

Neurodermitis – der Einfluss der Ernährung

Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis) ist eine Krankheit mit vielen Facetten. Je nach Alter und Patient kann sie sich unterschiedlich manifestieren. Allen Formen gemeinsam sind aber Juckreiz und Entzündung der Haut sowie schubweiser Verlauf. In der Mehrzahl beginnt die atopische Dermatitis (AD) im Kopfbereich des Säuglings, zuerst mit massiver Rötung, dann Nässung, Schorfbildung und Schuppung. Später kommt es oft zu einem Übergreifen auf den Körper mit eher chronischem Verlauf mit Austrocknung und Verdickung typischer Hautstellen (Lichenifikation). Der vorliegende Beitrag diskutiert, inwieweit Allergene und Nahrungsmittelzusätze den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

**GIOVANNI FERRARI¹, MONIQUE MURA²
UND PETER A. ENG^{2,3}**

Die Prävalenz der AD ist am höchsten bei Kindern, vor allem in den Industrieländern, und beträgt ungefähr 15 Prozent (1). Die ersten klinischen Zeichen der AD manifestieren sich in 60 Prozent der Fälle im 1. Lebensjahr, meistens zwischen 3 und 6 Monaten (1, 2). Der weitere Verlauf variiert stark. Longitudinalstudien haben gezeigt, dass lediglich 30 bis 40 Prozent der Kinder mit AD in den ersten beiden Lebensjahren auch im Alter von 7 Jahren immer noch an Ekzemen leiden (3, 4). Der Beginn einer AD erst nach der Adoleszenz ist selten (5). Es besteht eine hohe Korrelation zwischen AD und anderen atopi-

schen Krankheiten wie Asthma und allergische Rhinitis. Ungefähr 50 Prozent der Kleinkinder mit AD entwickeln bis zum Schulalter ein Asthma oder andere allergische Krankheiten. Dies wird vor allem bei Kindern mit AD und früher

Merksätze

- Säuglinge und Kleinkinder sind am häufigsten von einer AD betroffen. Bei ihnen besteht eine grosse Chance einer spontanen Ausheilung.
- Ursache der AD sind spezifische Genotypen, die mit Veränderungen der Hautstruktur und des Immunsystems assoziiert sind.
- Bei einer Gruppe von Kindern manifestiert sich die AD als Beginn einer «Allergiekarriere». Diese Kinder weisen meist IgE-spezifische Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel und inhalative Allergene auf.
- Nahrungsmittelallergene können bei ungefähr einem Drittel der Kinder ekzematöse Hautläsionen auslösen oder verschlechtern.
- Allergene sind nicht Ursache der AD, sondern haben bei einer Minderheit der Patienten einen krankheitsmodulierenden Effekt.
- Viele Patienten mit AD sind sensibilisiert auf Nahrungsmittel oder inhalative Allergene. Sensibilisierung bedeutet aber nicht Allergie.
- Nur Patienten mit nachgewiesener allergischer Reaktion auf Nahrungsmittel können von einer Auslassdiät profitieren. Eine Auslassdiät führt aber oft nicht zu einem vollständigen Verschwinden der AD, da neben der Nahrungsmittelallergie noch andere verlaufsbestimmende Faktoren beteiligt sind.
- Bei Adoleszenten und Erwachsenen mit AD ist die Häufigkeit einer zugrunde liegenden Nahrungsmittelallergie gering (< 10%).
- Auslassdiäten im Säuglings- und Kleinkindesalter können die Längen-, Gewichts- und psychomotorische Entwicklung negativ beeinflussen. Falls indiziert, müssen diätetische Empfehlungen auf ein notwendiges Minimum reduziert werden. Nach 6 bis 12 Monaten soll eine allergologische Reevaluation erfolgen mit der Frage nach Wiedereinführung des Nahrungsmittels.
- Die Verordnung einer Auslassdiät im Kindesalter gehört in die Hände eines Spezialisten zusammen mit einer Ernährungsberatung.

