

Schlussbericht

Forschungsvorhaben zur Bereitstellung wissenschaftlicher Entscheidungshilfen für den BMELV

Förderkennzeichen 07HSO14

Schützt Stillen vor atopischem Ekzem und Asthma in den ersten 10 Lebensjahren?

Laufzeit 1.12.07-31.7.07

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Renate L. Bergmann, Kinderärztin

Statistik: Dr. rer. medic. Rolf Richter, Dipl Soc, MPH

Lektor: Prof. Dr. med. Karl E. Bergmann, Kinderarzt

Klinik für Geburtsmedizin

Charité Universitätsmedizin Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. J.W. Dudenhausen

Berlin, den Juli-August 2008

1. Ziele und Aufgabenstellung des Vorhabens

Es sollte untersucht werden, ob und wieweit ausschließliches Stillen vor atopischem Ekzem und Asthma schützt bei Kindern aus Allergikerfamilien und bei unbelasteter Familienanamnese, und ob es zur Prävention von atopischen Erkrankungen empfohlen werden kann.

Die bereits erfassten Daten der prospektiven multizentrische Allergiestudie (MAS-90) sollten mit geeigneten statistischen Verfahren so ausgewertet werden, daß eine "REVERSE CAUSALITY" ausgeschlossen werden kann. Bei unserer ersten Publikation mit dem Titel „breastfeeding is a risk factor for atopic eczema“ war nämlich offen geblieben, ob eine längere Stilldauer nicht eher Folge statt Ursache früher Symptome, z.B. eines atopischen Ekzems ist (Bergmann et al 2002). Die eigenen Ergebnisse sollten im Kontext der neuen Literatur eingeordnet und diskutiert werden. Daraus sollen Empfehlungen zur Atopieprävention durch Stillen abgeleitet werden.

1.1. Planung und Ablauf des Vorhabens

1.1.1 Auswertungsgrundlage: Das MAS-90-Projekt

In der vom BMBF geförderten prospektiven kontrollierten Geburtskohortenstudie waren 1.314 Neugeborene in 5 Studienzentren rekrutiert worden, von denen 38 % zu einer Hochrisikogruppe gehörten (erhöhter Nabelschnur-IgE-Wert, mindestens 2 Familienangehörige mit Atopieanamnese oder beides), die übrigen (z.T. mit nur einem atopischen Familienangehörigen) dienten als Kontrollen. Zehn Jahre nach Studienbeginn nahmen noch 58 % der Kinder mit ihren Familien teil (Bergmann et al 1990, Bergmann et al 1993, Bergmann et al 1994, Grüber et al 2002), Abb 1.

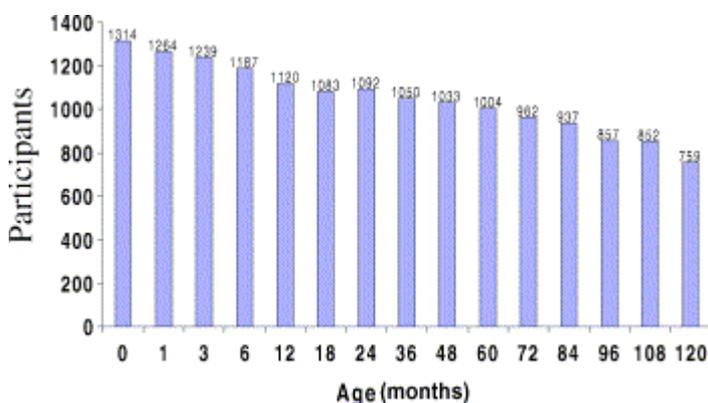


Abb. 1

Die Erhebungsinstrumente bei Geburt und im Alter von 1, 3, 6, 12 Monaten, sowie zu jedem Geburtstag danach (mit sehr geringer Altersvarianz) bestanden aus Fragebogen an die Eltern, und in den meisten Jahren auch aus einem strukturierten persönlichen Interview bei der

Wiedervorstellung, sowie einer gründlichen körperlichen Untersuchung des Kindes, die von trainierten (und kalibrierten) Studienärzten vorgenommen wurde. In fast jedem Jahr wurden Blutproben entnommen zur Bestimmung 9 spezifischer IgE-Antikörper im Serum. Abb 2.

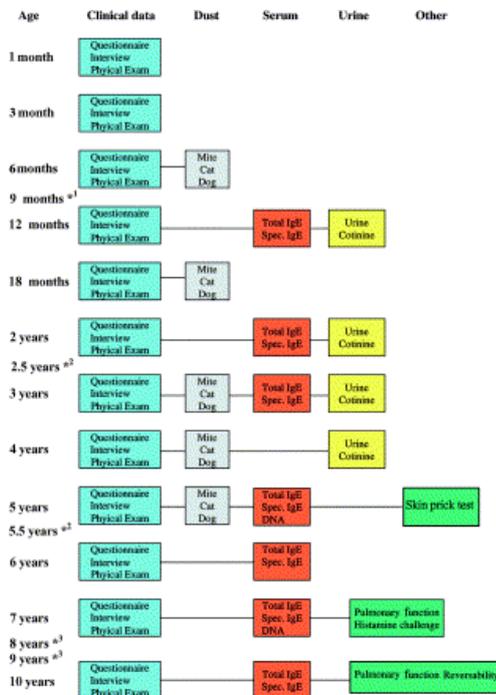


Abb 2

Allergische Symptome wurden detailliert und „elementar“ abgefragt und erfasst. Für die Hauterscheinungen wurde von der Berichterstatlerin ein Erhebungsschema für die Eltern (einfach) und die Ärzte (differenziert) entwickelt, das es ermöglichte, unterschiedliche

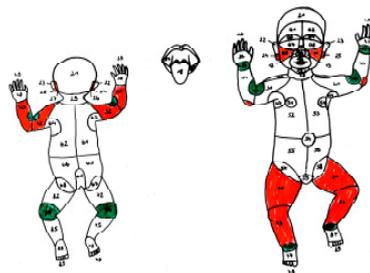


Abb.3

Hauteffloreszenzen in das Hautareal einzutragen, in dem sie beobachtet wurden, Abb 3.

Die Diagnose für jeden Probanden zu jedem Zeitpunkt erforderte einen komplizierten Algorithmus, der sich

1. aus den anamnestischen Angaben der Symptome (Fragebogen oder Interview),
2. den bei der körperlichen Untersuchung zum follow-up beobachteten Symptomen, und
3. der vorgeschlagenen Diagnose des untersuchenden Arztes ergab.

Die Diagnose wurde mit der pädiatrischen Version des ICD9 (Weidmann Code) verschlüsselt. Die übrigen Erkrankungen, die von den Eltern im Protokollbuch vermerkt und im Fragebogen eingetragen worden waren, wurden ebenfalls mit diesem Code erfasst. Danach wurde eine Liste für jeden Probanden erstellt, in der die einzelnen diagnostischen Bausteine miteinander verglichen wurden und evtl. durch Expertenurteil korrigiert werden konnten (für Ekzem z.B. die Berichterstatte(r)in). Die spezifische Sensibilisierung war nicht Bestandteil der Diagnose eines atopischen Phänotyps. Man verwendet sie gerne, um den Typ des „intrinsic“ Ekzems oder Asthmas ohne Sensibilisierung vom extrinsischen, sensibilisierten Typ abzugrenzen.

Ernährung: Nach der Geburt wurden die Ernährungs-Eintragungen der Verlaufskurven der Neugeborenenstation kopiert und erfasst. Bei Entlassung erhielten die Mütter ein Protokollheft, in dem sie die Ernährung des Säuglings fortlaufend eintrugen. Es diente dazu, die Antworten auf den Fragebogen des nächsten Follow-up-Termins zu überprüfen. Eine Codierungsliste für 22 Tee-Fertigprodukte und 308 kommerzielle oder selbst hergestellte Säuglingsnahrungsmittel wurde von der Berichterstatte(r)in für die Datenerfassung erstellt.

1.1.2 Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben war zunächst für 6 Monate geplant. Wegen des relativ späten Beginns der Finanzierung stand uns der Statistiker statt für eine 2/3 Stelle nur noch halbtags zur Verfügung. Durch die kostenneutrale Verlängerung um 2 Monate war dann aber eine uneingeschränkte Bearbeitung des Themas möglich. Im Balkenplan der „Planungshilfe“ wird der veränderte Ablauf skizziert, Abb.4. Die weitere Beschreibung des Projektablaufes findet sich unter dem Gliederungspunkt 2.

