

A csecsemőkori allergia-megelőzés korszerű irányelvei és lehetőségei

Up-to-date guidelines and possibilities of allergy prevention in Infancy

Szerzők: Réthy Lajos Attila ✉

Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet

Beküldve: 2017.01.31.

doi: 10.24365/ef.v58i1.134

Kulcsszavak: allergiahajlam, csecsemőkor, primer prevenció, nemzetközi ajánlások

Keywords: allergy-susceptibility, infant-age, primary-prevention, international recommendations

Az allergiás betegségek előfordulási gyakorisága átlagosan 20-30 % körülivé vált a „nyugatias” életmód, a jobb higiénés körülmények terjedésével. Jelen áttekintés a prevencióban szerepet játszó, nemzetközileg elfogadott irányelveket, valamint a megelőzés egyéb potenciális lehetőségeit foglalja össze.

KORAI PRIMER ALLERGIA-PREVENCIÓ

A primer allergia-prevenció elveivel kapcsolatban az elmúlt évtizedekben több nemzetközi ajánlás is született, főként európai és amerikai szakmai szervezetektől.

2008-ban az *American Academy of Pediatrics (AAP)*, az *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* és az *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* egyidőben publikálta újabb, evidencia-alapú állásfoglalását az allergiás állapotok korai megelőzésével kapcsolatos diétás irányelvekről.^{1,2,3} Ezeket az irányelveket lényegében megerősítették a friss, 2013-2014-es nemzetközi ajánlások is: *American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI)* és EAACI.^{4,5}

A primer allergia megelőzéssel foglalkozó nemzetközi állásfoglalások a következő témaköröket érintik:

1. Allergénkerülő anyai diéta kérdése a várandósság és a szoptatás alatt
2. A kizárólagos szoptatás allergia-megelőzés szempontjából javasolt időtartama
3. A hozzátáplálás időzítése, módja
4. Megelőző tápszerek kérdésköre

AZ ÚJ AJÁNLÁSOK RÉSZLETEI

1. Allergénkerülő anyai diéta kérdése a várandósság és a szoptatás alatt

A *Cochrane* adatbázis meta-analízisei, valamint számos további megjelent klinikai tanulmány szerint a várandósság, illetve a szoptatás alatti (anyai) allergén-kerülő diéta nem mutat igazolható allergia-megelőző hatást az utódokban.^{1,2,3,4,5} Ráadásul az allergén hatásának tartott élelmiszerek (pl. tojás, tej, szója, földimogyoró, egyéb olajos magvak, halak-rákok stb.) kerülése a kiegyensúlyozott

tápanyag-ellátást is veszélyezteti mind az anyában, mind a magzatban illetve a csecsemőben. Például a tengeri halak húzában található hosszú szénláncú telítetlen zsírsavak (*LC-PUFA = long-chain-polyunsaturated fatty acid*), alapvető szerepet játszanak az idegrendszer fejlődésében.⁶

2. A szoptatás szerepe az atopiás - allergiás állapotok prevenciójában

Kizárólagos szoptatással a csecsemő/kisdedkori *atopiás dermatitisz* (allergiás ekcéma) és táplálékallergiák kialakulási kockázata bizonyíthatóan csökkenthető, amihez legalább 4 hónap kizárólagos/teljes szoptatás szükséges. Ugyanakkor természetesen minden gyermeknél célszerű törekedni az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által ajánlott 6 hónap körüli kizárólagos szoptatásra.^{1,2,3,4,5,7}

