

## **S3-Leitlinie Allergieprävention - Stand 11. November 2022**

**AWMF-Registernr. 061-016**

Kopp MV\*, Mucbe-Borowski C, Abou-Dakn M, Ahrens B, Beyer K, Blümchen K, Bubel P, Chaker A, Cremer M, , Ensenaer R, Gerstlauer M, Gieler U, Hübner IM, Horak F, , Klimek L, Koletzko BV, Koletzko S, Lau S, Lob-Corzilius T, Nemat K, Peters EMJ, Pizzulli A, Reese I, Rolinck-Werninghaus C, Rouw E, Schaub B, Schmidt S, Steiß JO, Striegel AK, Szépfalusi Z, Schlembach D, Spindler T, Taube C, Trendelenburg V, Treudler R, Umpfenbach U, Vogelberg C, Wagenmann M, Weißenborn A, Werfel T, Worm M, Sitter H, Hamelmann E\*

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

Korrespondenz - Adresse:

Prof. Dr. Matthias Kopp  
matthias.kopp@insel.ch  
Medizinbereich Kinder und Jugendliche, Insel Gruppe AG, Inselspital  
Universität Bern  
Freiburgstrasse 15  
3010 Bern  
Telefon: +41 31 63 294 79  
Airway Research Center North (ARCN),  
Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)

Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann  
eckard.hamelmann@evkb.de  
Kinder-Zentrum Bethel  
Evangelisches Klinikum Bethel  
Universität Bielefeld  
Burgsteig 13  
D-33617 Bielefeld  
T:+ 49 (0)521 | 772-780 59

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die anhaltend hohe Prävalenz allergischer Erkrankungen in westlichen Industrienationen und die eingeschränkten Möglichkeiten einer kausalen Therapie machen eine evidenz-basierte 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 Verzerrungspotentials (niedrig/hoch) angegeben. Die überarbeiteten Empfehlungen wurden unter Beteiligung von Vertretern der relevanten Fachgesellschaften und (Selbsthilfe-)Organisationen formal abgestimmt und konsentiert (nominaler Gruppenprozess). Von 5681 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 vier bis sechs 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 EAACI-Leitlinie zur Prävention der Hühnereiallergie die Empfehlung ausgesprochen, durcherhitztes (z. B. 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 (z.B. Erdnussbutter) mit der Beikost erwogen werden. Vor der Einführung muss insbesondere bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD eine klinisch relevante Erdnuss-Allergie ausgeschlossen werden. Für eine allergiepräventive Wirksamkeit von Präbiotika oder Probiotika, Vitamin D oder anderen Vitaminen in Form von Präparaten fehlt weiterhin ausreichende Evidenz, so dass 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, z. B. 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 evidenz-basierte und aktuelle Empfehlungen zur Prävention allergischer Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Allergie, Evidenz, S3-Leitlinie, Primärprävention, Überarbeitung

## SUMMARY

**Background:** The persistently high prevalence of allergic diseases in western industrial nations and the limited possibilities of causal therapy make evidence-based 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 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) organisations (nominal group process). Of 5681 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 four to six 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 hydrolysed infant formula in non-breastfed risk infants 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 with already existing regular peanut consumption, the regular administration of peanut-containing foods in age-appropriate form (e.g. peanut butter) with the complementary diet can be considered for the prevention of peanut allergy in infants with atopic dermatitis. 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 asthma 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 atopic dermatitis 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 not be done with the goal of primary allergy prevention. 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 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 favour 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 STIKO, 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.

Keywords: Allergy, evidence, S3 guideline, primary prevention, revision

## METHODIK

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

### **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 (z.B. 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 allergen-spezifische 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 Verzerrungspotentials (niedrig/hoch) angegeben. Die überarbeiteten Empfehlungen wurden unter Beteiligung von Vertretern der relevanten Fachgesellschaften und (Selbsthilfe-)Organisationen formal abgestimmt und konsentiert (nominaler Gruppenprozess).

Von 5681 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 Online-basierte Treffen statt. Der Ablauf war streng strukturiert (siehe unten).

Die Konsensustreffen fanden web-basiert 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)-(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 (z. B. 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 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 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 Empfehlungsklassen 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

**Beyer K, Reese I**, Ahrens B, Blümchen K, Cremer M, Ensenauer R, Koletzko B, Koletzko S, Rouw E

#### 1.1. Mütterliche Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p><b>Statement:</b> 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><b>Empfehlung:</b> 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+)</p> <p>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><b>Statement:</b> Jegliches Stillen hat viele Vorteile für Mutter und Kind.</p> <p><b>Empfehlung:</b> Für den Zeitraum der ersten vier bis sechs Monate soll nach Möglichkeit ausschließlich gestillt werden. (A) Auch mit Einführung von Beikost soll weitergestillt werden. (A)</p>

	<b>Empfehlung:</b> Ein Zufüttern von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebenstagen sollte bei Stillwunsch der Mutter vermieden werden. (B)
Evidenzgrad	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-)  Evidenz der EAACI LL für Meidung temporärer CMF-Gabe: Urashima 2019
Konsensstärke:	Konsens

### 1.3 Muttermilchersatz und Kuhmilchersatz bei Risikokindern

Empfehlungsgrad	Aussage
A / B	<p><b>Empfehlung:</b> 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><b>Empfehlung:</b> Soja-basierte Säuglingsnahrungen sind zum Zweck der Allergieprävention nicht geeignet und sollen folglich nicht zu diesem Zweck gegeben werden. (A)</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Sojaprodukte können losgelöst vom Zwecke der Allergieprävention im Rahmen der Beikost gegeben werden.</p> <p><b>Empfehlung:</b> 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><b>Stellungnahme:</b> Getreidedrinks sind aus ernährungsphysiologischer Sicht kein Milchersatz.</p> <p><b>Empfehlung:</b> Da es keine Belege für eine allergiepräventive Wirkung von Getreidedrinks gibt, sollten diese ebenfalls nicht zum Zweck der Allergieprävention gegeben werden. (B).</p>
Evidenzgrad	HA: Von Berg 2016 (1++), Davaisse-Paturet 2019 (2++) Soja-Formula: keine aktuelle Evidenz gefunden Milchen anderer Tiere: keine aktuelle Evidenz gefunden
Konsensstärke:	Konsens

#### 1.4 Beikost und Übergang zur Familien-Ernährung

Empfehlungsgrad	Aussage
A / B / C	<p><b>Statement:</b> 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><b>Empfehlungen:</b> 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 (z. B. 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 (z.B. 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>Studien zur Aussage Beikost bzgl. Vielfalt, Fisch, Milch (Joghurt): 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><b>Statement:</b> (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><b>Empfehlung:</b> Übergewicht/Adipositas bei Frauen vor und in der Schwangerschaft, wobei 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. NAHRUNGSMITTEL-SUPPLEMENTE

**Kopp MV, Steiß O,** Gerstlauer M, Pizzulli A, Trendelenburg V, Vogelberg C, Weißenborn A

### 2.1 Supplementierung von Prä- und Probiotika

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p><b>Hintergrund:</b> 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><b>Empfehlung:</b> 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

## 2.1. Supplementierung von Vitamin-D

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p><b>Hintergrund:</b> 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><b>Empfehlung:</b> Schwangere und gesunde Säuglinge oder ältere Kinder sollen Vitamin-D-Supplemente nicht aus Gründen der Allergieprävention einnehmen (A).</p> <p><b>Statement:</b> 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><b>Hintergrund:</b> 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><b>Empfehlung:</b> 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>

	<b>Statement:</b> Die perikonzeptionelle Supplementierung von Folsäure entsprechend den Empfehlungen soll unabhängig von den Aspekten der Allergieprävention erfolgen.
Evidenzgrad	Supplementeinnahme in der Schwangerschaft: Maslova 2014 (2++); Roy 2018 (2+); Trivedi 2018; den Dekker 2018 (2+); Crider 2013  Supplementeinnahme in der Säuglingszeit: Aage 2015 (1++); Kiraly 2013a (1+); Kiraly 2013b (1+) [alle ohne Relevanz für Deutschland]
Konsensstärke:	Starker Konsens

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

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<b>Hintergrund:</b> Aufgrund der Heterogenität der Studienlage kann <u>keine abschließende Empfehlung</u> zur Supplementierung von $\Omega$ -3 LCPUFAs für Schwangere, Stillende und Säuglinge zur Allergieprävention gegeben werden.  <b>Statement:</b> Einige Studien zeigen, dass ein niedriger Versorgungsgrad mit $\Omega$ -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 $\Omega$ -3 LCPUFAs gesenkt werden kann.
Evidenzgrad	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+); Furuholm 2011 (1+)
Konsensstärke:	Starker Konsens

### 3. ALLERGEN-EXPOSITION / ALLERGEN-SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

Hamelmann E, Lau S, Horak F, Klimek L, Nemat K, Szepfalusi Z, Umpfenbach U

#### 3.1. Haustiere

Empfehlungsgrad	Aussage
A / B	<p><b>Hintergrund:</b> <u>Hundehaltung</u> 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 <u>Katzenhaltung</u> oder Haltung anderer typischer Haustiere gibt es immer noch widersprüchliche Daten</p> <p><b>Empfehlungen:</b> Personen ohne erkennbares erhöhtes Allergierisiko <u>sollen</u> die Haustierhaltung mit Katzen oder Hunden <u>nicht</u> einschränken. (A) Familien mit erhöhtem Allergierisiko oder mit Kindern mit bereits bestehendem atopischen Ekzem <u>sollten</u> keine Katze neu anschaffen. (B) Familien mit erhöhtem Allergierisiko <u>sollte</u> von einer Hundehaltung <u>nicht</u> abgeraten werden (B)</p> <p><b>Statement:</b> 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><u>Hunde:</u> Marrs 2019 (1-); Collin 2015 (2+); Fall 2015 (2+); Hesselmar 2018 (2-); Al-Tamprouri 2019 (2++) <u>Katzen:</u> Al-Tamprouri 2019 (2++); Milanzi 2019 (2++)</p>
Konsensstärke:	Starker Konsens

#### 3.2. Milben

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<p><b>Hintergrund:</b> 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><b>Empfehlung:</b> Interventionen zur Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen im Haushalt, z. B. die Verwendung milbenallergendichter Matratzenüberzüge („encasings“), <u>sollten nicht</u> mit dem Ziel einer <u>primären</u> Prävention erfolgen. (B)</p>

