

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erdnuss- und Baumnussallergien  
bei Kindern des Berliner Zentrums der multinationalen  
EuroPrevall-Geburtskohortenstudie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Caroline Jenckel

aus Hamburg

Datum der Promotion: 04.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
1.1 EINLEITUNG ÜBERBLICK	8
1.2 DEFINITION NAHRUNGSMITTELALLERGIEN	8
1.3 NAHRUNGSMITTELALLERGIEN: PATHOMECHANISMEN	9
1.4 ERD- UND BAUMNUSSALLERGIEN: SYMPTOMATIK	11
1.5 ERD- UND BAUMNUSSALLERGIEN: DIAGNOSTIK	12
1.6 ERD- UND BAUMNUSSALLERGIEN: HÄUFIGKEITEN	13
1.7 ERD- UND BAUMNUSSALLERGIEN: RISIKOFAKTOREN	15
<b>2 ZIELSETZUNG</b>	<b>19</b>
<b>3 METHODEN</b>	<b>20</b>
3.1 STUDIENDESIGN UND -SETTING	20
3.1.1 <i>Zeitplan</i>	20
3.1.2 <i>Ethik</i>	20
3.2 STUDIENPOPULATION – EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
3.3 DATENERHEBUNG	21
3.3.1 <i>Fragebogen für Interviews</i>	21
3.3.2 <i>Diagnostisches Vorgehen bei Kindern mit Verdacht auf Nahrungsmittelallergie und bei Kontrollkindern</i>	25
3.3.3 <i>Diagnostische Verfahren</i>	28
3.3.4 <i>Verlauf Follow-Up</i>	30
3.4 DATENMANAGEMENT UND STATISTIK	32
3.4.1 <i>Datenmanagement</i>	32
3.4.2 <i>Fallzahlschätzung</i>	32
3.4.3 <i>Statistische Methoden</i>	33
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
4.1 DESKRIPTIVE AUSWERTUNG	35
4.1.1 <i>Allgemeine Daten</i>	35
4.1.2 <i>Nicht-Teilnehmer</i>	35
4.1.3 <i>Kohorte</i>	36
4.1.4 <i>Vergleich Kohorte versus Drop-Outs</i>	37
4.1.5 <i>Vergleich der Kohorte mit den für DBPCFC qualifizierten Kindern</i>	46
4.2 ENTWICKLUNG KOHORTE	49
4.3 PRIMÄRER ENDPUNKT: INZIDENZ	50
4.3.1 <i>Erdnussallergie</i>	50
4.3.2 <i>Baumnussallergie</i>	51
4.4 SONSTIGE ALLERGIEN	53
4.5 ERDNUSS- UND BAUMNUSSALLERGIE - KINDER FÜR DBPCFC QUALIFIZIERT UND KINDER MIT ALLERGIE (FÄLLE)	54
4.5.1 <i>Kinder mit bestätigter Erd- und/oder Baumnussallergie</i>	54
4.5.2 <i>Für Erdnuss-DBPCFC qualifizierte Kinder</i>	57
4.5.3 <i>Arztbesuche</i>	57
4.5.4 <i>Sensibilisierung (im Serum) gegen Erdnuss und Baumnüsse</i>	60
4.5.5 <i>Ergebnisse der DBPCFC</i>	64
4.5.6 <i>Weitere allergische Erkrankungen der für DBPCFC qualifizierten Kinder</i>	69
4.6 POTENTIELLE RISIKOFAKTOREN	73

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>75</b>
5.1	INZIDENZ	75
5.2	CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN	76
5.2.1	<i>Weitere Erkrankungen</i>	77
5.2.2	<i>Krankheitsverlauf</i>	78
5.3	DIAGNOSTIK	79
5.4	RISIKOFAKTOREN	80
5.5	STUDIENDESIGN	82
5.6	LIMITATIONEN	84
5.7	SCHLUSSFOLGERUNG	86
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>98</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>99</b>
	<b>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>102</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>103</b>

## Zusammenfassung

*Einleitung* In bisherigen Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnuss- und Baumnussallergien bei Kindern zeigte sich eine breite Variabilität der Häufigkeitsschätzer. Die Methodik der einzelnen Studien variierte stark und erschwert daher zuverlässige Vergleiche. In bisherigen Studien wurden zur Bestimmung von Nahrungsmittelallergien vor allem Angaben der Eltern und Haut- bzw. Serumtests auf allergische Sensibilisierung verwendet und nur selten das diagnostisch bessere Verfahren der oralen Nahrungsmittelprovokationstests durchgeführt.

*Zielsetzung* Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Inzidenz von Erdnuss- und Baumnussallergien im Kindesalter durch bestmögliche Diagnostik mittels doppel-blinder plazebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) in einer bevölkerungsbasierten Geburtskohorte. Darüber hinaus sollten mögliche Risikofaktoren für die Entstehung der Erdnuss- und Baumnussallergien untersucht werden.

*Methodik* Die Berliner EuroPrevall Geburtskohorte war Teil einer europäischen multizentrischen Geburtskohorte von Kindern, die zwischen 2005 und 2007 geboren wurden. Die Kinder wurden bis zum 30. Lebensmonat beobachtet, es wurden regelmäßige standardisierte Interviews mit den Eltern durchgeführt. Bei symptomatischen Kindern und altersgematchten Kontrollkindern wurde das spezifische Immunglobulin E (IgE) gegen Erd- und Baumnüsse im Serum untersucht. Bei gegen Nahrungsmittel sensibilisierten Kindern, definiert als spezifisches  $\text{IgE} \geq 0.35 \text{ kU/l}$ , wurde eine DBPCFC zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie durchgeführt.

*Ergebnisse* 1570 Kinder wurden für die Berliner Geburtskohorte rekrutiert. Innerhalb der ersten 24 Lebensmonate gab es 128 Drop-outs. 18 Kinder waren gegen Erdnuss sensibilisiert und 8 gegen Baumnüsse (6 Haselnuss, 1 Hasel- und Walnuss, 1 Cashewnuss). Dies ergab eine 30-Monats-Inzidenzrate der Sensibilisierung gegenüber Erdnuss von 1,2% und gegenüber Baumnuss von 0,6%. Durch DBPCFC wurden 6 Kinder als erdnussallergisch und 2 Kinder als baumnussallergisch (1 gegen Haselnuss und 1 gegen Haselnuss und Walnuss) diagnostiziert. Dies ergab eine 30-Monates-Inzidenzrate der Erdnussallergie von 0,4% und der Baumnussallergie von 0,1%. Alle Kinder mit einer di-

agnostizierten Erdnuss- oder Baumnussallergie waren männlich, hatten mindestens ein allergisches Elternteil und waren gegen mindestens ein weiteres Nahrungsmittel sensibilisiert. Alle Kinder mit Erdnussallergie hatten auch mindestens eine weitere nachgewiesene Nahrungsmittelallergie.

*Schlussfolgerungen* Dies war die erste prospektive Studie bei Kindern in Deutschland, die mit der bestmöglichen Diagnostik die Inzidenz der Erd- und Baumnussallergie in den ersten 2,5 Lebensjahren untersuchte. Bei weniger als 0,5% konnte eine Erd- bzw. eine Baumnussallergie nachgewiesen werden. Es sind längere Beobachtungszeiträume sowie der Vergleich mit den anderen Zentren der EuroPrevall Studie notwendig um den weiteren Verlauf und regionale Unterschiede dieser Allergien abschätzen zu können.

Die stärksten Risikofaktoren für Erd- und Baumnussallergie in der vorliegenden Studie schienen männliches Geschlecht und elterliche Allergien zu sein. Eine valide Auswertung insbesondere möglicher weiterer Risikofaktoren war in dieser Kohorte aufgrund der geringen Anzahl bestätigter Erd- bzw. Baumnussallergiefälle nicht möglich. Zur Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung der Erdnuss- und Baumnussallergien ist die gemeinsame Auswertung der Daten aus allen 9 Zentren der EuroPrevall Geburtskohorte notwendig, um eine ausreichend große Fallzahl und damit validere Risikoschätzer zu erhalten.

## Abstract

*Background* Previous studies on the prevalence and incidence of peanut and tree nut allergy in childhood give a wide range of results. However, methods of the studies vary and therefore reliable comparisons are not possible. In addition, only skin or blood tests for sensitization and parental reports were commonly used as diagnostic measures and rarely oral food challenge.

*Objective* The primary objective of this work was to evaluate the incidence of peanut and tree nut allergy in childhood within a population-based birth cohort by means of diagnostic gold standards. In addition, risk factors for peanut and tree nut allergy were to be evaluated.

*Methods* The EuroPrevall birth cohort Berlin is part of a European multicenter study of children born between 2005 and 2007. The children were investigated for the first 30 months of life with standardized interviews at regular intervals. Symptomatic and age-matched control children were tested for specific immunoglobulin E. Sensitized children, defined as specific IgE  $\geq 0.35$  kU/l, underwent double blind placebo controlled food challenge (DBPCFC) to confirm or rule out food allergy.

*Results* 1570 children were recruited for the Berlin birth cohort. 128 dropped out within the first 24 months. 18 children were sensitized to peanut and 8 to tree nuts, resulting in 30-month incidence rate for sensitization to peanut of 1.2% and to tree nuts of 0.6%. 6 children were diagnosed as peanut allergic and 2 children as tree nut allergic, giving a 30-month incidence rate for confirmed peanut allergy of 0.4% and tree nut allergy of 0.1%. All children with peanut or tree nut allergy were male, had at least one allergic parent and were sensitized towards at least one other food. All children with diagnosed peanut allergy had at least one additional confirmed food allergy.

*Conclusions* This was the first prospective study in Germany, which, employing the best possible diagnostic measures, investigated the incidence of peanut and tree nut allergy in childhood in the first 2.5 years of life. In less than 0.5% of children a peanut or tree nut

allergy was confirmed. To monitor further development of allergies and possible regional differences, longer investigations are needed, as well as the comparison with other centers of the EuroPrevall study. Male sex and a family history of allergy appear to be the strongest risk factors for peanut and tree nut allergy in this study. A valid conclusion is not possible due to the small number of confirmed allergic children. To analyse risk factors for allergy, pooled data from all nine EuroPrevall study centers need to be analysed in order to establish reliable results from a larger group of cases.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einleitung Überblick**

Nahrungsmittelallergien haben sich zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem, vor allem in westlichen Ländern, entwickelt. Eine amerikanische Studie hat Kosten in Höhe von 500 Mio. Dollar berechnet, die im Jahr 2007 durch Nahrungsmittelallergien entstanden seien, v.a. durch Notfallkonsultationen (1). Erdnuss- und Baumnussallergie gehören mit Fisch- und Schalentierallergie zu den häufigsten Nahrungsmittelallergien im Erwachsenen- und Kindesalter. Im Kindesalter kommen noch Milch-, Hühnerei-, Weizen- und Sojaallergie als häufige Allergien hinzu (2;3). Erdnuss- und Baumnussallergien stehen weit vorn unter den lebensbedrohlichen und sogar tödlich verlaufenden Allergien (4). In den USA waren Erd- und Baumnüsse die häufigsten Auslöser tödlich verlaufender Nahrungsmittelallergien in den Jahren 1994 bis 1999 und 2001 bis 2006 (5;6). Während Betroffene gegenüber einigen Allergenen im Laufe des Lebens Toleranzen entwickeln, bestehen die Erdnuss- und Baumnussallergien häufig lebenslang (7). Wegen der Schwere der Reaktionen bis hin zum Tod durch anaphylaktischen Schock (6;8) und der Schwierigkeit Erdnüsse und Baumnüsse aus der Ernährung zu eliminieren, haben diese Allergien einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien, was v.a. für die Erdnussallergie Studien gezeigt haben (9;10).

## **1.2 Definition Nahrungsmittelallergien**

Nahrungsmittelallergien werden von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) definiert als immunologische Reaktion auf bestimmte Proteine (Allergene) in Nahrungsmitteln. Davon abzugrenzen sind nichtimmunologische Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel (nonallergic food hypersensitivity). Nahrungsmittelallergien können Immunglobulin E (IgE) -vermittelt oder nicht IgE-vermittelt sein, ist ersteres der Fall, werden sie von der EAACI als IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien bezeichnet.

Als Atopie definiert die EAACI eine persönliche oder familiäre Tendenz, eine IgE-vermittelte Allergie auf Umweltallergene mit typischen Symptomen wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzem zu entwickeln (11;12).

