



## סיכום סקירת ספרות בנושא חשיבות הנקה בלעדית בתינוקות ומניעת אלרגיה מיידית לחלבון חלב פרה

- הנקה מהווה הזדמנות פז להשפעה על בריאות התינוק והאם לטווח הקצר והארוך. היא גם תורמת לנושאים אחרים של בריאות הציבור וכן לבריאות הסביבה.<sup>1</sup> קיימת תמימות דעים כי הנקה היא הנורמה בהזנת תינוקות. מכאן כי על כל צורת הזנה אחרת להימדד יחסית להנקה בבחינת התועלת והסיכונים האפשריים.<sup>2</sup>
- ספרות ענפה מרחבי העולם באוכלוסיות שונות אשר הדגימה את השפעת החשיפה לתמ"ל (תרכובת מזון לתינוקות), בין אם ניתנת כהזנה בלעדית או בין אם חלקית, בהשוואה להנקה. חלק מההשפעה על התחלואה מובא בטבלה מטה.<sup>3</sup>

### השפעת משך הנקה בלעדית והיקף הנקה על בריאות ילדים

מחלה	הפחתת הסיכון (אחוז)	סוג ההזנה	היארעות בישראל
תמותת תינוקות ממחלות מדבקות	41 78 88	הנקה בלעדית לעומת רוב הנקה בלעדית לעומת חלקית הנקה בלעדית לעומת אי הנקה	3.6/1000 לכל סיבה
השמנה ילדים ומבוגרים	31	הנקה בלעדית לעומת חלקי	59.4%
השמנה בילדים	20	הנקה בלעדית לעומת חלקי	25%
דלקת ריאות	19	הנקה בלעדית 4 חודשים לעומת 6 חודשים	
דלקת אוזניים	43	הנקה בלעדית 6 חודשים לעומת אי הנקה	

- בנוסף למצוין בטבלה, חשיפה לתמ"ל מעלה סיכון לזיהומים בדרכי הנשימה, במערכת העיכול, אלח דם, דלקת מעי נמקית ומוות בעריסה. בטווח הארוך החשיפה מעלה את הסיכון בילדים לאסטמה, דלקת עור אטופית, סכרת, צליאק, מחלות מעי דלקתיות ולויקמיה. לאימהות, הנקה מופחתת או היעדרה (בשל הזנה בתמ"ל) מעלה את הסיכון בהמשך החיים לסכרת, השמנה, יתר לחץ דם, ארועי לב ומוח, סרטן שד, שחלה והרחם.<sup>4-8,1-3</sup>
- חשיפה לתמ"ל, גם חלקית, מעלה את הסיכון להשמנת ילדים ומבוגרים בהשוואה להנקה בלעדית (שיעור השמנת ילדי כיתה ז' בישראל 30-45%, בין הגבוהים מבין מדינות ה-OECD). מנגד, הנקה בלעדית לעומת חלקית או תמ"ל באופן בלעדי, הוכחה כמפחיתה השמנה, דלקת ריאות, דלקת אוזניים, אקזמה באופן תלוי מינון (ככל שמשכה ארוך יותר שיעור ההפחתה בסיכון גדול יותר) וכך גם לגבי תחלואה אימהית.<sup>1-8</sup>
- חשיפה לתמ"ל באופן חלקי או בלעדי קשורה בשינויים לרעה במיקרוביוטה של תינוקות, שינויים שהודגמו עד גיל בית הספר.<sup>9</sup>

