

University of Groningen

Preventie van allergie bij kinderen

Brand, P. L.P.; Kneepkens, C. M.F.

Published in:
Tijdschrift voor Kindergeneeskunde

DOI:
[10.1007/bf03078180](https://doi.org/10.1007/bf03078180)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Brand, P. L. P., & Kneepkens, C. M. F. (2008). Preventie van allergie bij kinderen: Veranderende inzichten. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 76(2), 54-60. <https://doi.org/10.1007/bf03078180>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Preventie van allergie bij kinderen

Veranderende inzichten

P.L.P. Brand, C.M.F. Kneepkens

Samenvatting

De recente toename van de prevalentie van allergische ziekten heeft een zoektocht doen ontstaan naar de factoren die de kans op allergie bepalen, in de hoop dat beïnvloeding van deze factoren leidt tot daling van de allergieprevalentie. Een rookvrije omgeving voor het (aanstaande) kind is een belangrijke effectief geachte maatregel. Uitsluitend borstvoeding gedurende ten minste vier maanden kan om veel redenen aangeraden worden, maar het preventieve effect op allergie is niet goed aangetoond. Hoewel meta-analysen aangeven dat als borstvoeding niet (meer) mogelijk is, hypoallergene kunstvoeding geschikt is als alternatief, is het bewijs daarvoor zwak. Voor alle preventieve voedingsmaatregelen lijkt bovendien te gelden dat ze weinig of geen effect hebben op latere uitingen van allergie. Bij de voorlichting over preventie aan (aanstaande) ouders moet aan deze beperkingen aandacht worden besteed.

Inleiding

In de tweede helft van de 20e eeuw is de prevalentie van allergische ziekten in de westerse wereld, en dus ook in Nederland, ongeveer verdubbeld.¹ Op grond van verschillende observaties is het aannemelijk dat de westerse levensstijl in aanzienlijke mate van invloed is op het ontstaan van allergische ziekten.¹ Identificatie van de factoren die verantwoordelijk zijn voor de toename van allergie is van groot belang voor de preventie van allergie. Toch is het nog steeds niet

duidelijk welke onderdelen van de westerse levensstijl verantwoordelijk zijn voor de toename van allergie.² In dit artikel bieden wij een overzicht van de literatuur op het gebied van allergiepreventie, op grond waarvan we adviezen formuleren die de kinderarts kan geven aan ouders van kinderen met verhoogd allergierisico.

Erfelijke factoren

Dat allergische ziekten een erfelijke component hebben is duidelijk: alle allergische ziekten kennen familiale clustering, en bij eenzijdige tweelingen is de kans op concordantie van allergische ziekten groter dan bij twee-eiige.³ In de laatste tien jaar is de kennis van de genetische factoren die een rol spelen bij het ontstaan van allergische ziekten explosief toegenomen (kader 1).

De enige manier waarop genetische factoren behulpzaam zijn bij allergiepreventie, is bij het identificeren van een verhoogd risico van allergie: als de gezinsanamnese positief is (vader, moeder, broer of zus heeft een allergische ziekte) dan is de kans op een allergische ziekte bij een kind ongeveer twee keer zo hoog als bij een negatieve gezinsanamnese.³ Het risico neemt toe als er meer gezinsleden een allergische ziekte hebben en is het grootst als het hetzelfde type allergische ziekte betreft. Allergiepreventie richt zich doorgaans op dergelijke 'hoogerisicokinderen'.⁴

Kader 1: Allergische ziekten en erfelijkheid

- Alle allergische ziekten hebben een genetische basis.¹⁵
- Elke allergische ziekte wordt beïnvloed door verscheidene genetische factoren.¹⁵
- De genetische factoren van diverse allergische ziekten verschillen sterk van elkaar (genetische factoren van belang voor eczeem tonen meer overeenstemming met genetische factoren voor andere huidziekten dan met die voor andere allergische ziekten).^{39,40}
- De toename van allergische ziekten in de westerse wereld kan niet worden verklaard uit genetische factoren.¹

Blootstelling aan sigarettenrook

De kans op astma en op een blijvend slechtere longfunctie is sterk verhoogd als de moeder tijdens de zwangerschap rookt en als de zuigeling na de geboorte thuis wordt blootgesteld aan sigarettenrook.⁵⁻⁹ Hoewel de associatie met andere allergische ziekten minder zeker is, spreekt het vanzelf dat bij adviezen voor de preventie van allergische ziekten het vermijden van blootstelling aan sigarettenrook niet mag ontbreken.