Abzugrenzen von den Nahrungsmittelallergien sind die Nahrungsmittelintoleranzen, die nicht immunologisch vermittelt sind. Es werden enzymatische, pharmakologische und unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen unterschieden. Die Laktoseintoleranz z.B. ist bedingt durch den Mangel am Enzym Laktase. Bei einer pharmakologischen Intoleranz wird bei empfindlichen Personen eine Reaktion nach Verzehr von Nahrungsmitteln mit hohem Histamingehalt (z.B. Erdbeeren, Schokolade, Tomate) ausgelöst. Bei der dritten Gruppe, deren Mechanismus nicht vollständig verstanden ist, kommt es zur Freisetzung von Mediatoren aus Basophilen bzw. aus Mastzellen (ohne Nachweis von IgE) durch kleinmolekulare Substanzen in Lebensmittelzusatzstoffen (13).

### **1.3 Nahrungsmittelallergien: Pathomechanismen**

Erdnuss- und Baumnussallergien gehören meist zu den Typ 1 Allergien, die nach einer Sensibilisierung als Sofortreaktion IgE-vermittelt sind (14). Diese Allergien bestehen aus einer Sensibilisierungs- und einer Effektorphase.

#### Sensibilisierungsphase

Die Allergene überwinden äußere Barrieren (Haut, Schleimhaut des Respirations- und Gastrointestinaltrakts) und lösen im Epithelverband erste Signale aus. Als erstes werden sie von Dendritischen Zellen aufgenommen, in örtlich drainierende Lymphknoten transportiert und dort naiven CD4+ T-Zellen über die MHC II (Major Histocompatibility Complex) Moleküle präsentiert. Die nun bereits ausgereiften dendritischen Zellen induzieren über die Bindung durch CD40 und die Ausschüttung von Interleukin(IL)-12 die Entwicklung der naiven T-Zellen zu T-Helfer-Zellen (Th-Zelle). Die Differenzierung zu Th2-Zellen wird von der Anwesenheit bestimmter Zytokine und weiterer Faktoren, wie genetische Faktoren und äußere Einflüsse bestimmt. Die T-Zellen werden über die Blutbahn im Organismus verteilt. Th2-Zellen sind besonders charakterisiert durch die Produktion von IL-

4, IL-5 und IL-13, welche eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Allergien spielen. Durch eine Bindung über CD40 an die Th-Zellen wird der Immunglobulinklassenwechsel („switch“) der B-Zellen eingeleitet. In welche Richtung dieser Immunglobulinklassenwechsel abläuft ist abhängig von vorhandenen Zytokinen, die von Th-Zellen sezerniert werden (15). Bei Vorhandensein von Zytokinen der Th2-Zellen (IL-4, IL-13) geht dieser Wechsel in Richtung der Produktion von IgE-Molekülen. Diese weisen im variablen Teil die gleiche Spezifität auf, wie die B-Zelle, bevor sie „geswitcht“ wurde. Das Th1-Zytokin Interferon  $\gamma$  hingegen hemmt die IgE-Produktion und fördert jene von Ig-G (16). Das allergenspezifische IgE bindet nun über hochaffinen Rezeptoren an verschiedene Zelltypen (besonders Basophile und Mastzellen) (15).

### Effektorphase

Die Schlüsselzellen der Typ 1-allergischen Reaktion sind die Mastzellen. Sie sind hauptverantwortlich für die Induktion und Regulation allergischer Entzündungsprozesse. Die über den hochaffinen Rezeptor (Fc $\epsilon$ RI) gebundenen IgE-Antikörper erkennen die spezifischen Antigene und führen zu einer Degranulation der Mastzellen. Diese sezernieren in Granula vorliegende proinflammatorische Produkte (Histamin, Proteoglykane, Proteasen) und produzieren zudem weitere Entzündungsmediatoren (Prostaglandin D<sub>2</sub>, Leukotrien C<sub>4</sub> und proentzündliche Zytokine und Chemokine). Mastzellen sind präferentiell dort lokalisiert, wo häufig Kontakt mit Antigenen besteht (Haut, Atemwege, Darm), weshalb es zu den typischen allergischen Reaktionen Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut, Bronchokonstriktion und Atemnot und gastrointestinalen Beschwerden kommt. Verantwortlich für die Spätphasereaktion, die ca. vier bis acht Stunden nach der Sofortreaktion auftritt und bis zu 24 Stunden andauern kann, sind vor allem eosinophile Granulozyten. Diese werden durch IL-5 rekrutiert und differenziert. Außerdem spielt IL-5 eine Rolle in ihrem Überleben. Eosinophile Granulozyten wandern an den Ort der Entzündung ein, um dort Gewebe zu schädigen und die Entzündungsreaktion aufrecht zu halten. Außerdem sind sie zum Teil auch selber in der Lage Chemokine zu sezernieren und übernehmen somit die Rolle einer immunregulatorischen Zelle.

Die Antigene, die in einer IgE-Antwort resultieren, werden als Allergene bezeichnet. Bei Nahrungsmitteln sind dies Glykoproteine. Es sind acht Erdnussallergene bekannt, Ara h1

bis Ara h8 (*Arachis hypogaea* = Erdnuss) (14). Mehr als 90% der Erdnussallergiker haben IgE-Antikörper gegen Ara h1 und Ara h2 (17), wobei bei Kindern Ara h 2 und Ara h 6 die Hauptallergene sind (18). Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8 und Cor a 9 sind die häufigsten Haselnussallergene (*Corylus avellana* = Haselnuss), wobei regionale Unterschiede bezüglich der Sensibilisierung auf die verschiedenen Allergene auftreten (19-21). Es sind vier Walnussallergene (*Juglans regia* = Walnuss) identifiziert Jug r 1 bis Jug r 4. Auch hier bestehen regionale Unterschiede in der Sensibilisierungsrate (22-25). Als Allergen der Paranuss (*Bertholletia excelsa*) wurde Ber e 1 identifiziert (26). Aus Cashewnüssen (*Anacardium occidentale*) wurden bisher drei Allergene identifiziert, Ana o 1 bis Ana o 3 (27-29). Allergene der Kokosnuss, Pistazie, Pinienkerne und Macadamia-Nüsse sind noch nicht endgültig identifiziert. Es bestehen Kreuzreaktionen besonders zwischen den verschiedenen Baumnüssen, sowie mit Erdnüssen, anderen Leguminosen und Pollen (30).

#### **1.4 Erd- und Baumnussallergien: Symptomatik**

Oft tritt die erste Reaktion auf Erdnuss im Kindesalter bereits beim ersten Kontakt auf. Bereits geringe Mengen, weniger als im Durchschnitt in einer Erdnuss enthalten (200 mg Protein) reichen aus, um eine Reaktion auszulösen (31), ebenso wie die Inhalation oder der Hautkontakt. 95% der Reaktionen treten innerhalb der ersten 20 Minuten nach Ingestion auf (17). Die Erdnussallergie manifestiert sich häufig an multiplen Organsystemen. Kutane Symptomatik trat in einer Untersuchung von Sicherer et al. bei 91% der Patienten auf (32). In einer französischen Studie wurden klinische Charakteristika der Erdnussallergie beschrieben. Am häufigsten kam es zu einem Aufflammen eines Atopischen Ekzems und Angioödems. Ebenso traten Asthma, anaphylaktischer Schock und gastrointestinale Symptome auf (33). Lebensbedrohliche Symptome traten bei Patienten mit Asthma häufiger auf als bei Patienten ohne Asthma (17). In etwa 20% der Fälle kommt es im Verlauf zu einer Toleranzentwicklung (34;35).

Auch bei der Baumnussallergie tritt die erste Reaktion häufig beim ersten Kontakt auf. Beschriebene Symptomatik ist multipel, es können lokal begrenzte Reaktionen wie das Orale Allergiesyndrom auftreten, Rhinokonjunktivitis, Urtikaria und das Aufflammen eines atopischen Ekzems sind beschrieben, ebenso wie gastrointestinale Symptome (30). Auch

bei der Baumnussallergie kann es zum anaphylaktischen Schock kommen, besonders bei der Reaktion auf Walnüsse und Cashewnüsse (6;36);(37). Viele Patienten reagieren auf mehr als eine Baumnuss (38). Fleischer et al. beschrieben in 9% der Fälle eine Toleranzentwicklung (39).

## 1.5 Erd- und Baumnussallergien: Diagnostik

Wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie liefert die Anamnese. Besonders zu achten ist dabei auf allergietypische Symptome, den Zeitpunkt des Auftretens und den Zusammenhang mit der Aufnahme eines Nahrungsmittels. Auch eine Eliminationsdiät kann weitere Hinweise liefern. Zur weiteren Abklärung sind Testverfahren notwendig. Hauttests zum Testen mit Nahrungsmitteln werden meist als Skin Prick Test (SPT) durchgeführt. Dabei wird das zu testende Nahrungsmittel mit einer Lanzette in die Haut eingebracht. Als positiv wird der Test gewertet, wenn der Durchmesser der Hautquaddel 3 mm größer ist als bei der Negativkontrolle. Das positive Testergebnis diagnostiziert die IgE-vermittelte Sensibilisierung, eine klinisch relevante Allergie ist damit nicht bewiesen. Ein negatives Ergebnis schließt die IgE-vermittelte Allergie aus (2). Es konnte eine Korrelation zwischen der Größe der Quaddel und der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Relevanz gezeigt werden (2). Ein Durchmesser von  $\geq 8\text{mm}$  bei Kindern unter zwei Jahren, bei der Testung mit Hühnerei, Kuhmilch oder Erdnuss ergab einen Positiv Prädiktiven Wert (PPV) von 95% (40). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund unterschiedlicher verwendeter Substanzen/Rohmaterialien teils nur eingeschränkt (41).

Der Atopie Patch Test (APT) wird vor allem zur Diagnostik der nicht IgE-vermittelten allergischen Spätreaktion verwendet, besonders bei Patienten mit Atopischer Dermatitis. Aufgrund des hohen Zeitaufwands, des nur geringen zusätzlichen Informationsgewinns und bisher nicht standardisierten Verfahrens gehört er nicht zur Routinediagnostik (42;43).

Die in-vitro Messung des spezifischen IgE ist aufgrund der Gefahrlosigkeit und Reproduzierbarkeit ein häufig angewandtes Verfahren. Es wird der spezifische Antikörper im Serum gemessen. Der Test gilt als positiv bei einem spezifischen IgE  $\geq 0,35\text{ kU/l}$ . Auch hier konnte eine Korrelation zwischen der Höhe des Wertes und der Wahrscheinlichkeit für

eine klinische Reaktion gezeigt werden. Ein Ergebnis  $< 0,35$  kU/l schließt allerdings eine allergische Reaktion nicht aus (2). Clark et al. beschrieben einen Cut-off Wert von 15 kU/l für Erdnuss und Baumnuss für einen 95% PPV (44). Sampson et al. setzten den Cut-off Wert für Erdnuss bei 14 kU/l für einen 95% PPV an (45). Ein häufig verwendeter Test ist der ImmunoCAP (CAP System FEIA, Pharmacia Diagnostics Uppsala Schweden).

Der Goldstandard zur Diagnostik der klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie ist die Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). Die oralen Provokationen werden titriert durchgeführt. Standardisiert wurde das Verfahren durch die EAACI (46). Die DBPCFC ist jedoch zeitaufwendig, teuer und birgt Risiken von starken bis anaphylaktischen Reaktionen (17).

## **1.6 Erd- und Baumnussallergien: Häufigkeiten**

### Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Basierend auf Selbsteinschätzung der Befragten wird die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie höher angegeben als basierend auf klinischen Tests. In einer Meta-Analyse von Rona et al. wurde eine selbstberichtete Prävalenz der Nahrungsmittelallergie bei Kindern von 12% und bei Erwachsenen von 13% angegeben. Basierend auf klinischen Tests und Anamnese bzw. DBPCFC wurde eine Prävalenz für alle Altersgruppen von 3% angegeben (47).

In einem Review von Sampson et al. wurde die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie in den USA bei Kindern mit 6%, bei Erwachsenen mit 3,7% angegeben (2).

Venter et al. publizierten Daten aus einer Geburtskohorte auf der Isle of Wight (Großbritannien) und gaben eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergie basierend auf oraler Provokation und Anamnese bei Kindern im Alter von 3 Jahren von 5-6% an (48).

Osterballe et al. publizierte Daten der dänischen DARC Geburtskohorte, darin wurde eine Prävalenz basierend auf oraler Nahrungsmittelprovokation für Kinder mit 3 Jahren von 2,3%, für Kinder über 3 Jahren von 1% und für Erwachsene von 3,2% angegeben (49).