	Bei Patienten mit bestehender Milbenallergie sollen Maßnahmen der Milbenallergenreduktion eingesetzt werden, da hier Wirksamkeitsbelege existieren. (Tertiärprävention) (A)
Evidenzgrad	Callesen 2014 (2+); O`Connor 2018 (2++); Lynch 2014 (2+); Karvonen 2014 (2+); Karvonen 2019 (2+); Thorne 2015 (4); Loo 2018 (Evidenzgrad nicht anzugeben)
Konsensstärke:	Konsens

### 3.3. Allergen-Spezifische Immuntherapie

Empfehlungsgrad	Aussage
A	<p><b>Hintergrund:</b> Einige Studien haben die Entwicklung allergischer Sensibilisierungen gegen weitere/ neue Allergene im Zuge einer AIT untersucht, zumeist bei Kindern mit AR/ARC oder Asthma. Zwei Studien waren Placebo-kontrolliert und wurden bei Atopie-belasteten 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><b>Statement:</b> Für die Vermeidung von allergischen Sensibilisierungen und allergischen Symptomen bei Säuglingen mit erhöhtem Atopie-Risiko (Primärprävention) <u>kann</u> eine AIT zurzeit <u>nicht</u> empfohlen werden. Für die Vermeidung von allergischen Sensibilisierungen gegen weitere Allergene und von allergischen Symptomen bei bereits sensibilisierten, nicht-allergischen Kindern (Sekundärprävention) <u>kann</u> einen AIT zurzeit <u>nicht</u> empfohlen werden.</p> <p><b>Empfehlung:</b> 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+); Halcken 2017 (1+); Jacobsen 2007 (1-); Song 2014 (1+); Valovirta 2017 (1+); Grembiale 2000 (1+)
Konsensstärke:	Starker Konsens



#### 4. BIODIVERSITÄT UND WEITERE FAKTOREN

Schaub B, Worm M, Werfel T, Abou-Dakh N, Rolinck-Werninghaus C, Schlembach D, Schmidt S, Treudler R

##### 4.1. Biodiversität

Empfehlungsgrad	Aussage
A/B	<p><b>Statement:</b> 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><b>Statement:</b> Eine Empfehlung zur Prävention atopischer Erkrankungen durch Kindertagesbetreuung (Kita) kann aufgrund der heterogenen Studiendaten nicht gegeben werden.</p> <p><b>Statement:</b> Es gibt keine Belege, dass Impfungen das Allergierisiko erhöhen, aber Hinweise, dass Impfungen das Allergierisiko senken können.</p> <p><b>Empfehlung:</b> Alle Kinder, auch Risikokinder, sollen nach den derzeitigen Empfehlungen geimpft werden.</p> <p><b>Empfehlung:</b> 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><b>Statement:</b> 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><b>Statement:</b> 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><b>Stellungnahme:</b> Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann aufgrund der vorliegenden Evidenz <u>keine Empfehlung</u> für eine tägliche Rückfettung der <u>gesunden</u> Säuglingshaut mit dem Ziel der Primär-Prävention von Ekzemen und Allergien - auch bei Familien mit erhöhtem Allergierisiko - ausgesprochen werden.</p>

	<b>Empfehlung:</b> Säuglinge und Kinder mit sichtbar trockener Haut <u>sollten</u> regelmäßig eingecremt werden. (Expertenmeinung)
Evidenzgrad	Horimukai 2014 (1++); Simpson 2014 (1+); Chalmers 2020 (1-); Skjerven 2020 (1+); McClanahan 2019 (2+); Dissanayake 2019 (2+)
Konsensstärke:	Konsens

## 5. SCHADSTOFFE

*Wagenmann M, Spindler T, Bubel P, Chaker A, Lob T, Schmidt S, Striegel A, Taube C*

### 5.1. Tabakrauch

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

### 5.3 Innenraumluftschadstoffe

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<b>Empfehlung:</b> Die Exposition gegenüber Innenraumluftschadstoffen 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	<b>Hintergrund:</b> Die Exposition gegenüber Stickoxiden, Ozon und Feinstaub der Partikelgröße < 2.5 Mikrometer (PM 2,5) ist mit einem erhöhten Risiko, besonders für Asthma, verbunden. <b>Empfehlung:</b> 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	<b>Statement:</b> 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

### *Peters EMJ, Gieler U*

Empfehlungsgrad	Aussage
B	<b>Hintergrund:</b> 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

	<p>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.</p> <p><b>Statement:</b> Auf der aktuellen Datenbasis lassen sich derzeit keine praktischen Handlungsempfehlungen für eine gezielte Allergieprävention ableiten.</p>
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 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 drei 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 zwei Jahren verbunden. Diese Assoziation war im zweiten und dritten Trimester allerdings nicht mehr zu sehen (Ogawa 2018) [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 (Bedard 2020) [5].

Die bisherigen Hinweise (Update 2014) auf einen präventiven Einfluss des Fischverzehrs in Schwangerschaft und Stillzeit auf allergische Atemwegserkrankungen beim Kind ließen sich weder in aktuellen Geburtskohorten (Oien 2019 [6], Rucci 2016 [7], Leermakers 2013 [8], Miyake 2013 [9], Pele 2013 [10]), noch in einer gepoolten Analyse verschiedener Kohorten mit insgesamt 60 774 Mutter-Kind-Paaren (Stratakis 2017) [11] bestätigen. Auf der Basis der aktuellen Datenlage lässt sich auch kein protektiver Effekt des Fischverzehrs auf die atopische Dermatitis oder andere allergische Erkrankungen ableiten (Pele 2013 [10], Leermakers 2013 [8], Miyake 2013 [9], Rucci 2016 [7]).

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 (Gardner 2020 [12], Rucci 2016 [7]), insbesondere bei Kindern mit familiärer Vorbelastung (Gardner 2020 [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 (Rucci 2016 [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 4976 Mutter-Kind-Paaren ein inverser Zusammenhang mit dem Auftreten von Asthma im Alter von sechs Jahren beobachtet wurde (Rucci 2016 [7]), waren höhere mütterliche Spiegel in einer anderen prospektiven Studie mit 1019 Mutter-Kind-Paaren positiv mit kindlichem Asthma bei 4-6-Jährigen assoziiert. Der Zusammenhang zeigte sich verstärkt, wenn die Mutter selbst unter Asthma litt (Rosa 2020) [13].

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

Dermatitis (Miyake 2014 [14], Celik 2019 [2]), aber auch für allergische Atemwegserkrankungen (Bunyavanich 2014 [15], Miyake 2014 [14]). 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 (Chisaguano 2014 [16]).

Die aktuelle Datenlage ist zu schwach für konkrete Empfehlungen hinsichtlich eines gezielten Verzehrs 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 potentieller Nahrungsmittelallergene während Schwangerschaft und Stillzeit, um eine Nahrungsmittelallergie bei Säuglingen und Kindern zu verhindern (Halken S 2021) [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 (Munblit 2017) [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 z.B. in vielen Studien unter dem Begriff „ausschließliches Stillen“ häufig auch „überwiegendes Stillen“ subsummiert. Laut WHO-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.<sup>1</sup> 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, Beikosteführung (Schoetzau 2010) [19, 20]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Zusammensetzung von Muttermilch komplex ist und sich

---

<sup>1</sup> [www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding\\_recommendation/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/index.html)

hinsichtlich vieler und bzgl. Allergieprävention möglicherweise relevanter Inhaltstoffe interindividuell sehr stark unterscheiden kann (Munblit 2017) [18].

In den meisten aktuellen Studien zeigen sich keine Hinweise auf protektive Effekte (Van Meel 2017 [21], Groenwold 2014 [22], Ajetunmobi 2015 [23], Jelding-Dannemand 2015 [24], Leung 2016 [25], Filipiak 2018 [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 sechs Monate gestillt bzw. vier Monate ausschließlich gestillt wurde (Elbert 2017) [27]. Auch die Follow-Up-Ergebnisse der GINI-Interventionskohorte sprechen für eine protektive Wirkung des Stillens – allerdings nur bei Säuglingen mit erhöhtem Allergierisiko (Filipiak-Pittroff) [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 vier 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 drei (Elbert 2017, Klopp 2017) [27, 29] bzw. sechs (Nwaru 2013 [30]) Monaten sowie bei längerem Stillen (Azad 2017 [31], Den Decker 2016 [32], Quigley 2018 [33], Rosas-Salazar 2015 [34]).

Trotz der widersprüchlichen Datenlage wird die in Deutschland gültige Empfehlung, in den ersten vier bis sechs Monaten ausschließlich zu stillen, unterstützt. Auch nach Einführung der Beikost soll weitergestillt werden.

Ein temporäres Zufüttern von Formulanahrung in den ersten Lebensstagen ist in vielen Industriestaaten und auch in Deutschland immer noch weit verbreitet (Riikonen 2018) [35]. Entsprechend der EAACI Leitlinie zur Prävention von Nahrungsmittelallergien wird die Empfehlung übernommen, ein temporäres Zufüttern von kuhmilchbasierter Formulanahrung in den ersten Lebensstagen zu vermeiden (Halken 2021) [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 (Urashima 2019) [36]. Ältere Daten weisen darauf hin, dass auch die Gabe einer extensiv hydrolysierten Therapie-Formula mit einer vergleichbaren Risikominderung assoziiert war (Saainen 1999) [37]. Ist eine vorübergehende Supplementierung mit einer Formula in den ersten Lebensstagen 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 (Von Berg 2016) [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 (Daviſse-Paturet 2019) [39]. Allerdings wurde in die Risikoanalyse nur die Art der Ernährung während der ersten zwei Lebensmonate einbezogen. Ein ebenfalls errechnetes erhöhtes Risiko für Ekzem mit einem Jahr verschwand nach Ausschluss von Säuglingen, bei denen Allergiesymptome mit zwei Monaten berichtet wurden. Auch ist zu berücksichtigen, dass Beobachtungsstudien keine vergleichbar verlässliche Grundlage für die Empfehlungen liefern können wie Ergebnisse aus kontrolliert randomisierten Studien (Heinrich 2020) [40].

