



Pregled | Review

Prevenција alergijskih bolesti

Prevention of allergic diseases

Barbara Kvenić[✉]

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

Cljučne riječi

ALERGIJA; PREVENCIJA

Keywords

ALLERGY; PREVENTION

SAŽETAK. Prevalencija alergijskih bolesti pokazuje brzu tendenciju rasta diljem svijeta. Identificiranje mehanizama kojima bi se u ranom djetinjstvu prevenirale alergije značajno bi smanjilo teret bolesti kasnije u životu i smanjilo bi morbiditet i mortalitet uzrokovan anafilaksijom. Preventivne mjere možemo podijeliti u primarne, sekundarne i tercijarne. Primarnom prevencijom djelujemo na sprječavanje senzitivacije na pojedine alergene. Dokazi sugeriraju da izbjegavanje pojedinih alergena u hrani tijekom trudnoće ili dojenja neće značajno utjecati na razvoj alergije u potomka. Poželjno je rano uvođenje namirnica s visokim alergenim potencijalom u prehranu doječeta (kikiriki, mlijeko, jaja). Sekundarna prevencija usmjerena je na bolesnike s već postojećim alergijama u svrhu širenja senzitivacijskog profila. Tercijarnoj prevenciji alergijskih bolesti cilj je smanjiti rizik anafilaksije i inducirati toleranciju.

SUMMARY. The prevalence of allergic diseases shows a rapid tendency to increase worldwide. Identifying mechanisms to prevent allergies in early childhood would significantly reduce the burden of disease later in life and reduce morbidity and mortality caused by anaphylaxis. Preventive measures can be divided into primary, secondary and tertiary. Evidence suggests that avoiding certain food allergens during pregnancy or breastfeeding will not significantly affect the development of allergy in the offspring. It is desirable to introduce foods with a high allergenic potential into the diet of infants (peanuts, milk, eggs). Secondary prevention is aimed at patients with already existing allergies in order to prevent further sensitization. The objective of tertiary prevention of allergic diseases is to reduce the risk of anaphylaxis and induce allergen tolerance.

Prevalencija alergijskih bolesti (atopijski dermatitis, nutritivne alergije, alergijski rinitis, astma) u posljednjih nekoliko desetljeća značajno raste diljem svijeta. Na početni brzi porast respiratornih alergija zabilježen u industrijaliziranom svijetu uskoro se nadovezuje i porast prevalencije atopijskog dermatitisa i nutritivnih alergija, isto se događa u industrijaliziranim zemljama i u zemljama u razvoju. Slijedom navedenog alergijske su bolesti značajan čimbenik morbiditeta i uzrok troškova u zdravstvu. Dostupni kronični terapijski postupci relativno su učinkoviti, iako velik udio alergija izmiče mogućnosti izlječenja.

Istraživanje prevencije alergijskih bolesti danas je od velikog interesa, posebno zato što se prve smetnje atopijske naravi javljaju vrlo rano, već u prvoj godini života. Suočavajući se s problemom prevencije važno je prethodno definirati skupinu djece s većim rizikom za razvoj atopije kako bi se posebna pažnja mogla usmjeriti upravo na njih. Povećani rizik za razvoj atopije imaju:

1. novorođenčad s pozitivnom obiteljskom anamnezom za alergijske bolesti (astma, ekcemi, alergijski rinitis); rizik je veći ako su oba roditelja atopičari ili ako se roditelj prezentirao istim fenotipom već u djetinjstvu

2. osobna anamneza atopije (npr. atopijski dermatitis), posebno ako je udružena nutritivna alergija
3. alergijska senzitivacija, osobito na aeroalergene koja perzistira tijekom djetinjstva.

Preventivne mjere dijele se na primarne, sekundarne i tercijarne. Svakako je primarna prevencija od najvećeg interesa i predstavlja cilj prevencije. Nažalost, alergijske bolesti većinom izmiču mjerama primarne prevencije. Problem je veoma kompleksan i postavlja se pitanje ispravnog definiranja cilja prave primarne prevencije: želimo li spriječiti senzitivaciju na specifični alergen ili općenito tendenciju prema razvoju IgE-posredovanog imunološkog odgovora.

