

Aus dem  
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Direktor: Professor Dr. med. Stefan N. Willich

## **Habilitationsschrift**

### **Systematische Vergleiche internationaler Bevölkerungsstudien zu allergischen Erkrankungen mittels Meta-Analysen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Epidemiologie und Sozialmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Thomas Keil, M.Sc.**

**Eingereicht:**           **Februar 2009**  
**Dekanin:**               **Frau Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich**  
**1. Gutachter:**       **Prof. Claus Bachert**  
**2. Gutachter:**       **Prof. Katja Radon**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Prävalenz allergischer Atemwegs- und Hauterkrankungen	4
1.2 Internationale Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien	4
1.3 Risiko- und protektive Faktoren für Asthma und Allergien	5
1.4 Nahrungsmittelallergien	7
1.5 Zielsetzungen	7
<b>2. Eigene Originalarbeiten</b>	<b>10</b>
2.1 Systematische Evaluationen europäischer Geburtskohortenstudien	10
2.2 Meta-Analysen zu Determinanten für Haustierbesitz bei Familien mit und ohne Allergien in 12 europäischen Geburtskohorten	11
2.3 Meta-Analysen zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien	12
<b>3. Diskussion</b>	<b>14</b>
3.1 Europäische Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien	14
3.2 Repräsentativität	14
3.3 Follow-Up Untersuchungen	16
3.4 Messungen objektiver und subjektiver Einfluss- und Zielgrößen	17
3.5 Meta-Analysen zur Haustierexposition	18
3.6 Meta-Analysen zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien	20
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>23</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>25</b>
<b>Danksagung</b>	<b>36</b>
<b>Erklärung</b>	<b>37</b>

## Abkürzungen

AMICS	„Asthma Multicentre Infant Cohort Study“ (Spanien, Großbritannien, Deutschland)
BAMSE	„Kinder, Allergien, Umwelt, Stockholm, epidemiologischer Survey“ ( <i>übersetzt aus dem Schwedischen</i> )
CO.N.ER	„Cohort of Neonates in Emilia Romana“ (Italien)
DARC	„Danish Allergy Research Council Study“
ECA	„Environment and Childhood Asthma Study“ (Norwegen)
ECRHS	„European Community Respiratory Health Survey“
EuroPrevall	„The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe“
GA <sup>2</sup> LEN	„Global Allergy and Asthma European Network“
GEPSII	„Gene and Environment: Prospective Study on Infants in Italy“
GINI-B	„German Infant Nutritional Intervention Study (observational part)“
LISA	„Lifestyle-related Factors on the Immune System and Development of Allergies in Childhood Study“ (Deutschland)
IgE	Immunglobulin E
ISAAC	„International Study of Asthma and Allergy in Childhood“
MAS	„Multizentrische Allergiestudie“ (Deutschland)
PIAMA-NHS	„The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy – Natural History Study“ (Niederlande)

# 1 Einleitung

## 1.1 Prävalenz allergischer Atemwegs- und Hauterkrankungen

Allergien wie Asthma, allergische Rhinitis („Heuschnupfen“) mit und ohne Konjunktivitis und atopische Dermatitis (atopisches Ekzem, „Neurodermitis“) gehören besonders in den Industrieländern zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Sie haben bei Kindern und Jugendlichen aber auch bei Erwachsenen in den letzten Jahren erheblich zugenommen [Asher 2006, Eder 2006, Downs 2001, Upton 2000]. In Europa sind 80 Millionen Menschen von Allergien betroffen [GA<sup>2</sup>LEN 2008]. In einigen Ländern haben bis zu 40% der Kinder mindestens eine der drei atopischen Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis), jedoch ist die Variabilität zwischen den einzelnen Ländern groß. Die 12-Monats-Prävalenz reicht bei 13-14-jährigen Kindern für Asthmasymptome von 3% (Albanien) bis 32% (Großbritannien), für allergische Rhinitis von 4% (Albanien) bis 19% (Irland) und für atopische Dermatitis von 1% (Albanien) bis 19% (Großbritannien) [ISAAC 1998, Asher 2006].

## 1.2 Internationale Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien

Eine genetische Prädisposition ist der wichtigste Risikofaktor für Asthma und Allergien, aber der starke Anstieg in der Prävalenz dieser Erkrankungen in den letzten 4 Jahrzehnten ist nicht alleine durch genetische Ursachen zu erklären [Asher 2006, Eder 2006, Sears 1996]. Vielmehr scheinen Umwelt- und Lebensstilfaktoren, teilweise im Zusammenhang mit genetischen Varianten, von Bedeutung zu sein [Kabesch 2006]. Zur Untersuchung von Determinanten für diese chronischen Erkrankungen im Kindesalter, die schon im Säuglingsalter beginnen und bis ins Erwachsenenalter persistieren können, sind longitudinale Geburtskohortenstudien der geeignetste Studientyp. In Europa wurden in den letzten 2 Jahrzehnten mehrere Geburtskohorten speziell zur Untersuchung von Asthma und Allergien gestartet, viele sind jedoch noch im Kindergarten- oder frühen Schulalter [Keil 2006a]. Die Kohorten, deren Studienteilnehmer bereits die Pubertät erreicht oder hinter sich haben sind inzwischen besonders wertvoll zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs allergischer Erkrankungen. Hier ist insbesondere das sich während der Adoleszenz ändernde Geschlechterverhältnis von einem eindeutigen männlichen Übergewicht im Kindesalter zu einem weiblichen Übergewicht im Erwachsenenalter von Interesse [Jarvis 1998,

Arshad 2001, Anderson 1992, De Marco 2000, Mortz 2001]. Eigene Analysen haben gezeigt, dass es auch beim Einfluss von Stressfaktoren auf das Asthmarisiko deutliche Geschlechterunterschiede gibt [Bockelbrink 2008].

In den USA (Tucson, Arizona) und Neuseeland haben erste Geburtskohortenstudien mit einem Fokus auf Allergien und Asthma inzwischen die dritte Lebensdekade erreicht [Stern 2008, Sears 2003]. Die Ergebnisse dieser Studien sind aufgrund von Unterschieden in Lebensstil, Umweltfaktoren und genetischen Merkmalen nur bedingt auf europäische Populationen übertragbar. In Europa, speziell auch in Deutschland, fehlen uns bisher diese prospektiv erhobenen Daten aus repräsentativen Bevölkerungsstudien zur zuverlässigen Beurteilung des Verlaufs und der Einflussfaktoren für Asthma, allergischem Schnupfen, atopischer Dermatitis, aber auch der Entwicklung von Antikörpern gegen spezifische Allergene (allergische Sensibilisierung).

### **1.3 Risiko- und protektive Faktoren für Asthma und Allergien**

Die Untersuchung von prä- und postnatalen Einflussfaktoren (z.B. erhöhtes Asthmarisiko durch Hausstaubmilbenkontakt) führte häufig zu widersprüchlichen oder negativen Ergebnissen, so dass zuverlässige präventive Strategien für Asthma und Allergien (z.B. milbenundurchlässige Matratzenbezüge) bisher nicht gefunden wurden [Hamelmann 2008, Lau 2003]. Ein erhöhtes Allergierisiko durch Impfungen, wie in Laienpublikationen gelegentlich vermutet, lässt sich nach bisherigen Analysen weitgehend ausschließen [Grüber 2003]. Neben der positiven Familienanamnese [Sears 1996, Martinez 1998] scheint bisher vor allem die frühe Sensibilisierung gegen Allergene (v. a. Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Hausstaubmilbe, Katze) gemessen durch spezifisches Immunglobulin E im Serum ein wichtiger Risikofaktor für Asthma und Allergien zu sein [Illi 2006]. Ob kindliche Einflussfaktoren für chronisches Asthma im Erwachsenenalter verantwortlich sind, lässt sich vermuten, ist aber bisher aufgrund fehlender Langzeitstudien weitgehend unklar [Matricardi 2008]. In einer neuseeländischen Geburtskohorte zeigte sich, dass Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben, bronchiale Hyperreagibilität (übersteigerte Reaktionsbereitschaft der Bronchien auf einen unspezifischen Reiz, z.B. Einatmen von kalter Luft), weibliches Geschlecht, Rauchen und früher Beginn im Kindesalter mit chronischem bzw. Rezidiven von Asthma bei Erwachsenen assoziiert waren [Sears 2003]. Ergebnisse der Kohorte aus dem trocken-heißen Klima von Arizona, USA, deuteten