Hinsichtlich der Empfehlung zu Gunsten hydrolysiertes Säuglingsnahrung gilt folgendes zu beachten:

- a. Die Evidenzlage bezüglich des präventiven Einsatzes ist Produkt-spezifisch zu betrachten, eine Gesamtbeurteilung aufgrund verschiedener Faktoren ist kaum möglich (*Hierunter fallen z.B.: 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 (Boyle 2016 [41], Szajewska 2017 [42], de Silva 2020 [43], Osborn 2018) [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 hinaus 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), (Agostini 2006, Westmark 2013) [47, 48] die inzwischen allerdings auch kontrovers diskutiert werden (Vandenplas 2014) [49]. Der Einsatz von Säuglingsnahrungen auf Sojabasis wird von der DGKJ nur bei besonderer Indikation (Galaktosämie oder weltanschauliche Gründe) empfohlen (Bührer 2014, Zimmer 2014) [50, 51]. 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 (Morency 2017) [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 (Oien 2019 [6], Kingberg 2019 [53], Vasileiadou 2018 [54], Lumia 2015 [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 (Turati 2016 [56], Nwaru 2014 [57], Roduit 2014 [58]). Dabei war die Entwicklung eines atopischen Ekzems bei Kindern, die Beikost im Alter von vier oder fünf Monaten erhalten hatten, deutlich seltener als bei solchen, die ausschließlich gestillt worden waren – auch dann, wenn Kinder mit und ohne Allergierisiko getrennt betrachtet wurden (Turati 2016 [56]). Von Nwaru (2014) [57] wurden im Alter von drei und vier Monaten noch keine Assoziation von Lebensmittelvielfalt und atopischer Erkrankungen beobachtet. Dagegen war ab dem Alter von sechs 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 (Klingberg 2019) [53]. In einem aktuellen EAACI Positionspapier (Venter 2020) [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 (Cait 2019) (Aitoro 2017) [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 Konzentrationen von Butyrat im Stuhl und invers mit allergischen Atemwegserkrankungen im Alter von 3 und 6 Jahren assoziiert war (Roduit 2019) [61]. Zwei andere Kohortenstudien konnten jedoch keine positive Assoziation zwischen dem Verzehr von Gemüse und Obst und der Entwicklung von Asthma beobachten (Kingberg 2019 [53], Lumia 2015 [55]). Der Verzehr von Milchprodukten war dagegen in einer der beiden Kohorten (Lumia 2015)[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 (Shoda 2017 [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. (Crane 2018) [63] (Du Toit 2015) [64] In der Untersuchung von Crane (2018) [63] (Du Toit 2015) [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 (de Silva 2020) [43], wird die Empfehlung zur Einführung von Hühnerei in ausreichend erhitzter Form (z.B. hartgekochtes Hühnerei) übernommen (Halken 2021) [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 (Du Toit 2015) [64], soll bei Säuglingen mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis vor häuslicher gezielter Einführung von Erdnuss eine Erdnuss-Allergie 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> vor bzw. zu Beginn der Schwangerschaft positiv mit Wheezing (Eising 2015 [65]; Guerra 2013 [66]; Leermarkers 2013 [67]; Pike 2013 [68]; Harskamp-van Ginkel 2015 [69]; Wright 2013 [70]) und/oder Asthma (Ekström 2015 [71]; Harpsøe 2013 [72]; Harskamp-van Ginkel 2015 [69]; Ziyab 2014 [73]) des Kindes assoziiert sind. Dies wird durch eine gepoolte Analyse von 14 Kohortenstudien mit 85.509 Kindern (Zugna 2015 [74]) sowie eine aktuelle Meta-Analyse (Liu 2020 [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 (Harskamp-van Ginkel 2015 [69]) (Wright 2013 [70]; Wilson 2015 [76]). Eine schnelle Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren ist zum Beispiel mit einem erhöhten Wheezing- oder Asthmarisiko in der späteren Kindheit assoziiert (Popovic 2016 [77]; Casas 2016 [78]; Tsai 2018 [79]; Ziyab 2014 [73]). Kohorten- (Loid 2015 [80], Ekström 2017 [81]; Lang 2018 [82]) und Fall-Kontroll-Studien (Nahhas 2014 [83], Forno 2014 [84]) bestätigen den in Querschnittsstudien (Wang 2014 [85], Weinmayr 2014 [86], Egan 2015 [87], Yiallourous 2013 [88], Mitchell 2013 [89], Willeboordse 2013 [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 Querschnittsstudien (Wang 2014 [85], Willeboordse 2013 [90]) und einer Kohortenstudie (Ekström 2017 [81]) nur für Mädchen zu sehen waren, zeigt eine Meta-Analyse im Gegensatz dazu, dass übergewichtige Jungen ein höheres Asthma-Risiko aufwiesen (Chen 2013) [91].

In einigen Querschnittsstudien zeigen sich auch positive Assoziationen von BMI mit Ekzem (Lin 2015 [92], Mitchell 2013 [89]) und allergischer Rhinitis (Lin 2015 [92], Kreissl 2014 [93]) im Kindes- und Jugendalter. Für Assoziationen 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 (Ekström 2015 [71], Harpsøe 2013 [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 (Koletzko 2018 [94]). Aus all diesen Gründen sollen Frauen im gebärfähigen Alter Übergewicht vermeiden oder sich vor der Schwangerschaft bestmöglich dem Normalgewicht annähern.

## **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 allergie-präventiven 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 (Boyle 2016 [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 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 (Ranucci 2018 [96]). In Übereinstimmung mit diesen Daten fanden auch Sierra bei einer Studie in Spanien mit n= 365 Säuglingen keinen Effekt einer Säuglingsnahrung mit Präbiotika (GOS)-Zusatz auf die Ekzemprävention (Sierra 2015 [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- 2.73). Eine weitere Arbeit (Wopereis 2018 [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 (Dotterud 2010[99]) von Simpson aus Norwegen (Simpson 2015 [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 (Rø 2017 [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 (2010) 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 Supplementierung 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 zwei 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)(Bertelsen 2014) [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 (Abrahamsson 2013 [103]; Allen 2014 [104]; Loo 2014 [105]; Lundelin 2017 [106]; Cabana 2017 [107]).

In einer grossen Studiengruppe aus Finnland mit 1223 randomisierten Schwangeren wurde nach einer Supplementierung 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 (Kukkonen 2007) [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 (Kuitunen 2009) [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;  $P=.03$ ). Dieser Unterschied wurde bei vaginal-entbundenen Kindern gesehen (38.6% vs 25.8%, OR: 1.80; 95% CI: 1.29-2.51;  $P<.01$ ), aber nicht bei Kindern nach Sectio-Entbindung (Peldan 2017) [110]. In einer Arbeit von Hrdý werden immunologische Effekte nach Probiotika-Supplementierung (*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 (Hrdý 2018) [111].

In einer Interventionsstudie von Wickens und Mitarbeitern aus Neuseeland erfolgte eine Supplementierung von *Lactobacillus rhamnosus* HN001 im Vergleich zu *Bifidobacterium animalis subsp lactis* HN019 bei Schwangeren ab 35. SWS und über weitere sechs Monate der Stillzeit sowie in den ersten zwei 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 sechs Jahren beobachtet (Wickens 2013) [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 (2018 a)[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 sechs Monate postpartum) keinerlei präventiver Effekt auf Ekzem, Wheezing oder atopische Sensibilisierung bei Kindern im Alter von 12 Monaten (Wickens 2018b) [114].

Die erste Interventionsstudie, die einen signifikanten Schutzeffekt von Probiotika auf das Atopische Ekzem zeigen konnte, wurde 2001 in Finnland publiziert (Kalliomäki 2001) [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 zwei 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-Population untersucht hat, konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden (RR 0.96 [95% CI 0.38-2.33]) (Kopp 2008) [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]) (Cabana 2017) [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 z.B. Neugeborenen um eine besonders vulnerable Gruppe handelt, bei denen Probiotikagaben zu Infektionen und Septitiden führen können. Darüber hinaus wird auf das Risiko einer Plasmid-übertragenen Antibiotika-Resistenz hingewiesen (Kothari 2019 [117]; Daliri 2018 [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 4000 bzw. 2400 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  $\geq 30$  ng/ml (75 nmol/l) aufwiesen (Wolsk 2017) [119].

In einer Interventionsstudie von Chawes 2016 [120] wurden 623 Schwangere neben der üblichen Supplementation mit 400 IE/Tag placebokontrolliert weitere 2400 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-Supplementation 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 4000 IE Vitamin D/Tag nach der 10.-18. Gestationswoche bis zur Geburt supplementiert wurden. Von den Kindern der Mütter mit zusätzlicher Supplementation entwickelten bis zum 3. Lebensjahr 24,3 % Asthma im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 30,4 %. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (Litonjua 2016) [121]. In beiden Studien traten keine unerwünschten Wirkungen auf.

Auch in Follow-ups zu den Interventionen von Chawes (2016)[121] und Litonjua (2016)[120] konnte kein Effekt von hoch dosierten Vitamin D-Supplementen während der Schwangerschaft auf die Endpunkte Asthma und Wheeze bei Kindern im Alter von 6 Jahren gezeigt werden (Litonjua 2020 [122], Brustad 2019 [123])

In einer Auswertung von Langzeitbeobachtungen einer Geburtskohorte zeigte sich, dass mütterliche Vitamin-D-Serumkonzentrationen  $\leq 50$  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 [Zosky 2014]. In anderen Geburtskohorten wurde beobachtet, dass Vitamin-D-Aufnahmen weit unterhalb der D-A-CH-Referenzwerte in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Asthma und AR in der Kindheit assoziiert waren (Zosky 2014 [~~124~~], Erkkola 2009 [125]; Devereux 2018). 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 (Maslova 2013) [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 vier Lebensjahren eine höhere Vitamin D-Aufnahme aus (angereicherten) Lebensmitteln und Supplementen hatten, im Alter von 5 Jahren ein erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale aufwiesen (Nwaro 2017) [127]. Die Unterschiede in den Vitamin D-Aufnahmen



zwischen Fällen und Kontrollen waren in dieser Studie jedoch sehr gering, so dass 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 4000 IE Vitamin D pro Tag nicht die Zeit bis zur nächsten Exazerbation beeinflusste (Forno 2020) [128].

