

# Breastfeeding and infant atopic manifestations

## Citation for published version (APA):

Snijders, B. E. P. (2008). *Breastfeeding and infant atopic manifestations*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080222bs>

## Document status and date:

Published: 01/01/2008

## DOI:

[10.26481/dis.20080222bs](https://doi.org/10.26481/dis.20080222bs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

## SUMMARY

Allergic asthma, hay fever (and other airway allergies), eczema and food allergy are collectively known as ‘atopic diseases’. A largely unexplained increase in the prevalence of these diseases was noted during the past decades. Currently, atopy is present in about 40% of the westernised world’s population. Asthma and other atopic disorders are thought to be the result of complex interactions between genetic predisposition and multiple environmental influences. However, the marked increase in asthma prevalence over recent decades is unlikely to be due to genetic changes, highlighting the contribution of environmental factors. In the present thesis, we have investigated how environment, lifestyle and biological factors such as infant feeding may play a (protective) role in the development of allergic diseases.

All studies that are described in this thesis were carried out within the framework of the KOALA Birth Cohort Study. This ongoing prospective birth cohort study aims to identify factors that influence the clinical expression of atopic disease in early infancy. From October 2000, pregnant women (n=2834) were recruited during pregnancy and early childhood by repeated questionnaires.

A subgroup of participants complied to sampling of maternal blood (n=1355), breast milk (n=315) and faeces of the infant at 1 month post-partum (n=1176), capillary blood at age 1 year (n=956), venous blood at the age of 2 years (n=829), and buccal swabs for DNA isolation from child–parent trios (n=1637). Furthermore parents were asked to consent to a physical examination of their child on manifestation of atopic dermatitis at the age of two years (n=826).

Previous studies on the effects of breastfeeding on the development of allergy have yielded controversial results, some studies indicating an allergy-preventive effect, while others could not confirm this, or the protective effect has been limited to early childhood, long-term follow-up indicating increased atopic symptoms among the breastfed subjects. In this thesis we aimed to study the relationship between breastfeeding and infant atopic manifestations during the first two years of life.

In **chapter 2** we observed no association between breastfeeding and the development of eczema in the first year of life but only a tendency towards a lower risk of eczema from age 4 months and onwards. Surprisingly, breastfeeding was associated with a tendency for a higher risk of eczema before 4 months of age. In

**chapter 3** we have shown that longer duration of breastfeeding in the first year was associated with a decreased risk of eczema for infants of mothers without allergy or asthma in the second year of life. Considering recurrent wheeze in the first two years of life, it appeared that longer breastfeeding duration was associated with a decreased risk.

More recently, several studies have focussed on the perspective of the timing of introducing cow's milk or other food products rather than the duration of (exclusive) breastfeeding. A delayed introduction of cow's milk or other food products has been proposed for the prevention of atopic disease. However, scientific evidence to support this has been scarce. In **chapter 4** we have demonstrated that a delayed introduction of cow's milk products was associated with an increased risk of eczema and recurrent wheeze. Also, a delayed introduction of other food products was associated with an increased risk of eczema and this was confirmed by our findings with atopic dermatitis by UK-WP. In addition, a delayed introduction of other food products was associated with an increased risk of recurrent wheeze, atopic sensitization and in particular, inhalant allergen sensitization. Based on these findings, we suggested that early introduction of foods in combination with continuing breastfeeding helps in the induction of oral tolerance.

In chapter 5 and 6, the focus of this thesis shifted towards hypotheses that were more based on biological mechanisms i.e. the immunology of breast milk (**chapter 5**) and gene-environment interactions (**chapter 6**).