¹ Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik; ² Kantonsspital Aarau, Kinderklinik;

³ Kantonsspital Luzern, Kinderklinik

Sensibilisierung auf Nahrungsmittel und inhalative Allergene beobachtet (3).

Pathogenese

Entstehung und Verlauf der AD sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Im Vordergrund steht die genetische Veranlagung mit Besonderheiten des Immunsystems. Viele verschiedene Genotypen sind in unterschiedlicher Zusammensetzung Grundlage für eine erhöhte kutane Empfindlichkeit, Einschränkung der lokalen Abwehrfunktion sowie eine gestörte Barrierefunktion der Haut. Immunologische Besonderheiten von Patienten mit AD umfassen vor allem eine Stimulierung von T-Helfer-Typ-2-Lymphozyten mit einem spezifischen Muster an Zytokinen (IL-4, IL-5, IL-13). Dies resultiert unter anderem in einer Hochregulierung von Eosinophilen und Langerhans-Zellen. Letztere sind fähig, Allergene via spezifische IgE-Antikörper den T-Zellen zu präsentieren. Folge ist eine Stimulation der Lymphozyten mit Inflammation der Haut (6). Neben diesen genetischen und immunologischen Besonderheiten beeinflussen verschiedene intrinsische und extrinsische Faktoren den Verlauf der AD in einem komplexen Zusammenspiel (Abbildung 1). Sie sind aber nicht primär Ursache der AD, sondern wirken vor allem krankheitsmodulierend.



Abbildung 1: Faktoren mit Einfluss auf den Zustand der Haut

Nahrungsmittel – Auslöser der AD?

Betroffene und Eltern von Kindern mit AD suchen verständlicherweise nach der Ursache und hoffen, dass durch deren Vermeidung das Ekzem gänzlich verschwindet. Sie fokussieren dabei vor allem auf Nahrungsmittel, nicht selten unterstützt durch alternative Heilmethoden. Tatsächlich wird aber die Rolle der Nahrungsmittel in der Pathogenese der AD überschätzt. Sie sind nur einer von vielen Einflussfaktoren. Placebokontrollierte Doppelblindstudien mit Nahrungsmitteln (7, 8) haben gezeigt, dass 30 bis 40 Prozent aller Kleinkinder mit AD eine IgE-vermittelte Sofortreaktion oder eine T-Zell-vermittelte Spätreaktion zeigen, mit Auftreten oder Verstärkung typischer Ekzempläsionen (Abbildung 2). Eine relativ kleine Anzahl von Nahrungsmitteln, allen voran Kuhmilch und Hühnerei, ist dabei für über 80 Prozent der allergischen Reaktionen verantwortlich (9, 10). Diese Allergien variieren je nach Alter, ent-

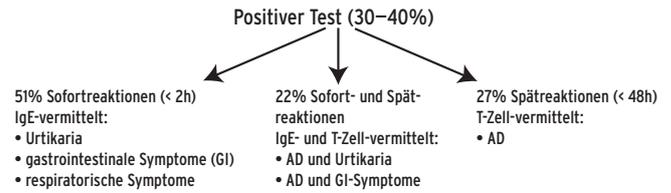


Abbildung 2: Klinische Manifestation von Nahrungsmittel-Provokationstests mit positivem Resultat bei Kindern mit AD (mod. nach Allergy 2000; 55: 281)

Tabelle: Häufigste allergieauslösende Nahrungsmittel (NM) in verschiedenen Altersgruppen