### ***Supplementierung von anderen Vitaminen***

Ausgenommen Arbeiten zur Vitamin-D-Supplementation 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 (Allen 2009 [129]; Gao 2008 [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 (Nakamura 2013 [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 (Maslova 2014 [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 (den Dekker 2018 [133]; Roy 2018 [134]; Trivedi 2018 [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 Kind bis zum Alter von 3 Jahren assoziiert sind. Zu diesem Schluss kam auch ein früherer systematischer Review (Crider 2013 [136]). Zwei spätere Studien (Alfonso 2018 [137]; Veeranki 2015[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 (Fortes 2019 [139]; Liu 2020[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 Schwangeren modifiziert werden könnte (den Dekker 2018 [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 (Kiraly 2013a [141]; Aage 2015 [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 I.E. (= 30 mg) nach dem sechsten Lebensmonat keinen Einfluss auf das kindliche Risiko für atopischen Erkrankungen (Kiraly 2013b [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 – vier 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  $\Omega$ -3 Fettsäuren ( $\Omega$ -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  $\Omega$ -3 LCPUFAs), keine Effekte zeigen, zeigen andere Interventionsstudien, die höhere Dosierungen (i.d.R.  $\geq 2,4$  g  $\Omega$ -3 LCPUFAs) nutzen, einen protektiven Effekt einer Supplementierung von  $\Omega$ -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  $\Omega$ -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  $\Omega$ -3 LCPUFAs in die Zellen zu berücksichtigen ist, die bei Supplementierung individuell sehr unterschiedlich sein kann (Venter 2019) [144]. Dies erschwert neben der Heterogenität der Studien eine abschließende Bewertung sowie gepoolte Analysen. Diese Aspekte wurden auch von zwei aktuell publizierten systematischen Reviews und Meta-Analysen diskutiert, die durch eine

Supplementierung von  $\Omega$ -3 LCPUFAs in der Schwangerschaft keine signifikante Risikoreduktion allergischer Erkrankungen (atopisches Ekzem, Asthma, allergische Rhinitis) im Kindesalter (Venter 2020[1, 145], Vahdanina 2019[146]), jedoch einen positiven Trend hinsichtlich eines protektiven Effekts auf die Entwicklung von Asthma/Wheezing zeigen konnten (Venter 2020[1, 145]). Insgesamt wurde nur in wenigen Studien die  $\Omega$ -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  $\Omega$ -3 LCPUFAs der Versorgungsgrad verbessert werden konnte. Dies weist auf eine mögliche individualisierte oder zielgruppengerichtete Empfehlung für eine Supplementierung von  $\Omega$ -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  $\Omega$ -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  $\Omega$ -3 LCPUFAs von Mutter und Kind und einem selteneren Auftreten allergischer Erkrankungen: So beobachteten Maslova in einer Querschnittstudie einen inversen Zusammenhang zwischen  $\Omega$ -3- und  $\Omega$ -6-LCPUFAs im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und Asthma im mittleren Kindesalter sowie zwischen  $\Omega$ -3- und  $\Omega$ -6-LCPUFAs im Nabelschnurblut und Wheezing im frühen Kindesalter (Maslova 2019) [147]. In einer Kohortenstudie aus Deutschland zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen  $\Omega$ -3- und  $\Omega$ -6-LCPUFA-Konzentrationen oder dem Verhältnis von  $\Omega$ -6- zu  $\Omega$ -3- LCPUFAs im Nabelschnurblut und der Häufigkeit von Ekzem, Asthma, Heuschnupfen, allergischer Rhinitis oder einer Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen bei Kindern. Es wurde aber beobachtet, dass Kinder, die im Alter von 2 Jahren ein Ekzem entwickelt hatten, signifikant geringere  $\Omega$ -3-LCPUFA-Konzentrationen und höhere  $\Omega$ -6/  $\Omega$ -3-Ratios aufwiesen. Außerdem wurden bei Kindern mit Asthma im Alter von 6 Jahren signifikant niedrigere  $\Omega$ -3 LCPUFA-Konzentrationen gemessen (Standl 2014) [148]. Auch waren in einer schwedischen Kohorte höhere Plasmakonzentrationen von  $\Omega$ -3-LCPUFAs bei Kindern im Alter von 8 Jahren invers mit der Prävalenz von Asthma und allergische Rhinitis im Alter von 8 Jahren sowie mit einem reduzierten Risiko für die Entstehung von Asthma zwischen 8 und 16 Jahren assoziiert (Magnusson 2018) [149].

Seit 2014 liegen Daten aus sechs Interventionsstudien mit Schwangeren und Stillenden und einer Interventionsstudie mit Säuglingen vor, die die Auswirkungen einer Supplementierung von  $\Omega$ -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  $\Omega$ -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 (Bisgaard 2016) [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  $\Omega$ -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 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 (Hansen 2017) [151].

In einer schwedischen Interventionsstudie aus dem Jahr 2011 wurde eine Supplementierung 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  $\Omega$ -3 LCPUFAs (1,6 g EPA, 1,1 g DHA) oder Sojaöl als Placebo ein. Es konnte ein protektiver Effekt der mütterlichen Supplementierung auf die kumulative Inzidenz IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen (Ekzem, Nahrungsmittelallergie, Asthma oder Rhinokonjunktivitis) innerhalb der ersten zwei 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 zwei Lebensjahre assoziiert waren, dieser Effekt war dosisabhängig (Furuhjelm 2011) [152]. Daraufhin wurde in einer neueren Subanalyse dieser Studie untersucht, ob der beobachtete präventive Effekt auch mit erhöhten Konzentrationen von  $\Omega$ -3 LCPUFA in Muttermilch durch die Supplementierung in Schwangerschaft und Stillzeit zu erklären ist. Die Supplementierung führte zu signifikant höheren Konzentrationen von  $\Omega$ -3 LCPUFAs in Muttermilch und zu einem präventiven Effekt auf das Auftreten IgE-vermittelter Erkrankungen beim Kind (Warstedt 2016) [153].

Hingegen zeigten drei andere Interventionsstudien keine allergiepräventiven Effekte einer Supplementierung von  $\Omega$ -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 (Best 2016) [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) (Escamilla-Nuñez 2014) [155]. In einer weiteren Studie aus den USA, jedoch mit vergleichsweise geringer Fallzahl (n=84), die primär den Effekt einer Supplementierung mit  $\Omega$ -3 LCPUFAs (Fischöl) auf die Prävention von Depressionen in der Schwangerschaft untersuchte, waren sowohl eine EPA-reiche (1060 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 (Berman 2016) [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  $\Omega$ -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 (D'Vaz 2012b) [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  $\Omega$ -3 LCPUFAs im Blut des Kindes mit einem niedrigeren Risiko für Ekzem und Wheezing assoziiert (D'Vaz 2012a[157]; D'Vaz 2012b[158]).

Seit 2014 wurden zwei weitere Studien identifiziert, in denen untersucht wurde, ob durch die Ernährung von Säuglingen mit einer  $\Omega$ -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 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 (Gunarath 2019[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 signifikante Unterscheidung bzgl. Auftreten von Ekzem im ersten Lebensjahr (Lapillonne 2014) [160]).

In den beschriebenen Interventionsstudien zur Supplementierung von  $\Omega$ -3 LCPUFAs zur Allergieprävention wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Laut EFSA gibt es für die tägliche Einnahme von  $\Omega$ -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 (EFSA Journal 2012) [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 (Koletzko 2018 [94], Koletzko 2016 [162]). Für Säuglinge bis zum 6. Lebensmonat liegt laut EFSA die angemessene Aufnahmemenge bei 100 mg DHA pro Tag (EFSA Journal 2013) [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 drei Lebensjahren hat sich in verschiedenen epidemiologischen Studien als primär protektiv hinsichtlich der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien (Marrs T 2018) [164], Aeroallergien und Asthma bronchiale im Schulalter (6-13 Jahre) (Collin 2015 [165, 166], Fall 2015 [167], Hesselmar 2018 [168], Al-Tamprouri 2019 [169]) gezeigt. Für die allergische Rhinitis zum Zeitpunkt 13 Jahre gibt es in einer schwedischen

Geburtskohortenstudie (Al-Tamprouri 2019) [169] keine protektive 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 Arzt diagnose (Al-Tamprouri 2019) [169]. In einer großen niederländischen Studie fand man hinsichtlich Asthma bronchiale zum Zeitpunkt 17 Jahre keine Assoziation mit der Haustierexposition im Kindesalter (Milanzi 2019) [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, Tier epithelien und Endotoxinen und der späteren Entwicklung von Asthma und/oder allergischen Sensibilisierungen zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse (Callesen 2014 [171], O`Connor 2018 [172]). In der US-amerikanischen Geburtskohortenstudie URECA war die Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen im ersten Lebensjahr nicht mit einem gesteigerten Risiko für „recurrent wheeze“ mit 3 Jahren assoziiert (Lynch 2014 [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 Innenraumallergenen, 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 zwei Monaten entnommen wurden, und späteren respiratorischen Symptomen und Allergien der Kinder (Karvonen 2014 [174], Karvonen 2019 [175]). Die mikrobielle Diversität korrelierte hier negativ mit dem Asthma-Risiko mit 6 Jahren (Karvonen 2014 [174]) und mit 10,5 Jahren (Karvonen 2019 [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 (Thorne 2015 [176], Ciaccio 2015 [177], Loo 2018 [178]), insbesondere die Innenraum-Mikrobiota in urbanen, ärmeren Wohngegenden (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.

### ***Allergen-spezifische 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 (Halken 2017, Cardona 2017) [179, 180]
- Verhinderung von Asthma bronchiale durch AIT bei AR/ARC (Halken 2017, Cardona 2017) [179, 180]

Einige Studien haben die Verhinderung neuer IgE-Sensibilisierungen durch eine AIT untersucht, zumeist bei Kindern mit AR/ARC oder Asthma (Des Roches 1996, Reha 2007, Pajno 2001, Di Rienzo 2003, Madonini 2003, Eng 2006, Inal 2007, Jacobsen 2007, Purello-D'Ambrosio 2001) [181-189]. Zwei Studien waren Placebo-kontrolliert und wurden bei Atopie-belasteten Säuglingen (Zolkipli 2015, Alviani 2020, Alviani 2019) [190-192] 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 (Halken 2017) [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 (Jacobsen 2007) [188] zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Effekt im Sinne eines verminderten Risikos Asthma zu entwickeln nach 3 und 10 Jahren Follow-up bei Kinder 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. Vorliegenden Studien sind Querschnittsanalysen, die auf der Basis von Elternangaben angefertigt wurden. In der Milanzi Studie (Milanzi 2019 [170]) (n=1871) 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=4089), 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 (Thacher 2017 [195]). Ein erhöhtes Risiko an Rhinitis und Asthma bei Kindern zu erkranken, wurde in einer kleinen finnischen Studie beobachtet (Karvonen 2015 [196]; n=214). Zhang (Zhang 2019 [197]; n=36541) fand ein erhöhtes Risiko für Rhinitis bei Feuchtigkeit und Schimmel nach der Auswertung von Elternfragebögen.

