher Zuordnung objektiver Symptome (z.B. Angioödem oder Urtikaria) und eine positive IgE-Testung auf KMP vorliegt (5). In allen anderen Fällen muss eine Provokation zur Diagnosesicherung erfolgen.

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) entspricht dem Referenzstandard. Da diese jedoch teuer und personalaufwändig durchzuführen ist, genügt in den meisten Fällen eine offene Provokation, vor allem wenn keine Reaktion erwartet wird. Es besteht die Indikation zur DBPCFC, falls die offene Provokation keine eindeutige Reaktion hervorruft oder auch wenn ein mittelgradiges bis schweres Ekzem vorliegt (5).

Laut der Leitlinien zur KMPA der „British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)“ ist es im klinischen Alltag durchaus üblich, die primäre Eliminationsdiät ohne anschließende orale Provokation fortzuführen, sofern die Symptome rückläufig sind (12). Dieses Vorgehen kritisieren die ESPGHAN-Leitlinien aufgrund der dadurch begünstigten falsch positiven Diagnosen, die zu unnötigen diätetischen Restriktionen und (bei Einsatz von verschreibungspflichtigen Formelnahrungen) zu vermeidbaren Kosten im Gesundheitssystem führen (5).

Laut Nowak-Wegrzyn et al. kann bei Patienten mit vermuteter nicht-IgE-bedingter KMPA (genauer bei FPIAP und FPE) oder anderen unspezifischen gastrointestinalen Symptomen wie Obstipation, Bauchschmerzen, Refluxsymptome und Fehlen einer akuten Reaktion in der Anamnese die Wiedereinführung von Milch und Milchprodukten nach vier bis acht Wochen Eliminationsdiät Zuhause stattfinden. Eltern werden aufgefordert jegliche Art von Symptomen in einem Tagebuch zu dokumentieren (29). Im Falle einer positiven Reaktion kann eine DBPC-Belastung die Diagnose erhärten.

1.1.6 Therapie und Reevaluation

Therapeutisches Vorgehen, Einhalten der Diät und Reevaluation

Eine strenge Eliminationsdiät von Milchprodukten (Kuh, Ziege, Schaf) gilt als zuverlässigste Therapie bei diagnostizierter KMPA (5). Der Zeitpunkt der Wiedereinführung von Kuhmilch beruht auf verschiedene Faktoren wie dem Alter des Kindes, der Ausprägung der Symptomatik und dem Befund der spezifischen IgE-Testung (5). Die Elimination von KMP sollte zwar so lange als nötig aber auch so kurz wie möglich andauern, da die eingeschränkte Diät zu Wachstumsstörungen führen kann (5). Säuglinge sollten nach Diagnose einer KMPA mindestens sechs Monate (oder bis zum Alter von neun bis zwölf Monaten) je nach Schweregrad der Symptomatik eine entsprechende extensiv hydrolysierte oder Aminosäure-basierte Spezialnahrung erhalten (5). Im Falle einer ausgeprägten Symptomatik bei IgE-vermittelter KMPA sollte die Gabe von Spezialnahrung hingegen unabhängig vom Alter des Patienten für mindestens 12-18 Monate eingehalten werden, bevor eine Reevaluation erfolgt (5).

Eine Reevaluation sollte mittels oraler Provokation im klinischen Umfeld stattfinden, vergleichbar zur diagnostischen Provokation. Bei positiver Reaktion wird die Diät weitere 6-12 Monate eingehalten, bei ausbleibender Reaktion können Kuhmilchprodukte wieder in den Speiseplan aufgenommen werden (66).

Gebackene Milchprodukte

Stark erhitzte (gebackene) Milchprodukte werden aufgrund des geringeren allergenen Potentials der durch die Hitze veränderten Milchprodukte in der Regel besser toleriert (12, 67). Einer Untersuchung mit Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren, bei denen eine KMPA durch Provokation mit Frischmilch im Vorfeld bestätigt worden war, ergab in drei Vierteln der Fälle eine Toleranz gegenüber diesen stark erhitzten Milchprodukten (68). Es gibt Hinweise dafür, dass eine Toleranz auf gebackene Milchprodukte auf eine schneller eintretende generelle KMP-Toleranz hindeute (69). Die Einführung von stark

erhitzten Milchprodukten sollte unter Supervision eines Kinderallergologen erfolgen, da schwere Reaktionen bei hoch sensibilisierten Kindern vorkommen können.

Andere Therapieverfahren

In schweren Fällen von therapieresistenten Nahrungsmittelallergien kann eine Immuntherapie in Erwägung gezogen werden. Diese erfolgt entweder durch orale, sublinguale oder epikutane Gabe natürlicher oder rekombinanter Allergenextrakten (28). Bei der oralen Toleranzinduktion, die sich als effektivste der drei Methoden herausstellt, nehmen die Patienten in der Erhaltungsphase regelmäßig die zuletzt größte Dosis des Allergens auf, die noch nicht zu einer Reaktion geführt hat. Die Erhaltungstherapie kann anschließend auch Zuhause durchgeführt werden (28). Aufgrund von gelegentlichen anaphylaktischen Reaktionen werden weitere Studien zur Standardisierung des Verfahrens, Bestätigung von Sicherheit und langfristiger Wirksamkeit beziehungsweise Prognose benötigt (70). Da die KMPA im Vergleich z.B. zu einer Erdnussallergie insgesamt eine gute Prognose hat, kommt eine Immuntherapie seltener zum Einsatz.

Neuere Studien zeigen, dass beginnend mit kleinen Mengen von Milch in Backwaren mit definierter Rezeptur und Angabe von Temperatur und Backdauer von einigen Kindern mit IgE positiver KMPA toleriert werden. Wenn „gebackene Milch“ vertragen wird, kann bei diesen Kindern im Verlauf anhand der sogenannten „Milch-Leiter“ schrittweise die Menge an Kuhmilchprotein erhöht werden. Bei Säuglingen bzw. Kindern jünger als drei Jahren kann damit über Monate bzw. Jahre sicher und effektiv Milcheiweiß eingeführt werden. Der Zeitraum einer kompletten Allergenkenz kann damit bei einem Teil der Kinder erheblich gesenkt werden (71, 72).

Eine orale Immuntherapie bei Kuhmilchproteinallergie empfehlen die EAACI Leitlinien erst ab dem Alter von 4-5 Jahren, da zuvor meist schon eine natürliche Toleranzentwicklung stattfindet. (73)

In Kombination mit oraler Toleranzinduktion könnte der monoklonale Antikörper Omalizumab, der sich allgemein gegen Immunglobulin IgE richtet, die Toleranzentwicklung beschleunigen. Auch hier sind weitere Studien zur Langzeitanwendung und Wirksamkeit gefordert (74).

Ein Desensibilisierungsverfahren scheint die Lebensqualität der betroffenen Familien zu bessern und die Angst vor der Allergie zu mindern (37).

Prävention

In Übereinstimmung mit der ESPGHAN-Empfehlung und den Handlungsempfehlungen der DKGJ und anderer Fachgesellschaften sollten bisher vollgestillte Säuglinge Milchprodukte in Form eines Milchbreis oder kleiner Volumina von Naturjoghurt frühestens mit Beginn des 5. Lebensmonates und spätestens mit Beginn des 7. Lebensmonates erhalten (75). Die transiente Fütterung von Formelnahrung in Geburtskliniken an Säuglinge, deren Mütter Stillwunsch haben, muss strikt gemieden werden, um sogenannte Boosterreaktionen auf Milcheiweiß nach einer Periode von ausschließlichem Stillen zu vermeiden (76).

Laut der World Allergy Association könnte ein die Einnahme von Probiotika bei Schwangeren und stillenden Müttern mit familiärem Risiko für atopische Erkrankungen ein möglicher Präventionsansatz sein. Die Datenlage ist bislang allerdings widersprüchlich und es bedarf weiterer Studien, um den Einsatz von Probiotika zu rechtfertigen (77). Auch wenn das Darmmikrobiom eine Rolle bei der Toleranzentwicklung spielt, muss eine kontrollierte Intervention einen positiven klinischen Effekt nachweisen (78).

1.2 ESPGHAN-Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der KMPA

1.2.1 Anlass der ESPGHAN-Leitlinien

“Diagnostic Approach and Management of Cow’s Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines” ist ein medizinisches Positionspapier, das bereits 2012 veröffentlicht wurde und als klarer Wegweiser für Diagnostik, Management und Therapie der KMPA dienen soll (5).

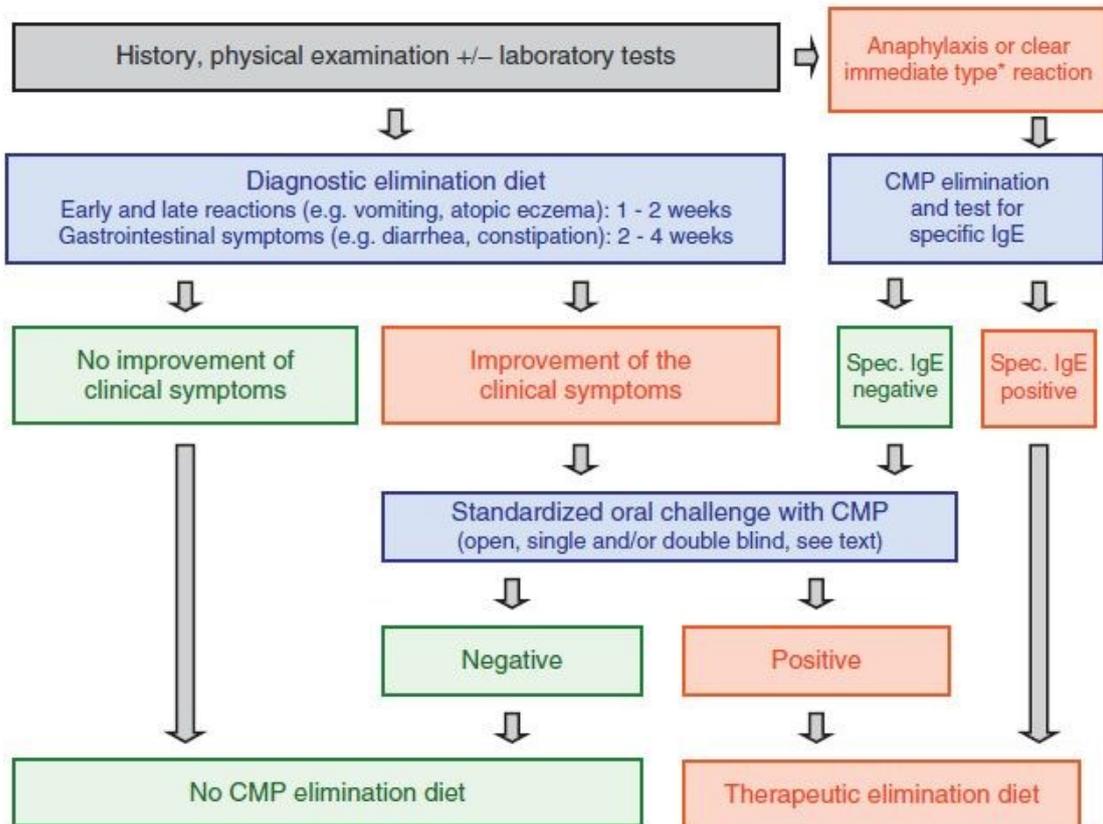
Anlass für diese Leitlinien waren mehrere internationale Veröffentlichungen zur Diagnose und Therapie der KMPA, die sich zum Teil nur auf IgE-vermittelte Reaktionen bezogen und die nicht-IgE-vermittelte Form der KMPA außer Acht ließen (18, 46).

Bereits 2009 wurde ein Positionspapier veröffentlicht, welches ebenfalls mittels eines Algorithmus diagnostische und therapeutische Handlungsempfehlungen bei Säuglingen mit V.a. KMPA aussprach und unter anderem eine Grundlage für die ESPGHAN-Leitlinien darstellte (79).

Der Algorithmus in Form eines Fließschemas stellt das Herzstück der Leitlinie dar, (siehe **Abb. 1**) und soll das diagnostische Procedere bei Kindern mit Verdacht einer KMPA vereinfachen und das Risiko für sowohl Über- als auch Unterdiagnosen vermindern.

1.2.2 Algorithmus

Abbildung 1: ESPGHAN-Algorithmus zu Diagnose und Management der KMPA, aus Koletzko et al. (5)



1.3 Entwicklung des CoMiSS-Fragebogens

Der „Cow’s Milk related Symptom Score“ (CoMiSS) ist ein Fragebogen zur Einschätzung des Vorliegens einer KMPA und Einschätzung der Symptombesserung unter Eliminationsdiät (80). Er wurde auf der Grundlage des bereits existierenden „Symptoms-based score“ (SBS) mit dem Ziel entwickelt (81), Ärzte für das Krankheitsbild der KMPA zu sensibilisieren, eine Hilfestellung für die Diagnose der KMPA zu geben und falsch positive sowie falsch negative Diagnosen zu reduzieren. Das Vorliegen und die Ausprägung verschiedener klinischer Symptome (Weinen/Quengeln, Symptome der Haut, des Gastrointestinaltraktes und der Atemwege) werden nach einem Punktesystem bewertet. Insgesamt können 33 Punkte erreicht werden, eine willkürlich gesetzte Grenze bei 12 oder mehr Punkten solle mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine KMPA hindeuten. Beispielsweise ist ein Score von 12 Punkten gleichbedeutend mit dem Vorliegen zweier schwergradiger Symptome, eine Punktzahl über 12 steht für mindestens drei Symptome und die Beteiligung zweier Organsysteme (80).

Die Autoren des CoMiSS betonen jedoch, dass der Score nicht mit einer Diagnose gleichzusetzen ist und er weiterhin durch mehrere prospektiven Studien überprüft werden sollte (80).

Patienten mit akuter und eindeutig zeitlich als Sofortreaktion zuordbarer oder anaphylaktischer Reaktion auf KMP erreichen mit dem CoMiSS oft nicht die Punktzahl für einen hochgradigen Verdacht, d.h. für diese Kinder ist der CoMiSS nicht sensitiv (80, 82). Für die Verwendung des CoMiSS wird kein konkretes Alter angegeben, jedoch ist die Symptomatik insbesondere auf Säuglinge und Kleinkinder zugeschnitten (80).

Auf die nach Publikation durchgeführten Validierungsstudien und das Update bzw. die Überarbeitung des CoMiSS-Fragebogens von 2022 wird in der Diskussion im Abschnitt 5.3 eingegangen.

2 Studienziel und Fragestellungen

2.1 Studienziel

Ziel der Arbeit war es, das Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf KMPA am Dr. von Haunerschen Kinderspital zu erfassen, auf das leitliniengerechte Vorgehen zu prüfen und mögliche Fehlentscheidungen im diagnostischen Prozess zu erkennen, um Diagnostik und Therapie zu optimieren. Des Weiteren war es beabsichtigt, die Prävalenz der gesicherten KMPA-Diagnosen im Verhältnis zu den initialen Verdachtsfällen zu erheben, sowie eine Validierung des CoMiSS durchzuführen.

2.2 Fragestellungen

In Anlehnung an das Studienziel ergaben sich folgende fünf Fragestellungen:

2.2.1 Vorgehen nach ESPGHAN-Leitlinien

Fragestellung 1:

Erfolgt die Abklärung und Behandlung von Patienten mit Verdacht auf KMPA am Dr. von Haunerschen Kinderspital gemäß den ESPGHAN-Handlungsempfehlungen?

Fragestellung 2:

Wie lange wird die Eliminationsdiät bei den jeweiligen Patientengruppen eingehalten?

Wird die Diät bei Ausschluss der Diagnose abgebrochen?

Wird die Eliminationsdiät weitergeführt, wenn die Diagnose noch unklar ist?

2.2.2 Prävalenz der KMPA-Diagnosen im Verlauf

Bei Verdacht auf KMPA ist in vielen Fällen zunächst der Versuch einer Eliminationsdiät nötig, um bei akuten Symptomen diese zum Abklingen zu bringen und bei chronischen Beschwerden eine Besserung zu sehen, um so den Verdacht auf die Diagnose zu

erhärten oder im Falle einer ausbleibenden Besserung der Symptome eine KMPA als Ursache auszuschließen (siehe auch 1. 2).

Fragestellung 3:

Bei wie vielen Kindern mit Verdacht auf KMPA wird die Diagnose im Verlauf bestätigt, ausgeschlossen oder bleibt unklar?

Fragestellung 4:

Ist die zu Beginn erfasste klinische Ausprägung prädiktiv für den Verlauf einer KMPA?

2.2.3 CoMiSS-Validierung

Fragestellung 5:

Gibt es eine ausreichende Übereinstimmung zwischen dem CoMiSS und der in unserer Kohorte ermittelten Prävalenz klinisch diagnostizierter KMPA-Fälle?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Allgemeiner Studienaufbau und Identifizierung potentieller Studienteilnehmer

Es wurde eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, die mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie (KMPA) von Februar 2016 bis Januar 2017 im Dr. von Haunerschen Kinderspital (Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München) vorgestellt oder betreut wurden.

Auf allen Stationen und Ambulanzen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals wurden im genannten Zeitraum alle Patienten identifiziert, bei denen aufgrund der klinischen Symptomatik ein Verdacht auf eine KMPA bestand (s. Tabelle 1). Um eine vollständige Erfassung dieser zu gewährleisten, wurden wöchentliche Abfragen auf allen Stationen und Ambulanzen bei den zuständigen Ärzten, Ernährungsfachkräften sowie dem Pflegepersonal durchgeführt. Parallel dazu wurde das elektronische Patientenverwaltungssystem zur Suche nach geeigneten Patienten genutzt.

Alle Patienten, die nicht ausschließlich mit Formelnahrung ernährt wurden, erhielten zu Studienbeginn eine professionelle und ausführliche Ernährungsberatung zur Elimination von KMP (bezüglich Beikost, regulärer Ernährung oder Eliminationsdiät stillender Mütter). Die Grundlage dieser Studie bildet das ESPGHAN-Positionspapier (s. 1.2.1), an dem sich die Studie für die Hauptaussagen zu Diagnose und Management orientiert.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten mit initialem Verdacht auf KMPA wurden eingeladen an der Studie teilzunehmen. Patienten wurden rekrutiert, wenn sie alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf KMPA • Alter von 0 bis 18 Jahren • Ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache • Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten sowie gegebenenfalls der Patienten (ab 6 Jahren) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesicherte Diagnose einer Kuhmilchproteinallergie • Eine bereits vor Studieneinschluss begonnene kuhmilchweißfreie Diät für mehr als 8 Wochen

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte persönlich oder telefonisch mittels drei strukturierter Fragebögen: Baseline-Fragebogen, Follow-up Fragebogen 1, Follow-up Fragebogen 2 (siehe **Annex, 11.1**).

Diese wurden auf Grundlage von Fragebögen der „GINI-Studie“ (German Infant Nutritional Intervention Study, Helmholtz Zentrum, Neuherberg) (83) und auf Grundlage von Fragebögen der „Asthmastudie CLARA“ (Dr. von Haunersches Kinderspital, München) (84) entwickelt.

Die Dauer der Erhebung betrug circa 15 Minuten pro Fragebogen.

Abgesehen von den klinisch notwendigen Untersuchungen wurden im Rahmen dieser Studie keine weiteren Blutentnahmen oder Untersuchungen durchgeführt.

3.2.1 Baseline-Fragebogen

Der Baseline-Fragebogen umfasste zwei Teile. Der erste Teil wurde von den Eltern beantwortet (Eltern-Fragebogen), der zweite Teil umfasste die ärztliche Anamnese. Die Informationen der ärztlichen Anamnese wurden aus dem direkten Patientengespräch oder aus Patientenakten entnommen. Die Allergien des Kindes und allergische Vorerkrankungen wurden sowohl im Eltern-Fragebogen als auch in der ärztlichen Anamnese abgefragt, um den Informationsgewinn sicherzustellen. Erkrankungen des atopischen

Formenkreises des Kindes wurden erfasst, wenn diese so im Arztbefund dokumentiert waren.

Der **Eltern-Fragebogen** erfasste folgende Punkte:

- Allgemeine Patientendaten (Geburtsdatum, Geschlecht)
- Aktuelles Gewicht und Größe des Kindes
- Bereits bekannte Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und Allergien sowie chronische Erkrankungen des Kindes
- Familienanamnese zum Auftreten von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und Allergien
- Ernährung des Kindes in den ersten Lebensmonaten (Stillen, Teilstillen, Säuglingsnahrungen)
- Bereits erfolgte oder aktuell durchgeführte Auslassdiäten anderer Nahrungsmittel
- Angaben zu früherem und aktuellem Verzehr von Kuhmilchprodukten sowie Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis

Die **ärztliche Anamnese** beinhaltete folgende Punkte:

- Erhebung von Symptomen:
 - unspezifische Symptome (vermehrtes Weinen/Schreien, vermehrte Müdigkeit, vermehrte Unruhe)
 - gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Durchfall, Obstipation, blutiger Stuhlgang, Dysphagie, Bauchschmerzen)
 - dermatologische Symptome (atopisches Ekzem, Urtikaria, Angioödem)
 - atemwegsbezogene Symptome (Asthma bronchiale/obstruktive Bronchitis)
 - anaphylaktische Reaktionen

Für jedes berichtete Symptom wurde die Ausprägung (von gering bis sehr stark) berichtet. Das Symptom „Reflux“ war definiert als leichtes Erbrechen oder Dysphagie,

oder der Kombination dieser zwei Symptome, gemeinsam mit eindeutiger Benennung in der ärztlichen Anamnese.

- Dokumentation der früheren und aktuellen Ernährung des Kindes
- Dokumentation der durchgeführten Allergie-Diagnostik (spezifisches IgE/Radio-Allergo-Sorbent-Test, Skin Prick Test, Patch-Test, Gesamt-IgE) und Befunde
- Allgemeine Laborparameter (Leukozyten, neutrophile und eosinophile Granulozyten, Thrombozyten, Albumin, Gesamteiweiß, Hämoglobin, Serum-Ferritin, Transferrinsättigung)

3.2.2 Verlaufsfragebogen / Follow-up Fragebogen 1

Der Follow-up Fragebogen 1 wurde zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung des Kindes erhoben, die in etwa 8-12 Wochen nach dem Baseline-Fragebogen stattfinden sollte. Falls keine Wiedervorstellung in unserem Hause erfolgte, wurden die Eltern ebenfalls nach 8 - 12 Wochen für Studienzwecke telefonisch kontaktiert - unabhängig von dem klinischen Procedere.

Der **Follow-up Fragebogen 1** beinhaltete folgende Parameter:

- Aktuelles Gewicht und Größe des Kindes
- Eine potentielle Verbesserung/Verschlechterung der einzelnen Symptome im Verlauf der Eliminationsdiät.

Um die Vergleichbarkeit der Abfrage zu gewährleisten wurde dieselbe Abfrage-technik (mit Angabe der Ausprägung) wie im Baseline-Fragebogen gewählt. Eine Verbesserung / Verschlechterung wurde anhand der von den Eltern gewählten Abstufung ermittelt im Vergleich zum Baseline-Fragebogen.

- Dokumentation der konsequenten Durchführung der Eliminationsdiät bis zur Wiedervorstellung. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs wurde der Grund dafür erfragt.
- Das Stattfinden einer Provokation mit Kuhmilch sowie gegebenenfalls weitere Diagnostik

- Die ärztliche Einschätzung zur Diagnose Kuhmilchproteinallergie, die in drei Gruppen klassifiziert wurde: gesicherte KMPA, ausgeschlossene KMPA oder unklare KMPA.

Auch die Einschätzung der Eltern hinsichtlich einer gesicherten Diagnose der Kuhmilcheiweißallergie wurde im Follow-up-Fragebogen festgehalten.

- Das weitere geplante Vorgehen bezüglich einer Weiterführung oder eines Abbruchs der Eliminationsdiät

Einteilung der Patienten in Gruppen anhand empfohlener Eliminationsdiät-Dauer

Entsprechend der ESPGHAN-Leitlinien wurden die Teilnehmer anhand der Dauer der diagnostischen Eliminationsdiät in drei Gruppen eingeteilt:

- **Gruppe A:** Bei einer akuten und/oder anaphylaktischen Reaktion auf Kuhmilchprotein wurde die KMPA entweder durch einen positiven SPT und/oder RAST bestätigt, andernfalls durch eine drei- bis fünftägige Eliminationsdiät.
- **Gruppe B:** Bei frühen (innerhalb von 2 Stunden nach Ingestion) oder späten Reaktionen auf Kuhmilchprotein wie Erbrechen, blutigem Stuhl oder Ekzem wurde eine Eliminationsdiät von ein bis zwei Wochen Dauer verordnet.
- **Gruppe C:** Bei sonstiger gastrointestinaler Symptomatik wurde eine Eliminationsdiät von zwei bis vier Wochen angeraten.

3.2.3 Follow-up Fragebogen 2

Der Follow-up Fragebogen 2 wurde ausschließlich bei Patienten/Kindern erhoben, bei denen im Follow-up Fragebogen 1 die ärztliche Diagnose „keine KMPA“ oder „unklarer KMPA-Status“ gestellt wurde. Die Erhebung erfolgte in etwa 12 Monate nach dem initialen Studieneinschluss mit den Eltern, es gab keine ärztliche Anamnese.

Bei den Kindern, die laut ärztlicher Diagnose mit unklarem KMPA-Status eingestuft worden waren, wurde erhoben ob sie weiterhin konsequent auf kuhmilchfreier Diät waren oder wann und aus welchem Grund die kuhmilchfreie Diät abgebrochen worden war.

Bei den Patienten mit Ausschluss einer Kuhmilcheiweißallergie wurde dokumentiert,

- ob seit dem Follow-up Fragebogen 1 wieder Kuhmilch in ihre Ernährung eingeführt worden war
und, falls ja –
- ob diese Maßnahme erneut zu einer vorübergehenden oder anhaltenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes geführt hatte.

Abschließend und zusammenfassend wurden beide Untergruppen befragt, wie sich der Allgemeinzustand des Kindes im Vergleich zum Allgemeinzustand vor Beginn der Eliminationsdiät entwickelt habe (von leichter/deutlicher Besserung zu leichter/deutlicher Verschlechterung).

3.2.4 Verwendete Messungen und Tests

Die Messung der Körperlänge erfolgte bei Säuglingen im Liegen mit einem kalibrierten Messbrett (Seca Infantometer 416, Hamburg, Germany). Die Körperlänge wurde bei älteren Kindern mit dem Stadiometer gemessen (Ulmer Stadiometer, Professor E. Heinze, Germany). Im Weiteren wird die Körperlänge/-höhe zusammenfassend als Körperlänge bezeichnet. Das Körpergewicht wurde bei Säuglingen mit einer kalibrierten Säuglingswaage gemessen (Seca Säuglingswaage 336, Hamburg, Germany). Bei älteren Kindern wurde das Körpergewicht mit einer regulären Personenwaage gemessen (Seca 753 E; Vogel and Hanke, Hamburg, Germany). Auf der Basis der gemessenen Körperlänge und des gemessenen Körpergewichts wurden die Perzentilen nach der KiGGS- Skala errechnet (85). Der BMI ließ sich mit der KIGGS-Skala nur für 45 Patienten berechnen (ab dem Alter von 4 Monaten).

Die allgemeinen Laborparameter wurden im Labor des Klinikums der Universität München gemessen und mithilfe strenger Kontrollen geprüft.

3.3 CoMiSS-Fragebogen

Der CoMiSS-Score (80) ist ein einseitiger Fragebogen, der von behandelnden Ärzten bei Patienten mit Verdacht auf eine KMPA ausgefüllt wird (siehe **Annex, 11.2**). Der Score vergibt je nach Symptomausprägung 0-6 Punkte für die fünf Symptomklassen Weinen, Erbrechen/Spucken, Stuhlgangbeschaffenheit, Ekzem und Urtikaria. Für die Symptomklasse Atemwegsbeschwerden werden 0-3 Punkte vergeben. So können zwischen 0 bis 33 Punkte erreicht werden. Abschließend werden alle erzielten Punkte zusammengezählt. Bei einer Punktzahl größer/gleich zwölf Punkten besteht laut dem Fragebogen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass das Kind an einer KMPA erkrankt sein könnte. Bei einer Punktzahl kleiner zwölf Punkten sei eine KMPA unwahrscheinlich.

Die Autoren des CoMiSS weisen darauf hin, dass eine KMPA nur durch eine Eliminationsdiät mit folgender Provokation diagnostiziert werden kann. Zur Vergleichbarkeit der Einschätzung einer potentiellen KMPA des CoMiSS-Scores zu der ärztlichen Diagnose der Studienpatienten wurden die entsprechenden Symptome in den Studienfragebögen identisch abgefragt. Der CoMiSS-Fragebogen wurde bei allen Studienteilnehmern angewandt.

3.4 Statistische Auswertung

Es handelt sich vorwiegend um eine deskriptive Datenauswertung. Die Daten wurden sowohl mit Kolmogorov-Smirnov-Test als auch Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei sich nicht-normalverteilte Daten ergaben. Somit wurden stets Median, Minimum und Maximum und bei Bedarf die 25%/75%-Quartile berichtet.

Zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes des Perzentilenverlaufs vom Zeitpunkt des Baseline-Fragebogens zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 1 wurde der Wilcoxon-Test verwandt. Mithilfe von Kreuztabellen wurde die Häufigkeit von Einflussfaktoren auf die Prävalenz der Diagnose KMPA untersucht und folglich mittels Chi-Quadrat-Test/ exaktem Fischer-Test Unterschiede zwischen Patientengruppen geprüft in Bezug auf die ärztliche Diagnose (bei kategorialen Variablen). Bei den stetigen, nicht normalverteilten Variablen Alter und der Anthropometrie in Perzentilen wurden die Unterschiede in Bezug auf die ärztliche Diagnose mittels dem Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Auf eine logistische Regression zur Identifikation möglicher Prädiktoren einer KMPA wurde aufgrund der kleinen Fallzahl von Patienten mit gesicherter KMPA verzichtet. Das Signifikanzniveau betrug bei allen statistischen Tests $\alpha < 0,05$. Die Dateneingabe erfolgte mit Microsoft Excel und die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 25 + 26 für Microsoft Windows (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

3.5 Zustimmung der Ethikkommission und Datenschutz

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München anhand des vorliegenden Studienprotokolls geprüft und positiv bewertet (siehe **Annex , 11.3**). Good Clinical Practice (GCP), die Declaration of Helsinki sowie das bayerische Datenschutzgesetz wurden eingehalten.

Alle Teilnehmer und/oder deren Erziehungsberechtigte haben die Patienten- bzw. Elterninformation gelesen und schriftlich in die Teilnahme eingewilligt und die Datenschutzbestimmung akzeptiert. Kinder und Jugendlichen wurde eine altersgemäße Aufklärungsinformation vorgelegt (getrennte Information für Kinder unter 12 und über 12 Jahren alt).

Eine Verschlüsselung der Patientendaten fand durch Pseudonymisierung statt. Jedem Studienpatienten wurde eine dreistellige Nummer zugeteilt. Die Liste mit den Verschlüsselungscodes wurde auf einem separaten Computer verwaltet. Zugriff auf die Codierungsliste hatten nur die promovierende Studentin (AIO bzw. AIT), die Studienleiterin (SK) und ihre Vertreterin (KW).

4 Ergebnisse

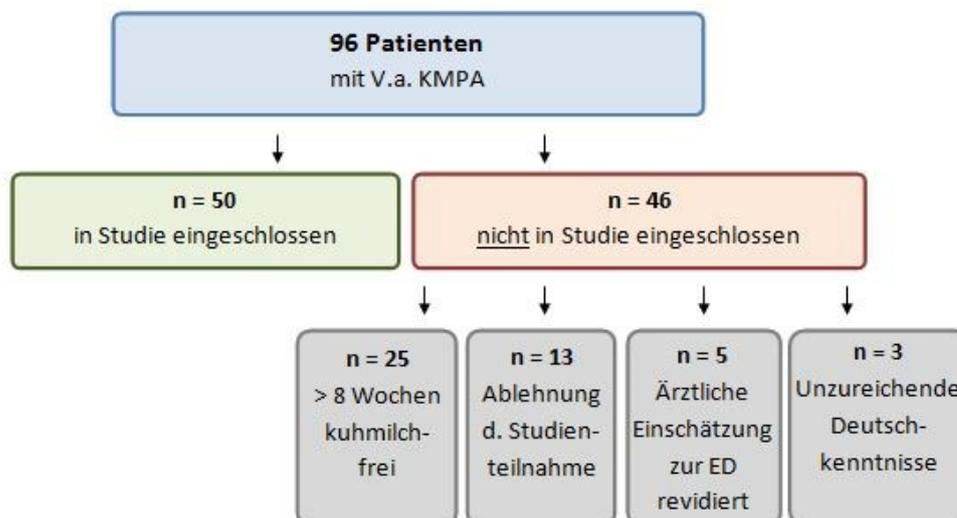
4.1 Allgemeine Beschreibung der Studienpopulation

4.1.1 Baseline-Fragebogen

Patientenkollektiv

Es qualifizierten sich 96 Patienten mit Anfangsverdacht einer Kuhmilcheiweißallergie. In 46 Fällen war der Studieneinschluss nicht möglich (siehe **Abb. 2**). Hauptgrund war eine bereits seit mehr als 8 Wochen durchgeführte kuhmilchfreie Diät, gefolgt von der Ablehnung der Studienteilnahme seitens der Eltern. Demzufolge wurden 50 Patienten (52% aller Patienten mit Verdacht auf Kuhmilcheiweißallergie) in die Studie eingeschlossen und in die Auswertung einbezogen.

