



Säuglingsnahrungen auf Basis von Proteinhydrolysaten zur Risikoreduktion allergischer Manifestationen

Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Aktuelle Richtlinien empfehlen für nicht-gestillte Säuglinge aus atopiebelasteten Familien zur Reduktion des Risikos für allergische Manifestationen bis zur Einführung von Beikost die Verwendung einer Formelnahrung auf Grundlage von hydrolysiertem Kuhmilchprotein [1–4]. Eine vor Kurzem publizierte systematische Übersichtsarbeit versuchte, die Effekte von Formelnahrung aus Proteinhydrolysaten auf das Risiko für das Auftreten allergischer oder autoimmunvermittelter Erkrankungen zu ermitteln. Die Autoren folgerten, dass ein präventiver Nutzen solcher Säuglingsnahrungen nicht belegt sei [5]. Die Ernährungskommission nimmt hier zu dieser für die pädiatrische Praxis wichtigen Frage Stellung.

Literaturübersicht und Metaanalyse von Boyle et al.

Boyle et al. veröffentlichten eine systematische Literaturübersicht und Metaanalyse, in die publizierte Studien aus den Jahren 1946–2015 eingeschlossen wurden [5]. Berücksichtigt wurden prospektive Interventionsstudien, die die Verwendung von Formelnahrung

mit hydrolysiertem Kuhmilchprotein im 1. Lebensjahr mit der Gabe von Muttermilch, kuhmilchbasierter Standard- oder einer anderen Hydrolysatsäuglingsnahrung verglichen sowie Angaben zu allergischen Erkrankungen, Sensibilisierungen oder Autoimmunerkrankungen machten. Dabei wurden auch Studien aufgenommen, die eine Kombination verschiedener Interventionen untersuchten, wie z. B. den zusätzlichen Ausschluss von stark allergenen Lebensmitteln aus der mütterlichen Ernährung, eine verzögerte Beikosteinführung oder Maßnahmen zur Verringerung der Hausstaubmilbenexposition. Es wurden bei der Auswertung das Auftreten von Asthma, Ekzem, allergischer Rhinitis und Konjunktivitis, Nahrungsmittelallergie und allergischer Sensibilisierung sowie das Auftreten relevanter Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1, Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunthyreoiditis, juvenile rheumatoide Arthritis, Vitiligo und Psoriasis) berücksichtigt. Die Daten für die Metaanalyse wurden aus der „Intention-to-treat“-Analyse der einzelnen Studien extrahiert und zusammengefasst.

Insgesamt wurden 37 Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen und Daten von über 19.000 Kindern enthielten. Nach der Klassifi-

kation durch die Autoren fanden sich 23 Studien bezüglich partiell hydrolysiertem Kuhmilchprotein und 18 Studien bezüglich extensiv hydrolysiertem Protein. In 5 Studien wurde Hydrolysatenahrung gemeinsam mit anderen Interventionen untersucht. In 30 Studien lag bei den untersuchten Säuglingen eine positive Familienanamnese für allergische Erkrankungen vor („Hochrisikogruppe“). Im Hinblick auf Autoimmunerkrankungen fanden sich nur Studien für Diabetes mellitus Typ 1, nicht jedoch für andere Autoimmunerkrankungen. Die Autoren sahen in den meisten Studien, die das allergische Outcome untersuchten, ein hohes Risiko der Beeinflussung durch Interessenkonflikte und ein unklares bis hohes Risiko eines systematischen Fehlers, während für die Studien zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen v. a. ein Publikationsbias vermutet wurde.

Auf der Grundlage aller eingeschlossenen Ergebnisse fanden die Autoren bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko insgesamt keinen Nachweis einer Risikoreduktion für allergische Manifestationen oder Autoimmunerkrankungen durch partiell oder extensiv hydrolysierte Säuglingsnahrung. Eine signifikante Risikoreduktion zeigte sich für allergische Rhinitis bei Kindern im Alter von 0 bis 4 Jahren, nicht aber im Alter von 5 bis 14 Jahren, und für atopisches Ekzem im Al-

Die Mitglieder der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin werden am Beitragsende gelistet.

ter von 5 bis 14 Jahren bei Verwendung einer kaseinbasierten extensiven Hydrolysatnahrung. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass es keine hinreichende Evidenz gibt, Säuglingen mit einem hohen Risiko für allergische oder autoimmunvermittelte Erkrankungen eine Säuglingsnahrung mit hydrolysiertem Eiweiß zu verabreichen.

