

Alimenti solidi, evidenze liquide? Non direi

ALESSANDRO FIOCCHI

Dipartimento Materno-Infantile, AO Fatebenefratelli, UO di Pediatria, Ospedale Macedonio Melloni, Milano

Dati della letteratura e atteggiamento personale di prudenza, nei riguardi della possibile nocività della introduzione precoce di alimenti solidi, o comunque inconsueti, nella dieta del lattante. La posizione dell'Autore e dell'American College of Allergy, Asthma and Immunology, in una controversia sofisticata e di alto livello.

La mia percezione è che il modo di svezzare i bambini tipicamente italiano (e, forse, spagnolo) rappresenti un servizio alla crescita che molti bambini nel mondo meritano, ma a cui non hanno accesso. Si tratta di un modello nel quale la mamma e il papà chiedono al pediatra: “dottore, che cosa gli devo dare adesso?” E in cui il pediatra, tenendosi per sé i suoi dubbi, risponde con sicurezza: “adesso questo, tra un mese quest’altro, ...e poi da ultimo quest’altro”. Un modello del quale fa parte integrante e probabilmente prevalente la valutazione del rischio allergico. Infatti oggi gli altri fattori – malnutrizione, iponutrizione di microelementi, carenze di vitamine – non hanno più cittadinanza nei Paesi sviluppati. Quindi non risponderò avallando lo spontaneismo delle nonne con un *laissez-faire, laissez-passer*. Né agirò “privilegiando gli apporti nutrizionali dei singoli alimenti piuttosto che la loro capacità allergizzante”, ma viceversa. Se è vero che il 35% degli adolescenti sono oggi allergici¹, anche la minima ombra di sospetto che nostre azioni sulla dieta possano avere un effetto preventivo deve essere presa molto, molto sul serio².

Per questo, pur sapendo di mettere il dito in un argomento delicato, ho proposto e sviluppato con i colleghi dell'*Adverse Reactions to Foods Com-*

THE INTRODUCTION OF SOLIDS IN INFANTS DIET: NOT ONLY “LIQUID” EVIDENCE (*Medico e Bambino* 2008;27:27-31)

Key words

Food allergy, Weaning, Timing, Prevention

Summary

According to the hypothesis that a delay of introduction of solids in the infant diet could prevent the development of food allergy in children the author underlines the need to identify the weaning especially for children with assessed risk of allergy. For all infants, solids have to be introduced from the sixth month with care mainly for more allergenic food (such as eggs, peanuts, tree nuts, fish and seafood) that should be introduced gradually in order to allow for the development of tolerance.

mitte dell'American College of Allergy Asthma and Immunology (ACAAI) il documento sulla introduzione dei cibi solidi, che non è una linea guida e non contiene raccomandazioni, ma è una *review* critica della letteratura dalla quale non abbiamo potuto fare discendere delle raccomandazioni operative, qual era il nostro obiettivo dichiarato, ma solo delle raccomandazioni ispirate al principio di cautela³. Quando l'ho fatto, alcuni dei membri dello stesso comitato mi hanno guardato con stupore, dicendomi: “Ma da noi nessuna mamma chiede al pediatra quale alimento dare. Bastano le riviste femminili e qualche volta i consigli della nonna”. E così è anche in molti Paesi d'Europa, che ci stanno invadendo con i loro cibi pronti a base di pesti complicatissimi (oggi le no-

stre mamme trovano, indicati a partire dal 4° mese, gli omogeneizzati mirtillo/albicocca/mela, le merende con grano e altri cereali, eccetera). La loro giustificazione mi sembra più merceologica (occupare con vasto schieramento di offerta i banchi dei supermercati) che pediatrica.

COSA SAPIAMO DI CERTO

Sappiamo per riscontri diretti che l'allergia in generale è in aumento. Anche se la sua frequenza è stimata tramite *informal polls* per allergeni singoli o tramite studi su questionari⁴, l'informazione ci viene dall'aumento dei ricoveri per anafilassi⁵. Sappiamo poi che la frequenza dell'allergia alimentare è massima nel primo anno e

va poi riducendosi con la crescita del bambino. Lo studio MAS (*Multicenter Atopy Study*), condotto in Germania su 1314 bambini seguiti dalla nascita, ben documenta questa realtà^{6,7} ma tutti gli studi di coorte la confermano⁸⁻¹⁰. Sappiamo che, se nell'infanzia si introduce un nuovo alimento allergizzante, si aumenta l'allergia per l'alimento specifico. Ad esempio, nel mondo occidentale è stata rilevata la comparsa di allergia al kiwi dopo la sua introduzione nella dieta dei bambini¹¹. In Israele, il sesamo è diventato un importante allergene a causa del suo abbondante consumo nel corso del 1° anno di vita. In questo Paese il sesamo si trova al terzo posto tra i più comuni alimenti allergizzanti per il bambino, dopo l'uovo e il latte vaccino (LV); esso è, inoltre, il secondo alimento in causa nelle reazioni anafilattiche, dopo il LV¹². Sulla base di questi dati, gli Autori di questi lavori hanno concluso che l'allergia alimentare è legata al consumo diffuso di specifici alimenti nell'alimentazione dei bambini e alla conseguente esposizione massiccia all'allergene.