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 (Mitchell 2012 [198], Carlsten 2012 [199], Keil 2009 [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 (2018) [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 drei Lebensjahre zeigen.

Callesen (2014) [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 CO<sub>2</sub> 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<sub>2.5/10</sub>, Bakterien und Pilze zeigten außer D-Limonen keine derartige Assoziation, bei allerdings auch geringer Schwankungsbreite der Messungen.

Zwei umfangreichere Querschnittstudien aus Portugal (Carreiro-Martins 2014) [202] und China (Qian 2016) [203] zeigten anhand von Surrogaten einen moderaten Einfluss von Luftschadstoffen auf Asthma. Die portugiesische Studie zeigte eine Assoziation der CO<sub>2</sub> 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 z.B. stechendem Geruch und Tabakgeruch.

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

Es gibt (zwei) widersprüchliche Studien darüber, ob chloriertes Badewasser im Rahmen von regelmäßigen Schwimmbadbesuchen das Asthmarisiko erhöhen könnte. Beide 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 (Andersson M 2015) [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 (Font-Ribera L 2014)[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 Mikrometer in der Schwangerschaft mit der Entwicklung einer Rhinitis und Heuschupfen (Deng 2016 [206-208] oder eines Asthma Hsu 2015 [209] (2-) verbunden ist. Zusätzlich zeigen Daten aus Kohortenuntersuchungen, dass eine erhöhte Exposition gegenüber verkehrsbedingten Schadstoffen mit einer erhöhten Inzidenz von Wheezing (Brunst 2015) [210] oder Asthma (Nishimura 2013) [211] (Rancièrè 2017) [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 (Tetreault 2016 [213, 214], Bowatte 2017[215, 216]). Dem gegenüber stehen aber auch verschiedene Studien, die eine Assoziation von Exposition mit Kfz-Schadstoffen und allergischen oder Atemwegserkrankungen nicht zeigen (Gruzieva 2013 [217], Hasunuma 2016 [218], Molter 2015 [219], Ranzi 2014 [220]). Eine Langzeitstudie aus Südkorea (Lee 2019) [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 Metanalysen (Andersson 2016)(Flanigan 2018) [223, 224] (Chida 2008) [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 Allergie-bezogenen Parametern wie Asthma, atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis und IgE (Andersson 2016) [223] (Flanigan 2018) [224], wobei es starke Qualitätsunterschiede im Studiendesign und in der Wahl der Zielparameter zwischen den Studien gab. Die Ergebnisse sind im Einklang mit einer älteren Metaanalyse mit Einschluss von 22 Studien (Chida 2008) [225] und weisen darauf hin, dass insbesondere Angst und Depression im letzten Trimester mit negativen Effekten assoziiert sind (Flanigan 2018) [224].
- pränatalen mütterlichen Stress mit Symptomen einer atopischen Dermatitis beim 2 jährigen Kind (Braig 2017) [226], Wheezing beim 1-4 jährigen Kind (Guxens 2014)(Rosa 2016) [227, 228] und atopischer Dermatitis beim 7 jährigen Kind (Larsen 2014) [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 wurde (Hartwig 2014) [230], sowie bei 6 jährigen Mädchen (Lee 2016) [231].

- pränatale mütterlicher Angst und Depression mit der Entwicklung einer atopischen Dermatitis beim einjährigen Kind (Chang 2016) [232], mit Wheeze-Episode beim 1-4 jährigen Kind (Brew 2017) [233], mit allergischer Rhinokonjunktivitis innerhalb der ersten 5 Lebensjahre (Zhou 2017) [234], mit atopischer Dermatitis beim 5 jährigen Kind (Brew 2017) [233], mit Asthma beim 7 jährigen Kind (Letourneau 2017) [235], und mit Sensibilisierungen auf inhalative Allergene beim 10 jährigen Kind (Elbert 2017) [236].
- postpartale mütterliche Depression mit atopischer Dermatitis beim 12 monatigen Kind (El-Heis 2017) [237], beim 3 jährigen Kind (Wang 2016) [238], sowie mit Atemwegssymptomatik von Vorschulkindern, wobei Mädchen 3fach häufiger als Jungen betroffen waren (Alton 2016) [239], und mit Asthma beim 6-8 jährigen Kind (Kozyrskyj 2017) [240].
- Mangel an mütterlicher Sensibilität, Angst und Teilnahmslosigkeit mit atopischer Dermatitis beim 18 Monate alten Kind (Letourneau 2017) [235].
- die Assoziation mütterlicher Depression mit Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis beim Kind (Kim 2017) [241].
- Inanspruchnahme psychischer Behandlungsangebote der Mutter mit Asthma beim 12 jährigen Kind (Radhakrishnan 2019) [242].
- Väterliche Symptome von Depression im Lauf des Lebens mit einem erhöhten Asthma Risiko beim 7 jährigen Kind (Magnus 2018) [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 (Strathearn 2020) [244], sowie eine Interaktion zwischen depressiver Symptomatik und weiteren Risikofaktoren für Allergie, wie der Adipositas, mit der Schwere einer Allergiesymptomatik (Hsu 2020) [245]. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an mütterlicher Sensibilität und der Entwicklung einer atopischen Dermatitis gezeigt werden (Letourneau 2017) [235]. Gleichzeitig wurde ein protektiver Effekt hoher mütterlicher Sensibilität hinsichtlich der Entwicklung einer atopischen Dermatitis beim Kind bis zum 18. Lebensmonat beobachtet und ein ebenso positiver Effekt von sozialer Unterstützung (Letourneau 2017) [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 (DunnGalvin 2020, Urbstonaitis 2019, Tao 2019, Cowell 2019, Cheng 2015, Brzyski 2019) [246-251] (Phobien, Depression, ADHS) zu rechnen ist, die ggf. durch eine gute Erkrankungskontrolle reduziert werden kann bzw. die die Erkrankungskontrolle beeinträchtigen können (Licari 2019) [252]. Des Bei Komorbidität von Allergie und psychischer Erkrankung ist mit einer höheren Krankheitsschwere und niedrigeren Lebensqualität und der Entwicklung weiterer Komplikationen zu rechnen, der durch simultane Diagnostik und Behandlung psychischer Komorbidität bei Allergie ggf. vorgebeugt werden kann (Levinson 2019, Barnes 2019, Azzi 2019) [253-255].

Stressbotenstoff-reduzierende und anti-depressive Therapien zeigen im Tierexperiment eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Stress, Angst und Depressivität bei Allergie (Li 2016) [256]. Klinische Evidenz besteht aktuell für Schulungsprogramme und anti-depressive medikamentöse Therapie sowie Psychotherapie (Heratizadeh 2017, Amaral 2020, Rangachari 2019, Knibb 2019) [257-260].



## **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

## Referenzen

1. Venter, C., 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**(3): p. 497-523.
2. Celik, V., et al., *Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019. **30**(5): p. 540-546.
3. Moonesinghe, H., et al., *Association between healthy eating in pregnancy and allergic status of the offspring in childhood*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016. **116**(2): p. 163-165.
4. Ogawa, K., et al., *Maternal vegetable intake in early pregnancy and wheeze in offspring at the age of 2 years*. *Eur J Clin Nutr*, 2018. **72**(5): p. 761-771.
5. Bédard, A., et al., *Mediterranean diet during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: birth cohort study*. *Eur Respir J*, 2020. **55**(3).
6. Øien, T., et al., *Fish Consumption at One Year of Age Reduces the Risk of Eczema, Asthma and Wheeze at Six Years of Age*. *Nutrients*, 2019. **11**(9).
7. Rucci, E., et al., *Maternal fatty acid levels during pregnancy, childhood lung function and atopic diseases. The Generation R Study*. *Clin Exp Allergy*, 2016. **46**(3): p. 461-71.
8. Leermakers, E.T., et al., *Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation R Study*. *Eur J Clin Nutr*, 2013. **67**(4): p. 353-9.
9. Miyake, Y., et al., *Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study*. *Ann Epidemiol*, 2013. **23**(11): p. 674-80.
10. Pelé, F., et al., *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**: p. 102.
11. Stratakis, N., 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**(5): p. 1465-1477.
12. Gardner, K.G., et al., *Prenatal Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Childhood Atopic Dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(3): p. 937-944.
13. Rosa, M.J., et al., *Prenatal polyunsaturated fatty acids and child asthma: Effect modification by maternal asthma and child sex*. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. **145**(3): p. 800-807.e4.
14. Miyake, Y., et al., *Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. **113**(1): p. 82-7.
15. Bunyavanich, S., et al., *Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children*. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **133**(5): p. 1373-82.
16. Chisaguano, A.M., et al., *Elaidic, vaccenic, and rumenic acid status during pregnancy: association with maternal plasmatic LC-PUFAs and atopic manifestations in infants*. *Pediatr Res*, 2014. **76**(5): p. 470-6.
17. Halken, S., et al., *EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update)*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021. **32**(5): p. 843-858.
18. Munblit, D., et al., *Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle*. *Nutrients*, 2017. **9**(8).
19. Schoetzau, A., et al., *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**(4): p. 234-42.
20. Berg, A., et al., *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**(4): p. 627-36.
21. van Meel, E.R., et al., *Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017. **119**(1): p. 21-26.e2.