Reaktionen der Fachgesellschaften

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie hat 2017 ihre Empfehlungen zur Säuglingsernährung aktualisiert [6]. Sie bewertet die Evidenz als zu ungenügend, um den Einsatz von extensiv oder partiell hydrolysierten Säuglingsnahrungen zur primären Allergieprävention empfehlen zu können, und folgt damit den Empfehlungen von Boyle et al.

Die Ernährungskommission der DGKJ hingegen bewertet die berichteten Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Boyle et al. kritisch:

1. In der zitierten Metaanalyse wurden Daten aus verschiedenen Studien mit von den Autoren angenommenem ähnlichem Hydrolysegrad der Proteinquellen der Studiennahrungen zusammengefasst [7]. Dies ist problematisch, da die allergiepräventiven Effekte von Proteinhydrolysaten nicht allein von der Molekulargröße (Hydrolysegrad), sondern auch von anderen Charakteristika der enthaltenen Peptide abhängig sind. So zeigt z. B. die in Deutschland durchgeführte, methodisch hochwertige German Infant Nutritional Intervention (GINI) Study ganz unterschiedliche Ergebnisse bei verschiedenen Produkten mit vergleichbarem Hydrolysegrad [8]. Entsprechend sehen auch die European Food Safety Authority (EFSA) und die 2016 verabschiedete revidierte europäische Gesetzgebung für Säuglingsnahrungen [9, 10] die Evaluation allergiepräventiver Effekte nur separat für einzelne Produkte (nicht aber für eine zusammengefasste Gruppe verschiedener Nahrungen) vor. Im Gegensatz zu der Arbeit von Boyle et al. führten Szajewska et al. eine Metaanalyse nur zu Studien mit der molkebasierten partiellen Hydrolysatnahrung eines einzelnen Herstellers in klar definierten Hochrisikopopulationen

durch [11]. Aus dieser Analyse wurden außerdem auch Studien ausgeschlossen, die zusätzliche Interventionen zur Allergieprävention beinhalten. Es zeigte sich sowohl in der Intention-to-treat- als auch in der „Per-protocol“-Analyse eine Reduktion der kumulativen Inzidenz von atopischem Ekzem und anderen allergischen Erkrankungen, auch wenn diese Verringerung nicht in jeder Altersgruppe signifikant ausfiel.

2. Die erheblichen Qualitätsunterschiede der eingeschlossenen Studien wurden in der zitierten Metaanalyse nicht angemessen berücksichtigt. So wurden auch Interventionsstudien aufgenommen, die nicht oder nichtkonsequent randomisiert oder verblindet waren. Beispielsweise wurde die Studie von Lowe et al. ([12], drittstärkste Gewichtung in der Metaanalyse) mit einem niedrigen Risiko für eine verzerrte Endpunktbewertung („assessment bias“) klassifiziert, obwohl keine Verblindung des Studienpersonals sichergestellt war [8]. Die Standards der evidenzbasierten Medizin fordern nicht nur, Arbeiten minderer Beweiskraft nach objektiven Kriterien zu identifizieren, sondern sie auch von Metaanalysen auszuschließen, um das Risiko einer Verzerrung des Gesamtergebnisses so weit wie möglich zu reduzieren. Im Gegensatz zu den Autoren der zitierten Metaanalyse würden die EFSA und Food and Drug Administration (FDA) daher auch keine Empfehlungen auf der Grundlage einer kombinierten Analyse von Studien guter und schlechter Qualität aussprechen.

3. Für die in Deutschland durchgeführte GINI-Studie [8] mit Nachbeobachtung der eingeschlossenen Kinder bis zum Alter von 15 Jahren wurden in die zitierte Metaanalyse auch Daten von mehr als 800 ausschließlich gestillten Kindern eingeschlossen, die niemals eine Hydrolysatnahrung erhielten. Hiermit wurden die angenommenen allergiepräventiven Wirkungen der Hydrolysatnahrungen in der Metaanalyse stark reduziert, denn eine Allergieprävention durch eine Hydrolysatnahrung kann bei Kindern, die diese Nahrungen gar nicht erhalten haben, auch nicht eintreten. Es sollten deswegen sowohl die Daten der Intention-to-

treat- als auch der Per-protocol-Gruppe betrachtet werden.

