

Prevenzione primaria delle malattie allergiche: utopia o reale possibilità?

Maria Antonella Muraro

Clinica Pediatrica, Università di Padova

ABSTRACT

PRIMARY PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES: UTOPIA OR REAL CHANCE?

The role of primary prevention measures early in life on the subsequent development of allergic diseases is controversial. Some evidence based recommendations have been recently achieved. Breastfeeding is highly recommended for all infants irrespective of atopic heredity. A dietary regimen is unequivocally effective in the prevention of allergic diseases in high-risk children. In these patients breastfeeding combined with avoidance of solid food and cow's milk for 4 months is the most effective preventive regimen. In the absence of breast milk, formulas with documented reduced allergenicity for at least 4-6 months should be used. The role of exposure to indoor allergens is debated; at present it seems cautious to keep low levels of allergens in the home of high risk children.

RIASSUNTO

Si sono raggiunte recentemente raccomandazioni basate sull'evidenza per quanto riguarda la prevenzione primaria delle malattie allergiche. L'allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi, l'introduzione di cibi solidi effettuata dopo il 4 mese e l'utilizzo di formule a base di idrolisati estensivi, in caso di assenza del latte materno, sono risultati preventivi verso l'allergia alimentare e la dermatite atopica soprattutto nei bambini ad alto rischio atopico. Per quanto riguarda le misure ambientali esiste una significativa associazione tra l'esposizione al fumo passivo, soprattutto se la madre è la fumatrice, e la comparsa di asma e broncospasmo. Il ruolo dell'esposizione agli allergeni domestici è tuttora oggetto di controversia. Allo stato attuale delle conoscenze sembra prudente mantenere bassi livelli allergenici nelle case dei bambini a rischio atopico.

La possibilità di prevenzione delle malattie allergiche rappresenta un argomento di grande attualità per il costante incremento della prevalenza di tali malattie nel mondo occidentale (1).

La complessità e la multifattorialità della sintomatologia allergica rendono particolarmente difficoltosa l'esecuzione di studi volti a individuare i fattori di rischio di malattia. Differenze metodologiche nell'utilizzo della terminologia, dei disegni degli studi (prospettivi verso retrospettivi o trasversali), la presenza o meno di randomizzazione, la scelta della popolazione (generale o selezionata), l'utilizzo o meno di criteri diagnostici ben definiti influenzano i risultati degli studi e rendono difficile il confronto.

Esistono pertanto controversie sull'utilità stessa di adottare misure preventive, sul ruolo specifico di misure dietetiche ed ambientali e sulla popolazione oggetto di misure preventive.

Recentemente, al fine di eliminare le variabili che possono interferire nella valutazione degli studi esistenti, l'OMS ha accettato una classificazione di valutazione degli studi esistenti. Questa classificazione vede gli studi controllati randomizzati come standard di riferimento in cima alla classifica, gli studi controllati di osservazione a livello intermedio, gli studi non controllati ed opinioni di esperti al livello più basso (2,3) tab.1.

Sulla base di questa classifica (e dei diversi gradi di raccomandazioni che ne conseguono tab.2 e3) sono state effettuate revisioni degli studi di

prevenzione della letteratura con lo scopo di estrapolare raccomandazioni di prevenzione primaria della malattia allergica basate sull'evidenza (4,5).

Lo scopo di queste raccomandazioni è quello di fornire indicazioni prontamente utilizzabili nell'attività clinica quotidiana.

CHI DEVE FARE PREVENZIONE

La familiarità atopica è associata con un aumento del rischio di sviluppo di malattia allergica e si pensa che fattori genetici influenzino lo sviluppo di asma ed allergia nel 50% dei casi (6). Mancano tuttavia markers biologici con sensibilità e potenza predittiva adeguati per screening nella popolazione (7).

Tabella 1

Utilità dei diversi tipi di studio nella valutazione di una relazione causa - effetto tra l'esposizione agli allergeni / fattori adiuvanti e sviluppo di malattia allergica.

Studio	Utilità
Retrospettivo	Inutile
Trasversale	Inutile
Prospettico senza intervento	Genera ipotesi
Prospettico con intervento	Appropriata conferma

Un'approfondita anamnesi familiare costituisce attualmente l'indice predittivo più accurato per lo screening. Allo stato attuale delle conoscenze la prevenzione primaria viene consigliata nei lattanti a rischio atopico. Vengono definiti lattanti a rischio atopico quei lattanti con almeno 1 parente di 1° grado (genitore o fratello) con malattia allergica documentata (8). Le definizioni possono tuttavia variare a seconda degli studi; in alcuni viene considerato rischio atopico la presenza di due genitori allergici o di un genitore allergico e di IgE elevate nel cordone ombelicale. L'atopia materna costituisce un importante fattore di rischio. La presenza di eczema o rinite perenne nella madre è associata con IgE elevate del cordone ombelicale (9-10).

