

Die German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) zur präventiven Wirkung von Hydrolysatnahrungen bei Kindern mit Allergierisiko. Design und ausgewählte Ergebnisse

A. von Berg¹, B. Filipiak-Pittroff¹, U. Krämer², E. Link², J. Heinrich³, S. Koletzko⁴, A. Grübl⁵, U. Hoffmann⁵, C. Beckmann¹, D. Reinhardt, C.P. Bauer⁵, E. Wichmann³, und D. Berdel¹

¹Forschungsinstitut, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marien-Hospital, Wesel, ²Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf, ³Institut für Epidemiologie I, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, ⁴Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Ludwig-Maximilian-Universität München, ⁵Kinderklinik der Technischen Universität München

Schlüsselwörter

primäre Allergieprävention – Geburtskohorte – prospektive, doppelblinde, randomisierte Interventionsstudie – hypoallergene Säuglingsformula

Key words

primary allergy prevention – birth cohort – prospective – double-blind, randomised intervention study – hypoallergenic infant formula

Die German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) zur präventiven Wirkung von Hydrolysatnahrungen bei Kindern mit Allergierisiko. Design und ausgewählte Ergebnisse

Neben Umweltfaktoren stellen die genetische Disposition und ein früher Allergenkontakt wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Allergien dar. In dem Bestreben, die allergene Last für den allergiegefährdeten Säugling in den ersten Lebensmonaten zu reduzieren, wurden hypoallergene Säuglingsnahrungen, sogenannte Hydrolysatnahrungen zur primären Prävention als Ergänzung oder Ersatz von Muttermilch eingesetzt. Bei dem für die ersten 3 Jahre vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt (FKZ 01 EE 9401-4), das unter dem Namen German Infant Nutritional Intervention-Program als „GINI-Studie“ bekannt wurde, handelt es sich um eine Geburtskohorte mit zunächst auf 3 Jahre geplantem Follow-up. Das Ziel der prospektiven, randomisierten, doppelblinden Untersuchung war es, den Einfluss der Ernährung mit unterschiedlicher hypoallergener Säuglingsnahrung in den ersten 4 – 6 Lebensmonaten auf die Entstehung einer Allergie bei Kindern mit anamnestisch bekannter familiärer Allergiebelastung bei Eltern und/oder leiblichen Geschwistern zu untersuchen. Die Zuweisung der Probanden zu einem der vier Interventionsarme (partiell hydrolysierte Formula auf Molkenbasis, extensiv hydrolysierte Formula auf Kaseinbasis und eine konventionel-

le Kuhmilchformula) erfolgte randomisiert und stratifiziert nach familiärer Allergiebelastung (einfach/beide Eltern) und Geburtsklinik. Die Rekrutierung erfolgte in 18 Geburtsabteilungen durch die drei beteiligten klinischen Zentren (Marien-Hospital-Wesel, Universitätskinderkliniken der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München) im Zeitraum vom 01.09.1995 bis zum 30.06.1998. Parallel zur Interventionsstudie wurde in den Studienzentren eine nicht-interventionelle, komplementäre Beobachtungskohorte aus Kindern mit oder ohne Allergierisiko rekrutiert und mittels jährlichen, von den Eltern auszufüllenden Fragebögen verfolgt. Beide Studienarme zusammen – die GINI-Interventionsstudie (GINI-I, N = 2252) und die nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (GINI-NI, N = 3739) ergänzen sich zu der bevölkerungsbezogenen Studie GINIplus (s. auch Artikel J. Heinrich et al. in diesem Heft). Als Ergebnis aus der Interventionsstudie zeigte sich, dass Säuglingsnahrungen auf Basis eines Milch-Protein-Hydrolysats gegenüber nicht hydrolysierte Säuglingsnahrung auf Basis intakten Kuhmilchproteins eine in ihrer Höhe unterschiedliche präventive Wirkung bezüglich allergischer Manifestation bis ins Schulalter haben. Dieser Effekt ist im Wesentlichen durch den Interventions-effekt auf die atopische Dermatitis bedingt. Er entwickelt sich in den ersten Lebensmonaten und persistiert ohne Reboundeffekt. Im Einschulalter ist die kumulative Inzidenz des atopischen Ekzem in den Formula-Gruppen zwischen 26% und 45% reduziert. Eine Wir-

kung der Hydrolysatnahrungen auf die respiratorischen Allergien Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis war nicht nachweisbar. Die Gegenüberstellung des Interventions- und Beobachtungsarms der GINIplus-Studie zeigte, dass das Risiko für ein Ekzem durch eine familiäre Allergiebelastung um das Doppelte erhöht wird. Die frühe Intervention mit Kuhmilchhydrolysat senkte dieses Risiko substantiell bis zum 6. Lebensjahr, während bei Randomisierung zur regulären Kuhmilchformuladieses Risiko im Vergleich zu Risikokindern der Beobachtungsgruppe tendenziell höher lag. Die Untersuchungsergebnisse der GINIplus-Kohorte haben somit zur Klärung langer kontrovers diskutierter Fragen beigetragen.

The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolysed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results

In the complex interaction between certain environmental factors and genetic disposition, the early allergen exposure plays a major role in the development of allergic diseases. In aiming to reduce the allergen burden for the infant at risk during early infancy, cow milk protein hydrolysate infant formulas (hypoallergenic infant formulas) are appropriate alternatives to breastfeeding for primary allergy prevention. The German Infant Nutritional Intervention-Program (GINI) was supported for the first 3 years of the study by the German Ministry

for Education and Research (BMBF) (FKZ 01 EE 9401-4). It is a birth cohort which was primarily scheduled until the children were 3 years old. The aim of the prospective, randomised, double-blind intervention study was to investigate the impact of different cow milk protein hydrolysate infant formulas in the first 4 – 6 months on the development of allergic diseases in children at risk due to at least one parent or biological sibling with a history of an allergic disease. The allocation to one of the 4 intervention formulas (partial whey hydrolysate, extensive whey hydrolysate, extensive casein hydrolysate or standard cow's milk formula) was randomised and stratified by family history (single/biparental) and the respective obstetric clinic. Recruitment was carried out by the three clinical centers (Research Institute Marien-Hospital Wesel, Children's Department, Ludwigs-Maximilians-University München and Children's Department Technical University München) in 18 obstetric clinics between 01.09.1995 and 30.06.1998. Along with the intervention study a non-interventional, complementary observational cohort of children with or without allergy risk was recruited and followed by annual self-reporting parental questionnaires. The GINI intervention study (GINI-I, N = 2.252) and the non-interventional observation study (GINI-NI, N = 3.739) are combined in the population-based GINIplus study (see article J. Heinrich et al. in this journal). The results of the GINI intervention study confirm that, cow milk protein hydrolysate infant formulas have a preventive effect on allergic manifestation compared with a standard cow milk formula, until school age. However, the dimension of the effect is different between the formulas. This effect, which is mainly driven by the effect on atopic eczema, develops in the first months of life and persists without rebound. In the formula-groups the cumulative incidence of atopic eczema until school age is reduced between 26% and 45% compared with standard cow milk formula. A beneficial effect of the hydrolysate formulas on the respiratory manifestations asthma and rhinoconjunctivitis, however, could not be shown. By comparing the GINI-intervention and non-intervention arm of the GINIplus study it was demonstrated, that a family history for allergy doubles the risk for eczema in the offspring. Early intervention with cow milk protein hydrolysate infant formulas is able to substantially compensate this risk for eczema until the age of 6 years. In contrast, by randomisation to standard cow milk formula this risk showed a trend towards a higher incidence compared with children at risk from the non-intervention group. Thus, the results of the GINIplus study have contrib-