4. Ein 2017 publiziertes Update der Cochrane-Analyse zu Hydrolysatnahrungen wurde noch im selben Jahr aufgrund eines Fehlers im Datenmanagement zurückgezogen [13]. Hier muss auf eine aktualisierte Version gewartet werden. In der Version von 2006 zeigte sich limitierte Evidenz, dass bei Hochrisikosäuglingen die Verwendung von hydrolysiertem im Vergleich zu herkömmlicher kuhmilchbasierter Formelnahrung zu einer Reduktion von Allergien im Säuglings- und Kindesalter führt [14].

Empfehlung der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Die Ernährungskommission der DGKJ sieht daher derzeit keine Veranlassung, aufgrund der Publikation von Boyle et al. die gültigen Empfehlungen zu ändern. Aufgrund der insgesamt vorliegenden Daten, nicht zuletzt auch aus der großen, durch das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierten GINI-Studie [15] und aus anderen Metaanalysen [11, 14], bekräftigt die Ernährungskommission der DGKJ, ihre früheren Empfehlungen zur Säuglingsernährung bei familiärer Allergie und die nationalen Handlungsempfehlungen beizubehalten [3, 4].

Im 1. Lebenshalbjahr sollen alle Säuglinge, auch Säuglinge mit familiärer Allergiebelastung, wann immer möglich, gestillt werden, mindestens bis zum Beginn des 5. Monats ausschließlich. Nicht oder nichtausschließlich gestillte Säuglinge, deren Eltern oder Geschwister von einer Allergie betroffen sind, sollten im 1. Lebenshalbjahr bis zur Gabe diversifizierter Beikost eine hydrolysierte Säuglingsnahrung (sog. HA-Nahrung) erhalten, deren präventive Wirksamkeit belegt ist.

Die 2016 angenommene aktualisierte europäische Gesetzgebung zu Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen [9] muss bis 2021 in allen Mitgliedsstaaten umgesetzt sein. Sie verlangt für Säuglingsmilchnahrungen mit definierten

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Säuglingsnahrungen auf Basis von Proteinhydrolysaten zur Risikoreduktion allergischer Manifestationen. Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Zusammenfassung

Hintergrund. Aktuelle Richtlinien empfehlen für nichtgestillte Säuglinge aus atopiebelasteten Familien zur Risikoreduktion für allergische Erkrankungen im 1. Lebenshalbjahr die Verwendung von Formelnahrung auf Basis von hydrolysiertem Kuhmilchprotein. Eine vor Kurzem publizierte systematische Übersichtsarbeit versuchte, die Effekte von Säuglingsmilchnahrung aus Proteinhydrolysaten auf das Risiko für allergische Manifestationen zu ermitteln. Die Autoren folgerten, dass es keine hinreichende Evidenz für die allergiepräventive Verwendung einer Säuglingsnahrung mit hydrolysiertem Eiweiß bei Säuglingen mit hohem Risiko für allergische Erkrankungen gibt.

Fragestellung. Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und

Jugendmedizin (DGKJ) untersuchte, ob eine Änderung der Empfehlungen zur Verwendung von Hydrolysatnahrungen erfolgen sollte.

Material und Methoden. Die von den Autoren der zitierten Übersichtsarbeit in die Analyse aufgenommenen Studien wurden hinsichtlich Qualität und Vergleichbarkeit der Daten bewertet. Die Ergebnisse wurden in Relation zu anderen Übersichtsarbeiten zu dem Thema gesetzt.

Ergebnisse. In der Übersichtsarbeit von Boyle et al. wurden Daten aus Studien zu Nahrungen mit angenommenem ähnlichem Hydrolysegrad, aber unterschiedlicher Proteinquelle zusammengefasst. Einzelne Studien beinhalteten zusätzliche andere Interventionen zur Allergieprävention. Die Unterschiede in der Qualität der einbezogenen Studien

wurden in der untersuchten Übersichtsarbeit nicht angemessen berücksichtigt. Einzelne methodisch gut durchgeführte Studien ebenso wie 2 weitere Übersichtsarbeiten zeigen einen präventiven Effekt.

Schlussfolgerung. Die DGKJ-Ernährungskommission sieht derzeit keine Veranlassung, aufgrund der zitierten Übersichtsarbeit ihre Empfehlungen zu ändern. Die Durchführung weiterer Studien von guter Qualität ist wünschenswert, um die Datenlage zu allergiepräventiven Wirkungen von Hydrolysatnahrungen zu verbessern.