darauf hin, dass außer einer bronchialen Hyperreagibilität, eine niedrige Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren und erst spät im Kindesalter auftretendes Giemen („wheezing“) mit im Erwachsenenalter erstmals aufgetretenem Asthma assoziiert waren (Stern 2008). Beide Studien sind in Ländern mit sehr hohen Asthmaprävalenzen durchgeführt worden [Asher 2006] und daher nur mit Vorsicht auf Deutschland oder andere europäische Länder mit niedrigerer Asthmaprävalenz übertragbar. In mehreren Studien war Tabakrauchexposition sowohl in der Schwangerschaft als auch postnatal mit einem erhöhten Risiko für Asthma (Wheezing) und reduzierter Lungenfunktion bei Kindern bis 3 Jahre assoziiert [Martinez 1995, Strachan 1998b, Arshad 2005, Lannerö 2006, Stein 1999, Gilliland 2003]. Für ältere Kinder sind jedoch nur sehr wenige Daten vorhanden, die keine Evidenz für eine positive Assoziation zwischen elterlichem Rauchen und Asthma bei Schulkindern zeigten [Stein 1999]. Bis vor kurzem gab es keine belastbaren Ergebnisse für einen Zusammenhang zwischen Tabakrauchexposition und einer allergischen Sensibilisierung bei Kindern jeglichen Alters [Butland 1997, Burr 1997, Olesen 1997, Strachan 1998a]. Eine eigene longitudinale Analyse der Daten der deutschen Geburtskohorte Multizentrische Allergie Studie (MAS) konnte jedoch zeigen, dass regelmäßiges Rauchen der Mutter das Risiko für Asthmasymptome und für eine allergische Sensibilisierung in den ersten 10 Lebensjahren signifikant erhöht, jedoch nur bei Kindern von allergischen Eltern. Bei Kindern von nichtallergischen Eltern war dieser Effekt nicht zusehen [Keil 2008b]. Diese Art der longitudinalen Analysen zu Auswirkungen des Rauchens, stratifiziert nach elterlichem Allergiestatus, wurde bisher in anderen Geburtskohorten nicht durchgeführt. Es bleibt abzuwarten, ob sich unsere Ergebnisse, die für eine Gen-Umweltinteraktion sprechen könnten, auch in Analysen der Daten anderer Geburtskohorten zeigen.

Studien über Haustierkontakt, vor allem über Katzen und Hunde, haben bisher nicht eindeutige, teils sogar widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf das Asthma- und Allergierisiko geliefert. Für Haustierexposition zeigten sich Effekte im Sinne eines erhöhten Risikos, kein Zusammenhang oder teilweise eines reduzierten Risikos für Asthma, allergischen Schnupfen, atopische Dermatitis oder allergische Sensibilisierung [Almqvist 2003a, Hesselmar 1999, Lau 2000 und 2005]. Insbesondere für Hundekontakt fanden einige Autoren protektive Effekte in Bezug auf die Entwicklung allergischer Symptome im Alter von 2 Jahren und allergischer Sensibilisierung gegen Aero-Allergene (v.a. Milbe, Hund, Katze, Baum- und

Gräserpollen) im Alter von 6 Jahren [Zirngibl 2002, Chen 2008]. Wie für andere Umweltfaktoren fehlen auch für Haustierexposition gerade für ältere Kinder und Erwachsene prospektive von Geburt an erhobene Langzeitdaten aus Kohortenstudien.

#### **1.4 Nahrungsmittelallergien**

Allergische Reaktionen gegen Nahrungsmittel können multiple Organe betreffen und sind häufig kutaner, aber auch gastrointestinaler oder respiratorischer Art. In seltenen Fällen können sie generalisiert bis hin zum potentiell tödlichen anaphylaktischen Schock verlaufen [Sampson 2004]. Ob die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien ähnlich gestiegen ist wie die anderer Allergien ist unklar. Zumindest für Erdnussallergien bei Kindern besteht jedoch dieser Verdacht nachdem zwei epidemiologische Studien zeigten, dass sowohl die allergische Sensibilisierung gegen Erdnüsse als auch von Eltern berichtete Reaktionen gegen Erdnüsse bei Kindern in den letzten Jahren zugenommen haben [Grundy 2002, Sicherer 2003]. Diese Erkenntnisse aus den USA und Großbritannien sind jedoch bisher nicht durch repräsentative Bevölkerungsstudien mit Nahrungsmittelprovokationstests, dem diagnostischen Goldstandard für Nahrungsmittelallergien, bestätigt worden. Unser aktuelles Wissen über das Ausmaß von Nahrungsmittelallergien entspricht unserer Unkenntnis über die Prävalenz von Asthma und allergischen Atemwegserkrankungen Mitte der 1990er Jahre vor der Durchführung großer standardisierter internationaler Studien wie des European Community Respiratory Health Surveys (ECRHS) mit Erwachsenen und der weltweiten International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) mit Schulkindern [ECRHS 1996, ISAAC 1998].

#### **1.5 Zielsetzungen**

##### Vergleichbarkeit und Meta-Analyse mit Originaldaten europäischer Geburtskohorten

Unter den longitudinalen Studienarten ist die Geburtskohortenstudie der bestmögliche Studientyp zur Untersuchung von natürlichem Verlauf und Determinanten chronischer Erkrankungen wie Asthma und Allergien, die oft schon in den frühen Lebensjahren beginnen. Weltweit stellen Asthma und Allergien die häufigsten chronischen Krankheiten im Kindesalter dar und bleiben in der Mehrzahl der Fälle auch im Erwachsenenalter bestehen [Asher 2006]. Da die Gründe für die in den vergangenen 3 Dekaden stark gestiegene Prävalenz weiterhin unklar sind, wurden in Europa in den letzten Jahren mehrere Geburtskohortenstudien zur Untersuchung

von Einflussfaktoren für die Entstehung von respiratorischen und dermatologischen Allergien initiiert.

Im Rahmen des 2004 gestarteten europäischen Exzellenznetzwerkes GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) schlossen sich 7 laufende Geburtskohortenstudien in einer eigenen Arbeitsgruppe (Work Package) zusammen [Van Cauwenberge 2005]. Ziel dieser Arbeitsgruppe war es eine Grundlage für gemeinsame Datenanalysen zu schaffen. Dafür sollten zunächst weitere europäische Geburtskohortenstudien über Allergien und Asthma identifiziert und die Studiendesigns und Bestimmungsmethoden aller Einflussfaktoren und allergischen Zielgrößen dieser Langzeitstudien detailliert in einer Datenbank für systematische Vergleiche erfasst werden.

Originaldaten der einzelnen Kohorten für gemeinsame Analysen zu kombinieren sind nur sinnvoll, wenn die Erhebungsinstrumente und die Zeitpunkte der Follow-Up Untersuchungen zwischen den einzelnen Studien vergleichbar sind. Unter dieser Voraussetzung wollte sich die Arbeitsgruppe als erstes der Frage zuwenden, welchen Einfluss die Haustierhaltung im frühen Kindesalter auf das spätere Asthma- und Allergierisiko hat. Hier bestehen zurzeit erhebliche Unsicherheiten. Eltern kleiner Kinder, aber auch Kinderärzte und Allgemeinmediziner sind durch die bisherigen widersprüchlichen Studienergebnisse stark verunsichert über das mögliche Risiko bzw. den Schutz vor Allergien durch Haustierhaltung. Ziel der ersten Meta-Analyse der Originaldaten europäischer Geburtskohortenstudien war daher die Untersuchung von Faktoren, die potentiell mit der Haustierhaltung bei allergischen und nicht allergischen Familien assoziiert sind.

### Meta-Analysen zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Unkenntnis über das Ausmaß und die mögliche Zunahme von Nahrungsmittelallergien verursacht in der Bevölkerung zunehmende Besorgnis, insbesondere bei Patienten und ihren Familien, medizinischem Personal, Nahrungsmittelherstellern, gesundheits- und Verbraucherschutzpolitischen Entscheidungsträgern, aber auch in Schulen und in der Gastronomie. Das Spektrum der Symptome von allergieauslösenden Nahrungsmitteln ist vielfältig, oft unspezifisch und reicht von kutanen, gastrointestinalen, respiratorischen und oralen bis zu generalisierten Reaktionen inklusive des potentiell tödlichen anaphylaktischen Schocks [Sampson 2004]. In der Diagnostik wird der doppelblinde plazebo-kontrollierte Nahrungsmittel-

provokationstest zwar von der Mehrzahl der Allergologen als diagnostischer Goldstandard angesehen [Sampson 2004], wurde jedoch aufgrund seiner aufwändigen und zeitraubenden Durchführung in Bevölkerungsstudien bisher nur selten eingesetzt. Stattdessen wurden in epidemiologischen Untersuchungen zur Abschätzung der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bzw. -unverträglichkeiten meist nicht verblindete Provokationstests und Haut- oder Serumtests zur Bestimmung der allergischen Sensibilisierung durchgeführt. Am häufigsten jedoch wurden die Prävalenzschätzungen durch subjektive Angaben der Studienteilnehmer sowie Kombinationen von Symptomen mit Tests auf Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene bestimmt [Rona 2007, Zuidmeer 2008].