22. Groenwold, R.H., et al., *Breast-feeding and health consequences in early childhood: is there an impact of time-dependent confounding?* Ann Nutr Metab, 2014. **65**(2-3): p. 139-48.
23. Ajetunmobi, O.M., et al., *Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009)*. J Pediatr, 2015. **166**(3): p. 620-5.e4.
24. Jelding-Dannemand, E., A.M. Malby Schoos, and H. Bisgaard, *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**(5): p. 1302-8.e1-13.
25. Leung, J.Y., et al., *Breastfeeding and childhood hospitalizations for asthma and other wheezing disorders*. Ann Epidemiol, 2016. **26**(1): p. 21-7.e1-3.
26. Filipiak-Pittroff, B., et al., *Full breastfeeding and allergies from infancy until adolescence in the GINIplus cohort*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. **29**(1): p. 96-101.
27. Elbert, N.J., et al., *Duration and exclusiveness of breastfeeding and risk of childhood atopic diseases*. Allergy, 2017. **72**(12): p. 1936-1943.
28. Filipiak-Pittroff, B., et al., *Full breastfeeding and allergies from infancy until adolescence in the GINIplus cohort*. Pediatric Allergy and Immunology, 2018. **29**(1): p. 96-101.
29. Klopp, A., et al., *Modes of Infant Feeding and the Risk of Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study*. J Pediatr, 2017. **190**: p. 192-199.e2.
30. Nwaru, B.I., et al., *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**(11): p. 1263-73.
31. Azad, M.B., et al., *Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study*. Eur Respir J, 2017. **49**(5).
32. den Dekker, H.T., et al., *Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years: The Generation R Study*. Pediatr Allergy Immunol, 2016. **27**(5): p. 486-92.
33. Quigley, M.A., C. Carson, and Y. Kelly, *Breastfeeding and Childhood Wheeze: Age-Specific Analyses and Longitudinal Wheezing Phenotypes as Complementary Approaches to the Analysis of Cohort Data*. Am J Epidemiol, 2018. **187**(8): p. 1651-1661.
34. Rosas-Salazar, C., et al., *Breastfeeding duration and asthma in Puerto Rican children*. Pediatr Pulmonol, 2015. **50**(6): p. 527-34.
35. Riikonen, A., et al., *Milk feeding and first complementary foods during the first year of life in the TEDDY study*. Matern Child Nutr, 2018. **14**(4): p. e12611.
36. Urashima, M., et al., *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**(12): p. 1137-1145.
37. Saarinen, K.M., et al., *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**(2 Pt 1): p. 457-61.
38. von Berg, A., et al., *Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study*. Allergy, 2016. **71**(2): p. 210-219.
39. Davaise-Paturet, C., et al., *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**(6): p. 614-623.
40. Heinrich, J., *Comment on the recent article by Davaise-Paturet et al*. Pediatric Allergy and Immunology, 2020. **31**(1): p. 106-107.
41. Boyle, R.J., et al., *Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2016. **352**: p. i974.
42. Szajewska, H. and A. Horvath, *A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis*. World Allergy Organ J, 2017. **10**(1): p. 27.
43. de Silva, D., et al., *Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials*. Pediatr Allergy Immunol, 2020. **31**(7): p. 813-826.
44. Osborn, D.A., J.K. Sinn, and L.J. Jones, *Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **10**(10): p. Cd003664.

45. (EFSA), E.F.S.A., *Efficacy of an infant formula manufactured from a specific protein hydrolysate derived from whey protein isolate and concentrate produced by Soci   des Produits Nestlé e S.A. in reducing the risk of developing atopic dermatitis*. EFSA Journal, 2021. **19(6):6603**.
46. Osborn, D.A. and J. Sinn, *Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. Cd003741.
47. Agostoni, C., et al., *Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006. **42(4)**: p. 352-61.
48. Westmark, C.J., *Soy Infant Formula may be Associated with Autistic Behaviors*. Autism Open Access, 2013. **3**.
49. Vandenplas, Y., et al., *Safety of soya-based infant formulas in children*. Br J Nutr, 2014. **111(8)**: p. 1340-60.
50. B  hrer, C., et al., *Ernährung gesunder Säuglinge*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2014. **162(6)**: p. 527-538.
51. P. Zimmer, C.B.O.G.-B.F.J.T.K.M.K.B.K.W.M.H.P.T.R., *Ernährung gesunder Säuglinge. Empfehlungen der Ern  hrungskommission der Deutschen Gesellschaft f  r Kinder- und Jugendmedizin*. Monatsschr Kinderheilkd, 2014: p. 527-538.
52. Morency, M.E., et al., *Association between noncow milk beverage consumption and childhood height*. Am J Clin Nutr, 2017. **106(2)**: p. 597-602.
53. Klingberg, S., H.K. Brekke, and J. Ludvigsson, *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(3)**: p. 395-402.
54. Vasileiadou, S., et al., *Eating fish and farm life reduce allergic rhinitis at the age of twelve*. Pediatric Allergy and Immunology, 2018. **29(3)**: p. 283-289.
55. Lumia, M., et al., *Food consumption and risk of childhood asthma*. Pediatr Allergy Immunol, 2015. **26(8)**: p. 789-96.
56. Turati, F., et al., *Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children*. Allergy, 2016. **71(6)**: p. 878-88.
57. Nwaru, B.I., et al., *Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133(4)**: p. 1084-91.
58. Roduit, C., et al., *Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133(4)**: p. 1056-64.
59. Cait, A., et al., *Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019. **144(6)**: p. 1638-1647.e3.
60. Aitoro, R., et al., *Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy*. Nutrients, 2017. **9(7)**.
61. Roduit, C., et al., *High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy*. Allergy, 2019. **74(4)**: p. 799-809.
62. Shoda, T., et al., *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(2)**: p. 90-96.
63. Crane, J., et al., *Is yoghurt an acceptable alternative to raw milk for reducing eczema and allergy in infancy?* Clin Exp Allergy, 2018. **48(5)**: p. 604-606.
64. Du Toit, G., et al., *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy*. N Engl J Med, 2015. **372(9)**: p. 803-13.
65. Eising, J.B., C.S. Uiterwaal, and C.K. van der Ent, *Maternal body mass index, neonatal lung function and respiratory symptoms in childhood*. Eur Respir J, 2015. **46(5)**: p. 1342-9.
66. Guerra, S., et al., *Maternal prepregnancy obesity is an independent risk factor for frequent wheezing in infants by age 14 months*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2013. **27(1)**: p. 100-8.
67. Leermakers, E.T., et al., *Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing: the Generation R Study*. Eur Respir J, 2013. **42(5)**: p. 1234-43.

68. Pike, K.C., et al., *The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy*. Thorax, 2013. **68**(4): p. 372-9.
69. Harskamp-van Ginkel, M.W., et al., *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**(10): p. e0140641.
70. Wright, R.J., et al., *Disrupted prenatal maternal cortisol, maternal obesity, and childhood wheeze. Insights into prenatal programming*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(11): p. 1186-93.
71. Ekström, S., et al., *Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age*. Clin Exp Allergy, 2015. **45**(1): p. 283-91.
72. Harpsøe, M.C., et al., *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**(4): p. 1033-40.
73. Ziyab, A.H., et al., *Developmental trajectories of Body Mass Index from infancy to 18 years of age: prenatal determinants and health consequences*. J Epidemiol Community Health, 2014. **68**(10): p. 934-41.
74. Zugna, D., et al., *Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts*. Int J Epidemiol, 2015. **44**(1): p. 199-208.
75. Liu, S., et al., *Pre-pregnancy Maternal Weight and Gestational Weight Gain Increase the Risk for Childhood Asthma and Wheeze: An Updated Meta-Analysis*. Front Pediatr, 2020. **8**: p. 134.
76. Wilson, R.M., et al., *Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples*. Pediatr Allergy Immunol, 2015. **26**(4): p. 344-51.
77. Popovic, M., et al., *Infant weight trajectories and early childhood wheezing: the NINFEA birth cohort study*. Thorax, 2016. **71**(12): p. 1091-1096.
78. Casas, M., et al., *Early childhood growth patterns and school-age respiratory resistance, fractional exhaled nitric oxide and asthma*. Pediatr Allergy Immunol, 2016. **27**(8): p. 854-860.
79. Tsai, H.J., et al., *Early Life Weight Gain and Development of Childhood Asthma in a Prospective Birth Cohort*. Ann Am Thorac Soc, 2018. **15**(10): p. 1197-1204.
80. Loid, P., et al., *A persistently high body mass index increases the risk of atopic asthma at school age*. Acta Paediatr, 2015. **104**(7): p. 707-12.
81. Ekström, S., et al., *Body Mass Index Development and Asthma Throughout Childhood*. Am J Epidemiol, 2017. **186**(2): p. 255-263.
82. Lang, J.E., et al., *Being Overweight or Obese and the Development of Asthma*. Pediatrics, 2018. **142**(6).
83. Nahhas, M., et al., *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**: p. 14004.
84. Forno, E., et al., *Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(5): p. 1308-14, 1314.e1-5.
85. Wang, D., et al., *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**(5): p. 508-14.
86. Weinmayr, G., et al., *Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113996.
87. Egan, K.B., et al., *Longitudinal associations between asthma and general and abdominal weight status among Norwegian adolescents and young adults: the HUNT Study*. Pediatr Obes, 2015. **10**(5): p. 345-52.
88. Yiallourous, P.K., et al., *Associations of body fat percent and body mass index with childhood asthma by age and gender*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(9): p. E474-82.



89. Mitchell, E.A., et al., *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**(1): p. 73-84.
90. Willeboordse, M., et al., *Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e77574.
91. Chen, Y.C., et al., *Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2013. **14**(3): p. 222-31.
92. Lin, M.H., et al., *Fetal Growth, Obesity, and Atopic Disorders in Adolescence: a Retrospective Birth Cohort Study*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2015. **29**(5): p. 472-9.
93. Kreißl, S., et al., *Body mass index change and atopic diseases are not always associated in children and adolescents*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014. **113**(4): p. 440-4.e1.
94. Koletzko, B., et al., *Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy - Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start - Young Family Network*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018. **78**(12): p. 1262-1282.
95. Boyle, R.J., et al., *Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial*. Allergy, 2016. **71**(5): p. 701-10.
96. Ranucci, G., et al., *Galacto-Oligosaccharide/Polidextrose Enriched Formula Protects against Respiratory Infections in Infants at High Risk of Atopy: A Randomized Clinical Trial*. Nutrients, 2018. **10**(3).
97. Sierra, C., et al., *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**(1): p. 89-99.
98. Wopereis, H., et al., *Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(4): p. 1334-1342.e5.
99. Dotterud, C.K., et al., *Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial*. Br J Dermatol, 2010. **163**(3): p. 616-23.
100. Simpson, M.R., et al., *Human Breast Milk miRNA, Maternal Probiotic Supplementation and Atopic Dermatitis in Offspring*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0143496.
101. Rø, A.D.B., et al., *Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation*. Clin Exp Allergy, 2017. **47**(8): p. 1014-1021.
102. Bertelsen, R.J., et al., *Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(1): p. 165-71.e1-8.
103. Abrahamsson, T.R., et al., *No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy*. Pediatr Allergy Immunol, 2013. **24**(6): p. 556-61.
104. Allen, S.J., et al., *Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial*. Arch Dis Child, 2014. **99**(11): p. 1014-9.
105. Loo, E.X., et al., *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**(1): p. 25-8.
106. Lundelin, K., et al., *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**(2): p. 170-175.
107. Cabana, M.D., et al., *Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial*. Pediatrics, 2017. **140**(3).
108. Kukkonen, K., et al., *Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(1): p. 192-8.
109. Kuitunen, M., et al., *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**(2): p. 335-41.

