

# Prevenire l'allergia nei lattanti ad alto rischio con eczema offrendo l'uovo dai 6 mesi di età. I risultati di un RCT in doppio cieco con placebo

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(10066):276-286

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato bicertrico, controllato con placebo, in doppio cieco per valutare se l'introduzione precoce e graduale di uovo cotto a lattanti con eczema in associazione con un trattamento aggressivo dell'eczema, può prevenire l'allergia all'uovo a 1 anno di età.

### Popolazione

Sono stati arruolati bambini di 4-5 mesi di età con dermatite atopica da due centri a Tokio. La dermatite atopica doveva rispondere ai criteri diagnostici di Hanifin and Rajka (**Box**).

I criteri di esclusione erano:

- nati prima di 37 settimane di età gestazionale;
- precedente ingestione di uova di gallina o di prodotti a base di uova;
- storia di reazioni allergiche immediate alle uova di gallina;
- storia di reazione allergica non immediata ad un qualsiasi tipo di cibo;
- complicazioni di qualsiasi malattia grave.

### Intervento

Assunzione di 50 mg di uovo cotto in polvere/die (equivalente a 0.2 gr di uovo intero bollito per 15 min) da 6 a 9 mesi di età, quindi 250mg di uovo cotto/die fino a 12 mesi. La prima dose all'età di 6 mesi e la prima dose aumentata di dosaggio a 9 mesi è stata somministrata in ospedale. Sono state misurate le concentrazioni sieriche di IgE specifiche per albume e per ovomucoide con il sistema ImmunoCAP e le concentrazioni sieriche di IgG1, IgG4 e IgA specifiche per albume e ovomucoide. L'eczema è stato misurato secondo un punteggio standardizzato e curato con creme cortisoniche in tutti i pazienti secondo un trattamento standardizzato.

### Controllo

Somministrazione di polvere di zucca, di ugual colore e sapore e con le stesse dosi e posologia rispetto a quella del gruppo di intervento. L'eczema è stato misurato secondo un punteggio standardizzato e curato con creme cortisoniche in tutti i pazienti secondo un trattamento standardizzato.

### Outcome/Esiti

Outcome primario: percentuale di lattanti con allergia all'uovo di gallina confermata mediante prova di scatenamento (OFC) eseguito a 12 mesi di età.

Outcome secondari:

- concentrazioni sieriche di IgE, IgG1, IgG4 e IgA specifiche verso ovomucoide e verso albume misurate al momento dell'arruolamento (4-5 mesi di età), a 9 mesi e a 12 mesi di età;
- le concentrazioni sieriche della concentrazione di TARC misurato alla prima visita ambulatoriale dei partecipanti, prima dell'arruolamento (come dati di riferimento), a 9 mesi e 12 mesi di età;
- la variazione della concentrazione salivare di immunoglobuline antigene-specifiche;
- la sicurezza, misurata come percentuale di bambini con gravi eventi avversi ed eventi medici importanti verificatisi durante il trial.

### Tempo

Bambini arruolati dal 18 settembre 2012 al 13 Febbraio 2015.

## Risultati principali

Di 266 lattanti arruolabili, 119 sono stati esclusi per l'assenza di dermatite atopica (n. 37), rifiuto dei genitori (n. 69) e non arruolati a causa dell'interruzione anticipata del trial (n. 13). Dei 147 partecipanti, 73 (50%) sono stati inclusi nel gruppo di intervento e 74 (50%) nel gruppo di controllo. Il trial è stato interrotto dopo una analisi ad interim programmata dopo l'arruolamento dei primi 100 partecipanti. Il numero dei partecipanti inclusi nell'analisi primaria era 60 (50%) nel gruppo di intervento e 61 (50%) nel gruppo placebo. È stata eseguita un'analisi per protocollo su 46 partecipanti al gruppo di intervento e 50 bambini del gruppo placebo che hanno aderito al protocollo per almeno 130 giorni e hanno ingerito accidentalmente uovo - al di fuori delle dosi indicate dal trial - meno di due volte. Outcome primario: comparsa di allergia all'uovo, verificata al OFC, nel 9% dei pazienti trattati (n. 4) vs il 38% dei pazienti non trattati (n. 18) al momento dell'analisi ad interim eseguita su 47 bambini per ogni gruppo (RR 0.222, p=0.0012, IC 95% 0.081, 0.607) e nell'analisi primaria (121 bambini) la differenza di rischio era 29.4%, RR 0.221, IC 95% 15.3, 43.4, con NNT 3.40, p=0.0001. Outcome secondari: le IgE specifiche ovomucoide a 12 mesi erano più basse e le IgG1, Ig4 e IgA specifiche ovomucoidi erano più elevate nel gruppo