Abbildung 2: Flowchart Kohorte, n=96



*ED: Eliminationsdiät

Geschlecht und Alter der ausgeschlossenen Patienten

Zwischen rekrutierten und nicht rekrutierten Patienten gab es keine Unterschiede in Alter und Geschlecht (siehe **Anhang 14.1**).

Geschlecht und Alter der Studienteilnehmer

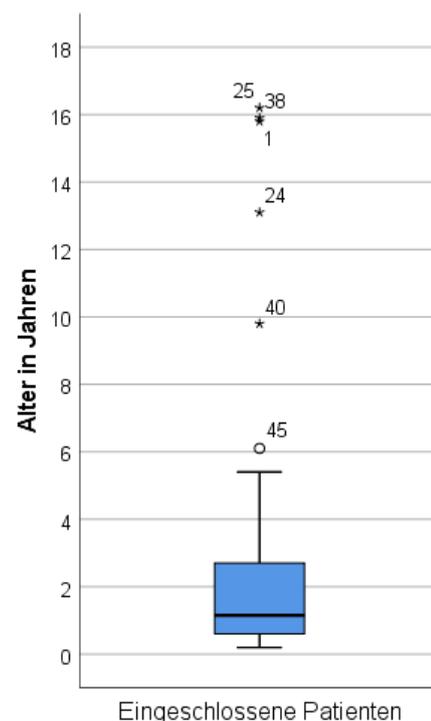
Der Anteil männlicher Studienteilnehmer betrug 54%. Der Altersmedian der Patienten lag bei 1,15 Jahren (Minimum 1,9 Monate / 0,16 Jahre, Maximum 16,2 Jahre). Das 25%-Perzentil lag bei 0,60 Jahren und das 75%-Perzentil lag bei 2,83 Jahren. Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer war jünger als sechs Jahre alt, insgesamt fast die Hälfte aller Studienteilnehmer war bis zu einem Jahr alt (siehe **Tab. 3 und Abb. 3**)

Bei Symptombeginn waren zwei Patienten vollgestillt (beide jünger als 6 Monate) und 8 Patienten waren teilgestillt (davon zwei jünger als 6 Monate, vier zwischen 6-12 Monate alt und zwei zwischen 1-2 Jahren alt).

Tabelle 3: Übersicht über die Altersklassen der Studienteilnehmer, n=50

Altersklassen	n (%)
0-6 Monate	11 (22%)
6-12 Monate	12 (24%)
1-2 Jahre	10 (20%)
2-6 Jahre	11 (22%)
6-18 Jahre	6 (12%)

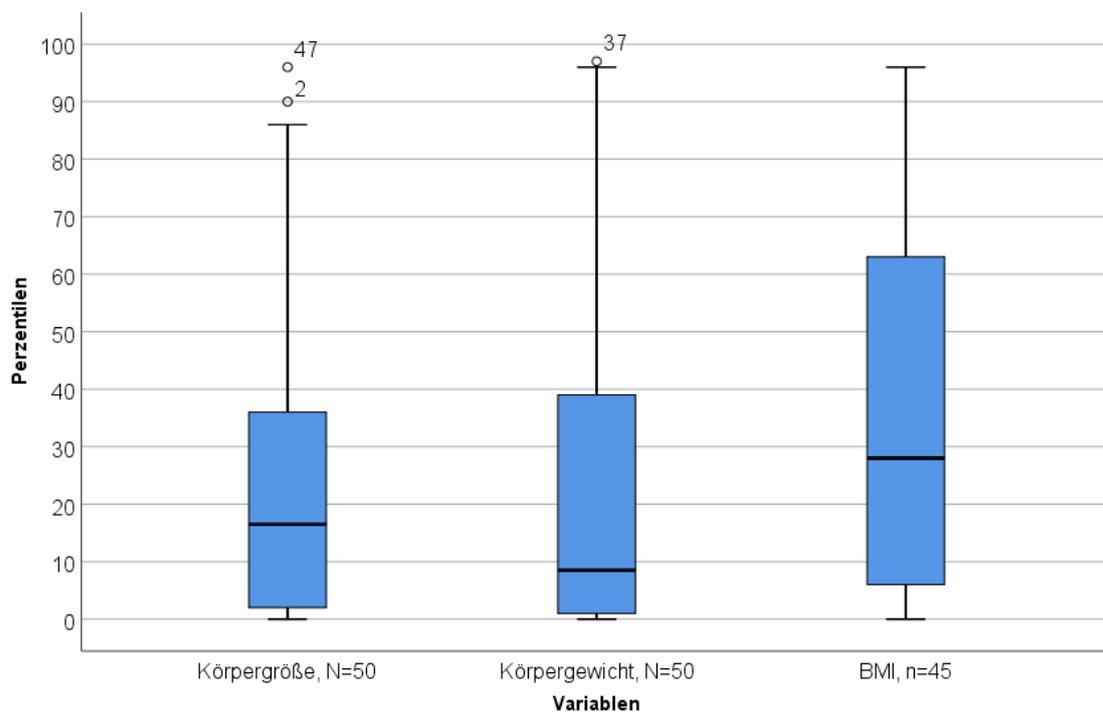
Abbildung 3: Altersklassen, n=50



Anthropometrie (Körperlänge, Körpergewicht, BMI und Geburtsgewicht)

Das Geburtsgewicht der Patienten betrug im Median 3310g (Minimum 800g, Maximum 4970g). Das 25%-Perzentil lag bei 2860g und das 75%-Perzentil lag bei 3561g.

Abbildung 4: Vergleich von Körperlänge, Körpergewicht und BMI in Perzentilen für Jungen bzw. Mädchen zum Zeitpunkt des Baseline-Fragebogen. BMI-Perzentilen-Bestimmung mit der KIGGS-Skala erst ab dem vierten Lebensmonat möglich (s. S. 24)



Der Median der Körperlänge und des Körpergewichts liegen unterhalb der 20. Perzentile, der Median des BMI unterhalb der 30. Perzentile. Zudem lässt sich eine große Spannweite der Werte erkennen. (siehe **Abb. 4**)

Symptomatik

Eine Übersicht aller in der ärztlichen Anamnese erhobenen Symptome ist in **Tabelle 4** zusammengefasst. Der Großteil aller Patienten berichtete über gastrointestinale Symptomatik, vor allem über Bauchmerzen und Erbrechen. Ein Drittel der Patienten

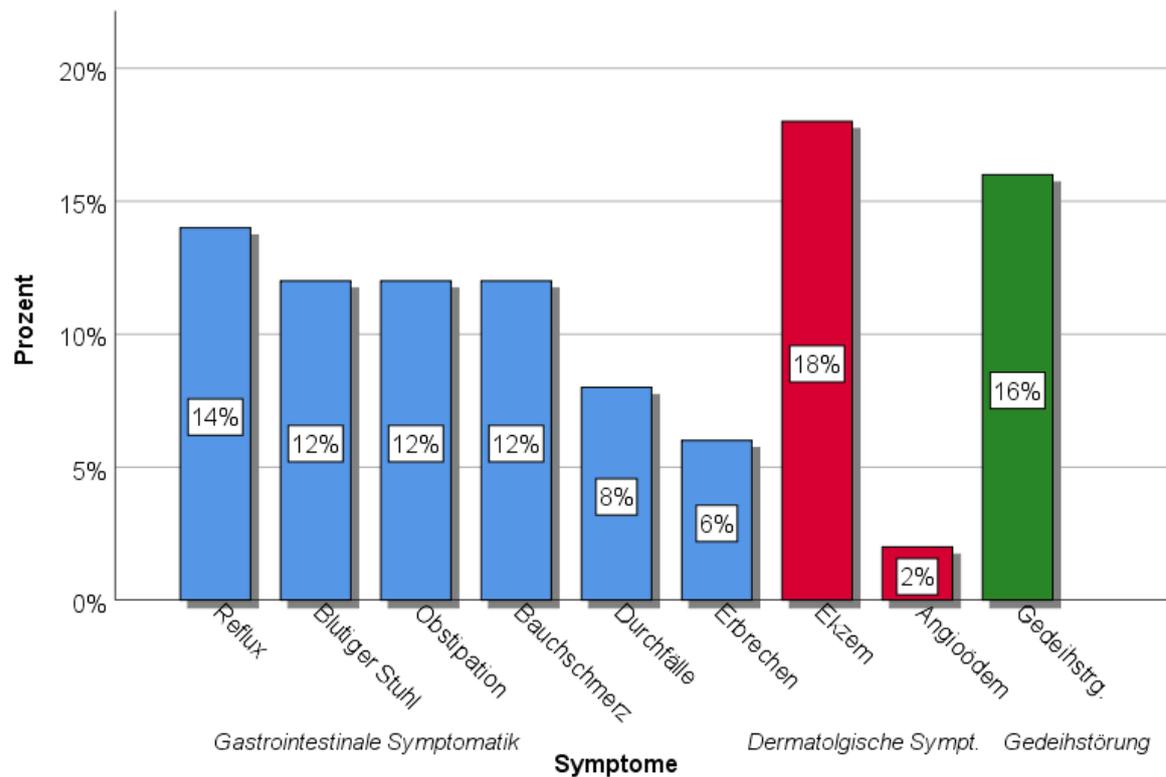
präsentierte sich mit allergischer Hautsymptomatik, hier allen voran mit Ekzem, zudem wiesen einige Kinder Urtikaria auf und wenige litten unter einem Angioödem. Nochmals fast ein Drittel aller Patienten wurden auffällig mit einer Gedeihstörung. Alle diese Symptome wurden so in der ärztlichen Anamnese erhoben.

Tabelle 4: Übersicht über Symptomatik aller Patienten in Summe, n=50

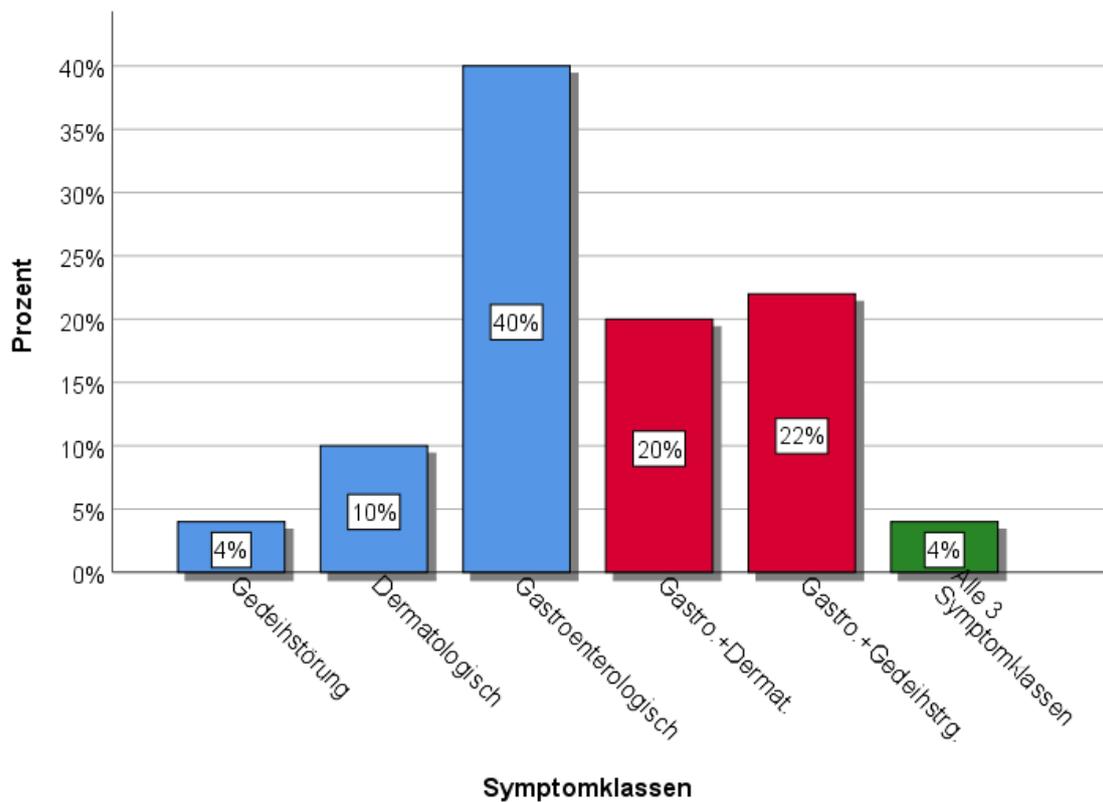
Symptomklasse	Symptom	n (%) insg.	Gesamt in Symptomklasse	n (%) Leitsymptom
Gastrointestinale Symptomatik	Bauchschmerz	31 (62%)	43 (86%)	6 (12%)
	Erbrechen	19 (38%)		3 (6%)
	Dysphagie	14 (28%)		-
	Durchfall	14 (28%)		4 (8%)
	Reflux	9 (18%)		7 (14%)
	Blutiger Stuhl	8 (16%)		6 (12%)
	Obstipation	7 (14%)		6 (12%)
Dermatologische/ allergologische Symptomatik	Ekzem	14 (28%)	17 (34%)	9 (18%)
	Urtikaria	10 (20%)		-
	Angioödem	4 (8%)		1 (2%)
Gedeihstörung		15 (30%)	15 (30%)	8(16%)
Asthma/obstruktive Bronchitis		2 (4%)	2 (4%)	-
Vermehrtes Weinen		24 (48%)	24 (84%)	-

Bei jedem Patienten wurde das Leitsymptom dargestellt, das der ausgeprägtesten Manifestation entsprach (siehe **Abb. 5**). Ebenfalls war es das Symptom, das am ehesten für den Verdacht einer KMPA verantwortlich war. In etwa zwei Drittel der Fälle handelte es sich um gastrointestinale, in 20% um dermatologische/allergologische Symptome und in 16% um Gedeihstörung. Die Symptomklassen Asthma/obstruktive Bronchitis und vermehrtes Weinen stellten sich in dieser Kohorte nicht als Leitsymptom heraus.

Abbildung 5: Darstellung des Leitsymptoms pro Patient mit Einteilung in Symptomklassen, n=50



Fast die Hälfte aller Patienten berichtete Beschwerden aus mehreren Symptomklassen (gastrointestinal, dermatologisch/allergologisch, Gedeihstörung), wobei die meisten dieser Patienten von zwei Symptomklassen betroffen waren (**Abb. 6**). Von den restlichen Patienten, mit Beschwerden aus einer einzigen Symptomklasse, zeigten die meisten ausschließlich gastrointestinale Beschwerden, nur vereinzelt handelte es sich um dermatologische/allergologische Symptome und zwei Patienten fielen lediglich durch eine Gedeihstörung auf.

Abbildung 6: Zuordnung der beschriebenen Symptome in Symptomklassen, n=50

Kuhmilchfreie Nahrung

Aufgrund des ärztlichen Verdachts einer Kuhmilcheiweißallergie wurden (gemäß der zugrundeliegenden Einschlusskriterien) alle Patienten auf eine kuhmilchfreie Ernährung umgestellt. Gemäß den Ausschlusskriterien hatte keiner der Patienten jemals zuvor eine Eliminationsdiät eingehalten. Lediglich drei Kinder waren zu einem früheren Zeitpunkt vorübergehend mit Ziegenmilch ernährt worden.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die verschiedenen kuhmilchfreien Ernährungsformen der Patienten bezogen auf die Altersklassen.

Tabelle 5: Übersicht über die verschiedenen Milchersatznahrungen, n=50

Ersatznahrung	0-1 Jahre n	1-2 Jahre n	2-6 Jahre n	6-18 Jahre n	Gesamt n (%)
Pflanzenbasierte Ersatzgetränke (Soja-/Reis-/Hafer-/Mandelmilch)	4	7	8	4	23 (46%)
Formelnahrung auf Aminosäurebasis (AAF) Bsp.: Neocate	14	2	3	2	21 (42%)
Extensive Hydrolysatnahrung (eHF) Bsp.: Althéra, Nutramigen LGG	4	1	0	0	5 (10%)
Muttermilch bei kuhmilchfreier Ernährung der Mutter	1	0	0	0	1 (2%)

Am häufigsten kamen pflanzenbasierte Ersatzgetränke zum Einsatz, z.T. auch bei Säuglingen (zwischen 6 Monate bis 1 Jahr alt). Im Säuglingsalter kamen allerdings überwiegend Formelnahrungen auf Aminosäurebasis zum Einsatz, bei Schulkindern dagegen nur in zwei Fällen bei gleichzeitigem Verdacht auf Morbus Crohn und KMPA zur Durchführung einer ausschließlichen Ernährungstherapie.

Nicht-allergische Vorerkrankungen

Bei etwa der Hälfte der Studienpopulation (52%) bestanden bereits Vorerkrankungen, insbesondere gastroenterologischer, kardiologischer und pulmologischer Art (siehe **Tabelle 6**). Bei 8 dieser Patienten wurde mehr als eine Vorerkrankung dokumentiert.

Tabelle 6: Übersicht über Symptomklassen (in Summe) der nicht-allergischen Vorerkrankungen, n=26

Vorerkrankung (Symptomklassen)	n (%)
Gastroenterologisch	11 (22%)
Kardiologisch	9 (18%)
Pulmologisch	4 (8%)
Nephrologisch	3 (6%)
Endokrinologisch	2 (4%)
Hämatologisch	2 (4%)
Andere	5 (10%)

Allergien, Erkrankungen des atopischen Formenkreises und Familienanamnese zu Allergien und Erkrankungen des atopischen Formenkreises

Bei einem Viertel der Kinder waren bereits andere Nahrungsmittelallergien in der Anamnese angegeben worden, vorwiegend gegen Hühnerei (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Übersicht Anzahl Allergien, n=13

Allergen	n (%)
Hühnerei	7 (14%)
Nüsse	1 (2%)
Fisch + andere	1 (2%)

Insgesamt wiesen 19 Kinder Vorerkrankungen aus dem atopischen Formenkreis auf (Allergische Rhinitis, allergisches Ekzem/Neurodermitis, Asthma). Es waren 15 Patienten von einem allergischen Ekzem betroffen (Neurodermitis), drei Patienten von allergischer Rhinitis und ein Patient von einer Kombination mehrerer Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Bei etwas mehr als die Hälfte der Kinder zeigten sich Allergien in der Familie und bei fast zwei Dritteln der Kinder Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei Familienmitgliedern ersten Grades.

Stationäre/ ambulante Erfassung

Insgesamt wurden 36% der eingeschlossenen Studienteilnehmer während eines stationären Aufenthaltes des Dr. von Haunerschen Kinderspitals erfasst, 64% der Patienten wurden nach einem Besuch einer der Ambulanzen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in die Studie eingeschlossen. Die Stationen umfassten die Station Intern 1, Intern 4, Intern 5, die Säuglingsstation und die Neonatologische Intensivstation. Die Ambulanzen, in denen Patienten für die Studienteilnahme erfasst wurden, waren die gastroenterologische Ambulanz, die Allergie-Ambulanz, die Notfallambulanz, das gastroenterologische SPZ und die onkologische Tagesklinik.

4.1.2 Follow-up Fragebogen 1

Ein Großteil der Kontrolltermine erfolgte in der Klinik, dabei handelte es sich in 22% um eine stationäre und in 42% um eine ambulante Wiedervorstellung. Bei 22% der Patienten erfolgte eine telefonische Verlaufskontrolle. Bei 14% der Patienten erfolgte keine Wiedervorstellung, darunter war lediglich ein Patient mit bereits gesicherter KMPA. In allen anderen Fällen konnte keine abschließende Beurteilung zur Klärung des KMPA-Verdachts gestellt werden. Grund für die nicht erfolgten Wiedervorstellungen war eine fehlende Terminplanung, Absagen der Termine durch die Eltern oder Weiterbetreuung in einem anderen Krankenhaus oder beim niedergelassenen Kinderarzt.

Der Perzentilenverlauf (im Median) von Gewicht, Größe und BMI des Follow-up 1 Fragebogens zeigte eine nicht signifikante geringe Zunahme bei nach wie vor sehr großer Spannweite (siehe **Abb. 7**).

Abbildung 7: Vergleich von Körperlänge, Körpergewicht und BMI in Perzentilen vom Zeitpunkt des Baseline-Fragebogens zum Zeitpunkt des Follow-up 1-Fragebogens (8-12 Wochen nach Baseline), n=50 bzw. für BMI n=45

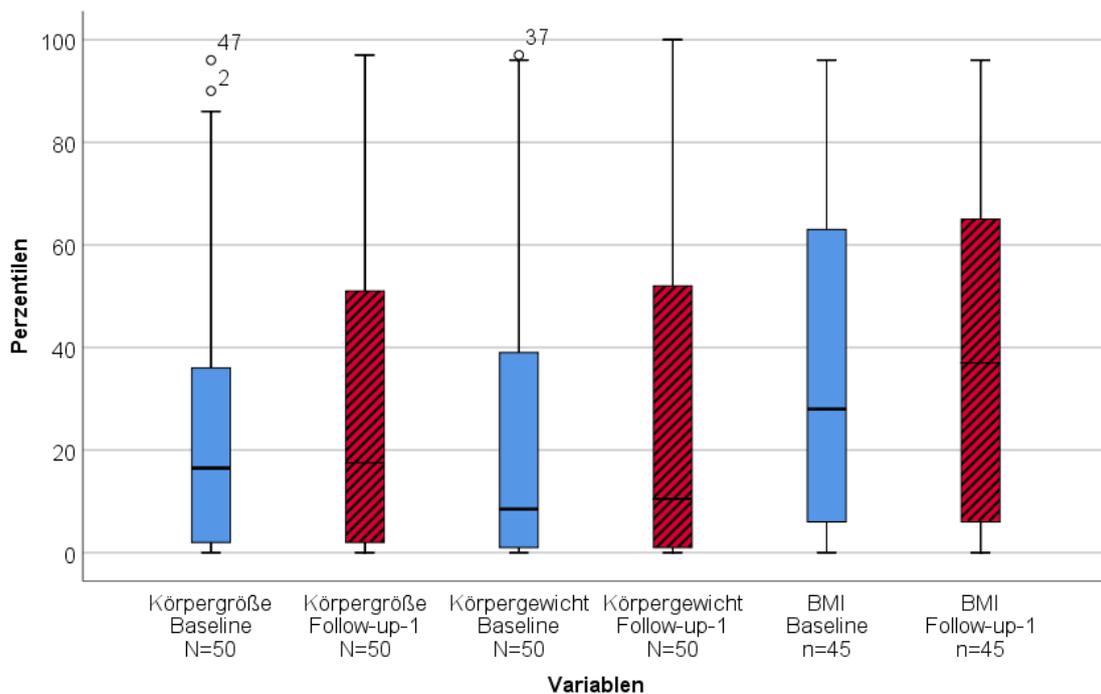
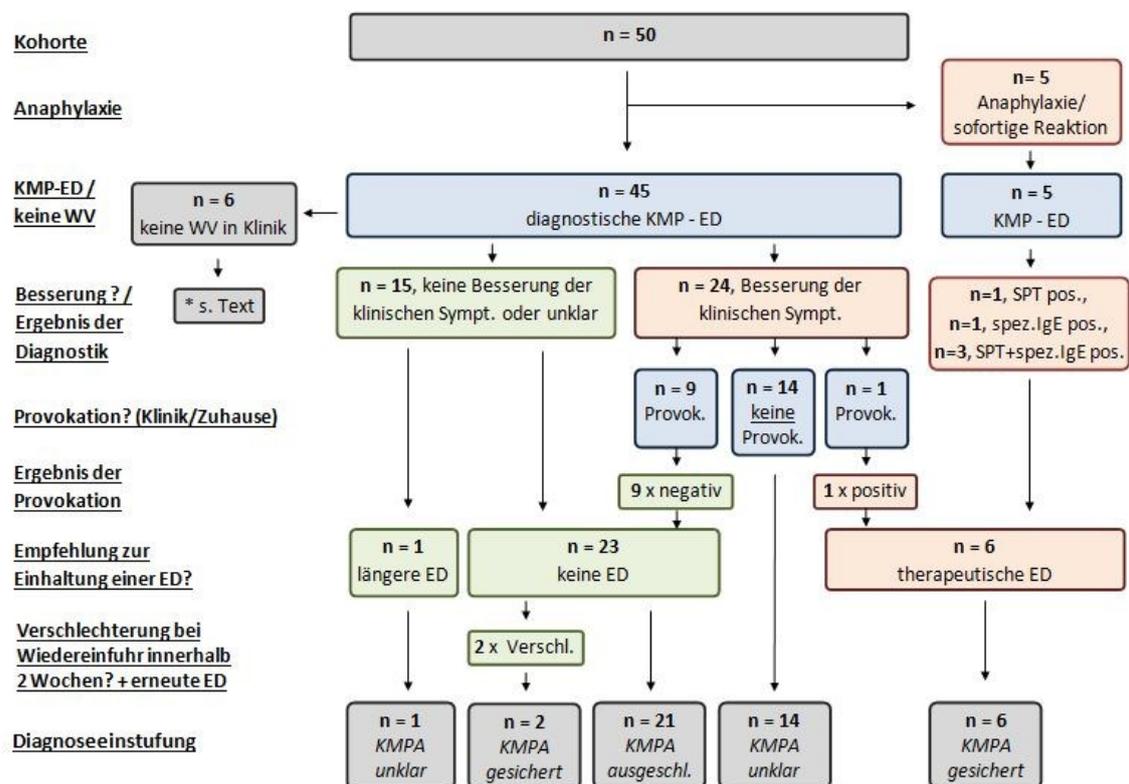


Abbildung 8: Flowchart Follow-up Fragebogen 1 Überblick

Erläuterung der Abkürzungen (von oben nach unten):

KMP-ED = Kuhmilchprotein-Eliminationsdiät, WV = Wiedervorstellung, Sympt.= Symptomatik, SPT = Skin Prick Test, spez. IgE = spezifisches IgE (RAST), Provok. = Provokation, ED =Eliminationsdiät

Bei der klinischen Vorstellung nach erfolgter Eliminationsdiät wurde von ärztlicher Seite die Diagnose KMPA gesichert/ausgeschlossen/unklar gestellt. (siehe 3.2.2).

In **Abbildung 8** kann die Einteilung in die verschiedenen Diagnoseeinstufungen nachvollzogen werden. Die Graphik orientiert sich am Schema der ESPGHAN zur Diagnostik und Management einer Kuhmilchproteinallergie (s. 1.2.2). Die Farbkodierung wurde ebenfalls aus der Vorlage übernommen.

In fünf Fällen war aufgrund der direkten Reaktion auf Kuhmilch sowie positiver Blut-/Hauttestung (Skin Prick Test positiv bzw. spezifisches IgE positiv) die KMPA gesichert und darauf folgend wurde eine strenge therapeutische Eliminationsdiät eingehalten. Bei den restlichen 45 Patienten fand die vorgesehene diagnostische Eliminationsdiät statt. Bei sechs dieser 45 Patienten fand keine Wiedervorstellung in unserer Klinik statt,

sodass sie im weiteren Verlauf des Diagrammes nicht weiter berücksichtigt wurden. Weitere Details sind im nächsten Abschnitt (sowie **4.2.4**) beschrieben.

Die übrigen 39 Patienten, die eine Eliminationsdiät und eine Wiedervorstellung in unserer Klinik erhielten, gliederten sich wiederum in zwei weitere Gruppen auf:

24 Patienten zeigten nach Eliminationsdiät eine Besserung der klinischen Symptome, davon erfolgte bei 10 eine Provokation mit Kuhmilch, entweder unter ärztlicher Aufsicht in der Tagesklinik oder bei leichter und unspezifischer Symptomatik eine geplante Wiedereinführung Zuhause. Bei den sechs Patienten, bei denen eine Provokation in der Klinik stattgefunden hatte, traten während der Provokation und in der 2-stündigen Nachbeobachtung keine Symptome auf. Sie wurden mit der Empfehlung nach Hause geschickt, Kuhmilch wieder regelmäßig in die Kost einzuführen. Bei den vier Patienten, die die Wiedereinführung von Kuhmilchprotein im Rahmen der ärztlichen Absprache Zuhause durchführten (bei nicht schwerwiegenden Leitsymptomen), trat lediglich bei einem Patienten eine positive Reaktion auf, nämlich eine erneute Hämatochezie mit Obstipation. Somit wurde die KMPA bestätigt. 14 Patienten erhielten aus verschiedenen Gründen keine Kuhmilchprovokation und wurden aufgrund der gebesserten Symptomatik als „unklare KMPA“ eingestuft.

Im Gegensatz dazu zeigten 15 Patienten unter der Eliminationsdiät keine (eindeutige) Besserung der klinischen Symptome. Einem Kind wurde aufgrund von unklarer Besserung der gastrointestinalen Symptome zu einer längeren Eliminationsdiät geraten. Zwei Patienten reagierten mit einer deutlichen Verschlechterung von Symptomen innerhalb von 14 Tagen nach Wiedereinführung von Kuhmilcheiweiß, nach Beginn der therapeutischen Eliminationsdiät besserte sich die Symptomatik prompt. Sie wurden als Patienten mit „gesicherter KMPA“ eingestuft. Bei den restlichen 12 Patienten wurde eine KMPA ausgeschlossen.

Zusammenfassend wurde insgesamt eine KMPA in 8 Fällen gesichert, in 15 als unklar eingestuft und bei 21 Patienten ausgeschlossen. In 6 Fällen war aufgrund der nicht erfolgten Wiedervorstellung keine abschließende Beurteilung möglich.

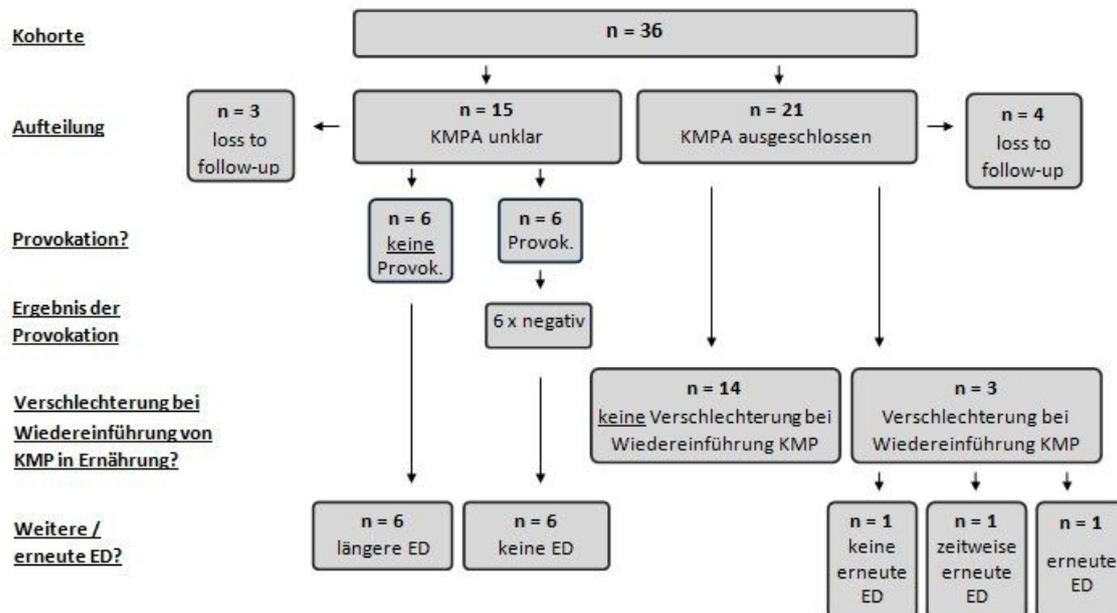
*** Patienten ohne Wiedervorstellung, n=6**

Nach telefonischem Kontakt im Rahmen dieser Studie ergab sich, dass bei drei von sechs Patienten eine Vorstellung beim niedergelassenen Kinderarzt oder in einem anderen Krankenhaus stattgefunden hatte. In zwei Fällen war es zu keiner Besserung der Symptome unter Eliminationsdiät gekommen und die Kinder wurden durch den behandelnden Kinderarzt auf Normalkost umgestellt, ohne dass Symptome auftraten (KMPA ausgeschlossen). Die Symptome des dritten Patienten hatte sich unter der Eliminationsdiät gebessert, nach 3,5 Monaten stellte der Kinderarzt ihn wieder auf Normalkost, wobei keine erneuten Symptome auftraten (KMPA unklar).

Von den restlichen drei Patienten war bei einem Kind eine Terminabsage in unserem Hause erfolgt ohne neue Terminvergabe, bei zwei Patienten waren keine Termine für eine Wiedervorstellung ausgemacht worden. Zwei von drei dieser Patienten hielten nach telefonischer Auskunft der Eltern ohne Rücksprache mit dem Kinderarzt weiterhin die kuhmilchfreie Diät ein, bei einem Patienten hatten sich die Symptome gebessert, bei dem anderen nicht. Bei dem dritten Patienten war ein Abbruch der Diät auf elterliche Entscheidung erfolgt, da diese keine Besserung erbracht hatte.

