

Leitlinie

Guideline

©2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

S3-Leitlinie Allergieprävention*

M.V. Kopp^{1**}, C. Muche-Borowski², M. Abou-Dakn³, B. Ahrens⁴, K. Beyer⁵, K. Blümchen⁴, P. Bubel⁶, A. Chaker⁷, M. Cremer⁸, R. Ensenauer⁹, M. Gerstlauer¹⁰, U. Gieler¹¹, I.M. Hübner¹², F. Horak¹³, L. Klimek¹⁴, B.V. Koletzko¹⁵, S. Koletzko¹⁶, S. Lau⁵, T. Lob-Corzilius¹⁷, K. Nemat¹⁸, E.M.J. Peters¹¹, A. Pizzulli¹⁹, I. Reese²⁰, C. Rolinck-Werninghaus²¹, E. Rouw²², B. Schaub²³, S. Schmidt²⁴, J.O. Stei²⁵, A.K. Striegel²⁶, Z. Szépfalusi²⁷, D. Schlembach²⁸, T. Spindler²⁹, C. Taube³⁰, V. Trendelenburg⁵, R. Treudler³¹, U. Umpfenbach³², C. Vogelberg³³, M. Wagenmann³⁴, A. Weißenborn³⁵, T. Werfel³⁶, M. Worm³⁷, H. Sitter³⁸ und E. Hamelmann^{39**}

¹⁻³⁹Institutsangaben siehe Auflistung am Ende des Artikels

Schlüsselwörter

Allergie – Evidenz –
S3-Leitlinie – Primär-
prävention –
Überarbeitung

Key words

allergy – evidence –
S3 guideline – primary
prevention – revision

*Stand:

28. November 2021

**gemeinsame und
gleichberechtigte
Koordination der Leitlinie/
jointly and equally
coordinated this guideline

AWMF-Registernr. 061-016

Erstpublikation in
Allergologie select,
mit freundlicher
Genehmigung der
Autoren

Kopp MV, Muche-Borowski
C, Abou-Dakn M, et al.
S3 guideline Allergy
Prevention.
Allergol Select.
2022 March 4; 6: 61-97.
DOI 10.5414/ALX02303E

citation

S3-Leitlinie Allergieprävention

Hintergrund: Die anhaltend hohe Prävalenz allergischer Erkrankungen in westlichen Industrienationen und die eingeschränkten Möglichkeiten einer kausalen Therapie machen eine evidenzbasierte Primärprävention notwendig. **Methoden:** Die Empfehlungen der in letzter Fassung 2014 veröffentlichten S3-Leitlinie Allergieprävention wurden auf der Basis einer aktuellen systematischen Literatursuche überarbeitet und konsentiert. Die Evidenzsuche erfolgte für den Zeitraum 06/2013 – 11/2020 in den elektronischen Datenbanken Cochrane und MEDLINE, sowie in den Referenzlisten von aktuellen Übersichtsarbeiten und durch Hinweise von Experten. Die aufgefundene Literatur wurde in zwei Filterprozessen zunächst nach Titel und Zusammenfassung und die verbliebenen Arbeiten im Volltext auf Relevanz hin überprüft. Die danach eingeschlossenen Studien wurden nach Evidenzgrade geordnet und die Studienqualität i.S. des Verzerrungspotenzials (niedrig/hoch) angegeben. Die überarbeiteten Empfehlungen wurden unter Beteiligung von Vertretern der relevanten Fachgesellschaften und (Selbsthilfe-)Organisationen formal abgestimmt

und konsentiert (nominaler Gruppenprozess). Von 5.681 Treffern wurden 286 Studien eingeschlossen und bewertet. **Ergebnisse:** Einen wichtigen Stellenwert in der aktualisierten Leitlinie nehmen wieder Empfehlungen zur *Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie des Säuglings in den ersten Lebensmonaten* ein: Dabei wurden viele der bisherigen Empfehlungen durch die aktuelle Datenlage bestätigt. Präzisiert wurde, dass für den Zeitraum der ersten 4 – 6 Monate nach Geburt nach Möglichkeit ausschließlich gestillt werden soll und auch mit Einführung von Beikost weitergestillt werden soll. Neu ist die Empfehlung, dass eine Zufütterung von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebenstagen bei Stillwunsch der Mutter vermieden werden sollte. Ferner wurde festgestellt, dass die Evidenz für eine klare positive Empfehlung für hydrolysierte Säuglingsnahrung bei nicht gestillten Risikokindern aktuell nicht mehr ausreicht. Aktuell wird daher empfohlen zu prüfen, ob bis zur Einführung von Beikost eine Säuglingsanfangsnahrung mit in Studien zur Allergieprävention nachgewiesener Wirksamkeit verfügbar ist. Schließlich wurden auf Basis der

Manuskripteingang: 09.12.2021; akzeptiert in überarbeiteter Form: 14.12.2021

Korrespondierende Autoren:

Prof. Dr. Matthias Kopp, Medizinbereich Kinder und Jugendliche,
Insel Gruppe AG, Inselspital, Universität Bern, Freiburgstrasse 15, 3010 Bern, Airway Research
Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
matthias.kopp@insel.ch

Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann, Kinder-Zentrum Bethel, Evangelisches Klinikum Bethel,
Universität Bielefeld, Burgsteig 13, 33617 Bielefeld
eckard.hamelmann@evkb.de



EAAI-Leitlinie zur Prävention der Hühnerei-allergie die Empfehlung ausgesprochen, durcherhitzen (zum Beispiel verbackenes oder hartgekochtes), aber nicht „rohes“ Hühnerei (auch kein Rührei) mit der Beikost einzuführen und regelmäßig weiter zu geben. Die Empfehlung zur Einführung von Erdnuss in der Beikost wurde für den deutschsprachigen Raum zurückhaltend formuliert: In Familien mit bereits bestehendem regelmäßigem Erdnusskonsum kann zur Prävention einer Erdnussallergie bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis die regelmäßige Gabe von erdnusshaltigen Nahrungsmitteln in altersgerechter Form (zum Beispiel Erdnussbutter) mit der Beikost erwogen werden. Vor der Einführung muss insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD eine klinisch relevante Erdnussallergie ausgeschlossen werden. Für eine allergiepräventive Wirksamkeit von Präbiotika oder Probiotika, Vitamin D oder anderen Vitaminen in Form von Präparaten fehlt weiterhin ausreichende Evidenz, sodass in der aktuellen Leitlinie erstmals Empfehlungen gegen deren Supplementierung verabschiedet wurden. Die *Biodiversität* spielt für die Entwicklung einer immunologischen Toleranz gegenüber Umwelt- und Nahrungsmittelallergenen eine wichtige Rolle: So gibt es deutliche Hinweise darauf, dass das Aufwachsen auf dem Bauernhof mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Asthma und allergischen Erkrankungen assoziiert ist. Dies wird mit einer frühzeitigen unspezifischen Immunstimulation unter anderem durch die größere mikrobielle Biodiversität des Hausstaubs in diesem Lebensraum in Verbindung gebracht. Dieser Aspekt spiegelt sich auch in den Empfehlungen zur Tierhaltung wider, zu der eine differenzierte Stellungnahme erfolgte: In Familien ohne erkennbares erhöhtes Allergierisiko soll die Haustierhaltung mit Katzen oder Hunden nicht generell eingeschränkt werden. Familien mit erhöhtem Allergierisiko (d. h. Vater, Mutter oder

Geschwisterkind sind von einer atopischen Erkrankung betroffen) oder bei Kindern mit bereits bestehender atopischer Dermatitis sollten eine Katze nicht neu anschaffen – im Gegensatz dazu sollte von einer Hundehaltung jedoch nicht abgeraten werden. Interventionen zur Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen im Haushalt, zum Beispiel die Verwendung milbenallergendichter Matratzenüberzüge („encasings“), sollten nicht mit dem Ziel einer primären Allergieprävention erfolgen. Kinder, die durch einen Kaiserschnitt geboren wurden, haben ein geringfügig erhöhtes Asthmarisiko – dies soll bei der Beratung zum Geburtsmodus außerhalb von Notfallsituationen berücksichtigt werden. Auch aktuelle Arbeiten stützen die Empfehlungen zu *Luftschadstoffen*: Die aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch erhöhen das Allergierisiko und sind deshalb zu vermeiden. Die Exposition gegenüber Stickoxiden, Ozon und Feinstaub der Partikelgröße < 2,5 Mikrometer (PM 2,5) ist mit einem erhöhten Risiko, besonders für Asthma, verbunden. Daher sollte die Exposition gegenüber Emissionen gegenüber Stickoxiden, Ozon und Feinstaub (PM 2,5) gering gehalten werden. Die Autor/-innen dieser Leitlinie sprechen sich einhellig für den Erlass entsprechender Verordnungen zur Minimierung dieser Luftschadstoffe aus. Es gibt keine Belege, dass Impfungen das Allergierisiko erhöhen, umgekehrt aber Hinweise, dass Impfungen das Allergierisiko senken können. Alle Kinder, auch Risikokinder, sollen auch aus Gründen der Allergieprävention nach den aktuellen Empfehlungen der STIKO geimpft werden. Schlussfolgerung: Die Konsentierung von Empfehlungen in dieser Leitlinie beruht auf einer umfangreichen Evidenzgrundlage. Die Aktualisierung der Leitlinie ermöglicht evidenzbasierte und aktuelle Empfehlungen zur Prävention allergischer Erkrankungen.

S3 guideline Allergy Prevention

Background: The persistently high prevalence of allergic diseases in Western industrial nations and the limited possibilities of causal therapy make evidence-based recommendations for primary prevention necessary. **Methods:** The recommendations of the S3 guideline Allergy Prevention, published in its last version in 2014, were revised and consulted on the basis of a current systematic literature search. The evidence search was conducted for the period 06/2013 – 11/2020 in the electronic databases Cochrane and MEDLINE, as well as in the reference lists of current reviews and through references from experts. The literature found was screened in two filtering processes, first by title and abstract, and the remaining papers

Abkürzungen

AD	Atopische Dermatitis
AR	Allergische Rhinokonjunktivitis
ARA	Arachidonsäure
DHA	Docosahexaensäure
DPA	Docosapentaensäure
EPA	Eicosapentaensäure
LCPUFA	langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren
AD	Atopische Dermatitis
AR	Allergische Rhinitis
FOS	fructo-oligosaccharides
GOS	galacto-oligosaccharides
LGG	Lactobacillus rhamnosus GG

Konzept der Toleranzinduktion hat das Prinzip der strikten Allergenmeidung abgelöst

were screened in the full text for relevance. The studies included after this were sorted by level of evidence, and the study quality was indicated in terms of potential bias (low/high). The revised recommendations were formally agreed and consented upon with the participation of representatives of the relevant professional societies and (self-help) organizations (nominal group process). Of 5,681 hits, 286 studies were included and assessed. **Results:** Recommendations on maternal nutrition during pregnancy and breastfeeding as well as on infant nutrition in the first months of life again play an important role in the updated guideline: Many of the previous recommendations were confirmed by the current data. It was specified that breastfeeding should be exclusive for the first 4 – 6 months after birth, if possible, and that breastfeeding should continue with the introduction of complementary foods. A new recommendation is that supplementary feeding of cow's milk-based formula should be avoided in the first days of life if the mother wishes to breastfeed. Furthermore, it was determined that the evidence for a clear recommendation for hydrolyzed infant formula in non-breastfed infants at risk is currently no longer sufficient. It is therefore currently recommended to check whether an infant formula with proven efficacy in allergy prevention studies is available until the introduction of complementary feeding. Finally, based on the EAACI guideline, recommendations were made for the prevention of chicken egg allergy by introducing and regularly giving thoroughly heated (e.g., baked or hard-boiled) but not "raw" chicken egg (also no scrambled egg) with the complementary food. The recommendation to introduce peanut in complementary feeding was formulated cautiously for the German-speaking countries: In families who usually consume peanut, the regular administration of peanut-containing foods in age-appropriate form (e.g., peanut butter) with the complementary diet can be considered for the primary prevention of peanut allergy in infants with atopic dermatitis (AD). Before introduction, a clinically relevant peanut allergy must be ruled out, especially in infants with moderate to severe AD. There is still insufficient evidence for an allergy-preventive efficacy of prebiotics or probiotics, vitamin D, or other vitamins in the form of supplements so that recommendations against their supplementation were adopted for the first time in the current guideline. Biodiversity plays an important role in the development of immunological tolerance to environmental and food allergens: there is clear evidence that growing up on a farm is associated with a lower risk of developing asth-

ma and allergic diseases. This is associated with early non-specific immune stimulation due to, among other things, the greater microbial biodiversity of house dust in this habitat. This aspect is also reflected in the recommendations on animal husbandry, on which a differentiated statement was made: In families without a recognizable increased allergy risk, pet keeping with cats or dogs should not generally be restricted. Families with an increased allergy risk or with children with already existing AD should not acquire a new cat – in contrast, however, dog ownership should not be discouraged. Interventions to reduce exposure to dust mite allergens in the home, such as the use of mite allergen-proof mattress covers ("encasings"), should be restricted to patients with already proven specific sensitization against house dust mite allergen. Children born by caesarean section have a slightly increased risk of asthma – this should be taken into account when advising on mode of delivery outside of emergency situations. Recent work also supports the recommendations on air pollutants: Active and passive exposure to tobacco smoke increase the risk of allergies, especially asthma, and should therefore be avoided. Exposure to nitrogen oxides, ozone, and small particles (PM 2.5) is associated with an increased risk, especially for asthma. Therefore, exposure to emissions of nitrogen oxides, ozone, and small particles (PM 2.5) should be kept low. The authors of this guideline are unanimously in favor of enacting appropriate regulations to minimize these air pollutants. There is no evidence that vaccinations increase the risk of allergies, but conversely there is evidence that vaccinations can reduce the risk of allergies. All children, including children at risk, should be vaccinated according to the current recommendations of the national public health institutes, also for reasons of allergy prevention. **Conclusion:** The consensus of recommendations in this guideline is based on an extensive evidence base. The update of the guideline enables evidence-based and up-to-date recommendations for the prevention of allergic diseases including asthma and atopic dermatitis.

Methodik

Das methodische Vorgehen zur Erstellung der Leitlinie ist ausführlich im Leitlinienreport beschrieben (Supplement).

Leitlinie adressiert primäre Allergieprävention

Zielsetzung

Die primären Zielgrößen der Leitlinie sind die wesentlichen atopischen Erkrankungen: das atopische Ekzem, die Nahrungsmittelallergie, die allergische Rhinokonjunktivitis und das (allergische) Asthma. Die Leitlinie bezieht sich überwiegend auf Maßnahmen der Primärprävention und lehnt sich dabei an folgende, für den Bereich der Allergien modifizierte, Definitionen an:

Die Primärprävention umfasst einerseits die Beseitigung bzw. die Verminderung von (Teil-)Ursachen, die für die Krankheitsentstehung von Bedeutung sind, einschließlich der Veränderungen ursächlicher oder prädisponierender Umwelt- und Arbeitsplatzfaktoren, andererseits die Erhöhung der Toleranz der Individuen. Primärprävention wird insbesondere bei Risikogruppen (genetische Vorbelastung) wirksam, richtet sich aber auch an die Gesamtbevölkerung und schließt Aspekte einer allergiespezifischen Gesundheitsförderung ein.

Die Zielgruppen der Sekundärprävention sind Personen mit frühen Krankheitszeichen (zum Beispiel bronchiale oder nasale Hyperreagibilität bei nachgewiesener Sensibilisierung) und sensibilisierte, noch symptomlose Personen. Ziele der Sekundärprävention sind die Verhinderung einer manifesten Erkrankung sowie eines Symptomwechsels. Zu ihren Maßnahmen zählen die Vermeidung klinisch relevanter Allergene und toxisch-irritativer Substanzen, Beratungen und im Falle von Personen mit frühen Krankheitszeichen gegebenenfalls auch Pharmakoprophylaxe und eine allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung).

Dieser Definition folgend werden im Algorithmus der Empfehlungen die Maßnahmen ggf. bezüglich genetisch vorbelasteter und nicht vorbelasteter Personen unterteilt. Studien an bereits erkrankten Personen, auch solche, die die Verhinderung einer Zweiterkrankung zum Ziel hatten, wurden nicht berücksichtigt. Die Zielpopulation sind Personen, insbesondere Kinder, mit und ohne genetische Vorbelastung für atopische Erkrankungen. Kinder mit genetischer Vorbelastung („Kinder mit erhöhtem Risiko für atopische Erkrankungen“) sind dadurch definiert, dass mindestens ein Elternteil oder ein Geschwister unter einer der genannten atopischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis,

Nahrungsmittelallergie) leidet. Somit kommen als Zielgruppe neben der Allgemeinbevölkerung insbesondere junge Familien, Paare mit Kinderwunsch bzw. Schwangere und Personen mit familiärer Vorbelastung in Betracht.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie richtet sich an ärztliches und nicht ärztliches Fachpersonal, das im Rahmen seiner Tätigkeit die als Zielpopulation definierten Personen betreut.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Anwender und Multiplikatoren der Leitlinieninhalte sind alle mit Präventionsmaßnahmen und insbesondere mit der Allergieprävention befassten medizinischen und nicht medizinischen Verbände und Personengruppen. Neben Vertreter/-innen entsprechender Fach-, Berufs- und Betroffenenverbände kommen Ärzt/-innen aller Fachgruppen, insbesondere Pädiater/-innen, Dermatolog/-innen, HNO-Ärzt/-innen und Pneumolog/-innen bzw. Allergolog/-innen und weiterhin Betroffene und Selbsthilfeorganisationen als Adressaten in Betracht.

Evidenzsuche

Die Evidenzsuche erfolgte für den Zeitraum 06/2013 – 11/2020 in den elektronischen Datenbanken Cochrane und MEDLINE, sowie in den Referenzlisten von aktuellen Übersichtsarbeiten. Darüber hinaus wurden durch die beteiligten Expert/-innen im Laufe des Prozesses weitere Studien identifiziert. Die aufgefundene Literatur wurde in zwei Filterprozessen zunächst nach Titel und Zusammenfassung und die verbliebenen Arbeiten im Volltext auf Relevanz hin überprüft. Die danach eingeschlossenen Studien wurden nach Evidenzgrad geordnet und die Studienqualität i.S. des Verzerrungspotenzials (niedrig/hoch) angegeben. Die überarbeiteten Empfehlungen wurden unter Beteiligung von Vertretern der relevanten Fachgesellschaften und (Selbsthilfe-)Organisationen formal abgestimmt und konsentiert (nominaler Gruppenprozess).

Konsentierung von Empfehlungen mit Empfehlungsklassen verabschiedet

Von 5.681 Treffern wurden 286 Studien eingeschlossen und bewertet. Das Vorgehen bei der Evidenzsuche und Bewertung sind ausführlich im Leitlinienreport beschrieben.

Leitlinienentwurf

Auf der Grundlage der aufgefundenen und bewerteten Arbeiten wurde ein Vorschlag für die überarbeiteten Präventionsempfehlungen in Vorbereitungstreffen in einzelnen Arbeitsgruppen zirkuliert. Vorschläge zur Ergänzung und Überarbeitung wurden diskutiert und ggf. eingearbeitet. Darüber hinaus wurden in den Arbeitsgruppen Hintergrundtexte zu den einzelnen Themen erstellt, die von den Leitlinienkoordinatoren zusammengeführt und harmonisiert wurden.

Konsensus

In die Konsensusgruppe wurden zunächst wiederum alle Personen eingeladen, die an der Erarbeitung und Konsentierung der Leitlinienfassung 2014 mitgewirkt hatten. Darüber hinaus wurden auf Vorschlag Vertreter weiterer Fachgesellschaften benannt. Die Empfehlungen wurden durch die so gebildete Konsensusgruppe verabschiedet. Pro Organisation waren maximal zwei Vertreter mit einem gemeinsamen Stimmrecht zugelassen. Als formales Konsentierungsverfahren wurde der nominale Gruppenprozess durchgeführt. Insgesamt fanden drei onlinebasierte Treffen statt. Der Ablauf war streng strukturiert (siehe unten).

Die Konsensustreffen fanden webbasiert im November 2020, im Dezember 2020 und im März 2021 statt und wurde von Herrn PD Dr. H. Sitter (Universität Marburg und AWMF) moderiert.

Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

1. Präsentation der zu konsentierenden Aussagen.
2. Jeder Teilnehmer verfasst Anmerkungen und Diskussionswünsche zu den vorgegebenen Aussagen.
3. Die Kommentare werden der Reihe nach von jedem Teilnehmer durch den Moderator abgefragt und ähnliche Kommentare zusammengefasst.
4. Zu jedem notierten Punkt wird abgestimmt, wer diesen Punkt diskutieren möchte.
5. Entsprechend dieser Voten wird eine Rangfolge der Themen erstellt.
6. Die einzelnen Mitglieder nehmen in einer gemeinsamen Runde nacheinander Stellung zu den einzelnen Diskussionspunkten.
7. Nach mehreren Runden einigen sich die Teilnehmer durch Wahl oder Rangbildung schließlich auf eine bestimmte Formulierung.
8. Die Schritte 1 bis 6 werden für jede zur Diskussion stehende Aussage wiederholt.

Bei den konsentierten Empfehlungen wird aufgrund der Evidenzgrundlage von Belegen oder Hinweisen gesprochen. Diese Begrifflichkeit lehnt sich an die vom IQWiG formulierten Methoden an. In den „Allgemeinen Methoden 6.0“ heißt es u. a. dazu:

Medizinische Interventionen werden im Vergleich zu einer anderen Intervention oder Scheinintervention (zum Beispiel Placebo) oder keiner Intervention bezüglich ihrer Auswirkungen auf definierte patientenrelevante Endpunkte in ihrem (Zusatz-) Nutzen und Schaden zusammenfassend beschrieben. Dafür wird zunächst für jeden vorher definierten patientenrelevanten Endpunkt einzeln aufgrund der Analyse vorhandener wissenschaftlicher Daten eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und Schadens in vier Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser drei Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der drei übrigen Aussagen zulassen.

Die einzelnen Empfehlungen wurden von der Konsensusgruppe mit einer Empfehlungsklasse (A, B, C oder D) verabschiedet, die in Klammern an die jeweilige Empfehlung angefügt ist. Die Empfehlungsklassen können aufgrund der Evidenzgrade in formalisierter Form (siehe Leitlinienrapport) vergeben werden. Im Rahmen des Konsentierungsprozesses konnten in begründeten Fällen aber auch abweichende Empfeh-

lungsklassen verabschiedet werden. Zu Themenbereichen, zu denen sich keine Präventionsempfehlungen ableiten ließen, wurden lediglich Statements formuliert.

Alle Empfehlungen konnten im starken Konsens (> 95% Zustimmung der Teilnehmenden), im Konsens (> 75 – 95% Zustimmung) oder mit mehrheitlicher Zustimmung (> 50 – 75% Zustimmung) verabschiedet werden; die Konsensstärken sind bei den Empfehlungen jeweils angegeben.