Schlüsselwörter

Allergieprävention · Atopisches Ekzem · Allergisches Asthma · Evidenz · Datenqualität

Infant nutrition based on protein hydrolysates for risk reduction of allergic manifestations. Statement of the Nutrition Committee of the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ)

Abstract

Background. Current guidelines recommend the use of infant formula based on hydrolyzed cow's milk protein for non-breastfed infants from atopy-burdened families to reduce their risk of allergic diseases until the introduction of complementary feeding. A recently published systematic review tried to determine the effects of hydrolyzed formula on the risk of allergic manifestations. The authors concluded that there is insufficient evidence for preventive use of a protein hydrolysate formula for infants at high risk of allergic disease.

Objective. The Nutrition Committee of the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ) examined whether

recommendations for the use of hydrolyzed formula should be changed.

Material and methods. The studies included in the analysis by the authors of the review were evaluated with respect to the quality and comparability of the data. The results were compared to other reviews on the subject.

Results. In a review article Boyle et al. pooled data of studies on nutrition with an assumed similar degree of hydrolysis but different protein sources. Some studies included additional interventions for allergy prevention. The differences in quality of the included studies were not adequately considered in the meta-analysis. Some methodologically well-conducted studies

and two further systematic reviews showed a preventive effect for protein hydrolysate infant formula.

Conclusion. At present, the Nutrition Committee of the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ) does not see any reason to change the current recommendations, based on the review by Boyle et al. Further quality studies are desirable to improve the evidence basis on allergy prevention effects of infant formula based on protein hydrolysates.

Keywords

Allergy prevention · Atopic dermatitis · Allergic asthma · Evidence · Data quality

Proteinhydrolysaten einen Nachweis der Eignung zur besonderen Ernährung von Säuglingen durch geeignete klinische Studien. Es darf erwartet werden, dass diese Regelung zur Durchführung weiterer Studien von guter Qualität führt, und damit die Datenlage zu allergiepräventiven Wirkungen von Hydrolysatnahrungen verbessert wird.

Korrespondenzadresse

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Chausseestr. 128–129, 10115 Berlin, Deutschland
info@dgkj.de

Mitglieder der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ). Christoph Bühner, Regina Ensenauer, Frank Jochum, Burkhard Lawrenz, Hermann Kalhoff, Antje Körner, Berthold Koletzko (Vorsitzender), Walter Mihatsch, Christine Prell (ehemaliges Mitglied), Silvia Rudloff, Klaus-Peter Zimmer

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G et al (2014) Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 25(6):516–533
2. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA (2013) Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1(1):29–36
3. DGKJ-e. V., Bühner C, Genzel-Boroviczeny O, Jochum F, Kauth T, Kersting M et al (2014) Ernährung gesunder Säuglinge. Empfehlungen der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 162:527–538
4. Koletzko B, Bauer CP, Cierpka M, Cremer M, Flothkötter M, Graf C et al (2016) Ernährung und Bewegung von Säuglingen und stillenden Frauen. Aktualisierte Handlungsempfehlungen von „Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie“, eine Initiative von IN FORM. *Monatsschr Kinderheilkd* 164(9):771–798
5. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N et al (2016) Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.i974>
6. Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie. Empfehlungen für die Säuglingsernährung. http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/2017-08/2017_07_21%20Empfehlung_S%C3%A4uglingsern%C3%A4hrung_D_korr.pdf. Zugegriffen: 05.07.2018
7. Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Heinrich J, Koletzko B, Berdel D, von Berg A (2016) Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis—comment. *Br Med J* 352:i974
8. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A, Wichmann HE et al (2007) Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 119(3):718–725
9. DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) 2016/127 DER KOMMISSION vom 25. September 2015 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 609/2013 des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf die besonderen Zusammensetzungs- und Informationsanforderungen für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und hinsichtlich der Informationen, die bezüglich der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern bereitzustellen sind.
10. European-Commission. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Official Journal of the European Union*. 2016:L 25/1.
11. Szajewska H, Horvath A (2017) A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J* 10(1):27–5527395
12. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM et al (2011) Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 128:360–365.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.006>
13. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ (2017) Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003664.pub4>
14. Osborn DA, Sinn J (2006) Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003664.pub3>
15. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sussmann M et al (2016) Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas—the GINI Study. *Allergy* 71(2):210–219