3. A hozzátáplálás időzítése, módja

A régebbi állásfoglalások egyöntetűen a késleltetett bevezetést javasolták a potenciálisan szenzibilizáló allergénekkal kapcsolatban (pl. a tehéntej, tojás, hal, szója, földimogyoró/magvak stb.). Ezzel szemben a 2008 óta megjelent nemzetközi állásfoglalások a rendelkezésre álló meta-analízisek kiértékelése alapján nem találtak olyan evidenciákat, meggyőző bizonyítékokat, amelyek a késleltetett bevezetés jogosultságát támasztanák alá. Ellenkezőleg, a késleltetett bevezetés fokozhatja a táplálékallergiák/atopiás állapotok kialakulásának kockázatát, főként az immunológiai tolerancia kialakulásának elmaradása miatt. Citrusfélék és olyan zöldségek bevezetését, amelyek fogyasztása néha a csecsemőkben átmeneti, periorális „rash” (száj körüli bőrkiütés) kialakulását eredményezik egyéb kísérő tünet nélkül, szintén nem indokolt késleltetni, mert komolyabb veszélyt ez önmagában nem jelent. A periorális rash egy ártalmatlan bőrijelenség, amit nem tartanak allergiának, inkább a bőrön keresztül is kiválasztódó illóolajok irritatív hatásával magyarázzák.⁴ A fokozottan allergizálónak tartott földimogyoró bevezetésével kapcsolatban azonban 2015-ig az ajánlások nem foglaltak állást egyértelműen.

3.1. Földimogyoró bevezetés, LEAP study („Learning Early About Peanut Allergy”-tanulmány)

A földimogyoróval kapcsolatban alapjaiban változtatja meg a bevezetési ajánlásokat, a hat éve elkezdett, prospektív, randomizált LEAP vizsgálat Nagy Britanniából.⁸ A kutatás előzményét az a megfigyelés adta, hogy Izraelben, ahol az anyák már gyakran 4 hónapos kortól alkalmazták hozzátáplálásra kis mennyiségben földimogyorókrém, jóval ritkább a földimogyoró-allergia előfordulása.⁸

A LEAP vizsgálat kezdetén random módon 2 csoportba osztottak 640 olyan csecsemőt (életkori megoszlás beválasztáskor: minimum 4 hónapos, de 11 hónaposnál fiatalabb), akik földimogyoró-allergia kialakulása szempontjából magasabb kockázatúak voltak (súlyos ekcéma és/vagy előzetesen kialakult tojás allergia miatt).

Az 5 éves nyomon követés során a két csoport egyikénél korán (4-11 hónapos kor között) bevezették a földimogyorót és azt 60 hónapig adták, a másik csoport 60 hónapig nem kapott földimogyorót.

Földimogyoró-allergia prevalencia a földimogyoró kerülő csoportban 60 hónap múlva 17,2% volt, ugyanez abban a csoportban ahol a földimogyorót 4-11 hónapos kor között bevezették, 3,2% volt.

A földimogyoró-allergia kialakulása akkor is hatékonyabban visszafordítható volt a földimogyorót korai időponttól fogyasztók csoportjában, ha már megjelentek az allergia kialakulást megelőző laboratóriumi eltérések (szenzibilizáció). Tehát a földimogyoró korai bevezetése nemcsak a fokozott kockázatnak kitett csecsemőkben volt hatékony, hanem azoknál is, akik már mutatták az allergia kialakulást megelőző laborjeleket (szenzibilizáció).

Mivel a LEAP tanulmány szerint a földimogyoró korai bevezetése drámaian csökkentette a földimogyoró-allergia kialakulásának kockázatát (mintegy 70-80%-kal!), ezért egyöntetű a szakmai vélemény: változtatni kell az ajánlásokon a földimogyoró vonatkozásában is. Fontos gyakorlati szempont még, hogy a földimogyoró bevezetése csecsemőknél csakis krém formában jöhet szóba, mivel 3 éves kor alatt a gyermekek a darabos formát légszöbe szippanthatják, ami fulladást eredményezhet!

3.2 Glutén

Hasonlóan más allergizálónak tartott fehérjéhez, a búzafehérjével kapcsolatban is az egy éves kor előtti bevezetés ajánlására jutottak a nemzetközi szervezetek állásfoglalásukban. A gluténtartalmú táplálékok bevezetésének időzítése a *coeliakia* (lisztérzékenység), illetve az I. típusú cukorbetegség (T1DM) megelőzése miatt is lényeges kérdés.