De hygiënehypothese

Deze hypothese werd voor het eerst geformuleerd in de jaren tachtig, naar aanleiding van de waarneming dat allergische rinitis vaker voorkomt naarmate het aantal oudere broers en zusters kleiner is. De gedachte was dat oudere broers en zussen zouden zorgen voor meer blootstelling aan microbiële prikkels, wat de kans op allergische ziekten zou verkleinen. De hypothese vond steun in de bevindingen dat opgroeiende kinderen op een boerderij de kans op allergische ziekten sterk verlaagde en dat de darmflora van kinderen bij wie later allergische ziekten ontstonden, in de eerste levensweken sterk verschilde van die van kinderen die later geen allergische ziekten kregen: meer aerobe bacteriën, minder *Lactobacilli*.¹⁰⁻¹²

Deze associatie tussen microbiële prikkels vroeg in het leven en de kans op allergie werd aanvankelijk beschouwd als een uiting van disbalans tussen T-helper-1 (Th1)- en Th2-lymfocyten. Verminderde stimulatie van Th1-cellen door infectieuze prikkels zou het immuunsysteem in de richting van Th2 (allergie) doen afbuigen. Inmiddels is de hypothese in deze vorm onhoudbaar gebleken. Er lijkt bijvoorbeeld ook een associatie te bestaan tussen verminderde infectieuze prikkels in het vroege leven en toename van de kans op Th1-ziekten, zoals diabetes mellitus en chronische inflammatoire darmziekten. Tegenwoordig wordt daarom eerder verondersteld dat verminderde blootstelling aan infectieuze prikkels in het vroege leven leidt tot verminderde stimulatie van de regulator-T-cellen, die de Th1-Th2-balans bewaken.¹³⁻¹⁵

Het heeft er dus alle schijn van dat blootstelling aan microbiële prikkels vroeg in het leven van belang is voor de rijping van het neonatale immuunsysteem.¹⁶ Helaas heeft dit inzicht nog niet geleid tot toepasbare mogelijkheden voor preventie van allergische ziekten bij kinderen. Blootstelling aan mycobacteriën door BCG-vaccinatie van pasgeborenen verkleint de kans op allergie niet.^{17,18} Hoewel uit een Finse studie bleek dat de suppletie van probiotica aan zwangere en zogende moeders de kans op eczeem bij de zuigeling halveerde,¹⁹ is deze bevinding in vergelijkende studies niet bevestigd^{20,21} en ging die bovendien niet gepaard met daling van de prevalentie van andere allergische ziekten, zoals astma, of met vermindering van allergische sensibilisatie.¹⁹ Bovendien is de prevalentie van eczeem in Finland niet afgenomen sinds suppletie van probiotica op grote schaal wordt toegepast.¹

Al met al is het op dit moment dus niet duidelijk hoe microbiële prikkels in de praktijk kunnen worden ingezet om allergie bij kinderen te voorkomen.

Borstvoeding

Dat borstvoeding de beste voeding voor zuigelingen is, behoeft zeker in een kindergeneeskundig tijdschrift geen betoog. Het verband tussen voedingsgewoonten (borstvoeding of flesvoeding) en atopische ziekten is uitvoerig bestudeerd. Een principiële tekortkoming van al het onderzoek ter zake is dat gerandomiseerde klinische trials met borstvoeding onmogelijk zijn. Al het onderzoek naar de relatie tussen borstvoeding en allergische ziekten is observationeel: een gevonden verband hoeft in dergelijk onderzoek niet causaal te zijn, maar kan verklaard worden door *confounding by behaviour*. De heersende opinie is dat borstvoeding de kans op allergische ziekten verkleint. Daardoor zullen moeders van 'hoogrisicokinderen' meer geneigd zijn tot het geven van borstvoeding dan moeders van 'laagrisicokinderen', wat kan leiden tot een schijnbaar *verhoogde* kans op allergische ziekten bij moeders die borstvoeding geven, zoals in enkele studies is gerapporteerd.^{22,23} Dat in systematische overzichtsuiten borstvoeding desondanks samenhangt met een *verlaagde* kans op allergische ziekten, illustreert hoe sterk dit beschermende effect van borstvoeding is.²⁴⁻²⁶ In een systematisch overzicht werd gevonden dat borstvoeding de kans op astma in de algemene populatie met 30% verkleint en in een hoogrisicopopulatie met 50%.²⁷ Daarentegen is er ook een aantal studies waar geen effect gezien is.