Ergebnisse

Die konsentierten Empfehlungen zur Primärprävention von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, Nahrungsmittelallergie und atopischem Ekzem gelten für Risiko- und Nicht-Risikopersonen, sofern nicht explizit unterschieden bzw. darauf hingewiesen wird und lauten wie folgt:

1. Ernährung.

1.1. Mütterliche Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p><u>Statement:</u> Während Schwangerschaft und Stillzeit wird eine ausgewogene, abwechslungsreiche und nährstoffbedarfsdeckende Ernährung empfohlen. Diese beinhaltet auch den Verzehr von Gemüse, Milch/Milchprodukten (einschl. fermentierter Milchprodukte wie Joghurt), Obst, Nüssen, Eiern und Fisch.</p> <p><u>Empfehlung:</u> Diätetische Restriktionen (Meidung potenter Nahrungsmittelallergene) während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollen aus Gründen der Allergieprävention nicht erfolgen.</p>
Evidenzgrad	<p>Studien zur allgemeinen Aussage: Celik 2019 (2-); Moonesinghe 2016 (2+); Ogawa 2018 (2+); Oien 2019 (2++); Stratakis 2017 (1++); Rucci 2016 (2++); Leermakers 2013 (2+); Miyake 2013 (2+); Pele 2013 (2+); Gardner 2020 (2+); Miyake 2014 (2+); Chisaguano 2014 (2+); Bunyavanich 2014 (2+); Bedard 2020 (2+); Rosa 2020 (2+) Studien zur Restriktionsaussage fehlen, Aussage stützt sich auf vergangene Aussagen und bzgl. NMA auf die EAACI Guideline.</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

1.2. Stillen.

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p><u>Statement:</u> Jegliches Stillen hat viele Vorteile für Mutter und Kind.</p> <p><u>Empfehlung:</u> Für den Zeitraum der ersten 4 – 6 Monate soll nach Möglichkeit ausschließlich gestillt werden. (A) Auch mit Einführung von Beikost soll weitergestillt werden. (A)</p> <p><u>Empfehlung:</u> Ein Zufüttern von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebenstagen sollte bei Stillwunsch der Mutter vermieden werden. (B)</p>
Evidenzgrad	<p>Filipiak-Pittroff 2018 (1+); Quigley 2018 (2+); Den Dekker 2016 (2+); Azad 2017 (2++); Klopp 2017 (2++); Elbert 2017 (2+); Van Meel 2017 (2++); Groenwold 2014 (2++); Ajetunmobi 2015 (2-); Jelding-Dannemand 2015 (2+); Leung 2016 (2-); Nwaru 2013 (2++); Rosas-Salazar 2015 (2-)</p> <p>Evidenz der EAACI LL für Meidung temporärer CMF-Gabe: Urashima 2019</p>
Konsensstärke:	Konsens

1.3. Muttermilchersatz und Kuhmilchersatz bei Risikokindern.

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p><u>Empfehlung:</u> Wenn nicht oder nicht ausreichend gestillt werden kann, soll eine Säuglingsanfangsnahrung gegeben werden. Für Risikokinder sollte geprüft werden, ob bis zur Einführung von Beikost eine Säuglingsanfangsnahrung mit in Studien zur Allergieprävention nachgewiesener Wirksamkeit verfügbar ist. (B)</p> <p><u>Empfehlung:</u> Sojabasierte Säuglingsnahrungen sind zum Zweck der Allergieprävention nicht geeignet und sollen folglich nicht zu diesem Zweck gegeben werden. (A)</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Sojaprodukte können losgelöst vom Zwecke der Allergieprävention im Rahmen der Beikost gegeben werden.</p> <p><u>Empfehlung:</u> Da es keine Belege für eine allergiepräventive Wirkung von anderen Tiermilchen, wie Ziegenmilch (auch nicht als Basis von Säuglingsnahrungen), Schafs- oder Stutenmilch gibt, sollten diese ebenfalls nicht zum Zweck der Allergieprävention gegeben werden. (B)</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Getreidedrinks sind aus ernährungsphysiologischer Sicht kein Milchersatz.</p> <p><u>Empfehlung:</u> Da es keine Belege für eine allergiepräventive Wirkung von Getreidedrinks gibt, sollten diese ebenfalls nicht zum Zweck der Allergieprävention gegeben werden. (B)</p>
Evidenzgrad	<p><u>HA:</u> Von Berg 2016 (1++), Davisse-Paturet 2019 (2++)</p> <p><u>Soja-Formula:</u> keine aktuelle Evidenz gefunden</p> <p><u>Milchen anderer Tiere:</u> keine aktuelle Evidenz gefunden</p>
Konsensstärke:	Konsens

1.4. Beikost und Übergang zur Familien-Ernährung.

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B/C	<p><u>Statement:</u> Es gibt Hinweise darauf, dass die Vielfalt der Ernährung des Kindes im ersten Lebensjahr einen protektiven Effekt auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen hat. Eine vielfältige Ernährung beinhaltet auch, dass Fisch und eine begrenzte Menge (bis zu 200 ml pro Tag) Milch bzw. Naturjoghurt sowie Hühnerei im Rahmen der Beikost eingeführt werden.</p> <p><u>Empfehlungen:</u> Abhängig von der Bereitschaft des Säuglings sollte mit der Fütterung von Beikost frühestens ab Beginn des fünften und spätestens ab Beginn des siebten Lebensmonats begonnen werden. (B)</p> <p>Für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Sie soll deshalb nicht erfolgen. (A)</p> <p>Zur Prävention der Hühnereiallergie sollte durcherhitztes (zum Beispiel verbackenes oder hartgekochtes), aber nicht „rohes“ Hühnerei (auch kein Rührei) mit der Beikost eingeführt und regelmäßig gegeben werden. (B)</p> <p>Zur Prävention der Erdnussallergie kann bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum im Zuge der Beikost-Einführung erwogen werden, Erdnussprodukte in altersgerechter Form (zum Beispiel Erdnussbutter) einzuführen und regelmäßig weiter zu geben. (C)</p> <p>Insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD soll zunächst eine Erdnuss-Allergie ausgeschlossen werden. (A)</p>
Evidenzgrad	<p><u>Studien zur Aussage Beikost bzgl. Vielfalt, Fisch, Milch (Joghurt):</u> Crane 2018 (2+); Turati 2016 (2++); Nwaru 2014 (2++); Roduit 2014 (2++); Roduit 2018 (2++); Oien 2019 (2++); Klingberg 2019 (2++); Vasileiadou 2018 (2+); Lumia 2015 (2+); Shoda (2+)</p> <p>Studien zur Restriktionsaussage fehlen, Aussage stützt sich auf vergangene Aussagen und bzgl. NMA auf die EAACI Guideline</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

1.5. Körpergewicht.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p>Statement: 1. Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) der Mutter bereits vor bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft ist positiv mit Wheezing oder Asthma beim Kind assoziiert, und 2. übergewichtige und adipöse Kinder sind häufiger von Asthma betroffen als normalgewichtige.</p> <p>Empfehlung: Übergewicht/Adipositas bei Frauen vor und in der Schwangerschaft, sowie bei Kindern und Jugendlichen sollen auch aus Gründen der Asthmaprävention vermieden werden. (A)</p>
Evidenzgrad	<p>Frauen vor und zu Beginn der Schwangerschaft: Liu 2020 (1++); Ekstöm 2015 (2+); Eising 2013 (2+); Guerra 2013 (2+); Harpsøe 2013 (2+); Leermarkers 2013 (2+); Harskamp van Ginkel 2015 (2+); Wright 2013 (2+); Ziyab 2014 (2+); Pike 2013 (Pike 2+); Zugna 2015 (1++)</p> <p>Kinder: Loid 2015 (2++); Ziyab 2014 (2+); Popovic 2016 (2+); Casas 2016 (2++); Tsai 2018 (2+); Ekström 2017 (2+); Nahhas 2014 (2+); Forno 2014 (2-); Lang 2018 (2-)</p>
Konsensstärke:	Konsens

2. Nahrungsmittelsupplemente.

2.1. Supplementierung von Prä- und Probiotika.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p>Hintergrund: Daten aus z. T. großen, randomisierten, doppel-blinden Interventionsstudien zeigen übereinstimmend keine präventiven Effekte von Prä- und Probiotika für die Endpunkte Allergische Rhinitis (AR) und Asthma bronchiale. Die überwiegende Mehrzahl aktueller Interventionsstudien zeigen auch für das Atopische Ekzem keinen präventiven Effekt nach Gabe von Prä- und/oder Probiotika.</p> <p>Empfehlung: Präbiotika und/oder Probiotika sollen zu Zwecken der Allergieprävention weder den Schwangeren noch den Säuglingen verabreicht werden, auch nicht als Teil der Säuglingsnahrung. (A)</p>
Evidenzgrad	Boyle 2016 (1++); Abrahamsson 2013 (1+); Allen 2014 (1++); Loo 2014 (1+); Bertelsen 2014 (2++); Peldan 2017 (1++); Wickens 2013 and 2018a (1++); Wickens 2018b (1+); Ranucci 2018 (1++); Sierra 2015 (1++); Wopereis 2018 (1+); Lundelin 2017 (1+); Cabana 2017 (1-); Niinivirta 2014 (2+); Simpson 2015 (1-); Ro 2017 (1++); Hrdy 2018 (2+); Rutten 2015 (1+); Kim 2015 (1+); Murphy 2019 (1+)
Konsensstärke:	Konsens

2.2. Supplementierung von Vitamin-D.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p>Hintergrund: Aktuelle Studien zeigen keinen protektiven Effekt einer Supplementierung von Vitamin D in der Schwangerschaft, Stillzeit oder bei Kindern hinsichtlich der Allergieprävention beim Kind.</p> <p>Empfehlung: Schwangere und gesunde Säuglinge oder ältere Kinder sollen Vitamin-D-Supplemente nicht aus Gründen der Allergieprävention einnehmen. (A)</p> <p>Statement: Die in Deutschland etablierte Empfehlung Säuglinge bis zum zweiten erlebten Frühsommer mit Vitamin D (400 – 500 IU/Tag) zu supplementieren, bleibt davon unberührt.</p>
Evidenzgrad	<p>Supplementeinnahme in der Schwangerschaft: Wolsk 2017a und b (1+); Zosky 2014 (2-); Maslova 2013 (2-); Litonjua 2016/2020 (1+); Chaves 2016 (2+); Brustard 2019 (2+)</p> <p>Supplementeinnahme im Säuglings-/Kleinkindalter. Nwaro 2017 (2+), Forno 2020 (1+)</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

2.3. Supplementierung von anderen Vitaminen.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p>Hintergrund: Es gibt keine hinreichenden Belege dafür, dass eine Supplementierung von Vitaminen (wie A, C, E, K oder Folsäure) in der Schwangerschaft mit der Prävention oder einem erhöhten Risiko von atopischen Erkrankungen beim Kind assoziiert ist. Über die möglichen Effekte einer Vitamin-Supplementierung in der Säuglingszeit liegen keine (verlässlichen) Studiendaten vor.</p> <p>Empfehlung: Schwangere sollen aus Gründen der Allergieprävention nicht auf eine Folsäureeinnahme verzichten. (A) Schwangere und gesunde Säuglinge oder ältere Kinder sollen nicht aus Gründen der Allergieprävention Vitaminsupplemente einnehmen. (A)</p> <p>Statement: Die perikonzeptionelle Supplementierung von Folsäure entsprechend den Empfehlungen soll unabhängig von den Aspekten der Allergieprävention erfolgen.</p>
Evidenzgrad	<p>Supplementeinnahme in der Schwangerschaft: Maslova 2014 (2++); Roy 2018 (2+); Trivedi 2018; den Dekker 2018 (2+); Crider 2013 (nicht bewertet)</p> <p>Supplementeinnahme in der Säuglingszeit: Aage 2015 (1++); Kiraly 2013a (1+); Kiraly 2013b (1+) [alle ohne Relevanz für Deutschland]</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

2.4. Supplementierung von langkettigen Omega-3-Fettsäuren (EPA, DHA).

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p>Hintergrund: Aufgrund der Heterogenität der Studienlage kann keine abschließende Empfehlung zur Supplementierung von Ω-3 LCPUFAs für Schwangere, Stillende und Säuglinge zur Allergieprävention gegeben werden.</p> <p>Statement: Einige Studien zeigen, dass ein niedriger Versorgungsgrad mit Ω-3 LCPUFAs bei Schwangeren, Stillenden und Säuglingen mit einem höheren Risiko für allergische Erkrankungen beim Kind, insbesondere Asthma und Wheezing, einhergeht und dass dieses Risiko durch Supplementierung von Ω-3 LCPUFAs gesenkt werden kann.</p>
Evidenzgrad	<p>Bisgaard 2016 (1++); Warstedt 2016 (1++); Hansen 2017 (1+); Best 2016 (1+); Escamilla-Nunez 2014 (1+); Berman 2016 (1-); Gunaratne 2019 (1++); Lapillonne 2014 (2+); Maslova 2019 (2++); Sordillo 2019 (2++); Yu 2015 (2++); Standl 2014 (2++); Magnusson 2018 (2+); Bisgaard 2016 (1++); Warstedt 2016 (1++); D'Vaz 2012 (1+); Furuhejm 2011 (1+)</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

3. Allergen-Exposition/Allergen-spezifische Immuntherapie.

3.1. Haustiere.

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p>Hintergrund: Hundehaltung im ersten bzw. in den ersten drei Lebensjahren hat sich in verschiedenen epidemiologischen Studien als primär protektiv hinsichtlich der Entwicklung von Allergien und Asthma gezeigt. Hinsichtlich der Katzenhaltung oder Haltung anderer typischer Haustiere gibt es immer noch widersprüchliche Daten</p> <p>Empfehlungen: Personen ohne erkennbares erhöhtes Allergierisiko sollen die Haustierhaltung mit Katzen oder Hunden nicht einschränken. (A) Familien mit erhöhtem Allergierisiko oder mit Kindern mit bereits bestehendem atopischen Ekzem sollten keine Katze neu anschaffen. (B) Familien mit erhöhtem Allergierisiko sollte von einer Hundehaltung nicht abgeraten werden. (B)</p> <p>Statement: Hinsichtlich anderer Haustiere außer Katzen und Hunden können keine Empfehlungen zur Primärprävention von Allergie und Asthma abgegeben werden. Für die Abschaffung bereits vorhandener Haustiere aus Gründen der Allergieprävention besteht keine Evidenz.</p>
Evidenzgrad	<p>Hunde: Marrs 2019 (1); Collin 2015 (2+); Fall 2015 (2+); Hesselmar 2018 (2-); Al-Tamprouri 2019 (2++)</p> <p>Katzen: Al-Tamprouri 2019 (2++); Milanzi 2019 (2++)</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

3.2. Milben.

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<p><u>Hintergrund:</u> In früheren Studien konnte für eine Reduktion des Allergengehaltes im häuslichen Milieu als Maßnahme der primären Allergieprävention keine sichere Effektivität nachgewiesen werden. Untersuchungen zur Korrelation der frühen Exposition gegenüber Hausstaubmilben, Tierepithelien und Endotoxinen und der späteren Entwicklung von Asthma und/oder allergischen Sensibilisierungen zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse.</p> <p><u>Empfehlung:</u> Interventionen zur Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen im Haushalt, zum Beispiel die Verwendung milbenallergendichter Matratzenüberzüge („encasings“), sollten nicht mit dem Ziel einer primären Prävention erfolgen. (B) Bei Patienten mit bestehender Milbenallergie sollen Maßnahmen der Milbenallergenreduktion eingesetzt werden, da hier Wirksamkeitsbelege existieren (Tertiärprävention). (A)</p>
Evidenzgrad	Callesen 2014 (2+); O`Connor 2018 (2++); Lynch 2014 (2+); Karvonen 2014 (2+); Karvonen 2019 (2+); Thorne 2015 (4); Loo 2018 (Evidenzgrad nicht angegeben)
Konsensstärke:	Konsens

3.3. Allergenspezifische Immuntherapie.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p><u>Hintergrund:</u> Einige Studien haben die Entwicklung allergischer Sensibilisierungen gegen weitere/neue Allergene im Zuge einer AIT untersucht, zumeist bei Kindern mit AR/ARC oder Asthma.</p> <p>Zwei Studien waren placebokontrolliert und wurden bei atopiebelasteten Säuglingen oder bei IgE-sensibilisierten, nicht allergischen Kindern durchgeführt. Hierin zeigten sich Hinweise, dass eine primär-präventive AIT mit Hausstaubmilbenextrakt Sensibilisierungen gegen weitere Allergene in den ersten 2 Lebensjahren verhindern kann. Ein modifizierender Effekt auf allergische Symptome konnte nicht dargestellt werden.</p> <p><u>Statement:</u> Für die Vermeidung von allergischen Sensibilisierungen und allergischen Symptomen bei Säuglingen mit erhöhtem Atopie-Risiko (Primärprävention) kann eine AIT zurzeit nicht empfohlen werden.</p> <p>Für die Vermeidung von allergischen Sensibilisierungen gegen weitere Allergene und von allergischen Symptomen bei bereits sensibilisierten, nicht allergischen Kindern (Sekundärprävention) kann eine AIT zurzeit nicht empfohlen werden.</p> <p><u>Empfehlung:</u> Bei Patienten mit bestehender allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis sollte eine AIT zur Prävention von noch nicht bestehendem Asthma empfohlen werden. (Tertiärprävention). (B)</p>
Evidenzgrad	Crimi 2004 (1-); Marogna 2008 (1-); Szepfalusi 2014 (1+), Zolkipli 2015 (1++); Kristiansen 2018 (1+); Halken 2017 (1+); Jacobsen 2007 (1-); Song 2014 (1+); Valovirta 2017 (1+); Grembiale 2000 (1+)
Konsensstärke:	Starker Konsens

4. Biodiversität und weitere Faktoren.

4.1. Biodiversität.

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p>Statement: Es gibt klare Hinweise darauf, dass das Aufwachsen auf dem Bauernhof vor der Entwicklung von Asthma und auch allergischen Erkrankungen schützt. Dies wird über eine frühzeitige unspezifische Immunstimulation unter anderem durch die mikrobielle Zusammensetzung des Hausstaubs vermittelt.</p> <p>Statement: Eine Empfehlung zur Prävention atopischer Erkrankungen durch Kindertagesbetreuung (Kita) kann aufgrund der heterogenen Studiendaten nicht gegeben werden.</p> <p>Statement: Es gibt keine Belege, dass Impfungen das Allergierisiko erhöhen, aber Hinweise, dass Impfungen das Allergierisiko senken können.</p> <p>Empfehlung: Alle Kinder, auch Risikokinder, sollen nach den derzeitigen Empfehlungen geimpft werden.</p> <p>Empfehlung: Es soll bei der Beratung zum Geburtsmodus berücksichtigt werden, dass Kinder, die durch einen elektiven Kaiserschnitt geboren wurden ein gering erhöhtes Asthmarisiko haben.</p>
Evidenzgrad	Kirjavainen 2019 (2++); Nicklaus 2019 (2++); Louis 2014 (2++); Brick (2+) Cheng 2014 (2+); Linehan 2014 (2+); Thestesen 2018 (1+); Baxter 2018 (1+); Rusconi 2017 (2+); Kahr 2015 (2+); Wu 2016 (2+); Sevelstedt 2016 (2++); Chu 2017 (2+); Lee 2014 (2+); Brandao 2016 (2+)
Konsensstärke:	Starker Konsens

4.2. Antibiotika und nicht steroidale Antiphlogistika.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p>Statement: Beim Einsatz von <i>Antibiotika im Kleinkindesalter</i> sollte berücksichtigt werden, dass die Antibiotikaeinnahme des Kindes in den ersten beiden Lebensjahren mit einer mittleren Erhöhung des Risikos für allergisches Asthma und schwachen Erhöhung des Risikos für Heuschnupfen und Ekzem im späteren Leben einhergeht.</p> <p>Beim Einsatz von <i>Antibiotika in der Schwangerschaft</i> sollte berücksichtigt werden, dass eine Antibiotikaeinnahme der Mutter in der Schwangerschaft mit einer mittleren Erhöhung des Risikos für das Kind für das Auftreten eines Asthmas im späteren Leben einhergeht.</p> <p>Beim Einsatz von Antibiotika im Kleinkindesalter sollte berücksichtigt werden, dass die Antibiotikaeinnahme der Mutter in der Schwangerschaft mit einem mittleren Risiko für die Entwicklung einer AD beim Kind assoziiert ist.</p> <p>Die Einnahme von Paracetamol und anderen NSAID beim Kleinkind oder der Mutter in der Schwangerschaft kann nicht eindeutig mit einem erhöhten Risiko für Asthma und Rhinitis in Zusammenhang gebracht werden. Daten zur AD liegen nicht vor.</p>
Evidenzgrad	<p>Antibiotika: Ahmadizar 2018 (1-). Batool 2016 (2-); Goksör 2013 (2+); Hoskin-Parr 2016 (2+); Ong 2014 (2-); Pitter 2016 (2+); Wang 2013 (2++); Yamato-Hanada 2017 (2+); Kashanian 2017 (2-); Stensballe 2013 (2+); Örtqvist 2013 (2++); Stockholm 2014 (2+); Wohl 2015 (2-); Metzler 2019 (2+); Wu 2016 (2++); Metsälä 2015 (2++)</p> <p>Studien zu Schmerzmittel: Amberbier 2014 (2+); Batool 2016 (2-); Cheelo 2015 (2-); Penarando 2015 (2+); Wang 2013 (2++); Hoeke 2016 (2+); Liu 2016 (2+); Sordillo 2015 (2++); Chu 2016 (2-); Magnus 2016 (2++); Piler 2016 (2+)</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

4.3. Hautbarriere.

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p>Statement: Aus Sicht der Leitliniengruppe ist trotz heterogener Interventionen in den unterschiedlichen Studien nicht gezeigt worden, dass eine Primär-Prävention bei Säuglingen mit atopischer Familienanamnese durch tägliche rückfettende Ganzkörper Behandlung der gesunden Haut erreicht werden kann.</p> <p>Stellungnahme: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann aufgrund der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für eine tägliche Rückfettung der gesunden Säuglingshaut mit dem Ziel der Primär-Prävention von Ekzemen und Allergien – auch bei Familien mit erhöhtem Allergierisiko – ausgesprochen werden.</p> <p>Empfehlung: Säuglinge und Kinder mit sichtbar trockener Haut sollten regelmäßig eingecremt werden. (Expertenmeinung).</p>
Evidenzgrad	Horimukai 2014 (1++); Simpson 2014 (1+); Chalmers 2020 (1–); Skjerven 2020 (1+); McClanahan 2019 (2+); Dissanayake 2019 (2+)
Konsensstärke:	Konsens

5. Schadstoffe.

5.1. Tabakrauch.

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p>Hintergrund: Aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch erhöhen das Allergierisiko. Insbesondere ist das Asthmarisiko sowohl im Vorschulalter als auch im frühen Schulalter erhöht. Dies gilt bereits während der Schwangerschaft. Insbesondere gefährdet sind hier Kinder aus Risikofamilien.</p> <p>Empfehlung: Aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch soll vermieden werden. Dies gilt bereits während der Schwangerschaft.</p>
Evidenzgrad:	Hollams 2014 (2+)
Konsensstärke:	Starker Konsens

5.2. Schimmelpilzexposition und Feuchtigkeit.

Empfehlungsgrad	Aussage
B	Empfehlung: Ein Innenraumklima, das Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation), sollte vermieden werden. (B)
Evidenzgrad:	Milanzi 2019 (2+); Thacher 2017 (2++); Karvonen 2015 (2+); Wen 2015 (2+)
Konsensstärke:	Konsens

5.3. Innenraumlufschadstoffe.

Empfehlungsgrad	Aussage
B	Empfehlung: Die Exposition gegenüber Innenraumlufschadstoffen sollte geringgehalten werden. (B)
Evidenzgrad	Madureira 2016 (2–); Callesen 2014 (2+); O’Connor 2018 (2++)
Konsensstärke:	Starker Konsens

5.4. KFZ-Emission.

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<u>Hintergrund:</u> Die Exposition gegenüber Stickoxiden, Ozon und Feinstaub der Partikelgröße < 2,5 µm (PM 2,5) ist mit einem erhöhten Risiko, besonders für Asthma, verbunden. <u>Empfehlung:</u> Die Exposition gegenüber kraftfahrzeugbedingten Emissionen sollte gering gehalten werden.
Evidenzgrad	Deng 2016 (2+); Brunst 2015 (2++); Gruzieva 2013 (2+); Hasunuma 2016 (2+); Hsu 2015 (2-); Molter 2015 (2++); Nishimura 2013 (2-); Rancière 2017 (2++); Ranzi 2014 (2+); Tétreault 2016 (2+); Kathunia 2016 (n. b.)
Konsensstärke:	Starker Konsens

5.5. Chloriertes Badewasser.

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<u>Statement:</u> Von regelmäßigen Schwimmbadbesuchen zur Prävention von Allergien, Rhinitis und Ekzemen sollte nicht abgeraten werden.
Evidenzgrad	Andersson 2015 (2+); Font-Ribera 2014 (2+)
Konsensstärke:	Starker Konsens

6. Psychosoziale Faktoren.

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<u>Hintergrund:</u> Es gibt Hinweise, dass belastende psychosoziale Faktoren der Mutter in der Gravidität und nach der Geburt (Depression, schwerwiegende Lebensereignisse, u. a.) zur Erhöhung des Risikos einer späteren atopischen Erkrankung bei betroffenen Kindern im Untersuchungszeitraum bis zum 14. Lebensjahr führen können. Hohe soziale Unterstützung und hohe mütterliche Sensibilität hingegen scheinen das Risiko einer kindlichen Neurodermitis zu mindern. <u>Statement:</u> Auf der aktuellen Datenbasis lassen sich derzeit keine praktischen Handlungsempfehlungen für eine gezielte Allergieprävention ableiten.
Evidenzgrad	Andersson 2016 (1++); Alton 2016 (1+); Kozyrskyj 2017 (2++); Wang 2016 (2++); Letourneau 2017 (2++); El-Heis 2017 (2+); Brew 2017 (2+); Guxens 2014 (2++); Hartwig 2014 (2+); Lee 2016 (2+); Larsen 2014 (2+)
Konsensstärke:	Konsens

Diskussion

Ernährung

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird eine ausgewogene, abwechslungsreiche und bedarfsdeckende Ernährung empfohlen. Obwohl das Thema „Vielfalt der Ernährung während der Schwangerschaft“ schon länger im Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für allergische Erkrankungen im Kindesalter diskutiert wird (Venter 2020) [1], können aktuelle Studien einen protektiven Effekt einer vielfältigen Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit nicht

oder nur bedingt zeigen: Während in einer Fall-Kontroll-Studie Hinweise auf einen günstigen Effekt einer größeren Vielfalt an fermentierten Lebensmitteln hinsichtlich atopischer Dermatitis gesehen wurden (Celik 2019) [2], zeigt eine Geburtskohortenstudie keinen Zusammenhang zwischen einer ausgewogenen Ernährung und dem Auftreten von allergischen Erkrankungen im Alter von 3 und 10 Jahren (Moonesinghe 2016) [3]. In einer anderen Kohortenstudie war der höchste Verzehr von Kohl und anderem folatreichen Gemüse, verglichen mit der geringsten Verzehrmenge, im ersten Trimester mit einem signifikant niedrigeren Risiko für Wheezing beim Kind im Alter von 2 Jahren

Stillen hat über die Allergieprävention hinaus viele Vorteile für Mutter und Kind

verbunden. Diese Assoziation war im zweiten und dritten Trimester allerdings nicht mehr zu sehen [4]. Frühere Hinweise auf einen schützenden Einfluss einer mediterranen Ernährung in der Schwangerschaft auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen im Kindesalter (Update 2014) konnten durch die Ergebnisse einer populationsbezogenen Geburtskohorte nicht gestützt werden [5].