- ברמת בריאות הציבור, הנקה בלעדית למשך 6 חודשים הוכחה כדאית כלכלית בהפחתת עומס על מערכת הבריאות, במניעת תחלואת אימהות ותינוקות, בתרומה לתל"ג (תוצר לאומי גולמי) בזכות התפתחות מיטבית ומיצוי יכולות השתכרות ופיתוח בר קיימא בהפחתת טביעת הרגל הפחמנית.<sup>1</sup>
- חשיפה קבועה לתמ"ל, גם אם חלקית, פוגעת בביסוס ההנקה, היקפה ומשכה, ופעמים רבות מביאה להפסקת הנקה בניגוד לרצון האם.<sup>10-12</sup>
- בנוסף לתחלואה מוגברת, קיימת ספרות ענפה הקושרת חשיפה לתמ"ל לתמותה ממחלות זיהומיות וכן למוות בתינוקות מסיבה לא ידועה ודלקת מעי נמקית בפגים.<sup>13</sup> בין השנים 2010 עד 2020 נפטרו 28 תינוקות בממוצע לשנה בישראל כתוצאה ממוות מסיבה לא ידועה, סך של 262 תינוקות לפי נתוני משרד הבריאות. לעומת זאת, במהלך השנים 2010-2005 תועדו 3 מקרי תמותה מאלרגיה לחלבון חלב פרה ומאז ועד היום ידוע על עוד מקרה אחד מסיבה זו לפי נתוני משרד הבריאות.<sup>14</sup>
- נערכה סקירת ספרות בנושא מניעת אלרגיה מיידיית לחלבון חלב פרה. הסקירה כללה ספרות שפורסמה במשך למעלה מ-40 שנה נמצאו 34 מאמרים מקוריים, 14 מאמרי סקירה, 21 ניירות עמדה ו/או הנחיות קליניות. מהסקירה עולה כי אין תמימות דעים לגבי הסיכון לאלרגיה בשל חשיפה מוקדמת או לגבי חשיפה מאוחרת כמניעה. כן קיימים מחקרים המדגימים כי חשיפה לתמ"ל בשבועות הראשונים, ובפרט בימים הראשונים שלאחר הלידה, עלולה להעלות את הסיכון לאלרגיה לחלבון חלב פרה ובמיוחד במשפחות עם סיפור משפחתי לאלרגיה<sup>13-19</sup> יש לקחת בחשבון כי שכיחות אלרגיה לחלבון חלב פרה נמוכה מאד ובישראל 0.5-1%.
- בסקירות הספרות יש שונות רבה. מתוך המחקרים המקוריים, 10 מאמרים מראים שחשיפה לתמ"ל מעלה סיכון לאלרגיה, 13 מראים שחשיפה לתמ"ל מורידה אותו והשאר לא מצאו הבדל. כמו כן, קיימת שונות גדולה בשיטות המחקר כולל בהגדרת אלרגיה לחלבון חלב פרה, ומכאן מובן מדוע קיימת סתירה בין ניירות העמדה למרות שהתבססו על אותם המאמרים.
- בקרב אותם ארגונים הממליצים על המשך חשיפה לחלבון חלב פרה לאחר חשיפה בימים הראשונים, אין הסכמה על אופן, תדירות, כמות או סוג המזון שיש לחשוף, כיוון שאלו לא נחקרו כלל.

בתהליך קבלת ההחלטות לגבי התערבות רפואית ובמיוחד כשהספרות אינה חד משמעית, חשוב לשקול תועלת לעומת סיכונים באופן מותאם לכל משפחה, תוך מתן דגש על עקרונות אתיים של עשיית תועלת אל מול מניעת נזק, כאשר בראש וראשונה חשוב שלא לגרום נזק.

בהתחשב במורכבות הנושא ובאי הוודאות הקיימת בספרות כיום לגבי אלרגיה מיידיית לחלבון חלב פרה, אל מול חשיבות ההנקה הבלעדית, נכון להיום אין כל שינוי בהמלצות משרד הבריאות בישראל, ארגון הבריאות העולמי ואיגוד רופאי הילדים בארה"ב להנקה בלעדית בחצי השנה הראשונה לחיים.