Abkürzungen

GINI: German Infant Nutritional Intervention-Program
GINI-I: GINI Interventionsstudie
GINI-NI: GINI non-interventionelle Beobachtungsstudie
GINIplus: GINI-I plus GINI-NI
BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung
FDA: Food and Drug Administration
pHF-M: partielles oder schwaches Molkenhydrolysat
eHF-M: extensives oder starkes Molkenhydrolysat
eHF-K: extensives Kaseinhydrolysat
KMF: Standard Kuhmilchformulad
FA ⁺ : positive Familienanamnese
FA ⁻ : negative Familienanamnese
ITT: Intention-to-treat Analyse
PP: Per Protokoll Analyse
ag ⁺ : in den ersten 4 Monaten ausschließlich gestillt
ag ⁻ : in den ersten 4 Monaten ganz oder teilweise mit Formula (zu-)gepfüttert (in der Non-Interventionsstudie von den Eltern frei gewählte Formula)
non-comp: (non compliant), empfohlene Milchernaehrung in der Interventionsgruppe nicht eingehalten
95%-KI: 95%-Konfidenz-Intervall
k.A.: keine Angaben

uted to answer some of the controversially discussed questions.

Einleitung

Die Entstehung allergischer Erkrankungen ist das Ergebnis einer komplexen Interaktion zwischen familiär bedingter Disposition und Umweltfaktoren, die entweder Protektions- oder Risikocharakter haben können. Unter den bekannten Risikofaktoren spielt die frühe Allergenexposition eine entscheidende Rolle. Bisherige Interventionsansätze zielten im Wesentlichen auf eine Reduktion der allergenen Last gegenüber Nahrungs- und inhalativen Allergenen in der frühen Kindheit, um eine Sensibilisierung und Manifestation einer allergischen Erkrankung zu vermeiden. Da der intensivste Allergenkontakt eines Neugeborenen über die Nahrungszufuhr erfolgt, konzentrieren sich die Ansätze zur primären Prävention bei Säuglingen mit Atopierisiko auf die nutritive Prävention mit hypoallergener Säuglingsnahrung im Sinne einer allergenreduzierten Ernährung des Säuglings in den ersten Lebensmonaten.

Hypoallergene Säuglingsnahrungen (Kuhmilch-Protein-Hydrolysate)

Hypoallergene Säuglingsnahrungen sind nahrungsmitteltechnisch behandelte Säuglingsformulæ, in denen die Milchproteine (Kasein oder Molke) in unterschiedlichem Ausmaß durch enzymatische Spaltung, Ultraerhitzung und/oder Ultrafiltration aufgespalten sind. Je nach Grad der Bearbeitung werden weniger stark bearbeitete Hydrolysate als partielle oder schwache Hydrolysate (pHF) und stärker oder stark bearbeitete Hydrolysate als extensive oder starke Hydrolysate (eHF) und in Abhängigkeit des Ausgangsproteins als Molken (M)- oder Kasein (K)-Hydrolysate unterschieden. Im Resultat ergeben sich daraus Säuglingsnahrungen mit unterschiedlichem Molekulargewichtprofil sowie unterschiedlicher Rest-Antigenität.

Das Ziel der primär-präventiven Ernährung mit den antigenreduzierten Hydrolysat-

nahrungen ist die Entwicklung einer oralen Toleranz, die unter anderem abhängig ist von der Struktur und der Dosis bzw. der Antigenität des Allergens ebenso wie vom Alter des Kindes bei Exposition.

Aufgrund der Datenlage zur präventiven Wirkung von hypoallergenen Säuglingsnahrungen [1, 12, 22, 25, 29] werden bei nicht vollgestillten Kindern mit familiär bedingtem Allergierisiko Hydrolysatnahrungen empfohlen, seit Mai 2011 auch von der FDA [2, 3, 9, 13, 20]. Trotzdem werden die Empfehlungen nicht nur teilweise in Frage gestellt [8], sondern es werden in jüngster Zeit mehr und mehr Stimmen laut, die einem partiellen Hydrolysat eine primär-präventive Wirkung bei Risikokinder absprechen bzw. zur Induktion oraler Toleranz die Exposition mit intaktem Kuhmilchprotein in den ersten Lebensstagen favorisieren, was eine lebhafte Diskussion auslöste [14, 15, 16, 18]. Diese Hypothesen sollten durch prospektive kontrollierte Studien bewiesen oder widerlegt werden, bevor die gültigen Empfehlungen geändert werden [16].

Historisches: Die Entstehung von GINI

In den frühen 80er Jahren hatte sich eine wissenschaftliche Kontroverse angebahnt, ob ein schwaches Hydrolysat mit einem mäßig reduzierten Restantigengehalt oder ein starkes Hydrolysat mit sehr niedrigem Restantigengehalt besser zur Vermeidung einer Sensibilisierung bzw. zur Induktion oraler Toleranz geeignet ist.

Eine Antwort darauf gab es zumindest aus klinischer Sicht nicht. Da weder ausreichend Studien zu hypoallergenen Säuglingsnahrungen zur Verfügung standen, geschweige denn ausreichend Studien vorlagen, in denen schwaches mit starkem Hydrolysat bzw. die beiden Proteinquellen untereinander verglichen wurden [11, 21, 25], wurde von D. Berdel und der Erstautorin bereits 1985 im Rahmen der Ausschreibung eines Sonderforschungsbereiches durch das BMBF mit Schwerpunkt Allergie ein erster Antrag auf Förderung einer Vergleichsstudie unterschiedlicher Hydrolysatnahrungen gestellt. Als klinische Kooperationspartner konnten Prof. C.P. Bauer, TU München, Prof. D.

Reinhardt, LMU München, und als epidemiologischer Partner Prof. H.E. Wichmann, Helmholtz-Zentrum München (ehemals GSF) für das Projekt gewonnen werden.

