



AWMF-Register Nr.	061/016	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2014

Evidence-based and consented guideline on allergy prevention – update 2014

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

in Zusammenarbeit mit

Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)
 Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)
 Arbeitskreis Diätetik in der Allergologie
 Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
 Berufsverband der HNO-Ärzte (BVHNO)
 Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)
 Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)
 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
 Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)
 Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)
 Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
 Kinderumwelt GmbH
 Präventions- und Informationsnetzwerk Allergie/Asthma (PINA)
 Therapie Schwelmer Modell GmbH

Autoren

T Schäfer, CP Bauer, K Beyer*, A Bufe, F Friedrichs*, U Gieler, G Gronke*, E Hamelmann,
 M Hellermann, A Kleinheinz, L Klimek*, S Koletzko, MV Kopp, S Lau, H Müsken, I Reese,
 S Schmidt, S Schnadt*, H Sitter, K Strömer, J Vagts, C Vogelberg, U Wahn, T Werfel, M Worm,
 C Muche-Borowski

*schriftliche Zustimmung

Teilnehmer am Konsentierungstreffen

ADP	Dr. Andreas Kleinheinz Jennifer Vagts <i>Dermatologisches Zentrum, Elbe Kliniken Stade-Buxtehude, Buxtehude</i>
AK Diätetik in der Allergologie	Dr. Imke Reese <i>Ernährungsberatung und -therapie mit Schwerpunkt Allergologie, München</i>
BVDD	Dr. Klaus Strömer <i>Berufsverband Deutscher Dermatologen, Mönchengladbach</i>
DDG	Prof. Margitta Worm <i>Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin</i>
DGAKI	Prof. Thomas Werfel <i>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover</i>
DGAKI, Sektion Pädiatrie	Prof. Eckard Hamelmann <i>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Bochum</i>
DGKJ	Prof. Matthias Kopp <i>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</i> Prof. Albrecht Bufe <i>Abteilung für experimentelle Pneumologie, Ruhr-Universität Bochum</i>
DGP	Dr. Horst Müsken

DGPM	Schwerpunktpraxis für Allergologie und Pneumologie, Bad Lippspringe Prof. Uwe Gieler Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Hautklinik
GPA	PD Christian Vogelberg Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden Prof. Carl-Peter Bauer Fachklinik Gaißbach
GPGE	Prof. S. Koletzko Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilian Universität München
Kinderumwelt GmbH	Dr. Sabine Schmidt Kinderumwelt GmbH, Osnabrück
PINA	Prof. Ulrich Wahn Prof. Susanne Lau Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Schwelmer Modell	Mechthild Hellermann Therapie Schwelmer Modell GmbH, Schwelm
AWMF, Moderation	PD Helmut Sitter Institut für theoretische Chirurgie, Universität Marburg
AWMF, Evidenzbasierung	Dr. Cathleen Muche-Borowski AWMF, Marburg und Institut für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Koordination (DGAKI)	Prof. Torsten Schäfer Dermatologische Praxis, Immenstadt

schriftliche Zustimmung

BV HNO Ärzte	Dr. G. Gronke Praxis für HNO-Heilkunde, Blankenfelde
BVKJ	Dr. Frank Friedrichs Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Laurensberg
DAAB	Sabine Schnadt Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V., Mönchengladbach
DGAKI, Sektion Pädiatrie	Prof. Kirsten Beyer Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
ÄDA, DGHNOKHC	Prof. Ludger Klimek Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden

Förderung

Die Überarbeitung der Leitlinie wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) unterstützt.

Gültigkeit

Die Leitlinie ist bis zum Jahr 2019 gültig und wird bis dahin unter Federführung der korrespondierenden Autoren überarbeitet.

Entwicklungsstufe: S3

Stand: Juli 2014

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Torsten Schäfer, MPH

Dermatologische Praxis
Kirchplatz 3
87509 Immenstadt
schaefer@hautarzt-immenstadt.de

Zusammenfassung

Die weiterhin hohe Prävalenz allergischer Erkrankungen in westlichen Industrienationen und die eingeschränkten Möglichkeiten einer kausalen Therapie machen eine evidenz-basierte Primärprävention notwendig. Die Empfehlungen der zuletzt 2009 veröffentlichten S3 Leitlinie Allergieprävention wurden auf der Basis einer aktuellen systematischen Literatursuche überarbeitet und konsentiert.

Die Evidenzsuche erfolgte für den Zeitraum 05/2008 – 05/2013 in den elektronischen Datenbanken Cochrane und MEDLINE, sowie in den Referenzlisten von aktuellen Übersichtsarbeiten und durch Expertenanschreiben. Die aufgefundene Literatur wurde in zwei Filterprozessen zunächst nach Titel und Zusammenfassung und die verbliebenen Arbeiten im Volltext auf Relevanz hin überprüft. Für eingeschlossene Studien wurden Evidenzgrade vergeben und die Studienqualität i.S. des Verzerrungspotentials (niedrig/hoch) angegeben. Die überarbeiteten Empfehlungen wurden unter Beteiligung von Vertretern relevanter Fachgesellschaften und (Selbsthilfe-)Organisationen formal konsentiert (nominaler Gruppenprozess).

Von 3284 Nennungen wurden 165 Studien (1 Metaanalyse, 15 Systematic Reviews, 31 randomisierten kontrollierten Studien, 65 Kohortenstudien, 12 Fall-Kontroll-Studien und 41 Querschnittstudien eingeschlossen und bewertet. Im Wesentlichen unverändert blieben die Empfehlungen zum Vollstillen über 4 Monate aus Gründen der Allergieprävention (bei Risikokindern alternativ hypoallergene Säuglingsnahrung), der Vermeidung von Übergewicht, zum Fischkonsum (in Schwangerschaft / Stillzeit und als Beikost), zur Vermeidung der Luftschadstoff- und Tabakrauchexposition, der Vermeidung eines schimmelpilz-fördernden Innenraumklimas und der Impfung nach Empfehlungen der STIKO. Unverändert bleibt auch die Aussage, dass eine Reduktion des Hausstaubmilbenallergengehaltes als primärpräventive Maßnahme nicht empfohlen wird. Die Beikosteinführung sollte nicht verzögert werden. Bei Risikokindern sollten keine Katzen angeschafft werden. Die Haltung von Hunden im Haushalt ist nicht mit einem erhöhten Allergierisiko verbunden. Neu aufgenommen wurde die Empfehlung, das erhöhte Asthmarisiko nach Kaiserschnittentbindung zu berücksichtigen. Weitere Stellungnahmen wurden zu Prä- und Probiotika, psychosozialen Faktoren, Medikamenten und verschiedenen Nahrungsbestandteilen formuliert.

Die Überarbeitung der Leitlinie auf einer umfangreichen Evidenzgrundlage führte sowohl zu einer Bestätigung bestehender Empfehlungen, als auch zu Modifikationen und neuen Empfehlungen. Die Aktualisierung der Leitlinie ermöglicht es, evidenz-basierte und aktuelle Präventionsempfehlungen zu geben.

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

Summary

The persisting high prevalence of allergic diseases in industrialised countries and limited causal therapeutic approaches demand evidence-based measures of primary prevention. The recommendations as published in the guideline of 2009 were updated and consented on the basis of a systematic literature search.

Evidence was searched for the period May 2008 – May 2013 in the electronic databases Cochrane and MEDLINE as well as in reference lists of recent reviews and by contacting experts. The retrieved citations were screened for relevance first by title and abstract in a second step as full paper. Levels of evidence were assigned to each included study and the methodological quality of the studies was assessed as high or low. Finally the revised recommendations were formally consented (nominal group process) by representatives of relevant societies and organisations including a self-help group.

Of originally 3284 hits, 165 studies (15 systematic reviews, 1 meta analysis, 31 RCTs, 65 cohort-, 12 case-control, and 41 cross sectional studies) were included and critically appraised. Grossly unchanged remained the recommendations on full breast feeding over 4 months for allergy prevention (alternatively hypoallergenic formulas for risk babies), avoidance of overweight, fish consumption (during pregnancy / breast feeding and as solid food in the first year), reduction of the exposure to indoor and outdoor air pollutants, avoidance of environmental tobacco smoke, avoidance of a mould-promoting indoor climate, and on vaccination according to current recommendations. The statement that a reduction of the house dust mite allergen load is not recommended as a measure of primary prevention also remained unchanged. Families with risk babies should not acquire a cat. Dogs in a household are not associated with an increased allergy risk. The recommendation, that the increased asthma risk in children born via Caesarean section should be considered, was newly introduced to this guideline. Further statements regarding pre and probiotics, psychosocial factors, drugs, and various food components were adopted.

The revision of this guideline on a profound evidence basis led to a conformation of existing recommendations, substantial revisions, and new recommendations. This update should provide evidence-based and current recommendations for the primary prevention of allergies.