Si deve tener presente tuttavia che molti bambini, che sviluppano asma e malattie allergiche, provengono da famiglie senza alcuna familiarità atopica. Per questo motivo bisognerà valutare quali provvedimenti di prevenzione primaria saranno applicabili nella popolazione generale.

QUANDO FARE PREVENZIONE PRIMARIA?

Esiste una finestra "critica" nei primi 6 mesi di vita durante la quale il rischio di sensibilizzazione è aumentato (11). Durante tale periodo sembra in effetti maggiore l'efficacia degli interventi preventivi. In effetti si osservano differenze legate all'età nella proliferazione linfocitaria all'allergene e nella produzione di anticorpi Specifici IgE ed IgG verso gli allergeni inalatori ed alimentari (12-13). La maggior parte dei lattanti mostra una precoce, transitoria proliferazione linfocitaria ed anticorpi IgG agli allergeni alimentari non associata a malattia. Inoltre una transitoria precoce risposta IgE compare in molti bambini che non sviluppano malattia allergica mentre una risposta più elevata e persistente è presente in bambini che successivamente sviluppano atopia con presenza di citochine del pattern TH₂ (14-15). La mancata deviazione immunologia TH₁ in epoca postatale rappresenta l'ipotesi più probabile per questi epifenomeni (16).

COME?

Le misure di prevenzione primaria consistono sia nell'eliminazione dell'allergene e dei fattori adiuvanti che nel potenziamento di fattori protettivi e nell'applicazione di strategie di modulazione immunologia (17).

In attesa che l'evoluzione della ricerca consenta di chiarire il ruolo e l'applicabilità degli ultimi due approcci, l'eliminazione dell'allergene costituisce attualmente il provvedimento fondamentale

Le misure dietetiche giocano un ruolo rilevante se si considerano le sempre più numerose evidenze di come le modalità di nutrizione dei primi mesi di vita condizionano lo sviluppo di l'allergia alimentare, prima tappa della marcia allergica (18-19). In particolare, sono stati oggetto di controversia il ruolo preventivo del latte materno, il significato della prescrizione di misure dietetiche alla gestante e alla madre nutrice, l'età dello svezzamento inteso come introduzione di cibi solidi, le formule da utilizzarsi in sostituzione del latte materno.

Ruolo del latte materno

Per ben 50 anni si è discusso sull'efficacia protettiva del latte materno e sull'estensione nel tempo di tale effetto.

I risultati discordanti derivano soprattutto dall'impossibilità per motivi etici di randomizzare i lattanti con alimentazione a latte materno o formulato e di analizzare tutti i fattori confondenti come l'epoca della svezzamento, la classe sociale di appartenenza, il fumo passivo ed altre variabili ambientali.

Recentemente è stata effettuata un'accurata revisione degli studi della letteratura (5, 20). Con l'applicazione di rigidi criteri metodologici di analisi degli studi, il latte materno sembra confermare la sua efficacia preventiva nei confronti dell'atopia nella maggioranza degli studi ritenuti validi. L'effetto preventivo aumenta con la durata dell'allattamento fino al 4° mese, persiste per i primi 10 anni di vita ed è preventivo sia nei confronti della dermatite atopica come manifestazione clinica senza definizione eziologica

Tabella 2
Livelli di evidenza

I a	Evidenza ottenuta da matanalisi di trial randomizzati, controllati
I b	Evidenza ottenuta da alimento 1 trial randomizzato controllato
II a	Evidenza ottenuta da almeno un trial ben "strutturato" controllato senza randomizzazione
II b	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio ben "strutturato" quasi sperimentale
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi ben strutturati; non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione e studi di casistica
IV	Evidenza ottenuta da linee guida di comitati di esperti o opinioni e/o esperienza clinica di esperti autorevoli del settore

Tabella 3
Gradi di raccomandazione

A	Richiede almeno un trial randomizzato controllato come parte degli studi della letteratura di complessiva buona qualità e pertinenza su quella specifica raccomandazione (livelli di evidenza I a e I b)
B	Richiede la disponibilità di studi clinici ben condotti, ma non di trials clinici sull'argomento della raccomandazione (livelli di evidenza II a , II b)
C	Richiede evidenza ottenuta da studi descrittivi ben strutturati; studi comparativi, studi di correlazione e studi di casistica
D	Richiede evidenza ottenuta da comitati di esperti od opinioni e/o esperienze cliniche di esperti autorevoli. Indica l'assenza di studi clinici di buona qualità direttamente applicabili

(21) che dell'asma e del broncospasmo ricorrente. La "prevenzione" fornita dal latte materno sembra così non limitarsi alla sola riduzione dell'allergia alimentare, ma estendersi fino ad influire sullo sviluppo di malattia allergica globalmente intesa (22). Una possibile spiegazione dei risultati discordanti è che il latte di madri atopiche possa presentare differenze nel contenuto di fattori protettivi come citochine o acidi grassi a lunga catena.