Der Antrag wurde zwar in einem über Jahre sich hinziehenden Auswahlverfahren mehrfach positiv begutachtet, aber zunächst bis 1995 nicht endgültig genehmigt. Grund dafür war einerseits, dass es zwischenzeitlich zur Wiedervereinigung gekommen war und Geld für Projekte in den neuen Bundesländern gebraucht wurde. Andererseits aber auch, weil inzwischen aufgrund weit fortgeschrittener, z.T. bereits auf Kongressen vorgestellter und später publizierter Studien, in denen extensive Hydrolysate gegen Muttermilch, Kuhmilch und schwache Hydrolysate sowie ein schwaches Hydrolysat gegen eine normale Kuhmilchformula, verglichen worden waren, diese Fragestellung geklärt und nicht weiter unterstützungswürdig erschien [11, 21, 30, 31]. Erst als die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse früherer Studien zum Thema Hydrolysatnahrungen zu Recht angezweifelt wurde ("Investigating the previous studies of a fraudulent author" [27]), erinnerte sich das BMBF an den Antrag und bewilligte 1995 Fördermittel für 3 Jahre. So konnte dann 10 Jahre nach Antragstellung mit der „Untersuchung zum Einfluss der Ernährung in den ersten 4 – 6 Lebensmonaten auf die Entstehung einer Allergie bei Kindern aus allergischen Familien mit nachgewiesener Allergiebelastung ersten Grades“, genannt GINI, (FKZ 01 EE 9401-4) und zeitgleich mit der (nicht durch BMBF-Mittel geförderten) Beobachtungkohorte begonnen werden (s. auch Artikel „Heinrich et al.“ in diesem Heft).

Die GINI-Geburtskohorte

Die GINI Geburtskohorte setzt sich aus der GINI-Interventionsstudie (GINI-I) und der nicht-interventionellen GINI-Beobachtungsstudie (GINI-NI) zusammen.

Design und Methode

Die prospektive, randomisierte, doppelblinde Interventionsstudie GINI-I ist das „German Infant Nutritional Intervention Program“, welchem die Studie ihren Namen

verdankt. Ziel der Studie ist es, die frühkindliche Ernährung mit drei unterschiedlichen Kuhmilch-Protein-Hydrolysaten im Vergleich zu einer regulären Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis auf ihren Allergiepräventiven Effekt bei Kindern mit familiär bedingtem Allergierisiko longitudinal zu untersuchen.

Über Fragebögen zur Familienanamnese, die die Mütter entweder vor der Entbindung oder unmittelbar nach der Geburt gebeten wurden auszufüllen, konnten in 18 Geburtsabteilungen vom 01.09.1995 bis zum 30.06.1998 insgesamt 2.252 gesunde Neugeborene (vollendete 37. SSW, > 2.500 g) mit mindestens einfach positiver familiärer Atopiebelastung in die Studie eingeschlossen werden (1.165 in beiden Münchner Zentren, 1.087 in Wesel). Die Kinder wurden spätestens bis zum 14. Lebensstag auf eine der 4 geblindeten Studiennahrungen randomisiert, vorausgesetzt, sie hatten außer Muttermilch bis dahin keine Milchnahrung erhalten.

Die Randomisierung erfolgte Computergesteuert und stratifiziert nach Studienregion der 18 teilnehmenden Geburtskliniken (10 in München, 8 in Wesel und Umgebung) sowie nach einfacher oder doppelter Atopiebelastung des Kindes, um bekannte Risikofaktoren von vornherein gleichmäßig auf die Studiennahrungen zu verteilen. Die Blindung war perfekt durch Abfüllung der Pulvermilch in identischen Dosen mit identischer Beschriftung, die sich lediglich durch einen Kodierungsbuchstaben unterschied, wobei je 4 Buchstaben für je eine Nahrung verwandt wurden. Obwohl sich die extensiven Hydrolysatnahrungen geschmacklich von den nicht oder partiell hydrolysierten Milchnahrungen unterschied, war eine Zuordnung nicht möglich, da zwei der vier Nahrungen stark hydrolysiert waren.

Die 4 in der Studie eingesetzten Säuglingsnahrungen waren das schwache Molkenhydrolysat Beba-HA der Firma Nestlé (pHF-M), das starke Molkenhydrolysat Nutrilon Pepti der Firma Nutricia, welches damals als HIPP-HA der Firma HIPP auf dem deutschen Markt vertrieben wurde (eHF-M), das starke Kaseinhydrolysat Nutramigen der Firma Mead Johnson (eHF-K) sowie eine reguläre Kuhmilchformula (KMF). Die geblindete Studiennahrung wurde den Familien

nach Bedarf für die ersten 6 Monate kostenlos zur Verfügung gestellt.

Den Müttern wurde empfohlen, ihre Kinder wenn möglich 4 Monate voll zu stillen und nur bei unzureichender Muttermilch die randomisierte Studiennahrung als einzige Milchnahrung während der strikten Interventionsperiode von 4 Monaten zu füttern. Beikost sollte, den damaligen Ernährungsempfehlungen für Kinder mit Allergierisiko entsprechend, schrittweise ab dem 6. (wenn nötig ab 5.) Lebensmonat eingeführt werden, aber bis zum Ende des 1. Lebensjahres ohne die stark allergenen Nahrungsmittel wie Ei, Milchprodukte, Fisch, Nüsse. Eine allergenreduzierte Diät der Mutter wurde nicht empfohlen.

Die Eltern wurden gebeten, innerhalb des ersten Lebenshalbjahres ihres Kindes wöchentlich, im 2. Halbjahr monatlich, ein Ernährungstagebuch mit Angaben zur Art und Menge der Milchnahrung (Muttermilch, Studiennahrung, Mix), sowie zu Beginn und Art der Beikost zu führen und das Auftreten von Hauterscheinungen und verschiedenen Beschwerden wie z.B. Bauchkoliken, Erbrechen, Durchfall zu protokollieren [4].

In den ersten 3 Lebensjahren wurden die Kinder zu bestimmten Zeiten (im 1., 4., 8., 12., 24., 36. Lebensmonat) in den klinischen Zentren auf das Vorhandensein allergischer Erkrankungen untersucht. Die Ärzte der GINI-Teams waren zuvor in der Beurteilung der allergischen Manifestationen einschließlich des Hautbefundes (SCORAD) speziell ausgebildet worden. Anamnestiche Angaben zu allergischen Symptomen und anderen Erkrankungen wurden dabei in strukturierten Interviews erfragt. In weiteren Fragebögen wurden Risikofaktoren für die Entwicklung von Allergien aus dem Wohnumfeld, zum Rauchverhalten und soziodemografische Merkmale erhoben. Bei Verdacht auf eine allergische Manifestation wurde das Kind einem erfahrenen Allergologen vorgestellt, der als „blinded observer“ die endgültige Diagnose stellte. Im Alter von 4, 12, 36 Monaten wurde den Kindern Blut zur Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischen IgEs abgenommen. Die spezifischen Kindernahrungsallergene (α -Lactalbumin, β -Lactoglobulin, Kasein, Eiklar, Sojabohne) und die Inhalationsallergene (Dermatophagoides pter., Dermatophagoides farinae, Katzenschup-

pen, Lieschgras, Birke) wurden mit 12 und 36 Monaten bestimmt, mit 4 Monaten nur die drei Eiweiß-Allergene (α -Lactalbumin, β -Lactoglobulin, Kasein) [5].

Die prospektive Beobachtung der Kinder war gemäß dem Vertrag mit dem Projektträger BMBF zunächst für den Zeitraum der ersten drei Lebensjahre festgelegt. Eine Fortführung der Studie über dieses Alter hinaus war jedoch geplant.