0-12 Monate		13-36 Monate		Mehr als 36 Monate	
NM-Allergen	%	NM-Allergen	%	NM-Allergen	%
Kuhmilch	37,9	Hühnerei	27,9	Erdnuss	21,4
Hühnerei	31	Kuhmilch	20,5	Hühnerei	14,3
Weizen	10,3	Haselnuss	13,1	Fisch/Crevetten	11,2
Erdnuss	8,6	Erdnuss	10,7	Haselnuss	10,2
Haselnuss	5,2	Weizen	6,6	Kuhmilch	9,2
Kartoffel	3,4	Fisch/Crevetten	3,3	Kiwi	4,1
Kiwi	1,7	Sesam	2,5	Walnuss	4,1
Zucchetti	1,7	Soja	2,5	Soja	3,1

sprechend den Ernährungsgewohnheiten (Tabelle 1). Interessant dabei ist die Feststellung, dass auch Nahrungsmittel, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern in versteckter Form (z.B. Nüsse in Zerealien oder Brotaufstrich) oder via Muttermilch verabreicht werden, akute allergische Reaktionen oder eine Verschlechterung der AD auslösen können. Bei diesen 30 bis 40 Prozent der Kinder mit AD lohnt sich eine entsprechende Auslassdiät. Sie führt bei einigen Patienten zum Verschwinden der AD. Meist sind aber noch weitere Einflussfaktoren im Spiel, weshalb die Auslassdiät zwar zu einer Verbesserung des Ekzems führt (infolge Unterdrückung des «Juckreiz-Kratz»-Zyklus unter Allergenvermeidung), nicht aber zur vollständigen Remission. Bei Adoleszenten und Erwachsenen sind Nahrungsmittel als Auslöser einer AD mit einer Häufigkeit von unter 10 Prozent viel seltener als bei Kleinkindern. Auch sind es andere Nahrungsmittel, meist Baumnüsse oder Erdnüsse sowie Fische und Schalentiere. Aber nicht nur die Ingestion von Nahrungsmitteln, sondern auch direkter Hautkontakt oder Inhalation von Nahrungsmittelallergenen bei der Zubereitung können zu einer Verschlechterung der AD führen.

Identifikation von Patienten mit Nahrungsmittelallergie

Eine genaue allergologische Abklärung ist Voraussetzung für die Erkennung von Patienten, die von einer Auslassdiät profitieren können. Der Nachweis einer IgE- oder T-Zell-vermittelten Sensibilisierung erfolgt mittels Hauttestungen (Prick mit kommerziellen Extrakten oder nativen Nahrungsmitteln,

Patch-Test). Ergänzend können auch spezifische IgE-Antikörper in der In-vitro-Analyse bestimmt werden. Wichtig ist die Interpretation des Resultats dieser Untersuchungen. Ein positives Resultat bedeutet Sensibilisierung und nicht a priori Allergie. Hier werden oft Fehler begangen, indem den Betroffenen empfohlen wird, sämtliche Nahrungsmittel mit positivem Testergebnis aus dem Ernährungsplan zu streichen. Eine unnötige, aufwendige Auslassdiät ohne Verbesserung des Hautzustands führt oft zu einer Enttäuschung der Patienten, denn sie projizieren grosse Hoffnungen in die Diät. Deshalb muss der abklärende Arzt die klinische Relevanz der Sensibilisierung hinsichtlich Ekzemanifestation beurteilen. Dies ist auch für den Spezialisten oft schwierig und erfordert in unklaren Fällen Provokationstests mit dem verdächtigten Nahrungsmittel. Die Abklärungen sind aufwendig und müssen beim Spezialisten oder in der Klinik durchgeführt werden. Untersuchungen zeigen, dass mehr als die Hälfte der Sensibilisierungen nicht mit der Manifestation einer AD in Zusammenhang stehen. In solchen Fällen ist eine Auslassdiät nicht indiziert. Das Weglassen wichtiger Grundnahrungsmittel schliesst vor allem für Kleinkinder das Risiko einer Fehl- oder Mangelernährung ein. Auslassdiäten bei Kleinkindern müssen deshalb sehr restriktiv gehandhabt werden und sollen nur durch den Spezialisten in Zusammenarbeit mit einer Ernährungsberatung verordnet werden. Nach 6 bis 12 Monaten muss eine allergologische Reevaluation erfolgen mit der Frage nach Wiedereinsetzen der entsprechenden Nahrungsmittel. Denn die Mehrzahl der Nahrungsmittelallergien im Kindesalter wachsen sich bis zum Alter von 3 bis 5 Jahren aus.

Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren

Schon seit längerer Zeit gibt es Berichte, dass bei gewissen Patienten mit AD eine Störung im Stoffwechsel der ungesättigten essenziellen Fettsäuren vorliegt. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Gamma-Linolensäure (GLS) zu, die an der Barrierefunktion der Haut beteiligt ist. Es gibt zwei Hauptquellen der langkettigen Fettsäurederivate der Linolensäure. In erster Linie enthält die Muttermilch, insbesondere das Kolostrum, eine hohe Konzentration der GLS (100–400 mg/l), die in der Kuhmilch fehlt. Daneben gibt es wenige pflanzliche Quellen wie das Samenöl der Nachtkerze (*Oenothera biennis*), des Borretschs (*Borrago officinalis*) und der schwarzen Johannisbeere (*Ribes nigrum*). Klinische Studien wurden vor allem mit dem Öl der Nachtkerzensamen durchgeführt. Die Resultate sind widersprüchlich. Während einige über ein gutes Ansprechen der kutanen Symptome auf GLS berichteten, gibt es auch Arbeiten mit fehlender Besserung der AD unter GLS. Der therapeutische Effekt scheint dosis- und zeitabhängig zu sein. Erforderlich sind bei Kindern 250 bis 500 mg GLS täglich; eine Besserung der Symptome ist frühestens nach 8 bis 12 Wochen konsequenter Therapie zu erwarten (11, 12).

Behandlung und Prävention mit Probiotika und Präbiotika

Probiotika sind lebende mikrobielle, nicht pathogene Nahrungsmittelzusätze, die durch Optimierung des Gleichge-

wichts der intestinalen Flora das menschliche Immunsystem günstig beeinflussen sollen. Die bekanntesten Vertreter sind *Lactobacillus*- und *Bifidus*bakterien (13). Präbiotika sind nicht verdauliche Stoffe, wie zum Beispiel Fructo- und Galacto-Oligosaccharide, die eine Proliferation der Probiotika im Darm erleichtern. In einer Metaanalyse über den Effekt des pränatalen und postnatalen Einsatzes von Probiotika zur Prävention und Behandlung der AD (14) wurden 10 Studien eingeschlossen. 6 der 10 Arbeiten zeigten, dass die pränatale und postnatale Verabreichung von Probiotika einen präventiven Einfluss auf die Entstehung der AD hat; es wurde eine Risikoreduktion um 61 Prozent diskutiert, hauptsächlich als Folge des pränatalen Einsatzes von Probiotika. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich aber bei Patienten mit bereits bestehender AD unter Behandlung mit Probiotika im Vergleich zum Krankheitsverlauf derjenigen unter Placebo. In 2 Studien wurde eine Zunahme der Interferon-Gamma-Konzentration im Blut gefunden als Hinweis für die postulierte antiinflammatorische Wirkung der Probiotika (15, 16). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es noch keine Evidenz für die Wirksamkeit von Probiotika in der Behandlung der AD gibt. Jedoch scheint der pränatale Einsatz von Probiotika einen gewissen präventiven Effekt zu haben auf die Entstehung der AD im Kleinkindesalter. Die derzeitige Datenlage reicht aber noch nicht aus, um die Einführung von Probiotika zur Prävention oder Therapie allergischer Krankheiten zu empfehlen (17).