במהלך החודשים האחרונים נערכו דיונים בנושא מניעת אלרגיה לחלבון חלב פרה בהשתתפות: האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, האיגוד הישראלי לרפואת משפחה, האיגוד הישראלי לרפואת ילדים, האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה, איגוד רופאי בריאות הציבור בישראל והחברה לרפואת הנקה בישראל. אנו תקווה כי נייר העמדה עם המלצות יפורסם בהקדם.



### ראו מטה מצ"ב טבלת המאמרים בסוף רשימת הספרות

1. [https://www.gov.il/BlobFolder/unit/committee-breastfeeding-promotion/he/files\\_publications\\_units\\_care-of-mother-child-and-adolescent\\_breastfeeding-week-2024-briefing.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/unit/committee-breastfeeding-promotion/he/files_publications_units_care-of-mother-child-and-adolescent_breastfeeding-week-2024-briefing.pdf)
2. Meek JY, Noble L. Policy Statement Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 150;1:2022
3. Ibid; Victora CG et al Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):475-90.
4. Rollins NC et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016;387(10017):491-504.
5. Babic A et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2020;6:e200421
6. Aune D et al. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Feb;24(2):107-15.
7. Tschiderer L et al. Breastfeeding Is Associated With a Reduced Maternal Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis Involving Data From 8 Studies and 1 192 700 Parous Women. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e022746
8. Jacobson LT, et al. Breastfeeding History and Risk of Stroke Among Parous Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008739
9. Lori Feldman-Winter et al. Evidence-Based Updates on the First Week of Exclusive Breastfeeding Among Infants  $\geq 35$  Weeks. *Pediatrics* April 2020; 145 (4): e20183696.
10. Flaherman VJ, McKean M, Braunreuther E, Kair LR, Cabana MD. Minimizing the Relationship Between Early Formula Use and Breastfeeding Cessation by Limiting Formula Volume. *Breastfeed Med*. 2019 Oct;14(8):533-537.
11. Chantry CJ, Dewey KG, Pearson JM, Wagner EA, Nommsen-Rivers LA. In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1339-45.e5.
12. Chezem J, Friesen C, Boettcher J. Breastfeeding knowledge, breastfeeding confidence, and infant feeding plans: effects on actual feeding practices. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003 Jan-Feb;32(1):40-7.
13. Stintzing, G. et al. Pathogenetic role early CMF exposure. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:383

14. Høst A, et al., A Prospective Study of Cow's Milk Allergy in Exclusively Breast-Fed Infants. *Acta Paediatr Scand.* 1988 ;77:663
15. Saarinen KM, et al . Supplementary feeding and CMA risk. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:457
16. Gil, F.; Amezqueta, A.; Martinez, D.; Aznal, E.; Etayo, V.; Durá, T.; Sánchez-Valverde, F. Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017, 173, 147–152
17. Kelly E, et al. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30: 810
18. Urashima, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial . *JAMA Pediatrics* 2019;173:1137
19. Garcette K, et al. Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2022;111:403