Das Studienprotokoll wurde von den örtlichen Ethik-Kommissionen der beteiligten Zentren genehmigt. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung wurde die schriftliche Einverständniserklärung beider Eltern zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Gensondert wurde die GINI-NI Studie, ebenso wie die Folgeuntersuchungen der gesamten GINIplus-Kohorte im Alter der Kinder von 6 und 10 Jahren, einschließlich genetischer Untersuchungen durch die Ethikkommissionen geprüft und genehmigt.

Gleichzeitig mit den 2.252 Kindern der GINI-Interventionsstudie (GINI-I) wurden weitere 3.739 Kinder zur GINI Non-Interventionsstudie (GINI-NI) zwischen Januar 1996 und Juni 1998 in denselben Geburtsabteilungen in Wesel und München über identische Fragebögen zur familiären Atopieanamnese rekrutiert. Hierbei handelt es sich um Kinder mit ($N = 1.232$) und ohne ($N = 2.507$) familiärem Atopiehinterrund. Die Zuordnung zur GINI I oder NI erfolgte in Abhängigkeit des familiären Atopierisikos und der Bereitschaft der Eltern, mit ihrem Kind an der prospektiven randomisierten doppelblinden Interventionsstudie teilzunehmen. GINI-NI ist eine reine Beobachtungsstudie zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs der kindlichen Entwicklung, d.h. keinerlei Empfehlungen von Studienseite, besonders keine Diät bezogenen, was nicht ausschließt, dass Mütter auch Hydrolysatnahrungen gegeben haben [7].

Beide Studienarme der GINI Kohorte sind unter der Bezeichnung GINIplus ($N = 5.991$) zusammengefasst. Alle Eltern (also auch die Eltern der GINI-I Kinder – zusätzlich zu den übrigen Interventionsmaßnahmen) erhielten zum 1., 2., 3., 4., 6., und 10. Geburtstag des Kindes identische umfangreiche Fragebögen zur Beantwortung. Damit wurden Erkrankungen der Kinder, Ernährungsgewohnheiten, verschiedenste Umwelt-

einflüsse (z.B. Verkehrsdichte, Tierhaltung, passive Rauchexposition) und sozioökonomischen Parametern erfasst. Im Alter von 6 und 10 Jahren wurden alle Kinder zur klinische Untersuchung mit Blutentnahme in die Studienzentren eingeladen (Tab.1 in Heinrich et al. in diesem Heft).

Der besondere Reiz der zwei Arme dieser Studie für die Fragestellung zur Allergieprävention durch Hydrolysatnahrungen liegt u. a. darin, dass GINIplus eine bevölkerungsbezogene Geburtskohorte darstellt, die eine Gegenüberstellung des Interventions- mit dem Beobachtungsarms erlaubt. Von besonderem Interesse ist daher die Beantwortung der Frage, wie sich Kinder mit Allergierisiko in der Interventionsgruppe im Vergleich zu Kindern mit Risiko ohne Intervention hinsichtlich der Entwicklung allergischer Erkrankungen verhalten.

Ergebnisse der GINI-Interventionstudie bis zum 6. Lebensjahr

Studienpopulation

Durch die stratifizierte Randomisierung wurde erreicht, dass nicht nur die Probanden gleichmäßig auf die 4 Ernährungsgruppen verteilt waren, sondern auch auf die von vornherein bekannten Risikofaktoren (soziodemographische Unterschiede, einfach/doppelte familiäre Allergianamnese) [4].

Eine frühe höhere Drop-out Rate in der eHF-K Gruppe wegen Nahrungsverweigerung (am ehesten aufgrund des Geschmacks) wurde durch Nach-Randomisierung ausgeglichen. 889 Mütter, die den Empfehlungen, in den ersten 4 Lebensmonaten voll zu stillen nachgekommen waren, verteilten sich gleichmäßig auf die Nahrungsgruppen. In die erste Analyse im Alter von 12 Monaten gingen nur die Kinder ein, die in den ersten 4 Lebensmonaten als der strikten Interventionsphase die empfohlene Milchernahrung (nur die randomisierte Formula mit oder ohne Muttermilch) erhalten haben, d.h. voll gestillte Kinder, Drop-outs und mit der Milchernahrung nicht konforme Kinder (non-compliant, [26]) wurden ausgeschlossen (Per Protokoll Analyse). Die verbleibenden Kinder waren wiederum gleichermaßen

auf die Studiengruppen verteilt. Bei den weiteren Analysen im Alter von 3, 6 und 10 Jahren wurde sowohl eine Intention-to-treat (ITT) als auch eine Per-Protokoll(PP)-Analyse durchgeführt, in der erwartungsgemäß die Ergebnisse jeweils stärker ausfielen, da die ITT Gruppen annähernd zur Hälfte Kinder enthalten, die ausschließlich gestillt wurden.

Bis einschließlich der 3-Jahresuntersuchung basierten die Ergebnisse auf der Kombination von Daten aus den strukturierten Interview und klinischem Befund, danach auf der Auswertung der Elternantworten in den Jahresfragebögen nach Arzt diagnose zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. Intervall („hat ein Arzt jemals/in den letzten 12 Monaten/seit der letzten Befragung eine der allergischen Erkrankungen wie atopische Dermatitis/Ekzem/Neurodermitis, Asthma oder Heuschnupfen/allergische Rhinoconjunktivitis, Nahrungsmittelallergie, allergische Urtikaria/Nesselsucht, diagnostiziert?“). Gleichzeitig wurden die Symptome der Erkrankungen und diesbezüglicher Medikamentenverbrauch abgefragt.

Ausgewählte Ergebnisse der Ernährung mit unterschiedlichen Kuhmilch-Protein-Hydrolysaten auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen bei Kindern mit familiär bedingtem Allergierisiko

Milch-Protein-Hydrolysate (Hypoallergene Säuglingsnahrungen) haben gegenüber nicht-hydrolysiertes Säuglingsnahrung auf Basis intakten Kuhmilchproteins einen protektiven Effekt auf die Entwicklung allergischer Manifestation bis zum Alter von 6 Jahren, der im Wesentlichen durch eine Reduktion des atopischen Ekzems bedingt ist (Abb. 1) [4, 5, 6]. Die vorläufige Auswertung der 10-Jahresuntersuchung zeigt, dass die Ergebnisse der 6-Jahresuntersuchung fortgeschrieben werden. Damit ist GINI die erste Studie, die belegt, dass die frühe Wirkung bis ins Schulalter erhalten bleibt. Dieser Befund beendet die häufig gestellte Frage nach einem Reboundeffekt und belegt, dass es sich hier um persistente Prävention und nicht um ein bloßes Verschieben des Krankheitsbeginns handelt (zur Publikation eingereicht).