Genetika igra važnu ulogu u razvoju alergijskih bolesti; npr. genetski polimorfizam CARD11 rezultira razvojem ekcema itd. Međutim, brzi porast prevalencije alergijskih bolesti diljem svijeta ne može se objasniti isključivo specifičnim mutacijama, tj. genetičkom podlogom. Epigenetika je drugi važan mehanizam u razvoju alergija kojim čimbenici okoliša mijenjaju

✉ Adresa za dopisivanje:

Barbara Kvenić, dr. med.,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova ulica 42, 51000 Rijeka,
e-pošta: b.kvenic@gmail.com

način ekspresije gena bez direktnog utjecaja na promjene u sekvenci DNA. Stoga su intrauterini okoliš, prehrana, zagađenje, tj. kvaliteta zraka i okoliša segmenti interesa mjera primarne prevencije. Utjecaj epigenetike jasno je prikazan u studijama na populaciji migranata. Prva generacija odraslih imigranata iz zemalja s niskom prevalencijom alergija zadržava svoj fenotip u zemlji s visokom prevalencijom alergija, no sljedeća generacija njihovih potomaka pokazuje višu stopu prevalencije kompatibilnu sa zemljom imigracije, pa čak i prelazi onu lokalne populacije.¹

Intrauterini okoliš omogućuje prvo izlaganje potencijalnim alergenima. Majčino zdravstveno stanje, prehrana i njene modifikacije tijekom trudnoće, ali i prekonceptijski okolišni čimbenici utječu na organogenezu, metaboličko, endokrinološko i imunološko programiranje.²

Trudnoća je dominantno stanje Th2-limfocitne dominacije, imunološka strategija kojoj je cilj prevencija mogućega štetnog majčinog Th1-odgovora na fetopaternalne antigene. Stoga se citokinski milje fetusa sastoji od IL-4, IL 5 i IL-13. Rođenjem se očekuje da novorođenče postigne ravnotežu Th1/Th2 kako bi se prevenirao razvoj alergijskih bolesti i drugih neučinkovitih imunoloških odgovora. Čimbenici koji su ključni u postizanju imunološke ravnoteže novorođenčeta jesu genetika, vrijeme, kvantiteta izlaganja alergenima i okoliš.³

Prehrana majke bogata omega-3 polizasićenim masnim kiselinama smatrala se jednim od mehanizama primarne prevencije, no kasnije studije nisu potvrdile tezu; trenutno je nedovoljno dokaza i za učinak vitamina D.⁴⁻⁶

Ako se analizira isključivo respiratorna simptomatologija, rezultati novijih studija upućuju da bi majčina suplementacija vitaminom D za vrijeme trudnoće mogla imati protektivni učinak na kasniju pojavu astme i recidivirajućih epizoda piskanja u potomaka.⁷

Upotreba prebiotika, probiotika ili simbiotika za vrijeme trudnoće i/ili dojenja te u dojenčadi nije se pokazala jasno učinkovitom u prevenciji nutritivnih alergija u doječadi ili predškolske djece⁸, iako neke metaanalize govore u prilog povoljnom utjecaju probiotika na razvoj atopijskog dermatitisa.⁹

Dovršenje poroda carskim rezom dovodi do više prevalencije alergijskih bolesti kasnije u djetinjstvu.¹⁰ Moguće objašnjenje traži se u promjenama početne kolonizacije novorođenčadskog mikrobioma.

Izbjegavanje potencijalnih nutritivnih alergena tijekom trudnoće, dojenja ili dojenštva, izolirano ili udruženo s drugim mjerama prevencije ima mali ili nikakav učinak na razvoj nutritivne alergije u ranom djetinjstvu. Većina studija nije pokazala značajnu redukciju prevalencije alergija u djece žena koje su provodile

eliminacijsku dijetu (proteini kravljeg mlijeka, jaja, kikiriki) tijekom trudnoće i/ili dojenja.^{8,11,12}

Dapače, restriksijske mjere prehrane trudnice i dojlje potencijalno mogu ugroziti zdravlje deplecijom važnih makronutrijenata i mikronutrijenata.

Majčino mlijeko imunološki je najbolji izbor i esencijalna hrana za razvoj novorođenčeta i sazrijevanje imunološko-obrambenih mehanizama.¹³ Sadrži aktivne i pasivne imunološke sastavnice kao što su sekretorni IgA i IgG.¹⁴

Neupitna je dobrobit dojenja za opće stanje djeteta i majke i predstavlja jednu od najvažnijih mjera primarne prevencije, iako i dalje ostaje pitanje optimalne duljine dojenja kojom bi se postigli rezultati. Isključivo dojenje tijekom prva tri mjeseca života pokazalo se korisnim u prevenciji razvoja atopijskog dermatitisa u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom za atopiju, uz vrlo izvjesno protektivni učinak i na razvoj astme u dobi od dvije do pet godina starosti. Ipak za sada ne postoje čvrsti dokazi koji bi bez sumnje potkrijepili navedeno.¹⁵

Isključivo dojenje nije pokazalo jasnog učinka u smanjenju nutritivnih alergija ili alergije na kravljeg mlijeko.¹⁶⁻²⁰

Mliječna formula se ne preferira u strategiji prevencije alergija. U slučajevima kada dojenje nije moguće prethodne preporuke primjene parcijalnog ili ekstenzivnog hidrolizata su napuštene.^{11,21}