Key words: allergy, evidence-based and consented guideline, primary prevention, update

Einleitung

Allergische Erkrankungen, wie allergisches Asthma, Heuschnupfen und das atopische Ekzem verblieben in den westlichen Industrienationen auch in den letzten Jahren auf einem hohen Prävalenzniveau (Asher 2006). Die Ursachen für die Entwicklung und Zunahme sind nach wie vor weitgehend ungeklärt. Da die kausalen Therapieansätze beschränkt sind, kommt der Prävention besondere Bedeutung zu, wenn man dem ansteigenden Trend begegnen will (Hamelmann 2008). Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung wurde im Rahmen des Aktionsbündnisses Allergieprävention (abap) im Jahr 2004 die erste S3-Leitlinie zur Allergieprävention veröffentlicht (Schäfer 2004) und 5 Jahre später erstmals überarbeitet (Muche-Borowski 2009). Diese wurde nun zum zweiten Mal, der Methodik für evidenzbasierte und konsentrierte Leitlinien folgend, überarbeitet. Die aktuelle Leitlinienversion und die zugrunde liegende Methodik werden im Folgenden dargestellt.

Methodik

Auch die Methodik der Überarbeitung dieser Leitlinie folgte nationalen und internationalen Standards zur Entwicklung evidenzbasierter und konsentrierter Leitlinien (Muche-Borowski 2012) (Grimshaw 1995) (Sackett 1997).

Zielsetzung

Die primären Zielgrößen der Leitlinie sind die wesentlichen atopischen Erkrankungen: das atopische Ekzem, die allergische Rhinokonjunktivitis und das (allergische) Asthma.

Die Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf Maßnahmen der Primärprävention und lehnt sich dabei an folgende, für den Bereich der Allergien im abap 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 in eingeschränkter Form auch an die Gesamtbevölkerung und schließt eine allergiespezifische 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 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.

Zielpopulation

Die Zielpopulation sind Personen, insbesondere Kinder, mit und ohne genetische Vorbelastung für atopische Erkrankungen. Kinder mit genetischer Vorbelastung (sog. Risikokindern) sind

dadurch definiert, dass mindestens ein Elternteil oder Geschwister unter einer der genannten atopischen Erkrankungen 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 Vertretern entsprechender Fach-, Berufs- und Betroffenenverbänden kommen Ärzte aller Fachgruppen, insbesondere Pädiater, Dermatologen, HNO-Ärzte und Pneumologen bzw. Allergologen und weiterhin Betroffene und Selbsthilfeorganisationen als Adressaten in Betracht.

Evidenzsuche

Die elektronische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und COCHRANE für den Zeitraum Mai 2008 bis Mai 2013 durchgeführt.

Für die Suchstrategie wurden 3 Kategorien von Schlüsselbegriffen definiert, die Gruppe der Erkrankungen (Asthma, Allergy, allergic, atopic, hay fever, dermatitis, eczema, rhinitis), die der Maßnahmen (prevention, risk factor, epidemiology) und der Block der Studientypen (randomized controlled trials, clinical trials, controlled study, case control study, cohort study, systematic review, meta-analysis). Die Verknüpfung erfolgte innerhalb der Gruppen mit „oder“ und zwischen den Gruppen mit „und“. (Tabelle 1)

Eingeschlossen wurden Studien am Menschen, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden. Ausgeschlossen wurden Studien, die nicht-allergische Erkrankungen als Zielgröße hatten sowie Therapie- und Medikamentenstudien.

Darüber hinaus wurden die Referenzlisten aktueller Übersichtsarbeiten auf relevante Literatur durchgesehen und alle Mitglieder der Konsensusgruppe um Nennung relevanter Zitate gebeten. In einem ersten screening Schritt wurden von allen aufgefundenen Zitaten Titel und Zusammenfassung durchgesehen. Studien, die nicht eine der definierten atopischen Erkrankungen als primäre Zielgröße hatten sowie Therapie- und Medikamentenstudien wurden ausgeschlossen. Die verbliebenen Arbeiten wurden im Volltext beschafft und in einem zweiten screening Schritt in gleicher Weise auf ihre inhaltliche Eignung überprüft.

Evidenzbewertung

Neben der Vergabe formaler Evidenzlevel (1a bis 4) (Tabelle 2), fand die Bewertung der Studien durch methodenkritisches Lesen nach vordefinierten Kriterien (u.a. Fallzahl, zeitliche Abfolge zwischen Exposition und Erkrankung, Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren) und

das Ausfüllen entsprechender Extraktionstabellen statt. Die methodenkritische Bewertung führte zur dichotomen Einschätzung des Verzerrungspotentials für jede einzelne Studie als entweder hoch (-) oder niedrig (+).

Die gesamte Evidenzlage wurde nach Themengebieten anhand der Studienanzahl, der Studientypen, der Evidenzgrade und Empfehlungsklassen tabellarisch aufbereitet. Für jedes Themengebiet wurden darüber hinaus Evidenztabelle, in denen die Zahl aufgefunderer und bewerteter Studien nach Studientyp, Hauptergebnis (protektiv, kein Effekt, Risikofaktor) und methodischer Qualität (+ hoch, -gering) aufgeführt wurde, erstellt (hier nicht gezeigt).

Leitlinienentwurf

Auf der Grundlage der aufgefundenen und bewerteten Arbeiten wurde ein Vorschlag für die überarbeiteten Präventionsempfehlungen in einem Vorbereitungstreffen unter Beteiligung von C. Muche-Borowski (AWMF, Evidenzbasierung), M. Kopp (DGKJ), I. Reese (AK Diätetik in der Allergologie), T. Werfel (DGAKI) und T. Schäfer (Koordinator) erarbeitet und in der Leitliniengruppe zirkuliert. Vorschläge zur Ergänzung und Überarbeitung wurden diskutiert und ggf. eingearbeitet.

Konsensus

In die Konsensusgruppe wurden zunächst wiederum alle Personen eingeladen, die an der Erarbeitung und Konsentierung der letzten Leitlinienfassung 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, was ein Treffen der Beteiligten voraussetzt. Der Ablauf ist streng strukturiert und lässt sich in folgende Schritte gliedern:

- (1) Präsentation der zu konsentierenden Aussagen
- (2) Jeder Teilnehmer verfasst Anmerkungen und Diskussionswünsche zu den vorgegeben Aussagen.
- (3) Die Kommentare werden der Reihe nach von jedem Teilnehmer durch den Moderator abgefragt und ähnliche Kommentare auf einer Flipchart 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.

Das Konsensustreffen fand im Januar 2014 in Marburg/Lahn statt und wurde von Herrn Privatdozent Dr. H. Sitter (Universität Marburg und AWMF) moderiert.

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 3.0“ heißt es u.a. dazu:

In der Regel wird an die Aussage eines „Belegs“ die Anforderung zu stellen sein, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt. Falls eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist, sollten mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse). Bei den zwei voneinander unabhängig durchgeführten Studien muss es sich nicht um solche mit exakt identischem Design handeln. Welche Interventionen Abweichungen im Design zwischen Studien noch akzeptabel sind, hängt von der Fragestellung ab. Eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen hoher Ergebnisunsicherheit oder Einzelstudienresultate kann bzw. können trotz statistisch signifikanter Effekte demnach in der Regel allenfalls einen „Hinweis“ liefern. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen.

Die einzelnen Empfehlungen wurden von der Konsensusgruppe mit Empfehlungsklassen (A, B, 0) verabschiedet, die in Klammern an die jeweilige Empfehlung angefügt sind. Die Empfehlungsklassen können aufgrund der Evidenzgrade in formalisierter Form (siehe Tabelle 3) vergeben werden. Im Rahmen des Konsentierungsprozesses konnten in begründeten Fällen aber auch abweichende Empfehlungsklassen verabschiedet werden. Themenbereiche zu denen sich keine Präventionsempfehlungen ableiten ließen, wurden lediglich mit den Evidenzgraden versehen.

Ergebnisse

Mit der o.g. Suchstrategie konnten in den Medline und Cochrane Datenbanken insgesamt 3284 Treffer gefunden werden. Zusätzlich wurden Arbeiten aufgenommen, die in den Referenzlisten der Übersichtsarbeiten gefunden und von Mitgliedern der Konsensusgruppe benannt wurden. In zwei Selektionsschritten nach Titel und Zusammenfassung und im Volltext wurden letztendlich 173 Originalarbeiten bewertet und davon 165 in der Auswertung berücksichtigt. Diese setzen sich aus 1 Metaanalyse (MA), 15 Systematic Reviews (SR), 31 randomisierten kontrollierten Studien (RCT), 65 Kohortenstudien (KS), 12 Fall-Kontroll-Studien (FK) und 41 Querschnittstudien (QS) zusammen (Abbildung 1).

Die gesamte Evidenzlage ist nach Themengebieten und unter Angabe der Studienanzahl, der Studientypen, der Evidenzgrade und der Empfehlungsklassen in Tabelle 4 aufgeführt.