POSSIAMO MODIFICARE QUESTA STORIA?

I tentativi di modificare la storia naturale dell'allergia alimentare possono essere posti su due fronti: da un lato, la prevenzione del suo sviluppo nell'infanzia; dall'altro, il trattamento quando un bambino è allergico ad alimenti. In entrambi i casi, le armi a disposizione sono l'evitamento dell'allergene o il carico di grandi quantità. Nella prima strategia, si tende ad evitare o a ridurre la sensibilizzazione mediante la riduzione delle cellule produttrici le IgE specifiche per quell'alimento; nella seconda, l'idea è quella di determinare una apoptosi delle cellule specifiche. Giustificano questa idea gli studi animali secondo cui l'esposizione massiccia comporta tolleranza per delezione clonale mentre la scarsa esposizione determina anergia specifica per mancata stimolazione delle *antigen-presenting cells*, e conseguente orientamento tollerogeno delle T-cells¹³. Nel mezzo,

un ampio range di dosaggi pone il bambino a rischio di sviluppare allergia. Sulla base di tali considerazioni è teoricamente possibile attuare una dieta immunomodulante che tenga in considerazione variabili quali l'età del bambino, la cronologia dell'introduzione degli alimenti e il loro potenziale allergenico (struttura antigenica e composizione delle proteine contenute nei cibi).

NEL BAMBINO A RISCHIO ALLERGICO SE DIAMO PRESTO GLI ALIMENTI SOLIDI, CHE COSA SUCCEDDE?

A che età si svezza? Nel mondo a 6 mesi. Lo hanno stabilito gli organismi responsabili dei Programmi di educazione sanitaria dell'OMS¹⁴, l'*American Academy of Paediatrics* (AAP)¹⁵ e l'Unicef¹⁶. In questo contesto, abbiamo alcune evidenze che la precoce introduzione di cibi solidi, anche in corso di allattamento al seno (AS) esclusivo, può favorire la comparsa di reazioni allergiche^{17,18}. Uno studio prospettico di coorte, condotto in Nuova Zelanda su 1265 bambini, ha evidenziato una correlazione lineare tra il numero di alimenti solidi introdotti entro il 4° mese di vita (indipendentemente dal potere allergizzante dell'alimento) e l'incidenza di eczema ricorrente cronico entro i 10¹⁹. È stato evidenziato un aumentato rischio di sviluppo di allergia alle proteine del LV anche in seguito all'integrazione con latti formulati²⁰, mentre uno studio retrospettivo caso-controllo ha evidenziato un'associazione tra precoce introduzione di cereali nella dieta e lo sviluppo di asma da sensibilizzazione alle graminacee²¹. Uno studio prospettico osservazionale condotto sui primi 2 anni di vita ha evidenziato un significativo aumento delle patologie respiratorie all'età di 14-26 settimane e di tosse persistente a 14-26 e 27-39 settimane nei bambini che avevano introdotto alimenti solidi prima delle 8 e fra le 8 e le 12 settimane; in questo secondo gruppo di bambini è stata inoltre evidenziata un'aumentata incidenza di eczema²². Quindi, secondo diversi studi epidemiologici, precocità di esposizione e rischio di allergia si identificano.

"TIMING" DI INTRODUZIONE DEI CIBI SOLIDI NEL BAMBINO A RISCHIO ALLERGICO

Alimento	Età di introduzione (mesi)
Alimenti solidi	≥ 6
Latticini	12
Uova	24
Frutta secca	36
Pesci e frutti di mare	36

Nota: Come proposto dall'AAP (2000) e ripreso recentemente dall'Adverse Reactions to Foods Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology (2006).

Tabella 1

COSA SUCCEDDE SE LI DIAMO TARDI?