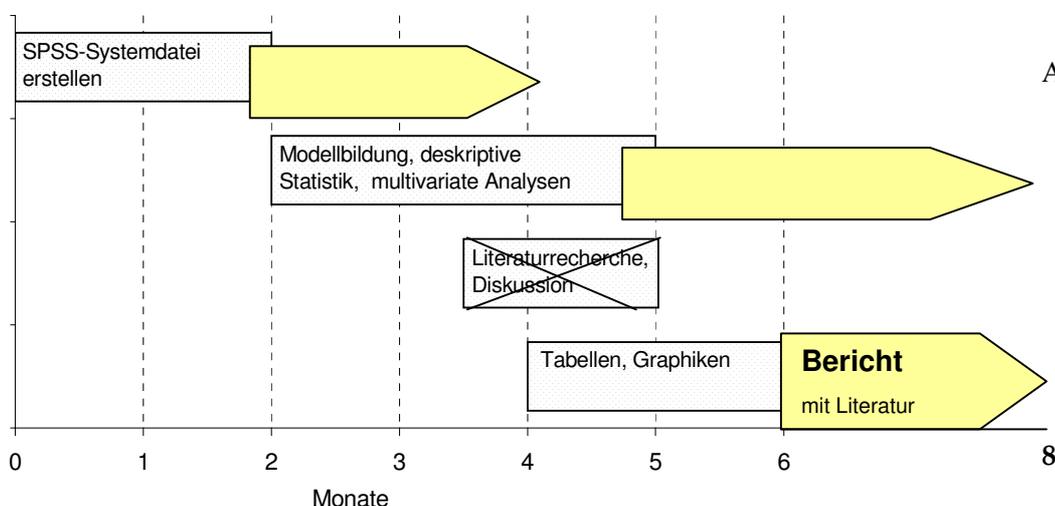


Abb 4

1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Muttermilch ist in den ersten sechs Lebensmonaten die optimale Nahrung für Säuglinge (www.bfr.bund.de). Diese Aussage beruht auf menschheitsalten Erfahrungen und zahlreichen, gut dokumentierten Beobachtungen. Obwohl aber Wissenschaftler, Expertengremien und stillfreundliche Organisationen sich immer wieder darum bemühen, genügen die wissenschaftlich erbrachten Nachweise nicht den heutigen Erwartungen an eine hohe wissenschaftliche Evidenz: Stillen ist ein Ernährungsverhalten, dessen besondere Wirkungen bisher nicht in klassischen randomisierten doppelt blinden Studien bewiesen werden konnten. Deshalb wird versucht, durch pathophysiologische Erkenntnisse, durch empirische Daten und komplexe epidemiologische Analysen, die Kausalität des Stillens für die besonderen beobachteten Wirkungen so gut wie möglich einzuschätzen. Die Ergebnisse dieser Bemühungen sind nicht einheitlich. Unterschiedliche Studienbedingungen und die unterschiedliche Auswahl wissenschaftlicher Ergebnisse sind dafür verantwortlich.

1.2.1 Pathophysiologie

Muttermilch ist geeignet, den Säugling vor Infektionen und vor Allergien zu schützen. Sie enthält Nährstoffe und bioaktive Komponenten, die das angeborene Immunsystem aktivieren, stimulieren und gleichzeitig die Entzündung unterdrücken, die sonst eine Infektabwehr begleitet (Labbock et al 2004, Newburg, Walker 2007, Hanson 2007). Sie enthält spezifische Antikörper gegen Mikroben des mütterlichen Magen-Darmtraktes und gegen Nahrungsmittelallergene der Mutter (Hanson 2007). Sie unterstützt die Reifung und die Barrierefunktion der Darmschleimhaut (Newburg, Walker 2007). Sie fördert die Besiedlung mit günstigen Keimen, die notwendig sind, um eine Toleranz zu erzeugen und einer Allergie vorzubeugen (Perez et al 2007). Aber die Brust-Milch verschiedener Mütter unterscheidet sich in der chemischen Zusammensetzung und dem Gehalt an bioaktiven Komponenten, die eine allergische Erkrankung sowohl triggern wie davor schützen können (z.B. Amoudruz et al 2008, Sidor et al 2008). Im Tiermodell z.B. wurde durch die Milch einer asthmakranken Maus das Asthma an die Jungen einer gesunden Maus weitergegeben (Leme et al 2006). Nahrungsmittelallergene der Mutter können in ihre Milch übergehen und bei disponierten Säuglingen allergische Reaktionen auslösen (Stuart et al 1984, Vadas et al 2001, Palmer et al 2008). Sogar eine Sensibilisierung gegen die Muttermilchproteine selbst kommt bei milchallergischen Personen vor (Schulmeister et al 2007).

Zur Toleranzentwicklung scheint andererseits die orale Aufnahme des Allergens wichtig zu sein. Von säugenden Mäusen inhalierte Luftallergene wurden in ihrer Milch ausgeschieden, von den Mäusejungen konsumiert und schützten sie dann vor Asthma (Verhasselt et al

2008). Beim gestillten Säugling könnte notwendig sein, dass Allergene, die es vorher über die Lunge oder Haut sensibilisiert haben, auch oral zugeführt werden, um Toleranz zu erzeugen, „dual-allergen-exposure hypothesis“ (Lack 2008). Das lange ausschließliche Stillen, wie es von der WHO gefordert wird (WHO 2002, 2003) und die späte Einführung von Beikost könnten der Toleranzentwicklung entgegenwirken.

Mit der pathophysiologischen Betrachtungsweise kann also sowohl der Schutz vor allergischen Erkrankungen als auch ihre Begünstigung durch das (ausschließliche) Stillen erklärt werden.

1.2.2 Epidemiologie

Mit ihrer Beobachtungsstudie an über 20 000 Säuglingen versuchten in den dreißiger Jahren die amerikanischen Kinderärzte Grulée und Sanford in Chicago ihre Kollegen davon zu überzeugen, dass gestillte Säuglinge viel seltener ein Säuglingsekzem haben als kuhmilch-ernährte Kinder. Ihre Diagnose war allerdings ziemlich unspezifisch, denn es wurden alle Hautläsionen (außer dem Kopfgneis) als Ekzem eingeordnet, vermutlich auch viele infektiöse Hauterscheinungen. Stillen war nicht ausschließlich, denn alle Säuglinge erhielten zusätzlich Zerealien, Gemüse, Orangensaft und Lebertran (Grulée, Sanford 1936). Seitdem hört die Flut von Publikationen nicht auf, die eine präventive Wirkung des Stillens (generell oder ausschließlich) gegen eine atopische Erkrankung belegen oder auch widerlegen. Metaanalysen ergaben, dass 3 Monate ausschließliches Stillen vor allem Kinder aus Allergikerfamilien vor Ekzem und Asthma schützt, während bei nicht allergisch veranlagten Kindern kein (Ekzem) oder nur ein geringerer (Asthma) Schutzeffekt nachweisbar war (Gdalevic et al. 2001a, 2001b).

Neuere Publikationen berücksichtigen den **Asthma-Phänotyp**, nämlich das frühe, infekt-assoziierte Asthma und das spätere, spezifisch allergische Asthma. In der englischen Avon-Geburtskohortenstudie wirkten bis zum Alter von 3 Jahren mindestens 6 Monate Stillen verglichen mit Nichtstillen protektiv gegen frühe asthmatische Symptome, dagegen nicht bei Asthma im Alter von 7 und 8 Jahren (Elliott et al 2007). Mit 7 Jahren war Asthma bei australischen Kindern allergischer Mütter immer noch seltener, wenn sie 3 Monate ausschließlich gestillt worden waren verglichen mit nicht ausschließlich gestillten (Matheson et al 2007). Jedoch danach hatten sie zum Alter von 44 Jahren ein erhöhtes Asthmarisiko. Diese Studien bestätigen die bisher intensiv diskutierten und kritisierten Ergebnisse einer prospektiven neuseeländischen Studie (Sears et al 2002).

Ein Ekzem im ersten Lebensjahr hatten Säuglinge aus Allergikerfamilien in der deutschen GINI-Studie signifikant seltener, wenn die Mütter 4 Monate ausschließlich gestillt hatten, verglichen mit Säuglingen, die eine kuhmilchbasierte Formelnahrung zusätzlich erhalten hatten (Schoetzau et al 2002). Der schützende Effekt des Stillens fand sich nicht bei der objektiven Zielgröße „Kuhmilch-Sensibilierung mit 1 Jahr“, und war nur dann signifikant, wenn die Ekzemdiagnose von einem Arzt gestellt und nicht aus den Antworten im validierten Isaac-Fragebogen entnommen worden war. Außerdem waren die Untersucher nicht beobachterblind für die Stillanamnese der Kinder. Es ist deshalb ein Beobachtungsbias anzunehmen. Nach 3 Jahren war der Schutz nur bei denen aus Allergikerfamilien signifikant nachweisbar, nicht jedoch bei einer Vergleichskohorte aus vorwiegend allergisch unbelasteten Familien (Lauberau et al 2004, Zutavern 2005). In dieser GINI-Studie war eine von 3 verschiedenen Hydrolysatnahrungen oder eine kuhmilchbasierte Formelnahrung zusätzlich zum Stillen random zugeordnet worden, nicht jedoch die Muttermilch. Es ist deshalb möglich, dass ausschließlich gestillte Säuglinge und ihre Familien anders waren und sich verhielten (z.B. weitere vorgeschlagenen Präventionsmaßnahmen verlässlicher umsetzten) als diejenigen, die eine random zugeordnete Flaschennahrung zusätzlich brauchten. Es wurde zwar statistisch für alle bekannten Risikofaktoren adjustiert, jedoch konnte solch ein „RESIDUAL CONFOUNDING“ nicht ausgeschlossen werden (Schoetzau et al 2003).