In **chapter 5**, we have focussed on a selection of immune factors in breast milk i.e. soluble CD14 (the soluble form of the CD14 receptor) which plays an important role in the recognition of gram negative bacteria in innate immunity, TGF- $\beta$ 1 and IL-10 both secreted by regulatory T cells and finally IL-12. First, we were interested whether the selected immune factors could be a reflection of the allergic status of the mother. Indeed higher levels of sCD14 were seen in mothers with a maternal allergic history and sensitization. No other of such associations were found. None of the immune factors (TGF- $\beta$ 1, sCD14 and IL-12) in breast milk were associated with infant's wheeze and atopic outcomes. In **chapter 6**, we have focussed on gene environment interaction. The CD14 gene is one of the many genes that is currently in the focus of asthma and allergy research. Different *CD14* polymorphisms have been associated with atopic phenotypes in infants. In addition, *CD14* genotypes of breastfeeding mothers have been associated with soluble CD14 (sCD14)

## SUMMARY

levels in breast milk. We studied the interaction between the *CD14* genotype and soluble CD14 present in breast milk. It appeared that breast milk sCD14 levels did not modify the effect of the *CD14* genotype on the development of atopic manifestations at age 2 years. However, we have shown a protective association for CC homozygosity (SNP CD14/-1619) on eczema until the age of 2 years.

In this thesis we have tried to address several **methodological explanations** for the inconsistent results which are outlined below.

### **Reverse causation:**

Bias as a result of reverse causation has been proposed as one of the explanations of the unsolved controversy. This means that the relationship between breastfeeding and infant atopic outcomes may be disturbed since it is known that mothers may alter their feeding behaviour to what is their perception to be the best for their infant. In **chapter 2**, we have explored whether our data have been prone to reverse causation by assessing the relationship between breastfeeding and eczema in the first year of life by a risk-period specific analyses, i.e. taking into account only those infants that develop symptoms after the occurrence of the exposure (breastfeeding). We have demonstrated that our conclusion was strengthened by risk-period specific analysis which made the influence of reverse causation unlikely i.e. the results were not very different compared to overall analysis. Furthermore, in **chapter 4** we aimed to evaluate any associations between the introduction of cow's milk products / other solid food products and infant atopic manifestations in the second year of life, taking into account reverse causation. Exclusion of infants with early symptoms of eczema and recurrent wheeze (in order to avoid reverse causation) did not essentially change our main results. We concluded that although breastfeeding remains beneficial for the infant's health, delaying the introduction of cow's milk or other food products may not be favourable in preventing the development of atopy.

### **Effect modification:**

Another explanation that has been proposed for the inconsistent findings on breastfeeding and atopy is effect modification. In **chapter 3** we investigated potential effect modification by maternal allergic status on the relation between breastfeeding duration and infant atopic manifestations in the first two years of life. The findings implicate that only the relationship between breastfeeding

and infant eczema in the first two years of life may be modified by maternal allergic status. Also, we found that longer breastfeeding duration lowers the risk on recurrent wheeze independent of maternal allergy or asthma status. This protective effect of breastfeeding on recurrent wheeze may be the result of protection against respiratory infections.

In **chapter 5** we investigated whether the controversies could be explained by different immunoprotection conferred by human milk between allergic and non-allergic mothers. In other words, we assessed whether the selected immune factors in breast milk are influenced by maternal atopic constitution and hence modify the effect on development of atopic manifestations in infants. Only higher levels of sCD14 were seen in mothers with a positive versus negative allergic history and in mothers who were sensitized versus non-sensitized.

In **chapter 6** we have focused on the question whether there may be effect modification (i.e. interaction) between genetic constitution and effect of immune factors in breast milk. This interaction may provide a link between maternal genetic constitution and the child's allergic risk explaining the stronger transfer of allergy through the maternal line. We found that CC homozygotes (SNP CD14/-1619) showed a lower risk of eczema versus TT homozygotes. Also, we found that breast milk sCD14 levels did not significantly modify the effect of the CD14 genotype on atopy development. Maternal CD14 SNPs were not significantly associated with sCD14 levels in breast milk. Hence, we did not find evidence of gene-environment interactions for any of the studied outcomes

In **chapter 7** the main findings of the studies presented in this thesis are discussed. Study design and validity of measurements of both determinants and outcomes were reviewed. We also addressed several methodological viewpoints (i.e. reverse causation and effect modification) in an attempt to shed light on the controversy concerning the role of breastfeeding with respect to atopic disease development. In general, breastfeeding has several important health benefits and should be encouraged. Its beneficial role in the prevention of atopic manifestations is an ongoing matter of debate. Finally, we have provided some suggestions for future research. We would strongly suggest that more evidence is needed to support our hypothesis that early introduction may lead to the induction of 'oral tolerance'. Therefore it would be highly desirable to set up a intervention study in which breastfeeding mothers will be randomly allocated into 'early' versus 'late' introduction of cow's milk and/or certain other food products.