In een recent onderzoek in Wit-Rusland werd gekeken of het volgen van de adviezen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) ter bevordering van borstvoeding bijdroeg aan de preventie van allergie. Dit was een zogenaamde *cluster randomized trial*: in plaats van individuele patiënten werden deelnemende centra willekeurig toegewezen aan de interventie (WHO-adviezen conform het *baby friendly initiative*) of aan de gebruikelijke begeleiding. In de interventiegroep werd veel vaker volledig borstvoeding gegeven tot de leeftijd van 3 maanden (44,3 tegen 6,4%), maar de prevalentie van allergische ziekten en positieve huidpriktests was tot de leeftijd van 6 jaar vergelijkbaar in beide groepen.²⁸ Deze studie benadert het ideaal van de gerandomiseerde klinische trial en bevestigt het bescher-

mende effect van borstvoeding dus niet. Omdat de verdere levensomstandigheden in Wit-Rusland en de prevalentie van allergische ziekten echter sterk verschillen van die in Nederland, kunnen deze resultaten niet zonder meer naar de Nederlandse situatie worden vertaald. Het huidige advies aan moeders van hoogrisicokinderen, om gedurende minimaal vier maanden uitsluitend borstvoeding te geven, moet gehandhaafd blijven, maar de bewijsvoering voor een preventief effect op allergie is zwak. Er is geen beschermend effect aangetoond van langer voortzetten van borstvoeding. Ten overvloede zij opgemerkt dat de borstvoeding gevende moeder zelf geen dieet moet volgen.²⁹

Introductie van bijvoeding

Het is lange tijd gebruikelijk geweest om bijvoeding uit te stellen in het kader van allergiepreventie. In de Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen wordt geadviseerd om gedurende de eerste zes maanden geen bijvoeding te geven.⁴ Hiermee volgt de standaard de adviezen van de Wereldgezondheidsraad. Langer uitstel van het geven van bijvoeding dan tot de leeftijd van 4 maanden geeft echter geen verdere verkleining van de kans op allergische ziekten (kader 2). Vaak wordt ook nog geadviseerd om sterk allergene voedingsmiddelen zoals pinda en kippenei langer te vermijden; ook daarvoor is geen wetenschappelijke grond.

Als borstvoeding niet (meer) gegeven wordt: standaardkunstvoeding of hypoallergene kunstvoeding?

Hoewel uit het oogpunt van allergiepreventie borstvoeding in de eerste vier levensmaanden krachtig gestimuleerd moet worden, stappen

vrijwel alle moeders vroeger of later over op flesvoeding. De vraag is of gehydrolyseerde (hypoallergene) kunstvoeding dan de voorkeur verdient boven standaardkunstvoeding. Dit is wél te onderzoeken in gerandomiseerde klinische trials, en systematische overzichtsartikelen van dergelijke studies tonen een beschermend effect van gehydrolyseerde kunstvoeding.^{24,30} In de meest recente cochrane-analyse bijvoorbeeld is de kans op eczeem in de eerste twee levensjaren bij hoogrisicokinderen die een hydrolysaat krijgen, ruim 40% lager dan bij de groep die standaardkunstvoeding krijgt (relatief risico 0,57; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,44-0,73, number needed to treat 6).³¹ Verschillende nationale en internationale organisaties hebben op grond hiervan het advies geformuleerd dat hoogrisicokinderen, als ze geen borstvoeding meer krijgen, gedurende de eerste 3-6 maanden van hun leven gevoed moeten worden met gehydrolyseerde kunstvoeding.^{4,24,32}

Hoewel dit advies dus solide evidence-based lijkt te zijn, moeten er toch enkele kanttekeningen bij worden geplaatst. De wetenschappelijke bewijskracht van de studies is namelijk beperkt. Recent werd uitvoerig aandacht besteed aan de methodologische bezwaren van deze allergiepreventiestudies (kader 3).³¹ Deze worden hier kort besproken.