Dass Mütter weiterstillten, weil die ersten Allergiezeichen auftraten, war in einer australischen Studie gezeigt worden (Lowe et al 2006). Um eine „REVERSE CAUSALITY“ auszuschließen, hatten deshalb Kull und Mitarbeiter für die statistischen Analyse einer großen prospektiven Geburtskohortenstudie in Schweden alle Probanden ausgeschlossen, bei denen schon während der Stillphase ein Ekzem oder Asthma beobachtet wurde. Die übriggebliebenen Kinder entwickelten seltener ein spätes Ekzem oder Asthmasymptome, wenn sie 4 Monate lang ausschließlich gestillt worden waren (Kull et al 2004, 2005). Dies war keine akzeptable Beweisführung, denn die Kinder, auf die Stillen einen negativen Einfluss ausgeübt hatte oder haben konnte, wurden von der Analyse ausgeschlossen, so dass Stillen bei den übrig gebliebenen genützt haben mußte.

Stabell-Benn und Mitautoren wandten dagegen ein anderes statistisches Verfahren für die Daten der Dänischen Geburtskohorte von 15 430 Mutter-Kind-Paaren an, um eine „REVERSE CAUSALITY“ auszuschließen (2004). Sie benutzten eine Überlebensanalyse, das „Cox proportional hazard model“, um das Neuauftreten eines atopischen Ekzems durch vorausgehendes Stillen zu erklären, unter Berücksichtigung anderer CONFOUNDER. Die Anamnese wurde telefonisch erhoben und war damit nicht besonders präzise. Nach diesen

Analysen war das Risiko, in den ersten 4 Lebensmonaten ein Ekzem zu haben, unabhängig davon, ob das Kind zu dem Zeitpunkt noch gestillt wurde oder abgestillt war. Jedoch war das Risiko in den ersten 4-18 Lebensmonaten neu an einem Ekzem zu erkranken durch mindestens 4 Monate ausschließliches Stillen erhöht, allerdings nur bei Säuglingen ohne allergische Familienanamnese. Bei denen mit familiären Allergien konnte kein positiver oder negativer Effekt des Stillens (generell oder ausschließlich) festgestellt werden. Bei Kindern aus Hochrisikofamilien (mindestens zwei allergische Eltern und ein Geschwister mit Ekzem) wurde das Ekzemrisiko grenzwertig erniedrigt. Ein Einfluss des Stillens auf andere allergische Erkrankungen fand sich nicht.

Nachdem es Kramer und Mitarbeitern in Belarus gelungen war, eine cluster-randomisierte Stillstudie an 17 046 Mutter-Kind-Paaren durchzuführen, in der das gesamte Personal der 16 vorher durch Zufallsverfahren ermittelten Entbindungs- und Polikliniken eine intensive Ausbildung in Stillförderung erhalten hatten, dagegen nicht in den 15 anderen Kliniken, hoffte man evidenzbasierte Aussagen über die Vorteile einer längeren Stilldauer oder der Dauer ausschließlichen Stillens zu erhalten (Kramer et al 2001). Im ersten Lebensjahr wurden bei den Säuglingen aus den stillgeförderten Häusern signifikant seltener sowohl Ekzeme als auch nichtekzematöse Hautläsionen diagnostiziert. Bei der Nachuntersuchung nach 6 ½ Jahren war die erfragte Lebenszeitprävalenz des Ekzems aber viel kleiner als die im ersten Jahr beobachtete. Außerdem fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Prävalenz von Ekzem, Asthma und Heuschnupfen, und die Sensibilisierungsrate in der Interventionsgruppe war eher höher (Kramer et al 2007).

Diese und weitere neue, aber weniger stringente Studien zeigten, daß kaum eine Änderung in der Beweislage dafür erbracht worden war, ob Stillen (generell oder ausschließlich) den Säugling davor schützt, allergisch zu erkranken. Trotzdem wird jede neue Empfehlung von Fachgesellschaften zur Allergieprävention damit eingeleitet. Die pädiatrische Sektion der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) teilt z.B. mit: „Based on analysis of peer-reviewed observational and interventional studies the results still indicate that breastfeeding is highly recommended for all infants irrespective of atopic heredity. The most effective dietary regimen is exclusive breastfeeding for 4-6 months“ (Höst et al 2008).

Das “Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology” in USA präzisiert: “There is evidence that breastfeeding for at least 4 months, compared with feeding formulas made with intact cow milk protein prevents or delays the occurrence of atopic dermatitis, cow milk allergy, and wheezing in early childhood” (Greer et al 2008). Noch vorsichtiger und der Beweislage eher entsprechend drückt es eine Initiative des internationalen Pediatric Allergy and Asthma Consortium hinsichtlich der Ekzemvermeidung aus (iPAC): “There is evidence that avoidance of cow’s milk and use of hydrolysed formula, if breastfeeding is insufficient,

during the first 4 months of life can prevent atopic eczema in predisposed children (GINI)” (Rancé et al 2008).

Es war deshalb wichtig, die sorgfältig und elementar erhobenen Daten der prospektiven MAS-Geburtskohorten-Studie einer Nachanalyse zu unterziehen, die sowohl ein „RESIDUAL CONFOUNDING“ als vor allem eine „REVERSE CAUSALITY“ so weit wie möglich ausschließt und ausserdem berücksichtigt, ob generell oder ausschließlich gestillt wurde.

2. Material und Methoden

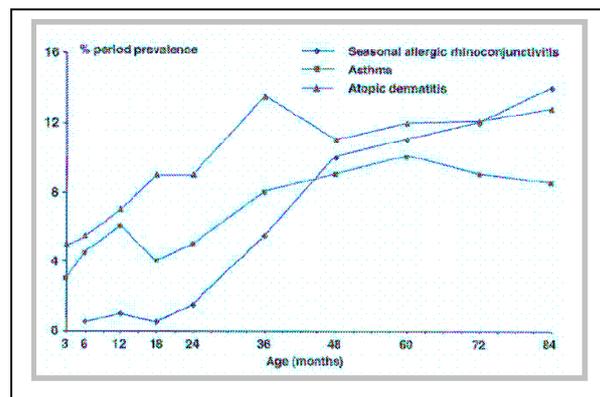
Die ausgewerteten Daten basieren auf dem Mas-90-Projekt, das unter dem Gliederungspunkt 1.1 bereits beschrieben wurde. Das statistische Vorgehen richtete sich weitgehend nach dem geplanten, jedoch mussten noch einige unerwartete Probleme gelöst werden.

Erstellen einer SPSS-Systemdatei: Es wurden für jedes der 1314 Probanden 302 Variablen von 12 Erhebungszeitpunkten aus der MAS-Datenbank (Prof. Willich, Dr. Keil, PD Dr. S. Lau, Prof. Wahn) übermittelt. Wegen bisher nicht korrigierter Eingabefehler oder missverständlicher Eingaben mussten umfangreiche Plausibilitätskontrollen, Datenkorrekturen und –modifikationen erfolgen. Es wurden Variable verschiedener Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichem Format (immer noch stillen, Datum des Abstillens oder Zahl der Wochen und Tage) hergestellt. Als ausschließlich gestillt galten (im Gegensatz zur WHO-Definition) auch Säuglinge, die Wasser und Tee erhalten hatten (allergologisch unproblematisch), aber weder Saft, noch Hydrolysate, Flaschnahrungen oder Beikost. Dies erforderte, dass für jeden Probanden für jedes Erfassungsintervall alle, auch in kleinen Mengen zugeführten, nach dem Nahrungscode verschlüsselten Zufütterungen ausgeschlossen wurden. Entgegen der Planung nahm dieser Teil der Datenbearbeitung über 3 Monate in Anspruch, Abb.4.

Modellbildung und statistische Analysen

Analysiert wurde das Risiko, im nächsten Zeitintervall erstmalig an atopischer Dermatitis bzw. frühem Asthma zu erkranken in Abhängigkeit von der Stilldauer bis zu diesem Zeitpunkt. Der Phänotyp „atopisches Ekzem“ war in MAS nur bis zum Alter von 7 Jahren nach einheitlichen Kriterien erfragt, diagnostiziert und erfasst worden. Zur Vermeidung eines Bruches in dem Altersverlauf der epidemiologischen Kenngrößen und in der Zusammenhangsanalyse wurde deshalb nur das Ekzem bis zum Alter von 7 Jahren ausgewertet, zumal es nach dem Alter von 3 Jahren kaum noch zu einer Zunahme in der Prävalenz dieses frühen atopischen Phänotyps kam (Bergmann et al 2002). Der Phänotyp „Asthma“, der vor allem aus den anamnestischen Angaben definiert werden musste (kein Kind kam mit einem Asthmaanfall zum Follow-up), wurde bis zum Alter von 10 Jahren

ausgewertet. Wegen der Unsicherheit in der Zuordnung zum Phänotyp „sicheres atopisches Asthma“ oder „vermutliches Asthma“ und dem Leitsymptom „Wheezing“ (Fiepsen, Pfeifen, Giemen) wurden alle drei Endgrößen in die Analyse einbezogen. Außerdem wurden weitere wichtige atopische Phänotypen als Zielgrößen benutzt, nämlich die noch später im „natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen“ vorkommende allergische Rhinitis und Konjunktivitis (Grüber et al. 2002), Abb. 5.