di intervento. Tra gli eventi avversi, cinque (8%) partecipanti al gruppo uovo hanno avuto necessità di visite ospedaliere per un totale di 6 volte in confronto a nessun accesso ospedaliero nel gruppo placebo. Non ci sono state differenze significative di segni acuti dopo somministrazione della polvere d'uovo o di zucca nei due gruppi. La misurazione delle chemochine e la valutazione standardizzata delle condizioni di eczema erano simili nei due gruppi.

## Conclusioni

L'introduzione graduale di uovo cotto in associazione ad un trattamento aggressivo per l'eczema è un modo sicuro ed efficace per prevenire l'allergia all'uovo di gallina in lattanti ad alto rischio. L'uso di una bassa dose iniziale potrebbe contribuire alla sicurezza dell'approccio.

## Altri studi sull'argomento

Segnaliamo una review pubblicata su Quaderni ACP che descrive tutti i trial controllati randomizzati per la prevenzione dell'allergia alimentare attraverso l'alimentazione complementare [1]. Oltre al trial oggetto di questa scheda, sono stati pubblicati ad oggi altri 4 RCT sul tema dell'alimentazione con uovo nel primo anno di vita per la prevenzione dell'allergia. Nel trial Solid Timing for Allergy Research (STAR), in lattanti con eczema moderato-severo si è raggiunta una riduzione dell'incidenza di allergia all'uovo attraverso l'assunzione di uovo pastorizzato dall'età di 4 mesi, in assenza tuttavia di una significatività statistica; tuttavia, il 31% dei bambini ha presentato reazioni indesiderate tra cui shock anafilattico (n. 2 casi) [2]. Lo studio HEAP (Hen's Egg Allergy Prevention) ha avuto come obiettivo la misurazione dell'efficacia e della sicurezza dell'introduzione dell'uovo per la prevenzione dell'allergia all'uovo in una popolazione di bambini sani di 4-6 mesi. I risultati non hanno portato prove di efficacia per la prevenzione dell'allergia e della sensibilizzazione all'uovo [3]. Risultati simili sono stati raggiunti in un RCT multicentrico che ha arruolato lattanti a rischio di malattie allergiche sottoposti a una alimentazione complementare con uovo pastorizzato dai 4-6 mesi a 10 mesi. Non sono state evidenziate differenze significative, nel confronto con un gruppo di controllo, sull'insorgenza di allergia IgE-mediata all'uovo [4]. Nello studio BEAT (Beating Egg Allergy Trial), un RCT condotto su bambini ad alto rischio di allergia e con prick test per l'albumina <2mm all'arruolamento, i bambini hanno introdotto uovo liofilizzato nella dieta da 4 a 8 mesi di vita, per poi liberalizzare l'alimentazione complementare. Nel gruppo di intervento, l'introduzione dell'uovo nella dieta ha ridotto la sensibilizzazione IgE e aumentato i livelli di Ig4, ma la risposta al challenge con uovo a 12 mesi non era significativa [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo è il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che dimostra che la precoce introduzione in modo graduale di una piccola quantità di uovo cotto in combinazione con un trattamento attento dell'eczema può ridurre la prevalenza di allergia all'uovo nei neonati ad alto rischio con eczema. Questo approccio graduale è pratico a livello di popolazione, perché i bambini non hanno bisogno di essere sottoposti a screening con prick test, dosaggio nel siero delle IgE specifiche,