Behandlung mit Zink

Bei gewissen Patienten mit AD kann ein verminderter Plasmaspiegel für Zink nachgewiesen werden. In einer Tierstudie (18) zeigten sich ausgeprägtere und schwerere Hautläsionen bei zinkdefizienten Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit normaler Ernährung. In vielen Industrieländern ist Zink als Nahrungsergänzung, für kosmetische Zwecke und für die Behandlung der AD leicht verfügbar. Die potenziellen Risiken, welche durch den Einsatz von Zink entstehen, werden jedoch oft unterschätzt. Durch die Wechselwirkung zwischen Kupfer und Zink bei der Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt kann bei einer chronischen Zinküberdosierung ein Kupfermangel entstehen, welcher eine Anämie und eine Neutropenie verursachen kann. Zink ist ein wesentliches Element unserer Diät und ein wichtiger Immunmodulator, aber die Datenlage ist noch ungenügend für Richtlinien zur Zinkergänzung bei Neurodermitikern.

Prävention mit Vitamin D

Die aktive Form von Vitamin D induziert die Produktion von schützenden antimikrobiellen Peptiden (AMP) durch Keratinozyten, Sebozyten, exokrine Drüsen und Mastzellen. Die AMP bilden nicht nur eine chemische schützende Benetzung auf der Hautoberfläche, sondern können auch das Immunsystem aktivieren und koordinieren. Somit spielen sie wahrscheinlich eine wichtige Rolle im Rahmen einer chronischen entzündlichen Hauterkrankung wie der AD (19). Mit der neuen Empfehlung der American Academy of Pediatrics von

Oktober 2008 (20) soll die empfohlene Tagesdosis von Vitamin D für Säuglinge von 200 auf 400 IU pro Tag erhöht werden. Nach Umsetzung dieser neuen Empfehlung sollte es in den nächsten Jahren möglich sein, den potenziell präventiven Effekt der Vitamin-D₃-Substitution auf die Entstehung der AD zu beurteilen.

Ernährungsempfehlung zur primären Allergieprävention

Die meisten Ernährungsempfehlungen betreffen die spätere Einführung oder Elimination von potenziell allergenen Nahrungsmitteln. Eine andere Strategie stellen Nahrungsmittelzusätze zur aktiven Allergieprävention dar. Nachfolgend sind die wichtigsten Empfehlungen unter Berücksichtigung der derzeitigen Datenlage zusammengefasst. Sie gelten für Neugeborene und Säuglinge, deren Eltern oder Geschwister atopische Krankheiten haben.

1. Ernährung der Mutter während Schwangerschaft und Stillzeit:

Das Weglassen gewisser Nahrungsmittel während der Schwangerschaft oder Stillzeit hat keinen nachgewiesenen Effekt auf die Inzidenz allergischer Krankheiten beim Kind.

Derzeitige Empfehlung: Eine ausgewogene Ernährung der schwangeren und stillenden Mutter ist wichtig (21).

2. Stillen:

Stillen kann zur Reduktion des Auftretens einer AD beitragen. Weitere Vorteile des Stillens umfassen die reduzierte Morbidität bezüglich gastrointestinaler Infekte sowie immunologische und psychologische Aspekte (22).

Derzeitige Empfehlung: Stillen während der ersten 6 Monate ist ideal.

3. Beikost und Weglassen potenziell allergener Nahrungsmittel:

Gewisse Nahrungsmittel wie Hühnerfleisch, Nüsse und Fische haben ein erhöhtes Allergiepotezial. Die Einführung verschiedener Nahrungsmittel in den ersten 4 Lebensmonaten ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer AD (23). Auf diesen Erkenntnissen basiert die bisherige Empfehlung zur späten schrittweisen Einführung von Beikost. Studienergebnisse betreffend Vermeidung oder vorübergehendes Weglassen allergener Nahrungsmittel zur primären Allergiepräven-

tion zeigen keine einheitlichen Resultate (24). Zudem weisen neuere immunologische Erkenntnisse auf die Wichtigkeit der oralen Toleranzentwicklung hin, die durch kontrollierte Allergenexposition viel besser induziert werden kann als durch Weglassen von Nahrungsmitteln (25).