Es wurden statistische Modelle entwickelt, die sowohl das Stillen als auch „CONFOUNDER“ berücksichtigten, z.B. die allgemeine und spezifische Allergianamnese der Mutter und des Vaters und die eine „REVERSE CAUSALITY“ ausschlossen. Zusätzlich wurden getrennte Analysen für Familien mit und ohne Allergien durchgeführt. Die allergischen Phänotypen wurden, nach wissenschaftlichen Quellen (s.o.) in frühe und späte Formen unterteilt. Danach erfolgte die deskriptive Statistik und die bivariate Inferenzstatistik. Die multivariaten Analysen wurden vor allem mit Cox-Regression (SPSS 13) durchgeführt. Die Hazard-Ratio (HR) mit ihrem 95% Konfidenz-Intervall (95% CI) gibt dabei das Risiko an, im nächsten Zeitintervall an Allergien neu zu erkranken in Abhängigkeit von der Stilldauer. Eine HR über 1 bedeutet erhöhtes Risiko, eine unter 1 bedeutet verminderstes Risiko oder Schutz. Das 95% CI sollte bei signifikanten Effekten mit beiden Endpunkten oberhalb (signifikantes Risiko) oder unterhalb von 1 liegen (signifikanter Schutz). Die Stilldauer wurde als zeitabhängige Kovariate berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

Die Berechnungen beziehen sich auf 1260 der 1314 Probanden, von denen sowohl für Stillen als auch für Allergien bis zum ersten Auftreten des jeweiligen atopischen Phänotyps Informationen vorhanden waren. Die kumulierten Inzidenzen für atopisches Ekzem (Neurodermitis) in den ersten 7 Lebensjahren und für Asthma in den ersten 10 Lebensjahren werden in Abbildungen 6 und 7 dargestellt. Die Treppenstufen stellen die Zunahme im jeweiligen Untersuchungsintervall dar. Die kleinen Striche gegen Ende des Plateaus deuten an, dass nach dieser Zensur diejenigen Fälle, für die zu diesem Zeitpunkt unvollständige Informationen vorhanden waren, nicht mehr in die Zusammenhangsanalysen dieses Intervalls einbezogen wurden.

Auch für die anderen Phänotypen (vermutliches Asthma, ärztlich diagnostiziertes Asthma, „Wheezing“, atopische Rhinitis, ärztlich diagnostizierte atopische Rhinitis oder Konjunktivitis) wurden statistischen Analysen durchgeführt, jedoch sollen der Übersichtlichkeit halber in diesem Bericht nur die beantragten atopischen Phänotypen vorgestellt werden, nämlich Ekzem und Asthma. Berechnet wurde die „Hazard Ratio“ (HR), bzw. das Risiko einer Neuerkrankung in Abhängigkeit vom Stillen im vorausgehenden Intervall.

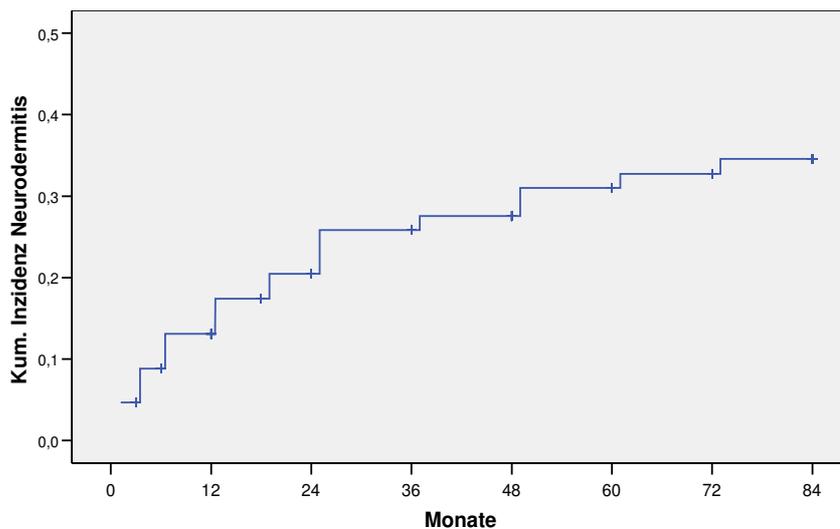


Abb. 6

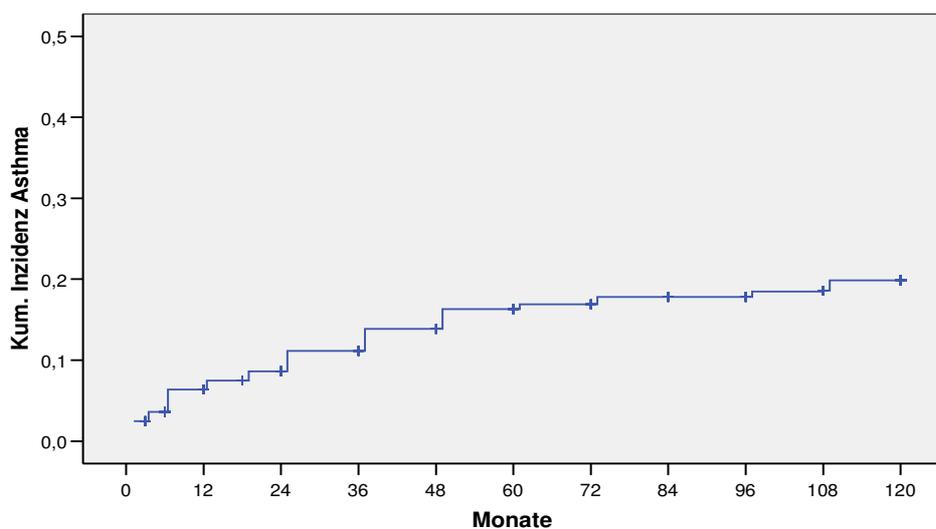


Abb. 7

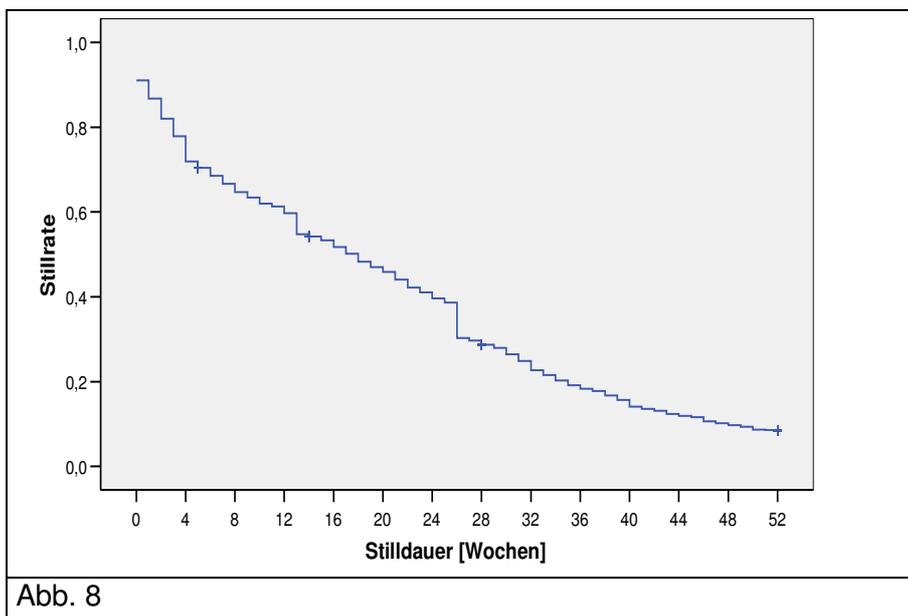
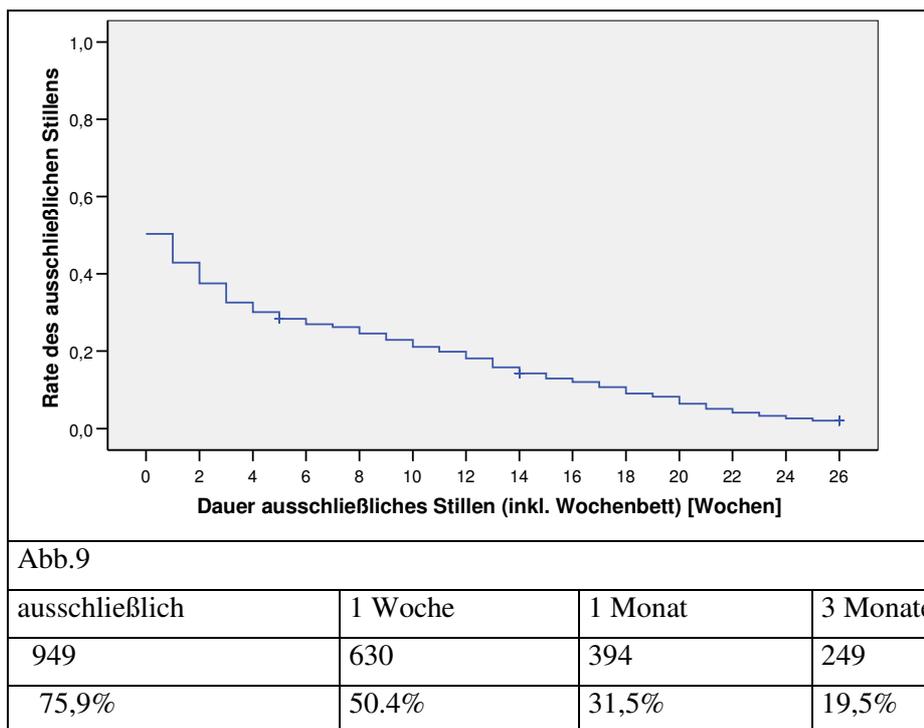