In einer koreanischen Geburtskohorte zeigte sich eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergie bei Kindern von 5,3%, basierend auf anamnestischen Angaben (50).

### Prävalenz von Erd- und Baumnussallergien bei Erwachsenen

In der bereits erwähnten systematischen Übersichtsarbeit von Rona et al. wurde eine Prävalenz der anamnestischen Erdnussallergie bei Erwachsenen von 0-2% angegeben (47). Sicherer et al. publizierten Daten aus den USA, die durch ein Telefoninterview ermittelt wurden. Darin wurde die Prävalenz der Erdnussallergie 1997 mit 0,7%, 2002 mit 0,6% angegeben. Für die Baumnussallergie wurde eine Prävalenz 1997 von 0,7% und 2002 von 0,5% angegeben (8).

### Prävalenz und Inzidenz von Erd- und Baumnussallergien bei Kindern

Die Angaben zur Prävalenz der Erdnuss- und Baumnussallergie im Kindesalter variieren stark. In amerikanischen Studien wurde eine durch Telefoninterviews erhobene Prävalenz der Erdnussallergie von 0,4% im Jahr 1997 und 0,8% im Jahr 2002 angegeben, 2010 publizierte Daten gaben eine Prävalenz der Erdnussallergie von 0,9% und der Baumnussallergie von 0,5% an (8;51). Gupta et al. publizierten ebenfalls in den USA per Telefoninterview erhobene Daten, sie gaben eine Prävalenz der Erdnussallergie von 1,4% im Alter von 0-2 Jahren und von 2,8% im Alter von 3-5 Jahren an (52). Aus Kanada stammende Daten, ebenfalls aus Telefoninterviews, gaben eine Prävalenz der Erdnussallergie zwischen 0,6 - 1% und der Baumnussallergie von 0,7 – 1,2% an (53). In Australien wurde eine Prävalenz der Erdnussallergie von 3,0% angegeben. Die Diagnose wurde nach deutlich positiver Anamnese (Arzteinschätzung) bzw. SPT und offener oraler Nahrungsmittelprovokation (OFC) gestellt (54). Osterballe et al. publizierten eine durch orale Provokation diagnostizierte Prävalenz der Erdnussallergie in Dänemark von 0,2% (49). Die aktuellen Daten aus Großbritannien, von der Isle of Wight Geburtskohorte, gaben eine Prävalenz der Erdnussallergie, die mittels deutlich positiver Anamnese bzw. positivem SPT und OFC ermittelt wurde, von 1,2% an (55). Aus Israel stammende Daten beschrieben eine Prävalenz der Erdnussallergie von 0,2%, die Diagnose wurde hier mittels positiver Anamnese und positivem SPT oder spezifischem IgE im Serum gestellt (56). Schwierigkeiten bei der Interpretation der unterschiedlichen Angaben sind durch unterschiedliche Diagnostik der Allergie gegeben.

Die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber Erdnuss lag nach Angaben von Venter et al. bei 2% (57), Tariq et al. beschrieben eine Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen und Baumnüssen von 1,2%, wovon 13 von 15 Fällen auf Erdnuss fielen (58).

In einer Studie von Mullins et al., die in Australien durchgeführt wurde, wurde eine Inzidenz bis zum Alter von 72 Monaten für Kinder, die im Jahr 2001 geboren wurden angegeben. Die Diagnose wurde in einem Allergiezentrum mittels Anamnese einer allergischen Reaktion innerhalb von zwei Stunden nach Ingestion eines Nahrungsmittels und positivem SPT gestellt. Die angegebene Inzidenz der Erdnussallergie lag bei 0,7%, für die Sensibilisierung gegenüber Erdnuss bei 0,8% (59).

#### Zeittrends der Häufigkeiten von Nahrungsmittelallergien

Eine Meta-Analyse zeigte einen Anstieg der Prävalenz der Nahrungsmittelallergien von 0,6% (95% KI 0,59; 0,61) innerhalb von zehn Jahren (60). In einer großen britischen Auswertung von Hausarzt Daten wurde ein Anstieg der Prävalenz der Erdnussallergie im Kindesalter von 0,027% (95% KI 0,026; 0,028) innerhalb von zehn Jahren berichtet (60;61).

### **1.7 Erd- und Baumnussallergien: Risikofaktoren**

Es werden diverse Risikofaktoren für die Entstehung von Nahrungsmittelallergien diskutiert. Die Studienlage ist jedoch in vielen Fällen nicht ausreichend um klare Aussagen, besonders über die Entstehung einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie zu machen. Diverse Studien untersuchten den Effekt verschiedener Faktoren auf allergische Erkrankungen im Allgemeinen, die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln und nur Wenige untersuchten die Faktoren in Zusammenhang mit einer manifesten Allergie.

#### Familiäre Belastung

Als gesichert gilt die familiäre Belastung als Risikofaktor für eine Nahrungsmittelallergie (pos. IgE, SPT, Orale Nahrungsmittelprovokation/ Oral Food Challenge (OFC)) (62;63). In Zwillingsstudien, bezogen auf Nahrungsmittelallergien allgemein und Erdnussallergie im Spezifischen, zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Sensibilisierung und die manifeste Nahrungsmittelallergie bei positiver Familienanamnese. Unter den monozygoten Zwillingen zeigte sich allerdings, dass neben genetischen Faktoren auch Umgebungsfaktoren eine Rolle spielen mussten (64) (65).

### Schwangerschaft/ Ernährung der Mutter

Das Stillen, die Ernährung der Mutter in Schwangerschaft und Stillzeit, sowie die Ernährung des Kindes sind viel diskutierte mögliche Einflussfaktoren auf das Entstehen von Nahrungsmittelallergien. Sichere Aussagen sind jedoch bisher nicht zu treffen. Szepefalusi et al. zeigten, dass ein transplazentarer Allergentransfer besteht (66), wodurch die Annahme entstand, dass es zu einer intrauterinen Sensibilisierung kommen könnte. Die Vermeidung von vermeintlich allergenen Nahrungsmitteln in der Schwangerschaft und der Stillzeit konnte allerdings keinen protektiven Effekt bezüglich Allergien zeigen. Dean et al. zeigten ebenfalls, dass der Erdnusskonsum der Mutter in der Schwangerschaft nicht assoziiert war mit einer Sensibilisierung des Kindes gegenüber Erdnuss (67).

### Stillzeit/ Ernährung von Mutter und Kind

Stillen wird für vier bis sechs Monate empfohlen (68), jedoch konnte bisher keine Studie einen präventiven Effekt bezüglich Nahrungsmittelallergien beweisen (69-73). Fraglich ist, ob der Kontakt des Kindes mit potentiellen Allergenen in der Stillzeit zu einer Toleranz führen könnte (74), allerdings ist hier auch für die Risikokinder die Datenlage unklar (75).

In Bezug auf die Säuglingsmilch konnte in der GINI-Studie ein protektiver Effekt von partiell und extensiv hydrolysiertes Säuglingsnahrung auf die Entwicklung von Atopischer Dermatitis bei Risikokindern gezeigt werden. Dieser Effekt ließ sich nicht in Bezug auf Asthma, Allergische Rhinitis und Nahrungsmittelallergien reproduzieren (76-79).

Die frühere Empfehlung, die Einführung von Nahrungsmitteln v.a. bei Risikokindern, bzw. von potentiell allergenen Nahrungsmitteln bis über den sechsten Lebensmonat hinaus zu verzögern, wird nicht mehr aufrechterhalten. In einer prospektiven Geburtskohortenstudie konnte kein protektiver Effekt auf die Entstehung einer Atopischen Dermatitis und der allergischen Sensibilisierung gezeigt werden (80). Poole et al. zeigten in einer Studie zur Weizenallergie, dass Kinder, die vor dem sechsten Lebensmonat Weizen gegessen haben ein niedrigeres Risiko für eine Weizenallergie hatten als Kinder mit der Einführung von Weizen nach dem sechsten Lebensmonat (81). Du Toit et al. zeigten eine geringere Prävalenz der Erdnussallergie in einer Gruppe von Kindern, die früh Erdnussprodukte

gegessen haben, als unter Kindern, bei denen Erdnussprodukte erst später in die Ernährung eingeführt wurden (56).

### Erdnusskontakt

Aufgrund der Beobachtung, dass erdnussallergische Kinder häufig beim ersten bewussten oralen Kontakt zu Erdnuss bereits eine allergische Reaktion zeigen, werden andere Wege der Sensibilisierung und damit auch weitere Risikofaktoren diskutiert. Lack et al. beschrieben die Sensibilisierung durch die topische Anwendung von erdnusshaltigen Cremes auf entzündeter Haut (82). Fox et al. zeigten eine Assoziation zwischen einem hohen Erdnusskonsum in der Umgebung von Kindern mit der Sensibilisierung gegenüber Erdnuss (83).

### Mikrobiom

In der Pathogenese der Allergien wird der Einfluss des Kontakts mit Mikroben auf die Immunantwort diskutiert. So könnte der mangelnde Kontakt zu Mikroben zu einem Überwiegen von Th2-Lymphozyten und dadurch zu einem erhöhten Risiko für das Entstehen von Allergien führen. Vor diesem Hintergrund wird die Entbindung per Sectio cesarea als Risikofaktor für das Entstehen von Allergien diskutiert, da der Kontakt zur mütterlichen Vaginalflora fehle (84). In einer Metaanalyse war diese Assoziation aufgrund eines eventuellen Publikationsbias allerdings nicht sicher zu beweisen (85).

Eine Verminderung von Mikroben konnte durch vermehrte Hygiene/ vermehrtes Putzen im Haushalt nicht gezeigt werden (86).

### Rauchen

Lannero et al. zeigten, dass ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln bei Kindern bestand, die in den ersten Lebensmonaten Zigarettenrauch in der Umgebung ausgesetzt waren (87).

### Demographische Faktoren

Auch demographische Faktoren werden diskutiert. So scheint die Nahrungsmittelallergie im Kindesalter vermehrt bei Jungen aufzutreten (51;61;88) und bei Menschen nicht kaukasischer Ethnizität (89). Höherer sozioökonomischer Status (61) und höherer Bildungs-

stand in der Familie scheinen mit einem erhöhten Risiko für eine Nahrungsmittelallergie beim Kind assoziiert zu sein (90;91).

## 2 Zielsetzung

Erdnuss- und Baumnussallergie spielen eine zunehmende Rolle in westlichen Ländern. Aufgrund schwerer, teils lebensbedrohlicher Symptomatik und der Schwierigkeit, Erdnuss- und Baumnussprodukte zu meiden sind betroffene Kinder in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Angaben zur Häufigkeit der Erdnuss- und Baumnussallergien variieren. Die angewandte Diagnostik weicht in den meisten Studien jedoch vom Goldstandard (DBPCFC) ab. Die Ursachen für einen eventuellen Anstieg der Häufigkeit sind daher unklar. Es werden viele Risikofaktoren diskutiert, jedoch sind nur wenige durch Studien belegt.

Das **primäre Ziel** dieser Arbeit ist die reliable Bestimmung der Häufigkeiten (Inzidenz) von Erdnussallergie und Baumnussallergie im Kindesalter durch eine konsequente Diagnostik mittels DBPCFC. Als **sekundäres Ziel** sollen Risikofaktoren für die Entstehung von Erdnuss- und Baumnussallergien analysiert werden. Es soll der Zusammenhang unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten in der Schwangerschaft und im Säuglingsalter sowie die familiäre Vorbelastung mit Allergien, soziodemographische Faktoren und Ernährungsgewohnheiten mit dem Auftreten von Nahrungsmittelallergien und der Sensibilisierung gegen Erd- und Baumnussallergene untersucht werden.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign und -setting**

Die Studie war Teil des EU Projektes EuroPrevall, das in neun Ländern mit gleicher Methodik durchgeführt wurde. Die EuroPrevall Geburtskohortenstudie war eine multizentrische Studie zur Untersuchung von Nahrungsmittelallergien.

Die Studie war eine longitudinale prospektive Evaluation. Die Geburtskohorte umfasste Kinder, die als Neugeborene in Berlin am Campus Charité Mitte und am Campus Benjamin Franklin der Charité, sowie am Auguste-Viktoria-Klinikum und am Sana-Klinikum Lichtenberg rekrutiert wurden. Die Mütter wurden kurz vor oder kurz nach der Geburt des Kindes im Krankenhaus vom Studienpersonal angesprochen und über die Studie informiert.