Die bisherigen Hinweise (Update 2014) auf einen präventiven Einfluss des Fischverzehr in Schwangerschaft und Stillzeit auf allergische Atemwegserkrankungen beim Kind ließen sich weder in aktuellen Geburtskohorten [6, 7, 8, 9, 10], noch in einer gepoolten Analyse verschiedener Kohorten mit insgesamt 60.774 Mutter-Kind-Paaren [11] bestätigen. Auf der Basis der aktuellen Datenlage lässt sich auch kein protektiver Effekt des Fischverzehr auf die atopische Dermatitis oder andere allergische Erkrankungen ableiten [7, 8, 9, 10].

Zwei prospektive Kohortenstudien bestätigen frühere Hinweise auf eine Assoziation zwischen höheren Gesamt-Omega-6-PUFA (polyunsaturated fatty acids)-Spiegeln im Blut der Mutter während der Schwangerschaft und einem häufigeren Auftreten von atopischer Dermatitis beim Kind [7, 12], insbesondere bei Kindern mit familiärer Vorbelastung [12]. Die Omega-6-Fettsäure Linolsäure ist in vielen Pflanzen- und Samenölen enthalten. Die von Rucci (2016) beobachtete positive Assoziation wird von den Autoren maßgeblich auf hohe mütterliche Linolsäurespiegel zurückgeführt [7]. Dagegen war die Assoziation zwischen Gesamt-Omega-6-PUFA-Spiegeln im Blut der Mutter während der Schwangerschaft und Asthma beim Kind uneinheitlich: Während in der prospektiven Kohortenstudie von Rucci (2016) mit 4.976 Mutter-Kind-Paaren ein inverser Zusammenhang mit dem Auftreten von Asthma im Alter von 6 Jahren beobachtet wurde [7], waren höhere mütterliche Spiegel in einer anderen prospektiven Studie mit 1.019 Mutter-Kind-Paaren positiv mit kindlichem Asthma bei 4- bis 6-jährigen assoziiert. Der Zusammenhang zeigte sich verstärkt, wenn die Mutter selbst unter Asthma litt [13].

Beobachtungsstudien der letzten Jahre liefern Hinweise auf mögliche protektive Effekte von Milch und Milchprodukten, einschließlich fermentierter Milchprodukte wie Joghurt insbesondere für atopische Derma-

titis [2, 14], aber auch für allergische Atemwegserkrankungen [14, 15]. Eine Studie, die u. a. wiederkäuertypische Fettsäuren im Plasma der Mutter in der Schwangerschaft analysierte, deutet auf einen inversen Zusammenhang zwischen dem Risiko, in den ersten 14 Lebensmonaten an einer atopischen Dermatitis zu erkranken, und dem mütterlichen Plasmawert der wiederkäuertypischen Vaccensäure hin [16].

Die aktuelle Datenlage ist zu schwach für konkrete Empfehlungen hinsichtlich eines gezielten Verzehr einzelner Lebensmittel, unterstützt aber weiterhin eine ausgewogene, abwechslungsreiche und bedarfsdeckende Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit, die u. a. Gemüse, Milch und Milchprodukte, einschließlich fermentierter Milchprodukte (wie Joghurt), Obst, Nüsse, Eier und Fisch enthält.

Eine diätetische Restriktion wird schon seit längerem nicht mehr empfohlen. Aktuelle Studien zu dieser Fragestellung gibt es nicht. Die EAACI-Leitlinie zur Prävention von Nahrungsmittelallergien empfiehlt keine Restriktion potenzieller Nahrungsmittelallergene während Schwangerschaft und Stillzeit, um eine Nahrungsmittelallergie bei Säuglingen und Kindern zu verhindern [17].

Stillen

Stillen hat viele Vorteile für Mutter und Kind, selbst wenn nur partiell gestillt wird. Mütter sollen umfassende Informationen und Unterstützung erhalten, um ihnen die Möglichkeit zu geben, ihr Kind zu stillen.

Auch wenn Muttermilch aufgrund der zahlreichen immunologisch aktiven Substanzen und günstigen Wirkung auf das kindliche Mikrobiom bestens dafür geeignet sein sollte, das Risiko für allergische Erkrankungen zu reduzieren, ist die Datenlage uneinheitlich [18]. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass sich Stillen aus ethischen Gründen nicht in randomisierten Studien untersuchen lässt, vorhandene Studien aufgrund ihres unterschiedlichen Designs und der unterschiedlichen angewendeten Stilldefinitionen schlecht vergleichbar sind und nicht immer die gleichen Endpunkt-Parameter untersucht wurden. So wird zum Beispiel in vielen Studien unter dem Begriff „ausschließliches Stillen“ häufig auch „überwiegendes Stillen“ subsummiert. Laut WHO-

Ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung während Schwangerschaft und Stillzeit

Definition ist „ausschließliches Stillen“ die alleinige Gabe von Muttermilch, während „predominant breastfeeding“ (überwiegendes Stillen) bedeutet, dass Muttermilch die Hauptnahrungsquelle darstellt, der Säugling aber zusätzlich Flüssigkeiten, Nahrungsergänzungsmittel und Medikamente erhalten darf.¹ Außerdem unterscheiden sich Mütter, die ausschließlich stillen, in vielen für die Entwicklung von Allergien wichtigen Parametern von Müttern, die Formula füttern: Alter, Rauchen während und nach der Schwangerschaft, sozioökonomischer Status, Bildungsgrad, Haltung von Haustieren, Beikosteinführung [19, 20]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Zusammensetzung von Muttermilch komplex ist und sich hinsichtlich vieler und bzgl. Allergieprävention möglicherweise relevanter Inhaltstoffe interindividuell sehr stark unterscheiden kann [18].

In den meisten aktuellen Studien zeigen sich keine Hinweise auf protektive Effekte [21, 22, 23, 24, 25, 26] – weder bei exklusivem noch bei jeglichem Stillen. Endpunkt-Parameter waren allergische Atemwegserkrankungen, vor allem Asthma, und teilweise auch atopische Dermatitis. Allerdings sollte der Effekt der umgekehrten Kausalität (reverse causation) beachtet werden: Möglicherweise werden Kinder mit hohem Risiko einer atopischen Dermatitis länger gestillt. In einer Studie war die Entstehung eines Ekzems schwach invers mit Stillen assoziiert, vor allem dann, wenn länger als 6 Monate gestillt bzw. 4 Monate ausschließlich gestillt wurde [27]. Auch die Follow-up-Ergebnisse der GINI-Interventionskohorte sprechen für eine protektive Wirkung des Stillens – allerdings nur bei Säuglingen mit erhöhtem Allergierisiko [28]. So fand sich nach Adjustierung für mögliche Einflussfaktoren eine signifikant verminderte kumulative Inzidenz eines Ekzems im Kindes- und Jugendalter bei Säuglingen, die über die ersten 4 Monate nur Muttermilch, im Vergleich zu solchen, die Kuhmilchformula erhalten hatten.

Einige Untersuchungen zeigen zudem Hinweise auf eine protektive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung von Asthma bzw. Wheezing bei ausschließlichem Stillen in den ersten 3 [27, 29] bzw. 6 [30] Monaten sowie bei längerem Stillen [31, 32, 33, 34].

Trotz der widersprüchlichen Datenlage wird die in Deutschland gültige Empfehlung, in den ersten 4 bis 6 Monaten ausschließlich

zu stillen, unterstützt. Auch nach Einführung der Beikost soll weitergestillt werden.

Ein temporäres Zufüttern von Formulanahrung in den ersten Lebenstagen ist in vielen Industriestaaten und auch in Deutschland immer noch weit verbreitet [35]. Entsprechend der EAACI Leitlinie zur Prävention von Nahrungsmittelallergien wird die Empfehlung übernommen, ein temporäres Zufüttern von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebenstagen zu vermeiden [17]. Die Empfehlung gründet sich auf eine Untersuchung, die gezeigt hat, dass die Gabe einer Aminosäureformula im Vergleich zur einer Kuhmilchformula mit einer deutlichen Risikosenkung für das Auftreten einer Kuhmilchsensibilisierung und -allergie in der frühen Kindheit assoziiert war [36]. Ältere Daten weisen darauf hin, dass auch die Gabe einer extensiv hydrolysierten Therapie-Formula mit einer vergleichbaren Risikominderung assoziiert war [37]. Ist eine vorübergehende Supplementierung mit einer Formula in den ersten Lebenstagen medizinisch notwendig, sollte dies mit einer extensiv hydrolysierten Therapie-Formulanahrung oder mit einer Aminosäureformula erfolgen. Ob partial hydrolysierte Formula ebenfalls präventiv wirksam sind, kann aus der aktuellen Datenlage nicht abgeleitet werden.

Muttermilchersatz und Kuhmilchersatz bei Risikokindern

Das aktuelle Follow-up der randomisiert kontrollierten GINI-Interventionsstudie bestätigt auch nach 15 Jahren einen anhaltenden risikoreduzierenden Effekt von spezifischen Hydrolysatnahrungen für die atopische Dermatitis [38]. Dagegen war in einer französischen Geburtskohorte mit 11.720 Kindern die Verwendung von partiell hydrolysiertes Säuglingsnahrung nicht mit einem geringeren Risiko für atopische Erkrankungen (Ekzem, respiratorische Symptome oder Nahrungsmittelallergie) assoziiert, sondern bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine atopische Erkrankung sogar mit einem erhöhten Risiko für Wheezing mit einem Jahr [39]. Allerdings wurde in die Risikoanalyse nur die Art der Ernährung während der ersten 2 Lebensmonate einbezogen. Ein ebenfalls errechnetes erhöhtes

¹www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/index.html

**Kontroverse
Daten zur HA-
Nahrung erfor-
dern eine pro-
duktspezifische
Bewertung**

Risiko für Ekzem mit einem Jahr verschwand nach Ausschluss von Säuglingen, bei denen Allergiesymptome mit 2 Monaten berichtet wurden. Auch ist zu berücksichtigen, dass Beobachtungsstudien keine vergleichbar verlässliche Grundlage für die Empfehlungen liefern können wie Ergebnisse aus kontrolliert randomisierten Studien [40].

Hinsichtlich der Empfehlung zu Gunsten hydrolysierter Säuglingsnahrung gilt Folgendes zu beachten:

- a. Die Evidenzlage bezüglich des präventiven Einsatzes ist produktspezifisch zu betrachten, eine Gesamtbeurteilung aufgrund verschiedener Faktoren ist kaum möglich (*Hierunter fallen zum Beispiel: die Wahl des Proteinhydrolysates per se (Proteinquelle, Hydrolyseprozesse, Peptidgrößen), die ausgeprägte Heterogenität im Studiendesign, einschließlich Studien-/ Interventions-Dauer, Studienpopulation, Gruppengrößen oder Endpunkten, aber auch der Einfluss der Industrie u. a.*). Folglich bestehen kontroverse nationale und internationale Diskussionen bezüglich der Effektivität von partiell oder extensiv hydrolysierten Säuglingsanfangsnahrungen zum Zwecke der Allergieprävention im Allgemeinen bzw. einer (*fokussierten*) Prävention von atopischer Dermatitis, einer Kuhmilchallergie, Asthma und oder Heuschnupfen bei Kleinkindern und älteren Kindern [41, 42, 43, 44].
- b. Die in den bisherigen Studien getesteten hydrolysierten Säuglingsanfangsnahrungen sind auf dem deutschen Markt nicht mehr oder nicht in der ursprünglichen Zusammensetzung erhältlich.
- c. Die aktuellen Anforderungen an die Hersteller durch die EFSA per Delegierter Verordnung (EU) 2021/572 der Kommission vom 20. Januar 2021 zur Änderung der Delegierten Verordnung (EU) 2016/127 gelten ab dem 22. Februar 2022 auch für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung auf Basis von Proteinhydrolysaten. Diese sehen einen Wirksamkeitsnachweis in Form klinischer Studien vor, um aufzuzeigen, „ob und in welchem Umfang eine bestimmte Nahrung das Risiko der Entwicklung kurz- und langfristiger klinischer Erscheinungen von Allergien bei gefährdeten Säuglingen, die nicht gestillt werden, verringert.“ ... „Darüber hi-

naus wird nach der Bewertung durch die Behörde (also die EFSA) auf der Grundlage von Studien, in denen die Funktion einer spezifischen aus Proteinhydrolysaten hergestellten Säuglingsanfangsnahrung bei der Verringerung des Risikos der Entwicklung von Allergien auf Milchproteine nachgewiesen wird, die Frage geprüft, wie Eltern und Betreuer über diese Eigenschaft des Erzeugnisses angemessen informiert werden können.“ (Delegierte Verordnung (EU) 2016/127 der Kommission für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern).

- d. Die EFSA hat in einer aktuellen Stellungnahme eine Säuglingsanfangsnahrung auf Basis des derzeit per Delegierter Verordnung (EU) 2016/127 zugelassenen hydrolysierten Molkenproteins mit Blick auf die Reduzierung des Risikos für atopische Dermatitis bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko bewertet und geschlussfolgert, dass sich auf Basis der vorgelegten Daten kein entsprechender risikoreduzierender Effekt ableiten lässt (EFSA, 2021) [45].

Angesichts der genannten Aspekte soll Säuglingen, die nicht oder nicht ausreichend gestillt werden können, eine Säuglingsanfangsnahrung gegeben werden. Für Kinder mit einem erhöhten Risiko für eine atopische Erkrankung sollte geprüft werden, ob bis zur Einführung von Beikost eine Säuglingsanfangsnahrung mit in Studien zur Allergieprävention nachgewiesener Wirksamkeit verfügbar ist.

Für Tiermilchen wie Ziegen-, Schafs- oder Stutenmilch, einschließlich Säuglingsnahrungen auf Ziegenmilchbasis, gibt es keine Belege für eine allergiepräventive Wirkung. Der Einsatz sojabasierter Säuglingsnahrungen ist zum Zweck der Allergieprävention nicht sinnvoll (Cochrane Review von Osborn 2006) [46]. Für Säuglingsnahrungen auf Sojabasis bestehen darüber hinaus gesundheitliche Bedenken (hoher Gehalt an sekundären Pflanzenstoffen mit schwach östrogenen Wirkung sowie an Phytaten mit möglichen Nachteilen für die Nährstoffzufuhr) [47, 48], die inzwischen allerdings auch kontrovers diskutiert werden [49]. Der Einsatz von Säuglingsnahrungen auf Sojabasis wird von der DGKJ nur bei besonderer Indi-

Beikosteinführung sollte ohne Restriktionen mit Beginn des 5. Lebensmonats erfolgen

kation (Galaktosämie oder weltanschauliche Gründe) empfohlen [50]. Die Empfehlung der DGKJ enthält keine Aussage zum Einsatz von calciumangereicherten Sojaprodukten (Sojadrink, -joghurt etc.) sowie zu Getreide- und anderen pflanzenbasierten Drinks im Rahmen der Beikost. Getreide- und andere pflanzenbasierte Drinks sind, auch bei Calciumanreicherung, aufgrund ihrer niedrigen Fett- und Proteinmenge sowie -qualität kritisch zu sehen und sollten nicht als Kuhmilchersatz eingesetzt werden [52].

Einführung von Beikost

In Deutschland wird empfohlen, mit der Fütterung von Beikost frühestens ab Beginn des fünften und spätestens ab Beginn des siebten Lebensmonats zu beginnen, je nach Bereitschaft des Säuglings.

Während es beim Update 2014 vor allem Hinweise darauf gab, dass die Einführung von Fisch protektiv auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen wirkt, fokussieren die neueren Publikationen stärker auf die Vielfalt der Ernährung: Die aktuelle Datenlage bestätigt frühere Hinweise (Update 2014) auf einen positiven Einfluss von Fischverzehr [6, 53, 54, 55], vor allem auf allergisches Asthma/Wheezing. Darüber hinaus konnten drei Kohortenstudien zeigen, dass eine vielfältige Beikost mit einem geringeren Auftreten von atopischer Dermatitis und/oder allergischen Atemwegserkrankungen assoziiert ist [56, 57, 58]. Dabei war die Entwicklung eines atopischen Ekzems bei Kindern, die Beikost im Alter von 4 oder 5 Monaten erhalten hatten, deutlich seltener als bei solchen, die ausschließlich gestillt worden waren – auch dann, wenn Kinder mit und ohne Allergierisiko getrennt betrachtet wurden [56]. Von Nwaru (2014) [57] wurden im Alter von 3 und 4 Monaten noch keine Assoziation von Lebensmittelvielfalt und atopischer Erkrankungen beobachtet. Dagegen war ab dem Alter von 6 Monaten eine geringere Vielfalt der Beikost mit einem erhöhten Risiko atopischer Erkrankungen assoziiert. Ebenso war eine frühere Einführung von Fisch (< 29 Wochen) im Vergleich zu einer späteren Einführung mit 43 Wochen und später mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Asthma assoziiert [53]. In einem aktuellen EAACI Positionspapier [1] empfehlen die Autoren, „Säuglingen mit jeglichem Risiko für

eine allergische Erkrankung, eine vielfältige Ernährung anzubieten, da es keine Evidenz für Schaden, aber einige Hinweise auf einen Nutzen für die Verhinderung bestimmter allergischer Erkrankungen gibt.“

Möglicherweise lassen sich frühere Hinweise aus dem Update 2014 auf eine protektive Wirkung durch eine mediterrane Ernährung, Omega-3-Fettsäuren und Milch mit neueren und künftigen Studienergebnissen zu Butyrat und zum Mikrobiom [59, 60] erklären. Die kurzkettige Fettsäure Butyrat wird von spezifischen Darmbakterien gebildet und moduliert die Aktivität von Immunzellen. So konnten Roduit 2019 [61] in einer Kohortenstudie zeigen, dass der Verzehr von Gemüse, Fisch und Joghurt im ersten Lebensjahr mit einer erhöhten Konzentration von Butyrat im Stuhl und invers mit allergischen Atemwegserkrankungen im Alter von 3 und 6 Jahren assoziiert war [61]. Zwei andere Kohortenstudien konnten jedoch keine positive Assoziation zwischen dem Verzehr von Gemüse und Obst und der Entwicklung von Asthma beobachten [53, 55]. Der Verzehr von Milchprodukten war dagegen in einer der beiden Kohorten [55] invers mit dem Risiko für Asthma assoziiert.

Hinweise auf einen schützenden Effekt von Joghurt im ersten Lebensjahr auf die Entwicklung einer atopischen Dermatitis finden sich sowohl in einer Beobachtungsstudie [62] als auch in einer Auswertung zum Joghurtverzehr von Säuglingen in der Beikostzeit, der im Nachgang zu einer randomisiert-kontrollierten Gabe von Probiotika an Schwangere bis in die Stillzeit ermittelt wurde [63, 64]. In der Untersuchung von Crane und Du Toit [63, 64] war die inverse Assoziation zwischen der Gabe von Joghurt und dem Risiko für die Entwicklung einer atopischen Dermatitis deutlich ausgeprägter, wenn dieser bereits im ersten Lebenshalbjahr eingeführt und regelmäßig gegeben wurde.

Für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Sie soll deshalb nicht erfolgen.

Mit Bezugnahme auf die EAACI-Leitlinie zur Prävention von Nahrungsmittelallergien, die auf einer systematischen Literatursuche basiert [43], wird die Empfehlung zur Einführung von Hühnerei in ausreichend erhitzter Form (zum Beispiel hartgekochtes Hühnerei)

In Deutschland wird die frühe Einführung von Erdnussprodukten nicht generell empfohlen

übernommen [17]. Beide zugrundeliegenden Studien verwendeten hartgekochtes Ei, es wird aber davon ausgegangen, dass gebackenes Hühnerei einen ähnlichen Effekt hat. Dazu zählen u. a. ausreichend durchgebackene eihaltige Backwaren (wie Hartkekse, Brot- und Brötchenspezialitäten sowie Muffins und Kuchen). Nach erfolgreicher Einführung sollte Hühnerei in ausreichend erhitzter Form regelmäßig gegeben werden. Da die Einführung von nicht oder nicht ausreichend erhitztem Ei nicht mit einem Nutzen, aber mit Risiken hinsichtlich schwerer allergischer Reaktionen verbunden war, wird die Gabe von rohem (nicht durcherhitztem) Hühnerei zur Prävention der Hühnereiallergie nicht empfohlen. Dies schließt auch Rührei, weichgekochtes Ei sowie Schaumküsse und Makronen ein.

Die Empfehlung zur gezielten Einführung von Erdnussprodukten für Länder mit hoher Erdnussallergie-Prävalenz wird dagegen nicht übernommen, da Deutschland nicht als solches einzuordnen ist. Lediglich in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum und Vorliegen einer atopischen Dermatitis beim Säugling kann eine gezielte Einführung von Erdnussprodukten in altersgerechter Form (wegen der Aspirationsgefahr nicht „ganze Erdnüsse“ oder in Stücken), gefolgt von einer regelmäßigen Gabe erwogen werden, da bei diesen Säuglingen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie besteht. Da es bisher nur Daten zur präventiven Einführung von Erdnuss bei Säuglingen mit leichter oder fehlender Sensibilisierung im Hautpricktest gegenüber Erdnuss gibt [64], soll bei Säuglingen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis vor häuslicher gezielter Einführung von Erdnuss eine Erdnussallergie ausgeschlossen werden.

Übergewicht und Adipositas

Die Empfehlung, dass Übergewicht (Body Mass Index BMI-Perzentile > 90 – 97) und Adipositas (BMI-Perzentile > 97) auch aus Gründen der Allergieprävention vermieden werden soll, wird durch aktuelle Studien weiter gestützt. Prospektive Kohortenstudien zeigen, dass Übergewicht und Adipositas oder ein BMI ≥ 30 kg/m² vor bzw. zu Beginn der Schwangerschaft positiv mit Wheezing [65, 66, 67, 68, 69, 70] und/oder Asthma [69, 71, 72, 73] des Kindes assoziiert sind.

Dies wird durch eine gepoolte Analyse von 14 Kohortenstudien mit 85.509 Kindern [74] sowie eine aktuelle Meta-Analyse [75], die 22 Beobachtungsstudien mit 145.574 Mutter-Kind-Paaren einschließt, bestätigt.

Als Mediatoren oder Einflussfaktoren für diese Assoziationen werden u. a. genetische Faktoren und inflammatorische Prozesse bzw. der konsekutiv dann auch häufig bei den Kindern erhöhte BMI diskutiert [69, 70, 76]. Eine schnelle Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren ist zum Beispiel mit einem erhöhten Wheezing- oder Asthmarisiko in der späteren Kindheit assoziiert [73, 77, 78, 79]. Kohorten- und Fall-Kontrollstudien [80, 81, 82, 83, 84] bestätigen den in Querschnittstudien [85, 86, 87, 88, 89, 90] beobachteten Zusammenhang zwischen Übergewicht und Adipositas und dem Auftreten von Wheezing oder Asthma bei Kindern.