Già dagli anni '80 è stata considerata la possibilità di prevenire lo sviluppo dell'allergia alimentare evitando la somministrazione di alimenti specifici. Gli studi interventistici sono pochi, limitati, antichi, ma ci sono. Uno studio effettuato su 329 bambini ha evidenziato l'effetto di una tardiva piuttosto che precoce introduzione nella dieta di pesce e limone sulla sensibilizzazione allergica, portando gli Autori a concludere che la tardiva esposizione ad alimenti solidi è in grado, se non di prevenire, comunque di posticipare l'allergia²³. Un altro studio ha invece evidenziato un ridotto sviluppo di eczema atopico ed allergia alimentare nei bambini allattati esclusivamente al seno nei primi 6 mesi di vita se l'introduzione dei solidi veniva effettuata a sei mesi piuttosto che a tre²⁴.

La revisione e la sistematizzazione dei numerosi studi effettuati sull'argomento²⁵ hanno riconfermato il ruolo della dieta nella prevenzione dell'allergia. È stata inoltre più volte considerata l'ipotesi dell'effetto preventivo di una dieta ipo-allergenica materna durante l'allattamento al seno, specialmente nei bambini ad aumentato rischio di sviluppare allergia^{26,27}.

Tuttavia la mancanza di dati concreti sul significato a lungo termine di tale misura preventiva non ha portato per ora all'elaborazione di un concreto programma di prevenzione²⁸.

IL DOCUMENTO ACAAI E I LAVORI SUCCESSIVI

Come è evidente, le raccomandazioni (*Tabella 1*) sono un po' vecchiotte e non difese da interessi commerciali. Tuttavia ho trovato piuttosto sorprendente che, quando è cominciato l'attacco alla pratica di dare tardi gli alimenti allergizzanti, proveniente soprattutto da ambienti nutrizionistici, nessuno degli allergologi sia intervenuto su quello che a me pareva un semplice concetto di buon senso. Effetto forse dell'affacciarsi di sponsors che vorrebbero fare della prevenzione promozionistica a scapito di quella proibizionistica? In questo contesto, mi è parsa tempestiva l'elaborazione di una rivisitazione critica di tutto l'argomento dal punto di vista clinico. L'ho proposta agli amici dell'ACAAI che hanno accettato con interesse e insieme abbiamo elaborato il documento³. Nonostante la nostra dichiarata intenzione di fare delle raccomandazioni, dall'esame della letteratura non abbiamo potuto far altro che proporre un richiamo al principio di precauzione.

Nel singolo caso, poniamo il caso di Annibale riportato da Miceli Sopo, non mi pare che chiedere alla mamma di ritardare l'uovo - tutto, certo, il tuorlo contiene anche le proteine dell'albume - lo possa davvero danneggiare. Di fatto, si tratta davanti a ogni Annibale di fare il medico, cioè di applicare al singolo caso le acquisizioni derivate dalle evidenze. L'evidence-based medicine è medicina umanistica, particolarmente attenta alle "patient values". Così informare la mamma allergica che deve litigare con la nonna di Annibale implica il rispetto dei "4 B" della EBM (*Burdens, Beliefs, Bargain e Barriers*) anche quando esistono soltanto *Level IV Expert Opinion*.

La conclusione del nostro Comitato non è di fatto così diversa dalla revisione sistematica di Tarini et al.²⁹, anche se il punto di vista è leggermente differente. Infatti laddove noi abbiamo cercato di evidenziare criteri clinici di raccomandazione, considerando più di 100 studi, l'Autrice ha categorizzato gli studi in base alla loro ricevibilità dei punteggi WHO, arrivando a prenderne

in considerazione solo 13 di 2719. Né le sue conclusioni né le nostre hanno la forza delle conclusioni di una metanalisi, che sola poteva rispondere alla domanda della mamma di Annibale, fornendo al suo pediatra una risk-ratio. Impediscono una metanalisi l'eterogeneità degli studi e la difficoltà di stabilire le definizioni. Infatti l'effetto preventivo della precoce o ritardata introduzione degli alimenti solidi non è un end-point facilmente misurabile *in pueris* dove:

- non si possono fare studi in doppio cieco per ragioni pratiche ed etiche;
- la durata dell'allattamento al seno esclusivo non è randomizzabile;
- la familiarità di atopia o di allergia alimentare è difficilmente valutabile.

Voglio dire che, se si introducono precocemente i solidi a danno dell'AS, o se esiste familiarità nota che induce i genitori a ritardare l'introduzione di certi tipi di cibi, si va incontro a due tipi di bias non facilmente conciliabili con il "fixed effect model" più comunemente usato nelle metanalisi: il bias di reclutamento nel primo caso e il bias di causa che precede l'effetto nel secondo^{30,33}. In altre parole, da una parte un periodo di AS più duraturo rende impossibile eseguire studi randomizzati, dall'altra anche la sola coscienza del rischio allergico induce i genitori a una introduzione dei solidi più tardiva e quindi allunga il periodo di AS. Essendo gli effetti remoti dell'AS esclusivo materia di controversia, la rilevanza

della variabile predittiva sulla variabile causale acquisisce quindi una importanza primordiale, trattandosi di una serie temporale interrelata.

