

Neurodermitis – der Einfluss der Ernährung

GIOVANNI FERRARI*, MONIQUE MURA*, PETER A. ENG*



Giovanni Ferrari



Monique Mura



Peter A. Eng

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

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

Es besteht eine hohe Korrelation zwischen AD und anderen atopischen Krankheiten wie Asthma und allergische Rhinitis. Ungefähr 50 Prozent der Kleinkinder mit AD entwickeln bis zum Schulalter ein Asthma oder andere allergische Krankheiten. Dies wird vor allem bei Kindern mit AD und frü-

her Sensibilisierung auf Nahrungsmittel (NM) und inhalative Allergene beobachtet (3).

Pathogenese der atopischen Dermatitis

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



Neben diesen genetischen und immunologischen Besonderheiten beeinflussen verschiedene intrinsische und extrinsische Faktoren den Verlauf der atopischen Dermatitis in einem komplexen Zusammenspiel (Abbildung 1). Sie sind aber nicht primär Ursache der AD, sondern wirken vor allem krankheitsmodulierend.

Filaggrin – ein wichtiges Protein für die intakte Hautbarriere

Vor Kurzem konnte ein Gen identifiziert werden (auf Chromosom 1q21), das für die Expression eines Strukturproteins der äusseren Hautschichten verantwortlich ist. Fehlende oder verminderte Bildung

*Sprechstunde für Nahrungsmittelallergien, Kinderklinik, Kantonsspital Aarau

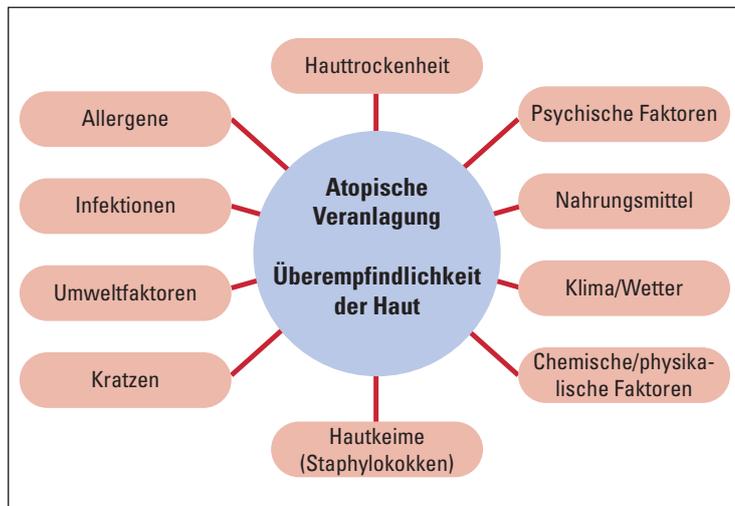


Abbildung 1: Faktoren mit Einfluss auf den Zustand der Haut

von Filaggrin führt zu einer veränderten Hautstruktur mit eingeschränkter Barrierefunktion (7). Patienten, die Träger einer Filaggringenmutation sind, haben vermehrt schwerere Formen der AD. Zudem besteht bei ihnen ein hohes Risiko für eine spätere Asthmaentwicklung (8). Säuglinge und Kleinkinder ohne diese Genmutation haben eine höhere Chance, dass sich die AD in den ersten Lebensjahren spontan auswächst. Es ist denkbar, dass in absehbarer Zeit mit einem kommerziellen Labortest Risikokinder mit Filaggringenmutation früh identifiziert werden können, um durch spezifische therapeutische und prophylaktische Massnahmen den weiteren Krankheitsverlauf der Allergie günstig zu beeinflussen.

Nahrungsmittel – Auslöser der AD?

Betroffene und Eltern von Kindern mit AD suchen verständlicherweise nach der Ursache und hoffen, dass durch deren Vermeidung das Ekzem gänzlich verschwin-

det. Sie fokussieren dabei vor allem auf Nahrungsmittel (NM), nicht selten unterstützt durch alternative Heilmethoden. Tatsächlich wird aber die Rolle der NM in der Pathogenese der AD überschätzt. NM sind nur einer von vielen Einflussfaktoren. Placebokontrollierte Doppelblindstudien mit NM (9,10) haben gezeigt, dass 30 bis 40 Prozent aller Kleinkinder mit AD eine IgE-vermittelte Sofortreaktion oder eine T-Zell-vermittelte Spätreaktion zeigen, mit Auftreten oder Verstärkung typischer Ekzempläsionen (Abbildung 2). Eine relativ kleine Anzahl von NM, allen voran Kuhmilch und Hühnerei, ist dabei für über 80 Prozent der allergischen Reaktionen verantwortlich (11, 12). Diese NM variieren je nach Alter, entsprechend den Ernährungsgewohnheiten (Tabelle). Interessant dabei ist die Feststellung, dass auch NM, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern in versteckter Form (z.B. Nüsse in Zerealien oder Brotaufstrich) oder via Muttermilch verabreicht werden, akute