## Samenvatting



## SAMENVATTING

Allergisch astma, hooikoorts (en andere luchtwegallergieën), atopisch eczeem en voedselallergie behoren samen tot de ‘atopische aandoeningen’, welke in de volksmond ook wel ‘allergische aandoeningen’ worden genoemd. In de afgelopen decennia vond er een sterke stijging plaats in het vóórkomen van deze aandoeningen. De oorzaken van deze stijging zijn (nog) onbekend. In de huidige westerse wereld lijdt op dit moment ongeveer 40% van de bevolking aan een allergische aandoening. Men denkt dat astma en andere allergische aandoeningen ontstaan als het gevolg van complexe interacties tussen genetische factoren en diverse omgevingsfactoren. Echter, de snelle stijging in het vóórkomen van allergische aandoeningen in de afgelopen decennia, kan onmogelijk het resultaat zijn van snelle veranderingen in het genetische profiel van mensen, wat duidt op een belangrijke rol voor omgevingsfactoren. In dit proefschrift hebben we gekeken op welke manier omgevingsfactoren, leefstijl en biologische factoren zoals de voeding van het kind, een rol kunnen spelen in een (mogelijk beschermend) effect op de ontwikkeling van allergische aandoeningen bij kinderen tot de leeftijd van 2 jaar.

De deelstudies die zijn beschreven in dit proefschrift maakten deel uit van de KOALA geboortecohort studie. KOALA is een afkorting voor Kind, Ouder en gezondheid, Aandacht voor Leefwijzen en Aanleg. De studie had als algemeen doel het bestuderen van factoren die een rol spelen bij de ontwikkeling van allergische aandoeningen bij kinderen. In Oktober van het jaar 2000 ging het KOALA onderzoek van start met de werving van zwangere vrouwen. Dit resulteerde in de deelname van 2834 pasgeborenen. De verzameling van gegevens vond plaats gedurende de zwangerschap en de eerste twee levensjaren van het kind middels het afnemen van herhaalde vragenlijsten. Aan een gedeelte van de groep deelnemers werd toestemming gevraagd om lichaamsmateriaal af te nemen. Het ging hierbij om bloed van de moeder (n=1355), moedermelk (n=315), een ontlastingmonster van het kind op de leeftijd van 1 maand (n=1176), bloed verkregen via een vingerprikje bij het kind op de leeftijd van 1 jaar (n=956), veneus bloed op de leeftijd van 2 jaar (n=829) en wangslijmvlies van zowel de ouders als het kind voor het isoleren van DNA (n=1637). Verder werd toestemming gevraagd om het kind op 2-jarige leeftijd thuis te onderzoeken (door getraind personeel) op de aanwezigheid van atopisch eczeem (n=826).

De allergische aandoeningen die in dit proefschrift staan beschreven zijn onder te verdelen in drie uitkomstmaten. Dit zijn ‘eczeem’ (een terugkerende jeukende

huiduitslag op bepaalde plekken), ‘piepen op de borst’ (een piepend geluid vanuit de luchtwegen geproduceerd tijdens de ademhaling) en ‘allergische sensitivatie’ (verhoogde niveaus in het bloed van Immunoglobuline E (IgE), dit zijn antistoffen die aangemaakt worden na het in contact komen van bepaalde stoffen (allergenen) in de voeding of in de lucht).