Die konsentierten Empfehlungen zur Primärprävention von Asthma, Heuschnupfen und atopischem Ekzem gelten für Risiko- und Nicht-Risikopersonen, sofern nicht explizit unterschieden bzw. darauf hingewiesen wird und lauten wie folgt:

Zum Thema **Ernährung** unterstützt die Konsensusgruppe einstimmig die Empfehlungen der Fachgesellschaften und Organisationen (www.fke-do.de, www.dge.de, www.dgkj.de) bezüglich einer ausgewogenen und nährstoffdeckenden Ernährung von Säuglingen, Kleinkindern, Schwangeren und Stillenden.

„Stillen“

Stillen hat viele Vorteile für Mutter und Kind¹.

Die aktuelle Datenlage unterstützt die Empfehlung, dass für den Zeitraum der ersten 4 Monate voll² gestillt werden soll. (A)

„Mütterliche Ernährung in der Schwangerschaft und/ oder Stillzeit“

Während Schwangerschaft und Stillzeit wird eine ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung empfohlen.

Diätetische Restriktionen (Meidung potenter Nahrungsmittelallergene) während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollen aus Gründen der Primärprävention nicht erfolgen. (A)
Es gibt Hinweise, dass Fisch in der mütterlichen Ernährung während der Schwangerschaft und oder Stillzeit einen protektiven Effekt auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen beim Kind hat. Fisch sollte Bestandteil der mütterlichen Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit sein (B)

¹ s. u.a. Empfehlungen der Ernährungskommission der DGKJ und L Schack-Nielsen, KF. Michaelsen J. Nutr. 137: 503S–510S, 2007.

² Entspricht der WHO Definition „predominant breastfeeding“

Predominant breastfeeding" means that the infant's predominant source of nourishment has been breast milk (including milk expressed or from a wet nurse as the predominant source of nourishment). However, the infant may also have received liquids (water and water-based drinks, fruit juice) ritual fluids and ORS, drops or syrups (vitamins, minerals and medicines).
http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/index.html

„Muttermilchersatznahrung bei Risikokindern“

Wenn nicht oder nicht ausreichend gestillt wird, soll hydrolysierte Säuglingsnahrung bei Risikokindern gegeben werden. Die aktuelle Datenlage stützt diese Empfehlung für den Zeitraum der ersten 4 Lebensmonate. (A)

Soja-basierte Säuglingsnahrungen sind zum Zwecke der Allergieprävention nicht zu empfehlen. (A)^{3 4}

„Einführung von Beikost und Ernährung des Kindes im 1. Lebensjahr“

Die zu der Zeit in Deutschland existierende Empfehlung⁵, Beikost nach dem vollendeten 4. Lebensmonat einzuführen, ist aus Gründen eines steigenden Nährstoffbedarfs sinnvoll.

Eine Verzögerung der Beikosteinführung soll aus Gründen der Allergieprävention nicht erfolgen. (A)

Für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Sie sollte deshalb nicht erfolgen. (B)

Für einen präventiven Effekt durch die Einführung potenter Nahrungsmittelallergene vor dem vollendeten 4. Lebensmonat gibt es derzeit keine gesicherten Belege.

Es gibt Hinweise darauf, dass Fischkonsum des Kindes im 1. Lebensjahr einen protektiven Effekt auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen hat. Fisch sollte mit der Beikost eingeführt werden. (B)

„Körpergewicht“

Es gibt Belege, dass ein erhöhter Body Mass Index (BMI) mit Asthma positiv assoziiert ist. Bei Kindern soll Übergewicht/Fettleibigkeit auch aus Gründen der Asthmaprävention vermieden werden. (A)

„Haustierhaltung“

Personen ohne erhöhtes Allergierisiko sollten die Haustierhaltung nicht einschränken.

Bei Risikokindern gilt:

Familien mit erhöhtem Allergierisiko sollten keine Katzen anschaffen.

Hundehaltung ist nicht mit einem höheren Allergierisiko verbunden.

(B)

„Hausstaubmilben“

Zur Primärprävention⁶ können spezifische Maßnahmen, z.B. milbenallergendichter Matratzenüberzug (encasing) zur Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen nicht empfohlen werden. (B)

³ Unabhängig davon wurde bislang die Indikation für Säuglingsanfangsnahrungen auf Sojabasis von ernährungswissenschaftlichen Gesellschaften aus teilweise gesundheitsbedenklichen Gründen sehr eng gestellt (Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (2006): Agostini C et al. 2006; Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2006; 42: 352-361)

⁴ Es gibt derzeit keine Belege für eine allergiepräventive Wirkung anderer Tiermilchen, wie Ziegen-, Schafs- oder Stutenmilch.

⁵ s. u.a. Empfehlungen der Ernährungskommission der DGKJ und des FKE

⁶ Dies betrifft nicht Maßnahmen zur Sekundär- und Tertiärprävention

„Schimmel und Feuchtigkeit“

Ein Innenraumklima, das Schimmelpilzwachstum begünstigt (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Ventilation), sollte vermieden werden. (B)

„Exposition gegenüber Tabakrauch“

Aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch erhöhen das Allergierisiko (insbesondere das Asthmarisiko) und sind zu vermeiden. Dies gilt bereits während der Schwangerschaft. (A)

„Innenraumlufschadstoffe“

Es gibt Hinweise darauf, dass Innenraumlufschadstoffe das Risiko für atopische Erkrankungen und insbesondere Asthma erhöhen können (z.B. Formaldehyd, flüchtige organische Komponenten, wie sie besonders durch neue Möbel und bei Maler- und Renovierungsarbeiten freigesetzt werden können).

Die Exposition gegenüber Innenraumlufschadstoffen sollte gering gehalten werden. (B)

„Kfz-Emission“

Die Exposition gegenüber Stickoxiden und kleinen Partikeln (PM_{2,5}) ist mit einem erhöhten Risiko, besonders für Asthma, verbunden.

Die Exposition gegenüber Kraftfahrzeug-bedingten Emissionen sollte gering gehalten werden. (B)

„Impfungen“

Es gibt keine Belege, dass Impfungen das Allergierisiko erhöhen, aber Hinweise, dass Impfungen das Allergierisiko senken können.

Es wird empfohlen, dass alle Kinder, auch Risikokinder, nach den STIKO-Empfehlungen geimpft werden sollen. (A)

„Kaiserschnitt“

Es gibt Hinweise darauf, dass Kinder die durch Kaiserschnitt auf die Welt kommen, ein erhöhtes Allergierisiko haben.

Dies sollte bei der Wahl des Geburtsverfahrens berücksichtigt werden, sofern keine medizinische Indikation für einen Kaiserschnitt besteht. (B)

*Zu den folgenden Themen wurden **Stellungnahmen** (Evidenzlevel in Klammern), jedoch keine Empfehlungen verabschiedet.*

„Einfluss von Probiotika“

Ein präventiver Effekt von Probiotika konnte bislang nur für das atopische Ekzem dargestellt werden.

Eine Empfehlung hinsichtlich konkreter Präparate, Applikationsformen und Dauer und Zeitpunkt der Gabe kann aufgrund der Heterogenität der Bakterienstämme und der Studiendesigns nicht gegeben werden. (1a – 2b)

„Einfluss von Präbiotika“

Ein präventiver Effekt von Präbiotika konnte bislang nur für das atopische Ekzem dargestellt werden.

Eine Empfehlung kann aufgrund der geringen Anzahl und der Heterogenität der Studien nicht gegeben werden. (1b-2b)

„Ernährung allgemein und Vitamin D“

Es gibt Hinweise, dass der Konsum von Gemüse und Früchten, einer sog. mediterranen Kost, von Ω 3-FS (bzw. ein günstiges Ω 3: Ω 6 Verhältnis), sowie von MilCHFett einen präventiven Effekt auf atopische Erkrankungen hat.

Bezüglich der Bedeutung von Vitamin D für die Entstehung allergischer Erkrankungen ist die Studienlage derzeit widersprüchlich.

Insgesamt ist die Datenlage derzeit nicht ausreichend um eine Empfehlung zu formulieren. (1b-3b)

„Unspezifische Immunmodulation“

Es gibt Belege, dass eine frühzeitige unspezifische Immunstimulation vor der Entwicklung allergischer Erkrankungen schützt. Hierzu zählen z.B. das Aufwachsen auf einem Bauernhof, der Besuch einer Kindertagesstätte in den ersten 2 Lebensjahren und eine höhere Anzahl älterer Geschwister. (2b – 3b)

„Medikamente“

Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Antibiotika, Paracetamol oder Acetaminophen und atopischen Erkrankungen sind aufgrund potentiell verzerrender Einflussfaktoren nicht sicher zu interpretieren. Bislang fehlt der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen entsprechender Medikamenteneinnahme und der Entwicklung von atopischen Erkrankungen. (2a – 3b)

„Psychosoziale Faktoren“

Es gibt Hinweise, dass ungünstige psychosoziale Faktoren (z.B. schwerwiegende Lebensereignisse) während der Schwangerschaft und Kindheit zur Manifestation von atopischen Erkrankungen beitragen können.