110. Peldan, P., et al., *Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased*. Clin Exp Allergy, 2017. **47**(7): p. 975-979.
111. Hrdý, J., et al., *Decreased allergy incidence in children supplemented with E. coli O83:K24:H31 and its possible modes of action*. Eur J Immunol, 2018. **48**(12): p. 2015-2030.
112. Wickens, K., et al., *Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization?* Clin Exp Allergy, 2013. **43**(9): p. 1048-57.
113. Wickens, K., et al., *Effects of Lactobacillus rhamnosus HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. **29**(8): p. 808-814.
114. Wickens, K., et al., *Maternal supplementation alone with Lactobacillus rhamnosus HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. **29**(3): p. 296-302.
115. Kalliomäki, M., et al., *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2001. **357**(9262): p. 1076-9.
116. Kopp, M.V., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation*. Pediatrics, 2008. **121**(4): p. e850-6.
117. Kothari, D., S. Patel, and S.K. Kim, *Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review*. Biomed Pharmacother, 2019. **111**: p. 537-547.
118. Daliri, E.B., et al., *Human microbiome restoration and safety*. Int J Med Microbiol, 2018. **308**(5): p. 487-497.
119. Wolsk, H.M., et al., *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**(10): p. e0186657.
120. Litonjua, A.A., et al., *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**(4): p. 362-70.
121. Chawes, B.L., et al., *Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. **315**(4): p. 353-61.
122. Litonjua, A.A., et al., *Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction*. N Engl J Med, 2020. **382**(6): p. 525-533.
123. Brustad, N., et al., *High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years*. Jama, 2019. **321**(10): p. 1003-1005.
124. Zosky, G.R., et al., *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**(4): p. 571-7.
125. Erkkola, M., et al., *Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children*. Clin Exp Allergy, 2009. **39**(6): p. 875-82.
126. Maslova, E., et al., *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**: p. 199.
127. Nwaru, B.I., et al., *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**(7): p. 641-648.
128. Forno, E., et al., *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**(8): p. 752-760.
129. Allen, S., J.R. Britton, and J.A. Leonardi-Bee, *Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2009. **64**(7): p. 610-9.
130. Gao, J., et al., *Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: a meta-analysis*. Respirology, 2008. **13**(4): p. 528-36.

131. Nakamura, K., et al., *Associations of intake of antioxidant vitamins and fatty acids with asthma in pre-school children*. Public Health Nutr, 2013. **16**(11): p. 2040-5.
132. Maslova, E., et al., *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**(6): p. 1096-108.
133. den Dekker, H.T., et al., *Maternal folic acid use during pregnancy, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, and child's lung function and asthma*. Clin Exp Allergy, 2018. **48**(2): p. 175-185.
134. Roy, A., et al., *Association of prenatal folate status with early childhood wheeze and atopic dermatitis*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. **29**(2): p. 144-150.
135. Trivedi, M.K., et al., *Folic Acid in Pregnancy and Childhood Asthma: A US Cohort*. Clin Pediatr (Phila), 2018. **57**(4): p. 421-427.
136. Crider, K.S., et al., *Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(5): p. 1272-81.
137. Alfonso, V.H., et al., *Early Folic Acid Supplement Initiation and Risk of Adverse Early Childhood Respiratory Health: A Population-based Study*. Matern Child Health J, 2018. **22**(1): p. 111-119.
138. Veeranki, S.P., et al., *Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy and Early Childhood Asthma*. Epidemiology, 2015. **26**(6): p. 934-41.
139. Fortes, C., et al., *Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life*. Arch Dermatol Res, 2019. **311**(5): p. 361-367.
140. Liu, J., et al., *Periconceptional folic acid supplementation and risk of parent-reported asthma in children at 4-6 years of age*. ERJ Open Res, 2020. **6**(1).
141. Kiraly, N., et al., *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**(9): p. 1168-76.
142. Aage, S., et al., *Neonatal vitamin A supplementation associated with increased atopy in girls*. Allergy, 2015. **70**(8): p. 985-94.
143. Kiraly, N., et al., *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**: p. 190.
144. Venter, C., et al., *EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis*. Allergy, 2019. **74**(8): p. 1429-1444.
145. Venter, 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**(8): p. 889-912.
146. Vahdaninia, M., et al.,  *$\omega$ -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**(3): p. 302-313.e2.
147. Maslova, E., et al., *Fatty acids in pregnancy and risk of allergic sensitization and respiratory outcomes in childhood*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019. **122**(1): p. 120-122.e3.
148. Standl, M., et al., *Cord blood LC-PUFA composition and allergic diseases during the first 10 yr. Results from the LISApplus study*. Pediatr Allergy Immunol, 2014. **25**(4): p. 344-50.
149. Magnusson, J., et al., *Polyunsaturated fatty acids in plasma at 8 years and subsequent allergic disease*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **142**(2): p. 510-516.e6.
150. Bisgaard, H., et al., *Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring*. N Engl J Med, 2016. **375**(26): p. 2530-9.
151. Hansen, S., et al., *Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **139**(1): p. 104-111.e4.
152. Furuholm, C., et al., *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**(5): p. 505-14.

153. Warstedt, K., et al., *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**(11): p. 1337-1347.
154. Best, K.P., et al., *Prenatal Fish Oil Supplementation and Allergy: 6-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial.* Pediatrics, 2016. **137**(6).
155. Escamilla-Nuñez, M.C., et al., *Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and respiratory symptoms in children.* Chest, 2014. **146**(2): p. 373-382.
156. Berman, D., et al., *Prenatal Omega-3 Supplementation and Eczema Risk among Offspring at Age 36 Months.* Insights Allergy Asthma Bronchitis, 2016. **2**(1).
157. D'Vaz, N., et al., *Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial.* Pediatrics, 2012. **130**(4): p. 674-82.
158. D'Vaz, N., et al., *Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses.* Clin Exp Allergy, 2012. **42**(8): p. 1206-16.
159. Gunaratne, A.W., et al., *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**(6): p. 1600-1610.
160. Lapillonne, A., et al., *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**: p. 168.
161. (EFSA), E.F.S.A., *Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA)1.* EFSA Journal, 2012. **10**(7): p. 1-48.
162. Koletzko, B., *Human Milk Lipids.* Ann Nutr Metab, 2016. **69 Suppl 2**: p. 28-40.
163. (EFSA), E.F.S.A., *Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union.* EFSA Journal, 2013. **11**(10): p. 1-103.
164. Marrs, T. and K. Sim, *Demystifying Dysbiosis: Can the Gut Microbiome Promote Oral Tolerance Over IgE-mediated Food Allergy?* Curr Pediatr Rev, 2018. **14**(3): p. 156-163.
165. Collin, S.M., et al., *Associations of Pet Ownership with Wheezing and Lung Function in Childhood: Findings from a UK Birth Cohort.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0127756.
166. Collin, S.M., et al., *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**(1): p. 200-10.
167. Fall, T., et al., *Early Exposure to Dogs and Farm Animals and the Risk of Childhood Asthma.* JAMA Pediatr, 2015. **169**(11): p. e153219.
168. Hesselmar, B., et al., *Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion.* PLoS One, 2018. **13**(12): p. e0208472.
169. Al-Tamprouri, C., et al., *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**(4): p. 250-257.
170. Milanzi, E.B., et al., *Role of timing of exposure to pets and dampness or mould on asthma and sensitization in adolescence.* Clin Exp Allergy, 2019. **49**(10): p. 1352-1361.
171. Callesen, M., et al., *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**(2): p. 136-47.
172. O'Connor, G.T., et al., *Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children.* J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(4): p. 1468-1475.
173. Lynch, S.V., 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**(3): p. 593-601 e12.
174. Karvonen, A.M., et al., *Quantity and diversity of environmental microbial exposure and development of asthma: a birth cohort study.* Allergy, 2014. **69**(8): p. 1092-101.

175. Karvonen, A.M., et al., *Indoor bacterial microbiota and development of asthma by 10.5 years of age*. J Allergy Clin Immunol, 2019. **144**(5): p. 1402-1410.
176. Thorne, P.S., et al., *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**(11): p. 1371-7.
177. Ciaccio, C.E., et al., *Home dust microbiota is disordered in homes of low-income asthmatic children*. Journal of Asthma, 2015. **52**(9): p. 873-880.
178. Loo, E.X.L., et al., *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**(1): p. 37.
179. Halken, S., et al., *EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy*. Pediatr Allergy Immunol, 2017. **28**(8): p. 728-745.
180. Cardona, V., O. Luengo, and M. Labrador-Horrillo, *Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes*. Allergy, 2017. **72**(1): p. 35-42.
181. Des Roches, A., et al., *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation*. Allergy, 1996. **51**(6): p. 430-3.
182. Reha, C.M. and A. Ebru, *Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities*. Allergol Immunopathol (Madr), 2007. **35**(2): p. 44-51.
183. Pajno, G.B., et al., *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**(9): p. 1392-7.
184. Di Rienzo, V., et al., *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**(2): p. 206-10.
185. Madonini, E., et al., *Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2003. **16**(1): p. 73-9.
186. Eng, P.A., et al., *Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood*. Allergy, 2006. **61**(2): p. 198-201.
187. Inal, A., et al., *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**(2): p. 85-91.
188. Jacobsen, L., et al., *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study*. Allergy, 2007. **62**(8): p. 943-8.
189. Purello-D'Ambrosio, F., et al., *Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study*. Clin Exp Allergy, 2001. **31**(8): p. 1295-302.
190. Zolkipli, Z., et al., *Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(6): p. 1541-1547 e11.
191. Alviani, C., et al., *Primary prevention of asthma in high-risk children using HDM SLIT: Assessment at age 6 years*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **145**(6): p. 1711-1713.
192. Alviani, C., et al., *Follow-up, 18 months off house dust mite immunotherapy, of a randomized controlled study on the primary prevention of atopy*. Allergy, 2019. **74**(7): p. 1406-1408.
193. Szépfalusi, Z., et al., *Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects*. Pediatr Allergy Immunol, 2014. **25**(8): p. 788-95.
194. Grembiale, R.D., et al., *Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(6): p. 2048-52.
195. Thacher, J.D., et al., *Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort*. Allergy, 2017. **72**(6): p. 967-974.
196. Karvonen, A.M., et al., *Moisture damage and asthma: a birth cohort study*. Pediatrics, 2015. **135**(3): p. e598-606.