Prema revidiranim smjernicama radne grupe Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) preporučuje se izbjegavanje uvođenja mliječne formule dojenoj djeci u prvom tjednu života s ciljem izbjegavanja razvoja alergije na kravljeg mlijeko u dojenačkom i ranom predškolskom periodu. Naime, pokazalo se da izbjegavanje suplementacije dojene novorođenčadi u prva tri dana života sa standardnom mliječnom formulom značajno doprinosi smanjenju razvoja alergije na proteine kravljeg mlijeka u ranom djetinjstvu.²²

Nakon prvog tjedna života u one djece kojoj je potrebna suplementacija mliječnom formulom nema posebnih preporuka za ili protiv suplementacije standardnom mliječnom formulom na bazi kravljeg mlijeka.⁸

Aktualna literatura ne daje dokaza da uporaba parcijalnog i/ili ekstenzivnog hidrolizata sirutke ili kazeina smanjuje rizik alergije na proteine kravljeg mlijeka u komparaciji sa standardnom mliječnom formulom. Stoga EAACI ne donosi preporuke za uporabu parcijalnog i/ili ekstenzivnog hidrolizata u svrhu prevencije alergije na kravljeg mlijeko. No, također nema niti dokaza da bi hidrolizirana formula mogla izazvati bilo kakvu štetu.^{8,22-25}

Ne preporučuje se uvođenje sojinog mlijeka u prvih šest mjeseci života. Nema dokaza da bi navedeno moglo povoljno utjecati na smanjenje alergije na pro-

teine kravljeg mlijeka, a visoke koncentracije fitata, aluminijska i fitoestrogena mogu imati nepovoljan utjecaj na razvoj dojenčeta.⁸

Prethodne preporuke o što kasnijem uvođenju ili čak potpunoj preventivnoj eliminaciji pojedinih namirnica u svrhu prevencije razvoja nutritivne alergije napuštene su. Prema EAACI smjernicama preporučuje se rano i za dob adekvatno uvođenje termički obrađenih jaja s ciljem prevencije alergije na jaja.⁸ Dokazi upućuju da bi uvođenje manje količine termički obrađenih jaja u prehranu dojenčeta (ne slabo termički obrađenih ili pasteuriziranih) moglo smanjiti rizik razvoj alergije na jaja u ranom djetinjstvu. Konzumacija minimalno 2 grama proteina bjelanjka kokošjeg jajeta tjedno umanjuje rizik razvoja alergije na jaja, stoga se preporučuje uvoditi manje količine dobro termički obrađenog bjelanjka (tvrdo kuhano jaje 10 – 15 minuta, dobro pečene namirnice s ekvivalentnom količinom jaja) dva puta tjedno počevši od 4. do 6. mjeseca života.^{26,27}

Uvođenje kikirikija u periodu od četvrtog do jedanaestog mjeseca života pokazalo se potencijalno protektivnim u populaciji djece s većim rizikom za razvoj alergije na kikiriki u komparaciji sa skupinom kod koje se provodila potpuna eliminacija do pete godine života²⁸, stoga EAACI smjernice preporučuju rano uvođenje kikirikija u prehranu u zemljama gdje prevladava alergija na kikiriki.⁸ Preporučuje se jednom tjedno dojenčetu ponuditi otopljeni maslac od kikirikija u količini čajne žličice (2 grama). Svakako navedeno ne bi smjela biti prva kruta hrana koja se uvodi dojenčetu, niti u formi koja bi mogla izazvati gušenje. Preporuka se ne odnosi na zemlje s niskom prevalencijom alergije na kikiriki.

U literaturi je dugi niz godina postojala kontroverza o utjecaju prisutnosti životinja u kućanstvu u ranom djetinjstvu. Čini se da je kontinuirana ekspozicija dermalnim elementima životinja u ranoj dojenačkoj dobi kao i izlaganje većim koncentracijama životinjskih alergena u značajnoj mjeri protektivna i pogoduje razvoju tolerancije, dok je tek sporadično izlaganje ili izlaganje manjim koncentracijama podloga za razvoj senzitivizacije. Uvjerljive podatke iznosi studija iz 2019. godine kojom se zaključuje da rano izlaganje kućnim ljubimcima pogoduje smanjenju rizika za razvoj alergijskih bolesti, za 19% manji je rizik razvoja astme, alergijskog rinitisa i senzitivizacije na bilo koji alergen u kućanstvu sa psom, dok je za 12% smanjen rizik razvoja atopijskog dermatitisa u kućanstvima s mačkom.²⁹

Sekundarna prevencija podrazumijeva izbjegavanje simptoma u već postojećih bolesnika. Mjere profilaktične ekspozicije posebice aeroalergena uz farmakološki tretman i specifičnu desenzitizaciju čine osnove sekundarne profilakse.