#### **3.1.1 Zeitplan**

Rekrutiert wurde von Oktober 2005 bis September 2007. Die Studie begann mit der Baselineerhebung bei Geburt und beinhaltete drei Routine Follow-Ups im Alter von 12, 24 und 30 Monaten in Form eines standardisierten Telefoninterviews, das durch geschultes Studienpersonal durchgeführt wurde. Nach 6 und 18 Monaten wurde telefonisch über mögliche Symptome einer Allergie aufgeklärt und diese abgefragt. Weitere klinische Untersuchungen fanden im Studienzentrum statt, wenn die Eltern mögliche Symptome einer Nahrungsmittelallergie schilderten. Diese klinischen Untersuchungen folgten einem standardisierten Protokoll. Für jedes symptomatische Kind wurden zwei Kontrollkinder eingeladen.

#### **3.1.2 Ethik**

Der Ethikantrag wurde mit der Antragsnummer EA 1/161/05 bei der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin beantragt und am 25.08.2005 genehmigt.

### **3.2 Studienpopulation – Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren die Einverständniserklärung der Mutter und des Vaters (außer bei alleinerziehenden Elternteilen), ein Mindestgestationsalter von 34 Wochen, ein APGAR Wert (Punkteschema, mit dem sich der Vitalstatus von Neugeborenen standardisiert beurteilen lässt, Werte von 0 bis 10) von mindestens 7 (fünf Minuten nach der Geburt) und die mentale, verbale und schriftliche Fähigkeit der Eltern, Hintergrund und Ziel der Studie zu verstehen. Ausgeschlossen wurden Kinder nach der Entscheidung des Geburtshelfers und/oder Pädiaters (z.B. aufgrund schwerer Erkrankung) und solche, die bereits an einer Interventionsstudie zur Untersuchung Atopischer Erkrankungen oder Allergien teilnahmen.

### **3.3 Datenerhebung**

Folgende Daten sind in diese Auswertung mit eingeflossen: Inzidenz und Prävalenz der Erdnuss- und Baumnussallergie und Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen und Baumnüssen sowie eventuell beeinflussende Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten, sozioökonomisches Umfeld, Exposition gegenüber Allergenen und Zigarettenrauch bei Kindern bis 30 Monate. Die Informationen wurden mit standardisierten Fragebögen in einem Telefoninterview oder durch direkte Befragung (Face-to-face) bei den Eltern erhoben. Die Sensibilisierung wurde durch die Bestimmung spezifischen IgE-Werts getestet und das Vorhandensein einer Erdnuss- bzw. Baumnussallergie durch DBPCFC bestätigt.

#### **3.3.1 Fragebogen für Interviews**

Standardisierte Fragebögen wurden am Vorbild der Fragebögen bereits bestehender epidemiologischer Studien zu Allergien bei Kindern wie ISAAC, INFABIO und MAS (92-94) entwickelt. Zusätzliche Fragen wurden in zwei Treffen der teilnehmenden Zentren aufgenommen und die Fragebögen auf Verständlichkeit und Anwendbarkeit geprüft. Die Endversion wurde vom Englischen in die jeweilige Sprache übersetzt und von

unabhängigen Übersetzern ins Englische zurückübersetzt, gemäß der WHO-Richtlinien (95).

### Baseline Fragebogen

Zu Studienbeginn wurde ein standardisiertes Interview persönlich oder per Telefon mit den Eltern durchgeführt (Baseline Fragebogen). Dieser Aufnahme-Fragebogen beinhaltete Fragen zu folgenden Punkten:

- Schwangerschaft und Geburt
- Gesundheitszustand der Eltern, inklusive Allergien, Asthma, chronischen Erkrankungen und Rauchen, bzw. Exposition gegenüber Zigarettenrauch während der Schwangerschaft
- Medikamenteneinnahme , sowie die Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten, Ernährungsgewohnheiten und Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft
- Allergien und Asthma blutsverwandter Geschwister
- Umweltfaktoren und häusliche Umgebung
- Sozio-demographische Eigenschaften

### 12-Monatsfragebogen

Der 12-Monatsfragebogen beinhaltete Fragen zu folgenden Punkten:

- Stillen
- Füttern von Säuglingsmilchpräparaten
- Abstillen und Einführung fester Nahrung
- Zubereitung der Nahrung
- Benutzung von Cremes, Salben und Waschmittel
- Arztbesuche
- Impfungen
- Virale und bakterielle Infektionen

- Zeichen und Symptome einer Unverträglichkeit oder Nebenwirkung auf Nahrungsmittel und/oder Symptome an Haut, Respirationstrakt oder Gastrointestinaltrakt, z.B. Atopische Dermatitis/Ekzem, wiederholtes Giemen und/oder Pfeifen, Übelkeit und Erbrechen, Anaphylaxie
- Veränderungen bei Allergien in der Familie
- Besuch einer Tagesmutter oder Kindertagesstätte
- Veränderungen von Umweltfaktoren oder häuslicher Umgebung
- Rauchen in der Umgebung des Kindes
- Lebensqualität der Mutter: EuroQol – 5D

### 24-Monatsfragebogen

Der 24-Monatsfragebogen beinhaltet Fragen zu folgenden Punkten:

- Stillen
- Füttern von Säuglingsmilchpräparaten
- Abstillen und Einführung weiterer fester Nahrung
- Zubereitung der Nahrung
- Benutzung von Cremes, Salben und Waschmittel
- Arztbesuche
- Impfungen
- Virale und bakterielle Infektionen
- Zeichen und Symptome einer Unverträglichkeit oder Nebenwirkung auf Nahrungsmittel und/oder Symptome an Haut, Respirationstrakt oder Gastrointestinaltrakt, z.B. Atopische Dermatitis/Ekzem, wiederholtes Giemen und/oder Pfeifen, Übelkeit und Erbrechen, Anaphylaxie
- Veränderungen bei Allergien in der Familie
- Besuch einer Tagesmutter oder Kindertagesstätte
- Veränderungen von Umweltfaktoren oder häuslicher Umgebung
- Rauchen in der Umgebung des Kindes
- Lebensqualität der Mutter: EuroQol – 5D

### Symptomatischer Fragebogen

Der „Symptomatische Fragebogen“ wurde mit den Eltern der symptomatischen Kinder und der gesunden Kontrollkinder bei Vorstellung im Studienzentrum ausgefüllt.

Im Symptomatischen Fragebogen wurden die gleichen Fragen gestellt, wie im 12 bzw. 24 Monatsfragebogen.

### Arztfragebogen

Galt ein Kind nach den Telefoninterviews als symptomatisch oder wurde als Kontrollkind ausgewählt, so wurde es in das Studienzentrum zur weiteren Evaluation eingeladen. Es wurde dann u.a. ein Arztfragebogen ausgefüllt. Im Arztfragebogen wurden vom Pädiater nach Befragung und klinischer Untersuchung Zeichen und Symptome einer eventuellen allergischen Reaktion beschrieben.

- Beschreibung gastrointestinaler, respiratorischer und dermaler Probleme
- Beurteilung eines Ekzems per Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Bogen (Standardisierte Beurteilung des Schweregrades einer Dermatitis. Der objektive SCORAD-Score beinhaltet die Ausbreitung der allergischen Hautentzündung, die Intensität der Entzündung, der Anteil der betroffenen Hautfläche und die subjektive Einschätzung von Juckreiz und Schlafverlust)
- Einschätzung des Arztes über die Möglichkeit des Bestehens einer Nahrungsmittelallergie

### **3.3.2 Diagnostisches Vorgehen bei Kindern mit Verdacht auf Nahrungsmittelallergie und bei Kontrollkindern**

#### Identifikation und Evaluation von Kindern mit Nahrungsmittelallergie

Berichteten Eltern eine allergische Symptomatik (Reaktionen an Haut, Nasen-Rachen-Raum, Auge, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt oder systemisch nach Nahrungsaufnahme), wurde eine klinische Untersuchung zur Abklärung des Verdachts auf Nahrungsmittelallergie empfohlen, wenn definierte Kriterien für die Definition als „Symptomatisches Kind“ erfüllt waren (siehe Abb.1, A). Bei dem Treffen untersuchte und evaluierte ein pädiatrischer Allergologe anhand eines standardisierten Fragebogens (Arztfragebogen) die Symptomatik und den klinischen Befund. Zusätzlich wurde ein weiterer standardisierter Fragebogen für symptomatische Kinder ausgefüllt (Symptomatischer Fragebogen). Für die weiterführende allergologische Diagnostik wurden 4-5 ml Blut für die Messung spezifischer Serum-IgE-Werte entnommen (siehe unten) und (teilweise) ein Haut Prick Test (Skin Prick Test, SPT; siehe unten) durchgeführt. Bei Kindern, die Symptome nach Nahrungsmittelaufnahme und/oder erhöhte nahrungsmittelspezifische IgE-Werte und/oder positiven Haut Prick Test zeigten (siehe Abb.1, B), sollten zur eindeutigen Diagnose unter klinischen kontrollierten Bedingungen eine DBPCFC (siehe Protokoll) durchgeführt werden. Diese stellte im klinischen Alltag den Goldstandard in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien dar. Sie war notwendig, um die vermutete Nahrungsmittelallergie objektiv bestimmen zu können. Das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie wurde definiert als ein positiver Nahrungsmittelprovokationstest. Die Nahrungsmittelallergie wurde klassifiziert als wahrgenommen (perceived) (Eltern berichteten allergische Symptome in Zusammenhang mit Nahrungsmitteln), wahrscheinlich (Kriterien für DBPCFC erfüllt, aber Durchführung von Eltern abgelehnt) und bestätigt (positiver DBPCFC). Der Zeitpunkt der Erkrankung wurde definiert als Zeitpunkt zu dem sich ein Kind für eine DBPCFC qualifizierte (wenn diese als positiv gewertet wurde).

## Kontroll-Kinder

Für jedes symptomatische Kind sollten zwei altersgematchte Kontroll-Kinder aus der Gruppe der nicht-symptomatischen Kinder der Datenbank ausgewählt und in die Klinik eingeladen werden. Bei diesen Kindern wurden zur Kontrolle die standardisierten Fragebögen nach Symptomen sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung der spezifischen Serum-IgE-Werte durchgeführt. SPT und DBPCFC wurden bei den gesunden Kontroll-Kindern nicht durchgeführt. Diese Vorstellung in der Klinik wurde bei den symptomatischen Kindern und bei den Kontrollen jährlich wiederholt.

#### A „Symptomatische Kinder“ nach dem Telefoninterview

- Jedes Kind mit einem Ekzem, das länger als 7 Tage bestand
- Kinder mit folgenden Symptomen in definitivem Zusammenhang mit einem spezifischen Nahrungsmittel
  - Juckende Zunge
  - Schwellungen oder Nesselsucht der Haut
  - Giemen und/oder Pfeifen, Asthma
  - Gerötete, laufende Augen oder Nase, Niesen, Heuschnupfen
  - Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Koliken ohne Fieber, Blut im Stuhl
- Kinder mit folgenden Symptomen in sicherem oder möglichem Zusammenhang mit einem spezifischen Nahrungsmittel
  - Geschwollene Lippen (Quincke-Ödem)
  - Wiederkehrender Pruritus
  - Erytheme
  - Anaphylaxie

#### B Kriterien für doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) (mind. ein Kriterium muss erfüllt sein)

- Erhöhter spezifischer Serum IgE-Wert ( $\geq 0,35$  kU/l), außer das Kind aß das Nahrungsmittel regelmäßig ohne klinische Symptome
- Positiver SPT (Allergenquaddel mind. 3mm größer als Negativkontrolle), außer das Kind aß das Nahrungsmittel regelmäßig ohne klinische Symptome
- Objektive Symptome einer Soforttypreaktion (<2h) nach Aufnahme eines einzelnen Nahrungsmittels
- Repetitive subjektive Wahrnehmung klinischer Symptome (bei mind. 2 Anlässen) nach Aufnahme eines einzelnen Nahrungsmittels
- Eindeutige Verbesserung oder Verschwinden klinischer Symptome (z.B. Ekzem, Diarrhoe, Blut im Stuhl) unter Eliminationsdiät

Abb.3.1 Kriterien für (A) die Definition „Symptomatischer Kinder“ nach Telefoninterview und (B) die Qualifikation für die doppel-blinde Plazebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC)

### 3.3.3 Diagnostische Verfahren

#### Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC)

Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf Erdnuss- bzw. Baumnussallergie wurden erst bei Kindern ab 12 Monaten durchgeführt. Waren die Kinder bei Auftreten der Symptome jünger, wurde die Vollendung des ersten Lebensjahres abgewartet, um dann eine DBPCFC durchzuführen. Die DBPCFC wurde im Studienzentrum unter Aufsicht eines Pädiaters in Notfallbereitschaft durchgeführt. Eine DBPCFC wurde nicht durchgeführt bei Kindern mit früheren anaphylaktischen Reaktionen mit schweren kardiovaskulären oder respiratorischen Symptomen nach Einnahme von Erd- oder Baumnüssen und zusätzlich erhöhtem allergen-spezifischen IgE-Wert. Orale Nahrungsmittelprovokationen wurden mit entfettetem Erdnussmehl (Golden Peanut Company, Alpharetta, GA, USA) bzw. Baumnussmehl durchgeführt. Das allergene Nahrungsmittel wurde in einen Schokoladenpudding gegeben. Dieser war angerührt aus Puddingpulver aus Maisstärke (Dr. Oetker) mit Kuhmilch oder Soja-Drink (Alpro Soya, Alpro GmbH, Düsseldorf) oder Milch aus freien, hochgereinigten Aminosäuren (Neocate infant bzw. active, Pfimner Nutricia GmbH, Erlangen), abhängig von der Verträglichkeit des Kindes. Placebo Mahlzeiten bestanden allein aus dem Pudding. Die Nahrungsmittel wurden wie beschrieben präpariert, verblindet und in sukzessiven Dosen (zunächst 10-fache, dann 3-fache Steigerung) in 20 minütigen Abständen verabreicht. Die Mengen umfassten 3µg, 30µg, 300µg, 3mg, 30mg, 90mg, 300mg, 900mg, 3g Erdnuss- oder Baumnussprotein mit der nach Herstellerangaben berechneten Menge an Nahrung, um die Proteinmenge zu erlangen (siehe Tab.3.1). Die Provokationen wurden beendet, wenn klinische Symptome wie Urtikaria, Angioödem, Ekzemverschlechterung (Mindestanstieg von 10 Punkten im SCORAD-Score (96)), Erbrechen, Diarrhoe, bronchiale Obstruktion oder Schock auftraten oder die Höchstdosis erreicht wurde. Das Zeitintervall zwischen zwei Provokationen betrug mindestens 48 Stunden. Die Ergebnisse nach Verum- und Placeboprovokationen wurden durch einen erfahrenen Pädiater dokumentiert. Symptome, die innerhalb der ersten 2 Stunden auftraten, wurden als Früh-, danach als Spätreaktion definiert. Abhängig vom Ergebnis der Provokation wurden die Kinder als allergisch oder tolerant eingestuft (siehe Tab.3.2). Waren die Ergebnisse beider Provokationen positiv (Verum und Plazebo), so wurden diese als nicht bewertungsfähig

angesehen und sollten wiederholt werden. Nach negativem Provokationsergebnis sollte das Nahrungsmittel langsam wieder eingeführt und dann regelmäßig gefüttert werden. Die Wiedereinführung geschah in der Regel in der Klinik, in seltenen Fällen nach Absprache mit den Stationsärzten durch die Eltern zu Hause.

Tab.3.1 Proteinmenge verwendet für DBPCFC

Schritt	Proteinmenge
1	3 µg
2	30 µg
3	300 µg
4	3 mg
5	30 mg
6	90 mg
7	300 mg
8	900 mg
9	3 g
Gesamtdosis	4,3 g

Tab.3.2 Bestimmung allergischer und toleranter Kinder abhängig vom Ergebnis des DBPCFC

Verum	Plazebo	Klassifikation
Positiv	Negativ	Allergisch
Negativ	Negativ	Tolerant
Positiv	Positiv	nicht bewertungsfähig *
Negativ	Positiv	Tolerant +

\* DBPCFC muss wiederholt werden

+ tolerant aber plazebo reagierend (responder)

### Messung nahrungsmittelspezifischer IgE-Werte

Die Kinder mit Symptomen einer möglichen allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel, sowie die Kontroll-Kinder wurden auf die in dieser Altersgruppe sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene (Hühnereiweiß, Kuhmilch, Weizen, Soja, Erdnuss und Fisch) mit dem fx5 Nahrungsmittelscreen getestet (Phadia Diagnostics, Uppsala, Schweden). Bei positivem Screeningtestergebnis wurde das Serum auf spezifische IgE-Antikörper gegen oben genannte Allergene getestet, um differenzierte Ergebnisse zu erhalten. Die

Messungen wurden für alle Zentren zentral (Allergielabor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland) mit dem Phadia ImmunoCap 250 System (Phadia Diagnostics, Uppsala, Schweden) durchgeführt. Im Zuge der EuroPrevall Studie wurden zusätzlich Haut-Prick-Test durchgeführt, Nabelschnurblut, Plazentabiopsien, Nasalabstriche, Muttermilch und weitere Blutproben zur weiteren Bestimmung von spezifischem IgE, viraler Beteiligung, RNA und zur Untersuchung genetischer Grundlagen entnommen. Sie waren jedoch nicht Bestandteil der Auswertungen für die vorliegende Arbeit.

### **3.3.4 Verlauf Follow-Up**

In der folgenden Abbildung wird schematisch der Verlauf des Follow-Ups der Studienpopulation dargestellt (Abb. 3.2).

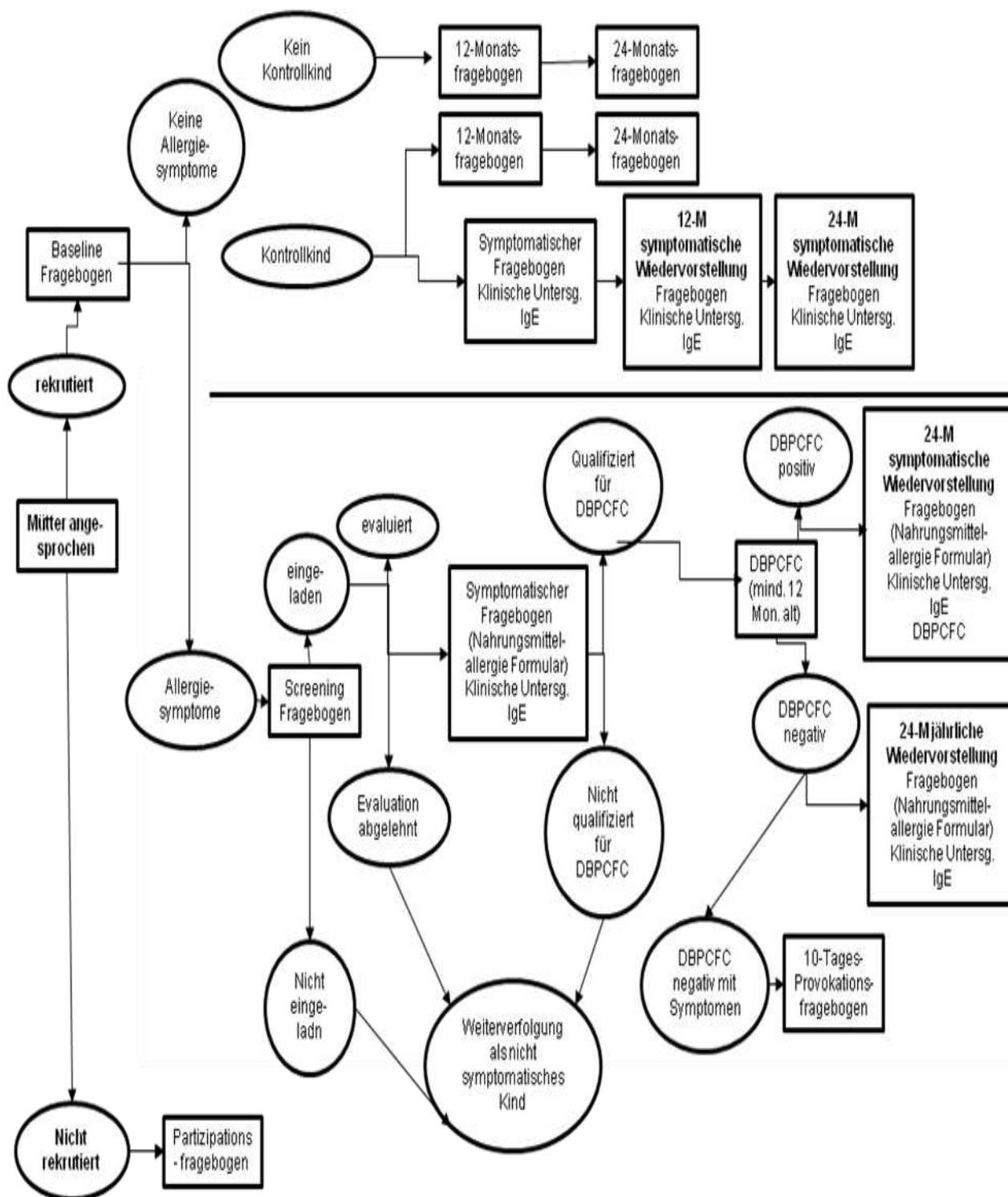


Abb. 3.2 Follow-up Schema der Geburtskohorte  
 Aufteilung in Untergruppen und deren Weiterverfolgung  
 DBPCFC – Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

## **3.4 Datenmanagement und Statistik**

### **3.4.1 Datenmanagement**

Die zentrale Datenbank wurde von Baigent, Limited, Chesham aus England erstellt, um alle klinischen Daten, Ergebnisse der Blutentnahmen, Haut-Prick-Tests und Nahrungsmittelprovokationstests zu verwalten. Sämtliche Teilnehmerdaten wurden durch ein Passwort geschützt in jedem Studienzentrum gespeichert. Die schriftlich dokumentierten Einwilligungserklärungen wurden separat von allen anderen Probandendaten in der Klinik verschlossen aufbewahrt und waren nur autorisiertem Studienpersonal zugänglich. Jedem Probanden wurde bei Geburt und Aufnahme der Daten eine Studiennummer zugeordnet, welche anstelle des Namens von allen Studienmitarbeitern mit Ausnahme des behandelnden Arztes benutzt wurde. Nur dem behandelnden Arzt standen persönliche Daten wie Name und Adresse seiner Patienten zur Verfügung. Die beteiligten Wissenschaftler der Studie konnten nur die pseudonymisierten Daten der Studienteilnehmer einsehen. Der Datenzugang wurde über eine geschützte Web-Verbindung ermöglicht. Die Datenbank wurde am 18.12.2009 geschlossen.

### **3.4.2 Fallzahlschätzung**

Eine große bevölkerungsbezogene Stichprobe von Kindern in Europa sollte für die Bestimmung der Inzidenz von Nahrungsmittelallergien untersucht werden. Für eine geschätzte Inzidenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern von 5% bei einer Präzision der Schätzung von  $\pm 0,5\%$  in einem 95%-Konfidenzintervall mussten am Ende der Studie 7300 Kinder in die Auswertung eingeschlossen werden. Unter der Annahme, dass 15% der in die Studie aufgenommenen Kinder im Verlauf der Studie ausschieden (drop-outs), wurde geplant 8625 Kinder in den initial sechs Zentren (Island, Großbritannien, Deutschland, Polen, Spanien, Griechenland) zu rekrutieren. Jedes dieser Zentren sollte 1500 Mütter und deren neugeborene Kinder rekrutieren. Drei weitere Zentren (Niederlande, Litauen, Italien) schlossen sich später der Geburtskohorte an, sie beabsichtigten ebenfalls 1500 Kinder zu rekrutieren, so dass die Gesamtzahl der teilnehmenden Kinder und ihrer Familien auf über 12000 stieg. Für die Auswertungen der vorliegenden Arbeit konnten nur die 1570 Kinder, die in Berlin rekrutiert wurden, berücksichtigt werden.

### 3.4.3 Statistische Methoden

Alle Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware SPSS (PASW) Statistics 18 durchgeführt. Die Konfidenzintervalle wurden für Proportionen mittels Clopper-Pearson Intervallen, für Mittelwerte mittels t-Distribution berechnet.

Bereits erhobene Daten der Drop-outs wurden ausgewertet, da Einwilligungen nicht zurückgezogen wurden. Bei fehlenden Werten wurde davon ausgegangen, dass die Non-Responder die gleiche Verteilung der Variablen hatten wie die Responder. Für die Berechnung relativer Häufigkeiten wurden nur beantwortete Fragen verwendet, fehlende Antworten wurden nicht im Nenner berücksichtigt. Lediglich bei der Angabe des Alkoholkonsums wurden fehlende Werte nicht ersetzt, da davon ausgegangen wurde, dass für das Nicht-Antworten ggf. ein bestimmter Grund bestand.

