

Primäre alimentäre Atopieprävention

Gemeinsames Positionspapier
der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA)
und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAI)

Während vieler Jahre der Diskussion über Allergieprävention haben sich drei Hauptbereiche von Aktivitäten gebildet. Der erste betrifft die primäre Allergie-Prävention, die darauf abzielt, eine frühe Sensibilisierung und erste allergische Manifestationen (z. B. atopisches Ekzem) zu vermeiden. Der zweite umfasst die sekundäre Allergie-Prävention, mit der man versucht, bereits sensibilisierte Kinder mit frühen Krankheitszeichen mittels präventiver Maßnahmen symptomfrei zu halten und auch den weiteren Fortschritt des so genannten „allergischen Marsches“ mit entsprechenden Maßnahmen zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen [27, 46]. Die tertiäre Prävention als dritter Bereich hat das Ziel, bei bereits manifester Erkrankung eine weitere Chronifizierung sowie krankheitsbedingte Folgeerscheinungen zu vermeiden.

Ansätze zur primären Atopieprävention sieht man heute vor allem im inhalativen und nutritiven Bereich, wobei die Bedeutung der Reduktion inhalativer Allergene (z. B. Tierepithelien u. a.) in der häuslichen Umgebung noch diskutiert wird. Da die Atopikerkarriere oft bereits im Säuglingsalter mit einer Nahrungsmittelsensibilisierung beginnt und die gängigste klinische Frühmanifestation in Form des atopischen Ekzems häufig durch eine Nahrungsmittelallergie ausgelöst wird, liegt ein besonderer Schwerpunkt der primären Atopieprävention im Ernährungsbereich.

Eine Möglichkeit der primären alimentären Prävention wird heute neben dem Stillen vor allem in dem Versuch einer allergenarmen Ernährung in den ersten Lebensmonaten gesehen.

Die Rolle des Stillens in der Atopieprävention

Die Bedeutung des Stillens in der frühen immunologischen Entwicklung des Kindes ist mittlerweile gut bekannt [32]. Bereits vor mehr als zehn Jahren konnte Høst zeigen, dass eine Exposition mit Kuhmilch-eiweiß in den ersten Lebensstagen die Inzidenz von Kuhmilch-eiweißallergien in der kindlichen Normalpopulation im ersten Lebensjahr praktisch verdoppelt [25, 26]. Diese Befunde wurden durch eine große prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie mit mehr als 6.000 Neugeborenen von Saarinen bestätigt [38].

Im Gegensatz dazu wird der präventive Effekt des Stillens in letzter Zeit zum Teil kontrovers diskutiert [8, 41]. Mehrheitlich ist man sich heute aber nach wie vor darüber einig, dass Stillen eine positive Rolle in der frühen Allergieprävention spielt [33, 38] und es wird in allen Präventionsprogrammen empfohlen [23, 40, 46, 48]. Dieser präventive Effekt des Stillens in Bezug auf die Atopiehäufigkeit wurde auch durch die neueren Daten von Schötzau bestätigt [43].

Hydrolysatnahrungen in der Säuglingsernährung

Seit weit über 50 Jahren gibt es stark hydrolysierte Säuglingsnahrungen, so genannte „extensively hydrolysed formulae“ (eHF) in der Therapie von Kuhmilch-eiweiß-Allergien (KMPA), aber auch von allgemein multiplen Nahrungsmittelallergien [30]. Im Allgemeinen ist ihre ursprüngliche Allergenität um mindestens

den Faktor 1.000 reduziert [10]. Die erste Publikation, in der eine eHF auch in der Prävention eingesetzt wurde, stammt von Zeiger aus dem Jahr 1989 [50].