o challenge test prima dell'introduzione dell'alimento. Il controllo ottimale dell'eczema deve essere una parte integrante del programma di prevenzione per ridurre al minimo il rischio di sensibilizzazioni percutanea.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** RCT di buona qualità formale: scala di Jadad 5. La randomizzazione è ben descritta; la cecità: presente è stata chiaramente descritta. Potenza: l'obiettivo predefinito era di arruolare 92 lattanti per gruppo per avere una potenza di almeno 80% in modo da individuare una riduzione relativa del 65% della prevalenza di allergie IgE mediate all'uovo con l'uso di un alfa level di 0.05. In realtà sono stati arruolati 73 e 74 pazienti (147 totali), quindi meno del target prefissato. Vi sono stati cambiamenti di outcome dopo l'avvio del trial e sono descritti nel protocollo. Sono stati descritti i persi al follow-up nella tabella. L'analisi è stata fatta per intention to treat. L'analisi ad interim, effettuata come da programma, all'arruolamento dei primi 100 soggetti, ha determinato una interruzione precoce dello studio. Ciò potrebbe aver determinato dei rischi nella valutazione dei risultati, che però gli autori hanno escluso dopo una analisi post-hoc. Dato infatti che il numero dei pazienti analizzati è risultato molto inferiore a quello previsto dal protocollo, la distribuzione dei soggetti nei due gruppi potrebbe averne risentito. L'analisi post-hoc ha però rivelato che l'effetto di tale squilibrio era piccolo. Gli autori hanno fornito anche un'analisi per protocol dei risultati, utile per dare indicazioni ai ricercatori per future sperimentazioni o per riflettere sui possibili esiti in una situazione di perfetta aderenza al protocollo, anche se in questo caso si perde l'effetto della randomizzazione e si trascura che l'aderenza al trial è stata del 65%.

**Esiti:** lo studio è rilevante poiché ha dimostrato che l'uovo cotto può essere introdotto precocemente e gradualmente senza provocare reazioni allergiche immediate, nei lattanti ad alto rischio con eczema, anche in presenza di una sensibilizzazione precedente. Lo studio ha evidenziato l'importanza di trattare in maniera adeguata l'eczema nei pazienti ad alto rischio di sviluppare una allergia IgE mediata. Lo studio ha anche evidenziato l'importanza di utilizzare l'uovo cotto come alimento per creare la tolleranza (invece che l'uovo crudo come utilizzato in un precedente trial) e il suo utilizzo in quantità graduale (all'inizio piccole quantità).

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse ma ben 5 autori hanno dichiarato di ricevere soldi da svariate compagnie farmaceutiche e non.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** popolazione analoga a quella che potrebbe afferire ad un centro ospedaliero presso l'ambulatorio di allergologia pediatrica italiano.

**Tipo di intervento:** intervento riproducibile, anche se è da tenere in conto una aderenza al protocollo da parte delle famiglie del 65%.

## Box

### Criteri di Hanifin and Rajka per la diagnosi di dermatite atopica

La diagnosi di dermatite atopica richiede la presenza di almeno 3 criteri maggiori e almeno 3 criteri minori.

#### Maggiori

1. Prurito.
2. Dermatite con morfologia e distribuzione tipica delle lesioni:
  - fino ai 2 anni: coinvolgimento facciale ed estensorio degli arti;
  - dopo i 2 anni: pieghe degli arti superiori e inferiori, lichenificazione.
3. Andamento cronico o recidivante.
4. Storia personale o familiare di atopia (asma, rinite allergica, dermatite atopica).

#### Minori

1. Xerosi; 2. Ittiosi/iperlinearità palmare, cheratosi pilare; 3. Reazione di tipo I al test cutaneo; 4. Aumento IgE, %; 5. Età d'insorgenza precoce; 6. Tendenza alle infezioni cutanee; 7. Tendenza a dermatiti non specifiche a mani o piedi; 8. Eczema del capezzolo; 9. Cheilite; 10. Congiuntivite ricorrente; 11. Linee di Dennie-Morgan; 12. Cheratocono; 13. Cataratta sottocapsulare anteriore; 14. Dermatite palpebrale; 15. Pallore ed eritema facciale; 16. Pitiriasi alba; 17. Pieghe anteriori del collo; 19. Intolleranza a lana e a solventi per grassi; 20. evidente rilievo perifollicolare; 21. Intolleranza alimentare; 22. Decorso influenzato da fattori emotivi e ambientali; 23. Demografismo bianco.

Da: Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh)

1. Caffarelli C, Di Mauro D, Mastrorilli C, et al. Nuove indicazioni allergologiche per l'alimentazione complementare. Quaderni ACP 2017;24(4):169-173
2. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(2):387-92.e1
3. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1591-1599.e2
4. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1600-1607.e2
5. Tan JWL, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1621-1628.e8

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ravenna:

*Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusccheddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.*