(2b)

Diskussion

Im Rahmen der Überarbeitung der S3-Leitlinie „Allergieprävention“ wurden bestehende Empfehlungen weiter gestützt, bisherige Empfehlungen revidiert und neue Empfehlungen und Stellungnahmen verabschiedet.

Die Empfehlungen zum Stillen, zur Haustierhaltung, zum Thema Schimmel und Feuchtigkeit und zur Schadstoffexposition konnten durch die aktuellen Studien weiter gestützt werden.

Geänderte bzw. neu aufgenommene Empfehlungen werden im Folgenden diskutiert.

Die Empfehlungen zur Ernährung wurden im Licht der aktuellen Literatur intensiv diskutiert. Für Deutschland liegen u.a. die u.g. allgemeinen Empfehlungen der DGKJ (Ernährungskommission DGKJ 2014) und des Netzwerks Junge Familie (Koletzko B et al. 2013) vor. Danach stellt Stillen die bevorzugte, natürliche Ernährungsform für Säuglinge dar. Weiterhin wird hier Stillen ohne Zufütterung für die Dauer der ersten 4-6 Lebensmonate empfohlen und ausgeführt, dass auch nach der Einführung der Beikost weiter gestillt werden kann und soll (www.dgkj.de, www.gesund-ins-leben.de). Nach wie vor werden präventive Effekte auf allergische Erkrankungen durch das Stillen berichtet. Insgesamt schwächen sich diese Effekte allerdings ab. Die Auffassung, dass durch längeres insbesondere ausschließliches Stillen die präventiven Effekte verstärkt würden, ist im Hinblick auf die Allergieprävention nicht evidenzbasiert (Kramer 2011, Morales, Garcia-Esteban et al. 2012). Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass eine Beikosteinführung ab Beginn des 5. Lebensmonats mit einer geförderten Toleranzentwicklung assoziiert ist. Entsprechend gibt es Hinweise, dass längeres ausschließliches Stillen auch mit einer Risikoerhöhung für Allergien verbunden sein kann (Giwercman, Halkjaer et al. 2010, Pohlabein, Muhlenbruch et al. 2010). Naturgemäß leiten sich Ergebnisse zum Stillen aus Beobachtungsstudien ab. Methodische Verzerrungen z. B. durch sog. reverse causality sollten hier kritisch beachtet werden. Zukünftig wird die elterliche Vorbelastung auch differenziert zu betrachten sein, zumal deutsche Untersuchungen darauf hindeuten, dass längeres Stillen das Allergierisiko des Kindes insbesondere dann erhöht, wenn die Mutter selbst von Allergien betroffen ist. Die aktuelle Datenlage unterstützt allerdings weiterhin die Empfehlung, dass für den Zeitraum der ersten vier Monate voll – im Sinne der WHO-Definition von „predominant breastfeeding“ – gestillt werden soll. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass Stillen im Allgemeinen viele Vorteile für Mutter und Kind hat (Schack-Nielsen und Michaelsen 2007).

Für Risikokinder wird weiterhin ersatzweise für die ersten 4 Lebensmonate eine Hydrolysatnahrung empfohlen, wenn nicht gestillt oder teilgestillt wird. Dabei ist zu beachten, dass die in den Studien getesteten hydrolysierten Säuglingsnahrungen auf dem deutschen Markt zum Teil nicht mehr erhältlich sind (von Berg 2013). Die Evidenzlage und die Größe der berichteten Effekte sind für die in Deutschland getesteten Präparate BebaHA (Nestle, Vevey,

Schweiz), Hipp-HA (Hipp, Pfaffenhofen), Nutramigen (Mead Johnson, Diezenbach) und Nutrilon Premium (Nutricia/Numico, Zoetermeer, Niederlande) ebenfalls unterschiedlich. Für soja-basierte Säuglingsnahrungen fehlt weiterhin der Hinweis auf einen präventiven Effekt. Zusätzlich bestehen gesundheitliche Bedenken (Agostoni C et al. 2006, Westmark CJ 2014), die in jüngster Zeit diskutiert wurden (Vandenplas 2014). An der Empfehlung, dass sich soja-basierte Säuglingsnahrungen nicht zur Allergieprävention eignen ändert dies allerdings nichts.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird wie bisher eine ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung empfohlen. In einer Stellungnahme wurde den Beobachtungen Rechnung getragen, dass der Konsum von Gemüse und Früchten, einer sogenannten mediterranen Kost, von langkettigen Ω -3 Fettsäuren bzw. einem günstigen Verhältnis von Ω -3 zu Ω -6 Fettsäuren sowie Milchfett mit einer geringeren Allergieprävalenz assoziiert ist (Waser, Michels et al. 2007, Arvaniti, Priftis et al. 2011, Chatzi, Garcia et al. 2013, Saadeh, Salameh et al. 2013). Der Konsum von Gemüse und Obst wird mit Blick auf die Aufnahme von Antioxidantien, aber auch aufgrund der Aufnahme von prebiotischen Nahrungsinhaltsstoffe als günstig angesehen. Letztere spielen möglicherweise eine vorteilhafte Rolle bei der Ausbildung einer komplexen intestinalen Mikroflora, die wiederum einen günstigen Einfluss auf die orale Toleranzentwicklung hat (Hormannspurger, Clavel et al. 2012). Die Zufuhr von Ω -3-Fettsäuren, insbesondere von langkettigen Ω -3-PUFAs (DHA/ EPA), führt offenbar zu einer veränderten Immunantwort, die mit einem Schutz vor Allergien assoziiert ist (Harbige 2003, Calder, Kremmyda et al. 2010). Im Milchfett werden vor allem die wiederkäuertypischen trans-Fettsäuren für den protektiven Effekt verantwortlich gemacht (Jaudszus, Krokowski et al. 2008; Thijs, Müller et al. 2011; Wijga, van Houwelingen 2006). Bezüglich der durch industrielle Fetthärtung entstehenden trans-Fettsäureestern bestehen zahlreiche gesundheitliche Bedenken und für Säuglingsnahrung und Olivenöl ein entsprechender Grenzwert auf EU Ebene (BfR 2006). Während für die Zufuhr von Ω -3 Fettsäuren unterstützende Daten aus einzelnen kontrollierten Interventionsstudien vorliegen, wurden positive Effekte von Obst und Gemüse sowie von Milchfett lediglich in Beobachtungsstudien berichtet. Eine Empfehlung wurde zu diesem Thema nicht ausgesprochen.

Die bisherigen Empfehlungen, keine vorbeugenden diätetischen Restriktionen (Meidung potenter Nahrungsmittelallergene) durchzuführen, aber Fisch aus Gründen der Allergieprävention in die mütterliche Ernährung während Schwangerschaft und Stillzeit zu integrieren, wurden aufgrund weiterer unterstützender Hinweise für beide Aussagen (Maslova, Granstrom et al. 2012, Maslova, Strom et al. 2013) beibehalten. Selbstverständlich gelten die

Empfehlungen zum Fischkonsum nicht für Personen mit bekannter oder vermuteter Fischunverträglichkeit.

Aus ernährungsphysiologischer Sicht sind die zur Zeit in Deutschland existierenden Empfehlungen, Beikost zwischen dem Beginn des 5. und dem Beginn des 7. Lebensmonats einzuführen aufgrund des steigenden Nährstoffbedarfs sinnvoll (Alexy 2009). In diesem Zusammenhang sei zusätzlich auf die Empfehlungen der DGKJ (www.dgkj.de) und des Netzwerks Junge Familie (www.gesund-ins-leben.de) hingewiesen. Aus Gründen der Allergieprävention ist eine Verzögerung der Beikosteinführung über den Beginn des 5. Lebensmonats hinaus nicht sinnvoll. Für einen präventiven Effekt durch vorbeugende Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Allerdings gibt es bisher auch für einen protektiven Effekt durch gezielte Einführung potenter Nahrungsmittelallergene vor dem vollendeten vierten Lebensmonat keine gesicherten Belege (Sausenthaler, Heinrich et al. 2011).

Für einen protektiven Effekt durch einen frühzeitigen Fischkonsums gibt es weitere Belege (Alm, Aberg et al. 2009, Goksor, Alm et al. 2013, Magnusson, Kull et al. 2013), so dass an der Empfehlung zur Einführung von Fisch im Rahmen der Beikost festgehalten wird.

Hinweise auf eine geringere Allergieprävalenz bei einer Ω -3 Fettsäuren-haltigen, mediterranen Ernährung, einem günstigen Ω -3/ Ω -6 Fettsäurenverhältnis bzw. für Milchfett in der Ernährung finden sich auch für das Säuglings- und Kindesalter (Garcia-Marcos, Castro-Rodriguez et al. 2013, Saadeh, Salameh et al. 2013).