Bereits seit Anfang der achtziger Jahre wurde eine neue Kategorie von Hydrolysatnahrungen entwickelt, die „partially hydrolysed formulae“ (pHF), die deutlich weniger stark hydrolysiert waren und eine so genannte moderate Hydrolyse durchliefen [17]. Ziel dieser neuen Kategorie war laut Hersteller, durch die nur moderate Hydrolyse zwar noch immer eine ausreichende Reduktion der Sensibilisierungskapazität, aber noch genügend große Mengen an immunogenen Oligopeptiden zu erreichen, die – ähnlich wie im Normalfall intaktes Protein – noch immer eine Induktion oraler Toleranz auf das Ausgangsprotein zumindest im Tiermodell garantierten [17, 19, 20, 35]. Gleichzeitig wurde so versucht, die Geschmacksbeeinträchtigung durch die Hydrolyse, die häufig zu einem relativ starken Bittergeschmack führt, zu reduzieren.

Therapeutische Nahrungen (eHF) werden weltweit nach derselben Definition beurteilt: 90-prozentige Verträglichkeit bei Kindern mit nachgewiesener Kuhmilch-eiweiß-Allergie mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall [10, 15, 16, 30]. Nahrungen zur Prävention von Kuhmilch-eiweißallergie (eHF und pHF) werden unterschiedlich definiert. Während in den USA die AAP (American Academy of Pediatrics) für den Begriff „Hypoallergen“ generell die therapeutische Definition wählt und somit pHF nicht als „hypoallergen“ klassifiziert, sondern nur als „Allergen-reduziert“ oder „teilweise hydrolysiert“ (was semantisch

dasselbe bedeutet), wurde in Europa durch die Europäische Säuglingsnahrungsrichtlinie gesetzlich festgelegt, dass der Begriff „Hypoallergen“ mindestens eine Reduktion der ursprünglichen Allergenität des Ausgangsproteins um den Faktor 100 bedeutet, d. h. pHF werden als „hypoallergen“ bezeichnet, wenn sie diese Bedingung erfüllen [15, 37]. Natürlich sind dann auch eHF eingeschlossen. eHF, die nicht der Ge-



Abb.: Besteht ein familiäres Atopierisiko, sollte Kuhmilch im ersten Lebenshalbjahr strikt gemieden werden. Den schönsten Kuhaugen zum Trotz gilt dann: Abstand halten!

setzung für Säuglingsanfangsnahrung in Europa entsprechen, werden auch nicht als solche akzeptiert, sondern als so genannte Spezial-Nahrungen (FSMP = Foods for Special Medical Purposes) eingeordnet [15].

Studien zur Atopieprävention mit Hydrolysatnahrungen

In den vergangenen 15 Jahren wurden verschiedenste Studien mit den unterschiedlichsten Hydrolysatnahrungen (eHF, pHF) zur primären Atopieprävention durchgeführt. Ein Vergleich der einzelnen Studien ist schwierig, da sie sich zum Teil in wesentlichen Punkten des Studiendesigns unterscheiden [23, 42, 46]. Das betrifft zum einen die Definition der untersuchten Risikogruppen: Einige und vor allem ältere Studien verwenden eine doppelte allergische Familienbelastung oder eine einfache Familienbelastung gemeinsam mit erhöhtem Nabelschnurblut-IgE (NS-IgE), wobei sich hier die Cut-off-Werte

im Laufe der Zeit stark verändert haben, angefangen von einem NS-IgE > 1,7 kU/l bis später hinunter zu 0,3 kU/l [21, 27, 46]. Heute hat das Nabelschnur-IgE für die Früherkennung von so genannten Atopie-Risikokindern an Bedeutung verloren und es wird nur noch die einfache oder doppelte allergische Familienbelastung als Risikoparameter verwendet [8, 12]. Zum anderen unterscheiden sich die Studien in der Definition der Endpunkte (Kuhmilcheiweißallergie und/oder auch andere erste allergische Manifestationen, Erhebung mit oder ohne doppelblind placebo-kontrollierter Nahrungsbelastung (DBPCFC), die Art der Definition der Ernährungsgruppen (ausschließlich Studienahrung oder auch teilstillt über unterschiedliche Zeiträume), Kontrolle und Beginn mit Beikost, Zeitpunkte der Erhebungen und gesamte Beobachtungszeit, Angabe der Ergebnisse als Perioden-Prävalenzen oder Inzidenzen etc. [42].