4.1.3 Follow-up Fragebogen 2

Abbildung 9: Flowchart Follow-up Fragebogen 2 Überblick



Erläuterung der Abkürzungen (von oben nach unten):

Provok. = Provokation, KMP = Kuhmilchprotein, ED = Eliminationsdiät

Der Follow-up Fragebogen 2 wurde zwölf Monate nach Studieneinschluss zur weiteren Beobachtung der 36 Patienten mit „unklarer oder ausgeschlossener KMPA“ durchgeführt (siehe 3.2.3).

Von den 15 Patienten mit „unklarer KMPA“ konnte ein Jahr nach Einschluss in der Studie der Fragebogen bei 12 Patienten erhoben werden. Davon waren sechs weiterhin auf kuhmilchfreier Diät, sie hatten allesamt keine Provokation erhalten und berichteten über eine milde bis deutliche Besserung des Allgemeinzustandes (weiterhin mögliche KMPA).

Die anderen sechs Patienten hatten eine KMPA Provokation im Verlauf des Jahres erhalten, ohne dass dabei und der anschließenden Normalkost wieder Beschwerden aufgetreten waren. Diese Patienten stuften wir in der Nachbetrachtung als KMPA unwahrscheinlich ein, wenngleich eine KMPA mit früherer Toleranzentwicklung nicht ausgeschlossen werden kann.

Von den 21 Patienten, bei denen initial aufgrund der fehlenden Besserung der Symptome unter ED (N=12) oder einer negativen Provokation nach initialer Besserung unter ED eine KMPA (n=9) als unwahrscheinlich angesehen worden waren, waren die Eltern von vier Patienten nicht mehr telefonisch erreichbar. Die restlichen 17 Patienten teilten sich abermals in zwei Gruppen auf. Bei 14 Patienten zeigte sich keine Verschlechterung bei Wiedereinfuhr von Kuhmilchprotein in die Ernährung, bei ihnen war damit eine KMPA ausgeschlossen. Zwölf dieser 14 Patienten wiesen eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes auf. Bei den restlichen zwei Patienten ließ sich keine Besserung des Gesamtzustandes feststellen, sodass andere Differentialdiagnosen eruiert wurden.

Drei von 17 Patienten, die initial als KMPA ausgeschlossen eingestuft waren, verschlechterten ihre Symptome und den Allgemeinzustand verzögert (min. nach 2 Wochen) nach Wiedereinfuhr von Kuhmilchprotein. Zwei von drei Patienten hielten daraufhin eine erneute Eliminationsdiät ein (2 und 7,5 Monate nach Wiedereinfuhr von Kuhmilchprotein), worunter sich eine Besserung zeigte. Die Leitsymptome dieser Patienten waren zum einen Gedeihstörung/Erbrechen und beim anderen Patienten Durchfall. Ein Patient, der bei Wiedereinfuhr eine Verschlechterung zeigte, erhielt keine erneute Eliminationsdiät und verbesserte spontan seinen Allgemeinzustand.

4.2 Prüfung auf leitliniengerechtes Vorgehen

Anhand der Angaben in Baseline-Fragebogen und Follow-up-Fragebogen 1 wurde analysiert, ob die ärztlichen Entscheidungen entsprechend der ESPGHAN-Leitlinien beziehungsweise dem dort vorgeschlagenen Algorithmus entsprechen.

Die Patienten mit „unklarer KMPA“ (s. **Abb. 8**) werden bei jedem Aspekt der Prüfung auf leitliniengerechtes Vorgehen nochmals getrennt betrachtet, um zu analysieren, wie es zur Entstehung dieser Diagnosegruppe kam.

4.2.1 Stattgefundene Diagnostik

Bei den fünf Patienten mit sofortiger/anaphylaktischer Reaktion erfolgte entsprechend den Leitlinien (5) entweder ein Skin Prick Test, die Bestimmung von Kuhmilchprotein spezifischem IgE im Serum (sog. „RAST“) oder eine Kombination beider Tests, alle Testergebnisse waren positiv (siehe **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Diagnostik Patienten mit sofortiger Reaktion/Anaphylaxie, n=5

Diagnostik	Anzahl	Test positiv
Nur Skin Prick Test (SPT)	1/5	1/1
Nur spez. IgE/„RAST“-Test	1/5	1/1
Kombination SPT+„RAST“	3/5	-
Davon SPT		3/3
Davon „RAST“		3/3

Bei 45 Patienten ohne sofortige/anaphylaktische Reaktion, bei denen nach den Leitlinien eine Testung auf spezifisches IgE im Blut- oder Hauttest optional ist, erhielten 29% (13/45) keine Testungen (siehe **Tabelle 9**). Bei den 32 getesteten Kindern waren alle 17 Skin Prick Tests negativ, beim spezifischen IgE fielen sechs von 27 durchgeführten Testungen positiv aus.

Tabelle 9: Diagnostik bei Patienten ohne sofortige/anaphylaktischer Reaktion, n=45

Diagnostik	Anzahl	Test positiv
Keine Tests	13/45	-
Nur Skin Prick Test (SPT)	5/45	0/5
Nur spez. IgE/„RAST“-Test	15/45	5/15
Kombination SPT+ „RAST“	12/45	-
Davon SPT		0/12
Davon „RAST“		1/12

Zwei Drittel aller Patienten mit der Einstufung einer unklaren KMPA erhielten eine Testung. Davon fielen lediglich 2 Testungen des spezifischen IgEs positiv aus (siehe **Tabelle 10**).

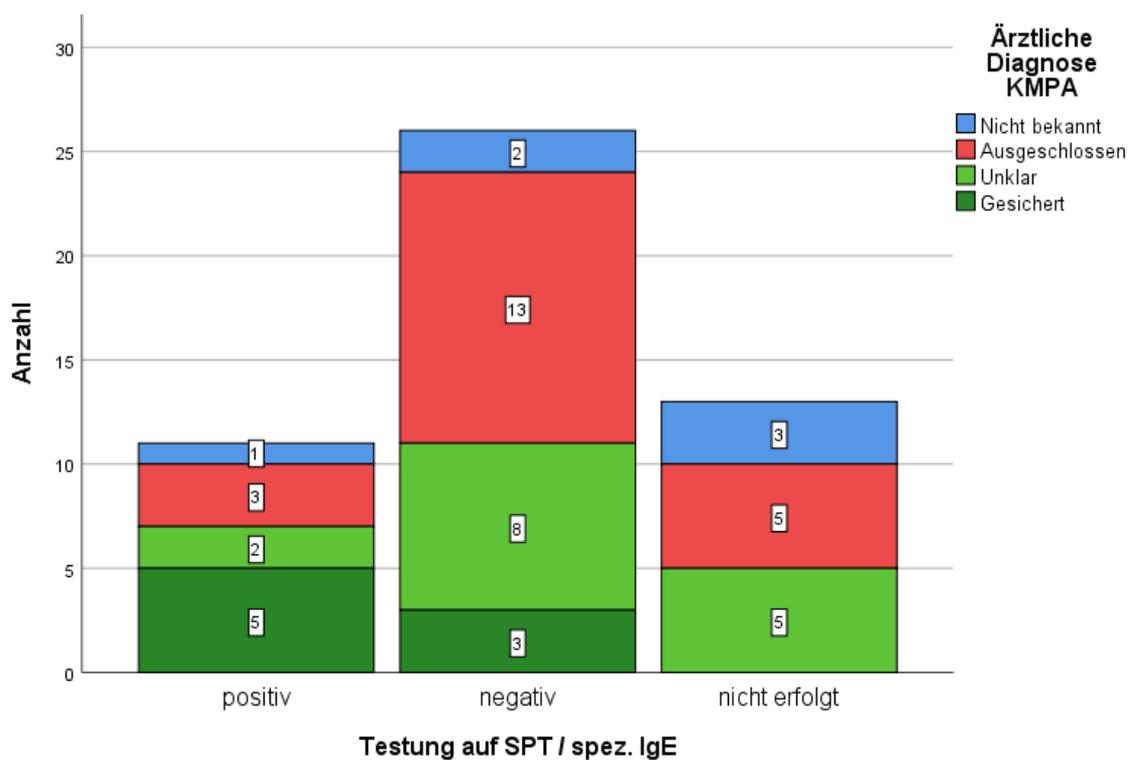
Die drei Patienten mit gesicherter KMPA, die jedoch keine sofortige/anaphylaktische Reaktion zeigten, hatten alle eine negative Testung (s. Abb. 10).

Tabelle 10: Diagnostik Patienten mit unklarem KMPA-Status, n=15

Diagnostik	Anzahl	Test positiv
Keine Tests	5/15	-
Nur Skin Prick Test (SPT)	1/15	0/1
Nur spez. IgE/„RAST“-Test	8/15	2/8
Kombination SPT+ „RAST“	1/15	-
Davon SPT		0/1
Davon „RAST“		0/1

Insgesamt erhielten 37/50 (74%) aller Patienten eine Skin Prick Test und/oder „RAST“-Testung, die bei 11/37 (30%) der getesteten Patienten positiv ausfiel (siehe **Abb. 10**).

Abbildung 10: Gegenüberstellung der erfolgten Diagnostik zur ärztlichen Diagnose, n=50



Fünf der acht Patienten mit gesicherter KMPA zeigten ein positives Testergebnis, zwei der 15 Patienten mit unklarer KMPA wiesen eine positive Testung auf. Drei der Patienten mit ausgeschlossener KMPA wiesen ein positives Testergebnis auf.

4.2.2 Dauer der Eliminationsdiät

Anhand der Leitsymptome wurden die Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlichen Empfehlungen zur Dauer der Eliminationsdiät eingeteilt (siehe 3.2.2).

Gruppe A umfasst die fünf Patienten mit akuter Reaktion oder Anaphylaxie, sowie positivem Skin Prick Test und/oder RAST-Test, bei denen entsprechend den Leitlinien (5) keine orale Provokation zur Sicherung der KMPA Diagnose erforderlich war. Alle Patienten hielten die strikte Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 1 ein, welches in dieser Gruppe bereits die therapeutische Diät darstellt.

Gruppe B umfasst 14 Patienten (28%) mit einer akuten oder chronischen Reaktion auf KMP wie Erbrechen, blutigen Stuhl oder Ekzem. Laut ESPGHAN-Leitlinien wird in dieser Gruppe eine diagnostische Eliminationsdiät von ein bis zwei Wochen Dauer angeraten. Die Hälfte der Patienten hat die Eliminationsdiät bis zum Follow-up-Fragebogen 1, 8 bis 12 Wochen nach Beginn der ED, eingehalten (siehe **Abb. 11**). Sieben Patienten hatten die ED bis zum Follow-up-Fragebogen 1 beendet und Kuhmilchprotein in die Ernährung eingeführt. Der Median der Eliminationsdiät betrug 7,8 Wochen (Min. 1,7; Max. 20,8).

Gruppe C stellt die restlichen 31 Patienten (63%) mit unspezifischer, nicht akuter gastrointestinaler Symptomatik dar. Laut ESPGHAN-Leitlinien wird bei dieser Symptomatik eine diagnostische Eliminationsdiät von zwei bis vier Wochen angeraten. Bei zwei Drittel dieser Patienten war die Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 1 im Median nach 4,4 Wochen (Min. 1,4; Max. 10) abgebrochen worden (siehe **Abb. 11**).

Zusammenfassend hielten 17 Patienten der **Gruppen B und C** (37,8%) die Diät über 8 bis 12 Wochen bis zum Follow-up-Fragebogen 1. Die Dauer der Eliminationsdiät bis zum Follow-up-Fragebogen 1 betrug im Median 12,3 Wochen (Min. 6; Max. 18,5). Der

Großteil dieser Patienten (15/17, 88,2%) erhielt innerhalb dieser 8-12 Wochen eine ärztliche Reevaluation, im Median nach 9 Wochen (Min. 1,4, Max. 14,8).

Abbildung 11: Vergleich der Eliminationsdiät-Dauer zwischen Gruppe B und Gruppe C, falls ein Abbruch der Eliminationsdiät bis zum Follow-up Fragebogen 1 stattfand, n=28

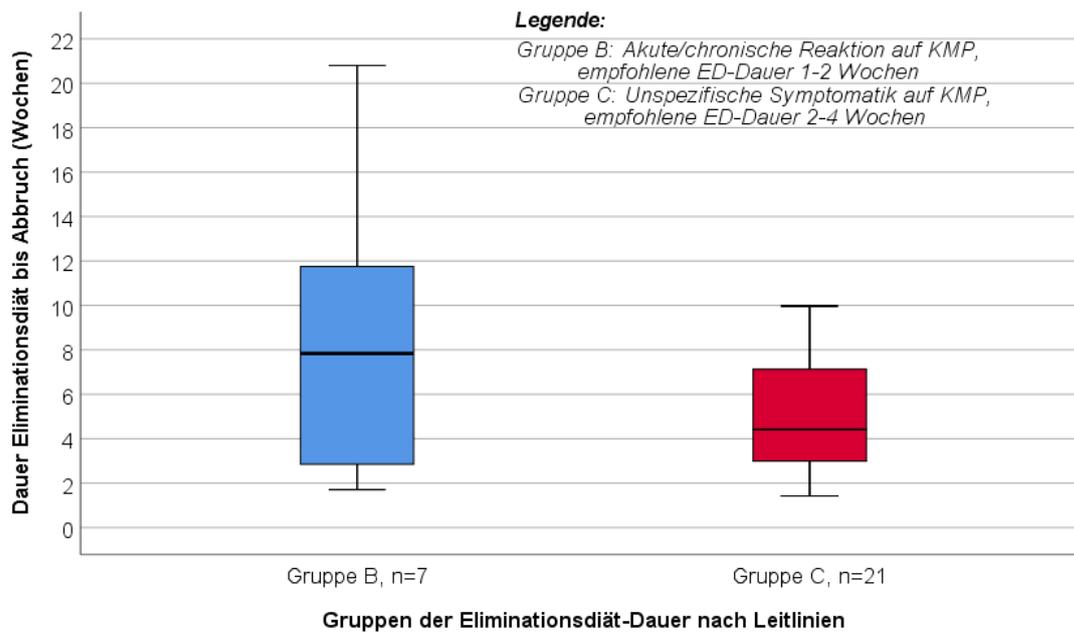


Abb. 11 zeigt, dass die Eliminationsdiät in **Gruppe C** deutlich kürzer gegeben wurde als in **Gruppe B**. Falls Kuhmilchprotein wieder Zuhause eingeführt worden war, wurde die empfohlene Dauer der Eliminationsdiät in der **Gruppe C** zu einem großen Teil leitliniengerecht eingehalten.

Bei der **Gruppe B** zeigte sich jedoch, dass fast alle durchgeführten Eliminationsdiäten zu lange eingehalten wurden, bevor KMP wieder in die Nahrung eingeführt oder eine Provokation durchgeführt wurde.

Übersicht über die Dauer der Eliminationsdiät bis zu Follow-up Fragebogen 1**Tabelle 11: Übersicht über leitliniengerechte Eliminationsdiät, n=50**

Einhaltung der Eliminationsdiät	n (%)
gemäß Leitlinien	13 (26%)
zu kurz	2 (4%)
Geringfügig verlängert-überschritten*	11 (22%)
deutlich zu lang	24 (48%)
- <u>Abbruch</u> bis Follow-up 1	7
- <u>kein Abbruch</u> bis Follow-up 1	17

*= Eliminationsdiät in Gruppe B bis zu 4 und in Gruppe C bis zu 8 Wochen, noch als leitliniengerecht eingestuft

Bei Betrachtung des leitliniengerechten Vorgehens bezüglich der Eliminationsdiät teilen sich die Patienten in mehrere Gruppen auf (siehe **Tabelle 11**):

Etwa ein Viertel der Patienten weist leitliniengerechtes Vorgehen auf bei strenger Einhaltung der Eliminationsdiätdauer. Ein zu früher Abbruch der Eliminationsdiät erfolgt lediglich bei zwei Patienten.

*Bei etwa einem Fünftel der Patienten wurde die Eliminationsdiät geringfügig länger eingehalten als in den Leitlinien vorgegeben, das bedeutet – für **Gruppe B** wurde die Eliminationsdiät statt 1-2 Wochen bis zu 4 Wochen und für **Gruppe C** statt 2 bis 4 Wochen bis zu 8 Wochen fortgeführt. Ursachen für eine geringfügige Verlängerung der Eliminationsdiät waren äußere Bedingungen wie Terminknappheit, Urlaub, Krankheit etc., die zu verspäteten Vorstellungsterminen führten. Bei diesen Patienten kann noch von einem leitliniengerechten Vorgehen ausgegangen werden.

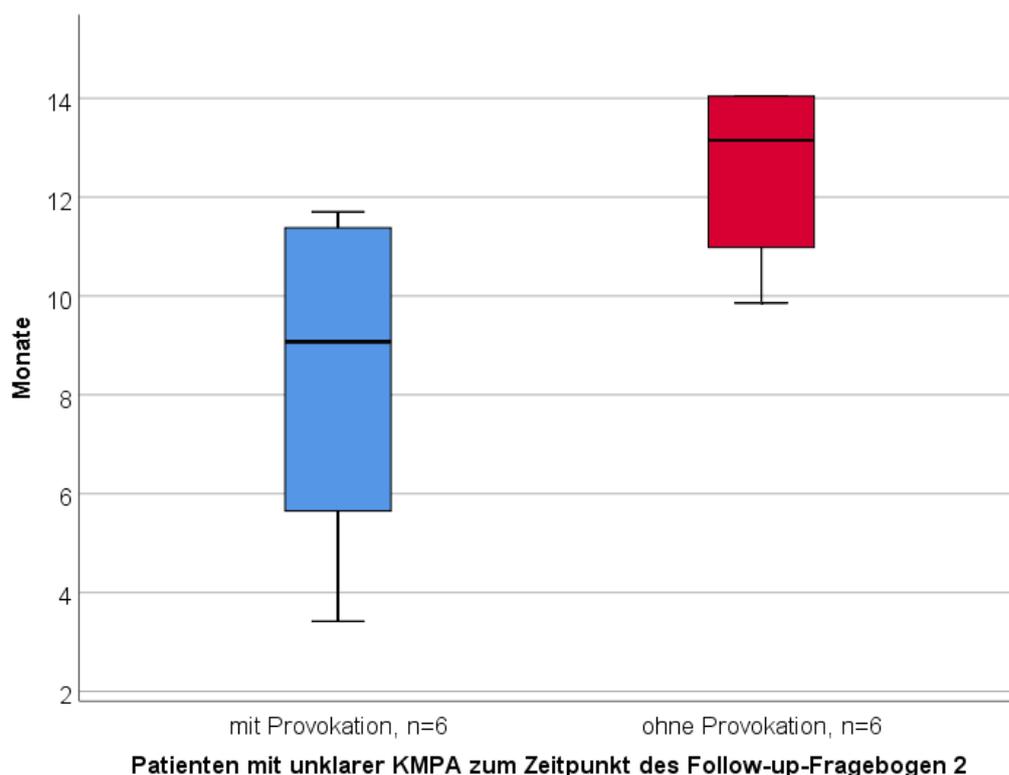
In der Hälfte der Fälle (n=24) wurde die Eliminationsdiät deutlich zu lang durchgeführt und entspricht damit nicht den Leitlinien. Bei 7 Patienten wurde die Diät immerhin bis zum Follow-up Fragebogen 1 abgebrochen, bei der Mehrzahl erfolgte trotz der gegebenen Voraussetzungen auch bis Follow-up Fragebogen 1 kein Abbruch der Eliminationsdiät. Dieses Vorgehen ist als nicht leitliniengerecht einzustufen.

Dauer der Eliminationsdiät bei Patienten mit unklarem KMPA-Status

Bis zum Follow-up-Fragebogen 1 hielten alle Patienten mit unklarem KMPA-Status die Eliminationsdiät ein. Dies war im Median ein Zeitraum vom 3 Monaten. Der Follow-up-Fragebogen 2 erfolgte etwa 12 Monate nach Studieneinschluss und konnte bei 12 Patienten erhoben werden. Die Hälfte hatte in der Zwischenzeit eine Provokation mit, bzw. Wiedereinführung von Kuhmilchprotein mit unauffälligem Ergebnis erhalten, daraufhin wurde die Eliminationsdiät beendet. Bis zum Zeitpunkt der Provokation betrug die Dauer der Eliminationsdiät in Wochen im Median 9,1 Monate (Min.-Max.: 3,4-11,7). Die andere Hälfte hatte keine Provokation erhalten und war auch bei Follow-up 2 noch auf Eliminationsdiät. Diese betrug bis zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 2 im Median 13,2 Monate (Min.-Max. 9,9-14,0). Es ist nicht bekannt, wie lange die Patienten nach Follow-up 2 weiterhin eine kuhmilchfreie Diät eingehalten haben.

Für die Veranschaulichung der Dauer der Eliminationsdiät bei Patienten mit unklarem KMPA-Status siehe **Abbildung 12**, **Abbildung 14** sowie **Abbildung 15**.

Abbildung 12: Vergleich der Dauer der Eliminationsdiät (Monaten) mit/ohne stattgefundener Provokation bei Kindern mit unklarer KMPA zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 2, n=12



4.2.3 Provokation

Bei 44 Patienten mit erfolgter Wiedervorstellung konnte das leitliniengerechte Vorgehen bezüglich der oralen Provokation beurteilt werden. Für eine genaue Einteilung in die Gruppierungen siehe **Tabelle 12** und **Abbildung 13**.

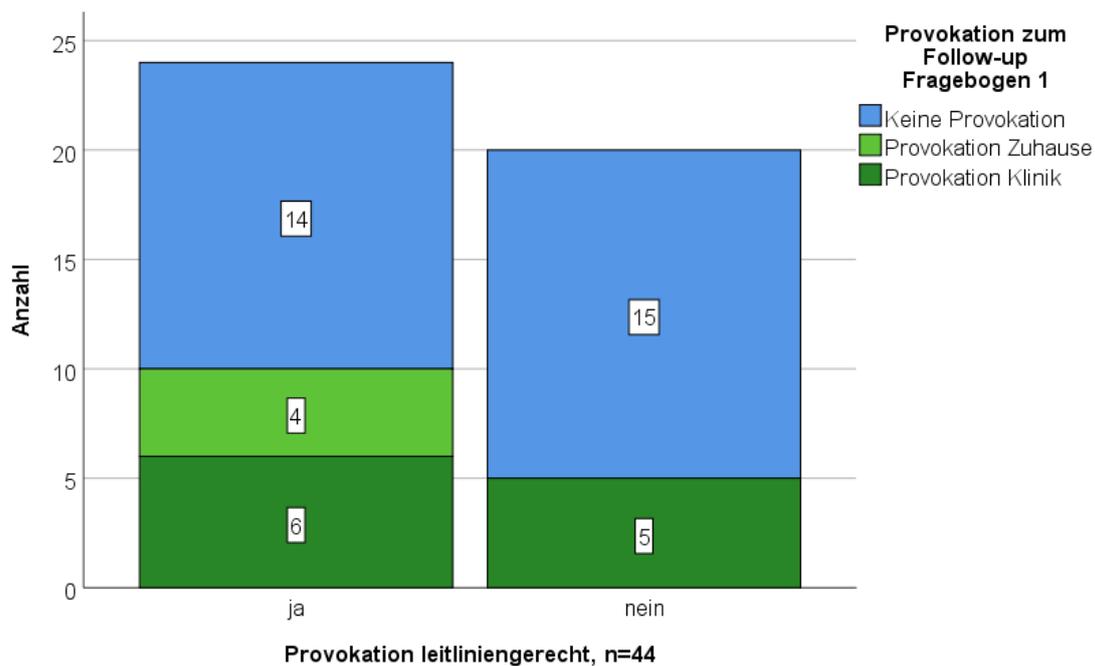
Tabelle 12: Übersicht über leitliniengerechtes Vorgehen bezüglich oraler Provokation, n=44

Provokation leitliniengerecht?	Art der Provokation	n (%)	Gesamt n (%)
Ja	Provokation in Klinik, wie indiziert	6 (14%)	24 (55%)
	Wiedereinführung Zuhause, wie indiziert	4 (9%)	
	Keine Provokation, wie indiziert	14 (32%)	
Nein	Provokation in Klinik war nicht gerechtfertigt	5 (11%)	20 (45%)
	Keine Provokation, obwohl indiziert	15 (34%)	

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (55%) erfolgte die Durchführung oder der Verzicht auf eine Provokation gemäß den Leitlinien.

Etwa ein Drittel der Patienten erhielten trotz Indikation keine Provokation, während bei fünf von Kindern ungerechtfertigt eine Provokation in der Klinik erfolgte. Diese Patienten hatten unter Eliminationsdiät keine Besserung gezeigt beziehungsweise ein Kind hatte initial eine sofortige Reaktion gezeigt (siehe ebenfalls **Abb. 13**).

Abbildung 13: Erfolgte Provokationen und Beurteilung zu leitliniengerechtem Vorgehen, n=44



Gründe für eine nicht erfolgte Provokation bei Patienten mit unklarem KMPA-Status

Wie bereits beschrieben musste 15 Patienten aufgrund einer fehlenden Provokation als Fälle mit unklarem KMPA-Status eingestuft werden.

Bei sieben Patienten war anhand der ärztlichen Dokumentation kein Grund für die nicht erfolgte Provokation ersichtlich, in vier weiteren Fällen wurde aus unbekanntem Anlass explizit eine längere Eliminationsdiät empfohlen.

Bei drei Patienten war eine Provokation für die folgenden 1 bis 10 Monate geplant (entsprechend einer zu späten Provokation nach dem ESPGHAN-Schema), jedoch zum Zeitpunkt der Follow-up-1-Erhebung noch nicht erfolgt.

Bei einem Kind war die dermatologische Symptomatik so stark ausgeprägt, dass man das Risiko einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch die Provokation nicht eingehen wollte.

4.2.4 Zusammenfassung leitliniengerechtes Vorgehen

Zusammenfassend erfolgte in 41% der Fälle mit erfolgter Wiedervorstellung (N=44) ein leitliniengerechtes Vorgehen hinsichtlich Eliminationsdiät und Provokation. Bei etwa einem Viertel der Patienten handelte es sich nur teilweise um ein leitliniengerechtes Vorgehen, da entweder die Eliminationsdiät oder die Provokation nicht korrekt durchgeführt wurde. Bei etwa einem Drittel der Patienten wurden die Leitlinien weder bezüglich Eliminationsdiät noch Provokation eingehalten.

In Bezug auf die stationäre oder ambulante primäre Erfassung der Patienten gab es kaum Unterschiede im leitliniengerechten Vorgehen, ein wenig besser wurden die Leitlinien bei den primär in der Ambulanz der Kinderklinik erfassten Patienten eingehalten.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse siehe **Tabelle 13**, **Tabelle 14**, sowie **Abbildung 14** und **Abbildung 15**.

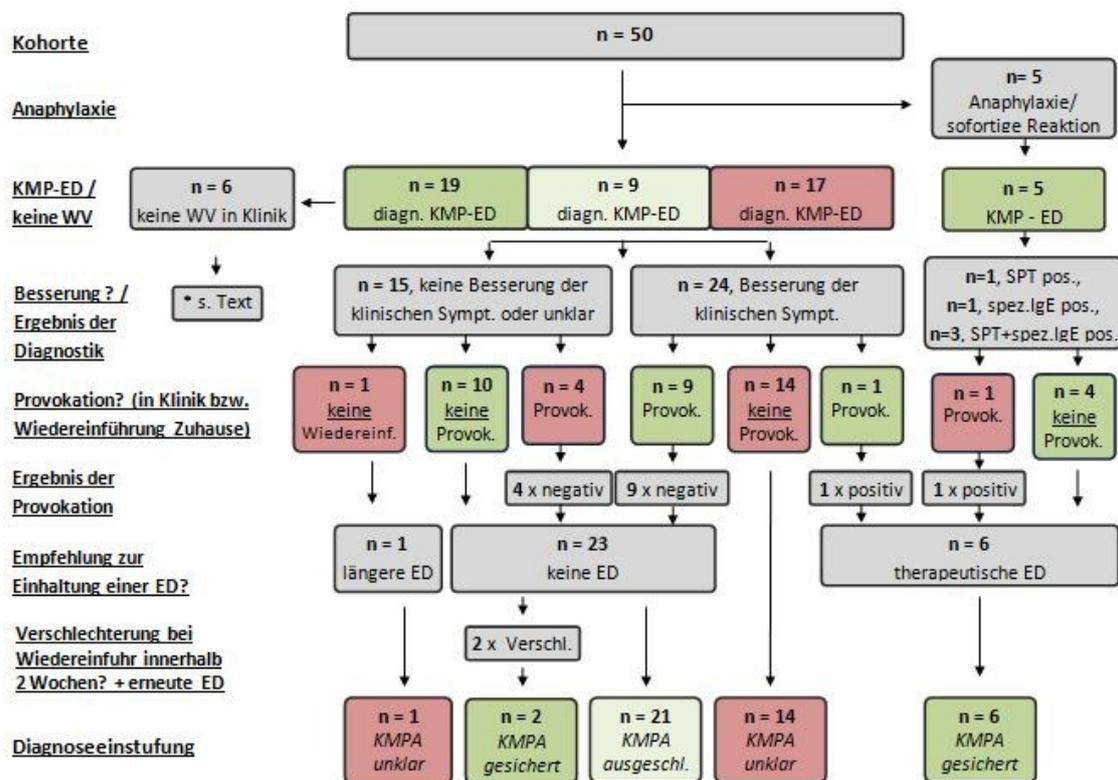
Tabelle 13: Übersicht über leitliniengerechtes Vorgehen insgesamt, n=44

Insgesamt leitliniengerecht	Eliminationsdiät leitliniengerecht	Provokation Leitliniengerecht	n (%)	Gesamt n (%)
Ja	Ja (mit Toleranz*)	Ja	18 (41%)	18 (41%)
Teilweise	Nein	Ja	6 (14%)	10 (23%)
	Ja (mit Toleranz*)	Nein	4 (9%)	
Nein	Nein	Nein	16 (36%)	16 (36%)

*Patienten mit Toleranz bezüglich Dauer der Eliminationsdiät, siehe 4.2.2

Tabelle 14: Übersicht über leitliniengerechtes Vorgehen in Abhängigkeit, ob diagnostische Elimination während stationären Aufenthalts oder bei ambulanter Vorstellung eingeleitet worden war, n=44

Insgesamt leitliniengerecht	Stationär n (%)	Ambulant n (%)	Gesamt n (%)
Ja	6 (35,3%)	12 (44,4%)	18 (41%)
Teilweise	5 (29,4%)	5 (18,5%)	10 (23%)
Nein	6 (35,3%)	10 (37%)	16 (36%)
Gesamt	17	27	44

Abbildung 14: Flowchart leitliniengerechtes Vorgehen Follow-up Fragebogen 1

Erläuterung der Abkürzungen (von oben nach unten):

KMP-ED = Kuhmilchprotein-Eliminationsdiät, WV = Wiedervorstellung, Sympt.= Symptomatik, SPT = Skin Prick Test, spez. IgE = spezifisches IgE (RAST), Provok. = Provokation, Wiedereinf. = Wiedereinführung, ED = Eliminationsdiät

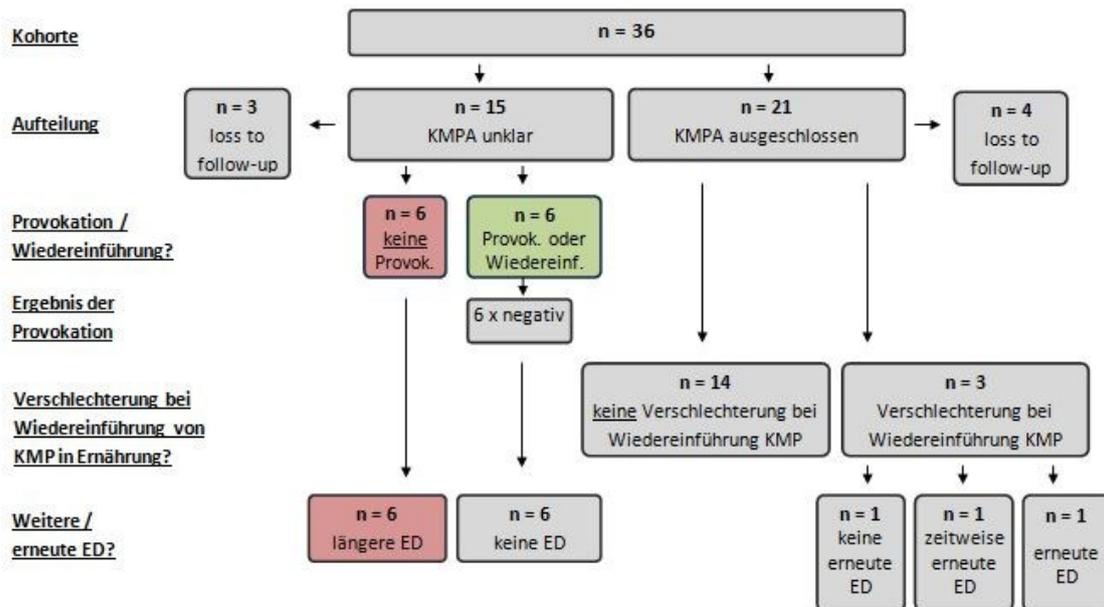
Abbildung 14 verdeutlicht anhand des Flowcharts nochmals das leitliniengerechte (grün) und nicht leitliniengerechte Vorgehen (rot) mit besonderem Augenmerk auf Eliminationsdiät und Provokation (s.o.).