Een belangrijk probleem bij studies waarin standaardkunstvoeding wordt vergeleken met gehydrolyseerde kunstvoeding, is de blindering. Door de uitgesproken (onaangename) geur en smaak van hydrolysaten (ook die van de partiële hydrolysaten gebruikt bij allergiepreventie) is blindering van de ouders onmogelijk.³³ De kans is aanzienlijk dat hierdoor ook de betrokken onderzoekers te weten komen tot welke behandelgroep een individueel kind behoort.³¹ Als de eindpunten van de studie subjectief zijn, is dat een groot probleem: milde huidsymptomen kunnen dan eerder als 'eczeem' worden gescoord als het kind standaardkunstvoeding krijgt dan wanneer het een voeding krijgt die bedoeld is om de kans op eczeem te verkleinen. Objectieve eindpunten, zoals het gehalte aan specifiek immunoglobuline-E (IgE) in het bloed, zijn niet gevoelig voor dergelijke problemen. Tot nu toe is nog nooit gevonden dat hypoallergene kunstvoeding de productie van specifiek IgE tegen veel voorkomende allergenen verkleint.³¹ Een hiermee samenhangend probleem is dat onduidelijk is of allergiepreventie door het gebruik van kunstvoeding op

Kader 2: Introductie van bijvoeding en kans op allergie: stand van de wetenschap^{41,42}

- Blootstelling aan bijvoeding voor de vierde levensmaand vergroot de kans op allergische reacties.
- Verder uitstellen van introductie van bijvoeding tot de zesde levensmaand leidt niet tot verdere reductie van de kans op allergische ziekten.
- Blootstelling aan sterk allergene voedingsmiddelen in het eerste levensjaar vergroot de kans op allergische ziekten niet.
- Vermijden van blootstelling aan sterk allergene voedingsmiddelen verkleint de kans op allergische ziekten en voedselallergie niet.

Kader 3: Methodologische problemen van de studies naar de effecten van gehydrolyseerde kunstvoeding op allergie bij hoogrisicokinderen³¹

- Problemen met blindering: studies niet goed dubbelblind uitgevoerd.
- Uitstel of afstel? Effect wordt kleiner naarmate kinderen langer gevolgd worden.
- Vooral preventie van (zeer) milde gevallen.
- Pathofysiologisch mechanisme onduidelijk: vermijden van blootstelling in eerste levensmaanden voorkomt sensibilisatie niet.
- Methodologische heterogeniteit: sterke verschillen tussen studies in criteria voor allergische ziekten en hypoallergeniciteit van voeding.
- Slechte controle voor storende factoren (*confounders*).
- Slechte dieetrouw door onaangename reuk en smaak hydrolysatens.

basis van intensief gehydrolyseerd eiwit zelf geen bijwerkingen heeft. Het lijkt erop dat jarenlange onterechte vermindering van koemelkwitten de kans op (ernstige) allergische reacties bij blootstelling aan koemelk juist kan vergroten.³⁴

Er is nooit onderzoek gedaan naar de kosten-effectiviteitsratio van dergelijke interventies. In alle allergiepreventiestudies wordt het effect van preventie kleiner naarmate de kinderen ouder worden. Het lijkt dus meer te gaan om uitstel van allergische verschijnselen dan om daadwerkelijke preventie van allergie op zich.³¹ Aangezien op bevolkingsniveau de milde gevallen van allergische ziekten de grote meerderheid vormen, bestaat de kans dat preventie vooral effect heeft op deze milde gevallen. In de meeste studies is de dieetrouw laag: het lijkt erop dat veel ouders maar beperkt bereid zijn om langdurige interventie met een onaangenaam ruikende en smakende voeding toe te passen om uitstel van allergische verschijnselen bij hun kind te verkrijgen. Door de grote verschillen in opzet en gebruikte definities is het poolen van de resultaten van meerdere studies in een meta-analyse een hachelijke zaak. In veel studies is slechts in beperkte mate, of helemaal niet, gecorrigeerd voor factoren als gezinsanamnese en blootstelling aan sigarettenrook.^{24,31}