Insofern wurden nicht nur verschiedene Studiendesigns angewendet, sondern auch Neugeborene mit unterschiedlicher Allergierisiko-Belastung in die diversen Studien einbezogen. Das führt dazu, dass viele Studien nicht direkt vergleichbar sind, besonders wenig die älteren mit den neueren, wobei man hier lediglich über einen Zeitraum von ca. 15 Jahren spricht. Es wurden in den letzten Jahren einige Übersichten publiziert, in denen man eine kritische Bewertung der Studien und Empfehlungen zur Allergieprävention bis etwa Ende 1999 findet [17, 21, 23, 27, 40, 42, 46].

Auch bei unterschiedlichem Design und unterschiedlich starker genetischer Allergiebelastung zeigen die meisten die-

ser Studien tendenziell einen ähnlichen Effekt: In den ersten drei bis fünf Lebensjahren kann zumeist eine ca. 50-prozentige Reduktion erster klinischer allergischer Manifestationen gezeigt werden, wobei der stärkste Effekt in Hinblick auf Nahrungsmittel-Allergien und Hautmanifestationen gefunden wird. Das betrifft sowohl Studien mit verschiedenen eHF (Casein-basiert, Molken-basiert und Soja-basiert) [22, 33, 50, 51, 52] als auch Studien mit einer pHF [5, 11, 33, 45, 49].

Immer wieder wurde gefordert, dass Vergleichsstudien zwischen pHF und eHF notwendig seien, um herauszufinden, welche Kategorie Hydrolysatnahrung die wirkungsvollere sei [48]. Die ersten beiden prospektiven, randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudien zwischen pHF und eHF wurden 1997 von Oldaeus und 1998 von Porch und Sörensen publiziert [34, 36]. Beide Studien berichteten über ähnliche Wirkungen der Hydrolysatnahrungen in der Reduktion erster allergischer Manifestationen im Vergleich zu nicht-hydrolysierten Anfangsnahrungen (18 Monate Beobachtungszeit bei Oldaeus, zwei Jahre bei Sörensen). In der Studie von Oldaeus schnitt bei Zwischenergebnissen mit neun Monaten die verwendete eHF etwas besser ab als die (experimentel-



le) pHF. Hingegen waren die Sensibilisierungsraten gegen Kuhmilchprotein im RAST und auch im Hauttest nach 18 Monaten mit eHF deutlich höher als mit pHF. Besonders über die Oldaeus-Studie wurde in der Folge viel publiziert und diskutiert, da die meisten der Kinder im Durchschnitt drei Monate voll gestillt waren und schon zu Beginn der Randomisierung auf verschiedene Nahrungsarten ein Unterschied zwischen den einzelnen gestillten Gruppen zu sehen war. Insgesamt haben beide Studien keinen definitiven Vorteil für eine der beiden Hydrolysat-Kategorien belegen können [42, 46].