Die beiden hellgrün gefärbten Boxen (n=9, diagnostische Kuhmilchprotein-Eliminationsdiät und n=21, KMPA ausgeschlossen) stellen teilweise leitliniengerechtes Vorgehen dar.

* Bei insgesamt sechs Patienten ohne Wiedervorstellung war der Status der KMPA nicht bekannt. Drei der Patienten wurden vom niedergelassenen Kinderarzt oder einer anderen Kinderklinik gesehen und wurden dort leitliniengerecht behandelt. Die anderen drei Patienten erhielten keine Reevaluation innerhalb von 12 Wochen, hier entsprach das Vorgehen nicht den Leitlinien. Zwei dieser Patientenhielten zum Zeitpunkt des Follow-up Fragebogens 1 weiterhin die kuhmilchfreie Diät ein (Median 10,6 Wochen; Min. 9,1;

Max. 12). Bei einem dieser Patienten wäre aufgrund Besserung des Zustandes eine Provokation indiziert gewesen.

Abbildung 15: Flowchart leitliniengerechtes Vorgehen Follow-up Fragebogen 2



Erläuterung der Abkürzungen (von oben nach unten):

Provok. = Provokation, KMP = Kuhmilchprotein, Wiedereinf. = Wiedereinführung, ED = Eliminationsdiät

Abbildung 15 zeigt das Vorgehen entsprechend der Daten aus dem Follow-up 2. Das ESPGHAN-Handlungsschema stellen diesen Schritt nicht dar.

Sechs Patienten mit unklarem KMPA-Status haben zum Follow-up-Fragebogen 2 keine Provokation erhalten und bekommen weiterhin eine Eliminationsdiät. Da der Follow-up-2-Fragebogen ca. 12 Monate nach Beginn der Eliminationsdiät abgefragt wurde, hielten diese Patienten ohne gesicherte Diagnose KMPA die Diät ein, im Median waren dies 13,2 Monate. Die restlichen sechs Patienten mit anfänglich unklarem KMPA-Status erhielten eine Provokation unter Supervision oder Wiedereinführung Zuhause, die bei allen negativ ausfiel. Diese Provokation fand zwischen 3,4 bis 11,7 Monate nach Beginn der Eliminationsdiät statt, im Median nach 9,1 Monaten. Die Verschlechterung der Symptomatik bei Wiedereinführung von Kuhmilchprotein bei Patienten mit zuvor als ausgeschlossene KMPA eingestuftem Status trat etwa zwei Monate nach Ende der Eliminationsdiät auf.

4.2.5 Vergleich der Patienten mit/ohne Provokation nach initialer Symptombesserung

Insgesamt 14 der 24 Patienten mit initialer Besserung nach der Eliminationsdiät haben keine Provokation erhalten haben und wurden demzufolge mit unklarem KMPA-Status eingestuft.

Im Folgenden sollen mögliche Ursachen für dieses nicht leitliniengerechte Vorgehen identifiziert werden. Zunächst werden die unterschiedlichen Leitsymptome der beiden Gruppen betrachtet (siehe **Tab. 15**).

Bei 9 von 10 Patienten mit erfolgter Provokation handelte es sich um ein Leitsymptom des gastroenterologischen Formenkreises, sowie bei 10 von 14 Patienten ohne Provokation, die restlichen Patienten zeigten jeweils dermatologische Leitsymptome.

Table 15: Vergleich des Leitsymptoms zwischen Patienten mit/ohne erfolgter Provokation nach klinischer Besserung unter Eliminationsdiät, n=24

Leitsymptom Symptomklasse	Leitsymptom	Mit Provokation (n=10)		Ohne Provokation (n=14)	
		Einzel	Gesamt	einzel	Gesamt
Gastroentero- logisch	Bauchschmerz	2/10	9/10	0/14	10/14
	Erbrechen	0/10		2/14	
	Durchfall	2/10		2/14	
	Reflux	1/10		2/14	
	Blutiger Stuhl	3/10		1/14	
	Obstipation	1/10		1/14	
	Gedeihstörung	0/10		2/14	
Dermatologisch	Ekzem	1/10	1/10	4/14	4/14

Table 16 zeigt eine genauere Entwicklung der Symptome (in Summe) bei Kindern mit initialer Symptombesserung nach der Eliminationsdiät, die eine Provokation erhalten haben.

Table 17 stellt die gleiche Thematik der Patienten dar, die nach anfänglicher Besserung keine Provokation erhalten hatten.

Der Grad der Besserung wurde zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 1 dargestellt und unterteilt in „vollständige Besserung/keine Symptomatik mehr“ oder „leichte Besserung/weniger starke Symptomatik bis zu gleichbleibender Symptomatik“. Da die Patienten mehrere Symptome berichteten, ist dies eine Zusammenstellung der Summe aller Symptome der Patienten.

Table 16: Überblick über Entwicklung der Symptome (in Summe) bei Kindern mit Verbesserung durch die Eliminationsdiät mit erfolgter Provokation, n=10

		Besserung der Symptome bei Follow-up Fragebogen 1				
Symptom-klasse	Symptom bei Baseline	Vollständige Besserung (je Symptom)	Teilweise Besserung (je Symptom)	Gesamt (je Symptom-klasse)	Vollständige Besserung (je Symptom-klasse)	Teilweise Besserung (je Symptom-klasse)
Gastro-intestinale Symptomatik	Bauchschmerz (n=8)	4/8	4/8	9/10	5/9	4/9
	Erbrechen (n=2)	2/2	0/2			
	Dysphagie (n=1)	1/1	0/1			
	Durchfall (n=6)	6/6	0/6			
	Reflux (n=1)	0/1	1/1			
	Blutiger Stuhl (n=4)	4/4	0/4			
	Obstipation (n=1)	1/1	0/1			
Dermatol./allergol. Symptomatik	Ekzem (n=2)	1/2	½	2/10	1/2	½
Vermehrtes Weinen (n=8)		6/8	2/8	8/10	6/8	2/8

Insgesamt zeigten die meisten Patienten gastrointestinale Symptomatik, die sich im Verlauf bei nahezu allen Patienten vollständig oder teilweise besserte. Die Symptome Erbrechen, Durchfall, blutiger Stuhl und Obstipation waren bis zum Follow-up Fragebogen 1 bei allen Patienten vollständig gebessert.

Lediglich zwei der zehn Patienten zeigten Symptome der dermatologischen/allergologischen Symptomklasse (Ekzem). Vermehrtes Weinen zeigte sich bei drei Viertel der betroffenen Patienten rückläufig.

Tabelle 17: Überblick über Entwicklung der Symptome (in Summe) bei Kindern mit Verbesserung durch die Eliminationsdiät ohne erfolgte Provokation, n=14

		Besserung der Symptome bei Follow-up Fragebogen 1				
Symptomklasse	Symptom bei Baseline	Vollständige Besserung (je Symptom)	Teilweise Besserung (je Symptom)	Gesamt (je Symptomklasse)	Vollständige Besserung (je Symptomklasse)	Teilweise Besserung (je Symptomklasse)
Gastrointestinale Symptomatik	Bauchschmerz (n=7)	4/7	3/7	11/14	7/11	4/11
	Erbrechen (n=8)	5/8	3/8			
	Dysphagie (n=4)	3/4	¼			
	Durchfall (n=3)	3/3	0/3			
	Reflux (n=3)	2/3	1/3			
	Blutiger Stuhl (n=2)	2/2	0/2			
	Obstipation (n=2)	2/2	0/2			
Dermatol./allergol. Symptomatik	Ekzem (n=4)	1/4	3/4	6/14	3/6	3/6
	Urtikaria (n=4)	4/4	0/4			
	Angioödem (n=1)	1/1	0/1			
Gedeinstörung (n=4)		1/4	3/4	4/14	¼	¾
Asthma/obstr. Bronchitis (n=1)		0/1	1/1	1/14	0/1	1/1
Vermehrtes Weinen (n=8)		6/8	2/8	8/14	6/8	2/8

Auch bei Patienten ohne Provokation waren gastrointestinale Symptome am häufigsten und diese besserten sich zu fast zwei Dritteln vollständig.

Die Symptome Durchfall, blutiger Stuhl, Obstipation, Urtikaria und Angioödem waren bis zum Follow-up Fragebogen 1 bei allen Patienten vollständig gebessert. Sechs der vierzehn Patienten zeigten dermatologische beziehungsweise allergologische Symptome, die sich ebenfalls teilweise bis vollständig besserten.

Vermehrtes Weinen zeigte sich ebenfalls bei drei Viertel der betroffenen Patienten rückläufig.

Beim Vergleich der beschriebenen Symptome und Symptomklassen zeigt es sich, dass in der Gruppe mit erfolgter Provokation deutlich mehr Kinder von Durchfall und blutigem Stuhl betroffen waren.

In der Gruppe der Patienten ohne Provokation war das Symptom des Erbrechens dominierend (8/14). Zusätzlich waren die dermatologisch/allergologischen Symptome häufiger beziehungsweise überhaupt vorzufinden. Mehr als doppelt so viele Patienten berichteten über die Symptome Ekzem, Urtikaria und Angioödem.

Zudem waren fast ein Drittel der Patienten ohne Provokation von einer Gedeihstörung betroffen, von den Patienten mit Provokation wies keiner eine Gedeihstörung bei Diagnose auf.

4.3 Prävalenz der KMPA je nach Diagnosegruppe

Von den 50 eingeschlossenen Patienten war bei 6 (12%) aufgrund fehlender Wiedervorstellung (loss to follow up) keine Aussage bzgl. KMPA möglich. Eine KMPA konnte in der Kohorte bei 16% gesichert und bei 42% ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden 30% der Patienten blieb die Diagnose unklar.

Geschlecht

Anhand der vorliegenden Daten kann kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bezüglich der Einstufung der KMPA-Diagnose festgestellt werden (siehe **Abb. 16**).

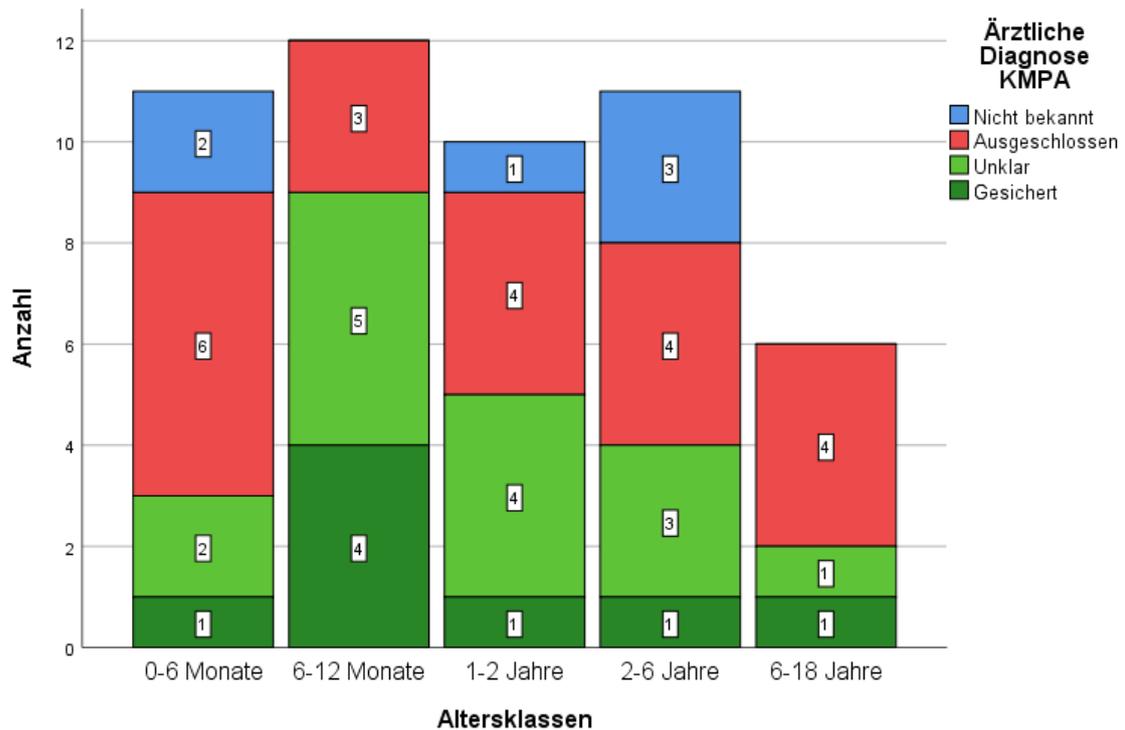
Abbildung 16: Gegenüberstellung des Geschlechts zur ärztlichen Diagnose, n=50



Altersklassen

62,5% der Patienten mit gesicherter KMPA waren im Säuglings- und Kleinkindalter bis 2 Jahren. Die Kinder mit unklarer, ausgeschlossener und nicht bekannter KMPA in allen Altersklassen vertreten. Für eine Übersicht der Altersklassen mit Darstellung der ärztlichen Diagnose siehe **Abbildung 17**.

Abbildung 17: Gegenüberstellung der Altersklasse zur ärztlichen Diagnose, n=50

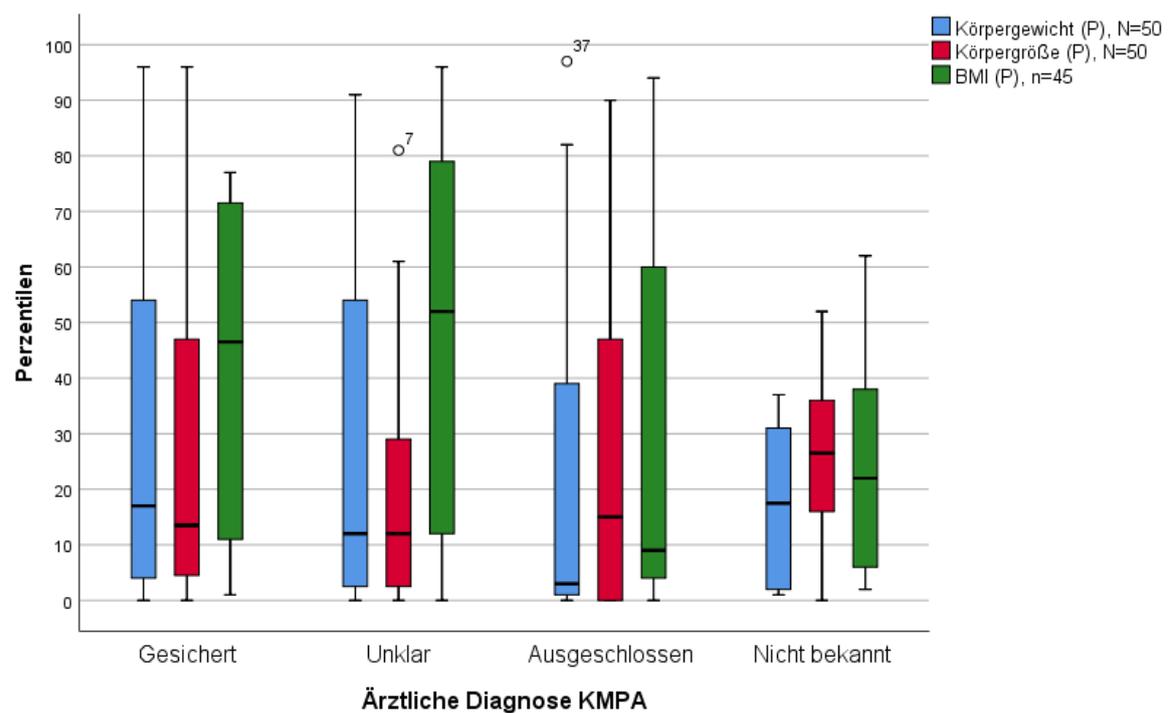


Anthropometrie

Beim Vergleich der anthropometrischen Perzentilen stratifiziert nach ärztlicher Diagnose lässt sich erkennen, dass der Median der Perzentilen von Körperlänge und Körpergewicht aller Diagnosegruppen zwischen der 0.-30. Perzentile liegt. (siehe **Abb. 18**). Die Mediane der Perzentilen der Kinder mit gesicherter KMPA zeigen größtenteils die höchsten Werte, jedoch liegen diese (bis auf den BMI) ebenfalls unter der 50. Perzentile.

Die BMI-Perzentile der Kinder mit gesicherter und unklarer KMPA zeigt sich im oberen Mittelfeld (ca. 45.-60. Perzentile), die BMI-Perzentile der Kinder mit ausgeschlossener KMPA und der Kinder ohne Wiedervorstellung liegt unterhalb der 30. Perzentile.

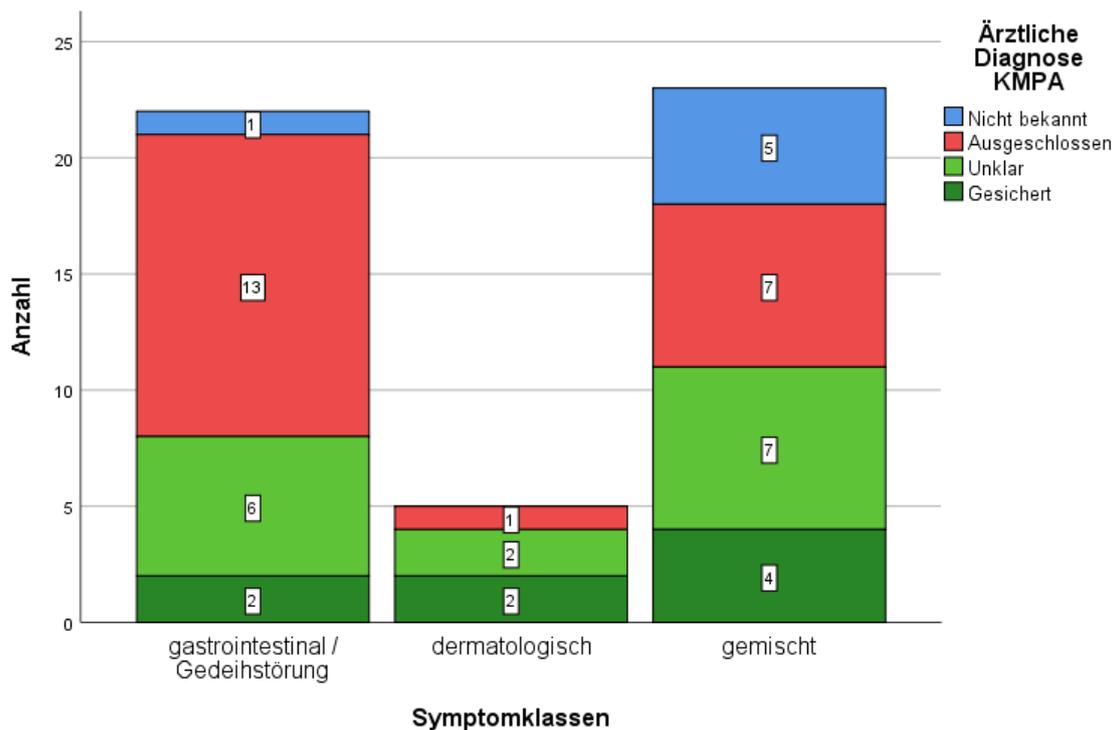
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Anthropometrie (in Perzentilen) zur ärztlichen Diagnose, n=50/n=45



Symptomklassen

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der ärztlichen Diagnose und den von jedem Patienten beschriebenen Symptomklassen (alleinig gastrointestinale Symptomatik oder Gedeihstörung, dermatologisch und/oder allergologische Symptomatik oder gemischte Symptomklassen) zeigt sich, dass der Großteil der Patienten vorwiegend alleinig mit gastrointestinaler Symptomatik oder Gedeihstörung oder gemischter Symptomatik vorstellig wurde, lediglich ein kleiner Teil berichtete alleinig dermatologische Symptome (siehe **Abb. 19**). Die Diagnosegruppen zeigen keine großen Unterschiede hinsichtlich der beschriebenen Symptomklassen.

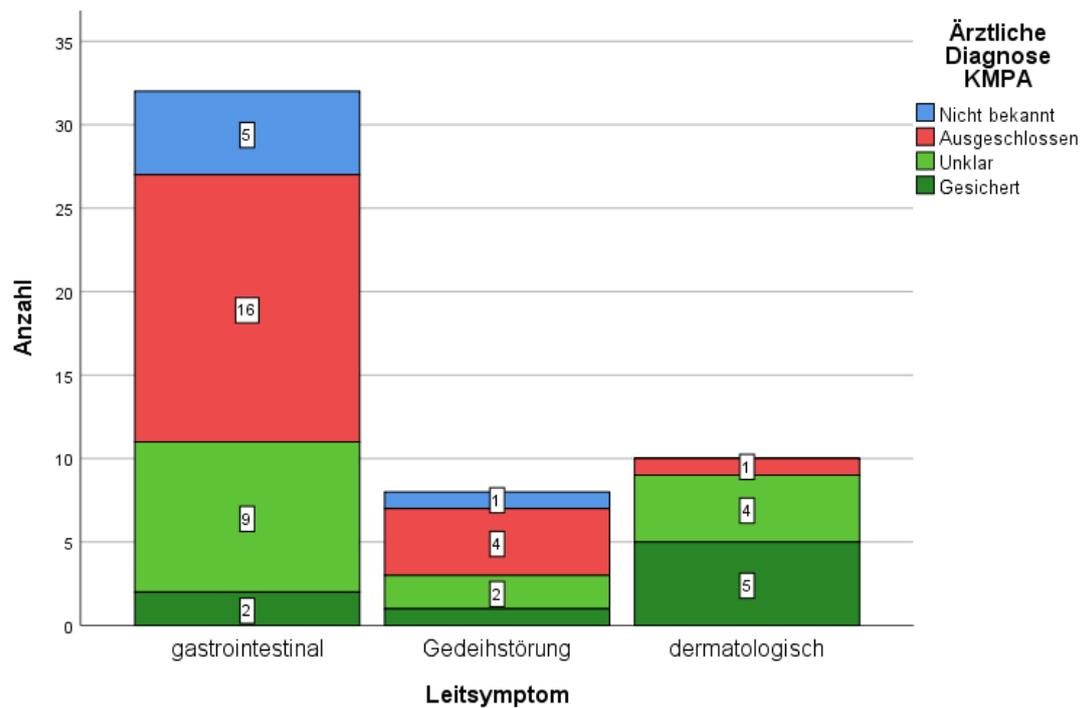
Abbildung 19: Gegenüberstellung der Symptomklassen zur ärztlichen Diagnose, n=50



Leitsymptom

Kinder mit gesicherter KMPA zeigten in unserer Kohorte überwiegend ein dermatologisches Leitsymptom, bei Kindern mit unklarer und ausgeschlossener KMPA handelte es sich überwiegend um gastrointestinale Leitsymptome. (siehe **Abb. 20**, siehe **Abschnitt 5.1**)

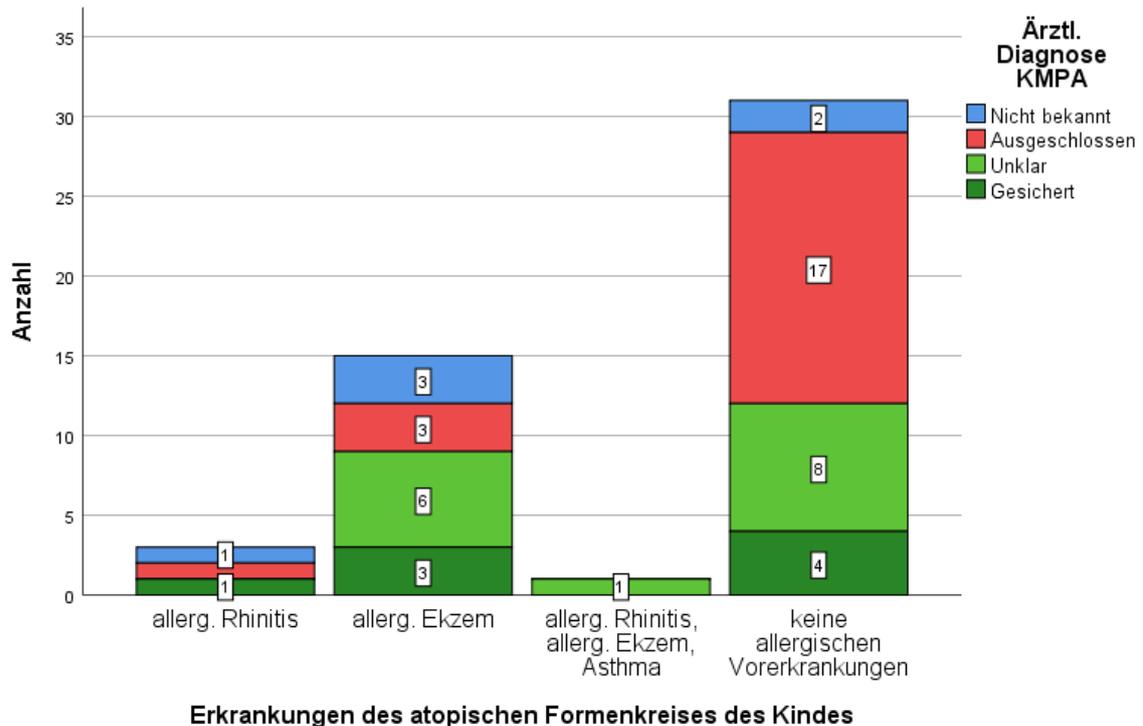
Abbildung 20: Gegenüberstellung des Leitsymptoms zur ärztlichen Diagnose, n=50



Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises des Kindes

Abbildung 21 gibt einen Überblick über alle atopischen Vorerkrankungen, stratifiziert nach ärztlicher Diagnose der KMPA. Insgesamt wiesen 19 der Kinder Vorerkrankungen aus dem atopischen Formenkreis auf (Allergische Rhinitis, allergisches Ekzem/Neurodermitis, Asthma). Das allergische Ekzem/Neurodermitis trat gehäuft in der Gruppe der Kinder mit unklarer KMPA auf, zu einem geringeren Anteil ebenfalls in den anderen drei diagnostischen Gruppen.

Abbildung 21: Gegenüberstellung der Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises des Kindes zur ärztlichen Diagnose, n=50

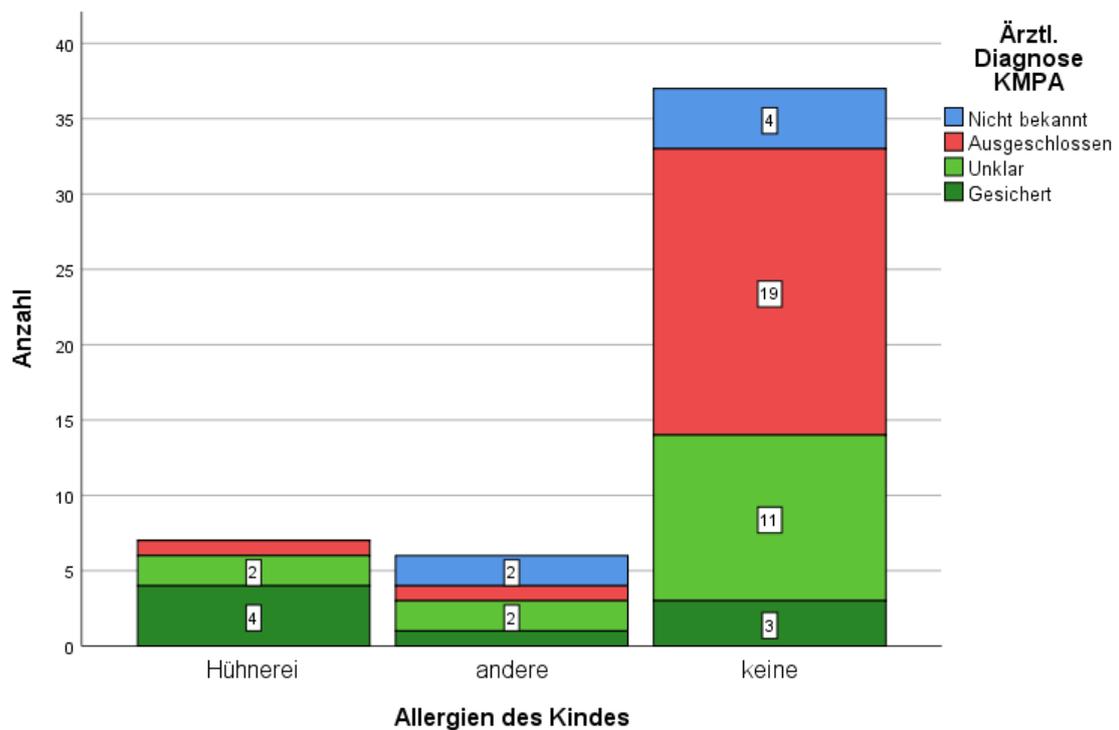


Sonstige Allergien

Insgesamt 13 Patienten berichteten weitere Allergien zum Zeitpunkt des Baseline-Fragebogens. Die Eltern von vier der sechs Patienten mit gesicherter KMPA schilderten eine Hühnerei-Allergie ihrer Kinder (siehe **Abb. 22**). Des Weiteren wurden Allergien gegen Pollen, Nüsse und Fisch angegeben. Eine ärztliche Abklärung dieser Allergien war nicht in allen Fällen erfolgt.

Mittels dem Chi-Quadrat-Test zeigte sich eine Signifikanz für das Vorliegen einer Hühnereiweiß-Allergie bei Kindern mit nachgewiesener KMPA im Gegensatz zu Patienten mit ausgeschlossener KMPA (Wert: 0,04), der exakte Fischer-Test zeigte sich nicht signifikant (Wert: 0,13).

Abbildung 22: Gegenüberstellung der Allergien des Kindes zur ärztlichen Diagnose, n=50

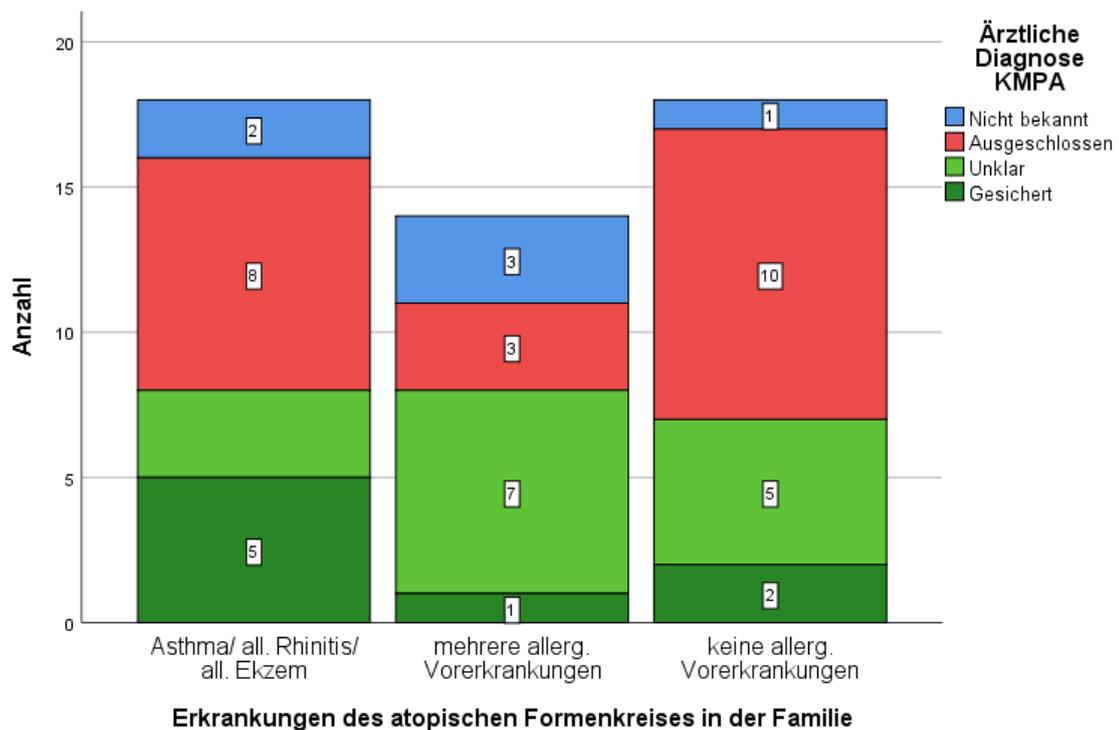


Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises der Familie

Bei zwei Dritteln der Patienten gab es eine familiäre Vorgeschichte für allergische Vorerkrankungen (siehe **Abb. 23**). Ebenfalls zeigte sich diese Tendenz, dass mehr als zwei Drittel der Familienmitglieder von einer oder mehreren Erkrankungen des atopischen Formenkreises betroffen waren bei allen Diagnosegruppen, bis auf die Gruppe der Patienten mit ausgeschlossener KMPA.