Während die positiven Assoziationen zwischen BMI und Asthma in zwei Querschnittstudien [85, 90] und einer Kohortenstudie [81] nur für Mädchen zu sehen waren, zeigt eine Meta-Analyse im Gegensatz dazu, dass übergewichtige Jungen ein höheres Asthma-Risiko aufwiesen [91].

In einigen Querschnittstudien zeigen sich auch positive Assoziationen von BMI mit Ekzem [89, 92] und allergischer Rhinitis [92, 93] im Kindes- und Jugendalter. Für Assoziationen von einem hohen BMI bei Frauen vor/zu Beginn der Schwangerschaft und einem vermehrten Auftreten von anderen atopischen Erscheinungsformen, wie Rhinitis und atopisches Ekzem, gibt es aus prospektiven Geburtskohorten keine Evidenz [71, 72].

Eine normale Gewichtsentwicklung im Kindes- und Jugendalter zu fördern, ist nicht nur im Hinblick auf die Allergieprävention, sondern allgemein für die Gesundheit des Kindes von großer Bedeutung. Mütterliches Übergewicht und Adipositas zu Beginn der Schwangerschaft ist u. a. auch mit Geburtskomplikationen, Schwangerschaftsdiabetes, späterem Übergewicht des Kindes assoziiert [94]. Aus all diesen Gründen sollen Frauen im gebärfähigen Alter Übergewicht vermeiden oder sich vor der Schwangerschaft bestmöglich dem Normalgewicht annähern.

Eine normale Gewichtsentwicklung ist für die Allergieprävention, aber auch für die allgemeine Gesundheit von herausragender Bedeutung

Präbiotika und Probiotika

Daten aus z. T. großen, randomisierten, doppel-blinden Interventionsstudien zeigen übereinstimmend keine präventiven Effekte von Prä- und Probiotika für die Endpunkte Allergische Rhinitis (AR) und Asthma bronchiale. Die überwiegende Mehrzahl aktueller Interventionsstudien zeigen auch für das Atopische Ekzem keinen präventiven Effekt nach Gabe von Prä- und/oder Probiotika. Allergiepräventive Effekte auf das Atopische Ekzem sind in einzelnen Interventionsstudien und in Kohortenstudien beschrieben. Dabei waren die allergiepräventiven Effekte in einigen dieser Arbeiten nicht über die Zeit stabil. Allergiepräventive Effekte, die in einzelnen Interventionsstudien beschrieben wurden, sind in den wenigen Arbeiten mit gleichem Präparat und Studiendesign nicht reproduzierbar gewesen. In einer Interventionsstudie, die einen allergiepräventiven Effekt für das atopische Ekzem beschreiben, fanden sich als unerwünschte Nebenwirkung eine signifikant höhere Rate an Allergischer Rhinitis. Publierte Studien mit Prä- und/oder Probiotika zeichnen sich weiterhin durch eine große Heterogenität der Intervention (Präparat, Dosis, Dauer und Zeitpunkt der Gabe), der untersuchten Population und dem Zeitpunkt der Erhebung einzelner Endpunkte aus.

In dem Zeitraum seit 2014 wurden insgesamt drei Interventionsstudien mit Präbiotika identifiziert, die alle mit einer postnatalen Supplementation durchgeführt wurden. Boyle untersuchten in einem multizentrischen Design in einer großen Studiengruppe den Einsatz einer mit Präbiotika (GOS & FOS & pAOS) angereicherten partiell hydrolysierten Molke-Formula [95]. Die Intervention zeigte im Vergleich zu Kuhmilchformula keinen Effekt auf die Prävalenz des atopischen Ekzems im Alter von 12 und 18 Monaten. Auch Ranucci et al. fanden in einer Interventionsstudie mit 400 randomisierten Säuglingen keinen Effekt einer präbiotischen Formula (GOS/PDX) im Vergleich zu einer Standardformula nach 36 und 48 Wochen im Hinblick auf die Ekzemhäufigkeit [96]. In Übereinstimmung mit diesen Daten fanden auch Sierra et al. bei einer Studie in Spanien mit n = 365 Säuglingen keinen Effekt einer Säuglingsnahrung mit Präbiotika (GOS)-Zusatz auf die Ekzemprävention [97]. Die Intervention begann im zweiten Lebensmonat,

die Kinder wurden im Alter von 12 Monaten nachuntersucht. Endpunkt war hier der kombinierte Endpunkt atopisches Ekzem & Wheeze & Nahrungsmittelallergie. Dieser Endpunkt war (nicht signifikant) häufiger in der Interventionsgruppe (OR 1,56; 95% CI 0,89 – 0,73). Eine weitere Arbeit [98] konnte zeigen, dass die in der Interventionsstudie von Boyle (2016) eingesetzte partiell hydrolysierte Formula mit Zusatz von Präbiotika (GOS & FOS & pAOS) das Darmmikrobiom in der Weise modulierte, dass es dem Darmmikrobiom von gestillten Säuglingen ähnlicher war.

In dem Zeitraum seit 2014 wurden insgesamt vier Interventionsstudien mit Probiotika identifiziert, die alle mit einer Supplementation bei der Schwangeren und/oder Mutter durchgeführt wurden. In drei der vier Arbeiten wurde über klinische Endpunkte berichtet. In einer Follow-up Studie der PROPACT-Studie von Dotterud [99, 100], zeigten sich im Alter von 6 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern der ehemaligen Placebo- (n = 82) und Probiotikagruppe (n = 81) in der Prävalenz von Asthma, AR und AD nach Gabe von *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis*, *L. acidophilus* ab der 36. Schwangerschaftswoche bis zum 3. Monat nach Geburt (der dann stillenden Mutter). Bei der unadjustierten logistischen Regression zeigte sich ein Schutzeffekt für die AD (OR 0,48, 95% CI 0,25 – 0,92). Die Anzahl der Mütter, die supplementiert werden müssen, um ein Kind mit AD zu verhindern (number needed to treat) betrug n = 6. Allerdings ist diese Analyse ohne Anpassung von möglichen Störgrößen durchgeführt worden. In einer anderen Arbeit von Rø [101] wurde eine Subgruppe der PROPACT-Studie einbezogen (n = 72 (Placebo) bzw. n = 68 Verum), um zu untersuchen, ob die Probiotika-Supplementierung einen Effekt auf die T-Zellen hat und der bei Dotterud [99] beobachtete protektive Effekt auf die AD-Prävalenz ggf. dadurch erklärt werden kann. Primäres Ziel dieser Subanalyse waren mögliche In-vitro-Effekte auf die T-Zellpopulation. Es zeigte sich, dass die perinatale mütterliche Supplementation mit dem Probiotika-Kombinationspräparat (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis*, *L. acidophilus*) im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Th22-Zellpopulation führte. Dieser Effekt wurde auch bei Kindern beobachtet, die im Follow-up-Zeitraum von

Für den Einsatz von Prä- und Probiotika zur Allergieprävention gibt es keine hinreichenden Belege

2 Jahren keine AD entwickelten. In der Gruppe mit AD war der Anteil der Th22-Zellpopulation erhöht. Die Autoren schlussfolgern, dass immunologische Effekte von Probiotika teilweise über die Reduktion von Th22-Zellen vermittelt sein könnten.

In einer Kohortenstudie aus Norwegen zeigte sich eine sehr schwache inverse Assoziation zwischen dem Verzehr probiotischer Milch und Milchprodukte (mit Milchsäure- und Bifidusbakterien) während der Schwangerschaft und dem Risiko für Ekzeme bei den Kindern im Alter von 6 Monaten (OR 0,94; 95% CI 0,89 – 0,99); nach 18 Monaten war diese Assoziation nicht mehr beobachtbar (OR 1,0; 95% CI 0,95 – 1,05) [102].

Auch zahlreiche Interventionsstudien, die den Einsatz einer Probiotika-Supplementation während der Schwangerschaft bei der Mutter und nach der Geburt beim Kind untersucht haben, bzw. Arbeiten, die eine ausschließliche Supplementation beim Kind als Intervention gewählt haben, zeigen mehrheitlich keinen Schutzeffekt auf das Atopische Ekzem [103, 104, 105, 106, 107].

In einer großen Studiengruppe aus Finnland mit 1.223 randomisierten Schwangeren wurde nach einer Supplementation von einer Prä- und Probiotika-Mischung (LGG, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS und GOS) bei den Kindern der Interventionsgruppe im Alter von 2 Jahren signifikant seltener ein atopisches Ekzem beobachtet als in der Placebogruppe [108]. Die Supplementierung begann hier bei den Schwangeren 4 – 6 Wochen vor der Entbindung und wurde bei den Säuglingen für die ersten 6 Monate fortgesetzt. Im Alter von 5 Jahren war dieser Unterschied nur in der post-hoc definierten Gruppe an Kindern stabil, die per Kaiserschnitt entbunden worden waren [109]. Bei einer Nachuntersuchung dieser Population im Alter von 10 Jahren, an der immerhin noch knapp 80% der ursprünglichen Studienpopulation teilnahmen, hatten Kinder aus der Probiotika-Gruppe signifikant häufiger eine allergische Rhinokonjunktivitis als die Placebogruppe (36,5 vs. 29,0%, OR: 1,43; 95% CI: 1,06 – 1,94; $p = 0,03$). Dieser Unterschied wurde bei vaginal-entbundenen Kindern gesehen (38,6% vs. 25,8%, OR: 1,80; 95% CI: 1,29 – 2,51; $p < 0,01$), aber nicht bei Kindern nach Sectio-Entbindung [110]. In einer Arbeit von Hrdý werden immunologische Effekte nach

Probiotika-Supplementation (*Escherichia coli* O83:K24:H31) bei Neugeborenen beschrieben und als mögliche Erklärung für die beobachteten präventiven Effekte auf allergische Erkrankungen (Rhinokonjunktivitis, Asthma, atopisches Ekzem) diskutiert [111].

In einer Interventionsstudie von Wickens und Mitarbeitern aus Neuseeland erfolgte eine Supplementation von *Lactobacillus rhamnosus* HN001 im Vergleich zu *Bifidobacterium animalis subsp lactis* HN019 bei Schwangeren ab 35. SWS und über weitere 6 Monate der Stillzeit sowie in den ersten 2 Lebensjahren der Kinder. Dabei wurde ein spezifischer Effekt von HN001 auf die kumulative Prävalenz des Atopischen Ekzems (HR = 0,56, 95% CI 0,39 – 0,80) und die allergische Sensibilisierung im Haut-Prick-Test (HR = 0,69, 95% CI 0,48 – 0,99) im Alter von 6 Jahren beobachtet [112]. Die Punkt-Prävalenz zeigte zu diesem Zeitpunkt allerdings keinen signifikanten Unterschied für das Atopische Ekzem (RR = 0,66, 95% CI 0,44 – 1,00) und die allergische Sensibilisierung (RR = 0,72, 95% CI 0,53 – 1,00). Für das zweite in dieser Studie untersuchten Probiotikum, *Bifidobacterium animalis subsp lactis* HN019, konnten keine signifikanten Effekte gezeigt werden (Wickens 2013). Wickens et al. [113] beobachteten selbst im Alter von 11 Jahren noch einen protektiven Effekt von HN001 auf die kumulative Ekzem-Prävalenz. Allerdings zeigte sich bei einer Beschränkung der Supplementierung auf die Mütter (ab 14. – 16. Schwangerschaftswoche und 6 Monate postpartum) keinerlei präventiver Effekt auf Ekzem, Wheezing oder atopische Sensibilisierung bei Kindern im Alter von 12 Monaten [114].

Die erste Interventionsstudie, die einen signifikanten Schutzeffekt von Probiotika auf das Atopische Ekzem zeigen konnte, wurde 2001 in Finnland publiziert [115]. Dabei wurde eine Population mit erhöhtem Allergierisiko rekrutiert, d. h. Frauen, die entweder selbst oder deren Partner von einer atopischen Erkrankung betroffen waren. Die Frauen wurden in der Schwangerschaft und die Kinder in den ersten 6 Monaten mit *Lactobacillus GG* oder Placebo supplementiert. Nach 2 Jahren zeigte sich eine signifikant reduzierte Prävalenz für das Atopische Ekzem in der Probiotikagruppe (RR 0,51 [95% CI 0,32 – 0,84]). In einer vom Design her identischen Studie, die das identische Probiotikum in einer deutschen Hochrisiko-

In Metaanalysen war der Einsatz von Probiotika mit einer höheren Rate an allergischer Rhinitis verbunden

Population untersucht hat, konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden (RR 0,96 [95% CI 0,38 – 2,33]) [116]. Mittlerweile ist eine dritte Interventionsstudie mit vergleichbarem Design publiziert worden, auch hier konnten die initialen Daten aus Finnland nicht reproduziert werden (RR 0,95 [95% CI 0,59 – 1,53]) [107]. Allerdings wurden hier nur die Säuglinge mit Probiotika supplementiert und nicht bereits die Mütter während der Schwangerschaft.

Die Diskussion um die Wirksamkeit von Prä- und Probiotika wird zunehmend begleitet von einer Kontroverse um die Sicherheit und Verträglichkeit einzelner Präparate. Dabei wird u. a. darauf hingewiesen, dass es sich bei den untersuchten Populationen wie zum Beispiel Neugeborenen um eine besonders vulnerable Gruppe handelt, bei denen Probiotikagaben zu Infektionen und Septitiden führen können. Darüber hinaus wird auf das Risiko einer plasmidübertragenen Antibiotika-Resistenz hingewiesen [117, 118]. Mit Hinblick auf die begrenzte Wirksamkeit der untersuchten Präparate müssen in die Bewertung von Prä- und Probiotika im Hinblick auf Allergieprävention daher auch Aspekte zur Sicherheit mit einfließen.

Supplementierung von Vitamin D

Die präventive Gabe von Vitamin D in Populationsgruppen wie Stillenden, Kleinkindern und älteren Kindern ergab keinen Hinweis auf einen positiven Effekt auf die Entstehung allergischer Erkrankungen beim Kind.

Auch Interventionsstudien mit Frauen in der Schwangerschaft weisen nicht auf eine präventive Wirkung von Vitamin-D-Supplementen auf die Prävalenz des atopischen Ekzems, der allergischen Rhinitis oder von Nahrungsmittelallergien bei deren Kindern hin (Metanalyse Yepes-Nunes 2018).

Die Problematik aller Studien ist die Heterogenität der untersuchten Populationen, Probandenzahlen, Zeitfenster der Untersuchungen sowie der geographischen Lage (Einfluss UV-Exposition). Ein weiterer wesentlicher Punkt, der die Interpretation der Daten erschwert, ist der unterschiedliche Ausgangs-Vitamin D-Status (gemessen als Serum-25-OH-D-Werte) der Probanden. Auffallend sind zwei Beobachtungen: (1) 25-OH-D-Werte unter 25 – 30 oder unter

50 nmol/L zu Beginn einer Studie waren zum Teil mit einem erhöhten Risiko für allergische Erkrankungen und (2) Serum 25-OH-D-Werte > 75 nmol/L (30 ng/ml) mit einem geringeren Risiko assoziiert. Zur endgültigen Klärung der Frage der Primärprävention sind Studien erforderlich, die sowohl eine Vitamin-D-Supplementierung in der Schwangerschaft als auch in der postnatalen Phase ohne Unterbrechung berücksichtigen. Empfehlungen können zum jetzigen Zeitpunkt nicht verabschiedet werden. Die Evidenz bezüglich der Vitamin-D-Supplementeinnahme in der Schwangerschaft und der Entwicklung von allergischen Erkrankungen in der Kindheit ist widersprüchlich. So deutet eine zusammenfassende Analyse von zwei placebokontrollierten Interventionsstudien darauf hin, dass die Gabe von 4.000 bzw. 2.400 IE Vitamin D pro Tag in der Schwangerschaft nur dann mit einem geringeren Risiko für Asthma/Wheezing bei Kindern im Alter von 3 Jahren verbunden war, wenn die Schwangeren zu Beginn der Interventionen Vitamin D-Spiegel ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l) aufwiesen [119].

In einer Interventionsstudie von Chawes [121] wurden 623 Schwangere neben der üblichen Supplementierung mit 400 IE/Tag placebokontrolliert weitere 2.400 IE/Tag beginnend von der 24. SSW bis eine Woche postpartal supplementiert. In den ersten 3 Jahren wurde bei 16% der Kinder von denjenigen Müttern, die die zusätzliche Vitamin-D-Supplementierung erhielten, ein Giemen beobachtet; dieses trat bei 20% der Kinder auf, deren Mütter mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Eine weitere randomisiert, placebokontrollierte Studie aus den USA untersuchte 876 schwangere Frauen, die neben den 400 IE Vitamin D als Standarddosis mit 4.000 IE Vitamin D/Tag nach der 10. – 18. Gestationswoche bis zur Geburt supplementiert wurden. Von den Kindern der Mütter mit zusätzlicher Supplementierung entwickelten bis zum 3. Lebensjahr 24,3% Asthma im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 30,4%. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant [120]. In beiden Studien traten keine unerwünschten Wirkungen auf.

Auch in Follow-ups zu den Interventionen von Chawes [121] und Litonjua [120] konnte kein Effekt von hoch dosierten Vitamin D-Supplementen während der Schwangerschaft auf die Endpunkte Asthma und

Vitamin D zeigt keine allergiepräventiven Effekte

Wheeze bei Kindern im Alter von 6 Jahren gezeigt werden [122, 123].

In einer Auswertung von Langzeitbeobachtungen einer Geburtskohorte zeigte sich, dass mütterliche Vitamin-D-Serumkonzentrationen < 50 nmol/l zwischen der 16. und 20. Gestationswoche mit einem erhöhten Risiko für Wheezing und Asthma (letzteres nur bei Jungen) im Alter von 6 Jahren verbunden war. Die Autoren leiten daraus ab, dass die Vitamin D-Versorgung in der Schwangerschaft wichtig für die fetalen Lungenentwicklung ist [124]. In anderen Geburtskohorten wurde beobachtet, dass Vitamin-D-Aufnahmen weit unterhalb der D-ACH-Referenzwerte in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Asthma und AR in der Kindheit assoziiert waren [124, 125]. Eine andere Kohortenstudie, in der die Aufnahme von Vitamin D über Nahrung und Supplemente in der 25. Schwangerschaftswoche ermittelt wurde, zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Aufnahme und Asthma oder allergischer Rhinitis im Alter von 18 Monaten oder 7 Jahren [126].

Die Studienlage zu Wirkungen von Vitamin-D-Supplementen bei Kindern ist insgesamt ebenfalls widersprüchlich: So ergab eine Fall-Kontroll-Studie im Rahmen einer finnische Geburtskohortenstudie, dass Kinder, die in den ersten 4 Lebensjahren eine höhere Vitamin-D-Aufnahme aus (angereicherten) Lebensmitteln und Supplementen hatten, im Alter von 5 Jahren ein erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale aufwiesen [127]. Die Unterschiede in den Vitamin D-Aufnahmen zwischen Fällen und Kontrollen waren in dieser Studie jedoch sehr gering, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind. Zudem hatten Kinder aus der Kontrollgruppe ein höheres Gestationsalter, waren länger gestillt worden und hatten seltener Eltern, die von Allergien betroffen waren.

Eine aktuelle, placebokontrollierte Studie bei Kindern mit Asthma konnte zeigen, dass die Supplementation von 4.000 IE Vitamin D pro Tag nicht die Zeit bis zur nächsten Exazerbation beeinflusste [128].

Supplementierung von anderen Vitaminen

Ausgenommen Arbeiten zur Vitamin-D-Supplementierung liegen nur wenige Studien vor, in denen die Wirkungen der Einnahme von Vitamin-Supplementen (Vitamin A, E, C und Folsäure) in der Schwangerschaft oder in der Säuglingszeit auf das Risiko einer atopischen Erkrankung untersucht wurde. Die verfügbaren Studiendaten liefern keine hinreichenden Belege dafür, dass eine Supplementierung von diesen Vitaminen mit der Entstehung von atopischen Erkrankungen assoziiert ist: Zwei ältere systematische Reviews mit Meta-Analysen [129, 130] waren zu widersprüchlichen Ergebnissen über mögliche Assoziationen zwischen Aufnahmen von Vitamin C, Vitamin A, Beta-Carotin und Vitamin E bzw. entsprechenden Serumkonzentrationen und dem Auftreten von Asthma oder Wheezing gekommen. In einer aktuelleren Querschnittstudie [131] wurde bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren beobachtet, dass höhere Vitamin-C- und -E-Aufnahmen (aus Nahrung und Supplementen) mit einer geringeren Asthma-Prävalenz verbunden waren. Dagegen wurde in einer prospektiven Kohortenstudie [132] festgestellt, dass die Aufnahme der Vitamine A und E aus Supplementen (nicht jedoch aus der Nahrung) in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Wheezing beim Kind im Alter von 18 Monaten verbunden war. Auch eine höhere Vitamin-K-Aufnahme aus Nahrung und Supplementen in der Schwangerschaft war positiv mit der Prävalenz von Asthma im Alter von 7 Jahren assoziiert. Die Daten lassen jedoch keine zuverlässigen Schlussfolgerungen zu.

Angesichts der vor und in der Schwangerschaft empfohlenen Supplementierung von Folsäure zur Reduktion des Risikos von Neuralrohrdefekten wurde in mehreren prospektiven Kohortenstudien [133, 134, 135] untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Folsäuresupplementierung bzw. Aufnahme von Folatäquivalenten (FÄ) oder dem Folatstatus der werdenden Mutter und Wheezing, Asthma oder atopischer Dermatitis beim Kind gibt. Die vorliegenden Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die FÄ-Aufnahme oder der Folatstatus in der Schwangerschaft nicht mit der Entstehung von Asthma, Wheezing oder Dermatitis beim

Die Supplementierung von Folsäure bei Schwangeren ist wichtig – auch wenn es hier keine Effekte auf die Allergieprävention gibt

Kind bis zum Alter von 3 Jahren assoziiert sind. Zu diesem Schluss kam auch ein früherer systematischer Review [136]. Zwei spätere Studien [137, 138] deuteten zwar darauf hin, dass die Folsäuresupplementierung in Abhängigkeit vom Beginn (3. Trimenon versus 1. Trimenon oder früher) und der Dauer der Einnahme das Risiko für die Entstehung von kindlichem Asthma erhöhen könnte. Die Daten sind aber mit Vorsicht zu interpretieren und werden durch zwei aktuelle Interventionsstudien [139, 140] nicht bestätigt. Ferner gibt es Hinweise darauf, dass der Einfluss der Folsäuresupplementierung auf die Lungenfunktion des Kindes in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Genpolymorphismus der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR C677T-Polymorphismus) bei der Schwangerschaft modifiziert werden könnte [133].

Es gibt keine für Deutschland relevanten Studien, in denen die Wirkungen von Vitaminsupplementen bei Säuglingen oder Kindern auf das Atopie-Risiko im späteren Leben untersucht wurde. Interventionsstudien [141, 142], die mit Säuglingen in Guinea-Bissau (Westafrika) durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass die Supplementierung von hohen Dosen (25.000 bzw. 50.000 I.E. entspr. 7,5 bzw. 15 mg) Vitamin A in den ersten Tagen nach der Geburt mit einem erhöhten Risiko für atopische Erkrankungen im Alter zwischen 3 und 9 Jahren, insbesondere bei Mädchen, verbunden sein könnte. In einer weiteren Interventionsstudie hatte eine Vitamin-A-Supplementierung von 100.000 IE (= 30 mg) nach dem sechsten Lebensmonat keinen Einfluss auf das kindliche Risiko für atopischen Erkrankungen [143]. Da gesunde Säuglinge in Deutschland üblicherweise keine Gaben von Vitamin A (in derart hohen Dosierungen) erhalten und sich auch die sonstigen Bedingungen hierzulande von denen in Guinea-Bissau unterscheiden, ist die Relevanz dieser Studien für die Ableitung einer Leitlinienempfehlung für Europa fraglich. Ungeachtet dessen sind weitere Studien notwendig, um das Risiko der Vitamin-A-Supplementierung in der Säuglingszeit für die Entstehung von atopischen Erkrankungen beim Kind besser einschätzen zu können.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorliegenden Studiendaten keine verlässlichen Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Aufnahmen der Vitamine A, C, E und K (aus Nahrung und/oder

Supplementen) in der Schwangerschaft und dem Asthma-Risiko des Kindes treffen. Eine Supplementierung dieser Vitamine soll aus Gründen der Allergieprävention nicht erfolgen. Nach den vorliegenden Studien ist die perikonzeptionelle Supplementierung von Folsäure nicht mit einem erhöhten Risiko für atopische Erkrankungen beim Kind assoziiert, sofern sie entsprechend den Empfehlungen – 4 Wochen vor einer Schwangerschaft und im ersten Trimenon – durchgeführt wird.