Die prospektive, randomisierte und kontrollierte Vergleichsstudie zwischen eHF und pHF von Halken, Hansen und Høst bei Neugeborenen mit einem familiär erhöhtem Allergierisiko (bifamilial oder unifamilial plus erhöhtes NS-IgE) untersuchte die Präventionswirkung von drei verschiedenen Hydrolysatnahrungen bis zum Alter von 18 Monaten [28, 29]. Dabei wurde eine Casein-basierte eHF (n = 79), eine Molken-basierte eHF (n = 82) und eine pHF (n = 85) in die Studie eingeschlossen. Das Ernährungsregime bestand aus Stillen ohne Diät der Mutter, randomisierter blinder Zuordnung zur Studiennahrung während der ersten vier Lebensmonate. Beikost war während der ersten vier Monate ebenfalls nicht zugelassen. Danach war eine freie Ernährung erlaubt. Die Studiendauer war 18 Monate, wobei klinische Symptome und spezifisches IgE auf Nahrungsmittel-Allergene und inhalative Allergene untersucht wurden. Es wurde jedoch keine Gruppe mit unhydrolysierte Kuhmilch-basierter Säuglingsnahrung ernährt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen im Vergleich zu Studien derselben Autoren zur Inzidenz von KMPA bei Gabe von herkömmlicher Säuglingsnahrung, dass Kinder mit einem stark erhöhten Allergierisiko unter pHF zwar mehr klinische Manifestationen in den ersten 18 Monaten als mit eHF entwickeln können (4,7% vs. 0,6%), aber noch immer zu 75 Prozent weniger als mit herkömmlicher Säuglingsnahrung [21, 25, 26].

Die neueste prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie zum Vergleich zwischen eHF und pHF ist die so genannte „GINI“-Studie, die „German Infant Nutri-

tional Intervention“ Study. Das Studiendesign wurde bereits 1998 publiziert [6]. Kürzlich wurden die ersten Ergebnisse im Alter von einem Jahr veröffentlicht [7]. Basis der Studie waren ebenfalls Neugeborene (n = 2.252) mit erblich erhöhtem Allergierisiko (bifamilial oder unifamilial), erhöhtes NS-IgE war hier kein Einschlusskriterium mehr. Die Ernährungsempfehlungen umfassten ausschließliches Stillen für vier bis sechs Monate, die Gabe einer Studiennahrung bei Bedarf (eine Casein-eHF (eHF-C), eine Molken-eHF (eHF-W), eine Molken-pHF (pHF-W) und schließlich eine nicht-hydrolysierte reguläre Säuglingsnahrung (CMF)), sowie einen Beginn mit Beikost möglichst erst nach sechs Monaten und dann während des ganzen ersten Lebensjahres wenig allergene Beikostprodukte. Als Endpunkte der Studie wurden definierte allergische Manifestationen an der Haut, am Gastrointestinaltrakt und am Respirationstrakt gewählt. Adjuvanz-Faktoren wurden ebenfalls prospektiv erhoben und in die Analyse einbezogen. Die Evaluation des Ernährungsverhaltens erfolgte prospektiv durch so genannte „Ernährungstagebücher“. Die klinische Untersuchung erfolgte mit 1, 4, 8, 12, 24 und 36 Monaten. Immunologische Parameter wurden bei Geburt, mit 4, 12 und 36 Monaten analysiert (Gesamt-IgE, spezifisches IgE).

Bei der bisherigen Zwischenauswertung nach zwölf Monaten zeigte sich bei Zusammenfassung aller atopischen Manifestationen, dass klinisch der günstigste Effekt im Vergleich zu Kuhmilch mit dem starken Caseinhydrolysat zu erzielen war (Atopierate 9% vs. 16%). Bei der Auswertung der spezifischen IgE-Sensibilisierung bestand jedoch bei der Gruppe von Kindern, die pHF-W erhielten, die niedrigste Sensibilisierungsraten gegen Kuhmilch.

Bei der häufigsten Atopiemaniestation, dem atopischen Ekzem, zeigte sowohl das starke Caseinhydrolysat als auch das partielle Molkenhydrolysat eine signifikante Reduktion der Atopiemaniestationsrate im Vergleich zu Kuhmilch. Eine Subanalyse, die die Art der familiären Belastung berücksichtigte, konnte zeigen, dass bei den Kindern mit atopischer Dermatitis in der Familienanamnese das eHF-C tendenziell besser abschnitt als das eHF-W und pHF-