Die unterschiedlichen diagnostischen Methoden erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Bevölkerungsstudien und können, neben genetischen und kulturellen Unterschieden, die teils großen Unterschiede in den Prävalenzen zwischen den Populationen erklären. Um unsere Wissenslücken über die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien, ihre Ursachen, krankheitsbezogenen Kosten und Lebensqualität der betroffenen Patienten zu schließen, wurde EuroPrevall (The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe) im Jahr 2005 gestartet. Es ist ein von der Europäischen Union finanziertes über die Grenzen Europas hinausgehendes translationales Forschungsprojekt mit mehr als 60 Partner-Institutionen [Mills 2007]. Die Geburtskohortenstudie mit 12.000 Neugeborenen und deren Familien sowie Querschnittstudien mit Schulkindern und Erwachsenen werden Ende 2009 erste Ergebnisse liefern. Zu Beginn des EuroPrevall-Projekts hat sich ein multidisziplinäres Team aus Epidemiologen und Allergologen gebildet, um systematisch alle repräsentativen Bevölkerungsstudien mit Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien zu erfassen und nach Diagnosearten und Altersgruppen getrennt mit Meta-Analysen zu vergleichen. Im ersten Teil des Projekts wurden die Prävalenzen für die häufigsten Auslöser von Nahrungsmittelallergien (Kuhmilch, Hühnerei, Erdnüsse, Fisch und Schalentiere) bestimmt, im zweiten Teil für alle pflanzlichen Nahrungsmittel (außer Erdnuss).

## 2. Eigene Originalarbeiten

### 2.1 Systematische Evaluationen europäischer Geburtskohortenstudien

**Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Smit HA, Wijga AH, Schmid S, Berg A, Bollrath C, Eller E, Bindeslev-Jensen C, Halken S, Høst A, Heinrich J, Porta D, Forastiere F, Brunekreef B, Krämer U, Willich SN, Wahn U, Lau S.** European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs - a GA<sup>2</sup>LEN initiative. *Allergy* 2006; 61(2): 221-228.

**Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Smit HA, Wijga AH, Schmid S, Von Berg A, Bollrath C, Eller E, Bindeslev-Jensen C, Halken S, Høst A, Heinrich J, Fantini MP, Brunekreef B, Krämer U, Willich SN, Wahn U, Lau S.** European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures - a GA<sup>2</sup>LEN initiative. *Allergy* 2006; 61(9): 1104-1111.

Die Gründe für den starken Anstieg der Prävalenzen von Asthma und Allergien, besonders im Kindesalter, sind unklar. Um Risiko- und protektive Faktoren zu untersuchen, ist es notwendig, longitudinale Beobachtungsstudien durchzuführen, vorzugsweise Geburtskohortenstudien, da Allergien bereits im frühen Kindesalter beginnen können. In Europa wurden in den letzten 2 Jahrzehnten mehrere Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien initiiert. Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, im Rahmen des europäischen Exzellenznetzwerks GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network), alle laufenden europäischen Geburtskohorten zu Asthma und Allergien zu identifizieren, systematisch zu evaluieren und unter Zusammenführung der Rohdaten gemeinsame Auswertungen durchzuführen.

Alle relevanten Charakteristika der Kohortenstudien wie Zielsetzungen, Studienregionen, Rekrutierungsmethoden, Variablen der Basiserhebung zu Geburt, Familie, Lebensstil, Wohnumgebung sowie alle weiteren subjektiven und objektiven Einfluss- und Zielgrößen zu jedem Zeitpunkt im Follow-Up und die jeweiligen Teilnahmequoten wurden systematisch in einer Datenbank erfasst und verglichen.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Publikationen konnten 18 laufende Geburtskohortenstudien zu Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis mit über 28.000 rekrutierten Familien evaluiert werden. Der Großteil der Kohorten startete in urbanen Regionen in den 1990er Jahren im Norden und

Nordwesten Europas, in den letzten Jahren zunehmend in Südeuropa. Je nach Studienleitung (Kliniker, Epidemiologen oder Public Health Forscher) variierten die Zielsetzungen und die Erhebung von subjektiven (Fragebogen, Interviews) und objektiven Parametern (Immunglobuline E im Serum, Hauttests, Lungenfunktion, ärztliche Untersuchungen). Für bestimmte Expositions- und Zielgrößen können Meta-Analysen durchaus in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 2.2, S. 27ff).

## 2.2 Meta-Analysen zu Determinanten für Haustierbesitz als Risikofaktor für

### Asthma und Allergien bei Kindern

Eller E, Roll S, Chen CM, Herbarth O, Wichmann HE, von Berg A, Krämer U, Mommers M, Thijs C, Wijga A, Brunekreef B, Fantini MP, Bravi F, Forastiere F, Porta D, Sunyer J, Torrent M, Høst A, Halken S, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Wickman M, Kull I, Wahn U, Willich SN, Lau S, **Keil T \***, Heinrich J \*.

*\*Both authors contributed equally.*

Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies - a GA<sup>2</sup>LEN initiative. *Allergy* 2008; 63(11): 1491-1498.

Aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse sind v. a. Eltern kleiner Kinder aber auch Hausärzte, Pädiater und Allergologen verunsichert darüber, ob das Halten von Haustieren als Risiko- oder protektiver Faktor für Asthma und Allergien einzuschätzen ist. Inkonsistente Ergebnisse bisheriger Studien könnten unter anderem an der mangelnden Berücksichtigung von potentiellen Störgrößen (Confounder) gelegen haben. Ziel der ersten Meta-Analyse von Originaldaten europäischer Geburtskohorten war es daher, Determinanten für Katzen- und Hundebesitz in europäischen Familien mit und ohne Asthma und Allergien zu bestimmen.

Die 12 teilnehmenden europäischen Geburtskohorten hatten zwischen 485 und 4089 Familien rekrutiert. Die jeweiligen Fragebogendaten zum Haustierbesitz bei Geburt der Studienkinder, Allergien von Eltern und Geschwistern, Schulbildung sowie Fragen zur Wohn- und familiären Situation wurden für jede Kohorte separat mit multiplen logistischen Regressionsmodellen sowie kombiniert in Meta-Analysen (adjusted random effect models) inklusive statistischer Tests auf Heterogenität zwischen den Studien ausgewertet.

Von den insgesamt 25.056 Familien aus 7 europäischen Ländern hielten 15% Katzen und 12% Hunde. Allergische Familienmitglieder, ein höheres Bildungsniveau und im 2. Stock oder höher zu wohnen waren Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit Katzen oder Hunde zu besitzen statistisch signifikant reduzierten. Waren ältere Geschwister vorhanden, galt dies auch für Katzen- aber nicht für Hundebesitz. Die Anzahl der Personen in Relation zur Wohnfläche zeigte keinen Einfluss.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen werden alle familiären und sozialen Faktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf die Haustierhaltung in den aktuell laufenden Meta-Analysen mit europäischen Geburtskohorten der GA<sup>2</sup>LEN-Initiative berücksichtigt. Dies und die aufgrund der Datenmenge bestimmbare Exposition in „reinen“ Hunde-, Katzen-, Nagetier- und Vogelkategorien werden gegenüber früheren Studien einen erheblichen Erkenntnisgewinn liefern.

### 2.3 Meta-Analysen zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Rona RJ, **Keil T**, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 638-646.

Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, **Keil T**. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5): 1210-1218.e4.

Über die Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien bestehen größte Unklarheiten, da die Ergebnisse bisheriger Bevölkerungsstudien eine erhebliche Variabilität zeigten, möglicherweise aufgrund von Unterschieden zwischen den Populationen, vielleicht aber auch aufgrund der Verwendung unterschiedlicher diagnostischer Methoden. Ziel der vorliegenden Arbeiten war es daher systematisch alle internationalen bevölkerungsbasierten Studien mit Prävalenzen von

Nahrungsmittelallergien zu identifizieren und in Meta-Analysen diagnoseart- und altersgruppenspezifisch zusammenzufassen.

Neben der systematischen Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden Allergieforscher kontaktiert, um auch nicht gelistete und unveröffentlichte Prävalenzstudien zu identifizieren. Drei Wissenschaftler beurteilten unabhängig voneinander jede in Frage kommende Studie und schlossen nur repräsentative Untersuchungen und bei Mehrfachpublikationen nur die aktuellsten bzw. relevanteren Ergebnisse ein. Die Extraktion der Studiendaten und die Durchführung von Meta-Analysen erfolgten getrennt nach Nahrungsmittel, Diagnosemethode und Altersgruppen (Kleinkinder, Schulkinder, Erwachsene).

Die Prävalenz für subjektiv bestimmte allergische Reaktionen gegen Nahrungsmittel jeglicher Art variierte von 3%-35%. Diese Prävalenzschätzer sollten jedoch nur mit Vorsicht interpretiert werden, da sie in der Regel deutlich höher lagen als die objektiv diagnostizierten Reaktionen in Nahrungsmittelprovokationstests, die Prävalenzen <1% für fast alle der untersuchten spezifischen Nahrungsmittel ergaben. In der Mehrzahl der nach Diagnoseart und Altersgruppen getrennten Meta-Analysen zeigte sich zwischen den Studien statistisch signifikante Heterogenität.