Főként az 1985-1995 között zajlott svédországi coeliakia-járvány tapasztalataiból kiindulva javasolták 2008 óta az ajánlások a glutén kis, „immunterápiás” adagban történő bevezetését coeliakia-megelőzés céljából a szoptatás mellett, a 4. és a 6. hónap között.^{1,2,3,4,5} Az immunterápiás adag célja nem a kalorizálás, hanem az idegen fehérje (glutén) megismertetése az immunrendszerrel („hozzászoktatás”). A nemzetközileg elfogadott irányelveknek megfelelően született meg a 2009-ben a magyarországi szakmai ajánlás is ebben a kérdésben.^{1,2,3,9}

A coeliakia-megelőzéssel kapcsolatos állásfoglalások érvényességét egyelőre nem befolyásolja, hogy a 2013-ig publikált meta-analízisek, nagy esetszámú prospektív kohorsz-vizsgálatok megerősítő eredményeivel szemben, a 2014-ben publikált *Prevent-CD* multicentrikus vizsgálat (melynek során csecsemők random kaptak glutént, illetve placebót) nem igazolta a 6. hónapban adott glutén preventív hatását coeliakia vonatkozásában.^{10,11,12,13,14}

A Prevent CD study szerzői is óvatosságra intenek eredményeik interpretálása kapcsán. Újabb következtetések levonásához további vizsgálatok szükségesek, mind a coeliakia, mind az I. típusú cukorbetegség, mind a búzaallergia vonatkozásában. Ráadásul a legújabb molekuláris (komponens alapú) allergiavizsgálatok megerősítették, hogy búzaallergia egyik, életveszélyt is magában hordozó altípusa, az omega-5 gliadin allergia áll a háttérben a búzafermentációt követő, fizikai terhelésre jelentkező *anafilaxiának* (életveszélyes azonnali allergiás reakció).¹⁵ Ennek a megelőzéséhez is szükséges a glutén kellő időben történő bevezetése 1 éves kor előtt, ahogyan azt az EAACI ide vonatkozó ajánlása tartalmazza.¹⁶ 1 éves kor előtti (de legkorábban 4 hónapos korban megkezdett) glutén bevezetést javasol a legutóbbi, coeliakia megelőzésével foglalkozó ESPGHAN ajánlás is.¹⁷

4. A megelőzésben alkalmazott speciális tápszerek kérdésköre.

A megelőzésben javasolt tápszerek főként magas allergiakockázatú csecsemőknek ajánlhatóak.

A témakör tárgyalása előtt tekintsük át, mi hajlamosíthat magas allergiakockázatra csecsemőkorban.

4.1. Fokozott allergiakockázat, hajlamosító tényezők

Az allergiák kialakulásuk szerint komplex betegségek, amelyek manifesztálódása genetikai és környezeti hatások függvénye. Utóbbiak befolyásolhatók, így szerepük a primer prevencióban hangsúlyos.¹⁸

Korai hajlamosító tényező lehet, pl. a korai antigén-inger hiánya, amilyen a császármetszés, az anyatejes táplálás elmaradása, a széles spektrumú antibiotikum előkezelés (főként a korai probiotikus antigén-inger hiánya révén), illetve a táplálék-allergének késleltetett bevezetése.

Császármetszéssel született csecsemőkben alacsonyabb a bélflóra diverzitása, a kora csecsemőkorra jellemző bifidus flóra nem is alakul ki megfelelően.¹⁹ Mindezek következményei lehetnek az ilyenkor gyakrabban társuló allergiás tünetek. Megnő a csecsemő-kisdedkori atopiás bőrtünetek és táplálékallergiák kockázata, utóbbiak elhúzódóbbak is lehetnek.²⁰ Más vizsgálatok az asztma- és *allergiás rhinitis* (szénanátha) kialakulási kockázatának fokozódását is igazolták.²¹ A fokozott általános allergiakockázat növekedése mellett az *obesitás* (elhízás), az I. típusú cukorbetegség illetve a coeliakia kialakulási kockázata is fokozódik több mint 20%-kal, a császármetszéssel születetteknél.^{22,23,24}

4.2. A megelőzésben alkalmazott tápszerek kérdésköre

A tehéntej-alapú tápszerek allergizáló hatását a gyártók a tápszerek fehérje-tartalmának különböző fokú *hidrolizálásával*, azaz kisebb, kevésbé allergizáló molekulákra történő hasítással próbálták csökkenteni illetve kiküszöbölni.

A régebbi állásfoglalások sokáig nem adtak egyértelmű választ azzal kapcsolatban, hogy az igen nagy mértékben (*extenziven*) hidrolizált tápszerek alkal-

masabbak-e az allergia megelőzésére, mint a részlegesen hidrolizált tápszerek.