Die Studienlage bezüglich Vitamin D Spiegeln bzw. Vitamin D Supplementierung und allergischen Erkrankungen ist widersprüchlich. Eine deutsche Untersuchung zeigte auch eine höhere Ekzemprävalenz bei hohen Vitamin D Spiegeln (Heimbeck 2013). Die Datenlage wurde entsprechend als nicht ausreichend angesehen, um Empfehlungen zu verabschieden.

Die Gabe von Probiotika zur Allergieprävention wird in Deutschland weiterhin kontrovers diskutiert. Dem entsprechend wurde wiederum auch nur eine Stellungnahme zu diesem Thema verabschiedet. Aktuelle Metaanalysen zeigen einen signifikante Reduktion des Ekzemrisikos um 21% (Tang 2010, Pelucchi 2012), allerdings mit deutlichen Unterschieden zwischen den verwendeten Präparaten/Bakterienstämmen. Insbesondere die jüngeren Studien zeigen einen konsistenten präventiven Effekt. Der signifikante Präventionseffekt ist auf das atopische Ekzem beschränkt. Dies trifft allerdings u.a. auch auf die Gabe von Hydrolysatnahrung zu und erklärt sich am ehesten dadurch, dass nur das Ekzem in dieser Altersgruppe eine ausreichend Prävalenz erreicht um Effekte auch als signifikant darstellen zu können. Tatsächlich konnte aber bis dato dieser Effekt nicht in Deutschland reproduziert werden. Die Ableitung einer konkreten Empfehlung wird dadurch erschwert, dass sich die Studiendesigns hinsichtlich der

verwendeten Bakterienstämme, der gegebenen Menge sowie hinsichtlich des Zeitpunkts und der Dauer der Gabe unterscheiden. Stratifizierte Analysen legen nahe, dass eine Gabe in der Schwangerschaft größere Effekte zeigt als die nachgeburtliche, dass aber hinsichtlich der Dauer, der Menge und der Anzahl bzw. des Typs der Bakterienstämme keine signifikanten Effektunterschiede bestehen.

Für Präbiotika berichtet der aktuelle Cochrane Review eine signifikante Risikoreduktion für das atopische Ekzem um 32% (Osborn 2013). Die Evidenzgrundlage ist mit vier ausgewerteten Studien allerdings relativ schwach und die Ergebnisse der Einzelstudien sind heterogen. Aus diesem Grund wurde diese Beobachtung in einer Stellungnahme aufgegriffen, aber keine Empfehlung verabschiedet.

Die Empfehlung, dass bei Kindern Übergewicht/Fettleibigkeit auch aus Gründen der Allergieprävention vermieden werden soll, wird durch die aktuelle Studienlage weiter gestützt. Dieser Effekt ist insbesondere für das Asthma beschrieben und eine aktuelle Metaanalyse beschreibt ein höheres Asthmarisiko bei Übergewichtigkeit bei Buben verglichen mit Mädchen (Chen 2013). Entscheidend ist es, die Übergewichtigkeit bereits im frühen Kindesalter zu vermeiden.

Die aktuelle Studienlage zur Haustierhaltung bestätigt im Wesentlichen die bisherigen Empfehlungen. Weiterhin werden diesbezüglich keine Einschränkungen für Nicht-Risikokinder empfohlen. Die Ergebnisse für Hunde- und Katzenhaltung sind weiterhin unterschiedlich. Hundehaltung ist nach aktuellen Metaanalysen mit einer signifikanten Risikoreduktion von 28% für das atopische Ekzem und einer nicht-signifikanten Risikoreduktion von 23% für Asthma verbunden (Lodrup Carlsen 2012, Pelucchi 2013). Katzenhaltung geht nach diesen Metaanalysen, bei heterogener Einzelstudienlage, nicht mit einem erhöhten oder erniedrigten Risiko für atopische Erkrankungen einher. Allerdings geben Einzelstudien bei Risikokindern z. B. mit einer loss of function-Mutation im Filaggrinogen ein deutlich erhöhtes Ekzemrisiko bei Katzenhaltung an (Bisgaard 2008). Entsprechend wurde an einer einschränkenden Empfehlung bei Risikokindern festgehalten. Dabei wurden die Empfehlungen konkreter und anwenderorientierter ausformuliert. So wird empfohlen, bei Risikokindern keine Katze anzuschaffen. Da die Studienlage aber insgesamt widersprüchlich ist, wurde keine Empfehlung zur Abschaffung einer bereits im Haushalt lebende Katze gegeben. Dies sollte im Einzelfall entschieden werden.

Wenig verändert hat sich die Studienlage zur Reduktion des Hausstaubmilbenallergengehalts als primärpräventive Einzelmaßnahme. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2009, der drei interventionelle Kohortenstudien zusammenfasst zeigt keinen präventiven Effekt (Maas 2009). Entsprechend wurde formuliert, dass derartige Maßnahmen zur Primärprävention nicht

empfohlen werden können. Dies betrifft nicht Maßnahmen zur Sekundär- und Tertiärprävention, wo durchaus Belege der Wirksamkeit existieren.

Hinsichtlich der Einflüsse durch Luftschadstoffe in Innen- und Außenräumen einschließlich der Tabakrauchexposition werden die bisherigen Empfehlungen durch die aktuelle Studienlage weiter gestützt (Mitchell 2012, Carlsten 2011). Die Empfehlungen wurden lediglich dem AWMF Sprachgebrauch für Empfehlungen angepasst.

Auch die Empfehlung zur Impfung wurde beibehalten.

Die Stellungnahme zu den günstigen Effekten einer frühkindlichen unspezifischen Immunstimulation wurde im Wesentlichen beibehalten. Der Hinweis auf die ebenfalls mit einer geringeren Allergieprävalenz assoziierten Wurminfektionen wurde mangels derzeit praktischer Umsetzbarkeit gestrichen. Eine aktuelle Metaanalyse bestätigt eine signifikante Risikoreduktion um rund 30% für Asthma-Symptome durch das Aufwachsen auf einem Bauernhof (Genuneit 2012). Nach Ergebnissen der PASTURE Studie sinkt das kindliche Ekzemisiko mit steigender Anzahl von Tierarten mit denen die Mutter während der Schwangerschaft auf dem Bauernhof Kontakt hatte (Roduit 2011). Die Studie zur präventiven Gabe von Bakterienlysaten zeigte für den primären Endpunkt keinen Effekt. In der Untergruppe mit einfacher elterlicher Vorbelastung wurde eine signifikante Reduktion des Ekzemisikos beobachtet (Lau 2012).

Eine neue Empfehlung wurde zum Kaiserschnitt verabschiedet. Dies trägt der Evidenzlage Rechnung, die ein erhöhtes Risiko insbesondere für Asthma bei Kindern zeigt, die durch Kaiserschnitt auf die Welt kamen (Thavagnanam 2008, Roduit 2009). Die mangelnde Immunstimulation durch die Exposition im natürlichen Geburtskanal wird hier u.a. als ursächlich diskutiert. Entsprechend wurden andere immunologische Phänotypen bei Kindern beobachtet, die durch Kaiserschnitt auf die Welt kamen (Hyde et al. 2012). Auch Veränderungen der Lungen- und Leberfunktion und des Stressverhaltens wurden bei diesen Kindern beschrieben. Vor dem Hintergrund, dass derzeit in Deutschland rund jedes dritte Kind durch Kaiserschnitt auf die Welt kommt, sollte dieser Umstand bei der Auswahl des Geburtsverfahrens berücksichtigt werden.

Zahlreiche Studien legen Assoziationen zwischen Medikamenteneinnahmen, insbesondere von Antibiotika und Paracetamol, und atopischen Erkrankungen nahe. Aufgrund potenziell verzerrender Einflussfaktoren (reverse causality) sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Subgruppenanalysen von Studien, die diesen Einfluss minimieren konnten zeigen, dass in diesen Studien keine signifikanten Assoziationen mehr beobachtet wurden (Penders 2011). Entsprechend wurde in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bislang der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen entsprechender Medikamenteneinnahme und der Entwicklung von atopischen Erkrankungen fehlt.

Eine neue Stellungnahme wurde bezüglich psychosozialer Einflüsse verabschiedet. Eine wachsende Anzahl von Studien zeigt, dass das Erleben sog. schwerwiegender

Lebensereignisse (Trennung der Eltern, Tod eines Elternteils etc.) sowohl in der Schwangerschaft als auch in der frühen Kindheit das Risiko für nachfolgende atopische Erkrankungen erhöht (de Marco 2012). Ein präventiver Ansatz könnte sich durch die frühzeitige therapeutische Begleitung dieser Kinder ergeben.