### **3. Diskussion**

#### **3.1 Europäische Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien**

Zu den 7 Geburtskohortenstudien, die sich 2004 in der Arbeitsgruppe „Birth Cohorts on Asthma and Atopic Diseases“ im Rahmen des EU-Netzwerks GA<sup>2</sup>LEN zusammengeschlossen hatten, konnten bis Anfang 2005 durch systematische Recherche und persönliche Kontakte 11 weitere auf Asthma und Allergien fokussierte Geburtskohorten aus insgesamt 8 europäischen Ländern identifiziert werden. Die ältesten Kohorten wurden zwischen 1985 und 1995 in Skandinavien, Großbritannien und Deutschland gestartet, zu den jüngeren gehören auch südeuropäische Kohorten in Spanien und Italien. Während einige Studien nur wenige Hundert Kinder einschlossen, haben 5 Kohorten jeweils über 3000, davon die schwedische BAMSE Studie aus Stockholm über 4000 Kinder rekrutiert. Alle Kohorten zusammen haben Daten von 28.277 Kindern und ihren Familien erhoben [Keil 2006a]. Inzwischen ist die Arbeitsgruppe auf 25 Geburtskohorten mit insgesamt über 41.000 rekrutierten Teilnehmern angewachsen.

Mit einer eigens programmierten Datenbank wurden bei persönlichen Besuchen systematisch alle relevanten Parameter zu Studiendesign, Studienumgebung, primären und sekundären Studienzielen, Quellpopulation, Rekrutierungskriterien und -zeitraum, Follow-Up Zeitpunkten mit den jeweiligen Teilnahmequoten, objektiven Untersuchungsparametern (Lungenfunktions-, Serum-, Urin- und Hauttests, genetische Analysen, Hausstaubproben etc.) und subjektiven Fragebögen- und Interviewdaten (Schwangerschaft, Familienanamnese, Asthma- und Allergiesymptome, Impfungen, Umweltfaktoren insbesondere Innenraumbelastungen durch Schimmel, Feuchtigkeit, Haustierkontakt, Tabakrauchexposition, aber auch Lebensstilfaktoren bzgl. Ernährung, körperlicher Aktivität etc.) sowie Informationen zur Studienfinanzierung und Datenmanagementprogrammen erfasst [Keil 2006a und 2006b].

#### **3.2 Repräsentativität**

In allen Geburtskohortenstudien steht die Untersuchung der Inzidenz, Prävalenz, des natürlichen Verlaufs und der Risikofaktoren von Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis im Vordergrund, in vielen zusätzlich auch atopische Dermatitis / atopisches Ekzem. Darüber hinaus haben 6 Kohorten einen weiteren

Fokus auf Nahrungsmittelallergien gelegt. Da die große Mehrzahl der Studienteams Großstädte oder urbane Regionen zur Rekrutierung gewählt hat, sind diese Studienpopulationen ungeeignet, um als repräsentativ für das jeweilige Land zu gelten. Ergebnisse aus urbanen Geburtskohorten würden die Häufigkeiten allergischer Erkrankungen für das jeweilige Land überschätzen, da vor allem Asthma und respiratorische Allergien in Städten wesentlich häufiger auftreten als in ländlichen Gebieten [Dik 2004, Nilsson 1999, Bjorksten 1997]. Dagegen würden Prävalenzen aus ländlichen Geburtskohorten, wie von den Inseln Isle of Wight und Menorca [Arshad 1992, Sunyer 2001], als Grundlage für die Bestimmung der Anzahl betroffener Kinder in Großbritannien und Spanien vermutlich unterschätzen und sollten ebenso mit Vorsicht interpretiert werden wie die Ergebnisse rein städtischer Kohorten.

Mehrere Geburtskohorten rekrutierten ihre Studienkinder in Universitäts- oder akademischen Lehrkrankenhäusern. Dies kann durchaus als repräsentativ für eine bestimmte Stadt oder Region angesehen werden, wie im Falle der beiden dänischen Kohorten in Odense, die ihre Kinder in der Universitätsklinik, der einzigen Geburtsklinik der Stadt und Umgebung, rekrutierten [Host 2002]. Das Gleiche gilt für die Osloer Kohorte ECA, die Neugeborene in den beiden größten Geburtskliniken mit 90% aller Geburten der Hauptstadt rekrutierte [Lodrup Carlsen 2002]. In vielen anderen europäischen Großstädten existieren dagegen häufig unterschiedliche Kliniktypen mit Geburtshilfeabteilungen, wobei Universitätskliniken in der Regel einen größeren Anteil von Hochrisikoschwangerschaften aufweisen als kleinere Kliniken, hinzu kommen mögliche sozioökonomische Unterschiede im Einzugsgebiet der Kliniken. Kinder, die in akademischen Lehrkrankenhäusern rekrutiert wurden, unterscheiden sich vermutlich von Kindern, die in kleineren und nicht-kommunalen Krankenhäusern derselben Stadt geboren wurden und können daher nicht als repräsentativ für die gesamte Stadtbevölkerung angesehen werden. Unterschiedliche Rekrutierungsstrategien, wie z.B. bei den 3 deutschen multizentrischen Studien MAS, LISA und GINI-B [Bergmann 1994, Laubereau 2004, Heinrich 2002], stellen per se keine methodische Schwäche dar, müssen aber bei der Vergleichbarkeit der Kohorten und der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Bevölkerung berücksichtigt werden.

Wurde die Auswahl der Geburtskohortenteilnehmer mit dem Rekrutierungsprozess einer parallel gestarteten Interventionsstudie verbunden, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Für Interventionsstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Allergie-präventiven Maßnahme werden

Neugeborene mit einem erhöhten Allergierisiko (z.B. Eltern mit Asthma oder Allergien) benötigt. Personen, die bereit sind an einer randomisierten Interventionsstudie teilzunehmen, unterscheiden sich von nicht interessierten Personen durch einen höheren sozioökonomischen Status, einem höheren Krankheitsrisiko und einer besseren Motivation dem strengen Protokoll einer Interventionsstudie zu folgen [McKee 1999]. Zwei Geburtskohorten, GINI-B aus Deutschland und PIAMA-NHS aus den Niederlanden, rekrutierten ihre Studienteilnehmer u. a. auch aus Familien, die nicht für die jeweilige Interventionsstudie (GINI und PIAMA) geeignet bzw. interessiert waren [Laubereau 2004, Wijga 2001]. Dies kann zu einem Selektionsbias in der Geburtskohorte führen, wenn im Verhältnis zur Quellpopulation weniger Hochrisikokinder und weniger motivierte Eltern eingeschlossen werden. Um einen möglichen Selektionsbias und Non-Responderbias beurteilen zu können, ist die Erfassung von Unterschieden zwischen den rekrutierten Studienteilnehmer und der Gesamtpopulation aus der sie stammen entscheidend. In mehreren Geburtskohorten fehlen diese wichtigen Informationen über die Quellpopulationen, wie z.B. die Anzahl aller während des Rekrutierungszeitraums im Studienzentrum geborenen Kinder, der Anteil aller Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllten, also potentiell in die Kohorte hätten aufgenommen werden können und davon wiederum der Anteil derjenigen Familien, die angesprochen wurden, aber die Studienteilnahme verweigerten.

### **3.3 Follow-Up Untersuchungen**

Die Teilnahme an den Follow-Up Untersuchungen nimmt mit der Dauer der Geburtskohortenstudien in der Regel kontinuierlich ab. Gründe dafür sind Migration, Desinteresse oder Studienteilnahmeverweigerung insbesondere bei invasiven diagnostischen Tests. Einige Studienleiter (z.B. von MAS) gaben an, dass nicht-allergische Kinder im Verlauf der Studie häufiger ausschieden als allergische und Hochrisikokinder (d.h. mit allergischen Eltern), da diese Familien eher den potentiellen Nutzen wissenschaftlicher Untersuchungen für ihre Kinder sehen. Andere Studienleiter dagegen (z.B. von PIAMA-NHS aus den Niederlanden) stellten fest, dass in ihren Kohorten relativ mehr Familien mit allergischen und asthmatischen Kindern ausschieden, da die Studienteilnahme als eine zusätzliche Belastung zu den ohnehin schon häufigen Arzt- und Krankenhausbesuchen angesehen wurde.