Eerdere studies die zijn gedaan naar de rol van borstvoeding op de ontwikkeling van allergische aandoeningen hebben geleid tot controversiële resultaten. Uit de resultaten van sommige studies bleek dat borstvoeding een beschermende rol zou spelen, terwijl dit niet in andere studies kon worden bevestigd, en soms werd zelfs een verhoogd risico gevonden. In dit proefschrift hebben we de relatie bestudeerd tussen het geven van borstvoeding en het ontwikkelen van allergische aandoeningen bij kinderen tot de leeftijd van 2 jaar.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we dat we geen associaties vonden tussen borstvoeding en de ontwikkeling van eczeem gedurende het eerste levensjaar. Wel vonden we een tendens naar een lager risico op eczeem vanaf de leeftijd van 4 maanden. Opvallend was dat borstvoeding juist gepaard ging met een hoger risico op eczeem tot de leeftijd van 4 maanden. In **hoofdstuk 3** hebben we beschreven dat een langere duur van borstvoeding gepaard ging met een lager risico op eczeem gedurende de eerste 2 levensjaren bij kinderen van moeders die zelf geen allergie of astma hadden. Ook vonden we dat het langer geven van borstvoeding gepaard ging met een lager risico op ‘piepen op de borst’.

Recentelijk hebben verschillende studies de relatie tussen borstvoeding en allergische aandoeningen benaderd vanuit een ander perspectief. In plaats van de duur van (exclusief) borstvoeding als uitgangspunt te nemen hebben deze studies juist gekeken naar het tijdstip dat het kind voor het eerst in aanraking kwam met koemelk- of andere voedingsproducten (bijvoorbeeld: kunstmatige flesvoeding of fruithapjes). De algemene gedachte hierbij is dat het introduceren van deze producten maar het beste zolang mogelijk uitgesteld moet worden ter voorkoming van allergische reacties bij het kind. Echter, wetenschappelijk bewijs voor deze theorie is zeer beperkt. In **hoofdstuk 4** laten we zien dat juist het uitstellen van het introduceren van koemelkproducten gepaard ging met een hoger risico op eczeem en ‘piepen op de borst’. Hetzelfde vonden we als we keken naar het uitstellen van andere voedingsproducten, en deze bevindingen werden bevestigd door onze resultaten voor atopisch eczeem. Tot slot zagen we dat het uitstellen van

het geven van andere voedingsmiddelen ook gepaard ging met een hoger risico op ‘piepen op de borst’ en ‘allergische sensitisatie’. Al deze bevindingen samen suggereren dat het op vroege leeftijd introduceren van voedselproducten in combinatie met het continueren van borstvoeding helpt bij het tot stand brengen van ‘orale tolerantie’ (dit mechanisme zorgt ervoor dat ons lichaam normaal gesproken geen allergische reactie vertoont als we voedingsmiddelen tot ons nemen).

In hoofdstuk 5 en 6, lag de nadruk meer op vraagstellingen op het gebied van biologische mechanismen zoals de rol van immuunfactoren in moedermelk bij de bescherming tegen allergie, en de verklaring van verschillen in de kans op allergie bij kinderen (**hoofdstuk 5**). In **hoofdstuk 6** lag de nadruk op interacties tussen genetische vatbaarheid en omgevingsfactoren.

In **hoofdstuk 5** hebben we gekeken naar een selectie van immuunfactoren in moedermelk, namelijk ‘oplosbaar CD14’ (de oplosbare vorm van een receptor van het aangeboren afweersysteem - genaamd CD14 receptor - welke een belangrijke rol speelt bij de herkenning van gram- negatieve bacteriën), en de volgende signaalstoffen: TGF-beta1, interleukine-10 en interleukine-12.

Op de eerste plaats wilden we weten of de aanwezigheid van bepaalde hoeveelheden immuunfactoren in de moedermelk een afspiegeling konden zijn van de allergische status van de moeder. Met andere woorden: hebben allergische moeders misschien meer of juist minder van deze immuunfactoren in hun moedermelk in vergelijking met niet-allergische moeders? Inderdaad vonden we dat allergische moeders meer oplosbaar CD14 hadden in hun moedermelk. Voor de andere immuunfactoren bleek dit niet het geval.

Ten tweede vroegen wij ons af of deze immuunfactoren in moedermelk, welke het kind dus via de borstvoeding binnenkrijgt, mogelijk van invloed waren op de ontwikkeling van allergische aandoeningen bij het kind. Dit bleek niet het geval. Daarmee konden wij eerdere buitenlandse resultaten niet bevestigen. Dit is mogelijk een verklaring voor de gevonden verschillen in het beschermende effect van borstvoeding afhankelijk van de allergiestatus van de moeder.