Wellicht het meest intrigerende facet van allergiepreventie is dat het onderliggende pathofysiologische model niet langer valide is. De idee dat blootstelling aan allergenen tot sensibilisatie leidt en dat sensibilisatie en aanhoudende bloot-

stelling ziekte veroorzaken, is inmiddels achterhaald. Noch voor inhalatie-, noch voor voedselallergenen is een duidelijke relatie aangetoond tussen blootstelling aan de allergenen en ziekteverschijnselen.^{35,36} Sensibilisatie voor voedingsmiddelen komt voor bij kinderen die het bewuste voedingsmiddel nooit hebben gegeten, wat suggereert dat blootstelling aan voedselallergenen ook in utero of via huid en slijmvliezen kan plaatsvinden. Kinderen kunnen al bij de eerste gedocumenteerde blootstelling aan een voedselallergeen allergisch reageren.³⁷ Vermijden van blootstelling aan inhalatieallergenen als huisstofmijt is niet effectief gebleken bij de preventie van huisstofmijtallergie en astma.³⁸ Ten slotte is het vooralsnog onduidelijk of en hoe gehydrolyseerde zuigelingenvoeding de functie van regulator-T-cellen zou kunnen beïnvloeden.

Bijvoeding in de eerste levensdagen: standaardkunstvoeding of hypoallergene kunstvoeding?

Uit een grote Nederlandse gerandomiseerde trial is gebleken dat blootstelling aan standaardkunstvoeding in de eerste levensdagen bij een ongeselecteerde populatie de kans op allergische ziekten niet vergroot.³⁶ Er is dus geen enkele reden om borstgevoede laagrisicokinderen die in de eerste levensdagen bijvoeding nodig hebben, gehydrolyseerde zuigelingenvoeding te geven. Voor borstgevoede hoogrisicokinderen wordt zo nodig wel bijvoeding met gehydrolyseerde kunstvoeding aanbevolen, ook al blijkt uit het voorgaande dat het nut daarvan niet onomstotelijk vaststaat.

Conclusie: advies voor de praktijk

Preventie van allergie is dus maar beperkt mogelijk. In kader 4 wordt een overzicht gegeven van de adviezen die, gezien de stand van de wetenschap, in de praktijk aan de ouders kunnen worden gegeven. De eerste drie adviezen zijn nuttig voor alle kinderen; het laatstgenoemde advies geldt alleen voor hoogrisicokinderen. Daarbij geldt de aantekening dat volledige preventie van allergie niet mogelijk is. Naar onze mening is het wenselijk om deze beperkingen eerlijk en open met de ouders te bespreken. Hoewel het mogelijk is dat intensievere preventieprogramma's, bestaande uit de combinatie van voedingsinterventie, vermindering van blootstelling aan sigarettenrook en aanpassen van de slaap- en woonomgeving, effectiever zijn dan voe-

Kader 4: Allergiepreventie: adviezen voor de praktijk

Voor alle kinderen:

- Adviseer volledige borstvoeding gedurende ten minste de eerste vier levensmaanden, wijs echter wel op het beperkte preventieve effect op allergie.
- Adviseer volledige vermindering van blootstelling aan sigarettenrook, zowel voor als na de geboorte.
- Bijvoeding kan worden geïntroduceerd vanaf de leeftijd van 4 maanden.

Voor hoogrisicokinderen (positieve gezinsanamnese):

- Als borstvoeding onvoldoende is of niet langer gegeven wordt: geef een gehydrolyseerde zuigelingenvoeding gedurende de eerste vier levensmaanden.
- Leg de ouders uit dat het effect van deze maatregel beperkt is.

dingsinterventies alleen, is de therapietrouw bij zulke uitgebreide maatregelen waarschijnlijk nog slechter dan die bij programma's die zich beperken tot dieetinterventie.