Die Evidenzgrundlage für die Überarbeitung der Leitlinie kann mit 165 berücksichtigten und bewerteten Einzelpublikationen als umfangreich angesehen werden. Dabei birgt eine Präventionsleitlinie methodische Besonderheiten, die sie insbesondere von Therapieleitlinien unterscheidet. Zum einen werden multiple Zielgrößen, wie Asthma, allergische Rhinitis und atopisches Ekzem untersucht. Zum anderen werden multiple Einflussgrößen betrachtet. Eine Beschränkung auf einen bestimmten Studientyp (z.B. RCT) ist nicht möglich, da viele der zu untersuchenden Präventionsmaßnahmen sich nicht in einem randomisierten Design untersuchen lassen (z.B. Stillen, Rauchen). Daher mussten auch Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien herangezogen werden und aus beschriebenen Assoziationen indirekt Präventionsempfehlungen abgeleitet werden.

Leitlinien der höchsten Entwicklungsstufe (S3) müssen u.a. den folgenden fünf Bedingungen genügen:

1. Logik. „*Clinical Practice Guidelines*“ sollen in Form einer logischen Analyse den Entscheidungs- und Handlungsprozess, der zur Lösung eines spezifischen Problems führt, nachvollziehen (klinischer Algorithmus) (Schoenbaum 1990). Auch wenn sich diese Vorgabe eher an Therapieleitlinien richtet wurden die Präventionsempfehlungen in eine entsprechend für Risikokinder und Nicht-Risikokinder getrennten Algorithmus überführt (Abbildung 2).

2. Konsensus. Formale Konsensusverfahren sollen mangelnde Transparenz und Verzerrungen der verabschiedeten Empfehlungen infolge gruppenspezifischer Prozesse, aber auch Status- oder Persönlichkeitsvariablen der Teilnehmer sowie deren politische und wirtschaftliche Interessen vermeiden. Dabei ist die Beteiligung aller potentiellen Nutzer der Leitlinie für ihre Implementierbarkeit (Akzeptanz und Anwendung in der Praxis) entscheidend (Black 1999). Eine formale Konsentierung (nominaler Gruppenprozess) fand mit Mitgliedern der Konsensusgruppe unter Beteiligung von Betroffenenvertretern und externer Moderation statt. Die Vorteile eines nominalen Gruppenprozesses gegenüber z.B. der Delphi-Methode sind mehr Gruppendynamik, eine starke Gruppeninteraktion, mehr Eigentumsgefühl und mehr Klärungsmöglichkeiten. Dem stehen eine geringere Anonymität der Beiträge, eine u.U. längere Dauer und die Möglichkeit in der Regel nur einmal eine Rückmeldung geben zu können gegenüber.

3. Die „Evidence-based medicine“, das ist das Problem der methodologischen Sichtweise versus klinische Relevanz. Die Grundlage für die verabschiedeten Empfehlungen wurde nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin mittels systematischer Literatursuche und methodenkritischer Bewertung erarbeitet.

4. *Die Entscheidungsanalyse wendet die Analyse des erwarteten Nutzens in Abhängigkeit der auftretenden Kosten an. Es ist ein quantitativer Vergleich alternativ zur Verfügung stehender Verfahren (Lorenz 1999).*

Es ist davon auszugehen, dass der erwartete Nutzen der empfohlenen Maßnahmen auch unter ökonomischen Gesichtspunkten immer höher als die entstehenden Kosten sein wird. In einigen Fällen wie beispielsweise dem Verzicht auf Rauchen führt die Einhaltung der Präventionsempfehlung zu einer Doppel-Gewinnsituation (eingesparte Kosten des Rauchens + eingesparte Behandlungskosten). Bei der Gabe von hypoallergener Säuglingsnahrung fallen in einem halben Jahr einmalig Kosten in Höhe von ca. 400 Euro an. Demgegenüber kostet die Behandlung eines Asthmatikers in Deutschland durchschnittlich mehr als 650 Euro pro Jahr. In einer Kosten-Effektivitätsanalyse der in der GINI Studie verwendeten Formulanahrungen wurden alle Präparate als kosteneffektiv eingestuft (Mertens 2012). In der intention-to-treat Analyse für das atopische Ekzem schnitt das extensiv hydrolysierte kaseinbasierte Präparat mit einer durchschnittlichen Einsparung von 478€ am besten ab. Auch die partiell und extensiv hydrolysierten Molkepräparate erwiesen sich als kosteneffektiv mit Einsparungen von 430€ bzw. 42€.

5. *Die „Outcome“-Analyse umschreibt die Beurteilung des Gesamtergebnisses, das durch einen diagnostischen und therapeutischen Komplex erzielt werden kann. Dies schließt den durch den Arzt erhobenen objektiven Gesundheitsstatus (z.B. Mortalität, Komplikationsraten) und die Selbstbeurteilung der Lebensqualität durch den Patienten ein. Zur Klärung der Frage, welche Zielgrößen wahrhaft geeignet sind, die Effektivität eines Verfahrens im klinischen Alltag nachzuweisen, werden qualitative empirische Verfahren benötigt (Analyse der klinischen Relevanz aus der Sicht von Arzt und Patient (Lorenz 1999)).*

Die Outcome-Analyse dieser Präventionsleitlinie beschreibt andere Konzepte als die oben genannten. Outcomes stellen u.a. die Zugangswege und das Wissen über die Existenz und Inhalte der Leitlinie dar, die durch eine Mitgliederbefragung bei den Fachgesellschaften erhoben werden können. Teil der Outcome-Analyse ist die inzwischen abgeschlossene Ausgangserhebung zum Wissensstand zu Allergien in der Allgemeinbevölkerung. Nach Implementierung werden entsprechende Veränderungen im Wissensstand messbar sein. Die klinische relevante Zielgröße liegt in der erwarteten Senkung der Krankheitslast (Inzidenz).

Dissemination und Implementierung

Die Leitlinie wird in nationalen Fachorganen beteiligter Gesellschaften und Organisationen und im Internet veröffentlicht. Darüber hinaus werden Faltblätter als Kurzinformation für Laien und Fachpublikum entwickelt.

Tabelle 1: Strategien der Evidenzsuche (S3 Leitlinie Allergieprävention)

Datenbank / Quellen	Suchschritt / Suchbegriffe	Treffer
Medline	((((("Allergy and Immunology"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh]) OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh]) OR "Dermatitis, Atopic"[Mesh])) OR (Asthma OR Allergy OR allergic OR atopic OR hay fever OR dermatitis OR eczema OR rhinitis))) AND (((prevention OR risk factor OR epidemiology))) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2008/05/01"[PDat] : "2013/05/31"[PDat])) LIMITS: Human	2517
	Allergy AND Medi* AND Prevention Asthma AND Medi* AND Prevention	329
Cochrane	Asthma	165 in "Cochrane Reviews" und 92 in "Other Reviews"
	Allergy	37 in "Cochrane Reviews" und 7 in "Other Reviews"
Expertenanfragen		70
Referenzen aus Übersichtsarbeiten		67

Tabelle 2

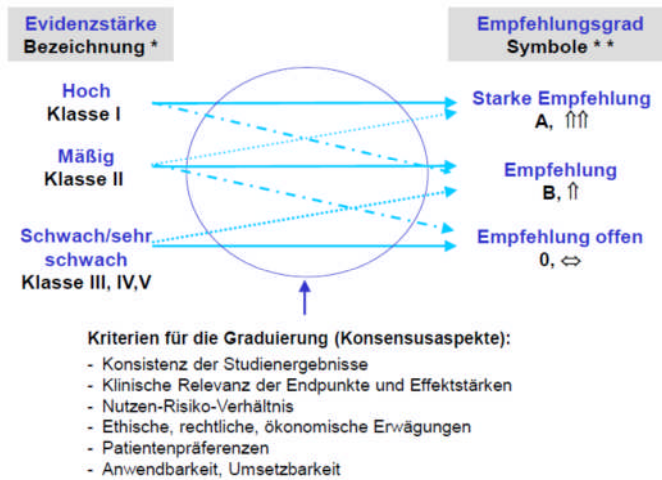
Evidenzgrade (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, March 2009 - www.cebm.net)

1a	Systematischer Review von RCTs
1b	Einzelne RCTs
1c	(Alle oder keiner)
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohortenstudien und RCTs von geringerer Qualität
2c	(„Outcome“ research, ökologische Studien)
3a	Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studien
4	(Fall-Serien und) Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien von geringere Qualität

Tabelle 3

Evidenzstärke – Empfehlungsgrade – Syntax (aus Muche-Borowski et al. 2012)

Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der Kriteriengestützten Konsensusentscheidung



* nach GRADE [BMJ 2004] [Bewertung der gesamten Evidenz (blau)] und Oxford Centre of Evidence based Medicine [Bewertung der Einzelstudien (Schwarz)]

** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“;

Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen;