Wenn sich durch eine deutlich reduzierte Follow-Up Teilnahmequote die in der Studie verbleibenden Kinder von den Ausgeschiedenen in Allergie-relevanten

Faktoren unterscheiden, besteht die Gefahr eines Selektionsbias, der zu einer Einschränkung der Repräsentativität der Ergebnisse führen kann. Außerdem wird eine niedrigere Anzahl an Studienteilnehmern die statistische Power der Analysen reduzieren. Die skandinavischen Studien (ECA aus Norwegen, BAMSE aus Schweden, DARC und Odense 1985 aus Dänemark), aber auch die deutsche Studie AMICS-PAULA waren in der Lage auch nach mehreren Jahren noch sehr hohe Teilnahmequoten zu erzielen. Außer Studienteams, die sehr erfolgreich den kontinuierlichen Kontakt mit den Familien aufrecht erhalten konnten und „verlorene“ Familien teils wieder aufspürten, könnte auch die Tatsache, dass es sich bei allen genannten Kohorten um „single-centre“ Studien handelte, ein Grund für die relativ hohen Teilnahmequoten darstellen. Mit einer Ausnahme (PIAMA-NHS) hatten die multizentrischen Studien deutlich höhere Verluste im Verlauf der Studiendauer zu verzeichnen. Meines Wissens gibt es bisher keine systematische Untersuchung über Anreize und Methoden die Studienteilnahme in Geburtskohortenstudien möglichst hoch zu halten. Für Interventionsstudien dagegen wurden in einer Meta-Analyse von 292 Studien mit insgesamt 250.000 Teilnehmern Faktoren, die zur Erhöhung der Teilnahmequote bei postalischen Befragungen führten, systematisch untersucht. Die erfolgversprechendsten, die zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Teilnahmequote führten, waren insbesondere per Einschreiben verschickte Fragebögen (vs. normale Post), finanzielle (vs. keine finanziellen) Anreize, kurze (vs. lange) Fragebögen, telefonischer oder postalischer Kontakt der Studienteilnehmer vor Versenden der Fragebögen und die Verwendung farbiger Tinte [Edwards 2002].

### **3.4 Messungen objektiver und subjektiver Einfluss- und Zielgrößen**

Obleich nicht alle Kohorten in jedem Jahr Daten erhoben hatten, war ein gewisser Grad an Übereinstimmung der Follow-Up-Zeitpunkte zwischen den einzelnen Studien vorhanden und damit eine erste Voraussetzung für gemeinsame Datenauswertungen gegeben. Darüber hinaus drückten die jüngeren Geburtskohortenstudien ihr Interesse aus, zukünftige Untersuchungen zu ähnlichen Zeitpunkten durchzuführen wie die älteren Kohorten, um die Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen.

Die Messmethoden waren teils sehr heterogen zwischen den Geburtskohorten. Dies zeigte sich z.B. bei den nicht standardisierten Labormethoden wie der Zusammensetzung der Allergenextrakte (unterschiedliche Proteine, Glykoproteine und

Polysaccharide) zur Bestimmung der allergischen Sensibilisierung und vor allem bei den teils sehr unterschiedlichen Messungen der Lungenfunktion, die hier das Zusammenfassen und gemeinsame Auswerten der Daten aus unterschiedlichen Kohorten als nicht sinnvoll erschienen ließ [Rhodius 2002, Aurora 2004, Arets 2001, American Thoracic Society 1995, Quanjer 1993].

Die Mehrzahl der Geburtskohorten bestimmten Symptome eines Asthmas und einer allergischen Rhinokonjunktivitis anhand der standardisierten und in vielen Sprachen validierten ISAAC-Fragebögen [ISAAC 1998, Asher 2006]. Zu Zielgrößen wie „aktuelle“ oder „jemals aufgetretene“ Asthma- oder Heuschnupfen-Symptome und „ärztlich diagnostiziertes Asthma“ erscheint daher das Zusammenfassen von Daten aus unterschiedlichen Geburtskohorten für gemeinsame Auswertungen, je nach Fragestellung, als durchaus sinnvoll.

Potentielle Einflussvariablen wie die Familienanamnese, Haustierbesitz, Tabakrauchexposition und der Kontakt zu anderen Kindern in den ersten Lebensjahren (Geschwister, Kindergarten etc.) wurden zwar nicht standardisiert aber doch sehr ähnlich und recht umfassend in fast allen Kohorten erhoben. Auch hier ist eine Definition gleicher Kategorien zur Harmonisierung der für Meta-Analysen notwendigen Variablen durchaus möglich.

### **3.5 Meta-Analyse zur Haustierexposition**

Die teils widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien über den Einfluss von Hunde- aber vor allem Katzenkontakt auf die Entstehung von Asthma und Allergien im Kindesalter könnten durch methodische Unterschiede insbesondere mangelnde Berücksichtigung von Störgrößen (Konfounder) entstanden sein [Almqvist 2003, Brunekreef 1992, Brussee 2005, Chen 2007, Heinrich 2006, Hesselmar 1999 und 2001, Lau 2000 und 2005, Perzanowski 2002, Platts-Mills 2001, Wahn 1997, Ownby 2002, Zirngibl 2002]. Die Meta-Analyse mit Daten von über 25.000 allergischen und nicht allergischen Familien aus 12 europäischen Geburtskohortenstudien zur Untersuchung von Faktoren, die mit der Haustierhaltung assoziiert waren, zeigte große Unterschiede zwischen den Kohorten in der Häufigkeit der Haustierhaltung. Katzen wurden von 7% (GINI-B, Deutschland) bis 35% (PIAMA-NHS, Niederlande), im Mittel von 15% der Familien gehalten, während der Hundebesitz etwas seltener mit im Mittel 12%, aber einer ähnlich hohen Streuung war (von 5% in BAMSE, Schweden, bis 35%

in Menorca, Spanien). Eine allergische Familienanamnese, ein höheres elterliches Bildungsniveau und Wohnungen, die im 2. oder höheren Stockwerken lagen, reduzierten statistisch signifikant die Chance Katzen- und/oder Hundebesitzer zu sein. Waren ältere Geschwister vorhanden galt dies auch für die Katzen- aber nicht die Hundehaltung. Die Anzahl der im Haushalt lebenden Personen pro m<sup>2</sup> oder pro Zimmer hatte keinen signifikanten Einfluss. Die Analysen zeigten zwar Unterschiede zwischen den Kohorten in den Effektschätzern der Einflussfaktoren auf die Haustierhaltung, jedoch keine erkennbaren regionalen Muster.

Neben den Stärken dieser Analyse, wie der Einschluss von Studien aus unterschiedlichen europäischen Regionen und der großen Fallzahl sind jedoch einige Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten. Die älteste Geburtskohorte startete 1990 (MAS, Deutschland), die jüngsten erst 14 Jahre später (CO.N.ER und GEPSII, Italien). Die Haustierhaltung könnte besonders im letzten Jahrzehnt aufgrund der Empfehlungen nationaler pädiatrischer Gesellschaften (z.B. in Schweden) über vermutete präventive Effekte durch die Vermeidung von Haustieren im frühen Kindesalter zurückgegangen sein. Diese Effekte können bei allergischen Eltern ausgeprägter gewesen sein als bei nichtallergischen, es fehlten jedoch in den eingeschlossenen Kohorten genaue Fragen zu den Gründen der Vermeidung oder Aufgabe von Haustieren, die darüber Aufschluss geben könnten.

Die Bestimmung des Einflusses des sozio-ökonomischen Status stellte eine gewisse Herausforderung dar, da die Fragen nicht standardisiert waren und z.B. zum Bildungsniveau aufgrund unterschiedlicher Schulsysteme mit unterschiedlichen Abschlüssen eine große Heterogenität zwischen den Kohorten aufwiesen. In einer früheren Auswertung der schwedischen BAMSE-Kohorte zeigte sich, dass ein höherer sozio-ökonomischer Status mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Katzen- und Hundehaltung assoziiert war [Almqvist 2003b]. Für die Meta-Analyse der 12 Geburtskohorten aus insgesamt 7 europäischen Ländern wurde der höchste Schulabschluss der Eltern als Proxyvariable für sozio-ökonomischen Status gewählt. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu verbessern, wurde die Dauer für den höchsten Schulabschluss in Jahren berechnet und für jede Studie Terzile gebildet, die eine dreikategoriale Einteilung in hohes, mittleres und niedriges Bildungsniveau erlaubten. Der Effekt, dass Familien mit höherem im Vergleich zu niedrigerem Bildungsniveau signifikant seltener Haustiere besaßen, war für Katzen und noch deutlicher für Hunde, mit fast 40% reduzierter Wahrscheinlichkeit in der Meta-Analyse

(adjustierte Odds Ratio 0,61; 95%-Konfidenzintervall 0,54-0,70), aber auch in allen Einzelstudien zu erkennen (Eller 2008).

Insgesamt zeigte diese Meta-Analyse, dass neben familiären Faktoren wie elterliche Allergien und das Vorhandensein von älteren Geschwistern auch sozio-ökonomische Faktoren und die Lage der Wohnung als mögliche Confounder in Studien über Haustierexposition und Asthma und Allergien berücksichtigt werden müssen, um Fehlinterpretationen durch unzureichende Adjustierung zu vermeiden. Auf diese Erkenntnisse aufbauend untersuchen wir in aktuellen Meta-Analysen mit 11 europäischen Geburtskohorten die Frage, ob die Exposition mit Haustieren (und zwar getrennt für Katzen, Hunde, Vögel und Nagetiere) in den ersten 2 Lebensjahren einen Einfluss auf das Asthma und Allergierisiko im Schulalter hat.

