

Meta-analyse naar de rol van zowel vroege introductie als behandeling van eczeem in de preventie van kippenei-allergie

Bron: Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, et al. Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of egg allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1997-2001.e3.

Auteur: drs. L. Liu, arts-onderzoeker, EMC, afdeling Interne Geneeskunde, sectie Allergologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mailadres: l.liu.1@erasmusmc.nl

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:33-34)

INTRODUCTIE

Primaire preventie is het ultieme doel in de begeleiding van hoogrisicokinderen in het voorkomen van voedselallergie. Observatieve studies laten zien dat bij deze kinderen voedselallergie vaak voorafgegaan wordt door eczeem. Eerder gaf de LEAP-studie al nieuwe inzichten in het belang van vroege introductie van pinda bij het voorkomen van pinda-allergie bij hoogrisicokinderen (ernstig eczeem en/of kippenei-allergie).¹ Deze observaties dragen bij aan de zogenaamde 'dual-allergen-exposure'-hypothese, waarbij orale inname van een antigeen tolerantie induceert, terwijl blootstelling aan de huid van hetzelfde antigeen juist sensibilisatie bewerkstelligt.

In de studie van Matsumoto *et al.* wordt gekeken naar het effect van vroege introductie van kippenei in de preventie van ei-allergie.² Diverse gerandomiseerde interventiestudies werden uitgevoerd om het effect van een vroege introductie van ei te bestuderen; de meesten lieten geen significant effect zien. De studies hadden echter allen kleine aantallen en gebruikten verschillende bewerkingen van ei. Een meta-analyse biedt de mogelijkheid om aantallen te combineren en een subgroepanalyse uit te voeren om de onderliggende factoren die van invloed zijn op de heterogeniteit tussen de verschillende studieresultaten te bestuderen. De auteurs willen daarnaast inzicht verkrijgen in de veiligheid en effectiviteit van verschillen in de bewerking van kippenei bij de vroege introductie. Ook wordt er gekeken naar het effect van eczeembehandeling naast vroege introductie ter preventie van ei-allergie.

STUDIEOPZET EN STATISTISCHE ANALYSE

Zes gerandomiseerde interventiestudies naar kippenei-allergie werden geïncludeerd in deze meta-analyse. Relatieve risico's en bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen werden berekend door het uitvoeren van een Mantel-Haenszel-analyse voor de dichotome uitkomsten. Heterogeniteit werd benaderd door het uitvoeren van zowel kwalitatieve als kwantitatieve metingen. De 'random-effects'-analyse werd toegepast indien er sprake was van verschillen in studiemethodiek of statistische heterogeniteit. Statistische heterogeniteit werd berekend met een τ^2 -, I^2 - of χ^2 -test. Heterogeniteit werd aangetoond bij een τ^2 -waarde die groter was dan 0 en indien de I^2 -waarde groter dan 50% of de p-waarde kleiner dan 0,10 was in de χ^2 -test voor heterogeniteit. Een meta-regressieanalyse werd uitgevoerd om de onderliggende verklarende factoren van de gevonden heterogeniteit in de meta-analyse verder te bestuderen.

RESULTATEN

De auteurs zagen dat vroege introductie significante reductie gaf in zowel ei-allergie ('risk ratio' [RR] 0,60; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 0,42-0,85; $p=0,004$) als sensibilisatie (RR 0,79; 95% BI, 0,66-0,92; $p=0,004$) bij kinderen van 12 maanden, met meer heterogeniteit in de uitkomst van ei-allergie ($I^2=33\%$; $p<0,10$, χ^2 -test voor heterogeniteit). Vier van de 6 studies gebruikten gepasteuriseerde rauw-eipoeder en 2 studies gekookte ei(poeder) voor vroege introductie. De subgroepanalyse toonde aan

Trefwoorden: eczeem, kippenei-allergie, vroege introductie.

Keywords: early introduction, eczema, egg allergy.

ONTVANGEN 26 SEPTEMBER 2018, GEACCEPTEERD 8 JANUARI 2019.

dat gekookte ei effectiever was ter preventie. Dit verschil is echter niet significant ($p=0,41$). De meta-regressieanalyse gaf geen significante correlatie tussen de verschillende doseringen en de log van de relatieve risico's (coëfficiënt, $-0,096$; 95% BI, $-0,18-0,037$; $p=0,39$). In de effectiviteit van vroege introductie op ei-allergie werd geen relatie gevonden tussen de bewerking en dosering van ei. De subgroepanalyse liet wel zien dat bijna 50% van de heterogeniteit in de resultaten te verklaren was door de verschillen in bewerking en dosering. Andere verklarende factoren zijn atopie in de familie en aan- of afwezigheid van eczeem.