W. Bei Kindern mit überwiegend familiären Allergiebelastungen waren alle Hydrolysatnahrungen besser als CMF. Die Autoren ziehen eine erste vorsichtige Schlussfolgerung aus diesen vorläufigen Ergebnissen und stellen fest, dass Hydrolysatnahrungen doch sehr differenziert zu sehen sind. Der Hydrolysegrad alleine scheint wohl kein Kriterium zu sein, sondern die jeweilige Nahrung als Ganzes. Zudem müsse man die Art der familiären Allergiebelastung berücksichtigen, um zu einer angepassten Empfehlung für teil- oder nicht-gestillte Säuglinge zu kommen. Somit ist der Diskussion um eHF und pHF eine weitere Dimension hinzugefügt worden, ohne dass man bereits jetzt definitive Schlussfolgerungen ziehen kann. Fest steht lediglich, dass sowohl pHF wie auch eHF eine protektive Wirkung haben können, aber dass dies nicht unbedingt auf jeden Vertreter dieser Kategorie zutrifft. Es sollten deshalb nur in Studien nachweislich auf ihren präventiven Effekt geprüfte Nahrungen – unabhängig ob eHF oder pHF – empfohlen werden.

Probiotika

Einen völlig neuen Studienansatz stellt die Verwendung von Probiotika in der Allergieprävention dar [28, 29, 31]. Die Basis bildet die Beeinflussung des sich ausbildenden Immunsystems durch die Darmflora. Kalliomäki und Isolauri führten eine doppelblinde, placebo-kontrollierte und randomisierte Studie zum Einfluss der Gabe von Probiotika (LGG) auf das allergische Geschehen in den ersten zwei Lebensjahren durch [29]. Die Probiotika wurden den schwangeren Müttern zwei bis vier Wochen vor Entbindung und nachfolgend für die Dauer von sechs Monaten deren Kindern gegeben. Alle Neugeborenen hatten über ihre Eltern ein familiär erhöhtes Allergierisiko. Beide Gruppen wurden ähnlich lange gestillt (2,7 Monate exklusiv und 6,4 Monate insgesamt in der Placebo-gruppe versus 3,0 Monate und 7,2 Monate in der Probiotikagruppe). Nach zwei Jahren hatten nur etwa halb soviel Kinder mit Probiotikagabe ein atopisches Ekzem entwickelt als solche mit Placebo (p = 0,008). Die Autoren schließen aus der Studie, dass der Einfluss der Darmflora auf das allergische Geschehen noch

immer nicht genügend anerkannt und auch untersucht ist und dass sich hier neue, bisher ungenügend genutzte Möglichkeiten zur Prävention allergischer Erkrankungen bieten.

Bedeutung der Beikost

Der Einfluss der Beikost auf die Entwicklung eines atopischen Ekzems wurde vor allem von Fergusson [18] untersucht. Er fand, dass eine zu frühe Variabilität der Beikost die Entstehung eines späteren atopischen Ekzems fördert. Kinder die mehr als vier unterschiedliche Beikostformen in den ersten vier Lebensmonaten erhielten, bekamen signifikant häufiger ein atopisches Ekzem als Kinder mit einer geringeren Beikostvariabilität. Die Art der Beikost spielte in der Untersuchung von Fergusson jedoch keine Rolle.

Die Frage, inwieweit bestimmte Beikostarten zu einer vermehrten spezifischen IgE-Bildung führen können, wurde teilweise im Rahmen der MAS-Studie und der GINI-Studie untersucht. Bei der GINI-Studie wurde an einem Teilkollektiv die Häufigkeit der IgE-Sensibilisierung gegen verschiedene Beikostarten im Alter von zwölf Monaten untersucht. Spezifisches IgE gegen Hühnereiweiß stellte dabei, wie in der MAS-Studie, die häufigste Sensibilisierung dar, gefolgt von Kuhmilch. Keine Sensibilisierungen wurden dagegen gegen Karotte gefunden, obwohl alle untersuchten Kinder (N = 112) Karotten exponiert waren. Ebenfalls äußerst gering war die Sensibilisierungsrate gegen Kartoffel, Birnen und Äpfel.