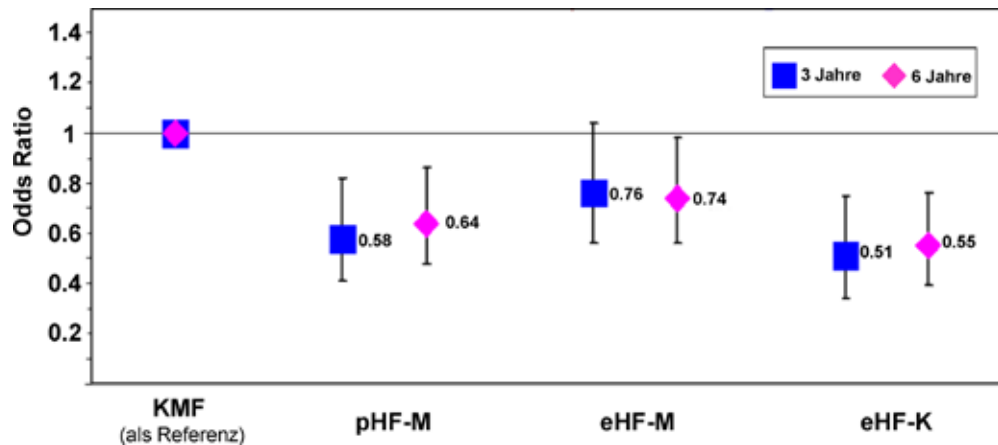


Abb. 1. Kumulative Inzidenz. Ekzem mit 3 und 6 Jahren in der GIN Interventionsstudie. KMF = Standard Kuhmilchformula, pHF-M = partielles Molkenhydrolysat, eHF-M = extensives Molkenhydrolysat, eHF-K = extensives Kaseinhydrolysat.

Wir konnten Ergebnisse anderer Autoren bestätigen [30, 31], die zeigen, dass sich die schützende Wirkung der Hydrolysatnahrungen nur in den ersten Lebensmonaten entwickelt [4]. Die Bedeutung dieses Befundes ist für den klinischen Einsatz von Präventionsmaßnahmen mit Hydrolysatnahrungen insofern wichtig, als das Zeitfenster, in dem eine Wirkung zu erwarten ist („window of opportunity“), auf die ersten 4 – 6 Lebensmonate beschränkt ist.

Die Höhe des präventiven Effektes einzelner Hydrolysate auf die unterschiedlichen atopischen Manifestationen differiert und wird teilweise durch das genetische Risiko des Kindes modifiziert [4]. So konnten wir im ersten Lebensjahr der Kinder eine Wirkung des schwachen Molkenhydrolysats um mehr als 50% nur bei Kindern beobachten, deren Eltern nicht an einem atopischen Ekzem (sondern an Asthma oder allergischer Rhinitis) litten, während das starke Kaseinhydrolysat das Ekzemrisiko unabhängig vom familiären Risiko in gleicher Höhe reduzierte. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den beiden Hydrolysaten nicht signifikant.

Bis zur Veröffentlichung der GINI-Ergebnisse galt, dass die präventive Wirkung eines Milch-Protein-Hydrolysats von dessen Molekulargewichtprofil abhängt. Danach wäre im Fall der in GINI eingesetzten Nahrungen die Größenordnung der Wirkung in der Reihenfolge eHF-K, eHF-M, pHF-M zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse bis zum 3. Lebensjahr zeigten jedoch eine präventive

Wirkung nur bei den mit eHF-K und pHF-M ernährten Kindern. Erst im Alter von 6 Jahren fand sich dann auch eine, wenn auch vergleichsweise schwache, statistisch signifikante Reduktion der kumulativen Inzidenz der atopischen Dermatitis von 26% in der eHF-M-Gruppe, während diese in der pHF-M-Gruppe 36% und in der eHF-K-Gruppe 45% betrug (Abb. 1) [5, 6]. Daraus muss geschlossen werden, dass der Effekt eines Hydrolysates weder vom Basisprotein (Molke/Kasein) noch vom Hydrolysegrad (partiell, extensiv) allein abhängig ist. Dies widerspricht der lange favorisierte Meinung, dass die in vitro nachgewiesene geringere Antigenität einer hydrolysierten Säuglingsnahrung gleichermaßen für den klinischen Effekt in vivo verantwortlich ist. Eher scheint entscheidend zu sein, in wieweit die Antigenität der durch den Hydrolyseprozess entstehenden Epitope reduziert ist. Da dies von Hydrolysat zu Hydrolysat unterschiedlich ist, bedeutet das, dass Hydrolysate nicht austauschbar sind, sondern dass zur primären Allergieprävention nur solche Hydrolysatnahrungen verwendet werden sollten, deren präventiver Effekt in kontrollierten klinischen Studien belegt ist.

In einigen der früheren Studien wurde eine gewisse schützende Wirkung von Hydrolysatnahrungen auch auf das frühe „Wheezing“ beschrieben. Aufgrund des relativ kurzen Beobachtungszeitraums dieser Studie [11, 21] bezieht sich dies jedoch nur auf die ersten 2 – 3 Jahre, in denen „Wheezing“ häufig nicht Ausdruck beginnenden Asthmas, son-

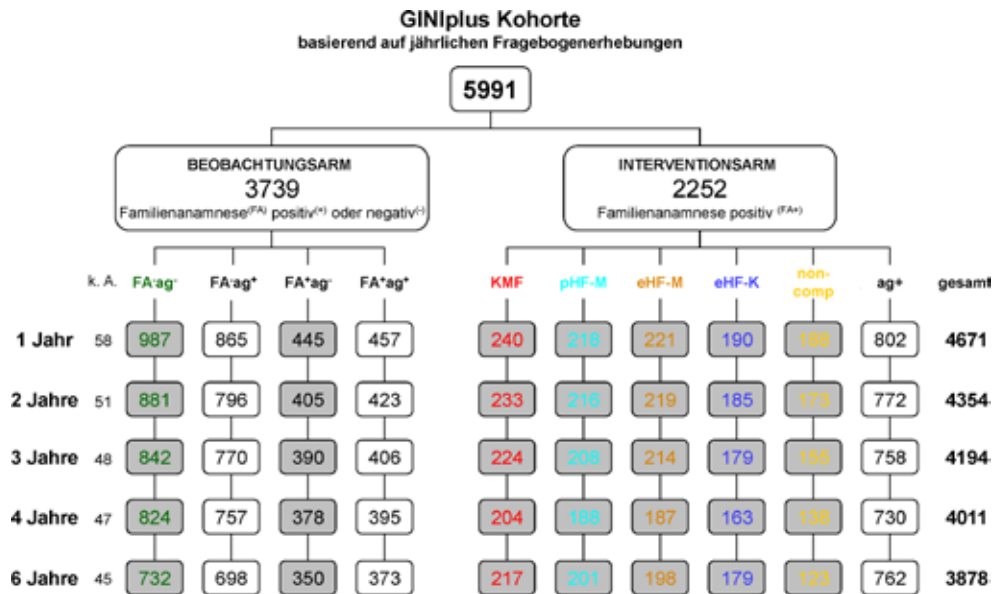


Abb. 2. Die GINIplus-Geburtskohorte bis zum Alter von 6 Jahren, von Eltern beantwortete Fragebögen nach Arztdiagnose allergischer Erkrankungen. FA⁺ = positive familiäre Allergianamnese, FA⁻ = negative familiäre Allergianamnese, ag⁺ = 4 Monate ausschließlich gestillt, ag⁻ = in den ersten 4 Monaten ganz oder teilweise mit Formula (zu-) gefüttert (in der Non-Interventionsstudie von den Eltern frei gewählte Formula), KMF = standard Kuhmilchformula, pHF-M = partielles Molkenhydrolysat, eHF-M = extensives Molkenhydrolysat, eHF-K = extensives Kaseinhydrolysat, non comp = non-compliant mit der Milchernaehrung, k. A. = keine Angaben zum Ernährungsverhalten vorhanden.