Abb. 8

| Stillen generell | 1 Woche | 1 Monat | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|------------------|---------|---------|----------|----------|-----------|
| 1173 | 1143 | 966 | 744 | 460 | 94 |
| 93,8% | 91,4% | 77,3% | 60,2% | 37,9% | 8,0% |

Wegen der abnehmenden Fallzahlen wurde die Dauer der Einflussgröße „ausschließliches Stillen“ auf 6 Monate begrenzt, die von „Stillen generell“ auf 12 Monate, d.h. das Risiko für Neuerkrankungen, die danach auftraten, konnte höchstens durch 6 Monate ausschließliches oder 12 Monate Stillen generell erklärt werden. Für (ausschließliches) Stillen wurden 2 Informationsquellen benützt, nämlich die Fragebogenangaben der Mutter beim Follow-up-Termin und zusätzlich die Eintragungen in den Kurven der Wochenstation. Die errechneten Stillraten über diesen Zeitraum finden sich auf den Abbildungen 8 und 9.

Bedeutende Einflussgrößen (bzw. Kovariablen des Stillens) sind die phänotyp-spezifische Atopieanamnese von Mutter und Vater und die Atopieanamnese nach Ausschluß dieses Phänotyps (z.B. alle anderen atopischen Erkrankungen außer Asthma). Deren Häufigkeiten finden sich in Tabelle 1. Weitere Einflussgrößen waren Geschlecht des Kindes (48% Mädchen), zwei oder weniger Atemwegsinfekte im ersten Jahr (49%), Nationalität (Migranten 6%), Schulbildung der Eltern (<12 Jahre 48%). Da bei der Cox-Regressionsanalyse mit jedem Intervall weniger Fälle übrig bleiben, an denen die Ersterkrankungsrate berechnet werden kann, musste die Anzahl möglicher Kovariabler begrenzt bleiben.



Tab. 1: Anteil atopischer Phänotypen bei den Eltern nach anamnestischen Angaben

| Atopisches Ekzem | | Nahrungsmittelallergie | | Asthma | | Heuschnupfen | |
|------------------|-------|------------------------|-------|--------|-------|--------------|-------|
| Mutter | Vater | Mutter | Vater | Mutter | Vater | Mutter | Vater |
| 7% | 4% | 9% | 7% | 34% | 31% | 16% | 10% |

Es wurden für den Phänotyp „Atopisches Ekzem“ und „Asthma“ jeweils 6 Risikomodelle berechnet, und zwar eine Analyse

- a) über den gesamten Alterszeitraum,
- b) für die frühe Erkrankungsform,
- c) für die späte Erkrankungsform,
- d) für Kinder mit mindestens einem Elternteil, der diesen atopischen Phänotyp hatte
- e) für Kinder, deren Eltern diesen atopischen Phänotyp nicht hatten,
- f) nach den 6 Untersuchungszentren stratifiziert.

Atopisches Ekzem

a) Gesamter Alterszeitraum, 0-7 Jahre

Die Stildauer generell ist ein signifikanter Risikofaktor für das atopische Ekzem ($p=0,012$). Aber das Risiko ist nicht groß, HR 1,042 (95% CI 1,009-1,076). Werden weitere Einflussgrößen mit berücksichtigt (adjustiertes Modell), dann wird das Risiko eher noch vermindert, Tab. 2. Danach erhöht jeder Monat längeren Stillens (im ersten Lebensjahr) das Risiko für das Neuauftreten eines atopischen Ekzems um 3,5%, d.h. die Anzahl Erkrankter wird um 3,5% höher. Das größte Risiko ist jedoch die Ekzemanamnese der Mutter und die des Vaters.

Tabelle 2: Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenz-Intervall (95%CI) des Stillens und anderer Einflussgrößen (adjustiert) auf die Neuerkrankungsrate an atopischem Ekzem in den ersten 7 Jahren.

| Einflussgröße | HR | 95% CI | p |
|----------------------------------|--------------|--------------------|--------------|
| Stillen (Monate) | 1,035 | 1,002-1,070 | 0,040 |
| Eltern nicht deutsch | 0,757 | 0,464-1,236 | 0,266 |
| Schulbildung Eltern ≥ 12 J. | 1,154 | 0,932-1,429 | 0,187 |
| Junge | 0,991 | 0,810-1,212 | 0,928 |
| Atop. Ekzem Mutter | 1,809 | 1,290-2,537 | 0,001 |
| Atop. Ekzem Vater | 1,678 | 1,097-2,567 | 0,017 |

Wurden weitere Variable mit in das Modell genommen, z.B. andere Allergien der Eltern und >2 Atemwegsinfekte im ersten Lebensjahr (die einen gewissen Schutz ausübten), blieb das Stillrisiko etwa gleich, Tab. 3

Tab. 3 : Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenz-Intervalle (95% CI) des Stillens und anderer Einflussgrößen auf die Erkrankung **an Ekzem in den ersten 7 Jahren** (adjustiert).

| Einflussgröße | HR | 95% CI | p |
|---------------|----|--------|---|
|---------------|----|--------|---|

| | | | |
|----------------------------------|--------------|--------------------|--------------|
| Stillen (Monate) | 1,036 | 1,002-1,070 | 0,038 |
| Eltern nicht deutsch | 0,764 | 0,468-1,245 | 0,280 |
| Schulbildung Eltern ≥ 12 J. | 1,098 | 0,884-1,365 | 0,398 |
| Junge | 1,209 | 0,914-1,601 | 0,184 |
| Ekzem Mutter | 1,563 | 1,097-2,227 | 0,013 |
| Ekzem Vater | 1,589 | 1,024-2,457 | 0,039 |
| Andere Allergien Mutter | 1,379 | 1,108-1,716 | 0,004 |
| Andere Allergien Vater | 1,176 | 0,940-1,471 | 0,155 |
| > 2 Atemwegsinfekte 1. Jahr | 0,882 | 0,718-1,083 | 0,230 |

Die Dauer ausschließlichen Stillens ist ebenfalls ein signifikantes Ekzemrisiko ($p=0,011$), wenn auch ein noch kleineres als Stillen generell (HR 1,002; 95% OR 1,001-1,004). Auch bei der Berücksichtigung anderer Einflussgrößen bleibt das Risiko durch ausschließliches Stillen klein, nämlich jeder Monat zusätzlichen Stillens sorgt für 0,8 % mehr atopisches Ekzem.

b) Frühe Erkrankungsform: Für das erstmaliges Auftreten von Säuglingsekzem ist Stillen generell ist kein Risikofaktor ($p=0,273$), aber auch kein Schutzfaktor

Ausschließliches Stillen ist aber ein Risikofaktor ($p=0,022$) Das bleibt auch nach Adjustierung für die anderen Faktoren bestehen. Unter diesen ist nur die Ekzemanamnese der Mutter und nicht mehr die des Vaters ein Risikofaktor.

c) Für das Erstauftreten eines atopische Ekzem des Kindes zwischen 1 und 7 Jahren

Hierfür ist **Stillen generell** ($p=0,023$) ein Risikofaktor. Wenn man die anderen Einflussgrößen berücksichtigt, bleibt das erhöhte Risiko bestehen. Die übrigen Einflussfaktoren stellen ein ähnliches zusätzliches Risiko dar wie für den gesamten Alterszeitraum, s. Tab. 2!

Dagegen ist **ausschließliches Stillen** ($p=0,165$) kein erhöhtes Risiko für das Erstauftreten des späteren Ekzems, auch wenn alle anderen Einflussgrößen, z.B. Ekzem der Mutter oder des Vaters als Risiko erhalten bleiben.