Il latte materno contiene citochine proinfiammatorie [IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6], citochine antinfiammatorie (IL-10, TGF- β 1, TGF- β 2), citochine Th1 (IFN- γ), citochine Th2 (IL-4, IL-5), fattori di crescita (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) e chemochine (IL8, GRO- α , RANTES, MCP-1, Eotaxin, IL-16). In base all'equilibrio tra le varie componenti il latte materno può sia potenziare sia sopprimere la risposta immunologica e contribuire all'esclusione dell'antigene. Il livello della maggior parte di questi fattori nel latte materno non influenza la comparsa successiva di atopia nei bambini (23). Comunque una riduzione del livello di CD14 solubile viene ritrovato nel latte materno di madri di bambini che svilupperanno successivamente malattia atopica e/o eczema (24). I livelli di acidi grassi ω -3 e ω -6 sono più bassi nel latte materno di madri atopiche rispetto alle non atopiche: in particolare si è visto che un basso contenuto in ω -3 nel latte materno e un elevato rapporto ω -6/ ω -3 favorisce lo sviluppo di atopia nei lattanti (25).

L'esposizione a piccole dosi di latte vaccino durante i primi giorni di vita sembra aumentare il rischio di allergia alle proteine del latte vaccino, ma non influenza lo sviluppo successivo di malattie atopiche (20).

Durata dell'allattamento materno

Si è dimostrata un'efficacia preventiva nei confronti dell'atopia dell'allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi (8). L'American Academy of Pediatrics raccomanda allattamento esclusivo per 4-6 mesi, possibilmente prolungato fino a 12 mesi (26). La sicurezza del latte materno fino a 6 mesi è stata confermata in una recente metaanalisi (27).

La segnalazione in alcuni studi di un'associazione tra durata dell'allattamento al seno e comparsa di asma o eczema può essere spiegata come "reverse causation" intendendo che i bambini con il grado più elevato di familiarità atopica tendono ad essere allattati per più lunghi periodi (28).

Dieta in gravidanza

Nell'ambito della ricerca sulle interazioni immunologiche materno-fetali (29) si è analizzato il ruolo del carico di allergeni alla madre durante la gestazione. Malgrado esistano segnalazioni di sensibilizzazione intrauterina, mancano evidenze conclusive sull'effetto protettivo di una dieta di eliminazione in gravidanza (30).

Sulla base di uno studio epidemiologico che ipotizzava un'aumentata sensibilizzazione alla arachide per ingestione delle stesse durante la gravidanza, l'American Academy of Pediatrics consiglia l'eliminazione dell'arachide dalla dieta durante la gravidanza (26, 31). Tale suggerimento si basa sulla considerazione che l'arachide non è

un alimento essenziale nella dieta e che la sua esclusione non porta a squilibri nutrizionali. In ogni caso non esiste attualmente alcuna evidenza di un'efficacia preventiva dell'esclusione dell'arachide dalla dieta in gravidanza.

Diete di esclusione alla madre nutrice

Una metaanalisi di studi condotti con l'eliminazione di uovo, latte, pesce, soia ed arachide nei primi 3 mesi di allattamento concludeva che tale esclusione poteva ridurre sostanzialmente lo sviluppo di eczema nei bambini nella prima infanzia (27). Viene suggerita però prudenza nelle conclusioni per i limiti metodologici di tali studi. Per tale motivo il joint consensus europeo non raccomanda la dieta preventiva alla madre nutrice se non in casi valutati individualmente ed accuratamente selezionati in base all'elevato rischio atopico (8).

Formule sostitutive del latte materno

Formule a base di proteine della soia:

non esiste sufficiente evidenza per raccomandare l'alimentazione con formule di soia per la prevenzione primaria dell'allergia alimentare (5, 8).