In **hoofdstuk 6** lag de nadruk op de interactie tussen genetische vatbaarheid en omgevingsfactoren. Het gen dat codeert voor de hierboven beschreven CD14 receptor (het *CD14* gen) is één van de vele genen die momenteel in de belangstelling staan als het gaat om allergie en astma. Bij dergelijke genetische variaties zijn we

vooral geïnteresseerd in varianten die in meer dan 1% van de bevolking voorkomen en deze varianten worden ‘polymorfismen’ genoemd. Er zijn verschillende polymorfismen beschreven van het *CD14* gen (*CD14* polymorfismen) welke gerelateerd zijn aan het tot uiting komen van allergische aandoeningen bij kinderen. Bovendien zijn in een eerdere studie *CD14* genotypes (d.w.z. de erfelijke informatie over de tot uiting komen van de *CD14* receptor) van moeders die borstvoeding gaven gerelateerd aan de hoeveelheid oplosbaar *CD14* in hun moedermelk.

In dit proefschrift bestudeerden wij de interactie tussen het *CD14* genotype en het gehalte van de oplosbare vorm van de *CD14* receptor in de moedermelk (als omgevingsfactor voor het kind). We vonden dat de interactie tussen enerzijds de verschillende niveaus van de oplosbare receptor *CD14* in moedermelk en anderzijds het *CD14* genotype, geen invloed had op de ontwikkeling van allergische aandoeningen op de leeftijd van 2 jaar. Echter, we zagen wel dat een van de *CD14* polymorfismen (genaamd *CD14*/-1619) geassocieerd was met het krijgen van eczeem gedurende de eerste 2 levensjaren.

De al eerder beschreven inconsistente resultaten over de relatie tussen borstvoeding en de ontwikkeling van allergische aandoeningen hebben we in dit proefschrift getracht te benaderen vanuit twee hieronder beschreven methodologische invalshoeken.

### **Reverse causation (omgekeerde causaliteit)**

Reverse causation is een vorm van bias (vertekening van de resultaten) en wordt gezien als één van de verklaringen voor de inconsistente bevindingen van de al dan niet beschermende effecten van borstvoeding in de literatuur. Concreet houdt deze vorm van bias in dat de relatie tussen borstvoeding en allergische aandoeningen bij kinderen verstoord wordt door het feit dat moeders hun gedrag (ten aanzien van de voeding voor hun kind) veranderen door wat in hun perceptie het beste is voor het kind. Bijvoorbeeld de moeder zou kunnen besluiten om langer door te gaan met het geven van borstvoeding indien zij merkt dat haar kind last heeft van eczeem en zij gelooft dat het wellicht beter is voor het kind om het geven van flesvoeding zo lang mogelijk uit te stellen. In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of de door ons gebruikte gegevens ook aan deze vorm van bias onderhevig waren. We hebben dit onderzocht door middel van zogenaamde ‘risico-periode specifieke analyses’. In deze analyse werden alléén kinderen meegenomen waarvan we zeker weten dat zij op het moment dat ze borstvoeding kregen, (nog)

geen symptomen van eczeem hadden. Middels deze analyse konden wij laten zien dat de conclusies die we trekken in hoofdstuk 2 niet onderhevig zijn aan ‘reverse causation’. In **hoofdstuk 4** hebben we zoals boven beschreven gekeken of er associaties waren tussen de introductie van koemelkproducten en/of andere voedingsmiddelen en de ontwikkeling van allergische reacties in de eerste twee levensjaren van het kind. Ook bij het bestuderen van deze relatie hebben we getracht rekening te houden met ‘reverse causation’. Het uitsluiten van kinderen met vroege symptomen van eczeem en een ‘piepende ademhaling’ (om vertekening als gevolg van ‘reverse causation’ te voorkomen) heeft onze resultaten niet wezenlijk veranderd.