### **3.6 Meta-Analysen zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien**

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Bevölkerungsstudien schätzten Prävalenzen für Nahrungsmittelallergien aufgrund von subjektiv erhobenen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel, nur wenige dagegen aufgrund von objektiven Messungen wie Nahrungsmittelprovokations- oder allergischen Sensibilisierungstests. Am häufigsten wurden Allergien durch tierische Nahrungsmittelprodukte untersucht (Kuhmilch und Hühnerei bei Kindern; Kuhmilch, Fische und Schalentiere bei Erwachsenen). Bei den pflanzlichen Nahrungsmitteln standen vor allem Erdnuss, Weizen, Soja, Tomate, Erdbeere, Apfel, Karotte, Walnuss, Haselnuss und Sesam im Vordergrund. In Bezug auf die subjektiven Prävalenzschätzer, zeigte sich zwischen den Studien eine statistisch signifikante Heterogenität, sowohl in den kombinierten als auch in den altersgruppenspezifischen Meta-Analysen. In den Studien, die Prävalenzen aus Symptomen in Kombination mit Sensibilisierungs- oder Nahrungsmittelprovokationstests schätzten, zeigte sich in der Regel nur in den nicht nach Alter stratifizierten Meta-Analysen signifikante Heterogenität zwischen den Studien.

In den Prävalenzstudien über Allergien gegen pflanzliche Nahrungsmittel wurden nur wenige Fälle eindeutig durch Provokationstests diagnostiziert. Nur 6 Studien, alle aus Nord- und Westeuropa, die den diagnostischen Goldstandard einsetzten, konnten identifiziert werden. Aus Asien erfüllte nur eine Studie, die Buchweizenallergie bei 90.000 japanischen Schulkindern untersuchte, unsere Einschlusskriterien [Takahashi 1998], während die einzige afrikanische Studie (aus

Mosambik), die wir identifizierten, ausgeschlossen werden musste, da nur eine Gesamtprävalenz für Obst- und Gemüseallergien angegeben wurde [Lunet 2005]. Es scheint, dass es, bis auf einige wenige vor allem europäische Länder, für die meisten Regionen des Erdballs keine qualitativ guten Bevölkerungsstudien mit Prävalenzangaben zu Nahrungsmittelallergien gibt. Obgleich wir Publikationen in allen Sprachen einschlossen, kann es aber auch sein, dass uns insbesondere Bevölkerungsstudien aus nicht-europäischen und nicht-amerikanischen Fachzeitschriften bei der Suche entgangen sind.

Bei der Zusammenstellung der Prävalenzschätzer für die vorliegenden Meta-Analysen wurde nicht zwischen Punkt- und Periodenprävalenz in den Studien unterschieden. Ein Grund dafür war, die Stratifizierung der Studien zu minimieren, außerdem hätten wir mehrere Studien ausschließen müssen, in denen die Art der Prävalenz nicht explizit angegeben war. Diese Entscheidung betraf vor allem Prävalenzschätzer für Kleinkinder aus einigen (Geburts-)Kohortenstudien.

In Bezug auf das Studiendesign und die eingesetzten Bestimmungsmethoden gibt es in den Bevölkerungsstudien viele Faktoren, die einen Einfluss auf die Prävalenzschätzungen haben können. Es zeigte sich zum Beispiel ein deutlicher Unterschied in den Teilnahmequoten, in einigen Studien lagen diese teilweise nur bei 40% [Pereira 2005], in anderen dagegen erreichten sie fast 100% [Jansen 1994]. Studien mit geringer Teilnahmequote könnten die Prävalenz überschätzen, da die Nichtteilnehmer vermutlich eine niedrigere Prävalenz für Nahrungsmittelallergien und ein anderes sozioökonomisches Profil aufwiesen. Die Art der subjektiven Bestimmungen von Nahrungsmittelallergien variierte stark zwischen den Studien von zum Teil nur 2 kurzen Fragen bis hin zu zweiphasigen Erhebungen mit einem Screening-Fragebogen und, bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien, einem anschließenden detaillierten Interview [Roehr 2004, Zuberbier 2004, Woods 2001]. Messungen der allergischen Sensibilisierungen durch Bestimmung des Allergen-spezifischen Immunglobulin E im Serum oder durch Hautpricktests unterscheiden sich zwischen den Herstellern und können sich auch mit der Zeit geändert haben. Die eingeschlossenen Studien, die zur Bestimmung der allergischen Sensibilisierung Immunglobulin E im Serum maßen, benutzten zum Teil unterschiedliche Cut-off Punkte. Die diagnostische Genauigkeit von Hautpricktests wird allgemein nicht als sehr hoch eingeschätzt. Positive Likelihood Ratios lagen für Kuhmilch-, Hühnerei- und

Erdnussensibilisierung nur zwischen 2,2 bis 3,4 [Hill 2004, Verstege 2005]. Aber auch die Prävalenzschätzungen, die auf Provokationstests basieren, weisen spezifische Probleme auf. Patienten, die sich durch ihre Nahrungsmittelallergiesymptome nicht besonders beeinträchtigt fühlen, werden seltener an Provokationstests teilnehmen. Andere werden die Teilnahme an den doppelblinden plazebo-kontrollierten Tests aus Angst vor schweren Reaktionen verweigern, außerdem tendierten einige Studien dazu, Patienten mit dem Verdacht einer anaphylaktischen Reaktion in der Anamnese von den Provokationstests auszuschließen [Young 1994].

Die Vielfältigkeit der Studiendesigns und Methoden, die in der Bestimmung der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien zum Einsatz kamen, waren offensichtlich. Unsere Meta-Analysen erlauben uns daher nicht, zu behaupten, dass die Heterogenität in der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien das Ergebnis genuiner Unterschiede zwischen den Populationen ist. Die deutliche Heterogenität in den früheren standardisierten europäischen Erhebungen im Rahmen des ECRHS mit Erwachsenen ließen für die subjektive Bestimmung von Nahrungsmittelreaktionen, aber auch für Sensibilisierungstests (Immunglobulin E im Serum) echte Heterogenität in der Prävalenz zwischen den beteiligten Ländern vermuten [Woods 2001, Björnsson 1996, Gislason 1999].

Bisherige Informationen über Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien sollten nur mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen verdeutlichen die Notwendigkeit für eine kollaborative Studie mit möglichst hohen Teilnahmequoten und standardisierten Protokollen [Asero 2007], um Verzerrungen durch unterschiedliche Methoden und Techniken auszuschließen. Würde sich in den laufenden europaweiten standardisierten epidemiologischen Studien der EuroPrevall-Initiative jedoch auch Heterogenität in der Prävalenz zwischen den teilnehmenden Ländern zeigen, könnten sich daraus wichtige ätiologische Hypothesen ableiten lassen [Mills 2007].

## 4. Zusammenfassung

### Geburtskohortenstudien im europäischen Allergie- und Asthma-Exzellenznetzwerk GA<sup>2</sup>LEN (Publikationen 1-3)

Um Risiko- und protektive Faktoren und damit Ursachen für die steigende Prävalenz von Asthma und Allergien im Kindesalter zu untersuchen, bedarf es longitudinaler Geburtskohortenstudien. Erstes Ziel der vorliegenden Arbeit war es, alle europäischen Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien zu identifizieren und in Bezug auf ihre Zielsetzungen, Rekrutierungsmethoden, Follow-Up-Teilnahmequoten sowie alle subjektiven und objektiven Methoden zur Bestimmung der Ziel- und Einflussgrößen für jeden Erhebungszeitpunkt seit der Schwangerschaft bzw. Geburt systematisch zu vergleichen. Zweites Ziel war die Durchführung von Meta-Analysen mit den Daten der europäischen Geburtskohorten, zunächst zur Frage nach Determinanten von Haustierexposition bei Familien mit und ohne Allergien.

Es konnten primär 18 (mittlerweile 25) Geburtskohortenstudien zu Asthma und Allergien aus 8 europäischen Ländern identifiziert und ihre Studiencharakteristika systematisch in einer Datenbank erfasst werden. Zur Untersuchung der Sensibilisierung gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene bestimmten 13 Kohorten spezifisches Immunglobulin E im Serum (12 Kohorten Hautpricktests). Einige Studien führten Lungenfunktionstests durch, die jedoch aufgrund sehr unterschiedlicher Methodik schwer zwischen den Kohorten zu vergleichen sind. Subjektive Bestimmungen respiratorischer allergischer Symptome erfolgten in der Regel mit identischen validierten Fragebögen im Gegensatz zu den eher heterogenen Fragen über dermatologische allergische Reaktionen.

Die einzigartige Kooperation von Geburtskohortenstudienteams im Rahmen des europäischen Exzellenznetzwerks GA<sup>2</sup>LEN erlaubt es uns, mit den Originaldaten Meta-Analysen durchzuführen, gezielt regionale Unterschiede zu untersuchen und mit einer größeren statistischen Power auch seltenere Phänotypen und Expositionen zu analysieren. In der ersten Meta-Analyse wurden Daten von 25.056 Familien aus 7 europäischen Ländern zusammengeführt und Determinanten zum Zeitpunkt der Geburt für Haustierexposition als ein potentieller Einflussfaktor für Asthma und Allergien bestimmt. Eine Reihe von familiären und sozialen Faktoren zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf Katzen- oder Hundebesitz. Die mangelnde Berücksichtigung dieser potenziellen Confounder könnte eine Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien zum Einfluss von Katzen- und

Hundekontakt sein. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend führen wir aktuell Analysen mit 11 Geburtskohorten durch, um die Frage zu untersuchen, ob Kontakt mit Haustieren in den ersten 2 Lebensjahren das Asthma- und Allergierisiko im Schulalter beeinflusst.