A von Berg és mtsai által 2003-ban majd 2007-óta folyamatosan publikált németországi randomizált, kettős vak követéses „GINI” Study valamint egy 2006-os Cochrane analízis kapcsán a későbbi, azaz 2008 utáni nemzetközi állásfoglalások arra a megállapításra jutottak, hogy a hidrolízissel csökkentett tehéntej fehérje-allergéntartalom mindkét esetben alkalmas lehet a csecsemő-kisgyermekkorai allergiás ekcéma/atopiás dermatitis megelőzésére.^{25,26,27,28} A 2010-es meta-analízisek evidencia szinten igazolták a parciálisan hidrolizált savó alapú tápszer preventív hatását.^{29,30} Utóbbit elfogadta a 2013-as AAAAI állásfoglalás és az EAACI 2014 es ajánlás is.^{16,31}

Szakemberek felhívják a figyelmet hogy a preventív céllal készülő, különböző fokban hidrolizált tápszerek preventív hatása eltérő, mivel a preventív hatás nem a hidrolizáltsági foktól függ, hanem a hidrolizálással nyert új molekulák eltérő immunológiai hatásától. Ezért a különböző hidrolizátumok hatását nem szabad együtt vizsgálni metaanalízisekben, mindegyik hatását külön-külön is meg kell nézni.³²

Mind az új európai, mind az új amerikai állásfoglalások elvetették a szója alapú tápszerek alkalmazását az allergia megelőzésében, tekintettel a tehéntej fehérjéi és a szójafehérjék közötti keresztallergia lehetőségére. Az aminosav alapú tápszerek allergia-megelőző hatásáról jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő számú vizsgálat, ezért ebben a témában egyik nemzetközi szervezet sem foglalt érdemben állást.

CIVILIZÁCIÓS BETEGSÉGEK PRIMER PREVENCIÓJA, AZ ELSŐ 1000 NAP KIEMELT JELENTŐSÉGE

Az allergiás megbetegedések mellett, az egyéb „nem fertőző” (másképpen civilizációs) betegségek is egyre korábbi életkorokban kezdődnek. Például gyermekeink 20-25%-a lesz túlsúlyos és/vagy allergiás a felnőttkor küszöbére. E civilizációs betegségek a felnőttkori morbiditási, mortalitási mutatóiban már kiemelkedő szereppel bírnak. Az allergiás betegségek emellett gyakoribbak elhízottak körében, és ez fordítva is igaz. Mindezek megelőzésében

a várandósságtól a kisdedkorig terjedő első 1000 nap döntő jelentőségű, részben az életmód miatt. A legfontosabb tényezők: az anyai táplálkozás, a dohányzás, a születés módja, az anyatejes táplálás időtartama, a hozzátáplálás módja, a korai antibiotikus kezelések. Mindezek a környezeti hatások - részben epigenetikai úton - évtizedekre „beprogramozzák” a civilizációs ártalmak megjelenésének mértékét, idejét.¹⁸ Allergiák (és egyéb civilizációs betegségek, pl. obesitas, diabétesz, kardiovaszkuláris betegségek) kialakulása szempontjából fokozott kockázatot jelenthet tehát:

1. Családi genetikai hajlam öröklődése (szülő és /vagy testvér ismert betegsége)
2. Császármetszéssel születés
3. Koraszülés
4. A bélflórát kipurító antibiotikus előkezelés csecsemőkorban
5. Legalább 4 hónapos kizárólagos szoptatás (anyatej) elmaradása
6. Táplálkozási allergének késleltetett bevezetése (glutén, mogyoró, tej, tojás allergének késői bevezetése a táplálékallergiák kockázatát fokozza)
7. Dohányzás

„SZAKMAI ÖSSZEFOGÁS A GYERMEKEK EGÉSZSÉGÉÉRT” KEZDEMÉNYEZÉS

2015-ben öt alapító szakmai szervezet létrehozta a „Szakmai összefogás a gyermekek egészségéért” kezdeményezést. Az alapító szervezetek: Magyar Gyermekorvosok Társasága, Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaság, Házi Gyermekorvosok Egyesülete, Magyar Védőnők Egyesülete, Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet (NEFI) Gyermekegészségügyi Igazgatósága. A kezdeményezés oka, szakmai háttér biztosítása a korai preventív elvek országos bevezetése céljából, a szakmai szervezetek, a laikusok, a családok, az oktatók és a döntéshozók szakmai támogatása.³³