Supplementierung von Omega-3 Fettsäuren (EPA, DHA)

Aufgrund der großen Heterogenität bisher publizierter Studien kann keine abschließende Empfehlung zur Supplementierung von langkettigen, mehrfach ungesättigten Ω -3 Fettsäuren (Ω -3 LCPUFAs) für Schwangere, Stillende und Säuglinge zur Allergieprävention gegeben werden. Insgesamt unterscheiden sich die Studien deutlich hinsichtlich Intervention (Dosierung, Gehalt an Eicosapentaensäure (EPA)/Docosahexaensäure (DHA), Behandlungszeitraum), untersuchter Studienpopulation und Studienlaufzeit. Während einige Interventionsstudien, insbesondere solche mit niedrigdosierter Supplementierung (i. d. R. < 1 g Ω -3 LCPUFAs), keine Effekte zeigen, zeigen andere Interventionsstudien, die höhere Dosierungen (i. d. R. \geq 2,4 g Ω -3 LCPUFAs) nutzen, einen protektiven Effekt einer Supplementierung von Ω -3 LCPUFAs in der Schwangerschaft bzw. Schwangerschaft und Stillzeit auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen des Kindes, insbesondere bzgl. Asthma und Wheezing. Ein aktuelles Positionspaper der EAACI zu einem möglichen Einfluss der Aufnahme von Fettsäuren auf das Risiko für allergische Erkrankungen weist darauf hin, dass eine Verbesserung der Ω -3 LCPUFAs-Versorgungslage für den allergiepräventiven Effekt einer Supplementierung ausschlaggebend zu sein scheint, wobei aber nicht nur die Dosis, sondern auch die Bioverfügbarkeit und die Inkorporation der Ω -3 LCPUFAs in die Zellen zu berücksichtigen ist, die bei Supplementierung individuell sehr unterschiedlich sein kann [144]. Dies erschwert neben der Heterogenität der Studien eine abschließende Bewertung sowie gepoolte Analysen.

Zu allergiepräventiven Effekten von Vitaminpräparaten lassen sich keine verlässlichen Aussagen machen

Diese Aspekte wurden auch von zwei aktuell publizierten systematischen Reviews und Meta-Analysen diskutiert, die durch eine Supplementierung von Ω -3 LCPUFAs in der Schwangerschaft keine signifikante Risikoreduktion allergischer Erkrankungen (atopisches Ekzem, Asthma, allergische Rhinitis) im Kindesalter [1, 145, 146], jedoch einen positiven Trend hinsichtlich eines protektiven Effekts auf die Entwicklung von Asthma/Wheezing zeigen konnten [1, 145]. Insgesamt wurde nur in wenigen Studien die Ω -3 LCPUFAs-Versorgungslage der Mutter oder des Kindes vor Beginn der Intervention bzw. im Verlauf gemessen. Jedoch zeigen diese Studien einheitlich, dass ein niedriger Versorgungsgrad mit einem erhöhten Risiko für allergische Erkrankungen beim Kind assoziiert ist. Dieses Risiko konnte gesenkt werden, wenn durch eine Supplementierung von Ω -3 LCPUFAs der Versorgungsgrad verbessert werden konnte. Dies weist auf eine mögliche individualisierte oder zielgruppengerichtete Empfehlung für eine Supplementierung von Ω -3 LCPUFAs bei schlechter Versorgungslage mit DHA und EPA in der Schwangerschaft, Stillzeit oder im Säuglingsalter hin. Um konkrete Empfehlungen abschließend formulieren zu können, sind jedoch noch weitere Studien nötig, die beispielweise gezielt Frauen mit schlechter Versorgungslage einschließen und solche, die sowohl vor Beginn der Intervention als auch im Verlauf den Ω -3 LCPUFA-Status bei Mutter und Kind erfassen.

Auch einige aktuelle Beobachtungsstudien, teilweise mit langer Nachverfolgung, liefern Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer besseren Versorgung mit Ω -3 LCPUFAs von Mutter und Kind und einem selteneren Auftreten allergischer Erkrankungen: So beobachteten Maslova et al. in einer Querschnittstudie einen inversen Zusammenhang zwischen Ω -3- und Ω -6-LCPUFAs im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und Asthma im mittleren Kindesalter sowie zwischen Ω -3- und Ω -6-LCPUFAs im Nabelschnurblut und Wheezing im frühen Kindesalter [147]. In einer Kohortenstudie aus Deutschland zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Ω -3- und Ω -6-LCPUFA-Konzentrationen oder dem Verhältnis von Ω -6- zu Ω -3-LCPUFAs im Nabelschnurblut und der Häufigkeit von Ekzem, Asthma, Heuschnupfen, allergischer Rhinitis oder einer Sensibilisierung gegenüber Inha-

lationsallergenen bei Kindern. Es wurde aber beobachtet, dass Kinder, die im Alter von 2 Jahren ein Ekzem entwickelt hatten, signifikant geringere Ω -3-LCPUFA-Konzentrationen und höhere Ω -6/ Ω -3-Ratios aufwiesen. Außerdem wurden bei Kindern mit Asthma im Alter von 6 Jahren signifikant niedrigere Ω -3 LCPUFA-Konzentrationen gemessen (Standl 2014) [148]. Auch waren in einer schwedischen Kohorte höhere Plasmakonzentrationen von Ω -3-LCPUFAs bei Kindern im Alter von 8 Jahren invers mit der Prävalenz von Asthma und allergischer Rhinitis im Alter von 8 Jahren sowie mit einem reduzierten Risiko für die Entstehung von Asthma zwischen 8 und 16 Jahren assoziiert [149].

Seit 2014 liegen Daten aus sechs Interventionsstudien mit Schwangeren und Stillenden und einer Interventionsstudie mit Säuglingen vor, die die Auswirkungen einer Supplementierung von Ω -3 LCPUFAs in der Schwangerschaft bzw. Schwangerschaft und Stillzeit auf das Risiko für atopische Erkrankungen untersuchten: In einer großen dänischen Studie wurden Schwangere in eine Fischöl- (2,4 g Ω -3 LCPUFAs/Tag; 55% EPA, 37% DHA) oder Placebogruppe (Olivenöl) randomisiert und ab der 24. Schwangerschaftswoche bis eine Woche nach Entbindung entsprechend supplementiert. Bei Kindern der Fischölgruppe zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko für persistierendes Wheezing oder Asthma im Alter von 3 – 5 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 695). Eine Subanalyse zeigte, dass der präventive Effekt der Supplementierung am deutlichsten bei Kindern von den Müttern war, deren EPA- und DHA-Blutspiegel vor Beginn der Intervention dem niedrigsten Terzil zuzuordnen waren. Hinsichtlich des Auftretens eines Ekzems oder einer allergischen Rhinitis mit 5 Jahren zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede [150]. In einer weiteren Interventionsstudie aus Dänemark wurde der Einfluss einer Supplementierung in der Schwangerschaft auf allergische Atemwegserkrankungen bis ins junge Erwachsenenalter untersucht. Auch in dieser Studie wurden Schwangere im dritten Trimester entweder mit Fischöl (2,7 g Ω -3-LCPUFAs/Tag; 32% EPA, 23% DHA) oder Olivenöl (n = 396) im Vergleich zu einer Kapsel ohne Öl (Kontrolle) supplementiert und die Kinder bis zum Alter von 24 Jahren nachverfolgt. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit für die Verschreibung

**Die Daten zur
Supplementation
von Omega-
3-Fettsäuren sind
widersprüchlich**

einer Asthmamedikation sowie einer Entlassungsdiagnose für Asthma in der Fischöl- im Vergleich zur Olivenölgruppe. In Bezug auf die Verschreibung einer Medikation für eine allergische Rhinitis zeigte sich ein niedrigeres Risiko in der Fischölgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz [151].

In einer schwedischen Interventionsstudie aus dem Jahr 2011 wurde eine Supplementation in der Schwangerschaft und Stillzeit untersucht: 145 Schwangere mit erhöhtem Allergierisiko nahmen ab der 25. Schwangerschaftswoche bis zum dritten Monat der Stillzeit täglich Kapseln mit 2,7 g Ω -3 LCPUFAs (1,6 g EPA, 1,1 g DHA) oder Sojaöl als Placebo ein. Es konnte ein protektiver Effekt der mütterlichen Supplementation auf die kumulative Inzidenz IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen (Ekzem, Nahrungsmittelallergie, Asthma oder Rhinokonjunktivitis) innerhalb der ersten 2 Lebensjahre beobachtet werden. Darüber hinaus zeigte sich unabhängig der Gruppenzugehörigkeit, dass höherer DHA- und EPA-Plasmaspiegel bei Mutter und Kind seltener mit allergischen Erkrankungen innerhalb der ersten 2 Lebensjahre assoziiert waren, dieser Effekt war dosisabhängig [152]. Daraufhin wurde in einer neueren Subanalyse dieser Studie untersucht, ob der beobachtete präventive Effekt auch mit erhöhten Konzentrationen von Ω -3 LCPUFA in Muttermilch durch die Supplementation in Schwangerschaft und Stillzeit zu erklären ist. Die Supplementation führte zu signifikant höheren Konzentrationen von Ω -3 LCPUFAs in Muttermilch und zu einem präventiven Effekt auf das Auftreten IgE-vermittelter Erkrankungen beim Kind [153].

Hingegen zeigten drei andere Interventionsstudien keine allergiepräventiven Effekte einer Supplementation von Ω -3 LCPUFA in der Schwangerschaft. Jedoch wurden im Vergleich zu den oben beschriebenen Studien teilweise niedrigere Mengen supplementiert, und es erfolgten keine Spiegelmessungen vor oder im Verlauf der Intervention: So fanden sich in einer großen australischen Interventionsstudie bei Risikokindern (n = 668) keine Unterschiede bzgl. der Entwicklung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen (atopisches Ekzem, IgE-vermitteltes Wheezing, allergische Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis) im Alter von 6 Jahren, nachdem Frauen ab der 21. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt täglich 900 mg

Fischöl (800 mg DHA, 100 mg EPA) oder Placebo (Pflanzenöl) supplementiert hatten [154]. Auch eine randomisierte Studie aus Mexiko fand keinen protektiven Effekt einer Supplementierung mit 400 mg DHA auf Algenbasis im Vergleich zu Placebo (Getreide- und Sojaöl) in der Schwangerschaft auf das Auftreten von Wheezing bis zum 18. Lebensmonat (n = 869) [155]. In einer weiteren Studie aus den USA, jedoch mit vergleichsweise geringer Fallzahl (n = 84), die primär den Effekt einer Supplementierung mit Ω -3 LCPUFAs (Fischöl) auf die Prävention von Depressionen in der Schwangerschaft untersuchte, waren sowohl eine EPA-reiche (1.060 mg EPA und 274 mg DHA/Tag), als auch eine DHA-reiche (900 mg DHA und 180 mg EPA/Tag) pränatale Supplementierung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines atopischen Ekzems im Alter von 36 Monaten verbunden [156].

Entsprechend zur Datenlage in Schwangerschaft und Stillzeit hatte bereits eine australische Studie aus dem Jahr 2012 gezeigt, dass eine tägliche Gabe von 650 mg Fischöl (280 mg DHA, 110 mg EPA) im Vergleich zu Placebo (Olivenöl) in den ersten 6 Lebensmonaten bei Säuglingen mit hohem Allergierisiko zu signifikant höheren Ω -3-LCPUFA-Konzentrationen im Alter von 6 Monaten führt. Obwohl die postnatale Supplementierung mit einem potenziell positiven Effekt auf die Immunfunktion der Säuglinge im Alter von 6 Monaten assoziiert war [157], zeigte sich kein Unterschied in der Prävalenz von Ekzemen oder anderen atopischen Erkrankungen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Jedoch waren unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit hohe Spiegel an Ω -3 LCPUFAs im Blut des Kindes mit einem niedrigeren Risiko für Ekzem und Wheezing assoziiert [157, 158].

Seit 2014 wurden zwei weitere Studien identifiziert, in denen untersucht wurde, ob durch die Ernährung von Säuglingen mit einer Ω -3-LCPUFA-angereicherten Säuglingsnahrung (jeweils ohne Spiegelmessung beim Kind) das Risiko für atopische Erkrankungen im späteren Kindesalter reduziert werden kann: In einer australischen Interventionsstudie wurden dafür 657 Frühgeborene mit DHA-hochangereicherter (DHA: 1% der Fettsäuren) Säuglingsnahrung im Vergleich zu einer Säuglingsnahrung mit gewöhnlichem DHA-Gehalt (DHA: 0,3% der Fettsäuren) ernährt, während stillende Mütter parallel mit

Zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren gibt es keine Sicherheitsbedenken

0,5 g Fischöl (900 mg DHA und 195 mg EPA) bzw. Sojaöl als Placebo supplementiert wurden, um die DHA-Konzentration der Muttermilch zu erhöhen. Im Alter von 7 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Entwicklung von Asthma/Wheezing, Heuschnupfen und Ekzem [159]. Eine französische prospektive Beobachtungsstudie mit 325 Neugeborenen, die entweder eine mit DHA- und Arachidonsäure (ARA)-angereicherte (17 mg DHA/100 kcal und 34 mg ARA/100 kcal) Säuglingsnahrung oder eine Säuglingsnahrung ohne diesen Zusatz erhielten, zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Ekzem im ersten Lebensjahr [160].

In den beschriebenen Interventionsstudien zur Supplementierung von Ω -3 LCPUFAs zur Allergieprävention wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Laut EFSA gibt es für die tägliche Einnahme von Ω -3 LCPUFAs über Supplemente für Erwachsene bis zu einer Dosis von 5 g EPA und DHA zusammen bzw. bis zu 1,8 g EPA allein oder bis zu einer Dosis von 1 g DHA allein für gesunde Erwachsene keine Sicherheitsbedenken [161]. Unabhängig von dem Zweck der Allergieprävention empfehlen deutsche Fachgesellschaften eine Supplementierung von DHA in der Schwangerschaft und Stillzeit, falls auf den Verzehr von fettreichem Meeresfisch verzichtet wird, um die empfohlene Zufuhrmenge von durchschnittlich täglich mindestens 200 mg DHA zu erreichen [94, 162]. Für Säuglinge bis zum 6. Lebensmonat liegt laut EFSA die angemessene Aufnahmemenge bei 100 mg DHA pro Tag [163]. Laut Delegierter Verordnung (EU) 2016/127 ist für Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen ein DHA-Zusatz von mindestens 20 mg/100 kcal und höchstens 50 mg/100 kcal vorgeschrieben.

Haustierhaltung

Hundehaltung im ersten bzw. in den ersten 3 Lebensjahren hat sich in verschiedenen epidemiologischen Studien als primär protektiv hinsichtlich der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien [164], Aeroallergien und Asthma bronchiale im Schulalter (6 – 13 Jahre) [165, 166, 167, 168, 169] gezeigt. Für die allergische Rhinitis zum Zeitpunkt 13 Jahre gibt es in einer schwedischen Geburtskohortenstudie [169] keine protekti-

ve Assoziation mit Hundehaltung im ersten Jahr. Hinsichtlich der Katzenhaltung oder Haltung anderer typischer Haustiere gibt es immer noch widersprüchliche Daten, in der schwedischen BAS-Kohorte stellte sich die Katzenhaltung im ersten Lebensjahr als protektiv hinsichtlich der Entwicklung einer allergischen Rhinitis mit 13 Jahren heraus, allerdings handelt es sich hier um reine Fragebogenangaben von Eltern und nicht um eine Arztdiagnose [169]. In einer großen niederländischen Studie fand man hinsichtlich Asthma bronchiale zum Zeitpunkt 17 Jahre keine Assoziation mit der Haustierexposition im Kindesalter [170]. Ob eine Hundehaltung explizit für Familien als primäre Allergieprävention empfohlen werden sollte, bleibt abzuwarten. Hier fehlen kontrollierte Studien. Die Evidenz der Protektion durch frühen Kontakt zu Hunden ist aber in den letzten 6 Jahren sehr deutlich geworden. Anzunehmen ist ein Einfluss auf das kindliche Mikrobiom.

Hausstaubmilben, Endotoxine im Hausstaub

In früheren Studien konnte für eine Reduktion des Allergengehaltes im häuslichen Milieu als Maßnahme der primären Allergieprävention keine sichere Effektivität nachgewiesen werden. Untersuchungen zur Korrelation der frühen Exposition gegenüber Hausstaubmilben, Tierepithelien und Endotoxinen und der späteren Entwicklung von Asthma und/oder allergischen Sensibilisierungen zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse [171, 172]. In der US-amerikanischen Geburtskohortenstudie URECA war die Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergen im ersten Lebensjahr nicht mit einem gesteigerten Risiko für „recurrent wheeze“ mit 3 Jahren assoziiert [173]. Für andere Innenraumallergene wie Schabe, Maus und Katze ergab sich sogar eine inverse Korrelation. In einer Teilstichprobe wurde zusätzlich der mikrobielle Gehalt des Hausstaubs untersucht (Lynch 2014) [173]. Eine kombinierte Analyse dieser eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zeigte im Alter von 3 Jahren die geringste Rate an allergischen Sensibilisierungen und „Wheezing“ in der Gruppe von Kindern, die im ersten Lebensjahr einer hohen Exposition sowohl gegenüber Innen-

Die Evidenz für einen protektiven Effekt einer Hundehaltung ist in den letzten 6 Jahren sehr deutlich geworden

raumallergenen, als auch gegenüber bakteriellen Endotoxinen ausgesetzt waren, was auf einen synergistischen-Effekt hindeutet. In einer finnischen Geburtskohortenstudie erfasste eine Subanalyse Zusammenhänge zwischen Quantität und Diversität mikrobieller Marker in Hausstaubproben, die im Alter von 2 Monaten entnommen wurden, und späteren respiratorischen Symptomen und Allergien der Kinder [174, 175]. Die mikrobielle Diversität korrelierte hier negativ mit dem Asthma-Risiko mit 6 Jahren [174] und mit 10,5 Jahren [175]. Andere Untersuchungen fanden Unterschiede in der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung und mikrobiellen Diversität des Hausstaubs von Wohnungen, in denen Kinder mit und ohne Asthmasymptome aufwachsen [176, 177, 178], insbesondere die Innenraum-Mikrobiota in urbanen, ärmeren Wohngebieten (geringere „richness“, niedrigerer Shannon-Index, bestimmte Keim-Cluster) scheint mit einem Risiko für die Entwicklung respiratorischer Symptome verbunden zu sein. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu klären, ob das kindliche Mikrobiom hierdurch verändert wird, und um Schutz- und Risikofaktoren besser zu charakterisieren.

Allergenspezifische Immuntherapie (AIT)

Eine Allergen-spezifische Immuntherapie (AIT) ist eine in ihrer Wirksamkeit gut belegte Therapieform bei allergischer Rhinitis und/oder allergischem Asthma bronchiale. Die Indikation ist entsprechend der AWMF-Leitlinie zu stellen.

Der krankheitsmodifizierende Effekt einer AIT umfasst:

- Verhinderung neuer IgE-Sensibilisierungen [179, 180]
- Verhinderung von Asthma bronchiale durch AIT bei AR/ARC [179, 180]

Einige Studien haben die Verhinderung neuer IgE-Sensibilisierungen durch eine AIT untersucht, zumeist bei Kindern mit AR/ARC oder Asthma [181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189]. Zwei Studien waren placebo-kontrolliert und wurden bei atopiebelasteten Säuglingen [190, 191, 192] oder bei IgE-sensibilisierten, nicht allergischen Kindern [193] eingesetzt. Es gibt Hinweise, dass eine

primär-präventive AIT mit Hausstaubmilbenextrakt neue Sensibilisierungen in den ersten 2 Lebensjahren verhindern kann. Ein modifizierender Effekt auf allergische Symptome ist nicht beschrieben worden [179].

Die Verhinderung von Asthma bronchiale durch AIT bei AR/ARC wurde als bestenfalls Sekundär/Tertiärprävention angesehen und wird in der vorliegenden Leitlinie nicht im Detail behandelt. Eine kleine DBPC Studie (Grembiale 2000) [194] zeigte bei Patienten mit einer ganzjährigen Rhinitis aufgrund einer Hausstaubmilbenallergie neben der Verbesserung der bronchialen Hyperreagibilität eine deutlich geringe Rate von Asthma nach 2 Jahren AIT-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (0 vs. 9%). In der wesentlich größeren Die PAT-Studie [188] zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Effekt im Sinne eines verminderten Risikos, Asthma zu entwickeln, nach 3 und 10 Jahren Follow-up bei Kindern mit saisonaler AR. Daten einer 3-jährigen DBPC SLIT-Studie zur Behandlung von Kindern mit AR gegen Gräserpollen konnten den primären Endpunkt (Zeit bis zur Erstdiagnose Asthma) nicht erfüllen, zeigten aber im Vergleich zur Placebo-Gruppe geringere Asthma-Symptome und Gebrauch von Asthma-Medikamenten nach 3 und 5 Jahren.

Schadstoffe

Zu *Schimmel und Feuchtigkeit* als Innenraumschadstoffen existiert eine sehr heterogene und schwache Datenlage. Die vorliegenden Studien sind Querschnittsanalysen, die auf der Basis von Elternangaben angefertigt wurden. In der Milanzi Studie [170] (n = 1.871) zeigt sich keine Assoziation zwischen Schimmel und Feuchtigkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Kindheit und der Entwicklung von Asthma. Im Widerspruch dazu zeigt eine zweite Arbeit (n = 4.089), dass die Belastung mit Schimmel und Feuchtigkeit direkt mit dem Risiko für die Entwicklung von Asthma korreliert. Es wurde kein Einfluss auf die Rhinitis festgestellt [195]. Ein erhöhtes Risiko an Rhinitis und Asthma bei Kindern zu erkranken, wurde in einer kleinen finnischen Studie beobachtet [196] (n = 214). Zhang [197] (n = 36.541) fand ein erhöhtes Risiko für Rhinitis bei Feuchtigkeit und Schimmel nach der Auswertung von Elternfragebögen.

Sekundärpräventive Effekte der AIT sind in klinischen Studien belegt

Der Zusammenhang zwischen *Tabakrauchexposition* und der Entwicklung eines Asthma bronchiale ist klar belegt. Die bewerteten Studien zeigen einen stringenten Zusammenhang zwischen aktiver und passiver Exposition gegenüber Tabakrauch und der Entwicklung von Allergien und vor allem Asthma. Dies betrifft vor allem Kinder aus Risikofamilien [198, 199, 200].

Aktives Rauchen scheint, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss auf die Entwicklung anderer allergischer Erkrankungen wie Neurodermitis, RCA oder Nahrungsmittelallergien zu haben. Hier liegen keine qualitativ hochwertigen Studien vor.

Für *andere Innenraumschadstoffe* fanden sich folgende Arbeiten: In einer Kohortenstudie mit 560 untersuchten Kindern konnten O'Connor und Kollegen [172] in ihrer Studie bei Kindern aus Risikofamilien keine Assoziation zu Asthma im Alter von 7 Jahren in Assoziation von Stickstoffdioxid, Ergosterol und Endotoxin in der Raumluft während der ersten 3 Lebensjahren zeigen.

Callesen et al. [171] untersuchten auf der Basis dänischer Kohorten in einer Stichprobe mit atopischen Kindern (hiervon 74 Asthmatiker, 83 mit Rhinokonjunktivitis und 90 mit atopischer Dermatitis) unter anderem Phtalate, Nikotin und CO₂ in der Innenraumluft. Hierbei fiel vor allem der erhöhte Nikotinanteil im Hausstaub bei asthmatischen Kindern auf. In Bezug auf Phtalate ergab sich keine relevante Assoziation, außer einem höheren Anteil an DEHP bei Messungen im Zuhause der Kinder, deren Eltern über „current wheeze“ berichteten.

Madureira konnte 2016 [201] in einer kleinen Fallkontrollstudie bei 38 asthmatischen Kindern eine Assoziation zum Vorhandensein einer Klimaanlage, Wasserschäden und sichtbarem Schimmel im Vorjahr zeigen. Eine Vielzahl analysierter Innenraumschadstoffe wie volatile organische Verbindungen (VOC), PM 2,5/10, Bakterien und Pilze zeigten außer D-Limonen keine derartige Assoziation, bei allerdings auch geringer Schwankungsbreite der Messungen.