dern eher Symptom einer viral bedingten obstruktiven Ventilationsstörung darstellt [28]. Wir diagnostizierten daher allergisches Asthma anhand einer strengen Definition erstmals im Alter von 3 Jahren. Ein präventiver Effekt der Hydrolysatnahrungen für Asthma konnte in der GINI Studie nicht beobachtet werden. Auch auf das „Early Wheezing“ und das spätere „Wheezing“ als Leitsymptom des allergischen Asthmas hatten die Hydrolysate zu keinem Zeitpunkt eine vorbeugende Wirkung. Gleichfalls konnte ein Effekt auf die allergische Rhinitis nicht nachgewiesen werden [6].

Insgesamt sind die von uns beobachteten Inzidenzen und Prävalenzen niedrig, was wir am ehesten mit unseren sehr strengen diagnostische Kriterien erklären [16].

Wenn auch über den Wirkmechanismus der Hydrolysatnahrungen mit der GINI-Studie nichts gesagt werden kann, so mag doch der fehlende Effekt auf Asthma und allergische Rhinitis als Hinweis darauf interpretiert werden, dass die Entwicklung respiratorischer allergischer Erkrankungen über einen peroralen Präventionsansatz nicht beeinflusst wird.

Weitere Ergebnisse der GINI

Wachstumsentwicklung

Neben der Wirksamkeit der Hydrolysatnahrungen ist deren Sicherheit hinsichtlich einer normalen körperlichen Entwicklung der Kinder von entscheidender Bedeutung. Bis zum Alter von 6 und 10 Jahren konnten keine Unterschiede im Wachstum der Kinder zwischen den Hydrolysatnahrungen untereinander bzw. im Vergleich mit KMF und/oder Muttermilch, gemessen an der Entwicklung des BMI, beobachtet werden [23]. Es zeigte sich allerdings bei den Kindern der eHF-K Gruppe in den Lebensmonaten 4 – 48 eine signifikant geringere Entwicklung des BMI verglichen mit den übrigen Gruppen, dessen Ursache allein durch eine geringere Gewichtsentwicklung begründet ist. Ob dieser Befund eine Auswirkung im späteren Leben haben wird, bleibt nachfolgenden Analysen zur Beantwortung überlassen.

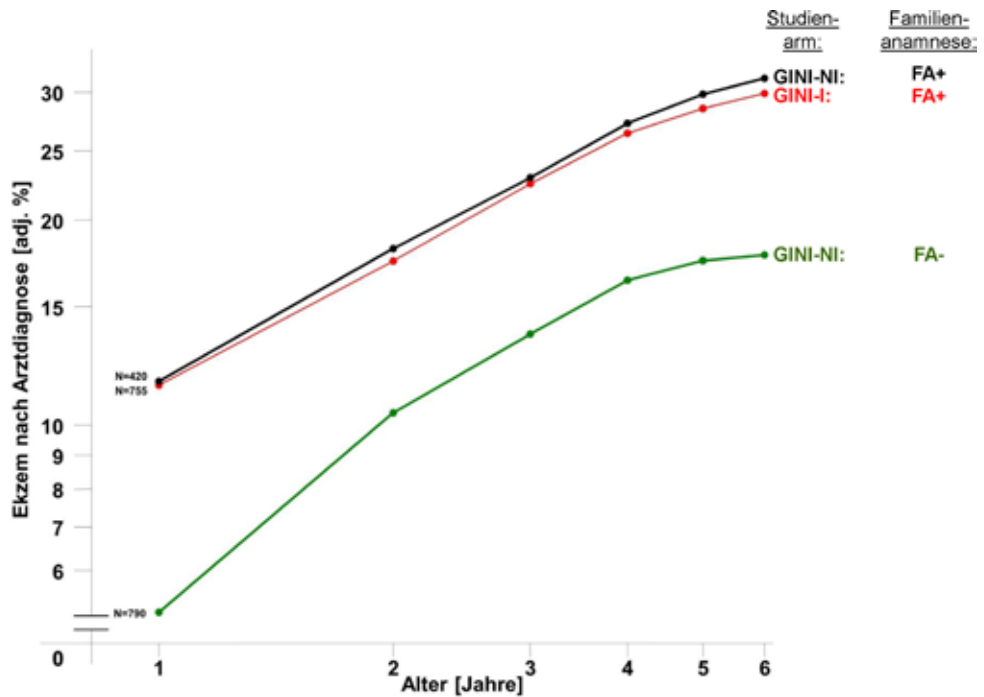


Abb. 3. Kumulative Inzidenz des atopischen Ekzems bei Kindern mit (FA⁺) und ohne (FA⁻) Allergierisiko in der GINI-Interventionsstudie (I) und non-interventionellen GINI-Beobachtungsstudie (NI), die in den ersten 4 Lebensmonaten exklusiv gestillt wurden.