Studije pokazuju oprečne odgovore na pitanje bi li izbjegavanje ili redukcija alergena prašinske grinje u

domu djeteta s rizikom za atopiju doista i spriječilo razvoj kliničke slike. No, pokazalo se da izlaganje djece dimu cigareta povećava relativni rizik za asmatske napade uz jasnu korelaciju između intenziteta pasivnog pušenja i prevalencije astme.^{30,31} Slični rezultati odnose se i na izlaganje NO₂ i SO₂.

Tercijarnoj prevenciji alergijskih bolesti cilj je smanjiti rizik anafilaksije i inducirati toleranciju. Izbjegavanje potencijalnih alergena te primjena samoinjektorra adrenalina neki su od temeljnih alata tercijarne prevencije. Takav pristup umanjio je mortalitet od alergijskih bolesti diljem svijeta, no nažalost bez učinka na prevalenciju bolesti. Osim dobre i sustavne edukacije o načinu samoprimjene adrenalina, od posebne je važnosti trening prepoznavanja simptoma i znakova anafilaktične reakcije.³² Oralna imunoterapija je najučinkovitiji način izazivanja tolerancije u alergične djece.

Zaključak

Prevenirica alergijskih bolesti danas je izrazito važna tema zbog naglog porasta prevalencije i incidencije alergija. Čimbinici za koje je utvrđeno da protektivno djeluju su način dovršenja poroda (vaginalni porod), rano izlaganje kućnim životinjama (pas), dojenje, rano uvođenje namirnica s alergijskim potencijalom (jaja, mlijeko, kikiriki) te raznovrsna prehrana kako majke tijekom trudnoće i dojenja tako i dojenčeta. Pasivno pušenje ističe se kao važan čimbenik rizika za razvoj astme i rekurentnog piskanja. Primjena hidrolizata (parcijalni i ekstenzivni) nije pokazala preventivnog učinka. Oralna imunoterapija ostaje temeljnom mjerom promoviranja tolerancije u alergične djece.

LITERATURA

1. Wang HY, Wong GW, Chen YZ, Ferguson AC, Greene JM, Ma Y i sur. Prevalence of asthma among Chinese adolescents living in Canada and in China. *CMAJ*. 2008;179(11):1133–42.
2. Warner JO, Warner JA. The Foetal Origins of Allergy and Potential Nutritional Interventions to Prevent Disease. *Nutrients*. 2022;14(8):1590.
3. Royal C, Gray C. Allergy Prevention: An Overview of Current Evidence. *Yale J Biol Med*. 2020;93(5):689–98.
4. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
5. Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG*. 2011;118(8):916–25.
6. Venter C, Brown KR, Maslin K, Palmer DJ. Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(2):135–43.
7. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stockholm J i sur. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A com-

- bined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186657. 10.1371/journal.pone.0186657
8. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S *i sur*. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:843–58.
 9. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A *i sur*. Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(11):1356–71.
 10. Gerlich J, Benecke N, Peters-Wesit AS, Heinrich S, Roller D. Pregnancy and perinatal conditions and prevalence of atopic disorders in childhood and adulthood. *Allergy*. 2018;73(5):1064–74.
 11. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G *i sur*; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590–601.
 12. Royal C, Gray C. Allergy Prevention: An Overview of Current Evidence. *Yale J Biol Med*. 2020;93(5):689–98.
 13. Burris DA, Pizzarello C, Järvinen M. Immunologic components in human milk and allergic diseases with focus on food allergy. *Semin Perinatol*. 2021;45(2):151386.
 14. Hirata N, Kiuchi M, Pak K, Fukuda R, Mochimaru N, Mitsui M *i sur*. Association between Maternal Characteristics and Immune Factors TGF-beta1, TGF-beta2, and IgA in Colostrum: An Exploratory Study in Japan. *Nutrients*. 2022;14(16):3255.
 15. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):520–7.
 16. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M *i sur*. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):457–61.
 17. Høst A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr*. 1988;77:663–70.
 18. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:715–19.
 19. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:587–93.
 20. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feed-ing and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):478–81.
 21. 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.
 22. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N *i sur*. 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 Pediatr*. 2019;173(12):1137–45.
 23. Vandenaspl Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy*. 1992;68(5):419–24.
 24. 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;300(6728):837–40.
 25. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB *i sur*. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):360–65.e4.
 26. EFSA. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J*. 2019;17(9):5780.
 27. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B *i sur*. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1591–9.e2.
 28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF *i sur*; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–13.
 29. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Niemelä O, Haapala AM *i sur*. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *PAI*. 2020;265–72.
 30. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204–12.
 31. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax*. 1997;52(12):1081–94.
 32. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1169–76.