Chart of Original Studies Literature Review

#	Study	Design	Funding/Disclosure	Effect	Results
1	Stintzing 1979	25 Cases 52 Control	None	Inc	Cases more nursery/1m exp
2	<a href="#">Stahlberg 1985</a>	Retro Cohort 323	None	NE	No effect CMF No protect BF
3	Lindfors 1988	RCT 112 CMF, 104 EBF	None	Dec	Lower incidence of formula day 1
4	Høst 1988	Cohort 1749	Foundation	Inc	39/1749 CMA. 9 "EBF"
5	Lucas 1990	2 RCT 777 Infants LBW	None	NE	Atopy subgroup CMF more atopy
6	Lindfors 1992	Follow up 95 CMF 88 EBF	Foundations	NE	Dec any symptom NE severe disease
7	Schmitz 1992	RCT 128 BF\CMF 128 BF\HF	Formula	NE	HF less CMP IgG NE symptoms
8	Juvonen 1996.	RCT 129 infants 53 HM, 39 CMF, 37 HF	Foundations	NE	NE symptoms HF less IgE
9	de Jong 1998	RCT 758 BF/CMF, 755 BF/Placebo	Formula	NE	Same clinical/ serological risk
10	Tariq 1998	Prospective cohort 1456 babies	Foundation	NE	More asthma
11	Saarinen 1999	Prospective Cohort 824 EBF, 1789 CMF 1859 HM 1737 HF	None	Inc	CMF in hospital higher risk CMA
12	Saarinen 2000	Reanalysis 11	Formula Foundations	Inc	Hospital CMF increase specific IgE
13	de Jong 2002	5 yr Follow up 9	Foundations	NE	No clinical effect More IgE if BF/CMF
14	Sánchez-Valverde 2009	119 Cases 106 Controls	None noted	Inc	IgE CMA inc BF >2 months, CMF exp
15	Katz 2010	Prospective Cohort 13,019 (66 CMA)	Dairy	Dec	Exposed 105- 194 days highest risk
16	Von Berg 2011	Prospective Cohort	Formula	NE	Using same criteria 15 NE

#	Study	Design	Funding/Disclosure	Effect	Results
17	Koletzko 2011	Prospective Cohort 2252 HR, 1.4% CMA	Formula Foundations	NE	CMP in first 2 wks NE IgE CMPA
18	Liao 2014	Prospective Cohort 248	Foundation	Inc	EBF >4 m less CMP sensitization
19	Perkin 2016,	RCT 651 standard intro, 652 early	Foundations	NE	3M NE on BF Duration
20	Sakihara 2016	Retro 75 EBF, CMF 47 temp, 75 Conti	Foundations	Dec	BF =temp CMA. Any CMA<BF
21	Onizawa 2016	51 Cases 102 Controls	None	Dec	CMF 1m and cont less in CMA cases
22	Tran 2017	Prospective cohort 2124	Foundations	Dec	0 -6 m exp less CMA than 7-12 m
23	Gil 2017	211 cases 205 controls	None	Inc	Hospital CMF then EBF hospital inc
24	Kelly E 2019	55 Case 55 Control	Formula	Inc	Hospital CMF in BF infants increased
25	Peters 2019	Prospective Cohort 4712 (60 CMA)	Foundations	Dec	CMP at <3 months reduced CMA risk
26	Urashima 2019	RCT 151 EF/BF, 151 CMF/BF All HR	Foundations Dairy	Inc	CMA less BF/EF group
27	Tezuka 2021	Prospective Cohort 80408 (824 CMA)	Foundations Industry	Dec	CMF <3 m reduced CMA, esp cont
28	Sakihara 2021	RCT 242 Soy/BF, 249 CMF/BF	None	Dec	More CMA soy/BF g than CMF/BF
29	Sakihara 2022	Subgroup 27 431 CMF in first 3 d	None	Dec	CMF Cessation esp <1m increases risk
30	Skjerven 2022	RCT 597 Con , 575 /642/ 583 inter	Foundations Non Formula Pharm	Dec	Exposure from 3m less food allergy
31	Switkowski 2022	Cohort 1298 (7.6% CMR)	NIH	Dec	CM at ≥6mos had > CMAR than < 2wks
32	Garcette 2022	554 Case, 221 Control	NHS	Inc	Hospital CMF inc CMA risk, >1m
33	Lachover-Roth 2023	RCT 919 CMF, 1073 EBF	MOH Dairy Board	Dec	All 17 infants with IgE CMA in EBF
34	Elizur 2024	Redo 9. 58 case, 116 cont, 259 oth	None	Dec	Transient hosp and late CMF increase

CMF Cows Milk Formula      CMA Cows Milk Allergy      CMAR Cows Milk Allergy Response