Da zumindest in den ersten vier Lebensmonaten die Variabilität der Beikost einen Einfluss auf die Entstehung des atopischen Ekzems zu haben scheint und ernährungsphysiologisch die Einführung der Beikost

vor dem sechsten Lebensmonat nicht erforderlich ist, sollte bei atopiegefährdeten Kindern nach Möglichkeit von einer Beikosternährung vor dem sechsten Lebensmonat Abstand genommen werden. Bei Beginn der Beikost nach Beginn des sechsten Lebensmonats sollte die Variabilität nicht größer sein als ernährungsphysiologisch erforderlich (z. B. ein bis zwei Gemüse, ein Getreide, ein Fleisch, ein bis zwei Obstsorten). Bei der Auswahl der Beikostbestandteile sollten vorsichtshalber nur Lebensmittel mit einem möglichst geringen IgE-Sensibilisierungspotenzial verwendet werden.

Empfehlungen zur Atopieprävention, Stand 2003:

- Ein erhöhtes Allergierisiko definiert sich über die familiäre Allergiebelastung (Vater, Mutter, Geschwisterkind; mindestens ein Familienmitglied betroffen).
- Die beste Ernährung ist sechsmonatiges ausschließliches Stillen.
- Es wird derzeit weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit empfohlen, dass die Mutter eine bestimmte Diät einhält. Nur bei Nahrungsmittelallergie der Mutter selbst sind die entsprechenden Nahrungsmittel natürlich zu vermeiden.
- Beginn mit Beikost möglichst im sechsten Lebensmonat. Nur wenn es nicht anders möglich ist, kann nach vier Monaten mit einer Beikost, die über ein geringes Sensibilisierungspotenzial verfügt, begonnen werden (z. B. Reis, Karotten, Kartoffel, Birne, Apfel, Putenfleisch etc.). Das ganze erste Jahr sollte auf Nahrungsmittel wie Eier, Fisch, Zitrusfrüchte, Nüsse, Soja verzichtet werden.
- Bei nicht- oder teilgestillten Säuglingen wird ausschließlich die Verwendung von

Hydrolysat-Nahrungen (eHF oder pHF) empfohlen, die auch in klinischen Präventionsstudien untersucht wurden. Die Stärke der Hydrolyse selbst ist kein Entscheidungskriterium.

- Weitere Studien und zusätzliche Ergebnisse der GINI-Studie müssen zeigen, ob man die Ernährung in Abhängigkeit von der Art der Allergiebelastung in der Familie differenziert betrachten muss.
- Offen ist die Frage, ob eine Ernährung mit Hydrolysatnahrungen nach dem sechsten Lebensmonat (HA-Folgenahrung) aus präventiven Gründen sinnvoll ist. Zu dieser Fragestellung liegen bisher keine Studien vor.
- Die Hinweise auf die Bedeutung von Probiotika für die Atopieprävention stellen einen interessanten Ansatz dar, müssen jedoch vor einer allgemeinen Empfehlung weiter überprüft werden.
- Die Frage, ob eine alimentäre Prävention nicht nur für Risikokinder, sondern für alle Kinder zu empfehlen ist, sollte durch weitere Studien geklärt werden.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Carl Peter Bauer
Kinderklinik u. Poliklinik der TU München, Kölner Platz 1, 80804 München
Fachklinik Gaißach der LVA Oberbayern, 83674 Gaißach
E-Mail: Carl-Peter.Bauer@lva-oberbayern.de

Literatur

[1] AAP Committee on Nutrition (Baker SS, Cochran WJ, Greer FR, Heyman MB, Jacobson MS, Jaksic T, Krebs NF) (2000): Hypoallergenic Infant Formulas. Pediatrics 106: 346-9.

[2] Aas K, Aberg N, Bachert C (1997): European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem.