Bei dieser Gruppe war bei etwa der Hälfte der Patienten die Familienanamnese positiv.

Abbildung 23: Gegenüberstellung der Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises der Familie zur ärztlichen Diagnose, n=50



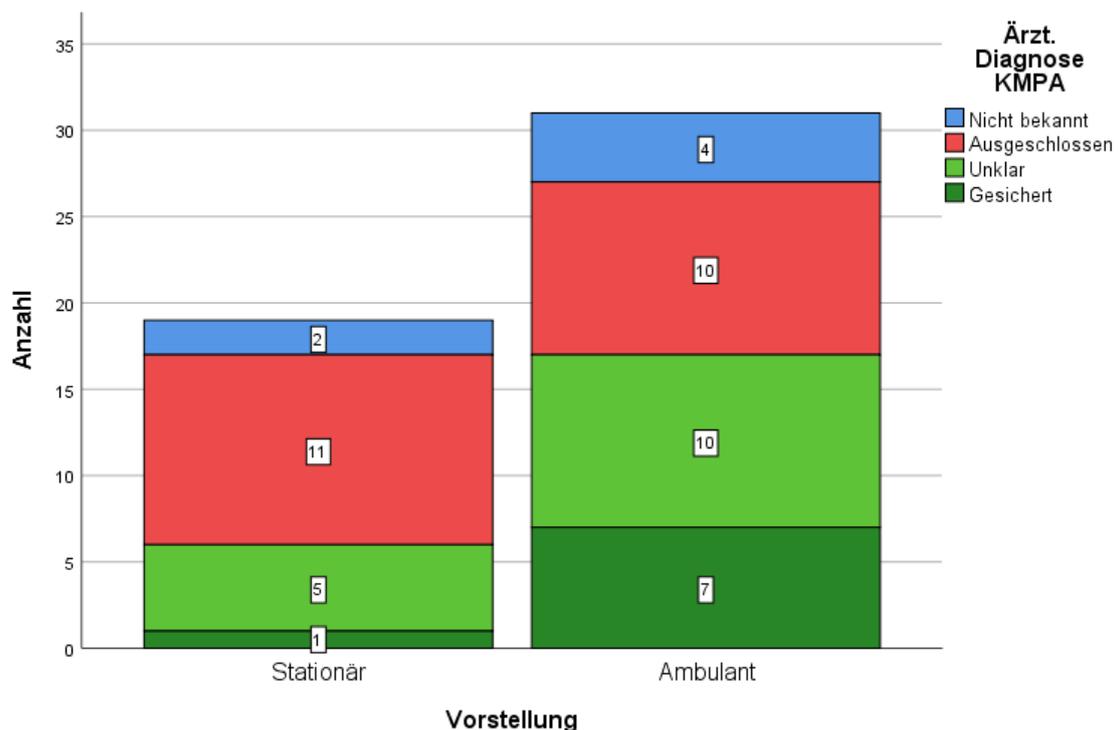
Stationäre/Ambulante Erfassung

In den Diagnosegruppen gesichert, ausgeschlossen und bei den Patienten ohne Wiedervorstellung zeigt es sich, dass der Großteil der Patienten (jeweils mehr als 65%) nach einem Besuch der Ambulanzen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in die Studie eingeschlossen wurde. In der Diagnosegruppe „gesicherte KMPA“ fielen 87% der Patienten ambulant auf, in der Diagnosegruppe „unklare KMPA“ 66% der Patienten. Lediglich in der Gruppe der ausgeschlossenen KMPA wurden mehr als die Hälfte (52%) der Patienten stationär erfasst (*s. Tab. 18, s. Abb. 24*).

Tabelle 18: Gegenüberstellung der Vorstellungsart zur ärztlichen Diagnose

Ärztliche Diagnose	Stationär, n (%)	Ambulant, n (%)	Gesamt
Gesichert	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8
Unklar	5 (33,3%)	10 (66,6%)	15
Ausgeschlossen	11 (52,4%)	10 (47,6%)	21
Nicht bekannt	2 (33,3%)	4 (66,6%)	6
Gesamt	19 (38%)	31 (62%)	50

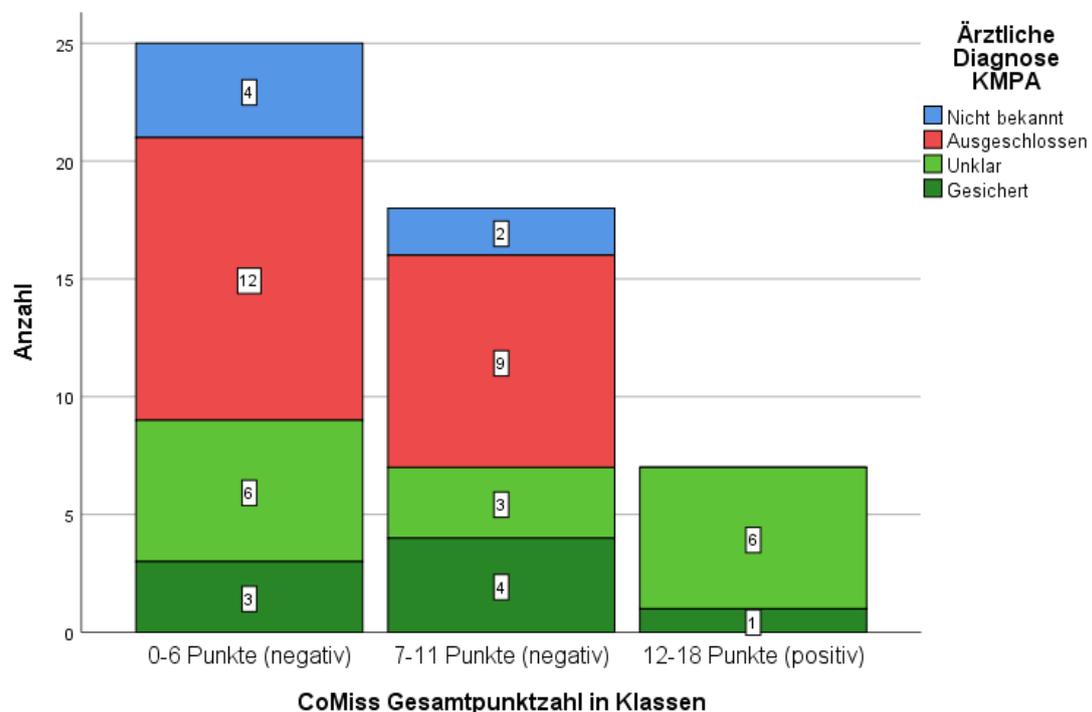
Abbildung 24: Gegenüberstellung der Vorstellungsart zur ärztlichen Diagnose, n=50



4.4 CoMiSS-Validierung

Insgesamt 7 Patienten erreichten einen CoMiSS-Score von mindestens 12 Punkten, gemäß der Definition der Autoren deutet dies mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine KMPA hin (80) (siehe **Abb. 25**). Die Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores bei Baseline lag im Median bei 6,5 (Min. 0, Max. 17).

Abbildung 25: Gegenüberstellung der CoMiSS-Gesamtpunktzahl in Klassen zur ärztlichen Diagnose, n=50

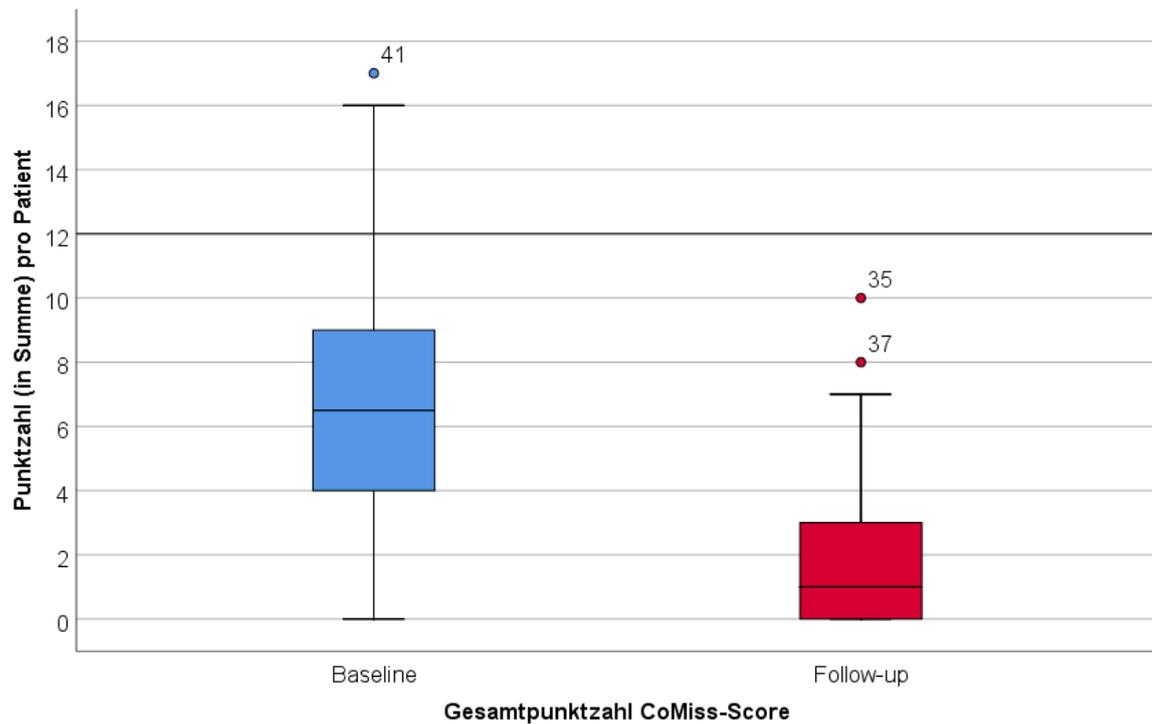


In der Gegenüberstellung von CoMiSS-Score und ärztlicher KMPA-Diagnose gab es bei einem Patienten eine Übereinstimmung für die gesicherte KMPA, die anderen 5 Patienten mit gesicherter KMPA-Diagnose zeigten laut CoMiSS-Score keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für KMPA.

Vier dieser Patienten hatten Urtikaria und ein leichtes Ekzem sowie vermehrtes Weinen, gelegentliches Erbrechen, Durchfall und/oder Obstipation und leichte atemwegsbezogene Symptomatik.

Zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogen 1 lag der CoMiSS für alle Patienten unter 12 Punkten mit einem Median von 1 (Min. 0, Max. 10), analog zu den klinisch rückläufigen Symptomen (siehe **Abb. 26**).

Abbildung 26: Vergleich der Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores vom Baseline-Fragebogen zum Follow-up-Fragebogen 1, n=50



Für eine genaue bildliche Darstellung der Punktzahl-Verteilung des Scores siehe **Abbildungen 27** und **28**.

Abbildung 27: Darstellung der Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores aller Patienten zum Baseline-Fragebogen, n=50

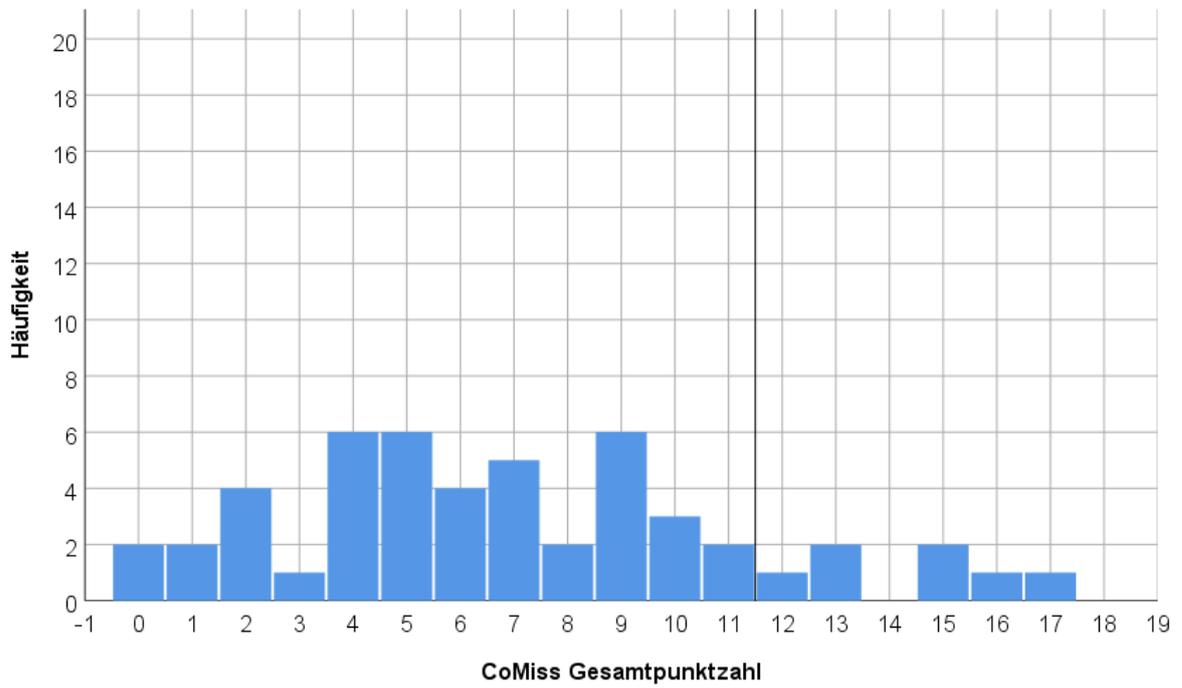
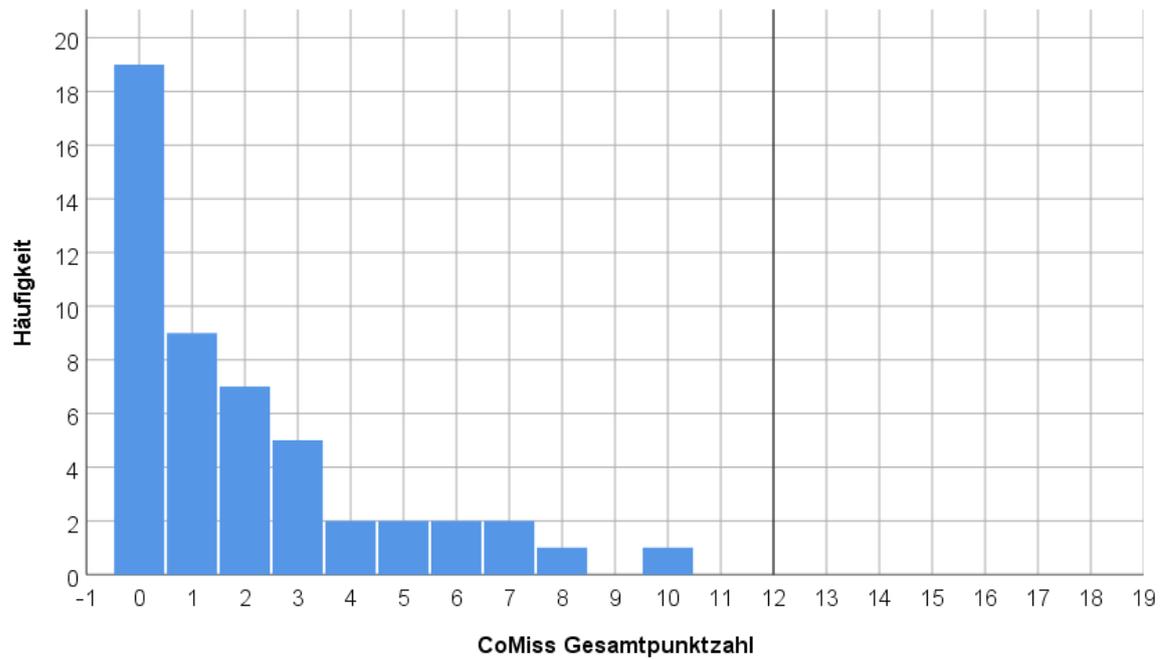


Abbildung 28: Darstellung der Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores aller Patienten zum Follow-up-Fragebogen 1, n=50



5 Diskussion

5.1 Studienpopulation und KMPA-Prävalenzen

In dieser prospektiven Erhebung über 1 Jahr konnte die Diagnose einer KMPA nur bei 15% (8/50) der eingeschlossenen Kinder gesichert werden. Fast die Hälfte (46/96) der im Screening-Log erfassten Patienten mussten ausgeschlossen werden, die meisten wegen einer bereits mehr als 8-wöchigen Eliminationsdiät. Aufgrund der kleinen Fallzahl von Kindern mit gesicherter KMPA in unserer Kohorte ist die Auswertung verschiedener Variablen in Bezug auf eine positive KMPA-Diagnose nicht aussagekräftig. Es werden verschiedene Variablen der gesamten Kohorte mit anderen Studien verglichen.

Der Anteil männlicher Studienteilnehmer von 54% erscheint im Vergleich zu anderen Beobachtungsstudien von Patienten mit Verdacht auf KMPA vergleichbar (16, 86). In der Literatur ist darüber hinaus kein Einfluss des Geschlechts auf das Risiko für KMPA beschrieben.

Bezüglich des Alters zeigte sich im Vergleich eine leicht größere Spannweite. In unserer Studie lag der Median aller eingeschlossenen Patienten bei 13,8 Monaten und der Median der Patienten mit gesicherter KMPA bei 10,8 Monaten. So zeigte sich in vergleichbaren Studien der Median des Alters bei Patienten mit gesicherter KMPA oder Verdacht auf KMPA zwischen 4 und 9 Monaten, das maximale Einschlussalter der Patienten betrug zwischen 12 bis 36 Monaten und teilweise war eine KMPA bereits bestätigt worden (16, 86, 87), während wir Kinder mit bereits bekannter KMPA ausgeschlossen haben.

Unsere Studienergebnisse für alle eingeschlossenen Patienten zeigen, dass das mittlere Körpergewicht, die mittlere Körperlänge (und teilweise der mittlere BMI) bei Patienten mit Verdacht auf KMPA oder mit bestätigter KMPA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erniedrigt sind.

Die niedrigen anthropometrischen Perzentilen unserer Studienteilnehmer (Median der Körperlänge und des Körpergewichts unterhalb der 20.-30. Perzentile) lassen sich durch die Institution der Rekrutierung erklären. Das Dr. von Haunersche Kinderspital erfasst als Tertiärzentrum ein anderes Patienten Klientel als eine pädiatrische Praxis oder ein kleineres Krankenhaus. So lassen sich die niedrigen Perzentilen ebenfalls erklären mit dem großen Anteil (ein Drittel) der Patienten, bei denen die Abklärung der KMPA

aufgrund von Gedeihstörung erfolgte. Eine Abklärung einer Gedeihstörung (hinsichtlich KMPA) findet sich womöglich eher in größeren, spezialisierteren Kliniken.

Die Hälfte unserer Studienpopulation wies bei Vorstellung andere nicht-allergische Vorerkrankungen auf, vor allem gastroenterologische, kardiologische und pulmonologische. Das könnte ebenfalls z.T. die deutlich erniedrigten Werte der Anthropometrie erklären und unterstreicht die Selektion unseres Kollektivs durch Rekrutierungen in einem Tertiärzentrum. Etwa ein Drittel der Patienten wurde während eines stationären Aufenthaltes auf eine diagnostische Eliminationsdiät gesetzt, was erneut für ein selektives Patientengut spricht.

Ähnliche Studien zeigten ebenfalls erniedrigte Perzentilen der Körpermaße (43, 88, 89). In einer großen amerikanischen Querschnittstudie lag der Median für Körperlänge und Körpergewicht der Patienten mit KMPA um die 40. Perzentile (43).

Ein Großteil (86%) unserer Studienpatienten hatte eine gastrointestinale Symptomatik, ein Drittel allergische Hautsymptome und bei einem Drittel war die Gedeihstörung die Indikation zur Abklärung einer KMPA. Ähnlich zeigten die Patienten in vergleichbaren Studien mit Verdacht auf KMPA oder bestätigter KMPA ebenfalls zu einem Großteil (>80%) gastrointestinale Symptomatik, sowie (in unterschiedlichem Maße) eine dermatologische Symptomatik an zweiter Stelle (16, 87).

Dermatologische Reaktionen waren häufiger das Leitsymptom bei Patienten mit gesicherter KMPA, im Vergleich zu dem sehr unspezifischen Leitsymptom einer Gedeihstörung, das in unserer Kohorte selten die Ursache einer KMPA war und zum Großteil bei Patienten mit ausgeschlossener KMPA oder wie bei Patienten mit gastrointestinalem Leitsymptom als „unklarer KMPA“ klassifiziert wurde. In einer dänischen monozentrischen Beobachtungsstudie zeigten die Patienten mit bestätigter KMPA zu zwei Dritteln dermatologische Symptomatik, dicht gefolgt von gastrointestinaler Symptomatik (34). Ebenfalls in der EuroPrevall-Studie, einer multizentrischen Longitudinalstudie, zeigten Patienten mit IgE-positiver KMPA vorwiegend dermatologische Symptomatik, während Patienten mit nicht-IgE-abhängiger KMPA größtenteils mit gastrointestinaler Symptomatik reagierten (19).

Ein Drittel unserer Studienpatienten war von einem atopischen Ekzem betroffen. Ein erhöhtes Risiko für eine KMPA mit oder ohne Sensibilisierung auf KMP bei Kindern mit atopischer Dermatitis ist durch zahlreiche Studien belegt, wobei Alter des Kindes und Schweregrad der atopischen Dermatitis das Risiko beeinflussen. In einer italienischen Studie zeigten fast 40% der Patienten mit einer atopischen Dermatitis eine mit oraler Provokation nachgewiesene KMPA (90). Eine australische Studie fand, dass bis zu 50% aller Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis eine durch Provokation nachgewiesene Nahrungsmittelallergie, einschließlich einer KMPA, entwickelten (91).

Der Einsatz von kuhmilchproteinfreien Ersatzformeln variierte mit dem Alter. Jenseits des Säuglingsalters, wenn ein Großteil der Energiezufuhr durch Beikost erfolgte, waren das vor allem die geschmacklich akzeptablen pflanzlich basierten Trinknahrungen, während im Säuglingsalter vor allem Aminosäurenformula und extensive hydrolysierte Nahrung zum Einsatz kamen. Aminosäurenformula stellten insgesamt in unserer Kohorte den größten Anteil (42%) der verordneten Nahrungen dar, was durch den hohen Anteil an Kindern mit Gedeihstörung und stationären Patienten zu erklären ist, bei denen man nicht das wenngleich geringe Risiko für eine Rest-Reaktivität auf extensiv hydrolysierte Nahrungen eingehen will. Eine Besonderheit ist auch, dass in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern die Aminosäureformula ungleich weniger teuer ist als die Hydrolysatnahrungen.

So überwogen z.B. in einer brasilianischen, monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie, in der die Teilnehmer zwischen 0-3 Jahren alt waren mit einem Median von 9 Monaten die pflanzliche Soja basierte Ersatzformula, gefolgt von extensiv hydrolysierten Nahrungen und nur zu einem geringen Anteil wurden Aminosäurenahrungen gegeben (87).

In unserer Studie ließ sich bei fast zwei Drittel aller Patienten bei Familienmitgliedern ersten Grades eine Vorgeschichte von Erkrankungen des atopischen Formenkreises nachweisen. Ähnlich dazu wiesen 79% aller Patienten mit vermuteter KMPA der französischen, multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie eine familiäre Vorgeschichte von Atopie bei Familie ersten Grades auf (16). In einer chinesischen multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurde ebenfalls beobachtet, dass Kinder mit bestätigter KMPA eine höhere Rate an von Atopie betroffenen Familienmitgliedern

zeigten (86). In der EuroPrevall-Studie ließen sich in Deutschland bei mindestens 30-50% aller eingeschlossenen Patienten bei einem Elternteil allergische Vorerkrankungen nachweisen (92). Natürlich muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass bei Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der Familie häufiger bei unspezifischen Symptomen an eine KMPA gedacht wird und damit ein Selektionsbias vorliegt.

Die Hälfte unserer Patienten mit einer bestätigten KMPA wiesen zudem eine Hühnereiweißallergie auf. Ein überzufällig gemeinsames Auftreten einer IgE-bedingten KMPA und Hühnereiweiß-Allergie ist vielfach vorbeschrieben (93). In einer spanischen monozentrischen Beobachtungsstudie wurden Patienten mit KMPA und/oder Ei-Allergie rekrutiert. Von 112 Patienten wurde bei 43,8% eine KMPA diagnostiziert, bei 34,8% eine Ei-Allergie und bei 21,4% sowohl eine KMPA als auch eine Ei-Allergie (94).

Die Anzahl der Bestätigungen der KMPA-Diagnose bei anfänglichem Verdacht auf KMPA fiel in unserer Studie mit 16% ähnlich zu vergleichbaren Studien aus. Unter unseren Patienten mit unklarem KMPA-Status befinden sich sehr wahrscheinlich weitere Fälle von KMPA, die jedoch wegen des fehlerhaften diagnostischen Vorgehens nicht bewiesen werden konnten. Somit wäre die die Anzahl bestätigter KMPA bei finaler Diagnosestellung möglicherweise höher ausgefallen. In anderen Studien lag die Anzahl bestätigter KMPA-Diagnosen bei anfänglichem Verdacht zwischen 15,4 – 29%, teilweise wurden dort nur Patienten bis zum Alter von zwei bis drei Jahren eingeschlossen (16, 19, 86).

In der EuroPrevall-Studie wurde bei 15,4% (55/358) der Patienten mit Verdacht auf eine KMPA durch eine DBPCFC eine KMPA bestätigt, jedoch erhielten nicht alle Patienten mit Verdacht auf eine KMPA eine orale Provokation (19). In fünf der neun teilnehmenden Länder war kein einziger Fall einer nicht-IgE-bedingten KMPA im Rahmen der Studie diagnostiziert worden (20).

Der Großteil unserer Patienten wurde nach einer ambulanten Vorstellung in die Studie eingeschlossen, lediglich in der Gruppe der ausgeschlossenen KMPA wurden mehr als die Hälfte (52,3%) der Patienten stationär erfasst. Ein Grund dafür könnte sein, dass im stationären Rahmen ein intensiveres Monitoring stattfinden konnte, sodass besser bzw. schneller beurteilt werden konnte, ob die Symptome sich nach der Eliminationsdiät gebessert hatten bzw. dann auch zügiger und einfacher eine orale Provokation stattfinden konnte. Es ist aber auch denkbar, dass bei den stationären Patienten mehr Kinder eine

Ko-Morbidität und unklare chronische Gedeihstörung mit einem niedrigen positiven Vorhersagewert für eine KMPA aufwiesen im Vergleich zu akuten Symptomen nach Ingestion von KMP.

5.2 Leitliniengerechtes Vorgehen

Folgende Leitlinien wurden bezüglich der Diagnostik und des Managements der KMPA oder Nahrungsmittelallergien mit den ESPGHAN-Empfehlungen von 2012 verglichen:

Tabelle 19: Übersicht über internationale Leitlinien zur Diagnostik und Management der KMPA

Name der Studie	Name des Instituts (Abkürzung)	Autoren	Herkunft	Jahr
Managing Food Allergy: GA ² LEN guideline 2022	Global Allergy and Asthma European Network	Muraro et al.	Italien, europaweit	2022
World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / Update 2022	World Allergy Organization, Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (WAO DRACMA)	Fiocchi et al.	weltweit	2010 / 2022
Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies	Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Berlin	Worm et al.	Deutschland	2021
Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP – an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline	-	Venter et al.	Großbritannien	2017
BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy	British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)	Luyt et al.	Großbritannien	2014
EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	Muraro et al.	Europa	2014

Diagnosis and assesment of food allergy in children and young people in primary care and community settings	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Walsh et al.	Großbritannien	2011
Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel	United States' National Institute of Allergy and Infectious Diseases Guidelines (NIAID)	Boyce et al.	USA	2010
Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: An expert panel perspective	-	Allen et al.	Australien	2009

Vergleich der Leitlinien bezüglich Diagnostik & Management der KMPA

Insgesamt empfehlen die Leitlinien ein ähnliches Vorgehen zur Diagnose und Therapie. Allerdings bezogen sich manche Leitlinien eher auf IgE-bedingte bzw. nicht-IgE-bedingte Nahrungsmittelallergien, während einige Leitlinien beide Formen berücksichtigten.

Die größten Unterschiede wurden in Bezug auf Art und Durchführung einer oralen Provokation beschrieben.

Der Großteil der Leitlinien empfahl diagnostische Verfahren (SPT und/oder spezifischen IgE-Testung) nur bei Patienten mit Verdacht auf IgE-vermittelte Reaktion, die anhand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ermittelt werden könnte. Die deutsche Leitlinie von 2021 sagt aus, dass entweder SPT oder spezifische IgE-Testung ausreichend sind zur Feststellung einer Sensibilisierung, und dass bei Kindern vorzugsweise die spezifische IgE-Testung erfolgen sollte (12, 95-97).

Die DRACMA-WAO-Leitlinien und die EAACI-Leitlinien empfahlen dringend die Durchführung einer oralen Provokation zur Diagnose einer KMPA, sodass nicht zwingend zusätzliche SPT-/spez. IGE-Testungen notwendig seien. Jedoch benannten sie die Testungen als unterstützend (bzw. als Alternative) bei der Bestätigung einer IgE-bedingten Allergie, falls keine Provokation durchgeführt werden kann (58, 98).

Die Dauer der diagnostischen Eliminationsdiät hänge vom Verdacht einer IgE-/nicht-IgE-vermittelten Allergie ab und werde für 2-6 Wochen empfohlen (von iMAP und australische Leitlinien nur 2-4 Wochen), die US-Leitlinien sprechen sich für einen Zeitraum von 2-8 Wochen aus (49, 95-97). Der Großteil der Leitlinien favorisiert extensiv hydrolysierte Formelnahrung als Ersatznahrung der 1. Wahl, Aminosäuren-basierte Formelnahrungen sollten nur bei schwerer Manifestation einer KMPA (z.B. Hypoalbuminämie durch Eiweißverlust über den Darm oder die Haut, Gedeihstörung) zum Einsatz kommen. Alle Leitlinien sind sich einig, dass Säuglingsmilch auf Sojabasis eine mögliche Alternative ist, jedoch erst ab dem Alter von 6 Monaten.

Bezüglich der Durchführung einer oralen Provokation zur Bestätigung/Ausschluss der Diagnose unterscheiden sich die Leitlinien in gewissen Aspekten. Die US-Leitlinien sowie die EAACI-Leitlinien sprechen sich für eine orale Provokation im klinischen Umfeld aus (49, 98). Die australischen Leitlinien sehen dies auch für nicht-IgE-bedingte KMPA vor, jedoch beschreiben sie (wie die WAO-DRACMA-Leitlinien) ebenfalls keine Notwendigkeit für eine Provokation bei Patienten mit sofortiger Reaktion (58, 95). Worm et al. berichten, dass bei fehlender Besserung nach Eliminationsdiät eine Wiedereinführung stattfinden sollte. Sie empfehlen jedoch eine überwachte Provokationen zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie und zur Feststellung einer Toleranz. Als Goldstandard werden DBPCFC (doppelblinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokationen) angesehen (96).

Die NICE-Kriterien sind in diesem Punkt eher unpräzise und sprechen sich für eine Wiedereinführung zur Bestätigung oder Ausschluss der Diagnose nach 2-6 Wochen aus, die jedoch nur bei schwerer Symptomatik zwingend im klinischen Umfeld stattfinden soll (99). Die iMAP-Kriterien erlauben ebenfalls eine diagnostische Wiedereinführung Zuhause bei milder/mittelschwerer nicht-IgE-bedingter Allergie (97). Die BSACI-Kriterien berichten sogar, dass eine Provokation zwar empfohlen wird, diese jedoch in der klinischen Praxis häufig nicht stattfindet und so nach Besserung der Symptomatik die Eliminationsdiät eingehalten wird. Ein erneuter Kontakt mit KMP findet erst zum Zeitpunkt der Reevaluation statt (12). Dieses Vorgehen kritisieren die ESPGHAN-Leitlinien, da mit diesem Prozedere zu viele Patienten falsch positiv mit KMPA eingestuft werden und unnötig eine Eliminationsdiät erhalten (5).

Eine Reevaluation nach gesicherter Diagnose sollte bei nicht-IgE-bedingter KMPA den iMAP-Kriterien und den BSACI-Leitlinien zufolge nach 6-12 Monaten einer therapeutischen Eliminationsdiät stattfinden. Diese kann zu Hause durchgeführt werden (12, 97). Die deutschen Leitlinien empfehlen die Wiederholung von oralen Provokationen zur Feststellung einer Toleranz in regelmäßigen Abständen, beispielsweise nach (6,) 12 oder 18 Monaten (96). Sowohl die DRACMA-Kriterien, als auch die US-Guidelines, sowie die australischen Leitlinien sprechen sich für eine Reevaluation nach 12 Monaten unter ärztlicher Supervision aus (49, 58, 95).