Formule a base di idrolisati:

le formule a base di idrolisati estensivi di caseina o di sieroproteine sono formule la cui ipoallergenicità è stata documentata sulla base della definizione dell'American Academy of Pediatrics, cioè formule tollerate dal 90% dei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino con il 95% di limite di confidenza (26). Questi idrolisati estensivi sono stati utilizzati in diversi studi prospettici in neonati ad alto rischio associati ad uno svezzamento dopo il 4° mese (18, 31, 32). I risultati hanno evidenziato una riduzione dell'incidenza cumulativa della dermatite atopica e dell'allergia alimentare paragonabile a quella dell'allattamento al seno esclusivo. Sulla base di questi studi sia l'American Academy of Pediatrics sia i comitati europei raccomandano l'utilizzo degli idrolisati estensivi come prima scelta nella prevenzione primaria dell'allergia alimentare in pazienti a rischio atopico (8,26).

Anche per altre formule con allergenicità moderatamente ridotta (idrolisati parziali) viene riportata un'efficacia preventiva sull'incidenza di allergia alle proteine del latte vaccino in bambini ad alto rischio atopico se pure di grado minore rispetto agli idrolisati estensivi (33-34, 35).

Introduzione di cibi solidi

Un'altra variabile associata ad una maggiore incidenza di allergia alimentare è rappresentata dalla introduzione di cibi solidi prima del 4° mese.

Gli studi clinici prospettici hanno infatti dimostrato l'efficacia preventiva nei confronti dell'allergia alimentare di uno svezzamento posticipato a dopo il 4° mese (31-32).

MISURE AMBIENTALI

In molti studi si è dimostrata una associazione signifi-

cattiva tra esposizione al fumo passivo, soprattutto da parte della madre, e aumento di asma e broncospasmo ricorrente nei bambini (36-37). Questa associazione è particolarmente evidente fino a 6 anni di età ed è molto accentuata nei bambini ad alto rischio atopico (38-40).

C'è una chiara associazione tra l'ipereattività bronchiale e l'infiammazione delle vie aeree dovuta alla sensibilizzazione agli allergeni (38-39). L'effetto dell'esposizione ad allergeni domestici sembra essere più pronunciato nei bambini con predisposizione allergica e con l'esposizione durante i primi mesi/anno di vita (37).

Esistono pochi studi prospettici randomizzati che hanno valutato l'efficacia dell'eliminazione agli allergeni domestici (41-43). Alcuni dati preliminari di uno studio prospettico randomizzato volto a ridurre l'esposizione all'acaro indicherebbero una riduzione del 50% dei sintomi allergici delle vie aeree durante il primo anno di vita (44). Per quanto riguarda gli animali domestici, il gatto in particolare, esistono indicazioni contrastanti (45-46). Allo stato attuale sembra però prudente ridurre l'esposizione ad allergeni domestici durante il primo anno di vita nei soggetti a rischio atopico.

CONCLUSIONI

Le misure volte alla prevenzione primaria coinvolgono soggetti a rischio di malattia ma ancora sani. Pertanto i provvedimenti preventivi dovrebbero essere applicabili all'intera popolazione, non comportare rischi, avere bassi costi (17).

Le seguenti raccomandazioni basate sull'evidenza sono di fatto semplici ed attuabili sia per la popolazione in generale che per i soggetti atopici.

Per quanto riguarda i provvedimenti da applicare ai bambini in generale viene confermata l'opportunità di non prescrivere diete in gravidanza e di non consigliare restrizioni dietetiche alla madre nutrice. L'allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi viene tutt'ora ritenuto un provvedimento fondamentale nei confronti della prevenzione primaria dell'atopia. L'introduzione di cibi solidi deve essere effettuata dopo il 4° mese compiuto. Infine va evitata l'esposizione al fumo passivo sia durante la gravidanza che nel periodo post natale. Le misure supplementari da applicare al bambino a rischio atopico sono costituite dall'utilizzo di formule con documentata ipoallergenicità per almeno i primi 4 mesi di vita, nei casi di non disponibilità di latte materno.

La riduzione dell'esposizione ad allergeni ambientali domestici viene consigliata a scopo preventivo nei soggetti a rischio, anche se la sua efficacia deve essere ancora pienamente convalidata.

Vista la attuale prevalenza della patologia allergica nella popolazione generale diviene critico identificare misure atte a contenere l'aumento di incidenza. A questo proposito l'European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) nel Giugno 2003 ha lanciato la campagna per una Diagnosi Precoce di Malattia Allergica nel Bambino diffusa a 8 paesi Europei tra cui l'Italia (47). L'obiettivo è quello di aumentare la consapevolezza nei

confronti dell'allergia sia da parte della società che da parte della comunità scientifica. Il pediatra e il medico di famiglia sono spesso i primi a sospettare ed a poter riconoscere il rischio allergico e la comparsa della malattia. Un intervento precoce può contenere la marcia allergica, evitare la cronicizzazione della malattia e consentire una ottimale qualità di vita al bambino allergico ed alla sua famiglia.