#### Primäre und sekundäre Endpunkte

Es wurde die Inzidenzrate der Erdnuss- und der Baumnussallergie jeweils getrennt unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls berechnet. Zudem wurde die Inzidenzrate der allergischen Sensibilisierung gegenüber Erdnuss und Baumnuss unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls berechnet. In die Berechnung der Inzidenz wurden alle Kinder eingeschlossen, deren Verdachtssymptome und positive Sensibilisierung gegen Erdnuss und/oder Baumnüsse in den ersten 30 Lebensmonaten durch eine positive DBPCFC bestätigt wurde (Abb. 3.1 und 3.2).

#### Charakterisierung der Studienteilnehmer

Die Kinder mit Erdnuss- und Baumnussallergien wurden in Bezug auf Symptome und eventuelle Risikofaktoren charakterisiert. Hierzu wurden Daten zu Arztbesuchen, spezifischem IgE, DBPCFC und möglichen Einflussfaktoren ausgewertet und mit den Gruppen der Kontrollkinder, der für DBPCFC ausgewählten Kinder und der restlichen Kohorte verglichen.

### Mögliche Einflussfaktoren

Folgende Parameter sollten berücksichtigt werden:

- Geburtsmodus
- Geschlechterverteilung
- Bildungsstatus der Eltern
- Alter der Eltern
- Anzahl der Kinder im Haushalt / blutsverwandter Geschwister
- Herkunft (kaukasisch / nicht-kaukasisch)
- Allergiestatus der Eltern und blutsverwandter Geschwister
- Innenraumexpositionen (Lebensraum, Schlafzimmer des Kindes, Tiere etc.)
- Tabakrauchexposition
- Ernährung und Antibiotikaeinnahme der Mutter in der Schwangerschaft,  
Ernährung und Antibiotikaeinnahme des Kindes in der ersten Lebenswoche

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Auswertung

#### 4.1.1 Allgemeine Daten

Im Rekrutierungszeitraum wurden in den teilnehmenden Krankenhäusern insgesamt 7908 Kinder geboren. 2922 Mütter oder Väter konnten angesprochen (36,9%) werden und 1570 (19,8%) wurden für die Studie vollständig rekrutiert. Von den Eltern, die nicht teilnehmen wollten, waren jedoch 1076 (79,6%) bereit, einige weitere Fragen zu beantworten (Abb. 1).

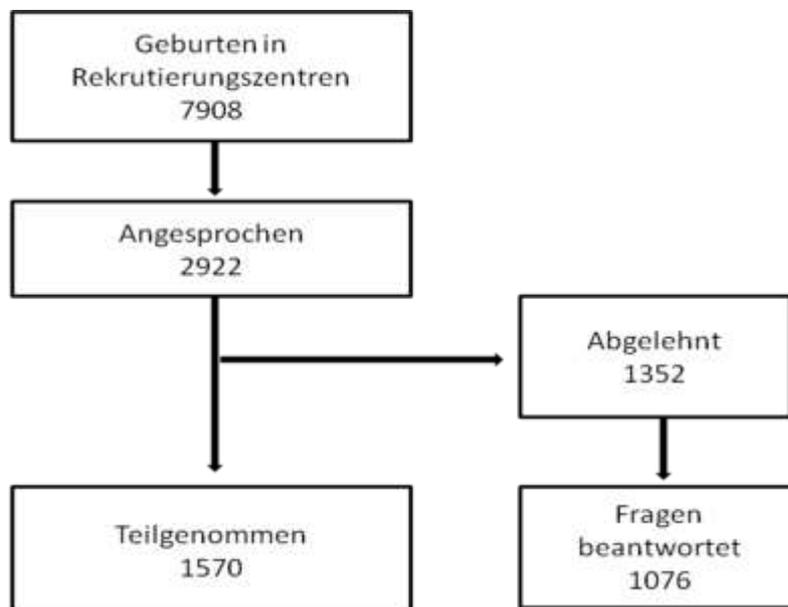


Abb. 4.1 Übersicht Rekrutierung am Studienzentrum Berlin

#### 4.1.2 Nicht-Teilnehmer

Die teilnehmenden Eltern hatten tendenziell eine höhere Ausbildung. 40,2% (95% Konfidenzintervall (KI) 37,8-42,7) der Mütter und 44,7% (95% KI 42,2-47,2) der Väter der Kohorte hatten einen Universitätsabschluss im Gegensatz zu 16,8% (95% KI 14,6-19,2) der nicht teilnehmenden Eltern. Auch berichteten die teilnehmenden Eltern häufiger über das Vorkommen von allergischen Krankheiten in der Familie. In der Kohorte waren bei 58,2%

(95% KI 55,7-60,7) ein Ekzem, Allergische Rhinitis, Asthma und/oder eine Nahrungsmittelallergie bei Eltern und/oder Geschwistern bekannt, im Gegensatz zu 33,5% (95% KI 30,6-36,4) unter den Nicht-Teilnehmern (Tab. 4.1).

Tab. 4.1 Vergleich Kohorte mit Nicht-Teilnehmern

	Angesprochen mitgemacht N = 1570		Angesprochen nicht mitgemacht (Fra- gen <sup>1</sup> beantwortet) N = 1076
	n (%; 95% KI)		n (%; 95% KI)
<b>Ausbildungsstand Eltern</b>	Vater	Mutter	Mutter oder Vater
<b>Weniger als 12 Jahre Schulbildung</b>	168 (10,7; 9,2-12,3)	176 (11,2; 9,7-12,9)	447 (41,5; 38,6-44,6)
<b>Mindestens 12 Jahre Schulbildung</b>	131 (8,3; 7,0-9,8)	170 (10,8; 9,3-12,5)	169 (15,7; 13,6-18,0)
<b>Berufsausbildung</b>	548 (34,9; 32,5-37,3)	592 (37,7; 35,3-40,2)	169 (15,7; 13,6-18,0)
<b>Universitätsabschluss</b>	702 (44,7; 42,2-47,2)	631 (40,2; 37,8-42,7)	181 (16,8; 14,6-19,2)
<b>Ekzem, Asthma, Allerg. Rhinitis u./o.</b>		914	360
<b>Nahrungsmittelallergie bei Eltern u./o.</b>		(58,2; 55,7-60,7)	(33,5; 30,6-36,4)
<b>Geschwistern</b>			

<sup>1</sup>Kurzfragebogen zu Ausbildungsstand und Allergiestatus der Eltern  
95% KI = 95% Konfidenzintervall

### 4.1.3 Kohorte

Aus der Kohorte von 1570 Kindern sind innerhalb der ersten 24 Monate 128 (8,2%) ausgeschieden (Drop-Outs). Die häufigsten Gründe waren Verlust des Kontaktes (21,9%) und kein weiteres Interesse der Eltern (28,1%), weitere Gründe waren der Tod des Kindes (1,6%) und Andere (2,4%).

811 (51,7%) der 1570 Kinder waren männlich. Die Kinder wurden im Durchschnitt in der 40. Schwangerschaftswoche geboren, hatten ein Geburtsgewicht von durchschnittlich 3408 g und einen mittleren 5 Minuten APGAR Wert von 9,62 (Maximum ist 10). 96,4% der Geburten waren Einzelgeburten, 31,1% der Kinder kamen per Kaiserschnitt zur Welt.

Das durchschnittliche Alter der Mutter bei Geburt des Kindes betrug 31,4 Jahre; 88,8% der Mütter und 88,0% der Väter hatten mindestens das Abitur; 93,4% der Mütter und 90,0% der Väter waren von der ethnischen Zugehörigkeit Kaukasier. Bei 58,2% der Kinder hatten Vater, Mutter und/ oder blutsverwandte Geschwister ein Ekzem, Asthma, Allergische Rhinitis und/ oder eine Nahrungsmittelallergie, eine genaue Verteilung der einzelnen Erkrankungen auf die Familienmitglieder ist der folgenden Abbildung zu entnehmen (Abb. 4.2).

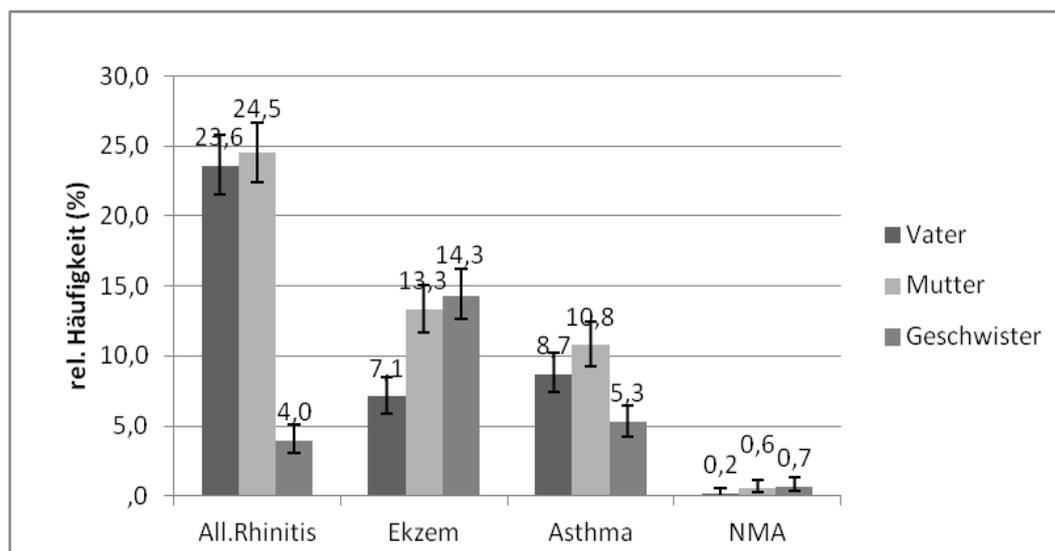


Abb. 4.2 Anzahl Familienmitglieder mit Allergien in der Gesamtkohorte (Linien zeigen die 95% Konfidenzintervalle)  
NMA = Nahrungsmittelallergie

#### 4.1.4 Vergleich Kohorte versus Drop-Outs

Um einen eventuellen Partizipations-Bias zu identifizieren wurden die Studienteilnehmer (mit komplettem Follow-Up) mit den Drop-Out-Kindern bezüglich der bei Geburt erfassten Grunddaten verglichen. Da zum Ende der Studie einige Kinder aufgrund des Abschlusses der Studie kein 30-Monats-Verlaufs-Interview erhielten, wäre die Drop-Out-Gruppe, wenn definiert als Gruppe der Kinder, die bei letztem Kontakt jünger waren als 30 Monate, „falsch groß“. Daher wurde die Drop-Out-Gruppe definiert als Gruppe der Kinder, die bei letztem Kontakt jünger als 24 Monate waren.

#### 4.1.4.1 Soziodemographie und Allergiedaten

Ein signifikanter Unterschied bestand bezüglich Allergiestatus der Familie. Bei 79,8% (95% KI 77,7-81,9) der Kinder mit komplettem Follow-up bestand eine positive allergische Familienanamnese, im Gegensatz zu 68,4% (95% KI 60,0-76,6) bei den Drop-Outs. Betrachtet man den Allergiestatus der Eltern einzeln ist dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant. Daten zur Soziodemographie unterschieden sich ebenfalls nicht wesentlich. Die Mütter in der Gruppe mit komplettem Follow-Up waren im Durchschnitt etwas älter ( $31,6 \pm 5,3$  Jahre) als die der Drop-Outs ( $29,0 \pm 6,2$  Jahre). Sowohl die Mütter (41,9% (95% KI 39,4-44,5)) als auch die Väter (46,4% (95% KI 43,8-49,0)) der Gruppe mit komplettem Follow-Up hatten häufiger einen Universitätsabschluss, als die Mütter (21,1% (95% KI 14,4-29,2)) und Väter (32,8% (95% KI 24,7-41,8)) der Drop-Outs (Tab. 4.2).