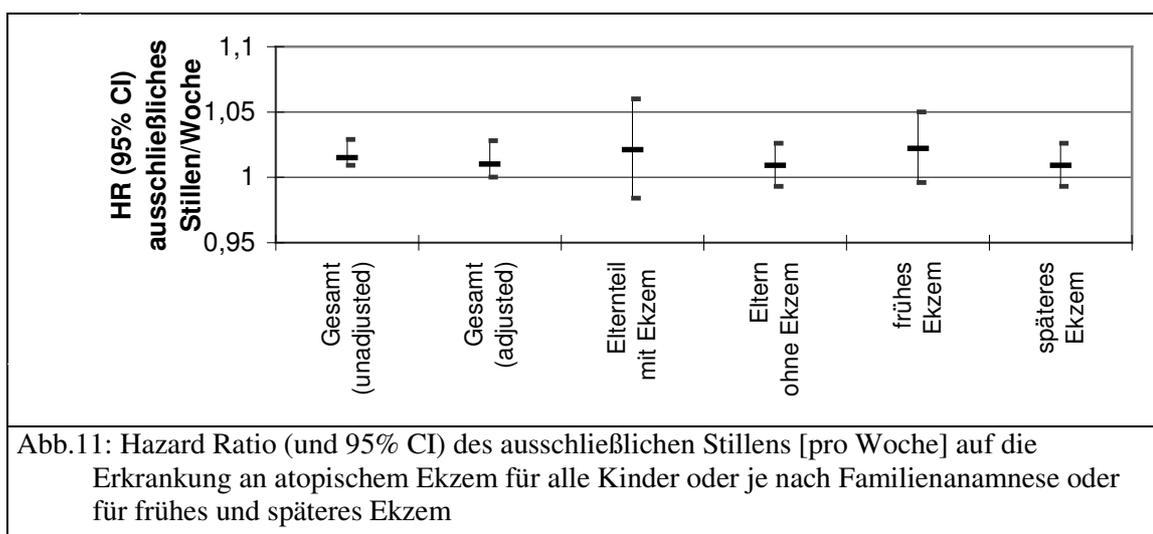
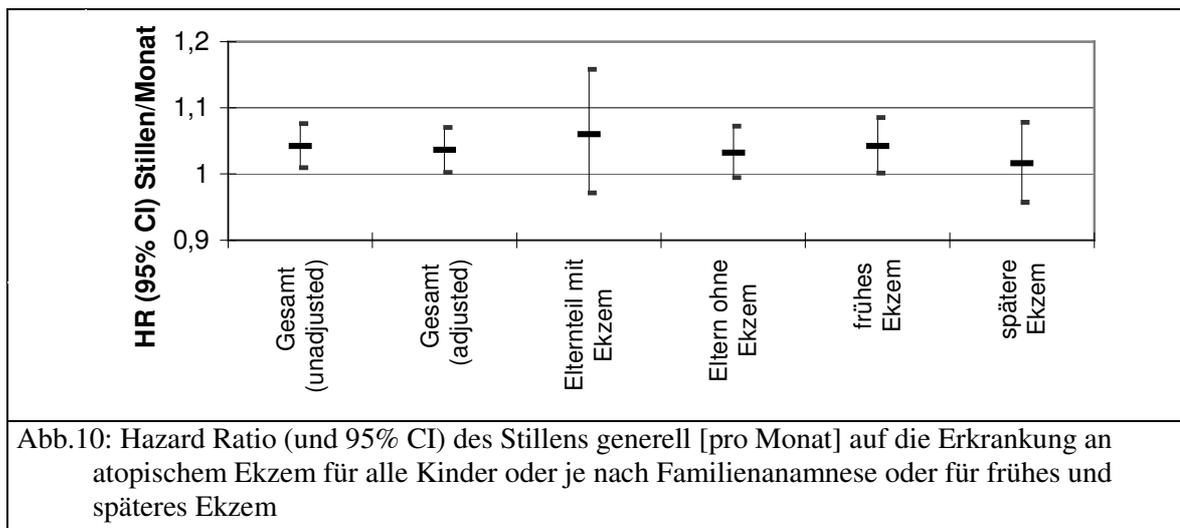
d) Betrachtet man die Kinder, bei denen mindestens ein Elternteil eine Ekzemanamnese hat und sieht sich das Risiko für den gesamten Alterszeitraum an, dann ist Stillen generell oder ausschließlich kein Risikofaktor, auch wenn für andere Faktoren adjustiert wurde. Allerdings erweisen sich bei diesen Kindern Atemwegsinfekte als Schutzfaktor (die Ekzem-Neuerkrankungsrate wird dadurch halbiert).

e) Dagegen ist für Kinder, deren Eltern keine Ekzemanamnese haben, Stillen generell ($p=0,028$) oder **ausschließliches Stillen** ($p=0,023$) ein Risikofaktor, wobei das Risiko durch

längeres ausschließliches Stillten nur grenzwertig erhöht ist. In dem adjustierten Modell verschwindet der Einfluss des Stillens ganz, weil eine höhere Bildung der Eltern das erhöhte Erkrankungsrisiko für Ekzem ausreichend erklärt.

- f) **Eine Stratifizierung nach den Untersuchungszentren** veränderte die Ergebnisse nicht wesentlich und verbesserte die Präzision der Aussagen nicht.

Eine Übersicht über das Risiko, an Ekzem zu erkranken in Abhängigkeit von der Stildauer (generell oder ausschließlich) erlauben die Abbildungen 10 und 11.



Asthma

a) Gesamter Alterszeitraum, 0-10 Jahre

Die Stilldauer ist kein genereller Risikofaktor für die Erkrankung an Asthma ($p=0,090$). Werden weitere Einflussgrößen mit berücksichtigt (adjustiertes Modell), dann erweist es sich als Risikofaktor, Tab. 4. Für jeden Monat längeren Stillens erhöht sich das Risiko für das Neuaufreten eines Asthmas um 5%. Die größten Asthmarisiken sind jedoch die Asthma-Anamnese der Mutter und die des Vaters, aber auch eine niedrige Bildung der Eltern.

Tabelle 4: Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenz-Intervalle (95% CI) des Stillens generell und anderer Einflussgrößen auf die Erkrankung **an Asthma in den ersten 10 Lebensjahren** (adjustiert)

| Einflussgröße | HR | 95% CI | p |
|--|--------------|--------------------|--------------|
| Stillen generell (Monate) | 1,050 | 1,005-1,096 | 0,028 |
| Eltern nicht deutsch | 0,416 | 0,170-1,014 | 0,054 |
| Schulbildung Eltern ≥ 12 J. | 0,718 | 0,538-0,959 | 0,025 |
| Junge | 1,240 | 0,938-1,638 | 0,130 |
| Asthma Mutter | 1,859 | 1,227-2,815 | 0,003 |
| Asthma Vater | 1,707 | 1,072-2,718 | 0,024 |

Nimmt man die Atemwegsinfekte im ersten Jahr in das Modell mit auf, dann verringert sich der Einfluss des Stillens. Er wird offensichtlich durch diesen Risikofaktor erklärt, Tab.5. Gleichzeitig wird der Einfluss der Nationalität bedeutsamer: Migrantenstatus ist ein Schutzfaktor für eine Asthmaerkrankung, ebenso wie die höhere Bildung der Eltern. Tab. 5

Tab. 5: Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenz-Intervalle (95% CI) des Stillens generell und anderer Einflussgrößen auf die Erkrankung **an Asthma in den ersten 10 Lebensjahren** (erweitertes adjustiertes Modell).

| Einflussgröße | HR | 95% CI | p |
|--|--------------|--------------------|--------------|
| Stillen (Monate) | 1,044 | 1,000-1,090 | 0,051 |
| Eltern nicht deutsch | 0,408 | 0,167-0,998 | 0,049 |
| Schulbildung Eltern ≥ 12 J. | 0,715 | 0,534-0,959 | 0,025 |
| Junge | 1,209 | 0,914-1,601 | 0,184 |
| Asthma Mutter | 1,647 | 1,060-2,560 | 0,026 |
| Asthma Vater | 1,727 | 1,062-2,809 | 0,028 |
| Andere Allergien Mutter | 1,261 | 0,932-1,705 | 0,132 |
| Andere Allergien Vater | 1,066 | 0,777-1,462 | 0,693 |
| > 2 Atemwegsinfekte 1. Jahr | 1,353 | 1,012-1,810 | 0,041 |

Die Dauer ausschließlichen Stillens (pro Woche) war gerade eben ein nicht signifikantes Asthmarisiko ($p=0,062$) (HR 1,002; 95% OR 1,000-1,0054). Die übrigen Faktoren blieben im Wesentlichen von ähnlichem Einfluss wie beim Stillen generell.

b) Für die frühe Erkrankungsform: Erstmalig Asthma in den ersten 6 Lebensjahren

Stillen generell ist kein Risikofaktor, an frühem Asthma zu erkranken ($p=0,092$), aber es schützt auch nicht davor. Werden die anderen Einflussgrößen in das Modell mit einbezogen, dann wird das Risiko, an einem Asthma in den ersten 6 Jahren zu erkranken von häufigen Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr noch deutlicher beeinflusst als beim gesamten Alterszeitraum. Der Einfluss der anderen Faktoren bleibt wie bei Asthma-Neuerkrankungen im gesamten Altersfenster.

c) Für eine Neuerkrankung von Asthma jenseits von 6 Jahren findet sich deshalb weder ein signifikanter Schutz-, noch ein Risikofaktor, schon gar nicht durch Stillen.