BIBLIOGRAFIA

1. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosoura EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; 84: 20-23
2. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observation study. *BMJ* 2000; 321: 255-8
3. Eccles M, Freemontle M, Mason J. North England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines
4. Host A, Halken S. Can we apply clinical studies to real life? Evidence based recommendations from diseases and allergy prevention. *Allergy* 2002; 57: 389-97
5. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Aug;15(4):291-307.
6. Moffat MF and Cookson WOCM. Gene Identification in Asthma and Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:247-52.
7. Kjellman NIM, Zeiger RS. Development and prevention of allergic disease in childhood in: Middleton E Jr, Reed Ce, Ellis EE, Ad Kinson NF Jr, Yunginger JW, Busseweds. *Allergy Principles and Practice*. 5th ed St. Louis, Mo: CV Mosby; 1998: 816-837
8. Höst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U et al. Dietary products used infants for treatment prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI). Committee on Hypoallergenic formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 3: 80-84.
9. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22(8):762-766.
10. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggemoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, Wahn V, Zepp F, and Wahn U. Predictability of Early Atopy by Cord Blood-IgE and Parental History. *Clin Exp Allergy* 1997;27:752-60.
11. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353(9148):196-200.
12. Holt PG. Development of sensitization versus tolerance to inhalant allergens during early life. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16:6-7.
13. Prescott SL, Holt PG, Jenmalm M, Björkstén B. Effects of maternal allergen-specific IgG in cord blood on early postnatal development of allergen-specific T-cell immunity. *Allergy* 2000; 55(5):470-475.
14. Ng TW, Holt PG, Prescott SL. Cellular immune responses to ovalbumin and house dust mite in egg-allergic children. *Allergy* 2002; 57(3):207-214.
15. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggemoos-Hol-

- zmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(2):61-67.
16. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:991-1045.
 17. Wahn U and von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 567-74
 18. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-93.
 19. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-9.
 20. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-44
 21. Gdalevich M, Mimoumi D, David M, Mimoumi M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *J AM Acad Dermatol* 2001; 45: 520-27
 22. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections atopy and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19: 899-905
 23. Fageras BM, Jenmalm MC, Garofalo RP, Bjorksten B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118(2-4):319-320.
 24. Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ, Diaper ND, Holloway JW, Vance GH et al. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(5):858-866.
 25. Duchon K, Yu G, Bjorksten B. Polyunsaturated fatty acids in breast milk in relation to atopy in the mother and her child. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118(2-4):321-323.
 26. American Academy of Paediatrics. Committee on Nutrition Hypoallergenic infant formulas. *Paediatrics* 2000; 106: 346-349
 27. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD 000133
 28. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann i, Forster J, Bauer CP et al. Breast-feeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-209
 29. Fälth, Magnusson K, Kjellman N-IM. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy - a 5 year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 709-713
 30. Frank KL, Marian A, Visser M, Weinberg E, Potter PC. Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999; 10: 27-32
 31. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study (published erratum appears in *J. Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 677) *J. Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72- 89
 32. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life . *Allergy* 1990; 45: 587-596.
 33. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman N-IM. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
 34. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estman H, Faelling AE, Hansen LG et al. Comparison of a partially hydrolysed infant formula with two extensively hydrolysed formulas for allergy prevention: a prospective randomised study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 149-61
 35. von Berg A, Koletzko S, Grühl A et al. The effect of hydrolysed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomised double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 533-40
 36. Halken S, Host A, Nilsson L, Taudorf E. Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitisation. *Allergy* 1995; 50: 97-105
 37. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, Lessouef PM. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996; 348: 1060-1064
 38. Cook DG, Strachan DP. Summary of effect of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-66
 39. Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall L. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitisation in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 199; 194: 755-62
 40. Kuehr J, Frischer T, Meinert R et al. Sensitisation to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95: 655-62
 41. Apelberg JB, Yutaka A, Jaakkola JJK. Systematic review. Exposure to pets and risk of asthma and asthma like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 455-60
 42. Hide DW, Matthews S, Matthews L et al. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 842-46
 43. Hide DW, Matthews S, Tariq SM, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51: 89-93
 44. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitisation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 28-32
 45. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 188-93
 46. Apter AJ. Early exposure to allergen: is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree? *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):938-46
 47. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003 Jul;58(7):559-69.