Tab. 4.2 Soziodemographische Daten und Allergiedaten der Kohorte

N=1570	Teilnehmer mit kompl. Follow-Up N= 1442 n (%; 95% KI)	Drop-Outs N= 128 n (%; 95% KI)
<b>Weitere Kinder im Haushalt</b>	614 (42,6; 40,0-45,2)	58 (45,3; 36,5-54,3)
<b>Mutter</b>		
<b>Alter (MW ± SD)</b>	31,6 ± 5,3	29,0 ± 6,2
<b>Kaukasisch</b>	1347 (93,6; 91,8-94,5)	115 (90,6; 84,1-95,0)
<b>Ausbildungsstand Universität</b>	604 (41,9; 39,4-44,5)	27 (21,1; 14,4-29,2)
<b>Allergie(n)*</b>	514 (35,7; 33,2-38,2)	38 (29,7; 21,9-38,4)
<b>Vater</b>		
<b>Alter (MW ± SD)</b>	34,8 ± 6,5	32,9 ± 7,6
<b>Kaukasisch</b>	1288 <sup>1</sup> (90,5; 88,9-92,0)	106 (84,1; 76,6-90,0)
<b>Ausbildungsstand Universität</b>	661 <sup>2</sup> (46,4; 43,8-49,0)	41 <sup>3</sup> (32,8; 24,7-41,8)
<b>Allergie(n)*</b>	421/1415 (29,8; 27,4-32,2)	28/122 (23,0; 15,8-31,4)

MW= Mittelwert

SD = Standardabweichung

95% KI = 95% Konfidenzintervall

\* Allergische Rhinitis, Ekzem und/oder Asthma (Arztdiagnose jemals)

<sup>1</sup>19 fehlende Werte; <sup>2</sup>18 fehlende Werte; <sup>3</sup>3 fehlende Werte

#### 4.1.4.2 Daten zur Geburt

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Art der Geburt, Geburtsmaßen und Anzahl von Geschwistern zwischen Studienteilnehmern mit komplettem und unvollständigem Follow-up (Tab. 4.3).

Tab. 4.3 Vergleich der Teilnehmer mit komplettem Follow-up mit den Drop-Outs, Daten zur Geburt

N= 1570	Teilnehmer mit kompl. Follow-Up (N= 1442)	Drop-Outs (N= 128)
	n (%; 95% KI)	n (%; 95% KI)
<b>Männl. Geschlecht</b>	740 (51,4; 48,7-54,0)	71 (55,5; 46,4-64,3)
<b>Kaiserschnitt</b>	454 (31,5; 29,1-34,0)	34 (26,6; 19,1-35,1)
<b>Einling</b>	1368 (94,9; 93,7-96,0)	124 (96,9; 92,2-99,1)
<b>Dauer der Schwangerschaft (vollendete Wochen) (MW)</b>	39,0 (38,9-39,1)	39,1 (38,8-39,4)
<b>Geburtsgewicht (Gramm) (MW)</b>	3412 (3383-3441)	3362 (3262-3462)
<b>Größe bei Geburt (cm) (MW)</b>	51,4 (51,3-51,6)	51,0 (50,5-51,5)
<b>Kopfumfang (cm) (MW)</b>	34,9 (34,8-35,0)	34,9 (34,6-35,2)
<b>APGAR Wert nach 5 min (MW)</b>	9,6 [9,56; 9,64]	9,7 [9,6; 9,8]

MW = Mittelwert

95% KI = 95% Konfidenzintervall

#### 4.1.4.3 Umgebung

Bezüglich der Umgebung (zum Zeitpunkt der Geburt) gab es keinen Unterschied beim Lebensraum, beim Bodenbelag im Kinderzimmer oder der Matratze, auf der das Kind schlafen sollte. Kinder der Gruppe mit komplettem Follow-Up schliefen häufiger zusätzlich auf einem Schaffell (42,1% (95% KI 39,5-44,7) vs. 29,1% (95% KI 21,4-37,9)). Familien der Kinder mit komplettem Follow-Up hatten häufiger andere Tiere (Vogel, Nagetier, Reptil, Insekt, Fisch) (15,4% (95% KI 13,6-15,4)) und Bauernhoftiere (0,6% (95% KI 0,3-1,2)) als Familien der Drop-Outs (7,8% (95% KI 3,8-13,9) und 0% (95% KI 0,0; 2,8), die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Gruppen unterschieden sich

nicht im Gebrauch der Putzmittel in der Küche und zum Reinigen des Esstisches (Tab.4.4).

Tab. 4.4 Umgebung

N= 1570	Teilnehmer mit kompl. Follow-Up N= 1442 n (%; 95% KI)	Drop-Outs N= 128 n (%; 95% KI)
<b>Lebensraum</b>		
<b>Städtisch</b>	1409 (97,8; 96,9-98,5)	125 (97,7; 93,3-99,5)
<b>Ländlich</b>	32 (2,2; 1,5-3,1)	3 (2,3; 0,5-6,7)
<b>An einer Hauptstraße</b>	343 <sup>1</sup> (26,8; 24,4-29,3)	44 <sup>2</sup> (37,6; 28,8-47,0)
<b>Bodenbelag im Kinderzimmer</b>		
<b>Teppich</b>	560 (38,9; 53,4-58,6)	60 (47,2; 38,3-56,3)
<b>Holz, Laminat, Parkett</b>	807 (56,0; 53,4-58,6)	58 (45,7; 36,8-54,7)
<b>Linoleum Kacheln</b>	44 (3,1; 2,2-4,1)	8 (6,3; 2,8-12,0)
<b>Keramik, Stein</b>	4 (0,3; 0,1-0,7)	1 (0,8; 0,0-4,3]
<b>Matratze</b>		
<b>Rosshaar</b>	33 <sup>3</sup> (2,3; 1,6-3,2)	3 (2,3; 0,5-6,7)
<b>Synthetisch z.B. Kaltschaum</b>	527 <sup>3</sup> (37,0; 34,4-39,5)	46 (35,9; 27,7-44,9)
<b>Plastiküberzug</b>	46 (3,2; 2,4-4,3)	6 (4,7; 1,8-10,0)
<b>Schaffell im Bett</b>	604 (42,1; 39,5-44,7)	37 (29,1; 21,4-37,9)
<b>Tierexposition</b>		
<b>Hund</b>	74 (5,1; 4,1-6,4)	10 (7,8; 3,8-13,9)
<b>Katze</b>	174 (12,1; 10,4-13,9)	20 (15,6; 9,8-23,1)
<b>Andere*</b>	222	10

	(15,4; 13,6-17,4)	(7,8; 3,8-13,9)
<b>Bauernhoftier<sup>°</sup></b>	9	0
	(0,6; 0,3-1,2)	(0,0; 0,0-2,8)
<b>Putzmittel Küche</b>		
<b>Nicht bakterizid</b>	1298	115
	(90,1; 88,4-91,6)	(90,6; 84,1-95,0)
<b>Antibakteriell</b>	80	10
	(5,6; 4,4-6,9)	(7,9; 3,8-14,0)
<b>Anderes / unbekannt</b>	63	2
	(4,4; 3,4-5,6)	(1,6; 0,2-5,6)
<b>Putzmittel Esstisch</b>		
<b>Sprühreiniger</b>	163	22
	(11,3; 9,7-13,1)	(17,3; 11,2-25,0)
<b>Seife und Wasser</b>	894	83
	(62,2; 59,6-64,7)	(65,4; 56,4 -73,6)
<b>Nur Wasser</b>	328	19
	(22,8; 20,7-25,1)	(15,0; 9,3 -22,4)
<b>Anderes / unbekannt</b>	52	3
	(3,6; 2,7-4,7)	(2,4; 0,5-6,7)

\*Vogel, Nagetier, Reptil, Insekt, Fisch; <sup>°</sup>Pferd, Ziege, Kuh, Huhn, Schwein

<sup>1</sup>161 fehlende Werte; <sup>2</sup>11 fehlende Werte; <sup>3</sup>16 fehlende Werte

95% KI = 95% Konfidenzintervall

#### 4.1.4.4 Tabakrauchexposition

In der Gesamtkohorte gaben 9,2% der Mütter an, zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes geraucht zu haben, 34,7% waren Passivrauchen ausgesetzt und in 10,1% der Familien wurde im Haus geraucht. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit komplettem Follow-Up und den Drop-Outs (Abb. 4.3).

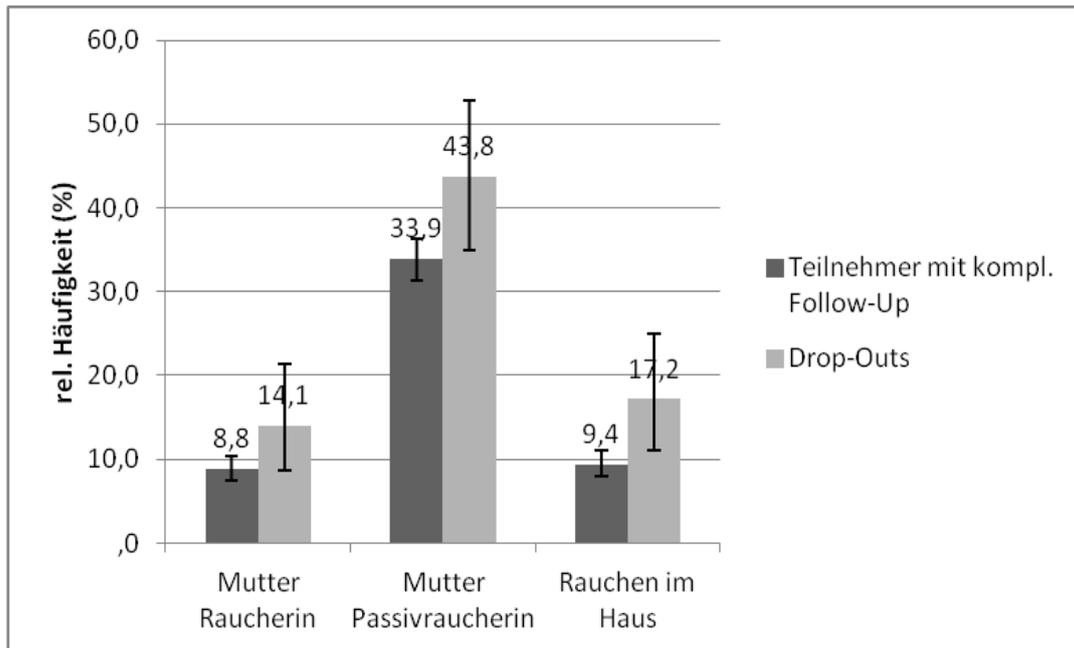


Abb 4.3 Tabakrauchexposition (Linien zeigen die 95% Konfidenzintervalle)

#### 4.1.4.5 Ernährung und Antibiotika in der Schwangerschaft

Auch bezüglich der Ernährung während der Schwangerschaft und der Einnahme von Antibiotika unterschieden die beiden Gruppen sich nicht signifikant. Die Mehrheit der Frauen hat während der Schwangerschaft sowohl Erdnüsse als auch Baumnüsse gegessen (Abb. 4.4 und Abb. 4.5).

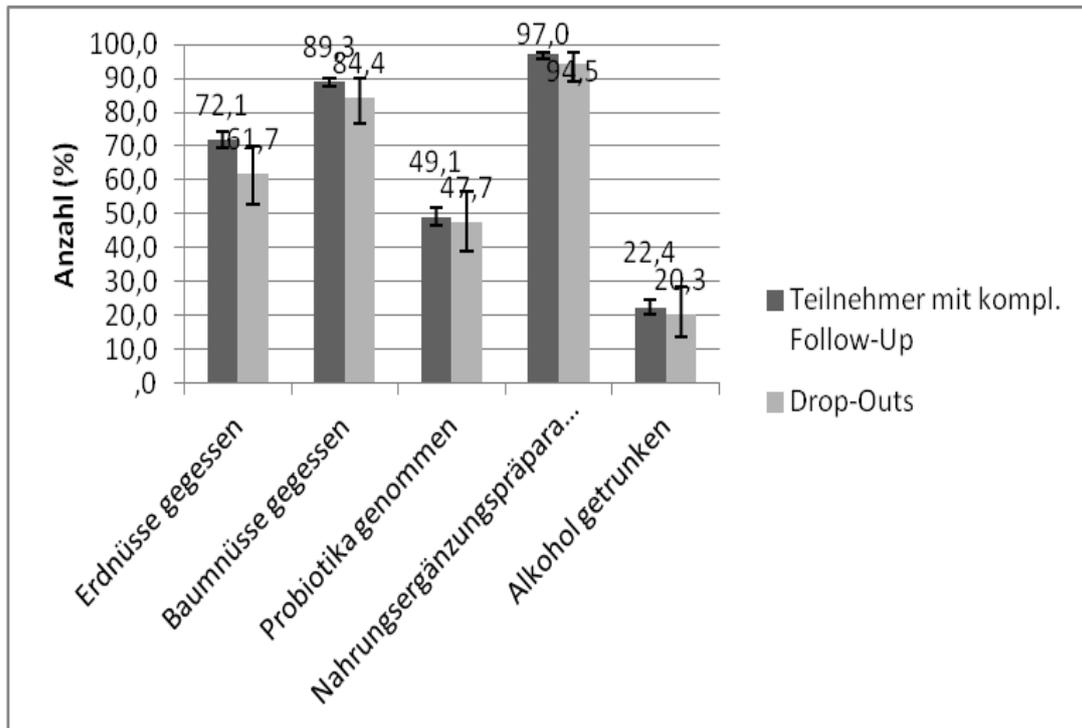


Abb. 4.4 Ernährung der Mutter in der Schwangerschaft (Linien zeigen die 95% Konfidenzintervalle)