Konklúzió: korai antigén-ingerek megfelelő biztosításával a civilizációs betegségek kialakulási kockázata jelentősen csökkenthető. Lényeges a fokozott kockázati csoportok azonosítása, illetve a kockázattal növelő környezeti tényezők kiküszöbölése/minima-

lizálása, valamint egyéb védő/provokáló faktorok szerepének tisztázása. Mivel a környezeti tényezők könnyen befolyásolhatók, fontos a fenti ismeretek átadása, és az ezeknek megfelelő életmódbeli ajánlások átvétele. Az ajánlások - várandósságtól, a születés utáni időszakig (az „első 1000 nap” során) tör-

tendő - alkalmazása alapvető segítséget nyújthat az allergiakockázat, illetve tágabb értelemben a civilizációs betegségek primer kockázat-csökkentésében hosszabb távon is mind egyéni, mind népegészségügyi szempontból.

¹ Sicherer SH, Burks AW. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: Understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):29-33. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.019.

² Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183-191. doi:10.1542/peds.2007-3022.

³ Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99-110. doi:10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd.

⁴ Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):29-36. doi:10.1016/j.jaip.2012.09.003.

⁵ de Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy.* 2014;69(5):581-589. doi:10.1111/all.12334.

⁶ Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD000133. doi:10.1002/14651858.CD000133.pub3.

⁷ Muraro A, Dreborg S, Halken S, 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 Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(4):291-307. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00127.x.

⁸ Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372(9):803-813. doi:10.1056/NEJMoa1414850.

⁹ Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Protokollja Az Egészséges Csecsemő Táplálásáról. Hivatalos Értesítő.

¹⁰ Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):607-618. doi:10.1111/apt.12023.

¹¹ Henriksson C, Boström A-M, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med.* 2013;18(3):98-103. doi:10.1136/eb-2012-100607.

¹² Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics.* 2013;131(3):e687-e694. doi:10.1542/peds.2012-1015.

¹³ Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1202-e1209. doi:10.1542/peds.2013-1752.

¹⁴ Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-1315. doi:10.1056/NEJMoa1404172.

¹⁵ Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:1-250. doi:10.1111/pai.12563.

¹⁶ Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590-601. doi:10.1111/all.12398.

¹⁷ Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):507-513. doi:10.1097/MPG.0000000000001105.

¹⁸ Réthy Lajos Attila. Civilizációs betegségek megelőzési lehetőségei csecsemőkorban. (Böszörményi Nagy Klára, ed.). Budapest: SpringMed Kiadó; 2011.

¹⁹ Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010;86 Suppl 1:13-15. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004.

²⁰ Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):420-426. doi:10.1067/mai.2003.1610.

- ²¹ Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2008;38(4):634-642. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x.
- ²² Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. March 2015. doi:10.1111/obr.12267.
- ²³ Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-735. doi:10.1007/s00125-008-0941-z.
- ²⁴ Decker E, Engelmann G, Findeisen A, et al. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1433-e1440. doi:10.1542/peds.2009-2260.
- ²⁵ von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):718-725. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.017.
- ²⁶ von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. 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(6):1565-1573. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.006.
- ²⁷ von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study. *Allergy*. 2016;71(2):210-219. doi:10.1111/all.12790.
- ²⁸ Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003664. doi:10.1002/14651858.CD003664.pub3.
- ²⁹ Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(2):423-437. doi:10.1185/03007990903510317.
- ³⁰ Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(4):422-430. doi:10.1097/MPG.0b013e3181cea52b.
- ³¹ Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29-36. doi:10.1016/j.jaip.2012.09.003.
- ³² H. Szajewska: Hydrolyzed formulas for allergy prevention. Why meta-analyses may reach different conclusions? World Congress paediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Montreal 2016 <http://www.wcpghan2016>.
- ³³ <http://www.hgye.hu/hirek/szakmai-osszefogas-a-gyermekek-egeszsegeert/> (Elérve: 2017.03.01.)