197. Zhang, X., et al., *Dampness and mold in homes across China: Associations with rhinitis, ocular, throat and dermal symptoms, headache and fatigue among adults*. *Indoor Air*, 2019. **29**(1): p. 30-42.
198. Mitchell, E.A., et al., *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**(11): p. 941-9.
199. Carlsten, C., et al., *Cotinine versus questionnaire: early-life environmental tobacco smoke exposure and incident asthma*. *BMC Pediatr*, 2012. **12**: p. 187.
200. Keil, T., et al., *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**(3): p. 445-51.
201. Madureira, J., et al., *Indoor pollutant exposure among children with and without asthma in Porto, Portugal, during the cold season*. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016. **23**(20): p. 20539-20552.
202. Carreiro-Martins, P., et al., *CO(2) concentration in day care centres is related to wheezing in attending children*. *Eur J Pediatr*, 2014. **173**(8): p. 1041-9.
203. Qian, H., et al., *Associations between Parents' Perceived Air Quality in Homes and Health among Children in Nanjing, China*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0155742.
204. Andersson, M., et al., *Swimming pool attendance is related to asthma among atopic school children: a population-based study*. *Environ Health*, 2015. **14**: p. 37.
205. Font-Ribera, L., et al., *Indoor swimming pool attendance and respiratory and dermal health in schoolchildren--HITEA Catalonia*. *Respir Med*, 2014. **108**(7): p. 1056-9.
206. Deng, Q., et al., *Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema*. *Environ Res*, 2016. **150**: p. 119-127.
207. Deng, Q., et al., *Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children*. *Chemosphere*, 2016. **152**: p. 459-67.
208. Deng, Q., et al., *Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children*. *Respir Med*, 2016. **121**: p. 67-73.
209. Hsu, H.H., et al., *Prenatal Particulate Air Pollution and Asthma Onset in Urban Children. Identifying Sensitive Windows and Sex Differences*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **192**(9): p. 1052-9.
210. Brunst, K.J., et al., *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**(4): p. 421-7.
211. Nishimura, K.K., 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**(3): p. 309-18.
212. Rancière, F., et al., *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**(4): p. 737-745.
213. Tétreault, L.F., et al., *Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec*. *Environ Health Perspect*, 2016. **124**(8): p. 1276-82.
214. Tétreault, L.F., et al., *Severe and Moderate Asthma Exacerbations in Asthmatic Children and Exposure to Ambient Air Pollutants*. *Int J Environ Res Public Health*, 2016. **13**(8).
215. Bowatte, G., et al., *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**(4).
216. Bowatte, G., et al., *Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **139**(1): p. 122-129.e1.
217. Gruzieva, O., et al., *Exposure to air pollution from traffic and childhood asthma until 12 years of age*. *Epidemiology*, 2013. **24**(1): p. 54-61.

218. Hasunuma, H., et al., *Association between traffic-related air pollution and asthma in preschool children in a national Japanese nested case-control study*. *BMJ Open*, 2016. **6**(2): p. e010410.
219. Mölter, A. and S. Lindley, *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**: p. 257-262.
220. Ranzi, A., et al., *Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort*. *Occup Environ Med*, 2014. **71**(6): p. 430-6.
221. Lee, E.Y., et al., *Ambient air pollution, asthma drug response, and telomere length in African American youth*. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. **144**(3): p. 839-845.e10.
222. Lee, S.W., et al., *Short-term effects of multiple outdoor environmental factors on risk of asthma exacerbations: Age-stratified time-series analysis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. **144**(6): p. 1542-1550.e1.
223. Andersson, N.W., et al., *Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies*. *Allergy*, 2016. **71**(1): p. 15-26.
224. Flanigan, C., et al., *Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis*. *Clin Exp Allergy*, 2018. **48**(4): p. 403-414.
225. Chida, Y., M. Hamer, and A. Steptoe, *A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis*. *Psychosom Med*, 2008. **70**(1): p. 102-16.
226. Braig, S., et al., *Maternal prenatal stress and child atopic dermatitis up to age 2 years: The Ulm SPATZ health study*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017. **28**(2): p. 144-151.
227. Rosa, M.J., et al., *Prenatal and postnatal stress and wheeze in Mexican children: Sex-specific differences*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016. **116**(4): p. 306-312 e1.
228. Guxens, M., et al., *Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **133**(1): p. 59-67 e1-12.
229. Larsen, A.D., et al., *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**(6): p. 639-48.
230. Hartwig, I.R., et al., *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**(1): p. 160-9.
231. Lee, A., et al., *Prenatal and postnatal stress and asthma in children: Temporal- and sex-specific associations*. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. **138**(3): p. 740-747 e3.
232. Chang, H.Y., et al., *Prenatal maternal distress affects atopic dermatitis in offspring mediated by oxidative stress*. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. **138**(2): p. 468-475 e5.
233. Brew, B.K., et al., *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**(17\_suppl): p. 36-40.
234. Zhou, C., 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**(3): p. 132-138.
235. Letourneau, N.L., et al., *Maternal sensitivity and social support protect against childhood atopic dermatitis*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2017. **13**: p. 26.
236. Elbert, N.J., et al., *Maternal psychiatric symptoms during pregnancy and risk of childhood atopic diseases*. *Clin Exp Allergy*, 2017. **47**(4): p. 509-519.
237. El-Heis, S., et al., *Maternal stress and psychological distress preconception: association with offspring atopic eczema at age 12 months*. *Clin Exp Allergy*, 2017. **47**(6): p. 760-769.
238. Wang, I.J., et al., *Maternal psychologic problems increased the risk of childhood atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016. **27**(2): p. 169-76.

239. Alton, M.E., et al., *Postpartum depression, a direct and mediating risk factor for preschool wheeze in girls*. *Pediatr Pulmonol*, 2016. **51**(4): p. 349-57.
240. Kozyrskyj, A.L., et al., *Associations between postpartum depressive symptoms and childhood asthma diminish with child age*. *Clin Exp Allergy*, 2017. **47**(3): p. 324-330.
241. Kim, C.H., S.H. Kim, and J.S. Lee, *Association of maternal depression and allergic diseases in Korean children*. *Allergy Asthma Proc*, 2017. **38**(4): p. 300-308.
242. Radhakrishnan, D., S.Z. Shariff, and T. To, *The influence of prenatal mental health service use on the incidence of childhood asthma: a population-based cohort study*. *J Asthma*, 2019. **56**(4): p. 395-403.
243. Magnus, M.C., et al., *Association of Maternal Psychosocial Stress With Increased Risk of Asthma Development in Offspring*. *Am J Epidemiol*, 2018. **187**(6): p. 1199-1209.
244. Strathearn, L., et al., *Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect*. *Pediatrics*, 2020. **146**(4).
245. Hsu, C.Y., et al., *Comorbid Obesity and Depressive Symptoms in Childhood Asthma: A Harmful Synergy*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(8): p. 2689-2697.
246. DunnGalvin, A., et al., *APPEAL-1: A multiple-country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy*. *Allergy*, 2020. **75**(11): p. 2899-2908.
247. Urbstonaitis, R., M. Deshpande, and J. Arnoldi, *Asthma and health related quality of life in late midlife adults*. *Res Social Adm Pharm*, 2019. **15**(1): p. 61-69.
248. Tao, R., Z. Fu, and L. Xiao, *Chronic Food Antigen-specific IgG-mediated Hypersensitivity Reaction as A Risk Factor for Adolescent Depressive Disorder*. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019. **17**(2): p. 183-189.
249. Cowell, W.J., et al., *Antenatal active maternal asthma and other atopic disorders is associated with ADHD behaviors among school-aged children*. *Brain Behav Immun*, 2019. **80**: p. 871-878.
250. Cheng, C.M., et al., *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**: p. 60-5.
251. Brzyski, P., et al., *Health-related quality of life in children and adolescents after systemic sting reaction*. *Ann Agric Environ Med*, 2019. **26**(1): p. 103-108.
252. Licari, A., et al., *Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice*. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2019. **89**(3).
253. Levinson, J., et al., *Investigating the effectiveness of school health services delivered by a health provider: A systematic review of systematic reviews*. *PLoS One*, 2019. **14**(6): p. e0212603.
254. Barnes, P.J., et al., *Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications*. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. **144**(5): p. 1180-1186.
255. Azzi, E.A., et al., *Understanding reliever overuse in patients purchasing over-the-counter short-acting beta2 agonists: an Australian community pharmacy-based survey*. *BMJ Open*, 2019. **9**(8): p. e028995.
256. Li, Y., et al., *Fluoxetine Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in BALB/c Mice through Reducing Psychological Stress and Inflammatory Response*. *Front Pharmacol*, 2016. **7**: p. 318.
257. Heratizadeh, A., et al., *Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **140**(3): p. 845-853 e3.
258. Amaral, S.C.O., et al., *Stress reduction intervention with mothers of children/adolescents with asthma: a randomized controlled study in Brazil*. *Health Care Women Int*, 2020. **41**(3): p. 266-283.
259. Rangachari, P., et al., *Measurement of Key Constructs in a Holistic Framework for Assessing Self-Management Effectiveness of Pediatric Asthma*. *Int J Environ Res Public Health*, 2019. **16**(17).



260. Knibb, R., et al., *Psychological services for food allergy: The unmet need for patients and families in the United Kingdom*. Clin Exp Allergy, 2019. **49**(11): p. 1390-1394.

**Versionsnummer: 4.0**

**Erstveröffentlichung: 04/2004**

**Überarbeitung von: 12/2021**

**Nächste Überprüfung geplant: 01/2026**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online