allergische Reaktionen oder eine Verschlechterung der AD auslösen können. Bei diesen 30 bis 40 Prozent der Kinder mit AD lohnt sich eine entsprechende Auslassdiät. Sie führt bei einigen Patienten zum Verschwinden der AD. Meist sind aber noch weitere Einflussfaktoren im Spiel, weshalb die Auslassdiät zwar zu einer Verbesserung des Ekzems führt (infolge Unterdrückung des «itch-scratch»-Zyklus unter Allergenvermeidung), nicht aber zur vollständigen Remission. Bei Adoleszenten und Erwachsenen sind NM als Auslöser einer AD mit einer Häufigkeit von unter 10 Prozent viel seltener als bei Kleinkindern. Auch sind es andere NM, meist Baumnüsse oder Erdnüsse sowie Fische und Schalentiere. Aber nicht nur die Ingestion von NM, sondern auch direkter Hautkontakt oder Inhalation von NM-Allergenen bei der Zubereitung können zu einer Verschlechterung der AD führen.

Identifikation von Patienten mit NM-Allergie

Eine genaue allergologische Abklärung ist Voraussetzung für die Erkennung von Patienten, die von einer Auslassdiät profitieren können. Der Nachweis einer IgE- oder T-Zell-vermittelten Sensibilisierung erfolgt mittels Hauttestungen (Prick mit kommerziellen Extrakten oder nativen NM, Patch-Test). Alternativ oder ergänzend können auch spezifische IgE-Antikörper in der In-vitro-Analyse bestimmt werden. Wichtig ist die Interpretation des Resultats dieser Untersuchungen. Ein positives Resultat bedeutet Sensibilisierung und nicht a priori Allergie. Hier werden oft Fehler begangen, indem den Betroffenen empfohlen wird, sämtliche NM mit positivem Testergebnis aus dem Ernährungsplan zu streichen. Eine unnötige, aufwendige Auslassdiät ohne Verbesserung des Hautzustands führt oft zu einer Enttäuschung der Patienten, denn sie projizieren grosse Hoffnungen in die Diät. Deshalb muss der abklärende Arzt die klinische Relevanz der Sensibilisierung hinsichtlich Ekzemmanifestation beurteilen. Dies ist auch für den Spezialisten oft schwierig und erfordert in unklaren Fällen Provokationstestungen mit dem verdächtigsten NM. Diese sind aufwendig

Tabelle: Häufigste allergieauslösende Nahrungsmittel (NM) in verschiedenen Altersgruppen

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

Quelle: Ferrari G, Eng PA: Swiss Med Wkly 2007; s157: 13.

und müssen beim Spezialisten oder in der Klinik durchgeführt werden.

Untersuchungen zeigen, dass mehr als die Hälfte der Sensibilisierungen nicht mit der Manifestation einer AD in Zusammenhang stehen. In solchen Fällen ist eine Auslassdiät nicht indiziert. Das Weglassen wichtiger Grundnahrungsmittel schliesst vor allem für Kleinkinder das Risiko einer Fehl- oder Mangelernährung ein. Auslassdiäten bei Kleinkindern müssen deshalb sehr restriktiv gehandhabt werden und sollen nur durch den Spezialisten in Zusammenarbeit mit einer Ernährungsberatung verordnet werden. Nach sechs bis zwölf Monaten muss eine allergologische Reevaluation erfolgen mit der Frage nach Wiedereinsetzen der entsprechenden NM. Denn die Mehrzahl der NM-Allergien im Kindesalter wachsen sich bis zum Alter von drei bis fünf Jahren aus.

AD-Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren

Schon seit längerer Zeit gibt es Berichte, dass bei gewissen Patienten mit AD eine Störung im Stoffwechsel der ungesättigten essenziellen Fettsäuren vorliegt. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Gamma-Linolensäure (GLS) zu, die an der Barrierefunktion der Haut beteiligt ist. Es gibt zwei Hauptquellen der langkettigen Fettsäurederivate der Linolsäure. In erster Linie enthält die Muttermilch, insbesondere das Kolostrum, eine hohe Konzentration der GLS (100–400 mg/l), die in der Kuhmilch fehlt. Daneben gibt es wenige pflanzliche Quellen wie das Samenöl der Nachtkerze (*Oenothera biennis*), des Borretschs (*Borrago officinalis*) und der schwarzen Johannisbeere (*Ribes nigrum*). Klinische Studien wurden vor

allem mit dem Öl der Nachtkerzensamen durchgeführt. Die Resultate sind widersprüchlich. Während einige über ein gutes Ansprechen der kutanen Symptome auf GLS berichteten, gibt es auch Arbeiten mit fehlender Besserung der AD unter GLS. Der therapeutische Effekt scheint dosis- und zeitabhängig zu sein. Erforderlich sind bei Kindern 250 bis 500 mg GLS täglich; eine Besserung der Symptome ist frühestens nach acht bis zwölf Wochen



