

PETIT-studie naar stapsgewijze introductie van ei ter preventie van ei-allergie bij kinderen met eczeem

BRON: Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86

AUTEUR: Mw. dr. J.A.M. Emons¹

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:90-91)

INLEIDING

Eczeem op jonge leeftijd is geassocieerd met een verhoogd risico op sensitisatie voor voedselallergenen via de huid. Recente studies zoals de LEAP-studie bij pinda-allergie en de EAT-studie bij kippenei-allergie tonen aan dat vroege introductie van voeding de incidentie van een voedselallergie verlaagt in vergelijking met late introductie en ook in vergelijking met het vermijden van allergenen uit het dieet. Een Australische studie laat echter geen effect zien van vroege introductie met rauw-eipoeder op de leeftijd van 4 maanden bij kinderen met eczeem, maar toont wel aan dat deze kinderen op jonge leeftijd al gesensibiliseerd zijn en niet zelden klinisch al een kippenei-allergie hebben. Kippenei-allergie is een van de meest voorkomende voedselallergieën bij kinderen.

In deze studie van Natsume et al. wordt een vroege stapsgewijze introductie van kippenei bij kinderen met eczeem bestudeerd in combinatie met een intensieve behandeling van het eczeem tot de leeftijd van 12 maanden.¹

STUDIEOPZET

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden kinderen met eczeem van 4-5 maanden oud geïncludeerd vanuit 2 centra uit Japan tussen september 2012 en februari 2015. Kinderen die prematuur waren, of die reeds ei of producten met kippenei hadden gegeten, of reeds een allergische reactie op kippenei hadden gehad, of een late allergische reactie op andere voeding hadden gehad, of een ernstige onderliggende ziekte hadden, werden uitgesloten van deelname aan de studie.

Kinderen werden gerandomiseerd tussen een interventiegroep met ei en een placebogroep in een 1:1 ratio, maar

ook gestratificeerd voor de 2 deelnemende centra, waardoor er in totaal 4 groepen ontstonden. Vervolgens kregen de deelnemers vanaf de leeftijd van 6 maanden dagelijks studiepoeder met verhit-eipoeder of placebopoeder gemengd in pompoen. De eerste 3 maanden was dit 50 mg eipoeder (\approx 0,2 g gekookt ei) en de laatste 3 maanden vanaf de leeftijd van 9 maanden 250 mg poeder (\approx 1,1 g gekookt ei) of placebo met een evenredige hoeveelheid pompoenpoeder. Eczeem werd intensief behandeld met topische steroïden.

Bloed werd afgenomen voor sensibilisatie- en immunologisch onderzoek naar IgE- en IgG4-waarden. Aan het einde van de studie, bij 12 maanden, volgde er een orale provocatietest met 7 gram verhit-eipoeder.

STATISTISCHE ANALYSE

Een primaire analyse werd gedaan met een χ^2 test waarbij het significantieniveau op 0,05 werd gezet, evenals een per-protocolanalyse met alleen de patiënten die zich goed aan het dieet hadden gehouden. Daarnaast werd een post-hoc logistische regressieanalyse uitgevoerd, waarin rekening werd gehouden met stratificatiefactoren en variabelen zoals de SCORAD-score, de familieanamnese en start van bijvoeding. Subgroepanalyses werden gedaan op basis van sensibilisatie, totaal IgE en mate van eczeem met logistische regressieanalyses.

RESULTATEN

266 kinderen werden benaderd om mee te doen aan de studie, waarvan er uiteindelijk 147 (55%) werden geïncludeerd in de studie. 73 kinderen (50%) werden gerandomiseerd in de eigroep en 74 kinderen (50%) in de placebogroep. De 'Independent Data and Safety Monitoring Committee' vond bij de interimanalyse van de eerste 100 kinderen een significant verschil tussen de 2 groepen en daarop is de studie vroegtijdig gestopt.

¹kinderarts-allergoloog, Erasmus MC, Haringvliet 2, 3011 TD Rotterdam, e-mailadres: j.a.m.emons@erasmusmc.nl

Er volgden nog een aantal exclusies vanwege geen goede provocatietest, geen inname van het studiepoeder, of uiteindelijk toch niet voldoen aan de studiecriteriën, waarna er 60 kinderen in de eigroep zaten en 61 kinderen in de placebogroep. Zes kinderen in de eigroep en 5 kinderen in de placebogroep werden niet meegenomen in de per-protocolanalyse in verband met te weinig inname van het studiepoeder.