#### Meta-Analysen zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien (Publikationen 4-5)

Über die Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien bestehen größte Unklarheiten, da die Ergebnisse bisheriger Bevölkerungsstudien eine erhebliche Variabilität zeigten. Ziel dieser Untersuchung war es, möglichst alle internationalen Prävalenzstudien seit 1990 zu erfassen und mit Meta-Analysen diagnoseart- und altersgruppenspezifische Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien zu bestimmen.

Basierend auf einer systematischen Recherche in den medizinischen Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE wurden nur bevölkerungsbezogene Querschnitt- und Kohortenstudien eingeschlossen. Alle Prävalenzen wurden nach einzelnen Nahrungsmitteln getrennt und nach Diagnoseart und Altersgruppe stratifiziert (Kleinkinder, Schulkinder, Erwachsene) erfasst.

Die Prävalenz für subjektiv bestimmte allergische Reaktionen gegen Nahrungsmittel jeglicher Art variierte von 3%-35% (für häufig untersuchte Allergene: Kuhmilch 1,2%-17%, Hühnerei 0,2%-7%, Erdnüsse 0%-2%, Fisch 0%-2%, Schalentiere 0%-10%). Die Prävalenzen für subjektiv bestimmte Nahrungsmittelallergien sollten nur mit Vorsicht interpretiert werden, da sie deutlich höher waren als objektiv diagnostizierte Reaktionen in Provokationstest (<1% für die meisten Nahrungsmittel). Die große Mehrzahl der nach Diagnoseart und Altersgruppen stratifizierten Meta-Analysen zeigte statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien.

Trotz zahlreicher Studien basieren nur wenige bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzer für Nahrungsmittelallergien auf doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Provokationstests, dem diagnostischen Goldstandard. In Meta-Analysen zeigte sich für die Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien statistisch signifikante Heterogenität zwischen den einzelnen Studien, welche das Ergebnis von unterschiedlichen Studiendesigns oder Messinstrumenten, aber auch echten Unterschieden zwischen den Populationen sein kann.

## 5. Literaturverzeichnis

- Almqvist 2003a Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G, Svartengren M, van Hage-Hamsten M, Wickman M. Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(9): 1190-1197.
- Almqvist 2003b Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL, Svartengren M, Hedlin G, Wickman M. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 800-806.
- Anderson 1992 Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47(7): 537-542.
- Asero 2007 Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Mustakov T, Oude Elberink JN, Pumphrey RS, Stahl Skov P, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Hiller R, Hourihane JO, Kowalski M, Papadopoulos NG, Wal JM, Mills EN, Vieths S. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(1): 135-147.
- ATS 1995 American Thoracic Society ATS. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
- Arets 2001 Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18(4): 655-660.
- Arshad 1992 Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(2): 235-241.
- Arshad 2001 Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001; 108(2): E33.
- Arshad 2005 Arshad SH, RJ Kurukulaaratchy, M Fenn, S Matthews. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127: 502-508.
- Asher 2006 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK,

- Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733-43. Erratum in: *Lancet* 2007; 370(9593): 1128.
- Atkinson 1999 Atkinson W, Harris J, Mills P, Moffat S, White C, Lynch O, Jones M, Cullinan P, Newman Taylor AJ. Domestic aeroallergen exposures among infants in an English town. *Eur Respir J* 1999; 13(3): 583-589.
- Aurora 2004 Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, Bush A; London Cystic Fibrosis Collaboration. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(10): 1152-1159.
- Bergmann 1994 Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J, Wahn U. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS 90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 19-25.
- Bjorksten 1997 Bjorksten B. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Scandinavia and Eastern Europe. *Allergy* 1997; 52(38 Suppl): 23-25.
- Bjornsson 1996 Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjoberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 327-332.
- Bockelbrink 2008 Bockelbrink A, Willich SN, Dirzus I, Reich A, Lau S, Wahn U, Keil T. Environmental noise and asthma in children: sex-specific differences. *J Asthma* 2008; 45(9): 770-773.
- Brunekreef 1992 Brunekreef B, Groot B, Hoek G. Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *Int J Epidemiol* 1992; 21(2): 338-342.
- Brussee 2005 Brussee JE, Smit HA, Van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, Aalberse RC, Postma D, Gerritsen J, Grobbee DE, de Jongste JC, Brunekreef B. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 946-52.
- Burr 1997 Burr ML, TG Merrett, FD Dunstan, MJ Maguire. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1247-1253.
- Butland 1997 Butland BK, DP Strachan, S Lewis, J Bynner, N Butler, J Britton.

- Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ* 1997; 315: 717-721.
- Chen 2007      Chen CM, Rzehak P, Zutavern A, Fahlbusch B, Bischof W, Herbarth O, Borte M, Lehmann I, Behrendt H, Krämer U, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Longitudinal study on cat allergen exposure and the development of allergy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5): 1148-55.
- Chen 2008      Chen CM, V Morgenstern, W Bischof, O Herbarth, M Borte, H Behrendt, U Krämer, A von Berg, D Berdel, CP Bauer, S Koletzko, HE Wichmann, J Heinrich. Dog ownership and contact during childhood and later allergy development. *Eur Respir J* 2008; 31: 963-973.
- Custovic 2002      Custovic A, Simpson BM, Murray CS, Lowe L, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 S15: 32-37.
- De Marco 2000      De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 68-74.
- Devereux 2002      Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(1): 43-50
- Dik 2004      Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR. Risk of Physician-Diagnosed Asthma in the First 6 Years of Life. *Chest* 2004; 26(4): 1147-1153.
- Downs 2001      Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; 84(1): 20-23.
- ECRHS 1996      [No authors listed]. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9(4): 687-95.
- Eder 2006      Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2226-2235.

- Edwards 2002 Edwards P, Roberts I, Clarke M, DiGuseppi C, Pratap S, Wentz R, Kwan I. Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *BMJ* 2002; 324: 1183-1191.
- Eller 2008 Eller E, Roll S, Chen CM, Herbarth O, Wichmann HE, von Berg A, Krämer U, Mommers M, Thijs C, Wijga A, Brunekreef B, Fantini MP, Bravi F, Forastiere F, Porta D, Sunyer J, Torrent M, Høst A, Halken S, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Wickman M, Kull I, Wahn U, Willich SN, Lau S, Keil T\*, Heinrich J\*; for the working group of GA<sup>2</sup>LEN - WP 1.5 'Birth Cohorts'. \*These two authors contributed equally. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies - a GA<sup>2</sup>LEN initiative. *Allergy* 2008; 63: 1491-1498.
- Gilliland 2003 Gilliland FD, K Berhane, YF Li, EB Rappaport, JM Peters. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917-924.
- Gislason 1999 Gislason D, Bjornsson E, Gislason T, Janson C, Sjoberg O, Elfman L, Boman G. Sensitization to airborne and food allergens in Reykjavik (Iceland) and Uppsala (Sweden) - a comparative study. *Allergy* 1999; 54: 1160-1167.
- GA<sup>2</sup>LEN 2008 Global Allergy and Asthma European Network. GA<sup>2</sup>LEN. 2004 - updated 2008 (accessed on 01.12.08)  
<http://www.ga2len.net/index.cfm?action=viewPublicPage&pageID=2004>.
- Grüber 2003 Grüber C, S Illi, S Lau, U Wahn. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003; 111: 282-288.
- Grundy 2002 Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5): 784-789.
- Hamelmann 2008 Hamelmann E, K Beyer, C Gruber, S Lau, PM Matricardi, R Nickel, B Niggemann, U Wahn. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 233-245.
- Heinrich 2002 Heinrich J, Bolte G, Hölscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, Bischof W, Weiss M, Borte M, Wichmann HE, on behalf of the LISA study group. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total

- immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 2002; 20: 617-623.
- Heinrich 2006 Heinrich J, Bedada GB, Zock JP, Chinn S, Norbäck D, Olivieri M, Svanes C, Ponzio M, Verlato G, Villani S, Jarvis D, Luczynska C; Indoor Working Group of the European Community Respiratory Health Survey II. Cat allergen level: its determinants and relationship to specific IgE to cat across European centers. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 674-681.
- Hesselmar 1999 Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29(5): 611-617.
- Hesselmar 2001 Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, Aberg N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(4): 208-215.
- Hill 2004 Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Ped Allergy Immunol* 2004; 15: 435-441.
- Host 2002 Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 23-28.
- Illi 2006 Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368(9537): 763-770. Erratum in: *Lancet* 2006; 368(9542): 1154.
- ISAAC 1998 [No authors listed]. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351(9111): 1225-32.
- Jansen 1994 Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(2): 446-456.
- Jarvis 1998 Jarvis D, Burney P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ* 1998; 316(7131): 607-610.