Brussels: UCB Institute of Allergy.

[3] Adlerberth I (1999): Establishment of a normal intestinal flora in the newborn infant. In: Hanson LA, Yolken R (Edit.): Probiotics, other nutritional factors and the intestinal flora. NNW Series (42), Raven Press, New York, 63-79.

[4] Baumgartner M, Brown CA, Exl BM, Secretin MC, van't Hof M, Haschke F (1998): Controlled trials investigating the use of one partially hydrolyzed whey formula for dietary prevention of atopic manifestations until 60 months of age: an overview using meta-analytical techniques. Nutr Res 18: 1425-42.

- [5] von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Schoetzau A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D (1998): GINI. German International Nutrition Intervention Programme. Design and first data on recruitment. *Monatsschrift Kinderheilkunde* (146): P80: 300.
- [6] von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D (2003): The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomised double-blind trial. *J Allergy Clin. Immunol.* 111: 533-540
- [7] Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, Wahn V, Zepp F, Wahn U (1997): Predictability of early atopy by cord-blood IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 27: 752-60
- [8] Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW et al (2002): Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 32: 205-209
- [9] Björsten B (2001): The gastrointestinal flora and the skin – is there a link? *Pediatric Allergol and Immunology* 12 (Suppl. 14): 51-55
- [10] Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Høst A, Keller KM, Stobel S, Wahn U, Björsten B (1993): Hydrolyzed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. A position paper of ESPACI. *Pediatr Allergy Immunol* 4: 101-11.
- [11] Chandra RK (1997): Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulae. *J Ped Gastroent Nutr* 24: 380-8.
- [12] Croner S, Kjellman NIM (1990): Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. Eleven-year follow-up in 1654 children. *Pediatr Allergy Immunol* 1: 14-20.
- [13] De Weck A, Proost Ph (Edit.) (1997): Epidemiology: Prevalence of allergic diseases. In: *European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem.* UCB Institute of Health. Brussels, 14-35.
- [14] De Weck A, Proost Ph (Edit.) (1997 b): Socio-economic costs of allergic diseases. In: *European Allergy White Paper: Allergic diseases as a public health problem.* UCB Institute of Health. Brussels, 98-112.
- [15] (ECC) European Communities Commission Directive amending Directive 91/321/EEC on infant formulae and follow on formulae; II/5769/93-EN-Rev 4; adopted 16.2.96. *Official Journal of the European Communities.* No. L49/39, 1996.
- [16] ESPGHAN Committee on Nutrition (Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Herwell O, Koletzko B, Rey J, Rubino A, Schöch G, Senterre J, Strobel S, Tormo R) (1993): Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr Scand* 82: 314-9.
- [17] Exl BM (2001): A review of recent developments in the use of moderately hydrolysed whey formulae in infant nutrition. *Nutrition Research* 21: 355-379
- [18] Fergusson M, Horwood J, Shannon FT (1990): Early Solid Feeding and Recurrent Childhood Eczema: A 10-Year Longitudinal Study. *Pediatrics* 86 (4), 541-546
- [19] Fritsché R, Bonzon M (1990): Determination of milk formula allergenicity in the rat model by in vitro mast cell triggering and in-vivo IgE induction. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93: 289-93.
- [20] Fritsché R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A (1997): Induction of systemic immunological tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol* 100: 266-73.
- [21] Gern JE, Busse WW (2000): The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunology* 106: 201-212
- [22] Halken S, Jacobsen HP, Høst A, Holmenlund D (1995): The effect of hypoallergenic formulae in infants at risk of allergic disease. *Eur J Clin Nutr* 49 (Suppl 1): S77-S83.
- [23] Halken S, Høst A, Jacobsen HP, Hansen LG, Østerballe O (1995): Prevention of food allergy in high-risk infants until the age of 5 years. A prospective dietary intervention study. XVI. EAACI; *Allergy* 50 (Suppl 26): Abstract OC-124.
- [24] Hide DW, Matthews S, Taria S, Arshad SH (1996): Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 51: 89-93.
- [25] Høst A, Husby S, Østerballe O (1988): A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breastfed infants. Incidence, pathogenic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 77: 663-70.