### **Effect modificatie**

Een andere verklaring die wordt gegeven om de inconsistente bevindingen met betrekking tot de relatie tussen borstvoeding en allergische aandoeningen te verklaren is ‘effect modificatie’ (dit is het verschijnsel dat de sterkte van een verband wordt beïnvloed (gemodificeerd) door een andere factor (welke effect-modificator wordt genoemd). In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken of de allergische status van de moeder (als effect-modificator) de relatie tussen de duur van borstvoeding en de ontwikkeling van allergische aandoeningen gedurende de eerste 2 levensjaren heeft beïnvloed. Onze resultaten impliceerden dat alléén de relatie tussen borstvoeding en de ontwikkeling van eczeem beïnvloed werd door de allergische status van de moeder. De overige relaties hingen niet af van de allergische status van de moeder. Verder vonden we dat een langere duur van borstvoeding gepaard ging met een lager risico op ‘piepen op de borst’, onafhankelijk van de allergische status van de moeder. Dit beschermende effect van borstvoeding op ‘piepen op de borst’ zou het gevolg kunnen zijn van bescherming tegen luchtweginfecties en deze hangt dus niet af van allergie van de moeder.

In **hoofdstuk 5** hebben we bekeken of de inconsistenties verklaard konden worden door een verschil in bescherming door immuunfactoren in moedermelk tussen allergische en niet-allergische moeders. Met andere woorden, we hebben bepaald of de door ons geselecteerde immuunfactoren in moedermelk beïnvloed zijn door de allergische status van de moeder en daarmee de relatie met de ontwikkeling van allergische aandoeningen modificeert. We vonden hogere niveaus van oplosbaar CD14 in allergische moeders ten opzichte van niet allergische moeders.

In **hoofdstuk 6** lag de nadruk op de vraag of er sprake kon zijn van effect modificatie (hier gen-omgevings interactie) door genetische variatie (*CD14* polymorfis-

men) en de omgeving (immuun factoren) in moedermelk. Deze (gen-omgevings) interactie tussen genetica en ‘omgeving’ zou een link kunnen vormen tussen de genetische invloed van de moeder en het risico op allergische aandoeningen bij het kind, daarmee een verklaring vormend voor het feit dat allergie vaker via de moeder wordt overgedragen dan via de vader. Het *CD14* genotype van de moeder had geen invloed op de hoeveelheid oplosbaar *CD14* in moedermelk. We concludeerden dat de interactie tussen enerzijds de verschillende niveaus van de oplosbare receptor *CD14* in moedermelk en anderzijds het *CD14* genotype, geen invloed had op de ontwikkeling van allergische aandoeningen op de leeftijd van 2 jaar. In andere woorden, wij vonden geen bewijs voor gen-omgevings interacties voor de door ons bestudeerde uitkomsten van allergische aandoeningen.

In **hoofdstuk 7** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift gepresenteerd en bediscussieerd. De studieopzet en de validiteit zijn daarbij in beschouwing genomen. Verder is in **hoofdstuk 7** aandacht besteed aan de verschillende methodologische invalshoeken (‘reverse causation’ en ‘effect modificatie’) in een poging de controversiële bevindingen tussen het geven van borstvoeding en de ontwikkeling van allergische aandoeningen te verklaren.

Wij concludeerden dat borstvoeding de voorkeursvoeding blijft in verband met de algemene voordelige effecten op de gezondheid van het kind (o.a. minder infecties) maar het uitstellen van de introductie van koemelkproducten of andere voedingsmiddelen ter preventie van allergische aandoeningen minder bevorderlijk lijkt. De rol van borstvoeding ter preventie van allergische aandoeningen blijft onder voortdurende discussie. Tot slot doen we aanbevelingen voor toekomstig onderzoek. Wij stellen dat er meer bewijs nodig is voor onze hypothese dat ‘vroeg introductie’ van koemelk of andere voedingsmiddelen mogelijk leidt tot de inductie van ‘orale tolerantie’ en daarmee vermoedelijk een bescherming tegen het ontstaan van voedselallergie. We doen daarom een aanbeveling om een interventie studie op te zetten waarin moeders die borstvoeding geven willekeurig worden verdeeld in een groep met ‘vroeg introductie’ versus een groep met ‘late introductie’ van koemelk en andere voedingsproducten om vervolgens te kijken naar het verschil in risico op allergische aandoeningen bij het kind tussen beide groepen.