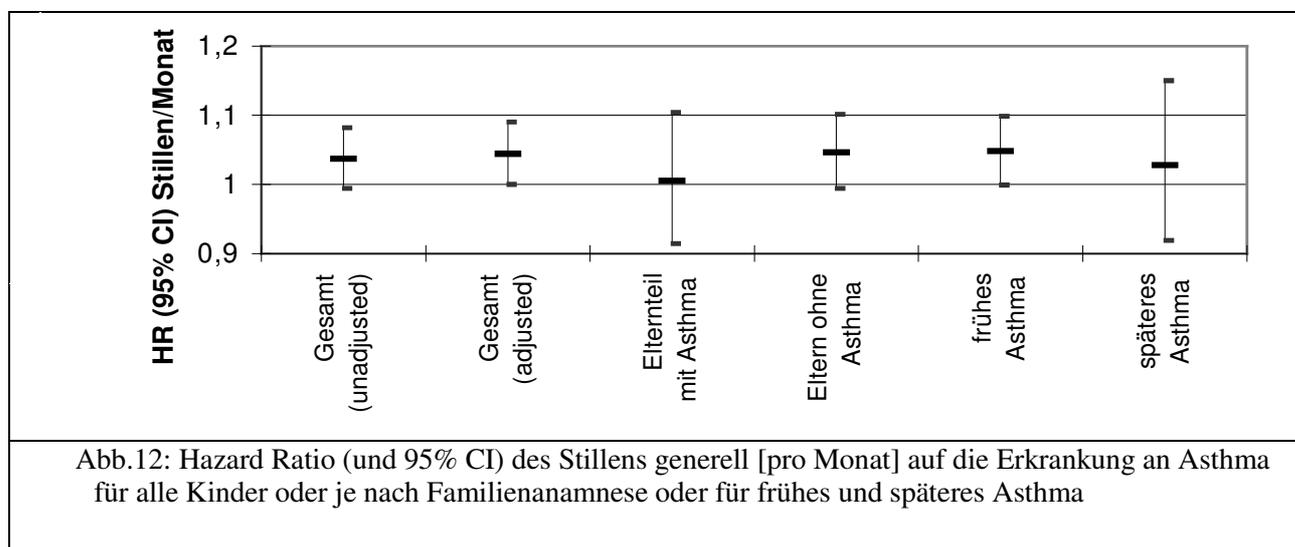
Die Wochen ausschließlichen Stillens erscheinen als grenzwertiger Risikofaktor für eine Neuerkrankung an Asthma (HR 1,002 95% CI 1,00-1,004, $p=0,077$). Die Einbeziehung anderer Einflussgrößen ändert nichts an diesem geringen Risiko, die HR durch ausschließliches Stillen unter Einbeziehung der anderen Faktoren ergibt eine ähnliche Risikoverteilung wie in Tabelle 4 für Stillen generell.

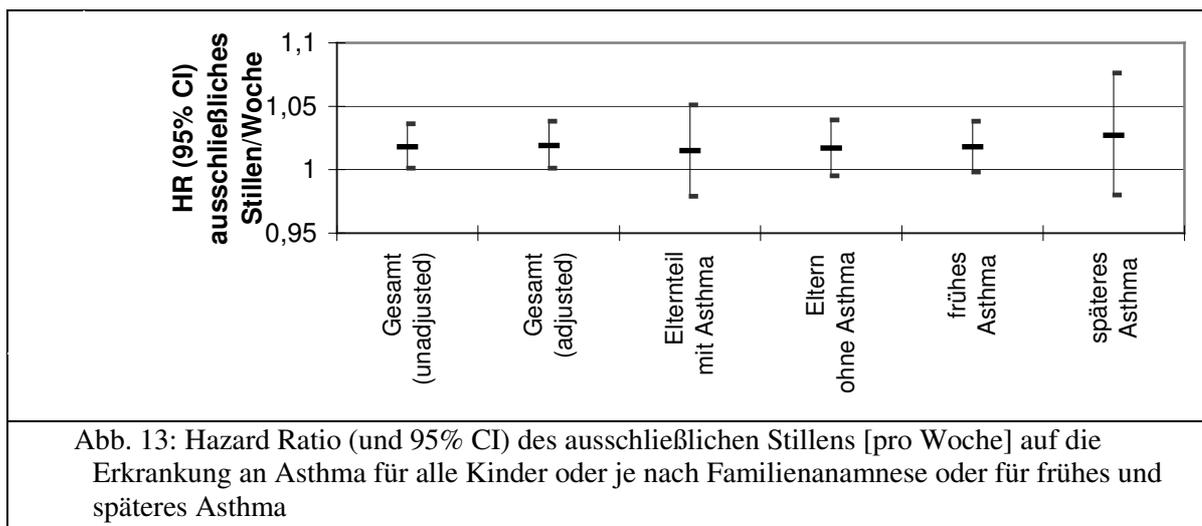
d) Betrachtet man die Kinder, bei denen mindestens ein Elternteil eine Asthma-Anamnese hat, und sieht sich das Risiko für den gesamten Alterszeitraum an, dann ist Stillen generell oder ausschließlich weder ein Risiko-, noch ein Schutzfaktor, auch wenn für andere Faktoren adjustiert wurde.

e) Das Gleiche gilt für Kinder, deren Eltern keine Asthma-Anamnese haben. Allerdings erscheint hier eine Bildung über 12 Jahre als ein Schutzfaktor gegen eine Asthma-Erkrankung.

f) Eine Stratifizierung nach den Untersuchungszentren veränderte die Ergebnisse nicht wesentlich und verbesserte die Präzision der Aussagen nicht.

Eine Übersicht über das Erkrankungsrisiko an Asthma je nach Stilldauer: Abb. 12 und 13





3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die Aussage, Stillen schütze vor Allergien, insbesondere vor atopischem Ekzem und Asthma, ist wissenschaftlich nicht gesichert, vielmehr sprechen neuere Ergebnisse unterschiedlicher Herkunft dafür, dass Stillen (generell oder ausschließlich) das Risiko für atopisches Ekzem und Asthma sogar erhöht. Unsere eigenen Analysen zeigen allerdings nur eine so geringfügige Risikoerhöhung für eine Neuerkrankung, dass deshalb nicht vor dem Stillen gewarnt werden muss.

Stillen ist die natürliche Ernährung des Säuglings. Dafür ist eine wissenschaftliche Begründung oder Rechtfertigung nicht erforderlich. Zur Prävention von atopischem Ekzem und Asthma müssen aber andere Möglichkeiten herangezogen werden. Sollten im Zusammenhang mit dem Stillen Gesundheitsprobleme auftreten, so müssen diese wie andere auch, angemessen abgeklärt und ggf. behandelt werden.

Nicht Thema des vorliegenden Projekts waren weitere gesundheitliche Vorteile des Stillens, vor allem der Infektionsschutz durch Stillen, der als wissenschaftlich hinreichend gesichert gelten kann. Hinweise für günstige Wirkungen des Stillens liegen z.B. auch für die Prävention von Adipositas im Kindesalter, von plötzlichem Kindstod, für die mentale Entwicklung von Kindern und für die Vermeidung von Typ I und II des Diabetes mellitus vor, sowie für den langfristigen Schutz der Mutter vor Typ II Diabetes, Brust- und Ovarialtumoren (Ip et al 2007).

Aus der Sicht der Berichterstatter sollte das Stillen weiterhin so gefördert werden, dass Frauen in die Lage versetzt werden, ihren Säugling angemessen zu stillen.

4. Zusammenfassung

Dass Stillen vor Allergien schützt, wird durch neuere Untersuchungen in Frage gestellt, einige über längere Zeit laufende Studien legen sogar nahe, dass das Risiko, allergisch zu erkranken durch Stillen erhöht wird. Das vorliegende Projekt ging diesen Beobachtungen auf den Grund, die aktuelle Literatur wurde kritisch durchleuchtet und an den Daten der Multizentrischen Allergiestudie (MAS 90) wurde der Zusammenhang erneut analysiert.