De subgroepanalyse gaf een aantal significante verschillen in de bewerking van kippenei op de veiligheid van vroege ei-introductie. Bij de initiële introductie reageerden 15 keer zoveel kinderen op rauw-eipoeder dan op gekookte ei. Er werden in totaal 8 anafylactische events geobserveerd in 3 studies waar rauw-eipoeder werd gebruikt en er werd geen anafylaxie geregistreerd in de studies met gekookte ei. In de vroege-introductiegroep hadden 7 kinderen symptomen die passen bij voedselwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom ('food protein-induced enterocolitis syndrome': FPIES), onafhankelijk of zij rauwe of gekookte ei (of rauw- of gekookte-eipoeder) kregen. Dit getal was significant hoger dan de voorspelde prevalentie voor ei-gerelateerde FPIES ($p < 10^{-5}$, 'Fisher's exact test').

De prevalentie van eczeem varieerde van 0-100% bij de start van de studie. De aanwezigheid van eczeem bij 4 maanden was significant positief gecorreleerd met de prevalentie van allergie in de late-introductie (controle) groep bij 12 maanden ($n=6$; $r=0,942$; $p=0,0002$). De prevalentie van eczeem bij 4 maanden gaf ook een significante correlatie met het aantal reacties bij de eerste introductie van rauw-eipoeder ($n=4$; $r=0,995$; $p=0,0000$).

CONCLUSIE

De auteurs concluderen dat zowel vroege introductie van gekookte ei als eczeembehandeling nodig is voor de primaire preventie van ei-allergie. Wel geven zij aan dat deze hypothese gebaseerd is op studies met kleine aantallen en geringe effectiviteit. Toekomstige studies zijn volgens hen

nodig om de hypothese te kunnen bevestigen. Ook stellen de auteurs dat de resultaten niet generaliseerbaar zijn voor andere veelvoorkomende voedselallergenen, zoals koemelk.

COMMENTAAR

In deze meta-analyse worden 6 gerandomiseerde interventiestudies geïncludeerd met kleine aantallen en een zeer uiteenlopende prevalentie van eczeem. De lineaire regressie op basis van de prevalentie toont eczeem als een sterke risicofactor voor kippenei-allergie. Dit kan een toevalsbevinding zijn vanwege de lage aantallen, maar deze resultaten komen overeen met een eerder gepubliceerde systematische review van 66 studies.³ Daar werd een sterke associatie gezien tussen eczeem, voedselsensibilisatie en allergie met aanwijzingen voor causaliteit.

De geïncludeerde trials hebben veelal de vroege introductie van kippenei niet gecombineerd met intensieve eczeembehandeling. De auteurs gaan daarom voornamelijk in op de PETIT-studie als ondersteuning van de hypothese.⁴ In de PETIT-studie hadden kinderen in de vroege-introductiegroep met intensieve eczeembehandeling significant lagere immunoglobuline-E-titers voor ei in vergelijking met de controlegroep. Kinderen in de groep van late introductie (controle) hadden ondanks de intensieve behandeling eveneens een hoge prevalentie van ei-allergie (37,7%). Zowel eczeembehandeling als vroege introductie lijken dus van belang te zijn bij primaire preventie. Meerdere studies met grotere aantallen zijn ook hier nodig om dit te bevestigen.

Kortom, deze meta-analyse pleit voor vroege introductie van gekookte ei (of gekookte-eipoeder) ten opzichte van rauw-eipoeder wat betreft effectiviteit en veiligheid. Tevens wordt eczeem als risicofactor benadrukt voor het ontwikkelen van kippenei-allergie. Er zijn echter grote verschillen onder de geïncludeerde studies wat betreft de aan- of afwezigheid van eczeem en bijbehorende behandeling. Toekomstig onderzoek zal meer inzicht moeten geven in de optimale dosering en het tijdstip van toediening bij kinderen met eczeem die mogelijk al gesensibiliseerd zijn.

REFERENTIES

1. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Eng J Med* 2015;372:803-13.
2. Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, et al. Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of egg allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1997-2001.e3.
3. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1071-8.
4. 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.