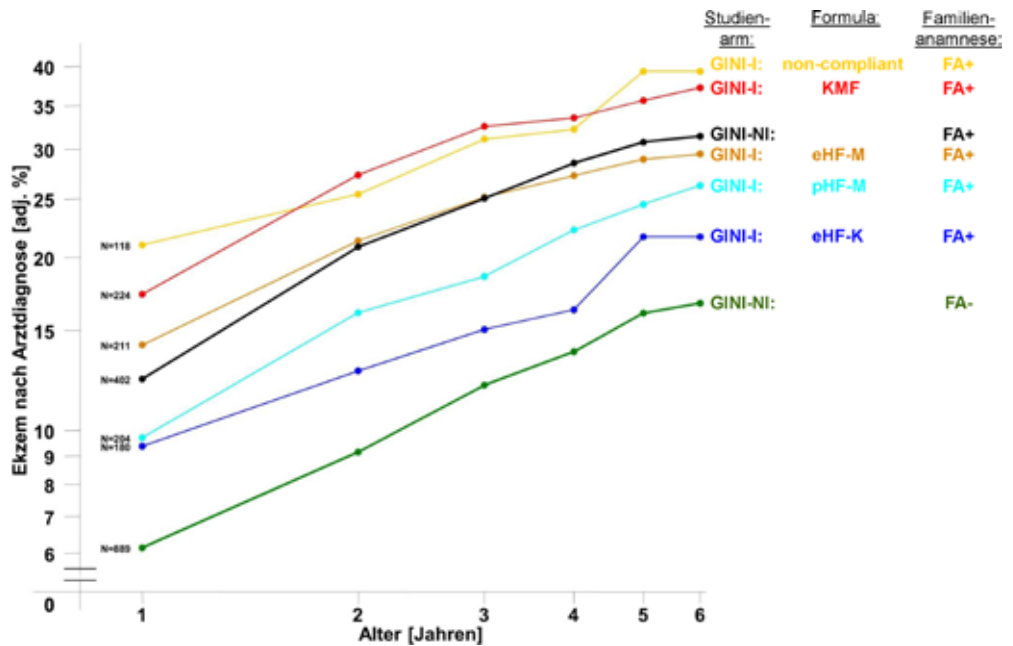


Abb. 4. Kumulative Inzidenz des atopischen Ekzems bei Kindern mit (FA⁺) und ohne (FA⁻) Allergierisiko in der GINI-Interventionsstudie (I) und non-interventionellen GINI-Beobachtungsstudie (NI), die in den ersten 4 Lebensmonaten ganz oder teilweise mit Formula ernährt wurden. KMF = standard Kuhmilchformel, pHF-M = partielles Molkenhydrolysat, eHF-M = extensives Molkenhydrolysat, eHF-K = extensives Kaseinhydrolysat, non comp = non-compliant mit der Milchernährung.

Kosteneffektivität

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt der primären Prävention mit Hydrolysatnahrungsgemisch ist deren Kosteneffektivität. Eine Ana-

lyse der GINI-Daten bis zum 6. Lebensjahr ergab, dass die Ernährung mit pHF-M und eHF-K in den ersten 4 Lebensmonaten nicht nur kosteneffektiv, sondern sogar kostensparend ist [19].

Geschmacksentwicklung

Es gibt Hinweise darauf, dass die Ernährung mit Hydrolysatnahrungen in den ersten Lebensmonaten die spätere Geschmackspräferenz beeinflusst, wobei aber nichts darüber bekannt ist, wie lange diese frühe Programmierung anhält. Mit Hilfe eines Präferenztests im Alter von 10 Jahren wurde in einer Subgruppe der Kinder beobachtet, dass frühe Ernährung mit einer der drei Hydrolysatnahrung signifikant mit einer höheren Akzeptanz für das starke Kaseinhydrolysat als Beispiel für bitteren Geschmack assoziiert ist [24].

Ausgewählte Ergebnisse der GINIplus Studie bis zum 6. Lebensjahr

Studienpopulation

Die gemeinsame Analyse der beiden Studienarme ist über die identischen jährlichen Fragebögen möglich. Von den 5.991 Probanden haben an der 6-Jahresbefragung 3.833 (64%) Kinder teilgenommen, davon 2.153 (57,6%) der GINI-Beobachtungsstudie und 1.680 (74,6%) der GINI-Interventionsstudie [7].

Bedeutung der Ernährung mit Hydrolysatnahrungen in der GINIplus-Kohorte

Zur besseren Darstellung der Gegenüberstellung von GINI-I und GINI-NI und der Entwicklung der atopischen Dermatitis in den unterschiedlichen Populationen wurden 10 Gruppen unterschieden (Abb. 2).

GINI-I ist unterteilt in 6 Gruppen: 4 für die Formlagruppen (KMF = reguläre Kuhmilchformula, pHF-M, eHF-M und eHF-K) sowie je eine für die sogenannte Non-complants (mit der Milchnahrung in der Interventionsphase = non-comp) und den ausschließlich Gestillten (ag⁺). Die Kinder in GINI-I haben alle eine positive Familienanamnese für Atopie (FA⁺).

GINI-NI ist unterteilt in 4 Gruppen: mit oder ohne atopischer Familienanamnese (FA⁺, FA⁻), und diese jeweils ausschließlich

gestillt (ag⁺) bzw. mit von den Eltern frei gewählter Formelnahrung (ag⁻) gefüttert.

Getrennte Analysen wurden für die Probanden der NI-Gruppe durchgeführt, die in den ersten Monaten mit frei gewählter Formula ernährt wurden, bzw. die 4 Monate voll gestillt wurden.

Es zeigte sich, dass eine positive familiäre Atopieanamnese das Risiko für ein atopisches Ekzem des Kindes verdoppelt, und dies gleichermaßen bei den mit frei gewählter Formula ernährten Kindern (OR 2,1 (95% KI 1,6 – 2,7), wie auch bei den voll Gestillten (OR 1,9 (95%-KI 1,5 – 2,4) (Abb. 3, 4).

Um den Einfluss der Interventionsmaßnahmen im 1. Lebensjahr, die über die Ernährung mit Studienahrung hinaus eingesetzt wurden, zu beurteilen, wurde bei den voll gestillten Kindern mit positiver Familienanamnese in GINI-I und GINI-NI eine weitere Analyse durchgeführt.

Der beinahe identische Verlauf der kumulativen Inzidenz des atopischen Ekzem (Abb. 3) macht deutlich, dass die Interventionsmaßnahmen in der GINI-I-Gruppe im ersten Lebensjahr, wie Ernährungsberatung, regelmäßige Betreuung durch das GINI-Team einschließlich klinische Untersuchungen, Führung von Wochenbüchern etc. keinerlei Einfluss hatten.

Unter dieser Voraussetzung war es möglich, die Formula ernährten Kinder der GINI-I mit denen der GINI-NI zu vergleichen. Dabei wurde die Gruppe GINI-NI mit negativer Familienanamnese und Formula ernährt (NI, FA⁻ag⁻) als Referenzgruppe herangezogen. Es konnte gezeigt werden, dass durch die frühe Intervention mit den Hydrolysatnahrungen das familiär bedingte 2-fach erhöhte Risiko der Kinder für atopisches Ekzem in unterschiedlichem Ausmaß bis zum 6. Lebensjahr kompensiert – und mit dem starken Kaseinhydrolysat sogar auf einen nicht mehr signifikanten Unterschied zur Referenzgruppe ohne familiärem Risiko nivelliert – werden konnte, während eine reguläre Kuhmilchformula das Risiko erhöht (Abb. 4) [7]. Dies Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der Ernährung mit Hydrolysatnahrungen bei Risikokindern, wenn die Muttermilch in den ersten 4 Lebensmonaten nicht ausreicht.

Ergebnisse zum **Einfluss des Stillens** [17] sowie zum Zeitpunkt der Einführung

und Variabilität von **Beikost** [10] siehe Heinrich et al. in diesem Heft.

Stiftung Kindergesundheit, oder über eine Kooperation in Europäischen Studien (z.B. Enrieco) mit finanziert.

Zum Abschluss

Die GINI-Interventionsstudie ist mit 2.252 Kindern bis heute die weltweit größte Studie, die jemals auf dem Gebiet der primären Allergieprävention mit unterschiedlichen Hydrolysatnahrungen durchgeführt wurde. Sie ist zudem die Studie mit dem längsten Follow-up (10 Jahre abgeschlossen). Besonders hervorzuheben ist ihre Unabhängigkeit von den Säuglingsnahrung herstellenden Firmen.