BF Breastfeeding EBF Exclusive Breastfeeding

Inc Increase Dec Decrease NE No Effect

## List of the Table References:

1. Stintzing, G. et al. Pathogenetic role early CMF exposure. Acta Paediatr Scand 1979;68:383
2. Stahlberg MR. Breast feeding, cow milk feeding, and allergy. Allergy. 1985 Nov;40(8):612-5.
3. Lindfors A, Enocksson E. Development of atopic disease after early administration of CMF. Allergy. 1988 ;43:11
4. Høst A, et al., A Prospective Study of Cow's Milk Allergy in Exclusively Breast-Fed Infants. Acta Paediatr Scand. 1988 ;77:663
5. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. BMJ. 1990 Mar 31;300(6728):837-40.
6. Lindfors AT, et al. Allergic symptoms up to 4-6 years of age in children given cow milk neonatally. A prospective study. Allergy. 1992 Jun;47(3):207-11.
7. Schmitz J, et al. Brief early exposure to Partially Hydrolyzed and Whole Cows Milk Protein . J Pediatr. 1992;121:S85
8. Juvonen P, et al. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life. A three-year prospective follow-up. Acta Paediatr. 1996 Sep;85(9):1047-52.
9. de Jong MH, et al. [RCT of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy](#). Arch Dis Child. 1998 ;79:126-30
10. Tariq SM, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. J Allergy Clin Immunol. 1998 May;101(5):587-93.
11. Saarinen KM, et al . Supplementary feeding and CMA risk. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:457
12. Saarinen KM, et al. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy Clin Exp Allergy. 2000 ;30:400
13. de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. Arch Dis Child. 2002 May;86(5):365-9.
14. Sánchez-Valverde F, et al. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. Allergy. 2009 Jun;64(6):884-9.
15. Katz Y, et al.. Early exposure to CMP is protective against CMA. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:77
16. Von Berg A. Supplementation with Cows Milk is Not Recommended. Allergy Clin Immunol 2011;127:836-8
17. Koletzko S, et al. [Supplementation with cow's milk at birth is not recommended](#). J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):836-8

18. Liao S-L, et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood (The PATCH Cohort Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 456–461
19. Perkin, M.R.; et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 137, 1477–1486.e8.
20. Sakihara T, Sugiura S, Ito K. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. *Asia Pac Allergy.* 2016 Oct;6(4):207-212.
21. Onizawa Y, et al. The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:481
22. Tran MM, et al. CHILD Study Investigators. Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Aug;28(5):471-477.
23. Gil, F.; Amezqueta, A.; Martinez, D.; Aznal, E.; Etayo, V.; Durá, T.; Sánchez-Valverde, F. Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2017, 173, 147–152
24. Kelly E, et al. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30: 810
25. Peters RL, et al. Early Exposure to Cow's Milk Protein Is Associated with a Reduced Risk of Cow's Milk Allergic Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 ;7:462
26. Urashima, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial . *JAMA Pediatrics* 2019;173:1137
27. Tezuka J, et al. Japan Environment, Children's Study (JECS) Group. Possible association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy: The Japan Environment and Children's Study. *Clin Exp Allergy.* 2021 Jan;51(1):99-107.
28. Sakihara T, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:224
29. Sakihara, T.; et al. Early Discontinuation of Cow's Milk Protein Ingestion Is Associated with the Development of Cow's Milk Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022, 10, 172–179.
30. Skjerven HO, et al. Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2022;399(10344):2398-2411.
31. Switkowski KM, et al. Timing of Cow's Milk Protein Introduction and Childhood Adverse Reactions to Cow's Milk. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 ;10:2713
32. Garcette K, et al. Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2022;111:403
33. Lachover-Roth I, et al. Early, continuing exposure to cow's milk formula and cow's milk allergy: The COMEET study, a single center, prospective interventional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130:233-239.e4
34. Elizur A, et al. Consumption of cow's milk formula in the nursery and the development of milk allergy. *Clin Transl Allergy.* 2024 Apr;14(4):e12352.