Zwei umfangreichere Querschnittstudien aus Portugal [202] und China [203] zeigten anhand von Surrogaten einen moderaten Einfluss von Luftschadstoffen auf Asthma. Die portugiesische Studie zeigte eine Assoziation der CO₂-Konzentration in Innenräumen (Tagesstätten) mit Asthma (OR 1,1) und Wheeze in den letzten 12 Monaten, die

chinesische Studie demonstrierte Risiken in ähnlicher Größenordnung für atopische Atemwegserkrankungen bei zum Beispiel stechendem Geruch und Tabakgeruch.

Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber *Weichmachern* (wie Phtalaten) und der Entwicklung allergischer Erkrankungen belegen oder ausschließen, lassen sich nicht identifizieren.

Es gibt widersprüchliche Studien darüber, ob chloriertes Badewasser im Rahmen von regelmäßigen Schwimmbadbesuchen das Asthmarisiko erhöhen könnte. Zwei publizierte Studien belegen keinen Zusammenhang zwischen regelmäßigem Schwimmbadbesuch und einem erhöhten Risiko für Rhinitis und Ekzeme.

Eine Querschnittstudie zeigt ein erhöhtes Asthmarisiko insbesondere bei atopisch sensibilisierten Kindern, jedoch kein erhöhtes Risiko für Rhinitis und Ekzeme durch regelmäßigen Schwimmbadbesuch [204].

In einer weiteren Studie ergibt sich keine signifikante Assoziation von frühem, spätem oder gegenwärtigem Schwimmbadbesuch bzw. Schwimmen zu Asthma, Dermatitis, Wheeze, allergischer Rhinitis und Ekzemen bei Kindern im Alter von bis zu 12 Jahren [205].

Kfz-Emission

Hinsichtlich der Einflüsse durch Luftschadstoffe in Innen- und Außenräumen einschließlich der Tabakrauchexposition werden die bisherigen Empfehlungen durch die aktuelle Studienlage weiter gestützt. In Bezug auf die Exposition mit KFZ-Schadstoffen zeigen Daten in den unterschiedlichen Studien heterogene Ergebnisse. In einigen Studien war die Exposition mit Stickoxiden und Feinstaub der Partikelgröße < 2,5 µm in der Schwangerschaft mit der Entwicklung einer Rhinitis und Heuschupfen [206, 207, 208] oder eines Asthma [209] (2-) verbunden ist. Zusätzlich zeigen Daten aus Kohortenuntersuchungen, dass eine erhöhte Exposition gegenüber verkehrsbedingten Schadstoffen mit einer erhöhten Inzidenz von Wheezing [210] oder Asthma [211, 212] verbunden war. In einer Untersuchung zeigte sich, dass insbesondere die Nähe des Wohnortes zu einer befahrenen Straße mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Asthmas verbunden ist [213, 214, 215,

Negative Gesundheitseffekte von Tabakrauch- und KFR-Emissionen sind sehr gut belegt

216)). Dem gegenüber stehen aber auch verschiedene Studien, die eine Assoziation von Exposition mit Kfz-Schadstoffen und allergischen oder Atemwegserkrankungen nicht zeigen [217, 218, 219, 220]. Eine Langzeitstudie aus Südkorea [221, 222] zeigt, dass auch erhöhte Ozonwerte das relative Risiko für akute Asthmaanfälle erhöhen.

Psychosoziale Faktoren

Depression und andere psychische Belastungen und Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft und nach der Geburt haben sich in epidemiologischen Arbeiten (Metaanalysen) [223, 224, 225] als Faktoren erwiesen, die zur Entwicklung einer atopischen Erkrankung beitragen können. Der Einfluss von psychischer Belastung des Vaters ist kaum untersucht. Ein Zusammenhang konnte gezeigt werden für:

- pränatalen mütterlichen Stress in Form von negative Lebensereignissen, Angst/Depression, schwerem Verlust- und Gewalterleben, Stresserleben, sozioökonomischer Belastung und Arbeitsplatz bezogener Belastung. Diese Faktoren zeigte in 21 von 25 Studien bzw. in 25 von 30 Studien eine positive Interaktion mit allergiebezogenen Parametern wie Asthma, atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis und IgE [223, 224], wobei es starke Qualitätsunterschiede im Studiendesign und in der Wahl der Zielparame- ter zwischen den Studien gab. Die Ergebnisse sind im Einklang mit einer älteren Metaanalyse mit Einschluss von 22 Studien [225] und weisen darauf hin, dass insbesondere Angst und Depression im letzten Trimester mit negativen Effekten assoziiert sind [224].
- pränatalen mütterlichen Stress mit Symptomen einer atopischen Dermatitis beim 2-jährigen Kind [226], Wheezing beim 1- bis 4-jährigen Kind [227, 228] und atopischer Dermatitis beim 7-jährigen Kind [229].
- pränatal belastende Lebensereignisse der Mutter mit Asthma, allergischer Rhinitis und Ekzemen beim 14-jährigen Kind aber nicht beim 6-jährigen Kind, wenn der Stress zwischen der 18. und 34. Schwangerschaftswoche erlebt wur-

de [230], sowie bei 6-jährigen Mädchen [231].

- pränatale mütterlicher Angst und Depression mit der Entwicklung einer atopischen Dermatitis beim 1-jährigen Kind [232], mit Wheeze-Episode beim 1- bis 4-jährigen Kind [233], mit allergischer Rhinokonjunktivitis innerhalb der ersten 5 Lebensjahre [234], mit atopischer Dermatitis beim 5-jährigen Kind [233], mit Asthma beim 7-jährigen Kind [235], und mit Sensibilisierungen auf inhalative Allergene beim 10-jährigen Kind [236].
- postpartale mütterliche Depression mit atopischer Dermatitis beim 12-monatigen Kind [237], beim 3-jährigen Kind [238], sowie mit Atemwegssymptomatik von Vorschulkindern, wobei Mädchen 3-fach häufiger als Jungen betroffen waren [239], und mit Asthma beim 6- bis 8-jährigen Kind [240].
- Mangel an mütterlicher Sensibilität, Angst und Teilnahmslosigkeit mit atopischer Dermatitis beim 18 Monate alten Kind [235].
- die Assoziation mütterlicher Depression mit Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis beim Kind [241].
- Inanspruchnahme psychischer Behandlungsangebote der Mutter mit Asthma beim 12-jährigen Kind [242].
- Väterliche Symptome von Depression im Lauf des Lebens mit einem erhöhten Asthma Risiko beim 7-jährigen Kind [243].

Ebenso zeigen epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen emotionalem Missbrauch in der frühen Kindheit sowie traumatisierenden Erlebnissen im Verlauf des Lebens und der Entwicklung einer Allergiesymptomatik später im Leben [244], sowie eine Interaktion zwischen depressiver Symptomatik und weiteren Risikofaktoren für Allergie, wie der Adipositas, mit der Schwere einer Allergiesymptomatik [245]. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an mütterlicher Sensibilität und der Entwicklung einer atopischen Dermatitis gezeigt werden [235]. Gleichzeitig wurde ein protektiver Effekt hoher mütterlicher Sensibilität hinsichtlich der Entwicklung einer atopischen Dermatitis

Epidemiologische Studien zeigen eine Assoziation von „Stress“ und allergischen Erkrankungen

beim Kind bis zum 18. Lebensmonat beobachtet und ein ebenso positiver Effekt von sozialer Unterstützung [235].

Komplementär hierzu ist bei der Entwicklung allergischer Erkrankungen in zahlreichen epidemiologischen und prospektiven Studien gezeigt worden, das nachfolgend mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer psychischen Belastung und assoziierter Erkrankungen [246, 247, 248, 249, 250, 251] (Phobien, Depression, ADHS) zu rechnen ist, die ggf. durch eine gute Krankheitskontrolle reduziert werden kann bzw. die die Krankheitskontrolle beeinträchtigen können [252]. Des Bei Komorbidität von Allergie und psychischer Erkrankung ist mit einer höheren Krankheitschwere und niedrigeren Lebensqualität und der Entwicklung weiterer Komplikationen zu rechnen, der durch simultane Diagnostik und Behandlung psychischer Komorbidität bei Allergie ggf. vorgebeugt werden kann [253, 254, 255].

Stressbotenstoff-reduzierende und anti-depressive Therapien zeigen im Tierexperiment eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Stress, Angst und Depressivität bei Allergie [256]. Klinische Evidenz besteht aktuell für Schulungsprogramme und anti-depressive medikamentöse Therapie sowie Psychotherapie [28, 51, 257, 258].

Interessenkonflikt

Potenzielle Interessenkonflikte (Conflict of Interest, COI) wurden nach den AWMF-Standards systematisch erfasst und durch eine unabhängige Person bewertet. Dabei wurden Angaben erfasst zu folgenden Punkten: Tätigkeit als Berater/-in und/oder Gutachter/-in; Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board); Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit; Bezahlte Autor/-innen- oder Coautor/-innenschaft; Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien; Eigentümer/-innen Interessen (Patent, Urheber/-innenrecht, Aktienbesitz); Indirekte Interessen wie zum Beispiel Mitarbeit in Fachgesellschaften. Die Bewertung erfolgte nach „Von COI betroffene Themen der Leitlinie“, einer Einstufung bzgl. der Relevanz und der Formulierung von Konsequenzen. Die COI der Autor/-innen

und deren Bewertung sind über die AWMF-Homepage einsehbar.

Literatur

- [1] Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, Agostoni C, Reese J, du Toit G, Feeney M, Maslin K, Nwaru BI, Roduit C, Untersmayr E, Vlieg-Boerstra B, Pali-Schöll I, Roberts GC, Smith P, Akdis CA, Agache I, Ben-Adallah M, Bischoff S, Frei R, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2020; 75: 497-523. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Celik V, Beken B, Yazicioglu M, Ozdemir PG, Sut N. Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 540-546. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Moonesinghe H, Patil VK, Dean T, Arshad SH, Glasbey G, Grundy J, Venter C. Association between healthy eating in pregnancy and allergic status of the offspring in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116: 163-165. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Ogawa K, Morisaki N, Kobayashi M, Jwa SC, Tani Y, Sago H, Horikawa R, Fujiwara T. Maternal vegetable intake in early pregnancy and wheeze in offspring at the age of 2 years. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72: 761-771. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, Shaheen SO. Mediterranean diet during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: birth cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 55: 1901215. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Øien T, Schjelvaag A, Storrø O, Johnsen R, Simpson MR. Fish consumption at one year of age reduces the risk of eczema, asthma and wheeze at six years of age. *Nutrients*. 2019; 11: E1969. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Rucci E, den Dekker HT, de Jongste JC, Steenwegde-Graaff J, Gaillard R, Pasmans SG, Hofman A, Tiemeier H, Jaddoe VW, Duijts L. Maternal fatty acid levels during pregnancy, childhood lung function and atopic diseases. The Generation R Study. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 461-471. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Heppe DH, de Jongste JC, Moll HA, Franco OH, Hofman A, Jaddoe VW, Duijts L. Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation R Study. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 353-359. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol*. 2013; 23: 674-680. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Pelé F, Bajoux E, Gendron H, Monfort C, Rouget F, Multigner L, Viel JF, Cordier S. Maternal fish and shellfish consumption and wheeze, eczema and food allergy at age two: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health*. 2013; 12: 102. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, Ballester F, Barros H, Basterrechea M, Cordier S, de Groot R, den Dekker HT, Duijts L, Eggesbø M, Fantini MP,

- Forastiere F, Gehring U, Gielen M, Gori D, Govarts E, Inskip HM, Iszatt N, Jansen M, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol.* 2017; 46: 1465-1477. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Gardner KG, Gebretsadik T, Hartman TJ, Rosa MJ, Tylavsky FA, Adgent MA, Moore PE, Kocak M, Bush NR, Davis RL, Lewinn KZ, Wright RJ, Carroll KN. Prenatal Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids and childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 937-944. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Rosa MJ, Hartman TJ, Adgent M, Gardner K, Gebretsadik T, Moore PE, Davis RL, LeWinn KZ, Bush NR, Tylavsky F, Wright RJ, Carroll KN. Prenatal polyunsaturated fatty acids and child asthma: Effect modification by maternal asthma and child sex. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 800-807.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 82-87. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr, Gillman MW, Gold DR, Litonjua AA. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1373-1382. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Chisaguano AM, Montes R, Castellote AI, Morales E, Júlvez J, Vioque J, Sunyer J, López-Sabater MC. Elaidic, vaccenic, and rumenic acid status during pregnancy: association with maternal plasmatic LC-PUFAs and atopic manifestations in infants. *Pediatr Res.* 2014; 76: 470-476. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Halcken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, Arshad H, Bahnon HT, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Lack G, Nadeau K, O'Mahony L, Szajewska H, et al; *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group*. EAAI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32: 843-858. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A, Hsu PS, Van't Land B, Gay MCL, Kolotilina A, Skevaki C, Boyle RJ, Collado MC, Garssen J, Geddes DT, Nanan R, Slupsky C, Wegienka G, Kozyrskyj AL, Warner JO. Human milk and allergic diseases: An unsolved puzzle. *Nutrients.* 2017; 9: 894. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, Koletzko S, Von Berg A, Gruebl A, Bauer CP, Berdel D, Reinhardt D, Wichmann HE; *German Infant Nutritional Intervention Study Group*. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13: 234-242. [CrossRef PubMed](#)
- [20] 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. [CrossRef PubMed](#)
- [21] van Meel ER, de Jong M, Elbert NJ, den Dekker HT, Reiss IK, de Jongste JC, Jaddoe VVW, Duijts L. Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119: 21-26.e2. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Groenwold RH, Tilling K, Moons KG, Hoes AW, van der Ent CK, Kramer MS, Martin RM, Sterne JA. Breast-feeding and health consequences in early childhood: is there an impact of time-dependent confounding? *Ann Nutr Metab.* 2014; 65: 139-148. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, MacDonald A, Wood R, Stockton DL; *Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group*. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr.* 2015; 166: 620-625.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Jelding-Dannemand E, Malby Schoos AM, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1302-1308.e1-13. [PubMed](#)
- [25] Leung JY, Kwok MK, Leung GM, Schooling CM. Breastfeeding and childhood hospitalizations for asthma and other wheezing disorders. *Ann Epidemiol.* 2016; 26: 21-27.e1-3. [PubMed](#)
- [26] Filipiak-Pittroff B, Koletzko S, Krämer U, Standl M, Bauer CP, Berdel D, von Berg A. Full breastfeeding and allergies from infancy until adolescence in the GINIplus cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29: 96-101. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Elbert NJ, van Meel ER, den Dekker HT, de Jong NW, Nijsten TEC, Jaddoe VVW, de Jongste JC, Pasmans SGMA, Duijts L. Duration and exclusiveness of breastfeeding and risk of childhood atopic diseases. *Allergy.* 2017; 72: 1936-1943. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Knibb R, Halsey M, James P, du Toit G, Young J. Psychological services for food allergy: The unmet need for patients and families in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49: 1390-1394. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Klopp A, Vehling L, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE, Lefebvre DL, Sears MR, Azad MB, Daley D, Silverman F, Hayglass K, Kobor M, Turvey S, Kollmann T, Brook J, Ramsey C, Macri J, Sandford A, Pare P, et al; *CHILD Study Investigators*. Modes of infant feeding and the risk of childhood asthma: A prospective birth cohort study. *J Pediatr.* 2017; 190: 192-199.e2. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Nwaru BI, Craig LC, Allan K, Prabhu N, Turner SW, McNeill G, Erkkola M, Seaton A, Devereux G. Breastfeeding and introduction of complementary foods during infancy in relation to the risk of asthma and atopic diseases up to 10 years. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 1263-1273. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Lefebvre DL, Sears MR; *CHILD Study Investigators*. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: A longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1602019. [CrossRef PubMed](#)
- [32] den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VVW, Reiss IK, de Jongste JC, Duijts L. Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years: The Generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 486-492. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Quigley MA, Carson C, Kelly Y. Breastfeeding and childhood wheeze: Age-specific analyses and lon-

- itudinal wheezing phenotypes as complementary approaches to the analysis of cohort data. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 1651-1661. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Rosas-Salazar C, Forno E, Brehm JM, Han YY, Acosta-Pérez E, Cloutier MM, Wakefield DB, Alvarez M, Colón-Semidey A, Canino G, Celedón JC. Breast-feeding duration and asthma in Puerto Rican children. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50: 527-534. [Cross-Ref PubMed](#)
- [35] Riiikonen A, Hadley D, Uusitalo U, Miller N, Koletzko S, Yang J, Andrén Aronsson C, Hummel S, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Milk feeding and first complementary foods during the first year of life in the TEDDY study. *Matern Child Nutr.* 2018; 14: e12611. [CrossRef PubMed](#)
- [36] Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Tachimoto H. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2019; 173: 1137-1145. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 457-461. [CrossRef PubMed](#)
- [38] von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, Schnappinger M, Brüske I, Standl M, Krämer U, Hoffmann B, Heinrich J, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINIplus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy.* 2016; 71: 210-219. [CrossRef PubMed](#)
- [39] Davaise-Paturet C, Raherison C, Adel-Patient K, Divaret-Chauveau A, Bois C, Dufourg MN, Lioret S, Charles MA, de Lauzon-Guillain B. Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30: 614-623. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Heinrich J. Comment on the recent article by Davaise-Paturet et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31: 106-107. [CrossRef PubMed](#)
- [41] Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Jarrold K, Afxentiou T, Reeves T, Cunha S, Trivella M, Garcia-Larsen V, Leonardi-Bee J. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i974. [CrossRef PubMed](#)
- [42] Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017; 10: 27. [CrossRef PubMed](#)
- [43] de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, Arshad H, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Khaleva E, Lack G, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Roberts G; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31: 813-826. [CrossRef PubMed](#)
- [44] Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10: CD003664. [CrossRef PubMed](#)
- [45] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Additives (NDA), Castenmiller J, Hirsch-Ernst KI, Ke- arney J, Knutsen HK, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Turck D, Vinceti M, Marchelli R, van Loveren H, Dumas C, Titz A, de Henauw S. Efficacy of an infant formula manufactured from a specific protein hydrolysate derived from whey protein isolate and concentrate produced by Société des Produits Nestlé S.A. in reducing the risk of developing atopic dermatitis. *EFSA J.* 2021; 19: e06603. [PubMed](#)
- [46] Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD003741. [CrossRef PubMed](#)
- [47] Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rieu D, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D; ESPGHAN Committee on Nutrition. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 352-361. [CrossRef PubMed](#)
- [48] Westmark CJ. Soy infant formula may be associated with autistic behaviors. *Autism Open Access.* 2013; 3: 20727. [CrossRef PubMed](#)
- [49] Vandenplas Y, Castellon PG, Rivas R, Gutiérrez CJ, Garcia LD, Jimenez JE, Anzo A, Hegar B, Alarcon P. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr.* 2014; 111: 1340-1360. [CrossRef PubMed](#)
- [50] Bühner C, Genzel-Boroviczeny O, Jochum F, Kauth T, Kersting M, Koletzko B, Mihatsch W, Przyrembel H, Reinehr T, Zimmer P; Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Ernährung gesunder Säuglinge. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2014; 162: 527-538. [CrossRef](#)
- [51] Rangachari P, May KR, Stepleman LM, Tingen MS, Looney S, Liang Y, Rockich-Winston N, Rethemeyer RK. Measurement of Key Constructs in a Holistic Framework for Assessing Self-Management Effectiveness of Pediatric Asthma. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16: E3060. [CrossRef PubMed](#)
- [52] Morency ME, Birken CS, Lebovic G, Chen Y, L'Abbé M, Lee GJ, Maguire JL; TARGet Kids! Collaboration. Association between noncow milk beverage consumption and childhood height. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106: 597-602. [CrossRef PubMed](#)
- [53] Klingberg S, Brekke HK, Ludvigsson J. Introduction of fish and other foods during infancy and risk of asthma in the All Babies In Southeast Sweden cohort study. *Eur J Pediatr.* 2019; 178: 395-402. [CrossRef PubMed](#)
- [54] Vasileiadou S, Wennergren G, Strömberg Celind F, Åberg N, Pettersson R, Alm B, Goksör E. Eating fish and farm life reduce allergic rhinitis at the age of twelve. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29: 283-289. [CrossRef PubMed](#)
- [55] Lumia M, Takkinen HM, Luukkainen P, Kaila M, Lehtinen-Jacks S, Nwaru BI, Tuokkola J, Niemelä O, Haapala AM, Ilonen J, Simell O, Knip M, Veijola R, Virtanen SM. Food consumption and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 789-796. [CrossRef PubMed](#)
- [56] Turati F, Bertuccio P, Galeone C, Pelucchi C, Naldi L, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L; HYGIENE Study Group. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy.* 2016; 71: 878-888. [CrossRef PubMed](#)
- [57] Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, Simell O, Veijola R, Ilonen J, Hyöty H, Knip M, Virtanen SM. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and al-

- lergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1084-1091. [CrossRef PubMed](#)
- [58] Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, Pfefferle P, Hyvärinen A, Karvonen AM, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1056-1064. [CrossRef PubMed](#)
- [59] Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, Amenyogbe N, Dai D, Cait J, Sbihi H, Stiemsma L, Subbarao P, Mandhane PJ, Becker AB, Moraes TJ, Sears MR, Lefebvre DL, Azad MB, Kollmann T, Turvey SE, Mohn WW. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144: 1638-1647.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [60] Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, Di Costanzo M, Cosenza L, Granata V, Di Scala C, Nocerino R, Trinchese G, Montella M, Ercolini D, Berni Canani R. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients.* 2017; 9: E672. [CrossRef PubMed](#)
- [61] Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wawrzyniak M, Chassard C, Lacroix C, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Pekkanen J, Dalphin JC, et al; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy.* 2019; 74: 799-809. [CrossRef PubMed](#)
- [62] Shoda T, Futamura M, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2017; 86: 90-96. [CrossRef PubMed](#)
- [63] Crane J, Barthow C, Mitchell EA, Stanley TV, Purdie G, Rowden J, Kang J, Hood F, Barnes P, Fitzharris P, Maude R, Stone P, Murphy R, Wickens K. Is yoghurt an acceptable alternative to raw milk for reducing eczema and allergy in infancy? *Clin Exp Allergy.* 2018; 48: 604-606. [CrossRef PubMed](#)
- [64] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015; 372: 803-813. [CrossRef PubMed](#)
- [65] Eising JB, Uiterwaal CS, van der Ent CK. Maternal body mass index, neonatal lung function and respiratory symptoms in childhood. *Eur Respir J.* 2015; 46: 1342-1349. [CrossRef PubMed](#)
- [66] Guerra S, Sartini C, Mendez M, Morales E, Guxens M, Basterrechea M, Arranz L, Sunyer J. Maternal prepregnancy obesity is an independent risk factor for frequent wheezing in infants by age 14 months. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013; 27: 100-108. [CrossRef PubMed](#)
- [67] Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Gaillard R, Hofman A, de Jongste JC, Jaddoe VW, Duijts L. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing: the Generation R Study. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1234-1243. [CrossRef PubMed](#)
- [68] Pike KC, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Roberts G, Lucas JS; Southampton Women's Survey Study Group. The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy. *Thorax.* 2013; 68: 372-379. [CrossRef PubMed](#)
- [69] Harskamp-van Ginkel MW, London SJ, Magnus MC, Gademan MG, Vrijkotte TG. A Study on mediation by offspring BMI in the association between maternal obesity and child respiratory outcomes in the Amsterdam born and their development study cohort. *PLoS One.* 2015; 10: e0140641. [CrossRef PubMed](#)
- [70] Wright RJ, Fisher K, Chiu YH, Wright RO, Fein R, Cohen S, Coull BA. Disrupted prenatal maternal cortisol, maternal obesity, and childhood wheeze. Insights into prenatal programming. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 1186-1193. [CrossRef PubMed](#)
- [71] Ekström S, Magnusson J, Kull I, Lind T, Almqvist C, Melén E, Bergström A. Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 283-291. [CrossRef PubMed](#)
- [72] Harpsøe MC, Basit S, Bager P, Wohlfahrt J, Benn CS, Nøhr EA, Linneberg A, Jess T. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1033-1040. [CrossRef PubMed](#)
- [73] Ziyab AH, Karmaus W, Kurukulaaratchy RJ, Zhang H, Arshad SH. Developmental trajectories of Body Mass Index from infancy to 18 years of age: prenatal determinants and health consequences. *J Epidemiol Community Health.* 2014; 68: 934-941. [CrossRef PubMed](#)
- [74] Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Basterrechea M, Correia S, Duijts L, Esplugues A, Fantini MP, Forastiere F, Gascon M, Gori D, Inskip H, Larsen PS, Mommers M, Nybo Andersen AM, Penders J, Petersen MS, Pike K, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol.* 2015; 44: 199-208. [CrossRef PubMed](#)
- [75] Liu S, Zhou B, Wang Y, Wang K, Zhang Z, Niu W. Pre-pregnancy maternal weight and gestational weight gain increase the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis. *Front Pediatr.* 2020; 8: 134. [CrossRef PubMed](#)
- [76] Wilson RM, Marshall NE, Jeske DR, Purnell JQ, Thornburg K, Messaoudi I. Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 344-351. [CrossRef PubMed](#)
- [77] Popovic M, Pizzi C, Rusconi F, Galassi C, Gagliardi L, De Marco L, Migliore E, Merletti F, Richiardi L. Infant weight trajectories and early childhood wheezing: the NINFEA birth cohort study. *Thorax.* 2016; 71: 1091-1096. [CrossRef PubMed](#)
- [78] Casas M, den Dekker HT, Kruitthof CJ, Reiss IK, Vrijheid M, de Jongste JC, Jaddoe VW, Duijts L. Early childhood growth patterns and school-age respiratory resistance, fractional exhaled nitric oxide and asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 854-860. [CrossRef PubMed](#)
- [79] Tsai HJ, Wang G, Hong X, Yao TC, Ji Y, Radovick S, Ji H, Cheng TL, Wang X. Early life weight gain and development of childhood asthma in a prospective birth cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15: 1197-1204. [CrossRef PubMed](#)
- [80] Loid P, Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Åberg N, Wennergren G. A persistently high body mass index increases the risk of atopic asthma at school age. *Acta Paediatr.* 2015; 104: 707-712. [CrossRef PubMed](#)