Die Daten dieser prospektiven kontrollierten Kohortenstudie von 1314 im Jahr 1990 geborenen Kindern wurden sorgfältig geprüft und bereinigt. Für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte wurde festgelegt, ob das Kind immer noch ausschließlich oder überhaupt gestillt wurde, bzw. wann genau es abgestillt worden war, bzw. Zusatznahrung erhalten hatte. Die Zufütterung von anderen Nahrungsmitteln (ausgenommen Tee und Wasser) wurde detailliert aus Ernährungsprotokollen und Befragungsangaben ermittelt.

Es wurden statistische Modelle entwickelt, die neben dem Stillen auch andere Risikofaktoren für eine Erkrankung an Ekzem oder Asthma berücksichtigten und außerdem eine Kausalitätsumkehr (reverse causality) weitgehend ausschlossen. Diese Analysen wurden vor allem mit Cox-Regression (SPSS 13) durchgeführt, um damit die Neuerkrankung an Ekzem oder Asthma in Abhängigkeit vom Stillverhalten im vorausgehenden Zeitintervall zu schätzen.

Die Analysen bestätigen, dass Stillen (generell oder ausschließlich) das Risiko für eine Erkrankung an einem atopischen Ekzem in den ersten 7 Lebensjahren signifikant erhöht. Allerdings ist der Effekt des Stillens klein, neben dem viel größeren der Ekzem-Anamnese von Mutter oder Vater. Für jeden Monat längeren Stillens ist die Ekzem-Neuerkrankungsrate um etwa 3% höher. Werden allerdings die statistischen Analysen für die Kinder gesondert durchgeführt, deren Mutter oder Vater an Ekzem litt, dann stellt sich heraus, dass Stillen das Ekzemrisiko bei ihnen weder erhöht noch erniedrigt. Es erhöht nur bei den familiär nicht mit Ekzem belasteten Kindern in geringem Masse das Risiko, an Ekzem zu erkranken.

Für die Neuerkrankung an Asthma in den ersten 10 Lebensjahren sehen die Ergebnisse ähnlich aus. Kinder, deren Eltern an Asthma litten (oder leiden) haben selbst das größte Risiko, daran zu erkranken. Für diese Kinder erhöht Stillen das Asthmarisiko nicht, dagegen gering für diejenigen, mit einer Familienanamnese ohne Asthma. Häufige Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr sind ein weiterer Risikofaktor, dagegen sind eine längere

Schulbildung und Migrantenstatus der Eltern ein Schutzfaktor für die Erkrankung an Asthma.

Die Erhöhung des Atopierisikos ist insgesamt gering, die methodischen Grenzen von Stillstudien (es ist keine randomisierte Zuordnung zu Stillen oder Flaschenernährung möglich und keine doppelt blinde Untersuchung der Zielgrößen) verbieten definitive Schlussfolgerungen.

5. Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen; ggf. mit Hinweis auf weitere Fragestellungen

Es sollte die Neuerkrankungsrate an Ekzem in den ersten 10 Lebensjahren in Abhängigkeit von der Dauer (ausschließlichen) Stillens untersucht werden. Aus methodischen Gründen (Änderung der Befunderhebung und Ekzemdefinition) schien es aber sinnvoll, nur die ersten 7 Lebensjahre zu analysieren. Für Asthma wurden die ersten 10 Lebensjahre evaluiert.

Die Publikation der Ergebnisse in einer hochrangigen Zeitschrift wird vorbereitet. Dafür sollen noch weitere Analysen vorgenommen werden, die eine Präzisierung der Co-Variablen ermöglichen (z.B. Art der Infektionen im ersten Lebensjahr), der Erkrankungsphasen (frühe und späte Formen), des klinischen Phänotyps (z.B. Wheezing oder diagnostiziertes Asthma), der Sensibilisierung gegen bestimmte Allergene (intrinsische und extrinsische Formen von Ekzem und Asthma), und des Einflusses von Hydrolysatnahrungen oder Kuhmilchformeln. Auch die allergische Rhinokonjunktivitis soll als Zielvariable noch genauer untersucht werden. Eine stratifizierte Analyse soll für Eltern mit dem gleichen Phänotyp erfolgen, sowie für Eltern mit anderen Allergien und für allergisch nicht belastete Eltern. Wir rechnen dafür mit 3 Monaten zusätzlicher Arbeit.

Neben der Stillförderung ist es nötig, die Bedingungen weiter zu erforschen und zu beheben, die die Akzeptanz und Verbreitung des Stillens behindern. Dazu gehört ein bundesweites Stillmonitoring (z.B. durch KiGGS), das eine realistische Zielsetzung erst ermöglicht.

Die Risiken und Vorteile des Stillens und der Ernährung mit Muttermilch müssen weiterhin untersucht werden. Auch wenn es bisher nicht gelungen ist, diese Ernährungsweise zufallsmäßig zuzuordnen, sollten aber Studien gefördert werden, die durch ihre Methodik einen hohen Evidenzgrad ermöglichen. Und warum sollte es nicht sogar möglich sein, unter bestimmten Bedingungen das Stillen random zuzuordnen?

6. Literaturverzeichnis

- Amoudruz P, Holmlund U, Schollin J et al: Maternal country of birth and previous pregnancies are associated with breast milk characteristics. *Ped Allergy Immunol* 2008, online May (early view)
- Bergmann KE, Bergmann RL, Schulz J, Graß T, Wahn U: Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspects. *Clin Exp Allergy* 1990; 20; Suppl 3: 21
- Bergmann KE, Bergmann RL, Dorsch W, Bauer CP, Forster J, Schmidt E, Schulz J, Wahn U und die MAS-Gruppe: Atopie in Deutschland. Untersuchungen zur Vorhersagemöglichkeit einer Atopie bei Geburt. *Dt Ärzteblatt* 1993; 90: 1341
- Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J, Wahn U: Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (Suppl 1): 19
- Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O et al for the MAS-Group: Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-209
- Elliott L, Henderson J, Northstone K et al: Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial responsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 49
- Greer FR, Sicherer SH, Burks and the Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology: Effect of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolysed formulas. *Am J Pediatr* 2008; 121: 183
- Grüber C, Lau S, Nickel R et al: Zehn Jahre multizentrische Allergiestudie MAS-90. *Pädiatr Allergologie* 2002; 3:6
- Hanson LA: Feeding and infant development, breastfeeding and immune function. *Proc. Nutr Soc* 2007; 66: 384
- Höst A, Halken S, Muraro A et al: Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:1
- Ip S, Chung M, Raman G et al, prepared for "Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services: Breastfeeding and maternal and infant health in developed countries. AHRQ Publication No. 07-E007, April 2007. www.ahrq.gov
- Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED et al: Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT). *JAMA* 2001; 285: 413
- Kramer MS, McGill J, Matush L, et al: Effect of prolonged and exclusive breastfeeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 815
- Kull I, Almquist C, Lilja G et al: Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 755
- Kull I, Böhme M, Wahlgren CF et al: Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 657
- Labbock M, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4: 565
- Lack G: Epidemiologic risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331
- Lauberau B, Brockow I, Zirngibl A et al: Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life-results from the GINI birth cohort study. *J Pediatr* 2004; 144: 602

- Leme AS, Hubeau C, Xiang Y, Goldman A, Hamada K, Suzaki Y, Kobzik L: Role of breast milk in a mouse model of maternal transmission of asthma susceptibility. *J Immunol* 2006; 176: 762
- Lowe AL, Carlin JB, Bennett CM et al: Atopic disease and breast-feeding- cause or consequence 2006; 117: 682
- Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A et al: Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *Am J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1051
- Newburg D, Walker WA: Protection of the neonate by the innate immune system of the developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007; 61: 2
- Palmer DJ, Gold MS, Makrides M: Effect of egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. *Clin Exper Allergy* 2008; 38: 1186
- Perez P F, Doré J, Leclerc M et al: Bacterial imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons from maternal cells. *Pediatrics* 2007; 119: e725
- Rancé F, Boguniewicz M, Lau S: New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; Suppl 19: 17
- Schroetzau A, Filipiak-Pittroff B, Koletzko F 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: 234
- Schulmeister U, Swoboda I, Quirce S et al: Sensitization to human milk. *Clin Exper. Allergy* 2007; 38: 60
- Sears MR, Greene JM, Willan AR et al: Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-907
- Sidor K, Jarmotlowska B, Kaczmarek E et al: Content of β -casomorphins in milk of women with a history of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; online Jan (early view)
- Stabell Benn C, Wohlfahrt J, Aaby P et al: Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by history of allergy during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 217
- Stuart Ca, Twiselton R, Nicholas MK, Hide DW: Passage of cow's milk protein in breast milk. *Clin Allergy* 1984; 14: 533
- Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B: Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001; 285: 1746
- Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, et al: Breast-milk mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nature Medicine* 2008; 14: 170
- World Health Organization, 55. Assembly (WHA55.25, Agenda item 13.10), May 18 2002: Infant and young child nutrition. Geneva 2002
- World Health Organization, UNICEF: Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva 2003 (WHO 2002)
- Zutavern A, Lauberau B, von Berg A et al: Does the effect of breast-feeding on atopic dermatitis depend on family history of allergy? Reply to letter. *J Pediatr* 2005; 147: 129