- [26] Høst A (1991): Importance of the first meal in the development of cow's milk allergy and intolerance. *Allergy Proceed* 12: 227-32.
- [27] Høst A (2001): Primary and secondary allergy prevention. *Pediatric Allergy Immunol* 12 (Suppl. 14): 78-84
- [28] Isolauri E (2001): Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 12 (Suppl. 14): 56-59
- [29] Kalliomäki M, Salminen A, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E (2001): Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 257: 1076-1079
- [30] Kleinmann RE, Balma S, Powell GF, Sampson HA (1991): Use of infant formulae in infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2: 146-55.
- [31] Majamaa H, Isolauri E (1997): Probiotics. A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 99: 179-185
- [32] Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F (1996): Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three year's follow-up. *Acta Paediatr Scand* 85 (Suppl. 414): 1-22
- [33] Oddy WH, Holt PG, Sly PD et al (1999): Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 319: 815-819
- [34] Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman NIM (1997): Extensively and partially hydrolysed infant formulae for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 77: 4-10
- [35] Peyquet S, Bovetto L, Maynard F, Fritsché R (2000): Peptides obtained by tryptic hydrolysis of bovine beta-lactoglobulin induce specific oral tolerance in mice. *J Allergy Clin Immunol* 105: 514-521.
- [36] Porch MC, Shahane AD, Leiva LE, Elston RC, Sorensen RU (1998): Influence of breast milk, soy or two hydrolyzed formulae on the development of allergic manifestations in infants at risk. *Nutr Res* 18: 1413-24.
- [37] Report of the Scientific Committee for Food on Infant Formulae claimed to be Hypoallergenic or Hypoantigenic (1991), Brussels, 9.12.1991. *EC Reports Food Science and Techniques*, 1991.
- [38] Saarinen U, Kajosaari M (1995): Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 346: 1065-9.
- [39] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Sa-vilahti E (1999): Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 104: 457-461
- [40] Samartín S, Marcos A, Chandra RK (2001): Food hypersensitivity. *Nutrition Research* 21: 473-497
- [41] Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO et al (2002): Longterm relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 360: 901-907
- [42] Schoetzau A, Gehring U, Wichmann HE (2001): Prospective cohort studies using hydrolysed formulas for allergy prevention in atopy prone newborns: a systematic review. *Eur J Pediatrics* 160: 323-332
- [43] Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Koletzko S, Franke K, von Berg A, Grübl A, Bauer CP, Berdel D, Reinhardt D, Wichmann HE (2002): Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence at 1 year of age. *Pediatr. Allergy Immunol.* 13: 234-242
- [44] van den Bogaard C, van den Hoogen HJM, Huygen FJA, van Weel C (1991): The relationship between breast-feeding and early childhood morbidity in a general population. *Fam Med* 23: 510-5.
- [45] Vandenas Y, Hauser B, van den Borre C, Clybourn C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S, Deraeve L, Malfroot A, Dab I (1995): The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 154: 488-94.
- [46] Vandenas Y (1999): Primary and secondary prevention of atopic diseases in children. *Singapore Paediatr J* 41: 192-205
- [47] Wahn U (2000): What drives the allergic march? *Allergy* 55: 591-599
- [48] Wahn U, von Mutius E (2001): Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 107: 567-574
- [49] Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G (1993): Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of early allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy* 71: 147-50.
- [50] Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, Schatz M (1989): Effect of combined maternal and infant food allergen avoidance on the development of atopy in early infancy: a randomised study. *J Allergy Clin Immunol* 84: 72-89
- [51] Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA (1992): Genetic and environmental factors affect in the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomised study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 3: 110-27
- [52] Zeiger RS, Heller S (1995): The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomised study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 95: 1179-90