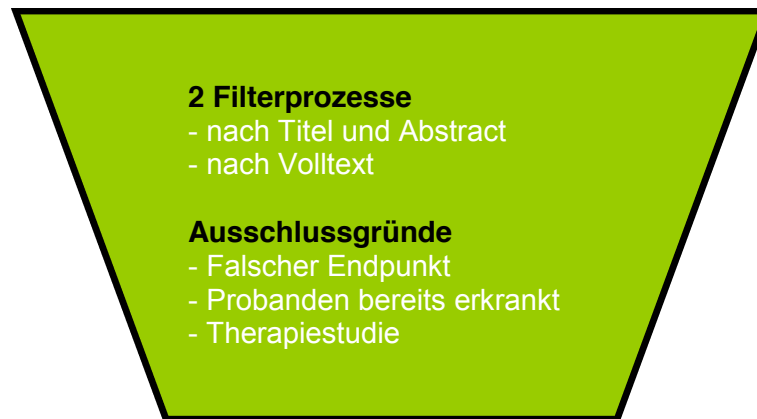
Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Abbildung 1

Graphische Darstellung der Ergebnisse der Evidenzsuche

Evidenzsuche: 3284 Nennungen



16 Cochrane Reviews / SR / MA
31 RCT's
65 Kohortenstudien
12 Fall-Kontroll Studien
41 Querschnittsanalysen

165 Einzelbewertungen

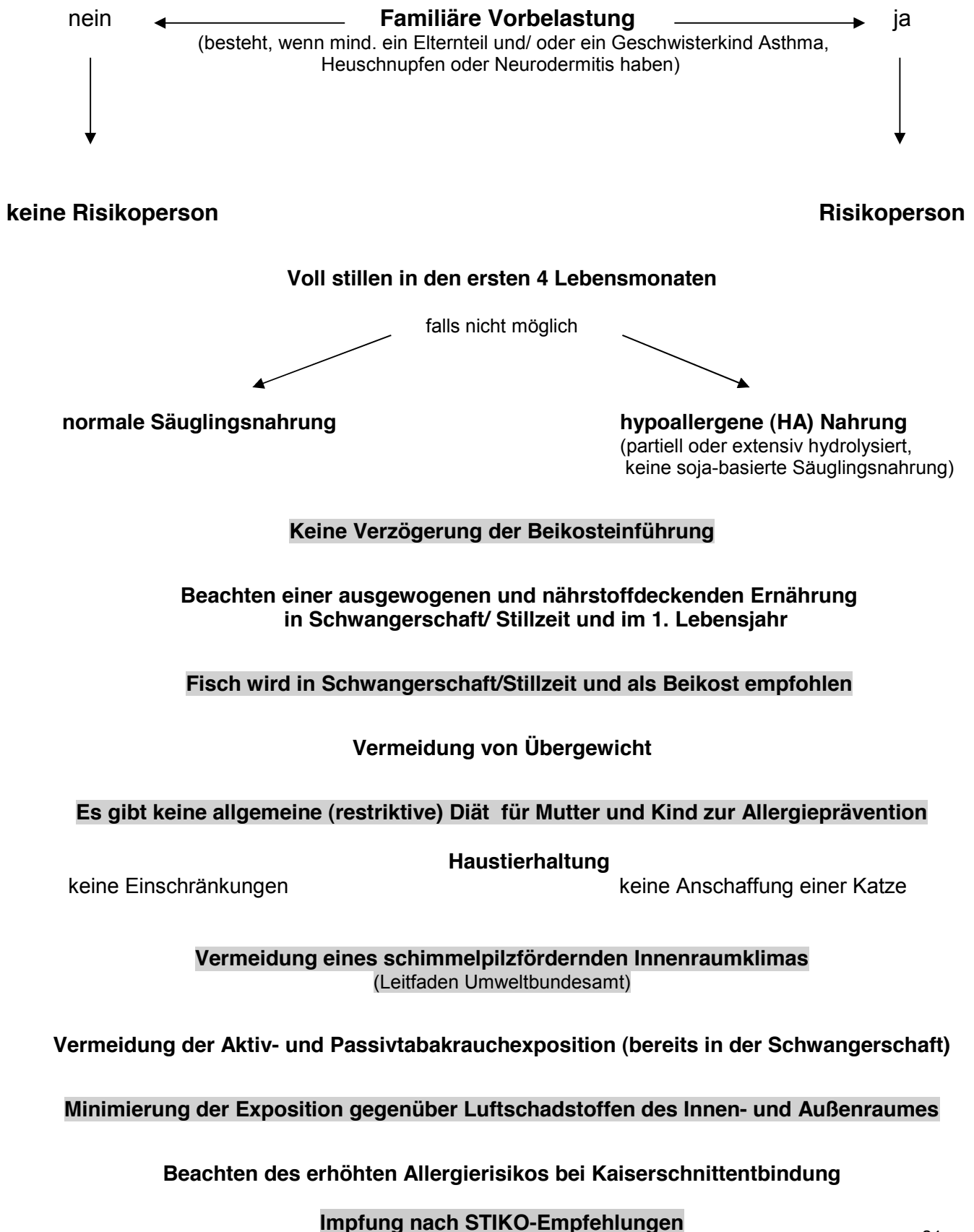
Tabelle 4

Gesamtdarstellung von bewerteten Studien nach Anzahl und Studientypen, abgeleiteten Evidenzgraden und konsentierten Empfehlungsgraden nach Themen

Bereich	Studientypen und Anzahl	Evidenzgrade	Empfehlungsgrade
Stillen	0 MA, 1 RCT, 7 KS, 0 FK, 3 QS	1x1b, 7x2b	A
Mütterliche Ernährung in der Schwangerschaft und/ oder Stillzeit	0 MA, 5 RCT, 15 KS, 0 FK, 0 QS	5x1b, 15x2b	A und B
Muttermilchersatznahrung bei Risikokindern	0 MA, 2 RCT, 2 KS, 0 FK, 0 QS	2x1b, 2x2b	A
Einführung von Beikost und Ernährung des Kindes im 1. Lebensjahr	1 MA, 2 RCT, 8 KS, 3 FK, 5 QS	2x1b, 8x2b, 3x3b	A und B
Ernährung nach dem 1. Lebensjahr und Körpergewicht	2 SR, 0 RCT, 4 KS, 2 FK, 7 QS	4x2b, 2x3b	A
Ernährung allgemein und Vitamin D – Schwangerschaft/ Stillzeit und erstes Lebensjahr	2 SR, 1 RCT, 4 KS, 3 FK, 4 QS	1x1b, 2x2b, 3x3b	-
Einfluss von Probiotika und Präbiotika	3 SR, 15 RCT, 1 KS, 1 FK, 0 QS	15x1b, 1x2b	-
Haustierhaltung	2 SR, 0 RCT, 3 KS, 0 FK, 1 QS	3x2b	B
Hausstaubmilben	0 MA, 0 RCT, 3 KS, 1 FK, 2 QS	3x2b, 1x3b	A
Schimmel und Feuchtigkeit	3 MA, 0 RCT, 3 KS, 1 FK, 0 QS	3x2a, 3x2b, 2x3b	B
Exposition gegenüber Tabakrauch	0 MA, 0 RCT, 2 KS, 0 FK, 1 QS	2x2b	A
Impfung	0 MA, 1 RCT, 1 KS, 0 FK, 2 QS	1x1b, 1x2b	A
Kfz-Emission	0 MA, 1 RCT, 0 KS, 0 FK, 3 QS	4x2b, 2x3b	B
Unspezifische Immunmodulation	1 SR, 0 RCT, 4 KS, 0 FK, 5 QS	4x2b	-
Medikamenteneinnahme	1 SR, 1 RCT, 4 KS, 1 FK, 5 QS	1x1b, 4x2b, 1x3b	-
Psychologische Faktoren	0 SR, 0 RCT, 1 KS, 0 FK, 1 QS	1x2b	-
Entbindung	1 SR, 0 RCT, 2 KS, 0 FK, 1 QS	2x2b	-
Insgesamt	12 SR, 4 MA, 29 RCT, 64 KS, 12 FK, 4 QS	28x1b, 3x2a, 66x2b, 14x3b	

Abbildung 2

Algorithmus zur Primärprävention von Asthma, Heuschnupfen und atopischem Ekzem bei Risiko- und Nicht Risikopersonen



Literatur

Die Liste der berücksichtigten 165 Einzelstudien ist bei den korrespondierenden Autoren bzw. im Internet abrufbar.

Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rieu D, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck (ESPGHAN Committee on Nutrition). Stellungnahme zur Verwendung von Säuglingsnahrungen auf Sojaweißbasis. Monatsschr. Kinderheilkd. 2006, 154 (9): 913-916

Alexy U , Bartsch S, Ellrott T Kinderernährung aktuell: Schwerpunkte für Gesundheitsförderung und Prävention, Umschau Buchverlag; 2009

Alm B, Aberg N, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Goksör E, Wennergren G. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. Arch Dis Child. 2009; 94(1):11-5

Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Papadopoulos M, Roma E, Kapsokefalou M, Antracopoulos MB, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10–12 years old children: the PANACEA study. Pediatric Allergy and Immunology 2011 May;22(3):283-9

Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan D, Weiland S, Williams H, Group IPTS. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733-743.

von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D for the GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1565-73

Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, Bønnelykke K, McLean I, Mukhopadhyay S, Phipps CB, Halkjaer LB, Lipworth B, Hankinson J, Woodcock A, Custovic A. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. PLoS Med. 2008 Jun 24;5(6):e131.

Black C, Peterson S, Mansfield J, Thliveris M. Using population-based data to enhance clinical practice guideline development. Med Care 1999;37(6 Suppl):254-63.

Bundesamt für Risikobewertung: Stellungnahme Nr. 015/2006 „Trans-Fettsäuren sind in der Ernährung unerwünscht – zu viel Fett auch“ 30. Januar 2006 (

Calder PC, Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Miles EA. Is there a role for fatty acids in early life programming of the immune system? Proc Nutr Soc. 2010 Aug;69(3):373-80.

Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M, Brauer M. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. Occup Environ Med 2011; 68:291e295.

Chatzi L, Garcia R, Roumeliotaki T, Basterrechea M, Begiristain H, Iñiguez C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Mediterranean diet adherence during pregnancy and risk of wheeze and eczema in the first year of life: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. Br J Nutr. 2013; 17:1-11.

Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis *obesity reviews* (2013) 14, 222–231

de Marco R, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Rava M, Ricci P, Marcon A. Foetal exposure to maternal stressful events increases the risk of having asthma and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 1-6.

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Empfehlungen zur Ernährung gesunder Säuglinge. *Monatsschr Kinderheilkunde* 2014, im Druck

Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 1-9.

Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with metaanalysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:509–518

Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Aberg N, Wennergren G. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 1-6.

Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. *J Eval Clin Pract* 1995;1:37-48.

Giwerzman C, Halkjaer LB, Jensen SM, Bønnelykke K, Lauritzen L, Bisgaard H. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(4):866-71.

Hamelmann E, Beyer K, Gruber C, Lau S, Matricardi P, Nickel R, Niggemann B, Wahn U. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy* 2008;38:233-45.

Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids*. 2003 Apr;38(4):323-41.

Heimbeck I, Wjst M, Apfelbacher CJ. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy* 2013 Jul;68(7):906-10

Hörmannspurger G, Clavel T, Haller D. Gut matters: microbe-host interactions in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;129(6):1452-9.

Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2012 Feb;87(1):229-43

Jaudszus A, Krokowski M, Möckel P, Darcan Y, Avagyan A, Matricardi P, Jahreis G, Hamelmann E. Cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid inhibits allergic sensitization and airway inflammation via a PPARgamma-related mechanism in mice. *J Nutr*. 2008 Jul;138(7):1336-42.

Koletzko B, Bauer CP, Brönstrup A, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Schäfer T, Vetter K, Wahn U, Weißenborn A. Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter. Aktualisierte Handlungsempfehlungen des Netzwerks Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie, ein Projekt von IN FORM. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:237-46

Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab.* 2011;59 Suppl 1:20-6.

Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, Ockeloen CW, Rossberg S, Wagner P, Sulser C, Bunikowski R, Witt I, Wauer J, Beschorner J, Menke G, Hamelmann E, Wahn U.. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1040-7

Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Torrent M, Roberts G, Arshad SH, Kull I, Krämer U, von Berg A, Eller E, Høst A, Kuehni C, Spycher B, Sunyer J, Chen C-M, Reich A, Asarjov A, Puig C, Herbarth O, John JMM, Van Stehen K, Willich SN, Wahn U, Lau S, Keil T, as part of the GA2LEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *Plos* 2012; 7(8):1-12.

Lorenz W, Troidl H, Solomkin J, Nies C, Sitter H, Koller M, Krack W, Roizen M. Second step: testing-outcome measurements. *World J Surg* 1999;23:768-80.

Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knottnerus JA, Wesseling G, Dompeling E, Muris JW, van Schayck CP. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD006480.

Magnusson J, Kull I, Rosenlund H, Håkansson N, Wolk A, Melén E, Wickman M, Bergström A. Fish consumption in infancy and development of allergic disease up to age 12 y. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jun;97(6):1324-30.

Maslova E, Strøm M, Oken E, Campos H, Lange C, Gold D, Olsen SF. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis - longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(7):1313-25.

Maslova E, Granstrom C, Hansen S, Petersen SB, Strøm M, Willett WC, Olsen SF. Peanut and tree nut consumption during pregnancy and allergic disease in children—should mothers decrease their intake? Longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:724-32.

Mertens J, Stock S, Lungen M, von Berg A, Krämer U, Filipiak-Pittroff B, Heinrich J, Koletzko S, Grübl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D, Gerber A. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Sep;23(6):597-604.

Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J. ISAAC Phase Three Study Group. 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):941-9

Morales E, García-Esteban R, Guxens M, Guerra S, Mendez M, Moltó-Puigmartí C, Lopez-Sabater MC, Sunyer J. Effects of prolonged breastfeeding and colostrum fatty acids on allergic manifestations and infections in infancy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(6):918-28

Muche-Borowski C, Selbmann HK, Nothacker M, Müller W, Kopp I, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien (Hrsg.) AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012.

Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T und weitere Mitglieder der Konsensusgruppe (Beyer K, Friedrichs F, Hamelmann E, Hellermann M, Huss-Marp J, Kleinheinz A, Lau S, Rietschel E, Rudack C, Schmidt S, Schnadt S, Schnitzer S). S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2009. *Allergo J* 2009;18:332-41

Pohlabein H, Mühlenbruch K, Jacobs S, Böhm H. Frequency of Allergic Diseases in 2-Year-Old Children in Relationship to Parental History of Allergy and Breastfeeding. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20(3):195-200.

Saadeh D, Salameh P, Baldi I, Raheison C. Diet and Diseases among population ages 0-18 years: myth or reality? *Nutrients* 2013; 5:3399-3423.

Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes R. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EbM. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Sausenthaler S, Heinrich J, Koletzko S for the GINIplus and LISAPLUS Study Groups. Early diet and the risk of allergy: what can we learn from the prospective birth cohort studies GINIplus and LISAPLUS? *Am J Clin Nutr* 2011; 94(suppl):2012S-7S.

Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Advances in Our Understanding of the Biology of Human Milk and Its Effects on the Offspring. *J. Nutr.* 137: 503S-510S, 2007

Schäfer T, Borowski C, Diepgen TL, Hellermann M, Piechotowski I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, Werfel T, Gieler U und die Konsensusgruppe des Aktionsbündnisses Allergieprävention. Evidenz-basierte und konsentierete Leitlinie „Allergieprävention“. *Allergo J* 2004;13:252-60

Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD006474.

Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: A meta-analysis of birth cohort studies *JACI* 2013;132:616-22

Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, La Vecchia C. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012; 23(3):402-14.

Penders J, Kummeling I, and Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 38(2):295-302

Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, Brunekreef B, Hoekstra MO, Aalberse R, Smit HA. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 2009; 64:107-113

Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, Büchele G, Riedler J, Dalphin JC, Remes S, Roponen M, Pekkanen J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):179-85,

Schäfer T, Borowski C, Diepgen T, Hellermann M, Piechotowski I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, Werfel T, Gieler U für die Konsensusgruppe Allergieprävention. Evidenz-basierte und konsentierete Leitlinie "Allergieprävention". *Allergo J* 2004;13:252-60.

Schoenbaum S, Gottlieb L. Algorithm based improvement of clinical quality. *BMJ* 1990;301:1374-6.

Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease
Curr Opin Pediatr 2010; 22:626–634

Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008 Apr;38(4):629-33

Thijs C, Müller A, Rist L, Kummeling I, Snijders BE, Huber M, van Ree R, Simões-Wüst AP, Dagnelie PC, van den Brandt PA. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):58-67.

Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, Jimenez Gutiérrez C, Diaz Garcia L, Estevez Jimenez J, Anzo A, Hegar B, Alarcon P. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr*. 2014 Feb 10:1-21.

Waser M, Michels KB, Bieli C, Flöistrup H, Pershagen G, von Mutius E, Ege M, Riedler J, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van Hage M, Lauener R, Braun-Fahrländer C; PARSIFAL Study team. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy*. 2007 May;37(5):661-70.

Westmark CJ. Soy infant formula and seizures in children with autism: a retrospective study. *PLoS One*. 2014 Mar 12;9(3):e80488. doi: 10.1371/journal.pone.0080488. eCollection 2014. PMID:24622158

Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, Tabak C, de Jongste JC, Gerritsen J, Boshuizen H, Brunekreef B, Smit HA. Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):440-7.

Erstellungsdatum:	04/2004
Überarbeitung von:	07/2014
Nächste Überprüfung geplant:	07/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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!**

© Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online