Die GA²LEN- Leitlinie von 2022 zu verschiedenen Nahrungsmittelallergien (inkl. KMPA) bezieht sich vor allem auf IgE-bezogene NMA. Die größte Neuerung bezüglich der Handlungsempfehlungen ist die Empfehlung zur oralen Immuntherapie (bei Patienten ab 4 Jahren), die nach Evidenz-basierten Anweisungen unter Supervision von medizinischem Personal stattfinden sollte. Die orale Immuntherapie habe generell ein Potenzial in der Therapie von NMA, jedoch seien weitere Studien notwendig. Zum Einsatz von Biologicals in der Therapie von NMA bezieht sie keine Position (100).

Auch die aktualisierten DRACMA-Leitlinien sprechen sich für eine orale Immuntherapie bei IgE-bedingter KMPA aus, da diese die orale Toleranzentwicklung fördere. Nebenwirkungen sind jedoch nicht selten, einschließlich eines erhöhten Risikos für Anaphylaxie, gastrointestinale und respiratorische Symptome und für die Entwicklung einer eosinophilen Ösophagitis (48, 101-103).

Vergleich des leitliniengerechten Vorgehens

Beim Vergleich unserer Studie mit anderen Studien zum leitliniennahen Management zeigt sich die Studienlage eingeschränkt. Einige Studien gaben ebenfalls Schwächen in Bezug auf die Einhaltung der Leitlinien bei Diagnostik und Management der KMPA an – vor allem in den Bereichen Eliminationsdiät und Provokation. Wenige Studien führten an, nach welchen Leitlinien sie vorgehen.

Fast drei Viertel (74%) unserer Studienpatienten erhielten eine diagnostische Testung (SPT/spezifisches IgE), die bei 30% dieser Patienten positiv ausfiel. Der größte Anteil der positiven Testergebnisse zeigte sich bei Patienten mit sofortiger Reaktion

beziehungsweise Anaphylaxie. In einem Viertel der Fälle wurde die diagnostische Eliminationsdiät bezüglich der Dauer leitliniengerecht durchgeführt, in 22% der Fälle wurde die Dauer geringfügig überschritten, bei zwei Patienten wurde sie zu kurz eingehalten (vorzeitiges Beenden der Eliminationsdiät trotz fehlender Besserung) und bei knapp der Hälfte aller Studienteilnehmer wurde sie deutlich zu lang eingehalten, davon größtenteils bis zum Follow-up Fragebogen 1. Lediglich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (55%) fand eine leitliniengerechte Provokation statt.

Ziel unserer Studie war die Evaluation des Vorgehens im klinischen Alltag. Die betreuenden Ärzte wussten oftmals nicht, ob der Patient in diesen Survey eingeschlossen war. Zusammenfassend fand sich in unserer reinen Beobachtungsstudie bei 41% der Patienten (n=44) ein leitliniengerechtes Vorgehen, bei 23% ein teilweise leitliniengerechtes Vorgehen und bei 36% Vorgehen entgegen den Leitlinien in Bezug auf Diagnostik und Management der KMPA. Eine so detaillierte Einordnung und Beschreibung des Vorgehens sowie Nachverfolgung der Patienten wurde bei anderen Studien nicht herausgearbeitet. Daher können wir keine Einschätzung abgeben, ob die Adhärenz an die Leitlinien repräsentativ vor andere Settings in Deutschland ist. Wir fanden einen Trend zur besseren Einhaltung der Leitlinien bei ambulanten im Vergleich zu stationären Patienten (44% zu 35%, n.s.).

Im Vergleich dazu untersucht eine nationale Querschnittstudie aus Großbritannien vom Jahr 2015 die Erfahrung und die Vorgehensweise von niedergelassenen Kinderärzten beim Umgang mit der KMPA. 403 Ärzte nahmen an der Studie teil. Laut der Studie hielten sich 51% dieser an die Leitlinien, es ist jedoch unklar, an welche der Leitlinien. Insgesamt gaben die Ärzte selbst an, nicht sehr vertraut mit den Leitlinien zu sein und wünschten sich weitere Schulungen zu diesem Thema. Konkret führten sie nur bei circa 30% ihrer Patienten Diagnostik durch (17% RAST-Test, 12% SPT) und im Median dauerte die Eliminationsdiät 8 Wochen an bzw. es dauerte 8 Wochen bis zur Diagnose einer KMPA (104).

Auch die Autoren einer israelischen prospektiven monozentrischen Kohortenstudie betonen, dass weiterhin Unsicherheiten im Management der KMPA bestehen bzw. sowohl falsch positive als auch falsch negative Diagnosen einer KMPA häufig sind, und daher gute Kenntnisse und Einhalten der Leitlinien zur Diagnostik der KMPA von besonderer

Bedeutung sind. In der Studie wurde eine sehr hohe Rate falsch positiv diagnostizierter KMPA von 63% genannt, wobei es nicht eindeutig beschrieben wird, ob die Patienten ärztlich diagnostiziert wurden oder dies von einer elterlichen Einschätzung ausging (105).

Zwei chinesische prospektive Beobachtungsstudien (eine davon monozentrisch, die andere multizentrisch) wiesen kleine Mängel des leitliniengerechten Vorgehens auf. Größtenteils wurde in beiden Studien eine vier-wöchige Eliminationsdiät empfohlen, unabhängig der präsentierten Symptome. In der multizentrischen Studie aus 2018 wurde jedoch bei den Patienten mit Anaphylaxie und deutlich erhöhtem spezifischem IgE-Wert ($> 3,5$ IU/ml) eine Eliminationsdiät nicht als nötig erachtet. Sie berichtet von 22% positiver oraler Provokation, jedoch ist nicht bekannt, wie viele Provokationen tatsächlich durchgeführt wurden (86). Bei der monozentrischen Studie aus 2019 erhielten alle Patienten eine orale Provokation nach ESPGHAN-Leitlinien (106).

Die Kohorte einer spanischen multizentrischen Beobachtungsstudie mit 409 Patienten wurde laut Autoren vollständig leitliniengerecht diagnostiziert bezüglich der oralen Provokation nach diagnostischer Eliminationsdiät. 70% der Patienten erhielten eine Provokation, bei den restlichen Patienten stellte sich diese als kontraindiziert bzw. als nicht indiziert heraus (nach anaphylaktischem Schock oder nach kürzlich stattgefundenener Sofortreaktion auf KMP mit Urtikaria/Angioödem und deutlich auffälligem SPT oder deutlich auffälliger spez. IgE-Testung). Alle Patienten hatten zudem sowohl einen SPT als auch eine spezifische IgE-Testung erhalten, die sich bei 80% als positiv herausstellte. Jedoch stellte die Kohorte ein selektives Patientengut dar, da alle Patienten nach einer Sofort-Reaktion auf KMP in einer allergologischen Kinderklinik rekrutiert wurden. (107).

In einer finnischen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie wurde die Compliance der Eltern und Patienten auf strenge Einhaltung der Eliminationsdiät geprüft. Danach hielten 85% der Patienten eine sehr strenge Diät ein. Dies ist erfreulich, da bei fehlender Compliance bei der diagnostischen Elimination falsche Schlüsse von ärztlicher Seite gezogen werden (108).

Vergleich von Patienten mit Provokation im Vergleich zu nicht erfolgter Provokation

Bei dem Vergleich der Patienten mit und ohne erfolgte Provokation nach anfänglicher Besserung durch die Eliminationsdiät zeigt sich eine unterschiedliche Gewichtung der Symptome (s. 4.2.5).

Patienten mit erfolgter Provokation hatten häufiger Durchfall und blutigen Stuhl, während Patienten ohne Provokation vermehrt rezidivierendes Erbrechen, dermatologische Symptome und Gedeihstörung aufwiesen. Zudem besserten sich die Symptome der Gruppe mit Provokation deutlich schneller und stärker, als in der Gruppe der Patienten ohne Provokation.

Dies lässt schlussfolgern, dass bei Patienten mit mehr akuter oder stärker auftretender Symptomatik, die sich auch schneller wieder bessert, möglicherweise eher eine Provokation durchgeführt wird als bei Patienten mit langsam entwickelnden chronischen Beschwerden oder dermatologischer Symptomatik.

Es ist unklar, ob die Besserung der Symptome der Patienten ohne Provokation auf die Eliminationsdiät zurückzuführen ist oder ob diese auch ohne Diät eingetroffen wäre. Auch konnten wir nicht überprüfen, ob bei allen Patienten die diagnostische Eliminationsdiät korrekt durchgeführt worden ist.

5.3 CoMiSS

Sieben Patienten unserer Studie wiesen eine Gesamtpunktzahl von über 12 Punkten beim CoMiSS auf, welches laut Autoren die Wahrscheinlichkeit einer KMPA deutlich erhöhe. Von den sieben Patienten wurde lediglich ein Patient mit gesicherter KMPA diagnostiziert, sechs weitere wurden als unklarer KMPA-Status klassifiziert. Dementsprechend ergibt sich eine niedrige Sensitivität ($1/8=12,5\%$), sowie ein niedriger positiv prädiktiver Wert ($1/7=14,2\%$). Die hohe Anzahl falsch negativer Patienten ($7/8$) ist gegebenenfalls dadurch bedingt, dass der CoMiSS eher zur Diagnose einer nicht-IgE-bedingten KMPA entwickelt wurde und laut Verfassern keine Gewichtung für sofortige Reaktionen/Anaphylaxie aufweist. Die meisten unserer Patienten mit bestätigter KMPA zeigten jedoch eine Sofortreaktion/Anaphylaxie.

Dem gegenübergestellt zeigte sich eine hohe Spezifität ($21/21=100\%$) und hoher negativ prädiktiver Wert ($21/21=100\%$), da alle 21 Patienten ohne Diagnose einer KMPA als richtig negativ klassifiziert wurden. Der Median der Gesamtpunktzahl des CoMiSS sank vom Baseline Fragebogen zum Follow-up Fragebogen 1 deutlich ab (von 6,5 auf 1).

In unserer Studie waren knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patienten ($23/50 = 46\%$) jünger als 12 Monate alt. Im Median erzielten die Säuglinge einen CoMiSS-Wert von 9; auch der Median der fünf Säuglinge mit bestätigter KMPA lag bei 9. Lediglich einer der fünf Säuglinge mit bestätigter KMPA erzielte einen Wert von 12.

Einige Autoren haben den CoMiSS-Score bei gesunden Kindern angewandt, um diese im Verhältnis mit den Werten bei an KMPA erkrankten Kindern zu vergleichen. Bigorajska et al. berechneten den Score in ihrer multizentrischen Studie bei 226 Säuglingen mit einem Alter von null bis sechs Monaten (Median: vier Monate) und kamen auf einen CoMiSS-Median von 4 (2-7) mit einem Mittelwert von 4,7 (3,5) und einer 95% Perzentile von 11. Knapp 5 Prozent der Teilnehmer erzielten einen Wert ≥ 12 (109).

In der Metaanalyse von Bajerova et al. von 2022 zeigte sich, dass Säuglinge mit Verdacht auf eine KMPA einen höheren Median des CoMiSS (Median 6-13) zeigten, als vermeintlich gesunde Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten (Median 3-4). Aufgrund der im Score nicht aufgeführten Symptome Anaphylaxie, aber auch Gedeihstörung und

Hämatochezie könne es zu einer falsch niedrigen Bewertung der Patienten mit dem CoMiSS-Score führen (82).

In einer monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie aus China von 2019 wurde die Gefahr der Unterdiagnose aufgrund des häufigen, jedoch fehlenden Symptoms „Hämatochezie“ beschrieben. Dort war eine Validierung des CoMiSS bei Säuglingen bis zum Alter von 12 Monaten durchgeführt worden. Die Fallzahl war mit 38 Säuglingen mit Verdacht auf KMPA niedrig. Bei allen Patienten wurde zur Sicherung der Diagnose eine orale Provokation durchgeführt. Die Studie nannte eine Spezifität von 78,6% sowie eine Sensitivität von 87,5%. Der Großteil der Patienten mit gesicherter KMPA wurde im CoMiSS nicht erfasst. Somit schlugen die Autoren vor, den Cut-off Wert von 12 auf 6 zu senken, sowie weitere Validierungen durchzuführen (106).

Ebenfalls eine prospektive italienische Studie empfahl den Cut-Off des CoMiSS von 12 auf 9 zu senken, um das Risiko falsch negativer Fälle zu senken. Zudem wurde gesehen, dass ein CoMiSS-Wert kleiner 6 sehr unwahrscheinlich für das Vorliegen einer KMPA war (110, 111).

Vandenplas et al. untersuchten die CoMiSS Basis-Werte bei symptomatischen Säuglingen (Alter 0-18 Monaten) mit v.a. KMPA in verschiedenen Kulturkreisen und stellten größere Unterschiede fest (112). Die Erklärung könnte die unterschiedliche Wahrnehmung von so unspezifischen und bei jungen Säuglingen teilweise funktionellen Beschwerden wie vermehrtes Schreien oder Spucken in verschiedenen Kulturen und Bevölkerungsgruppen sein.

In einer indischen multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie des Jahres 2018 mit Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 0-24 Monaten wurden 83 Kinder mit Verdacht auf KMPA in die Studie eingeschlossen. Davon zeigten 72,3% einen CoMiSS >12 Punkten und von diesen wurde bei 84,3% die KMPA bestätigt. Jedoch waren die diagnostischen Kriterien nicht entsprechend den Leitlinien, weil die Diagnose einer KMPA entweder mittels einer oralen Provokation, einem positiven SPT oder einem positiven spezifischem IgE-Test gestellt wurde. Insgesamt müssen die errechneten Werte wegen des diagnostischen Vorgehens stark in Frage gestellt werden. Die Autoren raten zu weiteren Validierungen in größeren prospektiven Studien (113).

Selbuz et al. sahen in ihrer prospektiven monozentrischen Studie mit 168 Patienten in der Türkei, dass 54% der Patienten mit einem anfänglichen CoMiSS-Wert >12 eine durch orale Provokation bestätigte KMPA aufwiesen. Der mittlere anfängliche CoMiSS-Wert von den Patienten mit nachgewiesener KMPA sei zu den Patienten ohne KMPA statistisch nicht unterschiedlich gewesen. Sie erklärten dies durch die teils unspezifische Symptomabfrage (Weinen, Erbrechen/Spucken, geändertes Stuhlverhalten), das ja auch in großem Maße bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern auftritt. Der CoMiSS bei den Patienten mit IgE-positiver KMPA fiel höher aus als bei betroffenen Kindern ohne erhöhtes spezifisches IgE (114).

Die Metaanalyse von Calvani et al. untersuchte den klinischen Einsatz vom CoMiSS im Vergleich zu positiven oralen Kuhmilchprovokationen. In Zusammenschau zeigte sich, dass ein Großteil der Studien eine Abnahme des CoMiSS-Wertes nach einer Eliminationsdiät sahen und dass eine Reduktion von mehr als 50% mit einer positiven oralen Kuhmilchprovokation einherging. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die im CoMiSS erfassten Symptome wie Schreien und Spucken bei Säuglingen im Rahmen der Reifung auch physiologischer Weise abnehmen. Calvani beschreibt den CoMiSS als potentiell nützliches Werkzeug im Monitoring, jedoch nicht als Mittel zur Diagnose einer KMPA oder als Ersatz der oralen Provokation (115).

Die Erfassung einer Urtikaria, die mit einer Vergabe von 6 Punkten im Score einhergeht, steht im Widerspruch zu der Aussage, dass der Score eher zur Diagnose einer nicht-IgE-bedingten KMPA entwickelt wurde, da eine Urtikaria, wenn sie allergisch bedingt ist, vermehrt mit IgE-positiven Reaktionen einhergeht (37, 80).

In dem Update der Verfasser des CoMiSS von 2022 reevaluierten die Autoren den Fragebogen, nachdem 25 Studien zum klinischen Einsatz des CoMiSS publiziert waren. Auch die in der vorliegenden Arbeit noch nicht veröffentlichten Ergebnisse waren von Frau Prof. Sibylle Koletzko an die Verfasser rückgemeldet worden. Es wurde aufgrund einer Berechnung des prädiktiven Wertes aus allen vorliegenden Studien entschieden, den Grenzwert für den Verdacht auf eine vorliegende KMPA von >12 auf 10 zu senken. Zudem wurde der Score auf das Alter von <6 Monate (bis maximal 12 Monate) beschränkt und das Symptom des „Angioödems“ hinzugenommen. Die Symptome Hämatochezie und Anaphylaxie wurden bewusst nicht zum Score hinzugefügt. Hämatochezie ist ein

häufiges und meist selbstlimitierendes Symptom bei gestillten und ungestillten Säuglingen, bei dem in Abwesenheit von Alarmsymptomen zunächst mindestens 4 Wochen abgewartet werden sollte. Bei Anaphylaxie und bei einem krank wirkenden Kind mit blutigen Stühlen ist dagegen eine sofortige klinische Abklärung erforderlich. Auch das Symptom einer Gedeihstörung wurde als zu unspezifisch für eine KMPA gesehen und bewusst nicht in den Score integriert. Die Stuhl-Bewertungs-Skala wurde von der Bristol-Stool Form Scale auf eine andere Skala (Brussels Infant and Toddlers Stool Scale; BITSS) geändert, die explizit die Stühle und Stuhlformen von Säuglingen beschrieb. Zudem betonten die Autoren erneut, dass der CoMiSS ein Bewusstsein für eine KMPA schaffen und nicht als diagnostischer Fragebogen dienen sollte (116, 117).

Bei einer Neubewertung der von uns in die vorliegende Studie eingeschlossenen 23 Säuglingen von 0-6 Monate (n=11) bzw. von >6-12 Monaten (n=12) hätte sich nach dem neu entwickelten Update des CoMiSS folgendes Bild ergeben:

Tabelle 20: Neubewertung CoMiSS, n=23

	Alter ≤6 Monate (n=11)		Alter >6 -12 Monate (n=12)	
	CoMiSS <10	CoMiSS ≥10	CoMiSS <10	CoMiSS ≥10
KMPA				
Gesichert	1	-	2	2
unklar	1	1	2	3
ausgeschlossen	5	1	-	3
nicht bekannt	1	1	-	-

Durch die Neubewertung der Symptome ergibt sich bei 6/23 (26%) Patienten eine Änderung der absoluten Zahlen, bei 4/23 (17%) dieser Patienten führt dies zu einer geänderten Klassifizierung mit einem CoMiSS ≥ 10 (V.a. KMPA). Dies betrifft jedoch nur Patienten mit (nach unserer Einschätzung) unklarer, ausgeschlossener oder nicht bekannter KMPA.

Durch das Senken des Grenzwertes von 12 auf 10 Punkte für den Verdacht auf das Vorliegen einer KMPA ist lediglich einer unserer Patienten mit „gesicherter KMPA“ zusätzlich in die Gruppe der Patienten mit V.a. KMPA laut dem CoMiSS übergegangen; sieben weitere Patienten erzielten in der Neubewertung 10 oder 11 Punkte, d.h. wie wurden jetzt entsprechend dem CoMiSS als V.a KMPA eingestuft. Mit der Neubewertung erreichen nun 2/5 (40%) Säuglingen mit gesicherter KMPA einen CoMiSS ≥ 10 Punkte.

5.4 Stärken und Schwächen

Ein Vorteil des Studienaufbaus war die prospektive strukturierte Befragung mit drei Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten inklusive Nachverfolgung von Patienten mit unklarer Diagnose bis zu einem Jahr nach Studieneinschluss. Eine Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit wurde dadurch gewährleistet, dass die Symptomabfrage bei Einschluss in die Studie und bei den Nachbefragungen identisch waren. Zudem waren die Fragebögen so konzipiert, dass sie auch zur Erhebung und Validierung des CoMiSS geeignet waren, da die Symptomabfrage des CoMiSS in die Fragebögen integriert wurde. So konnte der CoMiSS bei allen Patienten angewandt werden. Die Kohorte wurde konsekutiv und prospektiv über 12 Monate nach strikten Ein- und Ausschlusskriterien erhoben. Damit war sie repräsentativ für die im Dr. von Haunerschen Kinderspital mit Verdacht auf KMPA auf eine diagnostische Eliminationsdiät eingestellten Patienten bezüglich Geschlecht, Alter, Symptome und Vorerkrankungen. Durch die Auswertung über die Dauer der Eliminationsdiäten sowie die Auswertung der stattgefundenen Provokationen war eine aussagekräftige Beurteilung möglich, ob die Vorgehensweise leitliniengerecht war. Auch wurden alle Anstrengungen unternommen, dass die Teilnahme an der Studie nicht zu einer Abweichung des üblichen Vorgehens führte. Oft war den betreuenden Ärzten nicht bekannt, dass ihr Patient in die Beobachtungsstudie eingeschlossen worden war. Daher konnten trotz kleiner Kohorte wertvolle Aussagen über das leitliniengerechte Vorgehen des Managements der KMPA am Dr. Haunerschen von Kinderspital getroffen und die Defizite in der Versorgungsqualität der Kinder identifiziert werden.

Eine Schwäche der Studie war es, dass bei fast der Hälfte der im Screening-Log erfassten Patienten kein Studieneinschluss möglich war. Am häufigsten geschah das aufgrund des Ausschlusskriteriums einer Eliminationsdiät von über 2 Monaten bei Vorstellung. Dies war zum Teil den langen Wartezeiten auf einen Ambulanztermin in den Spezialambulanzen für Allergologie oder Gastroenterologie geschuldet. Andere Gründe waren Ablehnung der Studienteilnahme durch die Eltern, unzureichende Deutschkenntnisse oder Rücknahme des Verdachts auf KMPA durch den behandelnden Arzt. Eine weitere Schwachstelle war die monozentrische Durchführung und die eher kurze Rekrutierungsphase der Patienten (12 Monate). Aufgrund der notwendigen Stratifizierung in die Diagnosegruppen gesicherte, ausgeschlossene oder unklare KMPA sowie Loss-to-follow-up ergaben sich dementsprechend kleine Subgruppen mit nur begrenzter Aussagekraft.

Es war nicht möglich, die Fragestellung nach der Prävalenz der KMPA vollständig zu beantworten, da der KMPA-Status bei einem Drittel der Studienteilnehmer zum Ende der Studienphase unklar blieb. Wiederum war durch diese Tatsache eine aussagekräftige Validierung des CoMiSS nicht möglich, da zu wenig Patienten eine gesicherte KMPA Diagnose aufwiesen. Interessanterweise zeigten fast alle Patienten mit gesicherter KMPA Diagnose Sofortreaktionen einer KMPA. Die Kohorte war auch zu klein um prüfen zu können, ob die zu Beginn erfasste klinische Ausprägung prädiktiv für die Ausprägung einer KMPA war (Fragestellung 4).

Zwei der Patienten mit durch den Algorithmus wegen fehlender Besserung der Symptome auf eine diagnostische Eliminationsdiät zunächst ausgeschlossener KMPA entwickelten nach Wiedereinführung von Kuhmilchprotein erneut Symptome. Sie wurden erneut auf eine Eliminationsdiät gesetzt und wurden prompt symptomfrei. Es stellt sich die Frage, ob die initiale Einschätzung einer fehlenden Besserung falsch war, oder ob die deutliche Verschlechterung nach Wiedereinführung von Kuhmilchprodukten in die Ernährung mit Erbrechen und Durchfall Zufall oder durch andere Ursachen verursacht waren. Auch das lange Verbleiben auf der Diät ohne erneute Provokation zur Absicherung oder Ausschluss der Diagnose KMPA sind Schwachpunkte in der Diagnostik. Diese wird sicherlich in Deutschland dadurch begünstigt, dass die Krankenkassen die Kosten für die therapeutischen Formelnahrungen auf der Basis eines extensiven Hydrolysates oder einer Aminosäuren-basierten Formula bis zum vollendeten 2. Lebensjahr kostenfrei auf Rezept eines Kinder- oder Hausarztes übernehmen, oder dass eine den Leitlinien entsprechende Diagnosesicherung erfolgen muss.

5.5 Schlussfolgerungen und Implikationen für weitere Versorgungsforschung

Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich, dass die Diagnose einer KMPA nicht einfach ist und dass erhebliche Defizite in der Versorgungsqualität der betroffenen Kinder besteht. Die fehlende Einhaltung des diagnostischen Vorgehens entsprechend den Leitlinien erschwert die Sicherung bzw. den Ausschluss der Diagnose KMPA bei einem erheblichen Teil der betroffenen Kinder. Viele Patienten mit initialer Besserung der Symptome auf eine diagnostische Eliminationsdiät erhalten keine orale Provokation und werden ohne Diagnosesicherung lange kuhmilchfrei ernährt.

Eine definitive Bestätigung bzw. ein definitiver Ausschluss einer KMPA war bei 15 Patienten (30%) unserer Kohorte nicht möglich, sie wurden in die Gruppe der „unklaren“ KMPA eingestuft. So hielten sechs der 12 Patienten (50%) mit „unklarer“ KMPA, die für den Follow-up 2 noch erreichbar waren, nach einem Jahr weiterhin eine Eliminationsdiät ein. Die anderen 50% der Patienten erhielten eine Provokation mit Milch (im Median nach 9,1 Monaten), die bei allen Kindern negativ, d.h. ohne erneutes Auftreten von Symptomen. Damit blieb es bei diesen Kindern die Diagnose weiterhin unklar. Insgesamt führt das nicht-Leitlinienkonforme Vorgehen zu einer Überdiagnose und Übertherapie, besonders bei den Kindern mit fehlender Sofortreaktion, auch wenn nicht sicher auszuschließen ist, dass Patienten mit Provokation nach 9 und mehr Monaten bereits eine Toleranz entwickelt hatten.

Die Gründe für eine fehlende Provokation sind vielfältig: Eltern oder behandelnde Ärzte scheuen den zeitlichen und organisatorischen Aufwand, besonders wenn es den Kindern unter der kuhmilchfreien Nahrung gut geht und sie kein Risiko einer Gesundheitsverschlechterung eingehen möchten. Weitere Gründe könnten für die Eltern in dem Erhalt einer kostenlosen Nahrung nach Rezeptierung durch den Kinderarzt sein, der Irrglaube, dass die kuhmilchfreie Nahrung einen besseren Nährstoffgehalt aufweise als eine normale Säuglingsformula und das Unwissen der Eltern oder Ärzte über das richtige therapeutische Prozedere.

Daher ist es wichtig, sich streng an den Algorithmus (s. Abb. 1, (5)) zu halten, um gesundheitliche bzw. vor allem nutritive Risiken für die betroffenen Kinder und unnötige Kosten im Gesundheitssystem oder für die Eltern zu vermeiden. Nicht zuletzt verursacht die

Notwendigkeit einer strengen Eliminationsdiät eine psychosoziale Belastung für die Kinder und ihre Familie und induziert Ängste vor den Folgen von Diätfehlern.

Auch bei den Vergleichsstudien zur Prüfung des leitliniengerechten Vorgehens (s.o.) zeigt es sich, dass vor allem im Bereich der Dauer einer diagnostischen Eliminationsdiät und der oralen Provokation Unsicherheiten beim behandelnden Personal bestehen, was die Versorgungsqualität beeinträchtigt. Dieses wird neben teilweise zu geringen Kenntnissen der Leitlinien ebenfalls durch den Zeitmangel im therapeutischen Prozess sowie durch den Kostenfaktor begünstigt.

Insgesamt ergibt sich aus unseren Ergebnissen viel Potential für eine verbesserte Verbreitung und Implementierung der Leitlinien und gegebenenfalls vereinfachte Maßnahmen bezüglich der Provokation zur Optimierung der Diagnosesicherung und des Managements der KMPA. Ein Beispiel für vereinfachte Maßnahmen der Provokation wären zum Beispiel striktere Vorgaben, unter welchen Umständen die Provokation bzw. die Wiedereinführung Zuhause durchgeführt werden kann.

Der Einsatz des CoMiSS in unserer Kohorte bestätigte seine Unbrauchbarkeit in der ursprünglichen Version. Eine Altersbegrenzung für die Anwendung des Scores war offensichtlich notwendig und wurde von den Autoren 2022 bereits umgesetzt (nun begrenzt auf Säuglinge bis zum Alter von 6 bzw. 12 Monaten).

Auch nach Absenken des Grenzwertes von 12 auf 10 Punkte war die Treffgenauigkeit bei den von uns eingeschlossenen Säuglingen schlecht. Die Autoren haben es versäumt darauf hinzuweisen, dass der CoMiSS bei ausschließlich gestillten Säuglingen nicht geeignet ist. Eine KMPA bei Säuglingen, die weder Kuhmilchprotein in einer Säuglingsformula oder über Beikost zu sich nehmen oder bisher damit exponiert waren, ist sehr selten und andere Ursachen für eine bestehende Symptomatik damit sehr viel wahrscheinlicher.

Weiterhin sahen auch wir, dass einige Symptome im Score zu generalisiert bzw. zu unspezifisch oder auch fehlerhaft für eine KMPA sind. Obwohl die Autoren in der Reevaluation von 2022 bewusst die Symptome „Hämatochezie und Gedeihstörung“ nicht in den Score integrierten, sollten diese trotzdem als eine Ursache einer KMPA im Säuglingsalter bei nicht vollgestillten Säuglingen erwähnt werden. Wie schon in der Einleitung

dargelegt, ist eine Unterscheidung zwischen IgE-bedingter und nicht IgE-bedingter KMPA nicht möglich (siehe **1.1.4**). Daher ist es auch unmöglich, den CoMiSS nur auf eine nicht IgE-bedingte KMPA auszulegen.

Die Änderung der Stuhlskala von der Bristol-Stool Form Scale auf die Brussels Infant and Toddlers Stool Scale (BITSS) erachten wir als bereits gute Reaktion auf die Altersbegrenzung des Scores und zur besseren Abstimmung und Spezifizierung der Symptome.

Zusammenfassend sollten u.E. erst Validierungen eines Scores erfolgen, ehe sie einer breiten Öffentlichkeit von Ärzten in der klinischen Praxis zur Anwendung empfohlen werden. Das trifft auch für das Update des CoMiSS von 2022 zu. Bereits die Anwendung bei Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr mit identischem Grenzwert wirft Fragen zur Zuverlässigkeit des CoMiSS auf, da etliche der Items (wie tägliche Regurgitationen und Schreidauer) typische stark altersabhängige funktionelle Beschwerden sind, die sich mit Ende des 4. bzw. 6. Lebensmonats bei gesunden Säuglingen spontan bessern oder verschwinden.

Die Absenkung des Grenzwertes auf 10 Punkte wird es in Zukunft zu weniger falsch negativen Fällen führen. Allerdings sinkt damit auch die Spezifität und macht einen stringenten diagnostischen und therapeutischen Vorgehen noch notwendiger.

In der kritischen Auseinandersetzung über die Bewertung des leitliniengerechten Vorgehens steht die Größe der Kohorte im Vordergrund. Es hat uns sehr überrascht, dass innerhalb eines Jahres nur 50 Patienten mit Verdacht auf KMPA am Dr. von Haunerschen Kinderspital eingeschlossen wurden, von denen nur acht Kinder eine KMPA Diagnose erhielten. Das liegt zum einen daran, dass die meisten Kinder mit V.a. KMPA und sofortiger Reaktion in der kinderärztlichen Praxis identifiziert, diagnostiziert und betreut werden. Diese Gruppe repräsentierte nur 10% in unserer Kohorte, alle waren in Tests auf spezifisches IgE positiv. Zum anderen führten die Ausschlusskriterien dazu, dass Kinder mit einer Eliminationsdiät von mehr als acht Wochen nicht in die Studie aufgenommen wurden. Damit entfielen zahlreiche Patienten, die zur Belastung nach zu langer diagnostischer Eliminationsdiät, aber auch zum Monitoring einer gesicherten KMPA an das Dr. von Haunersche Kinderspital überwiesen wurden. Der Vorteil unserer Kohorte war der hohe Anteil von 45 Kindern mit mehr unspezifischen und chronischen Symptomen wie Gedeihstörung, chronischer Durchfall, rezidivierend blutige Stühle oder Obstipation.

Von 32 dieser Patienten auf spezifisches IgE getesteten Kindern hatten nur sechs Kinder ein positives Ergebnis.

Als Tertiärzentrum bildet unsere Kohorte ein teilweise selektives Patientengut ab, das sich wahrscheinlich von in Kinderarztpraxen rekrutierten Querschnitts-Kohorten unterscheidet, z.B. durch mehr multimorbide Patienten mit anderen Ursachen für die Symptome. So bestanden bei 52% der Patienten nicht-allergische Vorerkrankungen. Dadurch ist vermutlich die-Prävalenz für eine nachgewiesene KMPA niedriger als in anderen Studien.

6 Zusammenfassung

Die Kuhmilchproteinallergie ist mit der Hühnereiweißallergie die häufigste Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kleinkindalter, jedoch kann jedes Alter betroffen sein. Im klinischen Alltag klassifiziert man Patienten entsprechend einem positiven bzw. negativen Test auf spezifisches IgE (Skin Prick Test mit Kuhmilch/Kuhmilchproteinextrakt oder nachweisbaren IgE-Antikörpern gegen Kuhmilchproteine im Serum). Die Symptomatik ist sehr variabel und kann verschiedene Organsysteme betreffen. Kein einziger Test beweist eine KMPA oder schließt diese aus.