Ernährungsempfehlung zur primären Allergieprävention

Atopische Krankheiten haben in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Es stellt sich dabei die Frage, ob durch diätetische Massnahmen im Sinne einer Primärprävention die Entwicklung allergischer Krankheiten verhindert werden kann. Viele, teilweise sehr aufwendige Longitudinalstudien haben den Effekt solcher Empfehlungen für Kinder mit erhöhtem Allergierisiko untersucht. Die meisten Empfehlungen betreffen die spätere Einführung oder Elimination von potenziell allergenen Nahrungsmitteln. Eine andere Strategie stellen Nahrungsmittelzusätze zur aktiven Allergieprävention dar. Die Resultate der verschiedenen Arbeiten zur Primärprävention sind sehr unterschiedlich ausgefallen und stellen die Effizienz vieler bisheriger Empfehlungen zur Ernährung von Kindern mit erhöhtem Atopierisiko infrage (22). Nachfolgend sind die wichtigsten Empfehlungen unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage zusammengefasst. Sie gelten für Neugeborene und Säuglinge, deren Eltern oder Geschwister atopische Krankheiten haben.

1. Ernährung der Mutter während Schwangerschaft und Stillzeit

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

Aktuelle Empfehlung: Eine ausgewogene Ernährung der schwangeren und stillenden Mutter ist wichtig (23).

2. Stillen

Stillen kann zur Reduktion des Auftretens einer AD beitragen. Weitere Vorteile des Stillens umfassen die reduzierte Morbidität bezüglich gastrointestinaler Infekte sowie immunologische und psychologische Aspekte (24).

Aktuelle Empfehlung: Stillen während der ersten sechs Monate ist ideal.

3. Beikost und Weglassen potenziell allergener NM

Gewisse NM wie Hühnerei, Nüsse und Fische haben ein erhöhtes Allergiepotezial. Die Einführung verschiedener NM in den ersten 4 Lebensmonaten ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer AD (25). Auf diesen Erkenntnissen basiert die bisherige Empfehlung zur späten schrittweisen Einführung von Beikost. Studienresultate betreffend Vermeidung oder vorübergehendes Weglassen allergener NM zur primären Allergieprävention zeigen keine einheitlichen Resultate (22). Zudem weisen neuere immunologische Erkenntnisse auf die Wichtigkeit der oralen Toleranzentwicklung hin, die durch kontrollierte Allergenexposition viel besser induziert werden kann als durch Weglassen von NM (26).

Aktuelle Empfehlung: Einführung von Beikost nicht vor dem Alter von 17 Wochen und spätestens mit 26 Wochen. Vorübergehendes consequentes Weglassen potenziell allergener NM ist nicht notwendig (24).

4. Hypoallergene Milchpräparate

Partiell hydrolysierte Milchpräparate werden zur Allergieprävention empfohlen. Extensiv hydrolysierte Milchproteine auf Molke-, Kasein- oder Sojabasis gelangen zur primären Allergieprävention und zur Ernährung bei Kuhmilchallergie zum Einsatz. Die meisten publizierten Studien dokumentieren einen allergiepräventiven Effekt gewisser hydrolysierter Milchpräparate auf die Entstehung der AD bis zum Alter von 6 Jahren (22, 27, 28). Leider gibt es aber keine Hinweise, dass mit diesen hypoallergenen Milchpräparaten das Auftreten respiratorischer Allergien wie Pollinosis oder Asthma eingedämmt werden kann (27, 28). Der Wirkungsmechanismus hypoallergener NM auf die Prävention der AD ist unklar.

Aktuelle Empfehlung: Falls Stillen nicht oder nur ungenügend möglich ist, Substitution mit hypoallergener Milch in den ersten 6 Lebensmonaten. Extensiv hydrolysierte Milchpräparate sind bedeutend teurer als partiell hydrolysierte und werden für Hochrisikokinder empfohlen (24).