- Kabesch 2006 Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. *Toxicol Lett* 2006; 162: 43-48.
- Keil 2006a Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Smit HA, Wijga AH, Schmid S, Berg A, Bollrath C, Eller E, Bindselev-Jensen C, Halken S, Høst A, Heinrich J, Porta D, Forastiere F, Brunekreef B, Krämer U, Willich SN, Wahn U, Lau S; Working Group of GA<sup>2</sup>LEN - WP1.5 'Birth Cohorts'. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs - a GA<sup>2</sup>LEN initiative. *Allergy* 2006; 61(2): 221-228.
- Keil 2006b Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Smit HA, Wijga AH, Schmid S, Von Berg A, Bollrath C, Eller E, Bindselev-Jensen C, Halken S, Høst A, Heinrich J, Fantini MP, Brunekreef B, Krämer U, Willich SN, Wahn U, Lau S; the working group of GA<sup>2</sup>LEN - WP1.5 'Birth Cohorts'. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures - a GA<sup>2</sup>LEN initiative. *Allergy* 2006; 61(9): 1104-1111.
- Keil 2008a Keil T. The challenge of assessing food allergy and its prevalence. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(8): 1252-1253.
- Keil 2008b Keil T, S Lau, S Roll, C Grüber, R Nickel, B Niggemann, U Wahn, SN. Willich, M Kulig. Maternal smoking increases the risk for allergic sensitisation and wheezing only in children with allergic predisposition: a 10-year birth cohort study. *Allergy* 2009; 64: 445-451.
- Lannerö 2006 Lannerö E, M Wickman, G Pershagen, L Nordvall. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7:3.
- Lau 2000 Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356(9239): 1392-1397.
- Lau 2003 Lau S, S Illi, C Sommerfeld, B Niggemann, K Volkel, C Madloch, C Gruber, R Nickel, J Forster, U Wahn; Multicentre Allergy Study Group. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J* 2003; 21: 834-841.
- Lau 2005 Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Grüber C, Niggemann

- B, Wahn U. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60(6): 766-773.
- Laubereau 2004 Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Berdel D, Bauer CP, Reinhardt D, Heinrich J, Wichmann HE for the GINI Study Group. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life – results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 2004; 144(5): 602-607.
- Lodrup Carlsen 2002 Lodrup Carlsen KC. The environment and childhood asthma (ECA) study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 S15:29-31.
- Lunet 2005 Lunet N, Falcao H, Sousa M, Bay N, Barros H. Self-reported food and drug allergy in Maputo, Mozambique. *Public Health* 2005; 119: 587-589.
- Martinez 1995 Martinez FD, AL Wright, LM Taussig, CJ Holberg, M Halonen, WJ Morgan. 1995. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 332:133-138.
- Martinez 1998 Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 915-920.
- Matricardi 2008 Matricardi PM, S Illi, C Grüber, T Keil, R Nickel, U Wahn, S Lau. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32: 585-592.
- McKee 1999 McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 1999; 319(7205): 312-315.
- Mills 2007 Mills EN, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, Botjes E, Crevel RW, van Ree R. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* 2007; 62(7): 717-722.
- Mortz 2001 Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on

- Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 523-532.
- Nilsson 1999 Nilsson L, Castor O, Lofman O, Magnusson A, Kjellman NI. Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54(7): 716-721. Erratum in: *Allergy* 1999; 54(11): 1223.
- Olesen 1997 Olesen AB, AR Ellingsen, H Olesen, S Juul, K Thestrup-Pedersen. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 1997; 314: 1003-1008.
- Ownby 2002 Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288(8): 963-972.
- Pereira 2005 Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 884-892.
- Perzanowski 2002 Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5): 696-702.
- Platts-Mills 2001 Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357(9258): 752-756.
- Quanjer 1993 Quanjer P, Tammeling GJ, Colls JE, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. Lung volumes and forced ventilation flows. Report of a Working Party. Standardisation of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the ERS. *Eur Respir J* 1993; 16(Suppl.): 5s-40s.
- Rhodijs 2002 Rhodijs R, Wickens K, Cheng S, Crane J. A comparison of two skin test methodologies and allergens from two different manufacturers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 374-379.
- Roehr 2004 Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1534-1541.
- Rona 2007 Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E,

- Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 638-646.
- Sampson 2004      Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.
- Sears 1996      Sears MR, MD Holdaway, EM Flannery, GP Herbison, PA Silva. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-398.
- Sears 2003      Sears MR, JM Greene, AR Willan, EM Wiecek, DR Taylor, EM Flannery, JO Cowan, GP Herbison, PA Silva, R Poulton. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-1422.
- Sicherer 2003      Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): 1203-1207.
- Stein 1999      Stein RT, CJ Holberg, D Sherrill, AL Wright, WJ Morgan, L Taussig, FD Martinez. 1999. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 149: 1030-1037.
- Stern 2008      Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372(9643): 1058-1064.
- Strachan 1998a      Strachan DP, DG Cook. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53: 117-123. Review. Erratum in: *Thorax* 1999; 54: 366.
- Strachan 1998b      Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212.
- Sunyer 2001      Sunyer J, Anto JM, Harris J, Torrent M, Vall O, Cullinan P, Newman-Taylor A; AMICS study. Asthma Multi-centre Infants Cohort Study. Maternal atopy and parity. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(9): 1352-1355.
- Takahashi 1998      Takahashi Y, Ichikawa S, Aihara Y, Yokota S. [Buckwheat allergy in

- 90,000 school children in Yokohama]. *Alerugi* 1998; 47(1): 26-33
- Upton 2000 Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Watt GC. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000; 321(7253): 88-92.
- Van Cauwenberge 2005 Van Cauwenberge P, Watelet JB, Van Zele T, Bousquet J, Burney P, Zuberbier T; GA<sup>2</sup>LEN partners. Spreading excellence in allergy and asthma: the GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) project. *Allergy* 2005; 60: 858-864.
- Verstege 2005 Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenge. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220-1226.
- Wahn 1997 Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(6 Pt 1): 763-769.
- Wickman 2002 Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13, S15: 11-13.
- Wijga 2001 Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopman LP, Neijens HJ. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy. Clin Exp Allergy* 2001; 31(4): 576-581.
- Woods 2001 Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH on behalf of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). International prevalence of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur Respir J* 2001; 55: 298-304.
- Young 1994 Young E, Stoneham M, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-1130.
- Zirngibl 2002 Zirngibl A, Franke K, Gehring U, von Berg A, Berdel D, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J. Exposure to pets and atopic

dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(6): 394-401.

Zuberbier 2004 Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann B, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy* 2004; 59: 338-345.

Zuidmeer 2008 Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, Keil T. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5): 1210-1218.e4.

## Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Stefan N. Willich, Direktor des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, gilt mein herzlicher Dank für die Unterstützung und Begleitung meines wissenschaftlichen Werdegangs. Er hat mir die Möglichkeit gegeben, diese Habilitationsschrift zu erstellen, indem er als wichtiger Ansprechpartner in fachlichen und organisatorischen Angelegenheiten jederzeit erreichbar war und mir die notwendigen Freiräume, Hilfsmittel und personelle Unterstützung des Instituts zur Entwicklung und Durchführung eigener epidemiologischer Forschungsprojekte zugesichert hat.

Herrn Professor Dr. med. Ulrich Wahn, Leiter der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie der Charité, sowie Frau Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Lau, Frau Dr. med. Kirsten Beyer, Oberärztinnen der Abteilung, und Herrn Professor Dr. med. Torsten Zuberbier, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité und Sprecher des Allergie-Centrum-Charité, gilt mein herzlicher Dank für die spannenden und fruchtbaren Kooperationen im Rahmen der europäischen Allergieprojekte GA<sup>2</sup>LEN und EuroPrevall, die die Grundlage für diese Arbeit bildeten.

Für die Mitwirkung bei Planung, Durchführung, Auswertungen und Publikationen der Forschungsprojekte dieser Habilitationsschrift danke ich allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité, und ganz besonders Priv.-Doz. Dr. med. Michael Kulig, Dipl.-Stat. Stephanie Roll, Dr. Doreen McBride, Andreas Reich und Klaus Goldhahn.

I am indebted to the principal investigators of the 12 European birth cohort studies for their trust and the supply of the original cohort data to conduct meta-analyses. Particularly helpful for the success of this collaborative European project was the advice and support from Dr. Joachim Heinrich (Helmholtz-Zentrum München), Prof. Dr. Magnus Wickman (Karolinska Institute, Stockholm) and Prof. Dr. Karin Lødrup Carlsen (University of Oslo). For the participation and valuable contributions to the meta-analyses of food allergy studies I am very grateful to Prof. Roberto Rona (King's College London), Dr. Laurian Zuidmeer (Academic Medical Center Amsterdam) and Dr. Charlotte Madsen (Technical University of Denmark, Lyngby).

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die stets vorhandene Unterstützung meiner beruflichen Entwicklung und das Verständnis für die mit meiner wissenschaftlichen Arbeit verbundene manchmal längere Abwesenheit.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

09.02.2009

.....  
Datum

.....  
Unterschrift