Die Diagnostik der KMPA besteht aus einem mehrstufigen Prozess, zunächst erfolgen Anamnese, körperlicher Untersuchung und eine diagnostische Elimination von Kuhmilchprotein. Bei nachweislicher Besserung oder Verschwinden der Symptome muss die Diagnose bestätigt werden: bei klar der Aufnahme von Milcheiweiß zuzuordnender akuter Reaktion oder Anaphylaxie reicht der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Kuhmilchprotein, um die Diagnose zu sichern. In allen anderen Fällen muss eine zeitnahe offene oder geblindete Provokation mit KMP erfolgen. Ohne eine Reaktion auf die Provokation darf die Diagnose nicht gestellt werden. Bei Abweichen von diesen in verschiedenen Leitlinien empfohlenen Vorgehen besteht ein hohes Risiko für sowohl falsch positive als auch falsch negative Diagnosen. Beides resultiert in unnötigen Belastungen der Patienten/Familien bzw. vermehrten Kosten des Gesundheitssystems. Die Prognose einer KMPA mit Beginn im Säuglings- oder Kleinkindalter ist günstig, eine orale Toleranz entwickelt sich bei den meisten betroffenen Kindern bis zum 6. Lebensjahr.

Ziel der Studie war es bei Patienten mit Verdacht auf eine KMPA am Dr. von Haunerschen Kinderspital zu untersuchen, ob die Diagnose konform mit den 2012 publizierten ESPGHAN- Handlungsempfehlungen gestellt wird und auch das weitere Management der Allergie leitlinienkonform ist. Die Teilnahme an der Beobachtungsstudie hatte keinen Einfluss auf das Vorgehen und war den behandelnden Ärzten oft gar nicht bekannt. Das Aufdecken von Defiziten sollte zur offenen Diskussion an der Klinik, Schulung des Personals und besserer Aufklärung der Eltern und damit zur verbesserten Qualität der Patientenversorgung führen. Außerdem wurde geprüft, bei wie vielen Patienten mit V.a. KMPA letztlich die Diagnose bestätigt werden konnte, wobei ein besonderes Interesse

an Patienten mit nicht akuter Symptomatik und/oder fehlendem spezifischen IgE bestand. Ein weiteres Ziel war es zu prüfen, wie hilfreich ein Screening mit dem damals noch nicht validierten Score CoMiSS („Cow’s Milk related Symptom Score“) bei Patienten mit Verdacht auf eine KMPA an einem Tertiärzentrum ist. Der CoMiSS erfasst klinische Symptome und ihren Schweregrad bzw. ihre Häufigkeit. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 33. Nach Angaben der Verfasser des CoMiSS bestände ab einem Punktwert von 12 (seit 2022: 10) ein erhöhtes Risiko für eine KMPA.

Über 12 Monate (Februar 2016 bis Januar 2017) führten wir am Dr. von Haunerschen Kinderspital des LMU Klinikums München eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie (KMPA) durch. Eltern von Kindern, bei denen innerhalb der ambulanten oder stationären Betreuung der ärztliche Verdacht auf eine KMPA geäußert wurde, wurden persönlich angesprochen, über die Studie aufgeklärt und um ihre schriftliche Einwilligung gebeten. Die Datenerhebung wurde mittels strukturierter Fragebögen zu drei Zeitpunkten vorgenommen: bei Einschluss in die Studie, nach 8-12 Wochen und nach 12 Monaten. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 25 & 26. Die positive Bewertung der Ethikkommission des LMU Klinikums München wurde vor Beginn der Rekrutierung eingeholt. Von 96 gescreenten Patienten erfüllten 50 (54% männlich) alle Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose KMPA wurde bei 16% (8/50) gesichert, bei 30% (n=15) der Patienten war die Diagnose auch nach 12 Monaten wegen unzureichender Diagnostik unklar, bei 42% (n=21) konnte eine KMPA ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden sechs Kindern war die Diagnosestellung nicht möglich, da eine Wiedervorstellung durch die Eltern oder ein Telefonkontakt mit den Ärzten im Dr. von Haunerschen Kinderspital nicht stattfand.

Der Altersmedian der Kohorte lag bei 1,15 Jahren (Spannbreite: 0,16 – 16,2 Jahre). Sieben der acht Patienten mit gesicherter KMPA waren unter 3 Jahren. Die Kohorte wies niedrige anthropometrische Perzentilen auf, mit einem Median der Körperlänge und der Körpergewichts unterhalb der 20. Perzentile. Bei 52% der Patienten waren Vorerkrankungen außerhalb des allergischen Formenkreises bekannt. Ein Großteil (86%) der Patienten hatte gastrointestinale Beschwerden, ein Drittel Hauterscheinungen und ein Drittel eine Gedeihstörung. Zwei Drittel der Patienten wurde aus einer der Ambulanzen der Klinik, die Übrigen während eines stationären Aufenthaltes rekrutiert.

Bei 44 (88%) Patienten erfolgte eine Wiedervorstellung, so dass das leitliniengerechte Vorgehen (Dauer der diagnostischen Eliminationsdiät und Durchführung einer oralen Provokation) beurteilt werden konnte: 41% davon wurden entsprechend und 23 nur teilweise nach den gültigen Empfehlungen (Leitlinien) der medizinischen Fachgesellschaft diagnostiziert, während das Management bei 36% gegen die Handlungsempfehlungen verstieß. Vor allem Patienten mit unspezifischen und chronischen Symptomen (Regurgitationen, rezidivierendes Erbrechen, Hämatochezie oder atopisches Ekzem) hielten eine deutlich zu lange diagnostische Eliminationsdiät ein (Median 7,8 Wochen), bevor eine Provokation erfolgte. Eine indizierte Provokation wurde nur bei 55% der Betroffenen durchgeführt. Bei den übrigen war eine definitive Bestätigung bzw. ein definitiver Ausschluss einer KMPA nicht möglich, sodass 30% unserer Kohorte als „unklar“ eingestuft wurde.

Ein Jahr nach Studieneinschluss hielten sechs von 12 noch erreichbaren Patienten mit „unklarer“ KMPA weiterhin eine Eliminationsdiät ein. Bei den anderen sechs Kindern wurde die erste orale Provokation erst sehr spät (Median 9,1 Monate) durchgeführt und verlief bei allen negativ, d.h. eine traten keine Symptome auf.

Zu den 8 Patienten mit gesicherter KMPA, gehörten alle fünf Kinder, die durch eine anaphylaktische bzw. Sofort-Reaktion aufgefallen waren, 5/8 waren mit SPT (Skin Prick Test) oder serologisch auf spezifisches IgE getestet worden, davon waren 5/5 positiv. Im Vergleich: Von den 21 Kindern, bei denen eine KMPA entsprechend den Handlungsempfehlungen ausgeschlossen worden war, waren nur 3/16 auf spezifisches IgE getestete Kinder entweder im SPT oder im Serum positiv.

Als weitere Fragestellung wurde im Rahmen der vorliegenden Studie der CoMiSS validiert: Sieben Patienten (14%) der Studienteilnehmer wiesen eine CoMiSS-Gesamtpunktzahl von 12 und mehr Punkten auf, entsprechend einem Verdacht auf eine KMPA. Von den sieben Patienten wurde lediglich ein Patient mit gesicherter KMPA diagnostiziert, die übrigen sechs waren als unklar klassifiziert. Von den sieben Kindern mit gesicherter KMPA, die mit CoMiSS Werten unter 12 als falsch negativ eingestuft wurden, waren vier Kinder mit Anaphylaxie bzw. Sofort-Reaktion und drei weitere Kinder mit unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen bzw. Durchfall, Obstipation, Gedeihstörung und Ekzem.

Wir analysierten unsere Daten unter Anwendung des CoMiSS in seiner aktualisierten Form von 2022. Dabei wurden das Alter der Anwendung auf 0-12 Monate begrenzt, und die Symptome um das Auftreten eines Angioödems erweitert und die Bristol Stuhl-Skala gegen eine für das Säuglingsalter ausgetauscht. Der Grenzwert für einen auffällig erhöhten Score wurde von ≥ 12 auf ≥ 10 gesenkt. Das führte dazu, dass 4/23 Kindern unter 12 Monaten bei Studieneinschluss anders, d.h. jetzt mit V.a. KMPA eingestuft wurden. Diese vier Kinder hatten nach unserer Einschätzung eine unklare Diagnose oder die KMPA konnte ausgeschlossen werden. Nur einer der Patienten mit „gesicherter KMPA“ CoMiSS wechselte aufgrund des adaptierten Scores von „nicht verdächtig“ in die Gruppe der Patienten mit V.a. KMPA (statt 1/8 unabhängig vom Alter nun 2/5 Säuglingen).

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser monozentrischen Studie an einem pädiatrischen Tertiärzentrum erhebliche Defizite in der Versorgungsqualität von Kindern mit Verdacht auf KMPA hin. Wir schlussfolgern, dass besonders bei Säuglingen und Kindern ohne Sofortsymptom oder anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen die diagnostische Eliminationsdiät strikt, aber nicht länger als notwendig durchzuführen ist. Entsprechend den Handlungsempfehlungen soll dann, abhängig von Anamnese und Befund, entweder Kuhmilchprotein zu Hause wieder in die Nahrung eingeführt oder eine orale Provokation unter ärztlicher Aufsicht veranlasst werden. Das Ziel ist immer mit strukturierter und leitliniengerechter Diagnostik nach wenigen Wochen eine KMPA-Diagnose zu beweisen oder sicher auszuschließen. Klar formulierte Leitlinien und Handlungsempfehlung von Seiten der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, ihre Verbreitung und Implementierung sind dabei genauso wichtig wie die Aufklärung der Eltern von betroffenen Patienten über die Vorteile einer zeitnahen gesicherten Diagnose. Diagnostische Provokationen unter ärztlicher Aufsicht müssen aus Kapazitätsgründen indiziert sein, bei gegebener Indikation müssen Termine dafür kurzfristig von den Zentren zur Verfügung gestellt werden. Ein effektives und effizientes diagnostisches Vorgehen setzt eine vertrauenswürdige Zusammenarbeit zwischen Ärzten in der Primärversorgung mit spezialisierten allergologischen Zentren voraus. Ob ein Screening-Score wie der CoMiSS wirklich zur Verbesserung der Versorgungsqualität führt, muss in prospektiven kontrollierten Studien in verschiedenen Settings nachgewiesen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(1):3-25.
2. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):668-76.e1-2.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(3):638-46.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(1):41-58.
5. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(2):221-9.
6. Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, et al. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(5):403-8.
7. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-Wegrzyn A. Contribution of Molecular Allergen Analysis in Diagnosis of Milk Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(7):46.
8. Haug A, Hostmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition--a review. *Lipids in health and disease*. 2007;6:25.
9. Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;93(4):787-92.
10. Coscia A, Orru S, Di Nicola P, Giuliani F, Rovelli I, Peila C, et al. Cow's milk proteins in human milk. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2012;26(3 Suppl):39-42.
11. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, Alkotob SS, Chan S, Bahnson HT, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020;75(9):2185-205.
12. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(5):642-72.
13. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2015;24 Suppl 1:S9-13.
14. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods (San Diego, Calif)*. 2014;66(1):22-33.
15. Venkataraman D, Erlewyn-Lajeunesse M, Kurukulaaratchy RJ, Potter S, Roberts G, Matthews S, Arshad SH. Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: Results of the Isle of Wight Birth Cohort study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2018;48(4):394-402.
16. Kalach N, Bellaiche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2019;26(4):226-31.

17. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
18. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(6):1119-28.e12.
19. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-72.
20. Koletzko S, Heine RG. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy*. 2015;70(12):1679-80.
21. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;88(2):183-9.
22. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(2):461-7.e5.
23. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *The World Allergy Organization journal*. 2013;6(1):21.
24. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(1):76-8.e1.
25. Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2014;14(1):2-8.
26. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(3):805-12.
27. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5):1172-7.
28. Mousallem T, Burks AW. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. *Clinical and experimental immunology*. 2012;167(1):26-31.
29. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(5):1114-24.
30. Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy and asthma proceedings*. 2015;36(3):172-84.
31. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert review of clinical immunology*. 2011;7(3):317-27.
32. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, Liacouras CA. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(1):30-6.
33. Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, Block WM, Rosa JS, Singh AM, Nadeau K. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(6):1393-408.
34. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45(8):587-96.
35. 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. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):219-24.
36. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2008;97(2):196-200.

37. Wasserman S, Begin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2018;14(Suppl 2):55.
38. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2017;28(1):6-17.
39. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;134(5):1016-25.e43.
40. Lai FP, Yang YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia. Pediatrics and neonatology. 2018;59(1):48-52.
41. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics. 2010;126(5):1040-50.
42. Vanderhoof JA, Kleinman RE. Iron Requirements for Infants with Cow Milk Protein Allergy. The Journal of pediatrics. 2015;167(4 Suppl):S36-9.
43. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;134(6):1466-8.e6.
44. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. Allergy. 2001;56(5):393-402.
45. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. JAMA pediatrics. 2013;167(11):1026-31.
46. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, Hourihane JO, de Jong NW, Meyer R, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. Allergy. 2014;69(7):845-53.
47. Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. Current opinion in pediatrics. 2017;29(4):497-502.
48. Fiocchi A, Bognanni A, Brożek J, Ebisawa M, Schünemann H, group WDg. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. The World Allergy Organization journal. 2022;15(1):100609.
49. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
50. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2012;42(8):1266-72.
51. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001;107(5):891-6.
52. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. The Journal of pediatrics. 2012;161(3):482-7.e1.
53. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2005;35(9):1220-6.
54. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2018;14(Suppl 2):56.

55. Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A, et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(4):394-8.
56. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(1):27-32.
57. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42(4):352-61.
58. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21 Suppl 21:1-125.
59. de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(2):271-3.
60. Zung A, Reifen R, Kerem Z, Zadik Z. Phytoestrogens: the pediatric perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;33(2):112-8.
61. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(3):251-8.
62. Hojsak I, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Colomb V, Decsi T, et al. Arsenic in rice: a cause for concern. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(1):142-5.
63. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;45(4):399-404.
64. Bindsvlev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59(7):690-7.
65. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy*. 2010;65(1):2-6.
66. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
67. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019;11(5).
68. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):342-7, 7.e1-2.
69. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):125-31.e2.
70. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:Cd009542.
71. d'Art YM, Forristal L, Byrne AM, Fitzsimons J, van Ree R, DunnGalvin A, Hourihane JO. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme. *Allergy*. 2022;77(9):2760-9.
72. Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2019;49(6):911-20.
73. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
74. Taniuchi S, Takahashi M, Soejima K, Hatano Y, Minami H. Immunotherapy for cow's milk allergy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13(10):2443-51.

75. Koletzko B, Bauer CP, Cierpka M, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, et al. Ernährung und Bewegung von Säuglingen und stillenden Frauen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2016;164(9):771-98.
76. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2021;32(5):843-58.
77. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *The World Allergy Organization journal*. 2015;8(1):4.
78. Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, Velasco R, Trujillo J. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients*. 2023;15(6).
79. Koletzko S, Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B. Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Allergo Journal*. 2010;19(8):529-34.
80. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(4):334-9.
81. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2013;102(10):990-8.
82. Bajerova K, Salvatore S, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS[™]): A Useful Awareness Tool. *Nutrients*. 2022;14(10).
83. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Heinrich J, Koletzko S, et al. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergologie select*. 2017;1(1):28-38.
84. Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, Bock A, Otto R, Prazeres da Costa O, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(1):81-91.
85. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013.
86. Yang M, Tan M, Wu J, Chen Z, Long X, Zeng Y, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2018.
87. Aguiar AL, Maranhao CM, Spinelli LC, de Figueiredo RM, Maia JM, Gomes RC, Maranhao Hde S. Clinical and follow up assessment of children in a program directed at the use of formulas for cow's milk protein allergy. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2013;31(2):152-8.
88. Canani RB, Nocerino R, Frediani T, Lucarelli S, Di Scala C, Varin E, et al. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(4):632-8.
89. Dupont C, Hol J, Nieuwenhuis EE. An extensively hydrolysed casein-based formula for infants with cows' milk protein allergy: tolerance/hypo-allergenicity and growth catch-up. *The British journal of nutrition*. 2015;113(7):1102-12.
90. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:105-8.
91. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(1):255-64.

92. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(3):230-9.
93. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(4):869-75.
94. Sirin Kose S, Atakul G, Asilsoy S, Uzuner N, Anal O, Karaman O. The efficiency of the symptom-based score in infants diagnosed with cow's milk protein and hen's egg allergy. *Allergologia et immunopathologia*. 2019;47(3):265-71.
95. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *Journal of paediatrics and child health*. 2009;45(9):481-6.
96. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergologie select*. 2021;5:195-243.
97. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Wegrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clinical and translational allergy*. 2017;7:26.
98. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
99. Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2011;61(588):473-5.
100. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. *The World Allergy Organization journal*. 2022;15(9):100687.
101. Jensen SA, Fiocchi A, Baars T, Jordakieva G, Nowak-Wegrzyn A, Pali-Schöll I, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - III - Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *The World Allergy Organization journal*. 2022;15(9):100668.
102. Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review. *The World Allergy Organization journal*. 2022;15(9):100682.
103. Brozek JL, Firmino RT, Bognanni A, Arasi S, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - XIV - Recommendations on CMA immunotherapy. *The World Allergy Organization journal*. 2022;15(4):100646.
104. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H, et al. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children (Basel, Switzerland)*. 2015;2(3):317-29.
105. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Katz Y. Mislabelled cow's milk allergy in infants: a prospective cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(6):408-12.
106. Zeng Y, Zhang J, Dong G, Liu P, Xiao F, Li W, et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC pediatrics*. 2019;19(1):191.
107. Martorell A, Plaza AM, Bone J, Nevot S, Garcia Ara MC, Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergologia et immunopathologia*. 2006;34(2):46-53.

108. Tuokkola J, Kaila M, Kronberg-Kippila C, Sinkko HK, Klaukka T, Pietinen P, et al. Cow's milk allergy in children: adherence to a therapeutic elimination diet and reintroduction of milk into the diet. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(10):1080-5.
109. Bigorajska K, Filipiak Z, Winiarska P, Adamiec A, Trent B, Vandenplas Y, et al. Cow's Milk-Related Symptom Score in Presumed Healthy Polish Infants Aged 0-6 Months. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2020;23(2):154-62.
110. Salvatore S, Bertoni E, Bogni F, Bonaita V, Armano C, Moretti A, et al. Testing the Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS(TM)) for the Response to a Cow's Milk-Free Diet in Infants: A Prospective Study. *Nutrients*. 2019;11(10).
111. Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, Carvajal E, Szajewska H, Huysentruyt K. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PloS one*. 2018;13(7):e0200603.
112. Vandenplas Y, Belohlavkova S, Enninger A, Frühauf P, Makwana N, Järvi A. How Are Infants Suspected to Have Cow's Milk Allergy Managed? A Real World Study Report. *Nutrients*. 2021;13(9).
113. Prasad R, Venkata RSA, Ghokale P, Chakravarty P, Anwar F. Cow's Milk-related Symptom Score as a predictive tool for cow's milk allergy in Indian children aged 0-24 months. *Asia Pacific allergy*. 2018;8(4):e36.
114. Selbuz SK, Altuntaş C, Kansu A, Kırsaçlıoğlu CT, Kuloğlu Z, İlarıslan N, et al. Assessment of cows milk-related symptom scoring awareness tool in young Turkish children. *Journal of paediatrics and child health*. 2020;56(11):1799-805.
115. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients*. 2021;13(1).
116. Huysentruyt K, Koppen I, Benninga M, Cattaert T, Cheng J, De Geyter C, et al. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study on Interobserver Reliability. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019;68(2):207-13.
117. Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients*. 2022;14(13).

8 Abkürzungsverzeichnis

AAF	Amino-Acid-Formula / Formelnahrung auf Aminosäurebasis
DBPCFC	double-blind placebo-controlled food challenge
ED	Eliminationsdiät
eHF	extensiv hydrolysierte Formula
FPE	food protein-induced enteropathy
FPIAP	food protein-induced allergic proctocolitis
FPIES	food protein-induced enterocolitis syndrome
KMP	Kuhmilchprotein
KMPA	Kuhmilchproteinallergie
Provo	Provokation
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SPT	Skin Prick Test

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ESPGHAN-Algorithmus zu Diagnose und Management der KMPA, aus Koletzko et al. (5).....	23
Abbildung 2: Flowchart Kohorte, n=96	35
Abbildung 3: Altersklassen, n=50	36
Abbildung 4: Vergleich von Körperlänge, Körpergewicht und BMI in Perzentilen für Jungen bzw. Mädchen zum Zeitpunkt des Baseline-Fragebogen. BMI-Perzentilen-Bestimmung mit der KIGGS-Skala erst ab dem vierten Lebensmonat möglich (s. S. 24)	37
Abbildung 5: Darstellung des Leitsymptoms pro Patient mit Einteilung in Symptomklassen, n=50.....	39
Abbildung 6: Zuordnung der beschriebenen Symptome in Symptomklassen, n=50.....	40
Abbildung 7: Vergleich von Körperlänge, Körpergewicht und BMI in Perzentilen vom Zeitpunkt des Baseline-Fragebogens zum Zeitpunkt des Follow-up 1-Fragebogens (8-12 Wochen nach Baseline), n=50 bzw. für BMI n=45	44
Abbildung 8: Flowchart Follow-up Fragebogen 1 Überblick.....	45
Abbildung 9: Flowchart Follow-up Fragebogen 2 Überblick.....	48
Abbildung 10: Gegenüberstellung der erfolgten Diagnostik zur ärztlichen Diagnose, n=50.....	51
Abbildung 11: Vergleich der Eliminationsdiät-Dauer zwischen Gruppe B und Gruppe C, falls ein Abbruch der Eliminationsdiät bis zum Follow-up Fragebogen 1 stattfand, n=28.....	53
Abbildung 12: Vergleich der Dauer der Eliminationsdiät (Monaten) mit/ohne stattgefundenener Provokation bei Kindern mit unklarer KMPA zum Zeitpunkt des Follow-up-Fragebogens 2, n=12	55
Abbildung 13: Erfolgte Provokationen und Beurteilung zu leitliniengerechtem Vorgehen, n=44	57
Abbildung 14: Flowchart leitliniengerechtes Vorgehen Follow-up Fragebogen 1.....	59
Abbildung 15: Flowchart leitliniengerechtes Vorgehen Follow-up Fragebogen 2.....	60
Abbildung 16: Gegenüberstellung des Geschlechts zur ärztlichen Diagnose, n=50	65
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Altersklasse zur ärztlichen Diagnose, n=50.....	66
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Anthropometrie (in Perzentilen) zur ärztlichen Diagnose, n=50/n=45.....	67
Abbildung 19: Gegenüberstellung der Symptomklassen zur ärztlichen Diagnose, n=50	68
Abbildung 20: Gegenüberstellung des Leitsymptoms zur ärztlichen Diagnose, n=50.....	69
Abbildung 21: Gegenüberstellung der Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises des Kindes zur ärztlichen Diagnose, n=50	70
Abbildung 22: Gegenüberstellung der Allergien des Kindes zur ärztlichen Diagnose, n=50	71
Abbildung 23: Gegenüberstellung der Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises der Familie zur ärztlichen Diagnose, n=50	72
Abbildung 24: Gegenüberstellung der Vorstellungsart zur ärztlichen Diagnose, n=50	73
Abbildung 25: Gegenüberstellung der CoMiSS-Gesamtpunktzahl in Klassen zur ärztlichen Diagnose, n=50.....	74
Abbildung 26: Vergleich der Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores vom Baseline-Fragebogen zum Follow-up-Fragebogen 1, n=50.....	75
Abbildung 27: Darstellung der Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores aller Patienten zum Baseline-Fragebogen, n=50.....	76
Abbildung 28: Darstellung der Gesamtpunktzahl des CoMiSS-Scores aller Patienten zum Follow-up-Fragebogen 1, n=50	76
Abbildung 29: Alter der ausgeschlossenen Patienten, n=46	146

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick der klinischen Symptomatik der KMPA.....	12
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
Tabelle 3: Übersicht über die Altersklassen der Studienteilnehmer, n=50	36
Tabelle 4: Übersicht über Symptomatik aller Patienten in Summe, n=50.....	38
Tabelle 5: Übersicht über die verschiedenen Milchersatznahrungen, n=50	41
Tabelle 6: Übersicht über Symptomklassen (in Summe) der nicht-allergischen Vorerkrankungen, n=26	42
Tabelle 7: Übersicht Anzahl Allergien, n=13	42
Tabelle 8: Diagnostik Patienten mit sofortiger Reaktion/Anaphylaxie, n=5.....	50
Tabelle 9: Diagnostik bei Patienten ohne sofortige/anaphylaktischer Reaktion, n=45	50
Tabelle 10: Diagnostik Patienten mit unklarem KMPA-Status, n=15.....	51
Tabelle 11: Übersicht über leitliniengerechte Eliminationsdiät, n=50.....	54
Tabelle 12: Übersicht über leitliniengerechtes Vorgehen bezüglich oraler Provokation, n=44 .	56
Tabelle 13: Übersicht über leitliniengerechtes Vorgehen insgesamt, n=44	58
Tabelle 14: Übersicht über leitliniengerechtes Vorgehen in Abhängigkeit, ob diagnostische Elimination während stationären Aufenthalts oder bei ambulanter Vorstellung eingeleitet worden war, n=44	58
Tabelle 15: Vergleich des Leitsymptoms zwischen Patienten mit/ohne erfolgter Provokation nach klinischer Besserung unter Eliminationsdiät, n=24	61
Tabelle 16: Überblick über Entwicklung der Symptome (in Summe) bei Kindern mit Verbesserung durch die Eliminationsdiät mit erfolgter Provokation, n=10	62
Tabelle 17: Überblick über Entwicklung der Symptome (in Summe) bei Kindern mit Verbesserung durch die Eliminationsdiät ohne erfolgte Provokation, n=14.....	63
Tabelle 18: Gegenüberstellung der Vorstellungsart zur ärztlichen Diagnose.....	73
Tabelle 19: Übersicht über internationale Leitlinien zur Diagnostik und Management der KMPA	81
Tabelle 20: Neubewertung CoMiSS, n=23.....	91
Tabelle 21: Übersicht über die Altersklassen der ausgeschlossenen Studienteilnehmer, n=46	146

11 Annex

11.1 Fragebögen

11.1.1 Baseline-Fragebogen

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München

Kuhmilcheiweißallergie – Studie

Eltern - Fragebogen

Von der Mutter/ dem Vater auszufüllen

Allgemeines und Familienanamnese																		
	Ausfülldatum:	---'---'--- Tag Monat Jahr																
1	Bitte geben Sie das <u>Geburtsdatum</u> Ihres Kindes und das <u>Geschlecht</u> an: Geburtsdatum: Geschlecht:	---'---'--- Tag Monat Jahr <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich																
2	Bitte geben Sie das <u>Geburtsgewicht</u> Ihres Kindes sowie das <u>aktuelle Gewicht und Größe</u> an: Geburtsgewicht: Aktuelles Gewicht: Aktuelle Größe:	----- (in g) ----- (in g) ---- (in cm)																
3	Was ist Ihre <u>Herkunft?</u> (Herkunft der Eltern) <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland • restliches Europa • Mittlerer Osten und Türkei • Asien • Afrika • Nordamerika • Südamerika • Sonstige 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Vater</th> <th>Mutter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </tbody> </table>	Vater	Mutter	<input type="checkbox"/>													
Vater	Mutter																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
4	Welches ist der <u>höchste Schulabschluss</u> der Mutter bzw. des Vaters des Kindes? <ul style="list-style-type: none"> • Keine abgeschlossene Schulausbildung • Hauptschule, Volksschule • Realschule, Mittlere Reife 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Vater</th> <th>Mutter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </tbody> </table>	Vater	Mutter	<input type="checkbox"/>													
Vater	Mutter																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

	<ul style="list-style-type: none"> • Gymnasium, Abitur, Fachabitur • Hochschule, Fachhochschule, Universität • Andere Ausbildung 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
5	<p>Wie viele <u>Geschwister</u> (Voll-/ und Halbgeschwister) hat Ihr Kind, die im selben Haushalt leben?</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine • 1-2 • >2 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
6	<p>Wird oder wurde Ihr Kind <u>regelmäßig</u> zusammen <u>mit anderen Kindern in einer Kinderkrippe / im Kindergarten</u> oder bei einer Tagesmutter betreut? Die eigenen Geschwister sind dabei nicht gemeint.</p> <p><i>Falls ja, wann?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ab Geburt • Im 1. oder 2. Lebensjahr • Im 3. – 6. Lebensjahr 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kinderkrippe/ Kindergarten</th> <th>Tagesmutter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Kinderkrippe/ Kindergarten	Tagesmutter	<input type="checkbox"/>												
Kinderkrippe/ Kindergarten	Tagesmutter																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
7	<p>Sind bei <u>erstgradigen Verwandten</u> des Kindes (Vater / Mutter / Geschwister) folgende <u>Erkrankungen</u> bekannt?(von ärztlicher Seite bestätigt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma • allergische Rhinitis (Heuschnupfen) (allergische Reaktion auf z.B. Hausstaubmilben - laufende, verstopfte oder juckende Nase) • allergisches Ekzem, Neurodermitis 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Vater</th> <th>Mutter</th> <th>Geschwister</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Vater	Mutter	Geschwister	<input type="checkbox"/>											
Vater	Mutter	Geschwister															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
8	<p>Sind bei <u>erstgradigen Verwandten</u> des Kindes (Vater / Mutter / Geschwister) <u>Allergien</u> bekannt? (von ärztlicher Seite bestätigt)</p> <p><i>Falls ja, welche?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hausstaubmilben, Tierhaare, Pollen • Sonstige: _____ <p><i>Lebensmittelallergien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuhmilchprodukte • Hühnerei • Sonstige: _____ 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Vater</th> <th>Mutter</th> <th>Geschwister</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Vater	Mutter	Geschwister	<input type="checkbox"/>											
Vater	Mutter	Geschwister															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

9	Besteht bei Ihnen oder dem Vater/der Mutter des Kindes eine <u>Laktoseintoleranz</u> ? (Unverträglichkeit des Milchzuckers, nicht des Milcheiweißes)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
10	<u>Rauchen</u> Sie oder Ihre Familie in Ihrer Wohnung/Haus?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
11	Haben Sie bzw. die Mutter des Kindes in der <u>Schwangerschaft geraucht</u> ?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
12	Haben Sie und Ihre Familie in den letzten 12 Monaten mit dem <u>Rauchen in der Wohnung aufgehört</u> bzw. das <u>Rauchen innerhalb der Wohnräume eingeschränkt</u> ?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> es wurde nie geraucht
<i>Allgemeine Informationen des Kindes</i>		
13	Nimmt Ihr Kind <u>regelmäßig Medikamente</u> ein? (außer Vitamingetränken o.Ä.)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>Falls ja, welche?</i> _____ _____
14	Bestehen bei Ihrem Kind <u>allergische Vorerkrankungen</u> ? (von ärztlicher Seite bestätigt) <i>Falls ja,</i> <i>bitte wählen Sie einen oder mehrere Punkte aus der Liste aus:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma <input type="checkbox"/> • allergische Rhinitis (Heuschnupfen) (allergische Reaktion auf z.B. Hausstaubmilben - laufende, verstopfte, juckende Nase) <input type="checkbox"/> • allergisches Ekzem, Neurodermitis <input type="checkbox"/> • Sonstige: _____ <input type="checkbox"/> 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
15	Bestehen bei Ihrem Kind <u>chronische Erkrankungen</u> ?(z.B. Erkrankungen des Herzens, des Magen-Darm-Traktes, der Niere, des Stoffwechsels, etc.) <i>Falls ja, welche?</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein _____ _____

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

19	<p>Wann haben Sie Ihrem Kind das <u>erste Mal bewusst Milchprodukte</u> gegeben?</p> <p><i>(z.B.: Flaschennahrung, Joghurt, Quark, Fertiggläschen mit z.B. Rahmgemüse oder Milchbrei, Kuhmilchsüglingsnahrung zum Anrühren von Milchbrei, etc.)</i></p> <p>Im Alter von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-3 Monate • 3-6 Monaten • 6-9 Monaten • 9-12 Monaten • > 12 Monaten 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
20	<p><u>Vermeiden</u> Sie in der Ernährung ihres Kindes bewusst die <u>Gabe von Kuhmilchprodukten</u>?</p> <p><i>Falls ja, haben Sie nach dem Weglassen dieser Lebensmittel eine Besserung des Zustandes Ihres Kindes beobachtet?</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
21	<p>Hat ihr Kind <u>selbst</u> den <u>Verzehr von Milchprodukten verweigert</u>?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
22	<p>Hat bei Ihrem Kind je eine <u>Magenspiegelung</u> stattgefunden?</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <p><i>wann war diese?</i></p> <p><i>aus welchem Anlass?</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <hr/> <hr/>
23	<p>Hat bei Ihrem Kind je eine <u>Dickdarmspiegelung</u> stattgefunden?</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <p><i>wann war diese?</i></p> <p><i>aus welchem Anlass?</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <hr/> <hr/>