- [81] Ekström S, Magnusson J, Kull I, Andersson N, Bottai M, Besharat Pour M, Melén E, Bergström A. Body mass index development and asthma throughout childhood. *Am J Epidemiol*. 2017; 186: 255-263. [CrossRef PubMed](#)
- [82] Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, Wysocki T, Lima JJ, Finkel TH, Bacharier L, Dempsey A, Sarzynski L, Test M, Forrest CB. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics*. 2018; 142: e20182119. [CrossRef PubMed](#)
- [83] Nahhas M, Bhopal R, Anandan C, Elton R, Sheikh A. Investigating the association between obesity and asthma in 6- to 8-year-old Saudi children: a matched case-control study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014; 24: 14004. [CrossRef PubMed](#)
- [84] Forno E, Acosta-Pérez E, Brehm JM, Han YY, Alvarez M, Colón-Semidey A, Canino G, Celedón JC. Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1308-1314.e1-5. [PubMed](#)
- [85] Wang D, Qian Z, Wang J, Yang M, Lee YL, Liu F, Liu MM, Zhao Y, Liu YQ, Huang MM, Liu Y, Sun J, Liu YZ, Wu CC, Dong GH. Gender-specific differences in associations of overweight and obesity with asthma and asthma-related symptoms in 30,056 children: result from 25 districts of Northeastern China. *J Asthma*. 2014; 51: 508-514. [CrossRef PubMed](#)
- [86] Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G; ISAAC Phase Two Study Group. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS One*. 2014; 9: e113996. Erratum in: *PLoS One*. 2015; 10: e0126678. [CrossRef PubMed](#)
- [87] Egan KB, Ettinger AS, DeWan AT, Holford TR, Holmen TL, Bracken MB. Longitudinal associations between asthma and general and abdominal weight status among Norwegian adolescents and young adults: the HUNT Study. *Pediatr Obes*. 2015; 10: 345-352. [CrossRef PubMed](#)
- [88] Yiallourous PK, Lamninos D, Kolokotroni O, Maustaki M, Middleton N. Associations of body fat percent and body mass index with childhood asthma by age and gender. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: E474-E482. [CrossRef PubMed](#)
- [89] Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B, Crane J, García-Marcos L, Keil U; ISAAC Phase Three Study Group. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 73-84. [CrossRef PubMed](#)
- [90] Willeboordse M, van den Bersselaar DL, van de Kant KD, Muris JW, van Schayck OC, Dompeling E. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study. *PLoS One*. 2013; 8: e77574. [CrossRef PubMed](#)
- [91] Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013; 14: 222-231. [CrossRef PubMed](#)
- [92] Lin MH, Hsieh CJ, Caffrey JL, Lin YS, Wang JJ, Ho WC, Chen PC, Wu TN, Lin RS. Fetal Growth, Obesity, and Atopic Disorders in Adolescence: a Retrospective Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29: 472-479. [CrossRef PubMed](#)
- [93] Kreißl S, Radon K, Dressel H, Genuneit J, Kellberger J, Nowak D, von Mutius E, Weiland SK, Weinmayr G, Windstetter D, Vogelberg C. Body mass index change and atopic diseases are not always associated in children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: 440-444.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [94] Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, Hauner H, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Röbl-Mathieu M, Schiffrer U, Vetter K, Weissenborn A, Wöckel A. Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy – Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start – Young Family Network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018; 78: 1262-1282. [CrossRef PubMed](#)
- [95] Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, Chua MC, Ismail I, Nauta A, Hourihane JOB, Smith P, Gold M, Ziegler J, Peake J, Quinn P, Rao R, Brown N, Rijniere A, Garssen J, Warner JO, Axelrad C, Jeffries S, Donald Y, et al; PATCH study investigators. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016; 71: 701-710. [CrossRef PubMed](#)
- [96] Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E, Piacentini D, Visentin F, Cantarutti L, Baiardi P, Felisi M, Spagnuolo MI, Zanconato S, Baraldi E, Giaquinto C, Guarino A. Galacto-Oligosaccharide/Polidextrose Enriched Formula Protects against Respiratory Infections in Infants at High Risk of Atopy: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2018; 10: E286. [CrossRef PubMed](#)
- [97] Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuño I, Espín B, Vasallo MI, Gil D, Vidal ML, Infante D, Leis R, Maldonado J, Moreno JM, Román E. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2015; 54: 89-99. [CrossRef PubMed](#)
- [98] Wopereis H, Sim K, Shaw A, Warner JO, Knol J, Kröll JS. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1334-1342.e5. [CrossRef PubMed](#)
- [99] Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 616-623. [CrossRef PubMed](#)
- [100] Simpson MR, Brede G, Johansen J, Johnsen R, Storrø O, Sætrum P, Øien T. Human Breast Milk miRNA, Maternal Probiotic Supplementation and Atopic Dermatitis in Offspring. *PLoS One*. 2015; 10: e0143496. [CrossRef PubMed](#)
- [101] Rø ADB, Simpson MR, Rø TB, Storrø O, Johnsen R, Videm V, Øien T. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 1014-1021. [CrossRef PubMed](#)
- [102] Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, Haugen M, Myhre R, Jacobsson B, Longnecker MP, Meltzer HM, London SJ. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 165-171.e1-8. [PubMed](#)
- [103] Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24: 556-561. [CrossRef PubMed](#)
- [104] Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I, Plummer SF, Wang D, Morgan G. Probiotics in the prevention of ecze-

- ma: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 1014-1019. [CrossRef PubMed](#)
- [105] Loo EX, Llanora GV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 163: 25-28. [Cross-Ref PubMed](#)
- [106] Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 170-175. [CrossRef PubMed](#)
- [107] Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, Leong R, Boushey HA, Hilton JF. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017; 140: e20163000. [CrossRef PubMed](#)
- [108] Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 192-198. [Cross-Ref PubMed](#)
- [109] Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 335-341. [CrossRef PubMed](#)
- [110] Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhinoconjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 975-979. [CrossRef PubMed](#)
- [111] Hrdý J, Vlasáková K, Černý V, Súkeníková L, Novotná O, Petrásková P, Boráková K, Lodinová-Žádníková R, Kolářová L, Prokešová L. Decreased allergy incidence in children supplemented with *E. coli* O83:K24:H31 and its possible modes of action. *Eur J Immunol*. 2018; 48: 2015-2030. [Cross-Ref PubMed](#)
- [112] Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, Siebers R, Black PN, Crane J. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 1048-1057. [CrossRef PubMed](#)
- [113] Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Kang J, van Zyl N, Purdie G, Stanley T, Fitzharris P, Murphy R, Crane J. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 808-814. [CrossRef PubMed](#)
- [114] Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Stanley TV, Purdie G, Rowden J, Kang J, Hood F, van den Elsen L, Forbes-Blom E, Franklin I, Barnes P, Fitzharris P, Maude RM, Stone P, Abels P, Murphy R, Crane J. Maternal supplementation alone with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 296-302. [Cross-Ref PubMed](#)
- [115] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357: 1076-1079. [CrossRef PubMed](#)
- [116] Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*. 2008; 121: e850-e856. [CrossRef PubMed](#)
- [117] Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019; 111: 537-547. [CrossRef PubMed](#)
- [118] Daliri EB, Tango CN, Lee BH, Oh DH. Human microbiome restoration and safety. *Int J Med Microbiol*. 2018; 308: 487-497. [CrossRef PubMed](#)
- [119] Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Weiss ST. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017; 12: e0186657. [CrossRef PubMed](#)
- [120] Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, Sandel M, Iverson RE Jr, Lee-Paritz A, Strunk RC, Bacharier LB, Macones GA, Zeiger RS, Schatz M, Hollis BW, Hornsby E, Hawrylowicz C, Wu AC, Weiss ST. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 362-370. [CrossRef PubMed](#)
- [121] Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, Wolsk HM, Pedersen TM, Vinding RK, Thorsteinsdóttir S, Arianto L, Hallas HW, Heickendorff L, Brix S, Rasmussen MA, Bisgaard H. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315: 353-361. [CrossRef PubMed](#)
- [122] Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, Sandel M, Beigelman A, Bacharier LB, Zeiger RS, Schatz M, Hollis BW, Weiss ST. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med*. 2020; 382: 525-533. [CrossRef PubMed](#)
- [123] Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years. *JAMA*. 2019; 321: 1003-1005. [CrossRef PubMed](#)
- [124] Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE, Chen L, Holt PG, Sly PD, Hall GL. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 571-577. [CrossRef PubMed](#)
- [125] Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 875-882. [CrossRef PubMed](#)
- [126] Maslova E, Hansen S, Jensen CB, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Olsen SF. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease – a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13: 199. [Cross-Ref PubMed](#)
- [127] Nwaru BI, Hadkhale K, Hämäläinen N, Takkinen HM, Ahonen S, Ilonen J, Toppari J, Niemelä O, Haapala AM, Veijola R, Knip M, Virtanen SM. Vitamin D intake during the first 4 years and onset of asthma by age 5: A nested case-control study. *Pediatr*

- Allergy Immunol. 2017; 28: 641-648. [CrossRef PubMed](#)
- [128] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, Covar R, Gern JE, Rosser FJ, Blatter J, Durrani S, Han YY, Wisniewski SR, Celedón JC. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324: 752-760. [CrossRef PubMed](#)
- [129] Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009; 64: 610-619. [CrossRef PubMed](#)
- [130] Gao J, Gao X, Li W, Zhu Y, Thompson PJ. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: a meta-analysis. *Respirology*. 2008; 13: 528-536. [CrossRef PubMed](#)
- [131] Nakamura K, Wada K, Sahashi Y, Tamai Y, Tsuji M, Watanabe K, Ohtsuchi S, Ando K, Nagata C. Associations of intake of antioxidant vitamins and fatty acids with asthma in pre-school children. *Public Health Nutr*. 2013; 16: 2040-2045. [CrossRef PubMed](#)
- [132] Maslova E, Hansen S, Strøm M, Halldorsson TI, Olsen SF. Maternal intake of vitamins A, E and K in pregnancy and child allergic disease: a longitudinal study from the Danish National Birth Cohort. *Br J Nutr*. 2014; 111: 1096-1108. [CrossRef PubMed](#)
- [133] den Dekker HT, Jaddoe VVW, Reiss IK, de Jongste JC, Duijts L. Maternal folic acid use during pregnancy, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, and child's lung function and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48: 175-185. [CrossRef PubMed](#)
- [134] Roy A, Kocak M, Hartman TJ, Vereen S, Adgent M, Piyathilake C, Tylavsky FA, Carroll KN. Association of prenatal folate status with early childhood wheeze and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 144-150. [CrossRef PubMed](#)
- [135] Trivedi MK, Sharma S, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Weiss ST, Oken E, Gillman MW, Gold DR, DeMeo DL, Litonjua AA. Folic Acid in Pregnancy and Childhood Asthma: A US Cohort. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018; 57: 421-427. [CrossRef PubMed](#)
- [136] Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 1272-1281. [CrossRef PubMed](#)
- [137] Alfonso VH, Bandoli G, von Ehrenstein O, Ritz B. Early Folic Acid Supplement Initiation and Risk of Adverse Early Childhood Respiratory Health: A Population-based Study. *Matern Child Health J*. 2018; 22: 111-119. [CrossRef PubMed](#)
- [138] Veeranki SP, Gebretsadik T, Mitchel EF, Tylavsky FA, Hartert TV, Cooper WO, Dupont WD, Dorris SL, Hartman TJ, Carroll KN. Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy and Early Childhood Asthma. *Epidemiology*. 2015; 26: 934-941. [CrossRef PubMed](#)
- [139] Fortes C, Mastroeni S, Mannoanparampil TJ, Di Lallo D. Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311: 361-367. [CrossRef PubMed](#)
- [140] Liu J, Li Z, Ye R, Liu J, Ren A. Periconceptual folic acid supplementation and risk of parent-reported asthma in children at 4-6 years of age. *ERJ Open Res*. 2020; 6: 00250-2019. [CrossRef PubMed](#)
- [141] Kiraly N, Benn CS, Biering-Sørensen S, Rodrigues A, Jensen KJ, Ravn H, Allen KJ, Aaby P. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth may affect atopy in childhood: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Allergy*. 2013; 68: 1168-1176. [CrossRef PubMed](#)
- [142] Aage S, Kiraly N, Da Costa K, Byberg S, Bjerregaard-Andersen M, Fisker AB, Aaby P, Benn CS. Neonatal vitamin A supplementation associated with increased atopy in girls. *Allergy*. 2015; 70: 985-994. [CrossRef PubMed](#)
- [143] Kiraly N, Balde A, Lisse IM, Eriksen HB, Aaby P, Benn CS. Vitamin A supplementation and risk of atopy: long-term follow-up of a randomized trial of vitamin A supplementation at six and nine months of age. *BMC Pediatr*. 2013; 13: 190. [CrossRef PubMed](#)
- [144] Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, Roduit C, Untersmayr E, Adel-Patient K, Agache I, Agostoni C, Akdis CA, Bischoff SC, du Toit G, Feeney M, Frei R, Garn H, Greenhawt M, Hoffmann-Sommergruber K, Lunjani N, Maslin K, Mills C, Muraro A, et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*. 2019; 74: 1429-1444. [CrossRef PubMed](#)
- [145] Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM, Greenhawt M, Glueck DH, Groetch M, Lunjani N, Maslin K, Maiorella A, Meyer R, Antonella M, Netting MJ, Ibeabughichi Nwaru B, Palmer DJ, Palumbo MP, Roberts G, Roduit C, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31: 889-912. [CrossRef PubMed](#)
- [146] Vahdaninia M, Mackenzie H, Dean T, Helps S. ω -3 LCPUFA supplementation during pregnancy and risk of allergic outcomes or sensitization in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122: 302-313.e2. [CrossRef PubMed](#)
- [147] Maslova E, Rifas-Shiman SL, Oken E, Platts-Mills TAE, Gold DR. Fatty acids in pregnancy and risk of allergic sensitization and respiratory outcomes in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122: 120-122.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [148] Standl M, Demmelmair H, Koletzko B, Heinrich J. Cord blood LC-PUFA composition and allergic diseases during the first 10 yr. Results from the LISAPlus study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25: 344-350. [CrossRef PubMed](#)
- [149] Magnusson J, Ekström S, Kull I, Håkansson N, Nilsson S, Wickman M, Melén E, Risérus U, Bergström A. Polyunsaturated fatty acids in plasma at 8 years and subsequent allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 510-516.e6. [CrossRef PubMed](#)
- [150] Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, Wolsk HM, Pedersen TM, Vinding RK, Thorsteinsdóttir S, Følsgaard NV, Fink NR, Thorsen J, Pedersen AG, Waage J, Rasmussen MA, Stark KD, Olsen SF, Bønnelykke K. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2530-2539. [CrossRef PubMed](#)
- [151] Hansen S, Strøm M, Maslova E, Dahl R, Hoffmann HJ, Rytter D, Bech BH, Henriksen TB, Granström C, Halldorsson TI, Chavarro JE, Linneberg A, Olsen SF. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 104-111.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [152] Furuholm C, Warstedt K, Fagerås M, Fälth-Magnusson K, Larsson J, Fredriksson M, Duchén K. Allergic disease in infants up to 2 years of age in

- relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 505-514. [CrossRef PubMed](#)
- [153] Warstedt K, Furuholm C, Fälth-Magnusson K, Fagerås M, Duchén K. High levels of omega-3 fatty acids in milk from omega-3 fatty acid-supplemented mothers are related to less immunoglobulin E-associated disease in infancy. *Acta Paediatr.* 2016; 105: 1337-1347. [CrossRef PubMed](#)
- [154] Best KP, Sullivan T, Palmer D, Gold M, Kennedy DJ, Martin J, Makrides M. Prenatal fish oil supplementation and allergy: 6-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2016; 137: e20154443. [CrossRef PubMed](#)
- [155] Escamilla-Nuñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernández-Cadena L, Navarro-Olivos E, Sly PD, Romieu I. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and respiratory symptoms in children. *Chest.* 2014; 146: 373-382. [CrossRef PubMed](#)
- [156] Berman D, Clinton C, Limb R, Somers EC, Romero V, Mozurkewich E. Prenatal Omega-3 Supplementation and Eczema Risk among Offspring at Age 36 Months. *Insights Allergy Asthma Bronchitis.* 2016; 2: 1. [CrossRef PubMed](#)
- [157] D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, Martino D, McCarthy S, Metcalfe J, Tulic MK, Mori TA, Prescott SL. Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012; 130: 674-682. [CrossRef PubMed](#)
- [158] D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, Lee-Pullen TF, Metcalfe J, Holt BJ, Serralha M, Tulic MK, Mori TA, Prescott SL. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 1206-1216. [CrossRef PubMed](#)
- [159] Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT, Gibson RA, McPhee AJ, Sullivan TR, Gould JF, Green TJ, Doyle LW, Davis PG, French NP, Colditz PB, Simmer K, Morris SA, Best KP. Docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants and parent-reported symptoms of allergic disease at 7 years corrected age: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109: 1600-1610. [CrossRef PubMed](#)
- [160] Lapillonne A, Pastor N, Zhuang W, Scalabrin DM. Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 168. [CrossRef PubMed](#)
- [161] European Food Safety Authority (efsa). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA)1. *EFSA J.* 2012; 10: 1-48.
- [162] Koletzko B. Human milk lipids. *Ann Nutr Metab.* 2016; 69 (Suppl 2): 28-40. [CrossRef PubMed](#)
- [163] European Food Safety Authority (efsa). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J.* 2013; 11: 1-103.
- [164] Marrs T, Sim K. Demystifying dysbiosis: can the gut microbiome promote oral tolerance over ige-mediated food allergy? *Curr Pediatr Rev.* 2018; 14: 156-163. [CrossRef PubMed](#)
- [165] Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne JA, Henderson AJ. Associations of pet ownership with wheezing and lung function in childhood: findings from a UK Birth cohort. *PLoS One.* 2015; 10: e0127756. [CrossRef PubMed](#)
- [166] Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne JA, John Henderson A. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 200-210. [CrossRef PubMed](#)
- [167] Fall T, Lundholm C, Örtqvist AK, Fall K, Fang F, Hedhammar Å, Kämpe O, Ingelsson E, Almqvist C. Early Exposure to Dogs and Farm Animals and the Risk of Childhood Asthma. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: e153219. [CrossRef PubMed](#)
- [168] Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R, Wennergren G, Wold AE. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One.* 2018; 13: e0208472. [CrossRef PubMed](#)
- [169] Al-Tamprouri C, Malin B, Bill H, Lennart B, Anna S. Cat and dog ownership during/after the first year of life and risk for sensitization and reported allergy symptoms at age 13. *Immun Inflamm Dis.* 2019; 7: 250-257. [CrossRef PubMed](#)
- [170] Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, Vonk JM, Brunekreef B, Gehring U. Role of timing of exposure to pets and dampness or mould on asthma and sensitization in adolescence. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49: 1352-1361. [CrossRef PubMed](#)
- [171] Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Sigsgaard T, Jensen TK, Clausen G, Toftum J, Norberg LA, Høst A. Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. *Indoor Air.* 2014; 24: 136-147. [CrossRef PubMed](#)
- [172] O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, Jaffee KF, Calatroni A, Bacharier LB, Beigelman A, Sandel MT, Johnson CC, Faruqi A, Santee C, Fujimura KE, Fadrosch D, Boushey H, Visness CM, Gern JE. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 1468-1475. [CrossRef PubMed](#)
- [173] Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, O'Connor GT, Sandel MT, Calatroni A, Matsui E, Johnson CC, Lynn H, Visness CM, Jaffee KF, Gergen PJ, Gold DR, Wright RJ, Fujimura K, Rauch M, Busse WW, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 593-601.e12. [CrossRef PubMed](#)
- [174] Karvonen AM, Hyvärinen A, Rintala H, Korppi M, Täubel M, Doekes G, Gehring U, Renz H, Pfefferle PI, Genuneit J, Keski-Nisula L, Remes S, Lampi J, von Mutius E, Pekkanen J. Quantity and diversity of environmental microbial exposure and development of asthma: a birth cohort study. *Allergy.* 2014; 69: 1092-1101. [CrossRef PubMed](#)
- [175] Karvonen AM, Kirjavainen PV, Täubel M, Jayaprakash B, Adams RI, Sordillo JE, Gold DR, Hyvärinen A, Remes S, von Mutius E, Pekkanen J. Indoor bacterial microbiota and development of asthma by 10.5 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144: 1402-1410. [CrossRef PubMed](#)
- [176] Thorne PS, Kulhánková K, Yin M, Cohn R, Arbes SJ Jr, Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1371-1377. [CrossRef PubMed](#)
- [177] Ciaccio CE, Barnes C, Kennedy K, Chan M, Portnoy J, Rosenwasser L. Home dust microbiota is disordered in homes of low-income asthmatic children. *J Asthma.* 2015; 52: 873-880. [CrossRef PubMed](#)

- [178] Loo EXL, Chew LJM, Zulkifli AB, Ta LDH, Kuo IC, Goh A, Teoh OH, Van Bever H, Gluckman PD, Yap F, Tan KH, Chong YS, Lee BW, Shek LP. Comparison of microbiota and allergen profile in house dust from homes of allergic and non-allergic subjects- results from the GUSTO study. *World Allergy Organ J.* 2018; 11: 37. [CrossRef PubMed](#)
- [179] Halcken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, Ryan D, Agache I, Anso-tegui IJ, Arasi S, Du Toit G, Fernandez-Rivas M, Geerth van Wijk R, Jutel M, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno GB, Papadopoulos NG, Penagos M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 728-745. [CrossRef PubMed](#)
- [180] Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy.* 2017; 72: 35-42. [CrossRef PubMed](#)
- [181] Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy.* 1996; 51: 430-433. [CrossRef PubMed](#)
- [182] Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007; 35: 44-51. [CrossRef PubMed](#)
- [183] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1392-1397. [CrossRef PubMed](#)
- [184] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 206-210. [CrossRef PubMed](#)
- [185] Madonini E, Agostinis F, Barra R, Berra A, Donadio D, Pappacoda A, Stefani E, Tierno E. Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003; 16: 73-79. [CrossRef PubMed](#)
- [186] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61: 198-201. [CrossRef PubMed](#)
- [187] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 85-91. [PubMed](#)
- [188] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007; 62: 943-948. [CrossRef PubMed](#)
- [189] Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1295-1302. [CrossRef PubMed](#)
- [190] Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, Clayton B, Pearson S, Michaelis L, Djukanovic R, Kurukulaarachy R, Arshad SH. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1541-1547.e11. [CrossRef PubMed](#)
- [191] Alviani C, Roberts G, Mitchell F, Martin J, Zolkipli Z, Michaelis LJ, Vijayanand P, Kurukulaarachy R, Arshad SH. Primary prevention of asthma in high-risk children using HDM SLIT: Assessment at age 6 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 1711-1713. [CrossRef PubMed](#)
- [192] Alviani C, Roberts G, Moyses H, Pearson S, Larsson M, Zolkipli Z, Michaelis LJ, Kurukulaarachy R, Arshad SH. Follow-up, 18 months off house dust mite immunotherapy, of a randomized controlled study on the primary prevention of atopy. *Allergy.* 2019; 74: 1406-1408. [CrossRef PubMed](#)
- [193] Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E, Dehlink E, Gruber S, Graf A, Lupinek C, Valenta R, Eiwegger T, Urbanek R. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and protolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 788-795. [CrossRef PubMed](#)
- [194] Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 2048-2052. [CrossRef PubMed](#)
- [195] Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, Melén E, Lorentzen JC, Kull I, Bergström A. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy.* 2017; 72: 967-974. [CrossRef PubMed](#)
- [196] Karvonen AM, Hyvärinen A, Korppi M, Haverinen-Shaughnessy U, Renz H, Pfefferle PI, Remes S, Genuneit J, Pekkanen J. Moisture damage and asthma: a birth cohort study. *Pediatrics.* 2015; 135: e598-e606. [CrossRef PubMed](#)
- [197] Zhang X, Norbäck D, Fan Q, Bai X, Li T, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, Deng Q, Lu C, Qian H, Xu Y, Sun Y, Sundell J, Wang J. Dampness and mold in homes across China: Associations with rhinitis, ocular, throat and dermal symptoms, headache and fatigue among adults. *Indoor Air.* 2019; 29: 30-42. [CrossRef PubMed](#)
- [198] Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J; ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax.* 2012; 67: 941-949. [CrossRef PubMed](#)
- [199] Carlsten C, Dimich-Ward H, DyBuncio A, Becker AB, Chan-Yeung M. Cotinine versus questionnaire: early-life environmental tobacco smoke exposure and incident asthma. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 187. [CrossRef PubMed](#)
- [200] Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, Wahn U, Willich SN, Kulig M. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy.* 2009; 64: 445-451. [CrossRef PubMed](#)
- [201] Madureira J, Paciência I, Cavaleiro-Rufo J, de Oliveira Fernandes E. Indoor pollutant exposure among children with and without asthma in Porto, Portugal, during the cold season. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23: 20539-20552. [CrossRef PubMed](#)
- [202] Carreiro-Martins P, Viegas J, Papoila AL, Aelenei D, Caires I, Araújo-Martins J, Gaspar-Marques J,