Forse per questo motivo altri Comitati, che, a nostra insaputa, stavano lavorando sull'argomento sulle due sponde dell'Atlantico, non hanno mai raggiunto un consenso. Persone assai approfondite nel campo che non hanno inteso esprimere un dissenso al consenso, ma subito dopo la pubblicazione del nostro testo ne hanno discusso con i nostri a loro più vicini. È da questo ambiente che è venuta la lettera di Maloney J.³⁴, volta alla puntualizzazione di alcuni condivisibili (e condivisi)³⁵ punti. Noi il consenso però non l'abbiamo cercato su "cosa dare quando"; non volevamo e non dovevamo fare guidelines. Ma - come abbiamo replicato nella nostra risposta - il vantaggio di un Comitato vicino al clinico, in una associazione vicina alla pratica come il College, è stato proprio quello di non dovere fare raccomandazioni: e la nostra unica raccomandazione è la prudenza. Per il vero, c'è stato anche un membro del Comitato che ha negato il consenso al consenso, e il cui nome non si trova quindi elencato nel testo dell'articolo originale. Si tratta proprio di quel Wood R. che ha scritto l'editoriale³⁶ al lavoro della Tarini. Probabilmente, ho pensato io, stava già scrivendo quell'editoriale e non si sentiva perfettamente in linea con il documento. Ma cosa c'è di diverso in Tarini? In realtà, poco o nulla. Anche con i pochi lavori che lei si concede, non può fare a meno di rilevare l'associazione tra eczema e introduzione precoce degli alimenti, e non esclude che altri effetti possano scaturirne, invocando ulteriori studi.

Circa i recenti studi epidemiologici, quelli che mettono in dubbio la strategia preventiva dell'evitamento, come detto, sono proliferati e ormai si spara sulla Croce Rossa: persino uno studio che non ha valutato l'introduzione dei solidi ma solo la frequenza di allergia tra i pretermine argomenta che dobbiamo metterci a

Box 1 - PROGRAMMA DI PRUDENTE BUON SENSO NELLA INTRODUZIONE DI ALIMENTI NELLA DIETA DEL BAMBINO SANO

1. Svezamento dal sesto mese, in accordo con le raccomandazioni OMS, perché l'introduzione di alimenti solidi nei primi quattro mesi è associata con un più elevato rischio di malattie allergiche.
2. Giacché le formule ipoallergeniche riducono la frequenza di allergia al latte, non c'è motivo per ritenere che non sia così anche per gli alimenti solidi.
3. I più rischiosi sono latte di mucca, uovo, arachide, frutta a guscio, pesce e crostacei. Poiché anche altri cibi solidi possono essere allergenici, meglio dare gli alimenti uno alla volta, gradualmente, osservandone gli effetti prima di introdurre un alimento successivo.
4. Non date omogeneizzati misti prima che sia stata accertata la tolleranza a ogni loro ingrediente.
5. Preferite cibi cotti o omogeneizzati quando sia stata dimostrata la loro riduzione di allergicità (ad esempio per la carne e per il kiwi).

dare tutto presto – una discussione del tutto ingiustificata dai suoi dati³⁷. E siccome a me piace difendere i nobili decaduti, ecco cosa ne penso. Sul primo lavoro tedesco³⁸, il mio parere coincide con quello di Miceli Sopo. Sul secondo³⁹, le cui osservazioni sembrano contrarie sia al consenso ACAAI che alle linee-guida EAACI e AAP^{40,41}, la mia idea è che non sia stato possibile escludere nemmeno qui il bias di causa che precede l'effetto. Infatti, benché gli Autori enfatizzino di aver preso misure per evitarlo, resta difficile capire come ciò sia possibile in un lavoro epidemiologico basato su questionario. Lo hanno inteso fare escludendo dall'analisi finale i bambini con eczema insorto prima dei 6 mesi; ma non hanno escluso i bambini con familiarità per allergia o con altre malattie allergiche insorte prima dei 6 mesi. E così la loro conclusione "ci pare che posticipare gli alimenti solidi non serva a niente" non è giustificata dai loro dati. Allo stesso modo, poco ci possono dire gli altri lavori epidemiologici non interventistici^{42,43}.

HA SENSO COMPORTARSI DIVERSAMENTE NEL BAMBINO SANO E IN QUELLO A RISCHIO ALLERGICO?