Ende 2010 hat das 15-Jahres-Follow-up der GINIplus-Kohorte begonnen. Wir erwarten viele weitere spannende Ergebnisse.

Funding

Die GINI Interventionsstudie wurde für die ersten 3 Jahre vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt (FKZ No. 01 EE 9401-4). Die Firmen Nestlé, Mead Johnson, Nutricia und HIPPA haben die geblindete Studiennahrung den teilnehmenden Kindern für die ersten 4 – 6 Lebensmonate nach Bedarf kostenlos zur Verfügung gestellt, ohne dadurch auf Design, Durchführung, Datenmanagement und Analysen sowie Publikationen in irgendeiner Weise Einfluss nehmen zu können.

Die GINI Non-Interventionsstudie wurde von den 4 anfänglich beteiligten Zentren (Wesel, LMU München, TU München, Helmholtz Zentrum München (vormals GSF) finanziert.

Das 6- und 10-Jahres-Follow-up der GINIplus-Studie (GINI Intervention and Non-Intervention) wurde wiederum von den 4 anfänglich beteiligten Zentren und zusätzlich teilweise vom Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf (FKZ 20462296) finanziert.

Einige Projekte, die nicht in direktem Zusammenhang mit der Hauptfragestellung der GINI Interventionsstudie stehen (z.B. Einfluss von Sectio bzw. Einführung von Beikost auf die Allergieentwicklung) wurden teilweise unterstützt von den Firmen Nestlé, Mead Johnson, Numico, Pharmacia, der

Literatur

- [1] Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; *50*: 422-430. [PubMed](#)
- [2] American Academy of Pediatrics CoN. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000; *106*: 236-347.
- [3] AWMF-S3 Leitlinie Allergiprävention. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/061-016.htm>.
- [4] von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; *111*: 533-540. doi:10.1067/mai.2003.101 [PubMed](#)
- [5] von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group. 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.* 2007; *119*: 718-725. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.017 [PubMed](#)
- [6] von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; GINIplus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol.* 2008; *121*: 1442-1447. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.021 [PubMed](#)
- [7] von Berg A, Krämer U, Link E, Bollrath C, Heinrich J, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; GINIplus study group. Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course – the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy.* 2010; *40*: 627-636. Published online January 14, 2010 [PubMed](#).
- [8] Brandt PLP, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ. Dietary prevention of allergic diseases in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; *18*: 475-479. [PubMed](#) doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00541.x
- [9] 100% whey-protein partially hydrolyzed infant formula and reduced risk of atopic dermatitis, food and drug administration; 2011 available from <http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/QualifiedHealthClaims/ucm256731.htm>.
- [10] Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grübl A, Berdel D, Reinhardt D, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr.* 2007; *151*: 352-358. doi:10.1016/j.jpeds.2007.05.018 [PubMed](#)
- [11] Halcken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, Kier SR, Lassen

- K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Høst A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; *11*: 149-161. doi:10.1034/j.1399-3038.2000.00081.x PubMed
- [12] Hays T, Wood RA. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; *159*: 810-816. doi:10.1001/archpedi.159.9.810 PubMed
- [13] Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson JL, Hernell O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child.* 1999; *81*: 80-84. doi:10.1136/adc.81.1.80 PubMed
- [14] Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, Leshno M. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; *126*: 77-82, e1. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.020 PubMed
- [15] Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Grübl A, Heinrich J, Krämer U, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group. Letter to the Editor: Supplementation with cow's milk at birth is not recommended. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; *127*: 836-838.
- [16] Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Koletzko B, von Berg A, Krämer U, Berdel D, Heinrich J; GINI study group. Letter to the Editor: No reason to change the current guidelines on allergy prevention. *J Allergy Clin Immunol.* accepted.
- [17] Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Berdel D, Bauer CP, Reinhardt D, Heinrich J, Wichmann HE; GINI Study Group. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life – results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr.* 2004; *144*: 602-607. doi:10.1016/j.jpeds.2003.12.029 PubMed
- [18] Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, Abramson MJ, Dharmage SC, Hill DJ. 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.* 2011; *128*: 360-365 e4. Epub 2011 Jun 22.
- [19] Mertens J, Stock S, Lungen M, von Berg A, Krämer U, Filipiak-Pittroff B, Heinrich J, Koletzko S, Grübl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D, Gerber A. Is prevention of atopic eczema with hydrolysed formulas cost-effective? An application of results of the GINI-study to the German situation. Abstract 3rd EAPS Congress, Copenhagen, Oct. 25th 2010.
- [20] Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, Arshad SH, Berg Av A, Carlsen K, Duschén K, Eigenmann P, Hill D, Jones C, Mellon M, Oldeus G, Oranje A, Pascual C, Prescott S, Sampson H, Svartengren M et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; *15*: 103-111. doi:10.1046/j.1399-3038.2003.00129.x PubMed
- [21] Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1997; *77*: 4-10. doi:10.1136/adc.77.1.4 PubMed
- [22] Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD003664 PubMed.
- [23] Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, von Berg A, Krämer U, Berdel D, Bollrath C, Grübl A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; for the GINI-plus Study Group. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth – extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am J Clin Nutr.* 2011; *94*: 1803S-1807S. doi:10.3945/ajcn.110.000679 Epub ahead of print PubMed.
- [24] Sausenthaler S, Koletzko S, Koletzko B, Reinhardt D, Krämer U, von Berg A, Berdel D, Bauer CP, Grübl A, Wichmann HE, Heinrich J; GINIplus study group. Effect of hydrolysed formula feeding on taste preferences at 10 years. Data from the German Infant Nutritional Intervention Program Plus Study. *Clin Nutr.* 2010; *29*: 304-306. doi:10.1016/j.clnu.2010.01.007 PubMed
- [25] Schoetzau A, Gehring U, Wichmann HE. Prospective cohort studies using hydrolysed formulas for allergy prevention in atopy-prone newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2001; *160*: 323-332. doi:10.1007/PL00008442 PubMed
- [26] Schoetzau A, Gehring U, Franke K, Grübl A, Koletzko S, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D, Bauer CP, Wichmann HE; Gini Study Group. Maternal compliance with nutritional recommendations in an allergy preventive programme. *Arch Dis Child.* 2002; *86*: 180-184. doi:10.1136/adc.86.3.180 PubMed
- [27] Smith R. Investigating the previous studies of a fraudulent author. *BMJ.* 2005; *331*: 288-291. doi:10.1136/bmj.331.7511.288 PubMed
- [28] Stein RTD, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; *354*: 541-545. doi:10.1016/S0140-6736(98)10321-5 PubMed
- [29] Szajewska H, Horvath A. A meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010; *26*: 423-437.
- [30] Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybourn C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S, Deraeve L, Malfroot A, Dab I. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr.* 1995; *154*: 488-494. doi:10.1007/BF02029362 PubMed
- [31] Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics.* 2003; *111*: 1662-1671. PubMed

Prof. Dr. med. D. Berdel

Forschungsinstitut

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Marien-Hospital

Pastor-Janßen-Straße 8-38

D-46483 Wesel

e-mail: berdel.vonberg@t-online.de