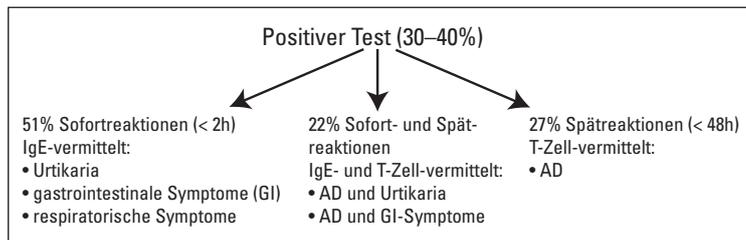


Abbildung 2: Klinische Manifestation von NM-Provokationstestungen mit positivem Resultat bei Kindern mit AD (mod. nach Allergy 2000; 55: 281)

Literatur:

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351 (9111): 1225–1232.
2. Kay J et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35–39.
3. Illi S et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925–931.
4. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139: 834–839.
5. E Ozkaya. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 579–582.
6. Spergel JM. Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9 (4): 233–245.
7. Morar N, Cookson WO, Harper JI et al. Filaggrin mutations in children with severe atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (7): 1667–1672.
8. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203–1209.
9. Eigenmann PA, Sampson HA et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
10. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379–385.
11. Eng PA, Ferrari G. IgE-mediated food allergies in Swiss infants and children. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: s157: 13.
12. Eng PA, Mura M. Gesund ernährte Kleinkinder mit

konsequenter Therapie zu erwarten (13, 14). Es scheint eine Subgruppe von Patienten mit AD zu geben, die günstig auf GLS ansprechen, vor allem mit Reduktion des Juckreizes und der Hauttrockenheit. Zurzeit beginnt in der Schweiz eine Studie mit dem Ziel, klinische und Laborparameter zu definieren, um vorausszusagen, welche Patienten von einer GLS-Substitution möglicherweise profitieren können. Weitere Information zur Studienteilnahme sind bei den Autoren erhältlich.

Probiotika und Präbiotika

Probiotika sind lebende mikrobielle, nicht pathogene NM-Zusätze, die durch Optimierung des Gleichgewichts der intestinalen Flora das menschliche Immunsystem günstig beeinflussen sollen. Die bekanntesten Vertreter sind Lactobacillus- und Bifidusbakterien. Präbiotika sind nicht verdauliche Stoffe, wie zum Beispiel Fructo- und Galacto-Oligosaccharide, die eine Proliferation der Probiotika im Darm erleichtern. Aus finnischen Studien ergaben sich Hinweise, dass die Gabe von Probiotika in Schwangerschaft und Stillzeit respektive als Zusatz von extensiv hydrolysiertes Säuglingsmilch in den ersten sechs Lebensmonaten einen präventiven Einfluss auf die Entstehung der AD haben kann (15). In der Follow-up-Studie ergab sich aber kein Unterschied hinsichtlich Anzahl von Sensibilisierungen oder Inzidenz von anderen atopischen Krankheiten wie allergische Rhinitis oder Asthma im Vergleich zur Placebogruppe (16). Weitere Arbeiten haben gezeigt, dass die Verabreichung von Probiotika an Säuglinge und Kleinkinder mit mittelschwerer bis schwerer AD zu einer signifikanten Reduktion des «severity scoring of atopic dermatitis» (SCORAD) führen kann (17). Dabei wurde eine Zunahme der Interferon-gamma-

Konzentration im Blut gefunden als Hinweis für die antiinflammatorische Wirkung der Probiotika (18, 19). Metaanalysen zur präventiven und therapeutischen Wirksamkeit der Probiotika dokumentieren aber eine hohe Heterogenität der bisherigen Studienresultate (20). Damit reicht die aktuelle Datenlage nicht aus, um die Einführung von Probiotika zur Prävention oder Therapie allergischer Krankheiten zu empfehlen (21).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Peter A. Eng
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Kinderklinik
5001 Aarau

Zusammenfassung und Take-Home-Messages

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

Neurodermitis. *Gesundheit; Aha!news* 4, Dezember 2007.

13. Eng PA, Wüthrich B. Neurodermitis: Behandlung mit ungesättigten essentiellen Fettsäuren. *Internistische Praxis* 1993; 33: 671–674.

14. Takwale A et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003; 327: 1385.

15. Kukkonen K, Savilahti E, Haahntela T et al. Probiotic and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic disease: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192–198.

16. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019–1021.

17. Lee J et al. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; Volume 121, Issue 1: 116–121.

18. Prescott S et al. Clinical effects of probiotics are associated with interferon-gamma responses in very

young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (12): 1557–1564.

19. Rosenfeldt M et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145 (5): 612–616.

20. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4): CD006475.

21. ESPHEGAN Committee on Nutrition. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPHEGAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 38: 365–74.

22. Brand PLP, Berber J, Vlieg-Boestra BJ et al. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 475–479.

23. Koletzko B, Cetin I, Brenn TJ. For the perinatal lipid intake working group. Consensus Statement: dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *British Journal of Nutrition* 2007: 1–5.

24. ESPHEGAN committee on nutrition. Medical Position Paper. Complementary feeding: a commentary by

the ESPHEGAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 2008; 46: 99–110.

25. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid food feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86: 541–46.

26. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 16–24.

27. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003664.

28. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442–1447.