Vorrei approfittare dell'occasione per affrontare anche questo argomento. La varietà delle abitudini alimentari nei diversi Paesi rende complessa l'elaborazione di un programma temporale di introduzione di alimenti nella dieta del bambino sano. Usando la nostra esperienza clinica di allergologi, è tuttavia possibile individuare regole di carattere pratico comuni alle linee guida elaborate indipendentemente dal contesto sociale e ambientale e dalla predisposizione atopica (*Box 1*), favorendo ovviamente l'AS esclusivo, se possibile senza supplementazioni fino al sesto mese di vita, perché il suo effetto preventivo sui sintomi si estende oltre il termine dell'allattamento materno.

CONCLUSIONI

In linea di principio, l'introduzione precoce di alimenti solidi potrebbe avere un effetto preventivo sullo sviluppo di allergie. Ma a quali dosi nel bambino piccolo l'esposizione ad alimenti cessa di costituire un rischio e diviene una opportunità? Sulla base di quanto oggi sappiamo, sono molto elevate. Probabilmente non fattibili, al punto che nessuno ha mai suggerito una profilassi

dell'allergia alimentare mediante introduzione di grandi dosi di allergene nativo. Mi sembra dunque che un po' di prudenza non guasti, e che davvero poco costi alla mamma di Annibale permettergli di scoprire gradualmente le bontà della cucina italiana.

Indirizzo per corrispondenza:

Alessandro Fiocchi

e-mail: allerg@tin.it

Bibliografia

- Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006;117:34-42.
- Fiocchi A, Bouygue GR, De Chiara A, et al. Dietary Primary Prevention of Food Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;9: 3-13.
- Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S, for the Adverse Reactions to Foods Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:10-21.
- Madsen CH. Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc* 2005;64:413-7.
- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91-6.
- Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paed Resp Rev* 2002;3:265-72.
- Illi S, Von Mutius E, Lau S. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005;60: 1280-6.
- Wickman M. Experience with quantitative IgE antibody analysis in relation to allergic disease within the BAMSE birth cohort - towards an improved diagnostic process. *Allergy* 2004;59(Suppl 78):30-1.
- Lucas JS, Grimshaw KE, Collins K, Warner JO, Hourihane JO. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1115-21.
- Dalal I, Binson I, Reifen R, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002;57: 362-5.
- Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005;206:232-59.
- World Health Organization's Programme of Nutrition. Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. Geneva: World Health Organisation, 1998.
- American Academy of Pediatrics. Breast-feeding and use of human milk (RE9729). *Pediatrics* 1997;100:1035-9.
- 1999 UNICEF Geneva Region. Breastfeeding: foundation for a healthy future. Copenhagen, June 1999.
- Warner JA, Jones CA, Jones AC, Miles EA, Francis T, Warner JO. Immune responses during pregnancy and the development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(10 Suppl):5-10.
- de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997;86:1042-6.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid food feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Paediatrics* 1990;86:541-6.
- Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663-70.
- Armentia A, Banuelos C, Arranz ML, et al. Early introduction of cereals into children's diets as a risk factor for grass pollen asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1250-5.
- Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD, Howie PW. Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life. *BMJ* 1993;306:1572-6.
- Saarinen UM, Kajosaari M. Does dietary elimination in infancy prevent or only postpone a food allergy? A study of fish and citrus allergy in 375 children. *Lancet* 1980;1:166-7.
- Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:411-4.
- 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* 2004;15:291-307.
- Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992;89:735-9.
- 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. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:72-89.
- Kramer MS. Maternal antigen avoidance

during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 4, 2001. Oxford: Update Software.

29. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:502-7.

30. Granger CW. Some recent developments in a concept of causality. *J Econometrics* 1988;39:199-211.

31. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127:820-6.

32. Bero LA, Jadad AR. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. *Ann Intern Med* 1997;127:37-42.

33. Badgett RG, O'Keefe M, Henderson MC. Using systematic reviews in clinical education. *Ann Intern Med* 1997;126:886-91.

34. Maloney JM, Sampson HA, Sicherer SH,

Burks WA. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document (letter). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:559-60.

35. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S, for the Adverse Reactions to Foods Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document (reply). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:561-2.

36. Wood RA. Prospects for the prevention of allergy. A losing battle or a battle still worth fighting? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 106:552-4.

37. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1203-9.

38. Zutavern A, Mutius E von, Harris J, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004;89:303-8.

39. Zutavern A, Brokow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to

atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401-11.

40. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.

41. 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* 2004;15:291-307.

42. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, et al. German Infant Nutritional Intervention Study Group. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:234-42.

43. Poole JA, Barriga K, Leung DYM, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175-82.