Derzeitige Empfehlung: Einführung von Beikost nicht vor dem Alter von 17 Wochen und spätestens mit 26 Wochen. Vorübergehendes konsequentes Weglassen potenziell allergener Nahrungsmittel ist nicht notwendig (22).

4. Hypoallergene Milchpräparate:

Partiell hydrolysierte Milchpräparate werden zur Allergieprävention empfohlen. Extensiv hydrolysierte Milchproteine auf Molke-, Kasein- oder Sojabasis gelangen zur primären Allergieprävention und zur Ernährung bei Kuhmilchallergie zum Einsatz. Die meisten publizierten Studien dokumentieren einen allergiepräventiven Effekt gewisser hydrolysierter Milchpräparate auf die Entstehung der AD bis zum Alter von 6 Jahren (24, 26, 27). Leider gibt es aber keine Hinweise, dass mit diesen hypoallergenen Milchpräparaten das Auftreten respiratorischer Allergien wie Pollinosis oder Asthma eingedämmt werden kann (26, 27). Der Wirkungsmechanismus hypoallergener Nahrungsmittel auf die Prävention der AD ist unklar.

Derzeitige Empfehlung: Falls Stillen nicht oder nur ungenügend möglich ist: Substitution mit hypoallergener Milch in den ersten 6 Lebensmonaten. Extensiv hydrolysierte Milchpräparate sind bedeutend teurer als partiell hydrolysierte und werden für Hochrisikokinder empfohlen (22). ■

Korrespondenzadresse
Dr. med. Giovanni Ferrari
FMH Kinder- und Jugendmedizin
Allergiestation
Dermatologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31, 8091 Zürich
Tel. 044-255 11 11
Fax 044-255 94 38
E-Mail: giovanni.ferrari@usz.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Die Literaturliste ist in der Onlinefassung zu finden: www.arsmedici.ch

Literatur:

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351(9111): 1225-1232.
2. Kay J et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39.
3. Illi S et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-931.
4. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139: 834-839.
5. E Ozkaya. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 579-582.
6. Spergel JM. Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(4): 233-245.
7. Eigenmann PA, Sampson HA et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
8. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-385.
9. Eng PA, Ferrari G. IgE-mediated food allergies in Swiss infants and children. *Swiss Med Wkly* 2007; 137; s157: 13.
10. Eng PA, Mura M. Gesund ernährte Kleinkinder mit Neurodermitis. *Gesundheit; Aha!news* 4, Dezember 2007.
11. Eng PA, Wüthrich B. Neurodermitis: Behandlung mit ungesättigten essentiellen Fettsäuren. *Interistische Praxis* 1993; 33: 671-674.
12. Takwale A et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003; 327: 1385.
13. Andrea T Borchers et al. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44: 26-46.
14. Lee J et al. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 116-121.
15. Prescott S et al. Clinical effects of probiotics are associated with interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(12): 1557-1564.
16. Rosenfeldt M et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145(5): 612-616.
17. ESPHEGAN Committee on Nutrition. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPHEGAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 38: 365-74.
18. Takahashi H et al. Effects of a zinc deficient diet on development of atopic dermatitis-like eruptions in DS-NH mice. *J Dermatol Sci* 2008; 50: 31-39.
19. Schaubert J et al. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 261-266.
20. Bone up on new vitamin D recommendations. *Pupillo AAP News*. 2008; 29: 1
21. Koletzko B et al. For the perinatal lipid intake working group. Consensus Statement: dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *British Journal of Nutrition* 2007: 1-5.
22. ESPHEGAN committee on nutrition. Medical Position Paper. Complementary feeding: a commentary by the ESPHEGAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 2008; 46: 99-110.
23. Fergusson D et al. Early solid food feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86: 541-46.
24. Brand PLP et al. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 475-479.
25. Holt PG et al. 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.
26. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003664.
27. Von Berg A et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Longterm results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-1447.