Auteurs

Dhr. prof. dr. P.L.P. Brand, kinderarts-pulmonoloog, Amalia kinderafdeling, Isala klinieken, Zwolle (tevens: Universitair Medisch Centrum Groningen). Dhr. dr. C.M.F. Kneepkens, kinderarts-gastro-enteroloog, afdeling Kindergeneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: Prof. dr. P.L.P. Brand, kinderarts-pulmonoloog, Amalia kinderafdeling, Isala klinieken, Postbus 10500, 8000 GM Zwolle, p.l.p.brand@isala.nl.

Summary

The recent increase in allergic disease prevalence has led to increased interest into the factors determining allergy risk, fed by the hope that influencing these factors would reduce the prevalence of allergic conditions. A smoke free environment for the child (to be) is an important preventive measure. Exclusive breastfeeding for at least four months is recommended for many reasons, but its preventive effect on allergy is not well established. Although meta-analyses suggest that hypoallergenic formula could be used as an alternative when breastfeeding is not or no longer possible, the evidence is weak. Moreover, all preventive feeding measures have in common that their effects on allergic manifestations later in life seem to be virtually nonexistent. Counselling with regard to allergy prevention of (future) parents should highlight these limitations.

Literatuur

- 1 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; ISAAC Phases Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
- 2 Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007;62:91-6.
- 3 Alford SH, Zoratti E, Peterson EL, et al. Parental history of atopic disease: disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1046-50.
- 4 Kneepkens CMF, Drongelen KI van, Aarsen C. Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen, 5e druk. Den Haag: Voedingscentrum, 2005.
- 5 Abulhosn RS, Morray BH, Llewellyn CE, Redding GJ. Passive smoke exposure impairs recovery after hospitalization for acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:135-9.
- 6 Cook DG, Strachan DP. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax*. 1997;52:1081-94.
- 7 Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax*. 1998;53:884-93.
- 8 Cook DG, Strachan DP. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax*. 1999;54:357-66.
- 9 Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89:21-6.
- 10 Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:402-25.
- 11 Kemp A, Björkstén B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: A review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003; 14:74-80.
- 12 Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1511-20.
- 13 Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy*. 2006;61:3-14.
- 14 Oosterhout AJ van, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J*. 2005;26:918-32.
- 15 Bochner BS, Busse WW. Advances in mechanisms of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:868-75.

- 16 Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:16-24.
- 17 Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM, et al. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:329-34.
- 18 Marks GB, Ng K, Zhou J, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:541-9.
- 19 Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;351:1076-9.
- 20 Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:184-91.
- 21 Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. No effect of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(7):899-906.
- 22 Böttcher MF, Jenmalm MC. Breastfeeding and the development of atopic disease during childhood. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:159-61.
- 23 Järvinen K-M, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:978-87.
- 24 Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III. Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:291-307.
- 25 Galton Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:237-43.
- 26 Odijk J van, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58:833-43.
- 27 Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breastfeeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139:261-6.
- 28 Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ.* 2007;335:815-8.
- 29 Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000133.
- 30 Hays T, Wood RA. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:810-6.
- 31 Brand PLP, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ. Dietary prevention of allergic disease in children: Are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:475-9.
- 32 Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child.* 1999;81:80-4.
- 33 Gramsbergen IMC, Brand PLP. Dubbelblinde vergelijking van de smaak van hypoallergene zuigelingenvoedingen. *Ned Tijdschr Allergie.* 2003; 6:241-5.
- 34 Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy.* 2006;61:370-4.
- 35 Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet.* 2001;356:1392-7.
- 36 Jong MH de, Scharp-van der Linden VT, Aalberse R, et al. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child.* 2002;86:365-9.
- 37 Monti G, Muratore MC, Peltran A, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:1515-9.
- 38 Custovic A, Gerth van Wijk R. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA²LEN). *Allergy.* 2005;60:1112-5.

- 39 Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet.* 2006;38:399-400.
- 40 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
-
- 41 Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:502-7.
- 42 Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child.* 2004;89:303-8.