Een eiallergie werd vastgesteld bij 5 kinderen (8%) in de eigroep en bij 23 kinderen (38%) in de placebogroep, wat een significant verschil was ($p=0,0002$). Daarbij werd een significante risicoratio gevonden van 0,221 (95%-BI 0,090-0,543; $p=0,0001$) en een risicopercentage van 29,4% (95%-BI 15,3-43,4).

In de per-protocolanalyse was het verschil tussen de groepen wat betreft aanwezigheid van een eiallergie nog iets groter: 4% in de eigroep versus 38% in de placebogroep ($p<0,0001$). In de eigroep waren in de per-protocolanalyse slechts 2 patiënten met een eiallergie. Dit waren ook de kinderen met de hoogste eczeemscore. In de analyse van de subgroep met een positieve sensibilisatie voor ei werd een groter verschil gevonden tussen de eigroep en de placebogroep (9% versus 43%, $p=0,001$).

Ovomucoid-specifiek IgE op de leeftijd van 12 maanden was in de eigroep lager dan in de placebogroep, terwijl de IgG-waarden weer hoger waren in de eigroep dan in de placebogroep. Patiënten met een eiallergie hadden hogere waarden dan patiënten zonder een eiallergie.

In de eigroep werden wel significant meer bijwerkingen waargenomen zoals ziekenhuisopnames (10% versus 0%), wat niet te verklaren was door deelname aan de studie (inname van het studieproduct) maar door astmaexacerbaties, kawasakiziekte en een urineweginfectie. Deze getallen lagen binnen de normale incidentie voor Japan en werden daarom verder niet als belangrijk beschouwd door de auteurs. Slechts bij een klein percentage van de deelnemers traden geringe allergiesymptomen op; deze waren evenredig over de 2 groepen verdeeld. Niemand hoefde te stoppen met de studie vanwege een reactie op het studiepoeder.

CONCLUSIE

De auteurs concluderen dat kippenei veilig geïntroduceerd kan worden bij jonge kinderen met eczeem via een dosering in 2 stappen en dat dit een preventief effect heeft op het ontwikkelen van een kippeneiallergie. Zij benadrukken dat het hier gaat om verhit-eipoeder, in tegenstelling tot een eerdere studie waarin rauw-eipoeder werd gebruikt en er wel allergische reacties werden gezien (31%). Het starten met een lagere dosering heeft

mogelijk ook bijgedragen aan de afwezigheid van allergische reacties.

In deze studie werd het eczeem optimaal en intensief behandeld met topicale steroïden. De auteurs stellen dat het risico van percutane sensibilisatie hierdoor vermindert is. Goede studies om deze hypothese te bewijzen moeten echter nog volgen.

COMMENTAAR

De studie werd eerder dan gepland beëindigd omdat er bij de tussentijdse analyse van de eerste 100 patiënten een groot verschil werd gevonden tussen de groepen. Aanvankelijk werd er na een powercalculatie berekend dat er 200 patiënten moesten deelnemen aan de studie. Hierbij moet er rekening mee worden gehouden dat een toevalsfenomeen een rol heeft gespeeld met overschatting van het preventieve effect. Vroegtijdig gestopte studies later vaker een onterecht groot significant verschil zien, zoals werd aangetoond in de meta-analyse van Montori et al.² Hoe kleiner de groepen, hoe groter dit effect kan zijn.

Ondanks dat het hier om een gerandomiseerde studie gaat, zijn er verschillen tussen de 2 groepen bij aanvang van de studie. De kinderen in de placebogroep hadden meer of ernstiger eczeem (een hogere SCORAD-score), een hoger totaal IgE en een hoger kippenei-eiwit-specifiek IgE. Als in de subgroepanalyses hiermee rekening wordt gehouden, blijven de resultaten echter hetzelfde.

Een sterk punt in deze studie ten opzichte van eerdere studies waarin naar de preventie van voedselallergieën door middel van vroege introductie van allergenen werd gekeken, is de mate waarin ouders zich hebben gehouden aan het protocol. Dit was veel lager in een andere, soortgelijke studie.³

Deze studie ondersteunt de bevindingen in andere vroege-introductiestudies, die reeds een effect toonden op de preventie van voedselallergieën (pinda en kippenei) door vroege introductie van deze middelen. Een belangrijk gegeven is dat verhit ei in deze studie veilig bleek te zijn, in tegenstelling tot een eerdere studie met rauw-eipoeder waarin wel veel reacties werden gezien.

REFERENTIES

1. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.
2. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
3. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374:1733-43.