- Cano MM, Mendes AS, Virella D, Rosado-Pinto J, Leiria-Pinto P, Annesi-Maesano I, Neuparth N. CO(2) concentration in day care centres is related to wheezing in attending children. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 1041-1049. [CrossRef PubMed](#)
- [203] Qian H, Zheng X, Zhang M, Weschler L, Sundell J. Associations between Parents' Perceived Air Quality in Homes and Health among Children in Nanjing, China. *PLoS One*. 2016; 11: e0155742. [CrossRef PubMed](#)
- [204] Andersson M, Hedman L, Nordberg G, Forsberg B, Eriksson K, Rönmark E. Swimming pool attendance is related to asthma among atopic school children: a population-based study. *Environ Health*. 2015; 14: 37. [CrossRef PubMed](#)
- [205] Font-Ribera L, Villanueva CM, Gràcia-Lavedan E, Borràs-Santos A, Kogevinas M, Zock JP. Indoor swimming pool attendance and respiratory and dermal health in schoolchildren – HITEA Catalonia. *Respir Med*. 2014; 108: 1056-1059. [CrossRef PubMed](#)
- [206] Deng Q, Lu C, Li Y, Sundell J, Dan Norbäck. Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Environ Res*. 2016; 150: 119-127. [CrossRef PubMed](#)
- [207] Deng Q, Lu C, Ou C, Chen L, Yuan H. Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere*. 2016; 152: 459-467. [CrossRef PubMed](#)
- [208] Deng Q, Lu C, Yu Y, Li Y, Sundell J, Norbäck D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med*. 2016; 121: 67-73. [CrossRef PubMed](#)
- [209] Hsu HH, Chiu YH, Coull BA, Kloog I, Schwartz J, Lee A, Wright RO, Wright RJ. Prenatal Particulate Air Pollution and Asthma Onset in Urban Children. Identifying Sensitive Windows and Sex Differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 1052-1059. [CrossRef PubMed](#)
- [210] Brunst KJ, Ryan PH, Brokamp C, Bernstein D, Reponen T, Lockey J, Khurana Hershey GK, Levin L, Grinshpun SA, LeMasters G. Timing and duration of traffic-related air pollution exposure and the risk for childhood wheeze and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 421-427. [CrossRef PubMed](#)
- [211] Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, Thyne S, Farber HJ, Serebrisky D, Kumar R, Brigino-Buenaventura E, Davis A, LeNoir MA, Meade K, Rodriguez-Cintron W, Avila PC, Borrell LN, Bibbins-Domingo K, Rodriguez-Santana JR, Sen S, et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 309-318. [CrossRef PubMed](#)
- [212] Rancière F, Bougas N, Viola M, Momas I. Early exposure to traffic-related air pollution, respiratory symptoms at 4 years of age, and potential effect modification by parental allergy, stressful family events, and sex: A Prospective follow-up study of the PARIS birth cohort. *Environ Health Perspect*. 2017; 125: 737-745. [CrossRef PubMed](#)
- [213] Tétreault LF, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, Smargiassi A. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. *Environ Health Perspect*. 2016; 124: 1276-1282. [CrossRef PubMed](#)
- [214] Tétreault LF, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, Smargiassi A. Severe and Moderate Asthma Exacerbations in Asthmatic Children and Exposure to Ambient Air Pollutants. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 771. [CrossRef PubMed](#)
- [215] Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, Thomas PS, Johns DP, Giles GG, Hui J, Dennekamp M, Perret JL, Abramson MJ, Walters EH, Matheson MC, Dharmage SC. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1602357. [CrossRef PubMed](#)
- [216] Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M, Marks GB, Giles G, Morrison S, Thompson B, Thomas PS, Hui J, Perret JL, Abramson MJ, Walters H, Matheson MC, Dharmage SC. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 122-129.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [217] Gruzieva O, Bergström A, Hulchiy O, Kull I, Lind T, Melén E, Moskalenko V, Pershagen G, Bellander T. Exposure to air pollution from traffic and childhood asthma until 12 years of age. *Epidemiology*. 2013; 24: 54-61. [CrossRef PubMed](#)
- [218] Hasunuma H, Sato T, Iwata T, Kohno Y, Nitta H, Odajima H, Ohara T, Omori T, Ono M, Yamazaki S, Shima M. Association between traffic-related air pollution and asthma in preschool children in a national Japanese nested case-control study. *BMJ Open*. 2016; 6: e010410. [CrossRef PubMed](#)
- [219] Mölter A, Lindley S. Influence of walking route choice on primary school children's exposure to air pollution – A proof of concept study using simulation. *Sci Total Environ*. 2015; 530-531: 257-262. [CrossRef PubMed](#)
- [220] Ranzi A, Porta D, Badaloni C, Cesaroni G, Lauriola P, Davoli M, Forastiere F. Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort. *Occup Environ Med*. 2014; 71: 430-436. [CrossRef PubMed](#)
- [221] Lee EY, Oh SS, White MJ, Eng CS, Elhawary JR, Borrell LN, Nuckton TJ, Zeiger AM, Keys KL, Mak ACY, Hu D, Huntsman S, Contreras MG, Samedy LA, Goddard PC, Salazar SL, Brigino-Buenaventura EN, Davis A, Meade KE, LeNoir MA, et al. Ambient air pollution, asthma drug response, and telomere length in African American youth. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144: 839-845.e10. [CrossRef PubMed](#)
- [222] Lee SW, Yon DK, James CC, Lee S, Koh HY, Sheen YH, Oh JW, Han MY, Sugihara G. Short-term effects of multiple outdoor environmental factors on risk of asthma exacerbations: Age-stratified time-series analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144: 1542-1550.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [223] Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schläunssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy*. 2016; 71: 15-26. [CrossRef PubMed](#)
- [224] Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48: 403-414. [CrossRef PubMed](#)
- [225] Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2008; 70: 102-116. [CrossRef PubMed](#)

- [226] Braig S, Weiss JM, Stalder T, Kirschbaum C, Rothenbacher D, Genuneit J. Maternal prenatal stress and child atopic dermatitis up to age 2 years: The Ulm SPATZ health study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 144-151. [CrossRef PubMed](#)
- [227] Rosa MJ, Just AC, Tamayo Y, Ortiz M, Schnaas L, Svensson K, Wright RO, Téllez Rojo MM, Wright RJ. Prenatal and postnatal stress and wheeze in Mexican children: Sex-specific differences. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116: 306-312.e1. [Cross-Ref PubMed](#)
- [228] Guxens M, Sonnenschein-van der Voort AM, Tiemeier H, Hofman A, Sunyer J, de Jongste JC, Jaddoe VW, Duijts L. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 59-67.e1-12. [PubMed](#)
- [229] Larsen AD, Schlünssen V, Christensen BH, Bonde JP, Obel C, Thulstrup AM, Hannerz H, Hougaard KS. Exposure to psychosocial job strain during pregnancy and odds of asthma and atopic dermatitis among 7-year old children – a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2014; 40: 639-648. [CrossRef PubMed](#)
- [230] Hartwig IR, Sly PD, Schmidt LA, van Lieshout RJ, Bienenstock J, Holt PG, Arck PC. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 160-169. [CrossRef PubMed](#)
- [231] Lee A, Mathilda Chiu YH, Rosa MJ, Jara C, Wright RO, Coull BA, Wright RJ. Prenatal and postnatal stress and asthma in children: Temporal- and sex-specific associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 740-747.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [232] Chang HY, Suh DI, Yang SI, Kang MJ, Lee SY, Lee E, Choi IA, Lee KS, Shin YJ, Shin YH, Kim YH, Kim KW, Ahn K, Won HS, Choi SJ, Oh SY, Kwon JY, Kim YH, Park HJ, Lee KJ, et al. Prenatal maternal distress affects atopic dermatitis in offspring mediated by oxidative stress. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 468-475.e5. [CrossRef PubMed](#)
- [233] Brew BK, Gong T, Williams DM, Larsson H, Almqvist C. Using fathers as a negative control exposure to test the Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis: A case study on maternal distress and offspring asthma using Swedish register data. *Scand J Public Health.* 2017; 45 (Suppl): 36-40. [CrossRef PubMed](#)
- [234] Zhou C, Ibanez G, Miramont V, Steinecker M, Baiz N, Banerjee S, Just J, Annesi-Maesano I, Chastang J, Charles MA, de Agostini M, Forhan A, Heude B, Ducimetère P, Kaminski M, Saurel-Cubizolles M-J, Dargent-Molina P, Fritel X, Larroque B, Lelong N, et al. Prenatal maternal depression related to allergic rhinoconjunctivitis in the first 5 years of life in children of the EDEN mother-child cohort study. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017; 8: 132-138. [CrossRef PubMed](#)
- [235] Letourneau NL, Kozyrskyj AL, Cosic N, Ntanda HN, Anis L, Hart MJ, Campbell TS, Giesbrecht GF; APrON Team. Maternal sensitivity and social support protect against childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017; 13: 26. [Cross-Ref PubMed](#)
- [236] Elbert NJ, Duijts L, den Dekker HT, de Jong NW, Nijsten TE, Jaddoe VW, de Jongste JC, van Wijk RG, Tiemeier H, Pasmans SG. Maternal psychiatric symptoms during pregnancy and risk of childhood atopic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47: 509-519. [CrossRef PubMed](#)
- [237] El-Heis S, Crozier SR, Healy E, Robinson SM, Harvey NC, Cooper C, Inskip HM, Baird J, Godfrey KM; Southampton Women's Survey Study Group. Maternal stress and psychological distress pre-conception: association with offspring atopic eczema at age 12 months. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47: 760-769. [CrossRef PubMed](#)
- [238] Wang JJ, Wen HJ, Chiang TL, Lin SJ, Guo YL. Maternal psychologic problems increased the risk of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 169-176. [CrossRef PubMed](#)
- [239] Alton ME, Zeng Y, Tough SC, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Postpartum depression, a direct and mediating risk factor for preschool wheeze in girls. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51: 349-357. [CrossRef PubMed](#)
- [240] Kozyrskyj AL, Letourneau NL, Kang LJ, Salmani M. Associations between postpartum depressive symptoms and childhood asthma diminish with child age. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47: 324-330. [CrossRef PubMed](#)
- [241] Kim CH, Kim SH, Lee JS. Association of maternal depression and allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38: 300-308. [CrossRef PubMed](#)
- [242] Radhakrishnan D, Shariff SZ, To T. The influence of prenatal mental health service use on the incidence of childhood asthma: a population-based cohort study. *J Asthma.* 2019; 56: 395-403. [Cross-Ref PubMed](#)
- [243] Magnus MC, Wright RJ, Røysamb E, Parr CL, Karlstad Ø, Page CM, Nafstad P, Håberg SE, London SJ, Nystad W. Association of Maternal Psychosocial Stress With Increased Risk of Asthma Development in Offspring. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 1199-1209. [CrossRef PubMed](#)
- [244] Strathearn L, Giannotti M, Mills R, Kisely S, Najman J, Abajobir A. Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics.* 2020; 146: e20200438. [CrossRef PubMed](#)
- [245] Hsu CY, Lehman HK, Wood BL, Benipal J, Humayun Q, Miller BD. Comorbid Obesity and Depressive Symptoms in Childhood Asthma: A Harmful Synergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 2689-2697. [CrossRef PubMed](#)
- [246] DunnGalvin A, Blumchen K, Timmermans F, Regent L, Schnadt S, Podestà M, Sánchez A, Couratier P, Feeney M, Hjorth B, Patel R, Lush T, Ryan R, Vereda A, Fernández-Rivas M, Fisher HR. APPEAL-1: A multiple-country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy. *Allergy.* 2020; 75: 2899-2908. [CrossRef PubMed](#)
- [247] Urbstonaitis R, Deshpande M, Arnoldi J. Asthma and health related quality of life in late midlife adults. *Res Social Adm Pharm.* 2019; 15: 61-69. [CrossRef PubMed](#)
- [248] Tao R, Fu Z, Xiao L. Chronic Food Antigen-specific IgG-mediated Hypersensitivity Reaction as A Risk Factor for Adolescent Depressive Disorder. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019; 17: 183-189. [CrossRef PubMed](#)
- [249] Cowell WJ, Bellinger DC, Wright RO, Wright RJ. Antenatal active maternal asthma and other atopic disorders is associated with ADHD behaviors among school-aged children. *Brain Behav Immun.* 2019; 80: 871-878. [CrossRef PubMed](#)
- [250] Cheng CM, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *J Affect Disord.* 2015; 178: 60-65. [CrossRef PubMed](#)

- [251] Brzyski P, Cichocka-Jarosz E, Tarczoń I, Jedynek-Wąsowicz U, Tomasik T, Lis G. Health-related quality of life in children and adolescents after systemic sting reaction. *Ann Agric Environ Med.* 2019; 26: 103-108. [CrossRef PubMed](#)
- [252] Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, Ciprandi G. Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019; 89. [CrossRef PubMed](#)
- [253] Levinson J, Kohl K, Baltag V, Ross DA. Investigating the effectiveness of school health services delivered by a health provider: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One.* 2019; 14: e0212603. [CrossRef PubMed](#)
- [254] Barnes PJ, Szefler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144: 1180-1186. [CrossRef PubMed](#)
- [255] Azzi EA, Kritikos V, Peters MJ, Price DB, Srour P, Cvetkovski B, Bosnic-Anticevich S. Understanding reliever overuse in patients purchasing over-the-counter short-acting beta2 agonists: an Australian community pharmacy-based survey. *BMJ Open.* 2019; 9: e028995. [CrossRef PubMed](#)
- [256] Li Y, Chen L, Du Y, Huang D, Han H, Dong Z. Fluoxetine Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in BALB/c Mice through Reducing Psychological Stress and Inflammatory Response. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 318. [CrossRef PubMed](#)
- [257] Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, Sticherling M, Apfelbacher C, Biedermann T, Breuer K, Fell I, Fölster-Holst R, Heine G, Grimm J, Hennighausen L, Kugler C, Reese I, Ring J, Schäkel K, Schmitt J, et al; Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) Study Group. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 845-853.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [258] Amaral SCO, Pimenta F, Marôco J, Sant'Anna CC. Stress reduction intervention with mothers of children/adolescents with asthma: a randomized controlled study in Brazil. *Health Care Women Int.* 2020; 41: 266-283. [CrossRef PubMed](#)

¹Airway Research Center North, Universität zu Lübeck, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Bern, Schweiz, ²Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, ³Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Tempelhof, ⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, ⁵Immunologie und Intensivmedizin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, ⁶HNO-Facharztpraxis, Eisleben, ⁷HNO-Klinik, Klinikum rechts der Isar, TU München, München, ⁸Ökotrophologin, Journalistin, Idstein/Taunus, ⁹Institut für Kinderernährung, Max Rubner-Institut, Karlsruhe, ¹⁰Kinderklinik, Universitätsklinikum Augsburg, ¹¹Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des UKGM, Universitätsklinik, Giessen, ¹²Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V., Hamburg, ¹³Allergiezentrum Wien West, Wien, Österreich, ¹⁴Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, ¹⁵Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum, Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum der Universität München, München, ¹⁶Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum der Universität München, München, ¹⁷Kinder- und Jugendmedizin, Christliches Kinderhospital Osnabrück, ¹⁸Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt, Dresden, ¹⁹Schwerpunktpraxis für Allergologie und Lungenheilkunde im Kinder- und Jugendalter, Berlin, ²⁰Ernährungsberatung und -therapie mit Schwerpunkt Allergologie, München, ²¹Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, ²²Kinderarztpraxis, Bühl, ²³Asthma- und Allergieambulanz, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum der Universität, München, ²⁴Allgemeine Pädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, ²⁵Facharztpraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Fulda, ²⁶Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Köln, ²⁷Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, ²⁸Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, ²⁹Hochgebirgsklinik Davos, Schweiz, ³⁰Klinik für Pneumologie, Ruhrländklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum, Essen, ³¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Allergie-Centrum LICA – CAC, Universitätsmedizin, Leipzig, ³²Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Dülken, ³³Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität, Dresden, ³⁴HNO-Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, ³⁵Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, ³⁶Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, ³⁷Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, ³⁸Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität, Marburg, ³⁹Kinder-Zentrum Bethel, Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Bielefeld

CME-Fragen zu diesem Artikel

Besuchen Sie den Online-Kurs zu diesem Artikel unter:

<https://cme.medcram.de/deutsche-gesellschaft-fuer-allergologie/>

Hier finden Sie auch Online-Kurse zu anderen Artikeln aus der *Allergologie*.



1. Welche Aussage zur Prävention stimmt nicht?

- A In der Prävention sollen auslösende Faktoren von Krankheiten zurückgedrängt oder ausgeschaltet werden.
- B Prävention wird interdisziplinär gemeinsam von therapeutischen Bereichen, Psychologie, Soziologie und Pädagogik geleistet.
- C Ziele der Prävention sind, individuelles Leid zu vermindern und Lebensqualität zu verbessern.
- D Ziel der Prävention ist nicht, ökonomische Lasten zu verringern.
- E Prävention ist in allen Teilgebieten der Allergologie anwendbar.

2. Welche Maßnahmen gehören nicht zum Gebiet der primären Prävention:

- A Prophylaktische Vitamin- und Spurenelementgaben
- B Schutzimpfungen
- C Beratungen zum sicheren und angemessenen Umgang mit Säuglingen
- D Screening auf allergische Sensibilisierung
- E Ernährungsberatung bei Risikokindern

3. Welche Aspekte gehören nicht zur Tertiärprävention von allergischen Erkrankungen?

- A Rehabilitative Behandlungen
- B Schulungen, zum Beispiel für Asthma und Atopisches Ekzem oder Anaphylaxie
- C Fortbildungsveranstaltungen für Eltern und Betroffene
- D Inhalationsschulung
- E Screening auf allergische Sensibilisierung

4. Welche Aussage ist richtig hinsichtlich der mütterlichen Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit?

- A Eine diätetische Restriktion während der Schwangerschaft oder Stillzeit aus Gründen der Allergieprävention ist nicht erforderlich.
- B Die Vermeidung von Fisch während der Schwangerschaft kann das Allergierisiko senken.
- C Die Vermeidung von kuhmilchhaltigen Nahrungsmitteln während der Stillzeit kann das Allergierisiko senken.
- D Während der Stillzeit sollten keine Erdnüsse oder Baumnüsse verzehrt werden.
- E Während der Stillzeit sollten hühnereiweißhaltige Nahrungsmittel gemieden werden.

5. Welchen Aussagen zum Stillen und zum Muttermilchersatz sind nicht richtig?

- A Für den Zeitraum der ersten 6 – 8 Monate soll ausschließlich gestillt werden.

- B Auch mit der Einführung von Beikost soll weiterhin gestillt werden.
- C Wenn nicht oder nicht ausreichend gestillt werden kann, soll eine Säuglingsanfangsnahrung verabreicht werden.
- D Sojabasierte Säuglingsnahrung sind zum Zweck der Allergieprävention nicht geeignet.
- E Getreidedrinks sind auch ernährungsphysiologischer Sicht kein Milchersatz.

6. Welche Aussagen zur Beikost sind richtig?

- A Bei Hochrisikokindern sollte eine diätetische Restriktion durch Meidung potenzieller Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr erfolgen.
- B Zur Prävention der Hühnereiallergie sollte Hühnerei in der Beikost erst ab dem 2. Lebensjahr eingeführt werden.
- C Zur Prävention der Erdnussallergie kann bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis im Zuge der Beikosteinführung erwogen werden, Erdnussprodukte einzuführen.
- D Insbesondere bei Säuglingen mit moderater und schwerer atopischer Dermatitis ist die rechtzeitige Einführung von Erdnuss wichtig.
- E Zur Prävention der Hühnereiallergie sollte rohes Hühnerei mit der Beikost eingeführt werden.

7. Welche Aussagen zur Supplementierung der Ernährung sind richtig?

- A Prä- und Probiotika sollten zu Zwecken der Allergieprävention sowohl der Schwangeren als auch dem Säugling verabreicht werden.
- B Vitamin-D-Supplemente sollten aus Gründen der Allergieprävention frühzeitig eingenommen werden.
- C Säuglinge sollten bis zum 2. erlebten Frühsommer mit Vitamin D supplementiert werden.
- D Vitamin-Supplemente unterstützen die Allergieprävention und sollten daher schwangeren und gesunden Säuglingen verabreicht werden.
- E Die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren konnte bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko die Ausbildung von Asthma und allergischen Atemwegserkrankungen nicht beeinflussen.

8. Welche Aussagen zur Haustierhaltung sind richtig?

- A Personen ohne erkennbares erhöhtes Allergierisiko sollten die Haustierhaltung mit Hunden und Katzen nicht einschränken.

- B Familien mit erhöhtem Allergierisiko sollte von einer Hunde- und Katzenhaltung abgeraten werden.
- C Familien mit erhöhtem Allergierisiko sollten keine Haustiere (Katze oder Hund) neu anschaffen.
- D Bei Familien mit erhöhtem Risiko sollten bereits vorhandene Haustiere abgeschafft werden.
- E Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollten nur bereits vorhandene Katzen aus Gründen der Allergieprävention abgeschafft werden.

9. Welche Aussagen zur Allergen-spezifischen Immuntherapie sind richtig?

- A Für die Vermeidung von allergischen Sensibilisierungen kann eine AIT empfohlen werden.
- B Für die Vermeidung von allergischen Symptomen bei Kindern mit erhöhtem Risiko kann eine AIT empfohlen werden.
- C Für die Vermeidung von allergischen Sensibilisierungen gegen weitere Allergene und von allergischen Symptomen bei bereits sensibilisierten Kindern kann eine AIT empfohlen werden.
- D Bei Patienten mit bestehender allergischer Rhinitis sollte eine AIT zur Prävention von noch nicht bestehendem Asthma empfohlen werden.
- E Bei Kindern und Jugendlichen mit bestehendem Asthma kann eine AIT derzeit nicht empfohlen werden.

10. Welche Aussagen zur Hautbarriere im Hinblick auf Prävention ist nicht richtig?

- A In Pilotstudien konnten gezeigt werden, dass das frühe und regelmäßige Einfetten der Haut bei Kindern mit erhöhtem Risiko für atopische Dermatitis (AD) die Prävalenz der AD vermindern konnte.
- B Die Stärkung der Hautbarriere ist ein potenzieller Angriffspunkt für eine primäre Präventionsmaßnahme.
- C In großen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der gleichzeitige Einsatz von frühem regelmäßigem Eincremen und Verabreichung von Probiotika das Auftreten der atopischen Dermatitis signifikant vermindert.
- D Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann auf Grund der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für eine tägliche Rückfettung der gesunden Säuglingshaut mit dem Ziel der primären Prävention ausgesprochen werden.
- E Säuglinge und Kinder mit sichtbar trockener Haut sollten regelmäßig eingecremt werden.