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

Kuhmilcheiweißallergie – Studie**Fragebogen ärztliche Anamnese***Von dem Arzt / der Ärztin auszufüllen*

Zuweisender Arzt: _____

Bearbeitender Arzt: _____

SYMPTOMATIK				
An welchen körperlichen <u>Symptomen</u> leidet das Kind?				
Bei folgenden Angaben bitte die zutreffendste Abstufung wählen und ankreuzen:				
	Symptom	Abstufung	Ankreuzen	Erstmaliges Auftreten (Tag / Monat / Jahr)
24	Weinen / Schreien (pro 24h) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 h • 1 -1,5 h • 1,5 -2 h • 2 – 3 h • 3 – 4 h • 4 – 5 h • > 5 h 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ____
25	Erbrechen / Spucken (pro 24h) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 2 x • $\geq 3 - \leq 5$ x in sehr kleinen Mengen • ≥ 5 x (mehr als ein Teelöffel) • ≥ 5 x von ca. der halben Nahrungsmenge bei weniger als der Hälfte der Mahlzeiten • Wiederkehrendes Erbrechen von kleinen Mengen > 30 Minuten nach jeder Mahlzeit • Erbrechen der halben bis ganzen Mahlzeit bei mindestens der Hälfte der Mahlzeiten • Erbrechen des kompletten Essens nach jeder Mahlzeit 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ____

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

31	Neurodermitis / Atopisches Ekzem (aktuell)	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht vorhanden • Mild • Mittelgradig • Stark 	Kopf-Halb-Stamm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Arme-Hände-Beine-Füße <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	__/__/__/ ----
32	Juckreiz (aktuell)	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht vorhanden • Mild • Mittelgradig • Stark 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		__/__/__/ ----
33	Urtikaria (Nesselsucht) (aktuell)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		__/__/__/ ----
34	Angioödem (akute, schmerzlose Schwellung) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		__/__/__/ ----
35	Atemwegs-bezogene Symptome (ohne Infekt) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine atemwegsbezogenen Symptome • Leichte Symptomatik • Mittelgradige Symptomatik • Starke Symptomatik 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		__/__/__/ ----
36	Hatte das Kind in den <u>letzten 6 Monaten</u> beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht		__/__/__/ ----
37	Hatte das Kind im <u>letzten Jahr</u> Asthma, welches von ärztlicher Seite bestätigt wurde?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht		__/__/__/ ----
38	Hatte das Kind im <u>letzten Jahr</u> eine obstruktive Bronchitis (Wheeze), welches von ärztlicher Seite bestätigt wurde?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht		__/__/__/ ----

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

39	Hatte das Kind in den letzten 6 Monaten jemals nachts einen trockenen Reizhusten, obwohl es keine Erkältung oder Bronchitis hatten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ____
40	Hatte das Kind im letzten Jahr Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ____
41	Hatte das Kind im letzten Jahr ganzjährigen allergischen Schnupfen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ____
42	<i>Falls das Kind älter als 3 Jahre ist:</i> <ul style="list-style-type: none"> • War das Kind in letzter Zeit vermehrt müde und antriebslos? • War das Kind in letzter Zeit vermehrt unruhig? 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ____ __/__/__/ ____
43	Wie viel Zeit nach dem Kontakt mit dem Allergen tritt i.d.R. die Symptomatik auf? <ul style="list-style-type: none"> • <2h • 2 h – 48 h • > 48 h 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
44	Trat bei dem Kind schon mal eine anaphylaktische Reaktion auf? <i>(Überempfindlichkeitsreaktion auf ein Kuhmilchprodukt)</i> <i>Diese äußert sich durch nach wenigen Minuten auftretenden Hautausschlag und Quaddelbildung, Kreislaufprobleme und/oder Atemnot.</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

45	<p>Bestehen bei dem Kind <u>nachgewiesene Allergien?</u> (Lebensmittelallergien und sonstige Allergien)</p> <p><i>Falls ja, welche?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hühnerei • Fisch • Nüsse • Getreide • Soja • Hausstaubmilben • Tierhaare • Pollen (Gräser, Hasel, Birke, etc.) • Sonstige: _____ 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ernährung des Kindes und bisheriges Vorgehen		
46	<p>Falls das Kind momentan (noch) ausschließlich <u>Flaschennahrung</u> erhält -</p> <p><u>Welche Milch</u> erhält das Kind?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgepumpte Muttermilch • Kuhmilch, nicht hydrolysiert • Hypoallergene Nahrung (HA-Milch) • Andere (Ziegenmilch, Stutenmilch; Sojamilch, Reismilch, Hafermilch, Mandelmilch, Sinlac-Brei) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

48	<p>Erhielt das Kind aus <u>gesundheitlichen Gründen</u> jemals für <u>mindestens 2 Wochen</u> eine der <u>folgenden Nahrungen</u>?</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <p><i>bitte wählen Sie die Entsprechende aus: (Mehrfaches Ankreuzen auch möglich)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Extensiv hydrolysierte Formel: • Nestle Althéra <input type="checkbox"/> • AptamilPepti <input type="checkbox"/> • Pregomin <input type="checkbox"/> • Nutramigen <input type="checkbox"/> • Andere: _____ <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> • Aminosäuren-basierte Formel: • Neocate <input type="checkbox"/> • Alfamino <input type="checkbox"/> • Pregomin AS <input type="checkbox"/> • Andere: _____ <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoallergene Nahrung (HA-Nahrung) / Partiiell hydrolysiert: _____ <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> • Andere „Ersatz“-Milch: • Tierische Milch (Ziegenmilch, Stutenmilch) <input type="checkbox"/> • Pflanzliche Ersatzmilch (Sojamilch, Reismilch, Hafermilch, Mandelmilch, Sinlac-Brei) <input type="checkbox"/> <p>Hatte dies der <u>Kinderarzt</u> angeordnet oder wurde diese Entscheidung durch die <u>Eltern</u> getroffen?</p> <p><input type="checkbox"/> Kinderarzt <input type="checkbox"/> Eltern</p> <p>In welchem Zeitraum wurde diese Nahrung verabreicht?</p> <p>Von ___ / ___ / ____ Bis ___ / ___ / ____</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
----	--	---

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

49	<p>Wurde schon ein <u>Provokationstest</u> durchgeführt? (bewusste Gabe von Kuhmilchprodukten bei Verdacht auf Kuhmilchweißallergie unter ärztlicher Aufsicht zur Dokumentation der allergischen Reaktion)</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <p><i>mit welcher Testsubstanz hat dieser stattgefunden?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuhmilch • Muttermilch • andere <p><i>hat eine körperliche Reaktion des Kindes stattgefunden?</i></p> <p><i>Falls ja, welche?</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
50	<p>Wurde ein <u>Ernährungsprotokoll</u> für das Kind geführt?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
51	<p>Wurde schon eine <u>Ernährungsberatung</u> für das Kind wahrgenommen?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
<p>Vielen Dank für Ihre Teilnahme!</p>		

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

Von der Doktorandin auszufüllen		
DIAGNOSTIK Aktuell und bis vor max. 2 Monaten (Neuestes Testergebnis gilt)		
52	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten ein <u>RAST Test</u> (auf Kuhmilch) stattgefunden? (Testung des spezifischen IgE auf Kuhmilchweiß)</p> <p>Falls ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein ___/___/____ <input type="checkbox"/> Haunersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
53	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten ein <u>Haut Prick Test (SPT)</u> stattgefunden?</p> <p>Falls ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein ___/___/____ <input type="checkbox"/> Haunersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
54	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten ein <u>Patch-Test</u> stattgefunden?</p> <p>Falls ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein ___/___/____ <input type="checkbox"/> Haunersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

55	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten eine Testung des <u>Gesamt-IgE im Serum</u> stattgefunden?</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: • Wenn erhöht, wie war der Wert? (U/ml) 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein -- / -- / ---- <input type="checkbox"/> Hauersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
56	<p>Anzahlen der folgenden Blutwerte im Differenzialblutbild des Kindes:</p> <p>Leukozytenzahl: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Neutrophile Granulozytenzahl: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Eosinophile Granulozytenzahl: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Thrombozytenzahl: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Albuminwert: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Gesamteiweiß: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt)	
57	<p>Liegt beim Kind eine <u>Anämie</u> vor?</p> <p><i>Falls ja, wie ist der Hb-Wert? (g/dl)</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

58	<p>Liegt beim Kind ein <u>Eisenmangel</u> vor?</p> <p>Wie ist der Serum - Ferritin Wert:</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Wie ist die Transferrinsättigung:</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
59	<p>Wurde in den letzten 6 Monaten eine <u>Ösophagogastroduodenoskopie</u> durchgeführt?</p> <p>Wurde in den letzten 6 Monaten eine <u>Koloskopie</u> durchgeführt?</p> <p><i>Falls ja bei einer/beiden Fragen,</i></p> <p><i>wurden in der Untersuchung pathologische Befunde festgestellt?</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
60	<p>Was ist nun als <u>weitere Vorgehensweise</u> zur <u>Diagnostik</u> oder <u>Therapie</u> geplant?</p> <p><i>Falls ja, ist schon ein fester Termin oder Zeitraum vereinbart?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Eliminationsdiät Termin: _____ • Provokationstest Termin: _____ • Nahrungsumstellung auf : _____ Ab: _____ • Testung des Gesamt-IgE Termin: _____ • Testung des spezifischen IgE Termin: _____ • Skin Prick Test Termin: _____ • Patch Test Termin: _____ 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

11.1.2 Follow-up-Fragebogen 1

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München**Kuhmilcheiweißallergie – Studie****Follow-Up 1**

	Ausfülldatum:	--- * --- * --- Tag Monat Jahr
1	Bitte geben Sie das Geburtsdatum Ihres Kindes und das Geschlecht an: Geburtsdatum: Geschlecht:	--- * --- * --- Tag Monat Jahr <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
2	Bitte geben Sie das aktuelle Gewicht und Größe Ihres Kindes an: Aktuelles Gewicht: Aktuelle Größe:	----- (in g) ---- (in cm)

SYMPTOMATIK				
An welchen körperlichen Symptomen leidet das Kind?				
Bei folgenden Angaben bitte die zutreffendste Abstufung wählen und ankreuzen:				
	Symptom	Abstufung	Ankreuzen	Erstmaliges Auftreten (Tag / Monat / Jahr)
3	Weinen / Schreien (pro 24h) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 h • 1 -1,5 h • 1,5 -2 h • 2 – 3 h • 3 – 4 h • 4 – 5 h • > 5 h 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___ -----

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

4	Erbrechen / Spucken (pro 24h) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 2 x • ≥ 3 - ≤ 5 x in sehr kleinen Mengen • ≥ 5 x (mehr als ein Teelöffel) • ≥ 5 x von ca. der halben Nahrungsmenge bei weniger als der Hälfte der Mahlzeiten • Wiederkehrendes Erbrechen von kleinen Mengen > 30 Minuten nach jeder Mahlzeit • Erbrechen der halben bis ganzen Mahlzeit bei mindestens der Hälfte der Mahlzeiten • Erbrechen des kompletten Essens nach jeder Mahlzeit 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ____
5	Stuhlgang (Kinder ab 2 Jahren) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Harter Stuhlgang (Einzelne harte Kotbällchen / Klumpiger Stuhl) • Normaler Stuhlgang (Wurstförmiger Stuhl von bröckeliger Struktur / Wurstförmiger Stuhl, weiche und glatte Struktur) • Weicher Stuhl mit klaren, scharfen Konturen • Weicher bis sehr weicher Stuhl mit unklaren Strukturen • Wässriger Stuhlgang ohne Struktur (flüssig) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6	Stuhl- frequenz (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 x / Woche oder seltener • 3 - 6 x / Woche • 1x täglich • 2 oder 3 x täglich • > 3 x täglich 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7	Blut im Stuhl (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Nie • Kleine Menge (< 1 Tl.), bei < als 50% der Stühle • Kleine Menge (< 1 Tl.), bei den meisten Stühlen • Große Menge (> 50% des Stuhlvolumens) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ____
8	Dysphagie (Probleme beim Schlucken von Speisen) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine • Selten, Besserung mit Trinken • Regelmäßig, teilweise Besserung mit Trinken • Steckenbleiber 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ____

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

9	Bauchschmerzen (Kinder ab 2 Jahren) (letzte 3 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> Keine Mild(Kind kann abgelenkt werden) Mittelgradig(Kind unterbricht Tätigkeit) Stark(deutliche Einschränkung des Tagesablaufes) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ----	
		<ul style="list-style-type: none"> <als 1x/ Woche Mehrmals/ Woche (<7x) täglich 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
10	Neurodermitis / Atopisches Ekzem (aktuell)	<ul style="list-style-type: none"> Nicht vorhanden Mild Mittelgradig Stark 	Kopf- Hals- Stamm	Arme- Hände- Beine- Füße	___/___/ ----
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
11	Juckreiz (aktuell)	<ul style="list-style-type: none"> Nicht vorhanden Mild Mittelgradig Stark 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ----	
12	Urtikaria (Nesselsucht) (aktuell)	<ul style="list-style-type: none"> Ja Nein 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ----	
13	Angioödem (akute, schmerzlose Schwellung) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> Ja Nein 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ----	
14	Atemwegs- bezogene Symptome (ohne Infekt) (letzte 4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> Keine atemwegsbezogenen Symptome Leichte Symptomatik Mittelgradige Symptomatik Starke Symptomatik 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/ ----	
15	Hatte das Kind in den <u>letzten 6 Monaten</u> beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	___/___/ ----	

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

16	Hatte das Kind im <u>letzten Jahr</u> Asthma, welches von ärztlicher Seite bestätigt wurde?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ----
17	Hatte das Kind im <u>letzten Jahr</u> eine obstruktive Bronchitis (Wheeze), welches von ärztlicher Seite bestätigt wurde?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ----
18	Hatte das Kind in den <u>letzten 6 Monaten</u> jemals nachts einen trockenen Reizhusten, obwohl es keine Erkältung oder Bronchitis hatten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ----
19	Hatte das Kind im <u>letzten Jahr</u> Niesanfälle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ----
20	Hatte das Kind im <u>letzten Jahr</u> ganzjährigen allergischen Schnupfen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ----
21	<i>Falls das Kind älter als 3 Jahre ist:</i> <ul style="list-style-type: none"> • War das Kind in letzter Zeit vermehrt <u>müde und antriebslos</u>? • War das Kind in letzter Zeit vermehrt <u>unruhig</u>? 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	__/__/__/ ---- __/__/__/ ----
22	Trat bei dem Kind in den letzten Wochen seit der letzten Vorstellung eine <u>anaphylaktische Reaktion</u> auf? <i>(Überempfindlichkeitsreaktion auf ein Kuhmilchprodukt)</i> <i>Diese äußert sich durch nach wenigen Minuten auftretenden Hautausschlag und Quaddelbildung, Kreislaufprobleme und/oder Atemnot.</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht	

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

Bisheriges Vorgehen und Ernährung des Kindes	
23	<p>Wie viele Wochen nach Setzen des Kindes auf <u>Kuhmilch-freie Kost</u> fand die <u>diagnostische Reevaluation</u> statt?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 Wochen <input type="checkbox"/> • 2-3 Wochen <input type="checkbox"/> • 3-4 Wochen <input type="checkbox"/> • 4-5 Wochen <input type="checkbox"/> • >5 Wochen <input type="checkbox"/> • Nach mindestens 8 Wochen hat noch keine Reevaluation in unserem Hause stattgefunden <input type="checkbox"/>
24	<p>Wurde in den letzten Wochen eine <u>diagnostische Eliminationsdiät</u> eingehalten?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p><i>Falls ja, womit?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Muttermilch mit kompletter Vermeidung der Mutter von Milchprodukten <input type="checkbox"/> • Extensiv Hydrolysierter Milch (Bsp. Althera) <input type="checkbox"/> • Amino-basierte Ersatznahrung (Bsp. Neocate) <input type="checkbox"/> • Feste Kost unter Vermeidung aller Milchprodukte <input type="checkbox"/> <p><i>Wie lange wurde die Diät eingehalten?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 Wochen <input type="checkbox"/> • 2-3 Wochen <input type="checkbox"/> • 3-4 Wochen <input type="checkbox"/> • 4-6 Wochen <input type="checkbox"/> • 6-8 Wochen <input type="checkbox"/> • >8 Wochen <input type="checkbox"/> <p><i>Hat dies eine Besserung der Symptome bewirkt?</i> <input type="checkbox"/></p> <p><i>Wurden Diätfehler begangen?</i> <input type="checkbox"/></p> <p><i>Falls ja, wie oft?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Mal <input type="checkbox"/> • 2-5 Mal <input type="checkbox"/> • Einmal pro Woche <input type="checkbox"/> • Täglich <input type="checkbox"/> <p><i>Falls ja, fand danach eine Verschlechterung der Symptomatik statt?</i> <input type="checkbox"/></p>

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

25	<p>Wurde nun ein <u>Provokationstest</u> durchgeführt? (bewusste Gabe von Kuhmilchprodukten bei Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie unter ärztlicher Aufsicht zur Dokumentation der allergischen Reaktion)</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <p><i>war es eine offene oder eine doppel-blinde Belastung?</i></p> <p><i>mit welcher Testsubstanz hat dieser stattgefunden?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuhmilch • Muttermilch • andere <p>Wie viel ml Milch wurden maximal verabreicht?</p> <p><i>hat eine körperliche Reaktion des Kindes stattgefunden?</i></p> <p><i>Falls ja, welche?</i></p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 - 5 <input type="checkbox"/> 5 - 20 <input type="checkbox"/> 20 - 100 <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht <hr/> <hr/>
<p>DIAGNOSTIK Aktuell und bis vor max. 2 Monaten (Neuestes Testergebnis gilt)</p>		
26	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten ein (weiterer) <u>RAST Test</u> (auf Kuhmilch) stattgefunden? (Testung des spezifischen IgE auf Kuhmilchprotein)</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wann hat dieser stattgefunden?</i> • <i>Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht?</i> • <i>Wie war das Ergebnis:</i> 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein ___/___/____ <input type="checkbox"/> Hauersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

27	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten ein <u>Haut Prick Test (SPT)</u> stattgefunden?</p> <p>Falls ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <p style="text-align: center;">_ _ / _ _ / _ _ _ _</p> <input type="checkbox"/> Haunersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
28	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten ein <u>Patch-Test</u> stattgefunden?</p> <p>Falls ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <p style="text-align: center;">_ _ / _ _ / _ _ _ _</p> <input type="checkbox"/> Haunersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
29	<p>Hat bei dem Kind in den letzten 2 Monaten eine Testung des <u>Gesamt-IgE im Serum</u> stattgefunden?</p> <p>Falls ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wann hat dieser stattgefunden? • Wurde dieser bei uns im Hause oder extern gemacht? • Wie war das Ergebnis: • Wenn erhöht, wie war der Wert? (U/ml) 	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <p style="text-align: center;">_ _ / _ _ / _ _ _ _</p> <input type="checkbox"/> Haunersche <input type="checkbox"/> Extern <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
30	<p>Anzahlen der folgenden Blutwerte im Differenzialblutbild des Kindes:</p> <p>Leukozytenzahl: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> - (erniedrigt) <p>Neutrophile Granulozytenzahl: _____</p> <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht)	

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

<input type="checkbox"/> – (erniedrigt) Eosinophile Granulozytenzahl: _____ <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> – (erniedrigt) Thrombozytenzahl: _____ <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> – (erniedrigt) Albuminwert: _____ <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> – (erniedrigt) Gesamteiweiß: _____ <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> – (erniedrigt)		
31	Liegt beim Kind eine <u>Anämie</u> vor? <i>Falls ja, wie ist der Hb-Wert? (g/dl)</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
32	Liegt beim Kind ein <u>Eisenmangel</u> vor? Wie ist der Serum - Ferritin Wert: <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> – (erniedrigt) Wie ist die Transferrinsättigung: <input type="checkbox"/> 0 (normwertig) <input type="checkbox"/> + (erhöht) <input type="checkbox"/> – (erniedrigt)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<u>OUTCOME & Weiteres Vorgehen</u>		
33	Wurde nun die Verdachtsdiagnose „Kuhmilcheiweißallergie“ bestätigt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

34	<p>Wie ist das <u>weitere geplante Vorgehen</u>?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutische Eliminationsdiät <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <p>Falls ja, womit? (Nahrungsumstellung auf...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extensiv hydrolysierte Formel: <input type="checkbox"/> • Nestle Althéra <input type="checkbox"/> • Aptamil Pepti <input type="checkbox"/> • Pregomin <input type="checkbox"/> • Nutramigen <input type="checkbox"/> • Andere: _____ <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> • Aminosäuren-basierte Formel: <input type="checkbox"/> • Neocate <input type="checkbox"/> • Alfamino <input type="checkbox"/> • Pregomin AS <input type="checkbox"/> • Andere: _____ <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> • Feste Kost bei kompletter Vermeidung von Kuhmilchprodukten und Lebensmitteln, die Spuren von Kuhmilch enthalten können <input type="checkbox"/> <p><i>ODER</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederkehren zur normalen Kost mit Wiederaufnahme von Kuhmilchprodukten <input type="checkbox"/> 	
35	<p>Hat eine (erneute) <u>Ernährungsberatung</u> stattgefunden?</p> <p>Falls nein, soll eine <u>Ernährungsberatung</u> stattfinden?</p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>

Name, Vorname (Patient): _____ , _____

36	<p>Wird ein <u>Termin</u> ausgemacht zur <u>therapeutischen Reevaluation</u> nach gesicherter KMPA-Diagnose (offiziell nach 6-12 Monaten) ?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	<p><u>Wann</u> soll diese stattfinden?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-4 Monaten • 4-6 Monaten • 6-8 Monaten • 8-10 Monaten • 10-12 Monaten • >12 Monaten 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

11.1.3 Follow-up-Fragebogen 2

Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München**Kuhmilcheiweißallergie – Studie****Follow-up 2**

	Name: Geburtsdatum:	<hr/> -- * -- * -- Tag Monat Jahr
	Ausfülldatum:	-- * -- * -- Tag Monat Jahr
	In Welche Kategorie wurde das Kind laut ärzt. Diagnose zugeordnet?	<input type="checkbox"/> KMPA wahrsch./möglich <input type="checkbox"/> KMPA ausgeschlossen <input type="checkbox"/> nicht bekannt
	<p><u>Falls KMPA wahrscheinlich/möglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ist Kind weiterhin auf KM-frei? <p>• Wenn keine Eliminationsdiät mehr eingehalten wird, wann war der Abbruch?</p> <p>Was war der Grund des Abbruchs?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative Kuhmilch-Provokation • Non-compliance der Eltern • Mehrfach ungewollter Diätfehler (Bsp.: Kind hat ohne Wissen der Eltern etwas gegessen) • Äußere Umstände • Verweigerung des Kindes • Keine Besserung auf Elimination • Andere <p>Start KMP-freie Ernährung:</p> <hr/> <p>Dauer KMP-freie Ernährung:</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Wurde ein <u>Provokationstest</u> durchgeführt? <p>Datum: -- * -- * -- Tag Monat Jahr</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht -- * -- * -- Tag Monat Jahr <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <hr/> <hr/> <hr/> <input type="checkbox"/> ja, Klinik <input type="checkbox"/> ja, Zuhause <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht

<p>War es eine offene / eine doppel-blinde Provokation?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Offen</i> • <i>Doppel-blind</i> 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Mit welcher Testsubstanz hat dieser stattgefunden?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuhmilch • Laktosefreie Kuhmilch • Säuglingsmilch auf Kuhmilch-Basis • andere 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Wie viel ml Milch wurden maximal verabreicht?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1 ml • 1 – 10 ml • 10 – 30 ml • 30 – 50 ml • 50 – 100 ml • >100 ml • Weiß nicht 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Hat eine körperliche Reaktion des Kindes stattgefunden?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
<p>Falls ja, welche?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heiserkeit • Luftnot • Ausschlag • Angioödem • Urtikaria • Erbrechen • Durchfall • Blut im Stuhl • Bauchschmerzen • Meteorismus • Schlappeheit • Andere: _____ 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Nach wie viel Zeit nach der letzten Gabe hat die Reaktion stattgefunden?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sofort</i> • <i>Bis 2 h</i> • <i>2 – 6 h</i> • <i>6 h – 48 h</i> • <i>> 48 h</i> 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Gab es nun bis jetzt insgesamt eine Besserung der Symptome?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> teilweise Besserung <input type="checkbox"/> anfangs Besserung <input type="checkbox"/> nein, gleichbleibend <input type="checkbox"/> nein, Verschlechterung <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> Andere: _____

<u>Falls KMPA ausgeschlossen:</u>	
<p>Wurde (wie besprochen) KMP wieder eingeführt?</p> <p><i>Falls ja,</i></p> <p>Datum Wiedereinführung KMP: _ _ _ _ _ <div style="text-align: right; font-size: small;">Tag Monat Jahr</div></p> <p>Start KMP-freie Ernährung:</p> <p>Dauer KMP-freie Ernährung:</p> <p>Nach Wiedereinführung wieder Verschlechterung der Symptome?</p> <p>Gab es nun bis jetzt insgesamt eine Besserung der Symptome?</p> <p><i>Falls ja, wodurch?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> teilweise <input type="checkbox"/> laktosefrei</p> <p><input type="checkbox"/> WV-Termin, bei dem Rückkehr zu KM empfohlen wurde <input type="checkbox"/> Anderer Tag</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> ja, Verschlechterung <input type="checkbox"/> nein, gleichbleibend <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> teilweise Besserung <input type="checkbox"/> anfangs Besserung <input type="checkbox"/> nein, gleichbleibend <input type="checkbox"/> nein, Verschlechterung <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> Andere</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> andere Diagnose:</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> laktosefrei <input type="checkbox"/> psychische Stabilisierung</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstiges:</p> <hr/>

11.2 CoMiSS-Score

Aufgrund fehlender Zweitveröffentlichungsrechte wird der „Cow’s Milk-related Symptom Score“ (CoMiSS) an dieser Stelle nicht abgebildet.

Das CoMiSS-Bewertungsblatt ist unter folgender Internetadresse einsehbar:

https://www.nestlehealthscience.de/sites/default/files/asset-library/documents/comiss-formular%20digital_stand%20122015.pdf

(Stand 23.02.2025)

11.3 Zustimmung der Ethikkommission



Ethikkommission - Pettenkoferstr. 8 - 80336 München

Prof. Dr. Sybille Koletzko
 Klinikum der Universität München
 Dr. von Haunersches Kinderspital
 Lindwurmstraße 4
 80337 München

Vorsitzender:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Telefon +49 (0)89 44055191
 Telefax +49 (0)89 44055192
 Ethikkommission@
 med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
 Pettenkoferstr. 8a
 D-80336 München

22.02.2016/kl

Unser Zeichen: **35-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht Ergänzung zum Votum vom 11.02.2016

Studientitel: Monitoring des klinischen Managements und Outcomes von Patienten mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie im Dr. von Haunerschen Kinderspital
 Antragsteller: Prof. Dr. Sybille Koletzko, Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstraße 4, 80337 München

Sehr geehrte Frau Prof. Koletzko,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 15.02.2016 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen

- Antrag Nicht-AMG
- Studienprotokoll
- Einverständniserklärung Eltern, Kinder <12 Jahren, Kinder >12 Jahren

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegend unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. U. Bageswami, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Ehammer, Prof. Dr. H. J. Gallwey, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Herrmann, Dr. V. Michler, Prof. Dr. D. Nawroth, Prof. Dr. H. Penning, Prof. Dr. K. Pöhlert, Dr. A. Yassouli, Dr. Ch. Zent

035-16.2
 22.02.2016

SEITE 2 VON 2

Mit freundlichen Grüßen


 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Vorsitzender der Ethikkommission

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich auf dem langen Weg zu meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Sibylle Koletzko für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit. Ich habe allzeit gerne mit Ihnen zusammengearbeitet und war von Beginn an optimistisch, dass das Projekt für alle Beteiligten ein Gewinn sein wird!

Außerdem möchte ich meinen großen Dank an Frau Dr. Katharina Werkstetter aussprechen für die sehr engagierte Unterstützung und die motivierenden Worte, sowie für viele Korrekturrunden und Anregungen.

Weiterhin möchte ich mich auch bedanken bei Frau Dr. Brückner, Frau Fabry-Said und Frau Le Thi, den Study Nurses der Gastroenterologie, die mich ebenfalls immer unterstützten und deren Räumlichkeiten ich in Rücksprache stets nutzen durfte. Ein Dank auch an alle ärztlichen Kollegen der Gastroenterologie & Allergologie, die mich über potentielle Patienten informierten und deren Sprechstunden ich begleiten durfte.

Auch bei Frau Dr. Dokupil, die mir Vieles über die Ernährungsberatung beibrachte und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken!

Natürlich bedanke ich mich bei allen Patienten und deren Eltern, die als Probanden bei der Studie mitgemacht haben – ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meiner Mutter Birgit und meinem Bruder Nikolas danke ich für ihre Geduld, fürs Zuhören und jegliche Form der Ermutigung.

Zu guter Letzt danke ich meinen Schul- und Studienfreunden, Arbeitskollegen und ganz besonders meinem Mann Matthias für alle Unterstützung und ein stets offenes Ohr.

13 Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Trummer, Anna Isabel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Monitoring des klinischen Managements und Outcomes von Patienten mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Landshut, 23.02.2025

Ort, Datum

Anna Isabel Trummer

Unterschrift Anna Isabel Trummer

14 Anhang

14.1 Ergänzende Informationen

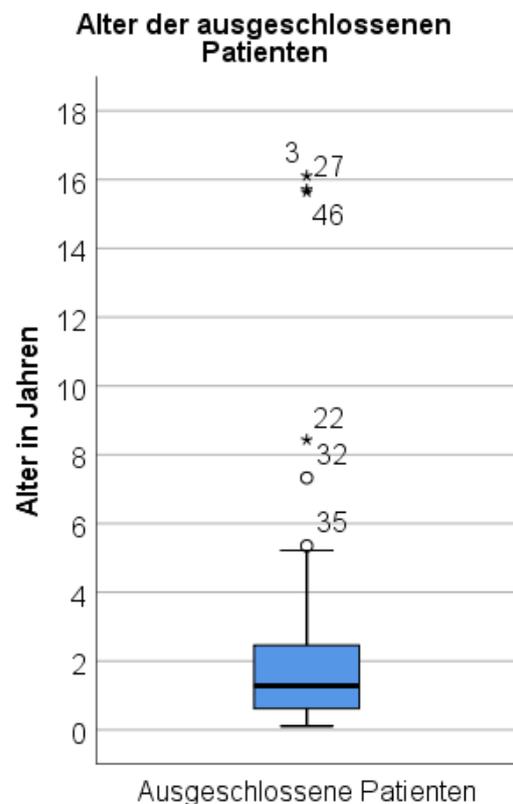
Geschlecht und Alter der ausgeschlossenen Patienten

Der Anteil männlicher Studienteilnehmer betrug 59%. Der Altersmedian der Patienten lag bei 1,28 Jahren (Minimum 1,3 Monate / 0,11 Jahre, Maximum 16,11 Jahre). Das 25%-Perzentil lag bei 0,61 Jahren und das 75%-Perzentil lag bei 2,72 Jahren. Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer war jünger als sechs Jahre alt, mit einer Häufung zwischen dem sechsten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr.

Abbildung 29: Alter der ausgeschlossenen Patienten, n=46

Tabelle 21: Übersicht über die Altersklassen der ausgeschlossenen Studienteilnehmer, n=46

Altersklassen	n (%)
0-6 Monate	7 (15%)
6-12 Monate	10 (22%)
1-2 Jahre	17 (37%)
2-6 Jahre	7 (15%)
6-18 Jahre	5 (11%)



Genauere Maße der Anthropometrie zum Baseline-Fragebogen

	Körperlänge (P), N=50	Körpergewicht (P), N=50	BMI (P), n=45
Maximum	96	97	96
75%-Perzentil	38	39,75	63
Median	16,5	8,5	28
25%-Perzentil	1,75	1	5
Minimum	0	0	0

Genauere Maße zum Vergleich der Anthropometrie vom Zeitpunkt des Baseline-Fragebogens zum Zeitpunkt des Follow-up-1-Fragebogens

	Körperlänge (P), Baseline N=50	Körperlänge (P), Follow-up, N=50	Körpergewicht (P), Baseline N=50	Körpergewicht (P), Follow-up N=50	BMI (P), Baseline n=45	BMI (P), Follow-up n=45
Maximum	96	97	97	100	96	96
75%-Perzentil	38	52,5	39,75	53	63,5	65,5
Median	16,5	17,5	8,5	10,5	28	37
25%-Perzentil	1,75	1,75	1	1	5	5
Minimum	0	0	0	0	0	0

14.2 Zusätzliche Diagramme

Anbei eine Darstellung des Verhältnisses der Körperlänge zum Körpergewicht mithilfe der Perzentilen zum Zeitpunkt des Baseline-Fragebogens. Die Bezugslinien stellen die Mediane der x- und y-Achse dar.