\*Nahrungsergänzungspräparate

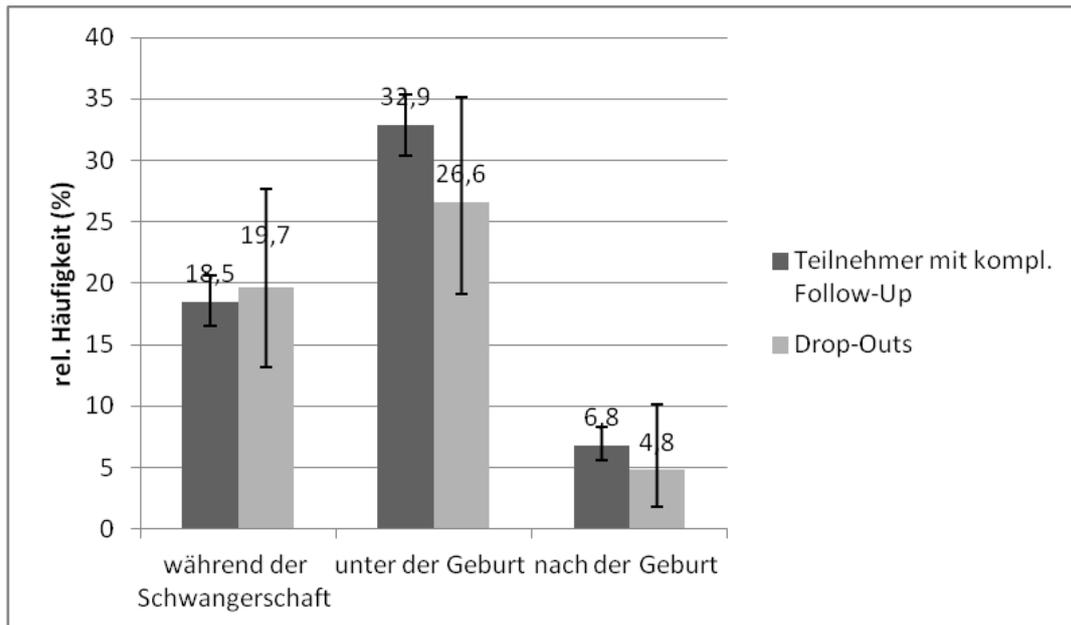


Abb. 4.5 Antibiotikaeinnahme der Mutter (Linien zeigen die 95% Konfidenzintervalle)

Von den 1570 Kindern der Gesamtkohorte haben 667 Kinder (42,5%) in der ersten Lebenswoche nicht ausschließlich Muttermilch erhalten: 59% erhielten eine Glucoselösung, andere bekamen Kuhmilch-, Soja- oder hypoallergene Säuglingsnahrung (HA-Nahrung), einige auch mehr als eine Zusatznahrung. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit komplettem Follow-Up und den Drop-Outs. Ebenso wie für die Einnahme von Antibiotika in der ersten Lebenswoche. Von den Kindern mit komplettem Follow-Up erhielten 4% (95% KI 3,1-5,2) in der ersten Lebenswoche Antibiotika, 3,1% (95% KI 0,9-7,8) der Kinder der Drop-Out Gruppe (Abb. 4.6).

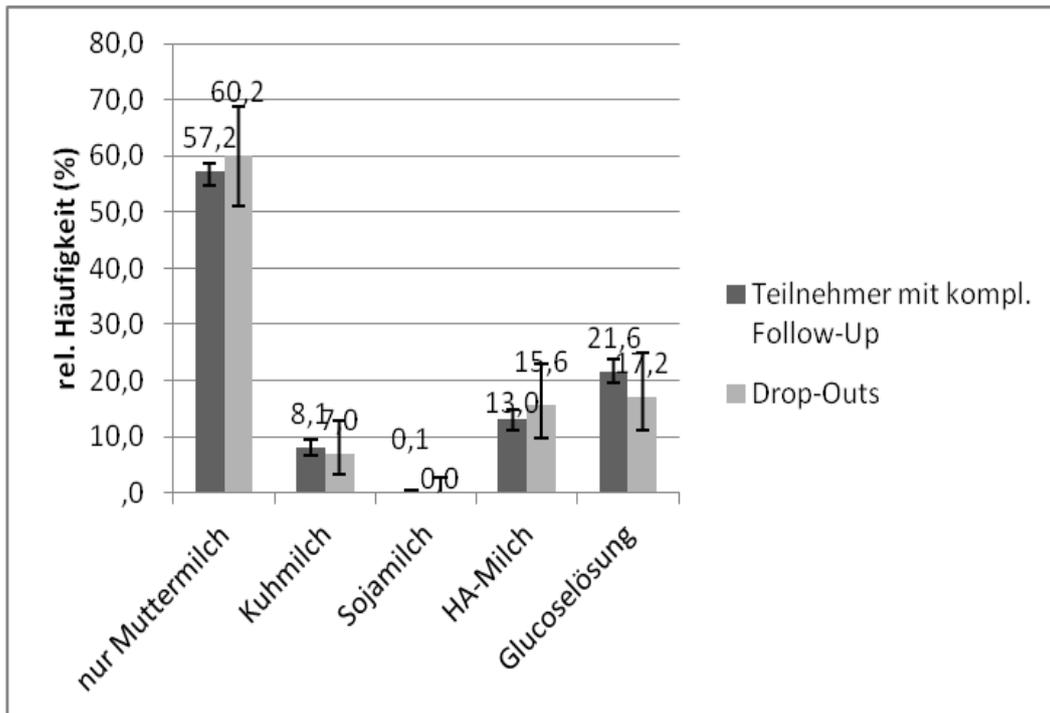


Abb. 4.6 Ernährung Kind 1. Lebenswoche (Linien zeigen die 95% Konfidenzintervalle)

#### 4.1.5 Vergleich der Kohorte mit den für DBPCFC qualifizierten Kindern

Folgende Tabelle zeigt das Bildungsniveau und die Häufigkeiten allergischer Erkrankungen inklusive Nahrungsmittelallergie in den Familien der Kinder, die sich im Verlauf der Studie für eine DBPCFC mit Erdnuss oder Baumnuss qualifizierten, im Vergleich zu Kindern, die sich für die DBPCFC mit einem anderen Nahrungsmittel qualifizierten und der restlichen Kohorte (für keine DBPCFC qualifiziert). In Bezug auf den Bildungsstand der Eltern gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In den Familien der Kinder, die sich im Verlauf der Studie für die DBPCFC mit einem Nahrungsmittel qualifizierten, hatten mehr Eltern mindestens eine allergische Erkrankung (55,4% der Mütter (95% KI 42,5-67,7), 46% der Väter (95% KI 33,4-59,1)) als in der restlichen Kohorte (34,3% der Mütter (95% KI 31,9-36,8), 28,5% der Väter (95% KI 26,2-30,9)). Betrachtete man die einzelnen allergischen Erkrankungen (Asthma, Allergische Rhinitis, Atopisches Ekzem) und das Auftreten von Nahrungsmittelallergien in den drei Gruppen, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tab. 4.5).

Tab. 4.5 Ausbildung und Allergie in der Familie: Kinder für DBPCFC qualifiziert vs. Kinder nicht für DBPCFC qualifiziert

	<b>Nicht für DBPCFC qualifiziert N= 1504</b>	<b>Andere Nahrungs- mittel DBPCFC qua- lifiziert N= 44</b>	<b>Erdnuss/Baum- nuss DBPCFC qualifiziert N= 22</b>
<b>N=1570</b>	<b>n (%; 95% KI)</b>	<b>n (%; 95% KI)</b>	<b>n (%; 95% KI)</b>
<b>Ausbildungsstand</b>			
<b>Mutter</b>			
<b>Weniger als 12 Jahre Schul- bildung</b>	171 (11,4; 9,8-13,1)	3 (6,8; 1,4-18,7)	2 (9,1; 1,1-29,2)
<b>Mind. 12 Jahre Schulbildung</b>	160 (10,6; 9,1-12,3)	9 (20,5; 9,8-35,3)	1 (4,5; 0,1-22,8)
<b>Berufsausbildung</b>	569 (37,9; 35,4-40,4)	15 (34,1; 20,5-49,9)	8 (36,4; 17,2-59,3)
<b>Universität</b>	603 (40,1; 37,6-42,6)	17 (38,6; 24,4-54,5)	11 (50,0; 28,2-71,8)
<b>Vater</b>			
<b>Weniger als 12 Jahre Schul- bildung</b>	165 <sup>1</sup> (11,1; 9,6-12,8)	2 (4,7; 0,6-15,8)	1 (4,5; 0,1-22,8)
<b>Mind. 12 Jahre Schulbildung</b>	125 <sup>1</sup> (8,4; 7,1-10,0)	5 (11,6; 3,9-25,1)	1 (4,5; 0,1-22,8)
<b>Berufsausbildung</b>	522 <sup>1</sup> (35,2; 32,7-37,7)	17 (39,5; 25,0-55,6)	9 (40,9; 20,7-63,6)
<b>Universität</b>	672 <sup>1</sup> (45,3; 42,7-47,9)	19 (44,2; 29,1-60,1)	11 (50,0; 28,2-71,8)
<b>Allergien</b>			
<b>Mutter</b>			
<b>Allergie*</b>	516 (34,3; 31,9-36,8)	23 (53,5; 37,7-68,8)	13 (59,1; 36,4-79,3)
<b>Asthma°</b>	154 (10,3; 8,8-11,9)	10 (23,3; 11,8-38,6)	5 (22,7; 7,8-45,4)
<b>Allerg. Rhinitis°</b>	361 (24,1; 21,9-26,3)	15 (34,9; 21,0-50,9)	9 (40,9; 20,7-63,6)
<b>Ekzem°</b>	192 (12,8; 11,2-14,6)	9 (20,9; 10,0-36,0)	8 (36,4; 17,2-59,3)
<b>Nahrungsmittelallergie~</b>	8 (0,5; 0,2-1,0)	0 (0,0; 0,0-8,2)	1 (4,5; 0,1-22,8)

<b>Vater</b>			
<b>Allergie*</b>	420 <sup>2</sup> (28,5; 26,2-30,9)	15 <sup>3</sup> (35,7; 21,6-52,0)	14 (66,7; 43,0-85,4)
<b>Asthma°</b>	125 <sup>2</sup> (8,5; 7,1-10,0)	5 <sup>3</sup> (11,9; 4,0-25,6)	3 (14,3; 3,0-36,3)
<b>Allerg. Rhinitis°</b>	337 <sup>2</sup> (22,9; 20,8-25,1)	12 <sup>3</sup> (28,6; 15,7-44,6)	13 (61,9; 38,4-81,9)
<b>Ekzem°</b>	99 <sup>2</sup> (6,7; 5,5-8,1)	6 <sup>3</sup> (14,3; 5,4-28,5)	4 (19,0; 5,4-41,9)
<b>Nahrungsmittelallergie~</b>	1 <sup>2</sup> (0,1; 0,0-0,4)	1 <sup>3</sup> (2,4; 0,1-12,6)	1 (4,8; 0,1-23,8)
<b>Geschwister</b>			
<b>Allergie*</b>	152 (10,1; 8,6-11,7)	4 (9,1; 2,5-21,7)	4 (18,2; 5,2-40,3)

\* Allergische Rhinitis, Ekzem und/oder Asthma (Arzt Diagnose jemals)

° ärztlich diagnostiziert

~ Orale Provokation positiv

95% KI = 95% Konfidenzintervall

<sup>1</sup>20 fehlende Werte; <sup>2</sup>32 fehlende Werte; <sup>3</sup>2 fehlende Werte

## 4.2 Entwicklung Kohorte

66 Kinder haben sich in den ersten 30 Lebensmonaten für eine DBPCFC qualifiziert, davon 19 Kinder für Erdnuss, neun für Baumnuss. 128 Kinder wurden als Kontrollkinder ausgewählt und weiter beobachtet.

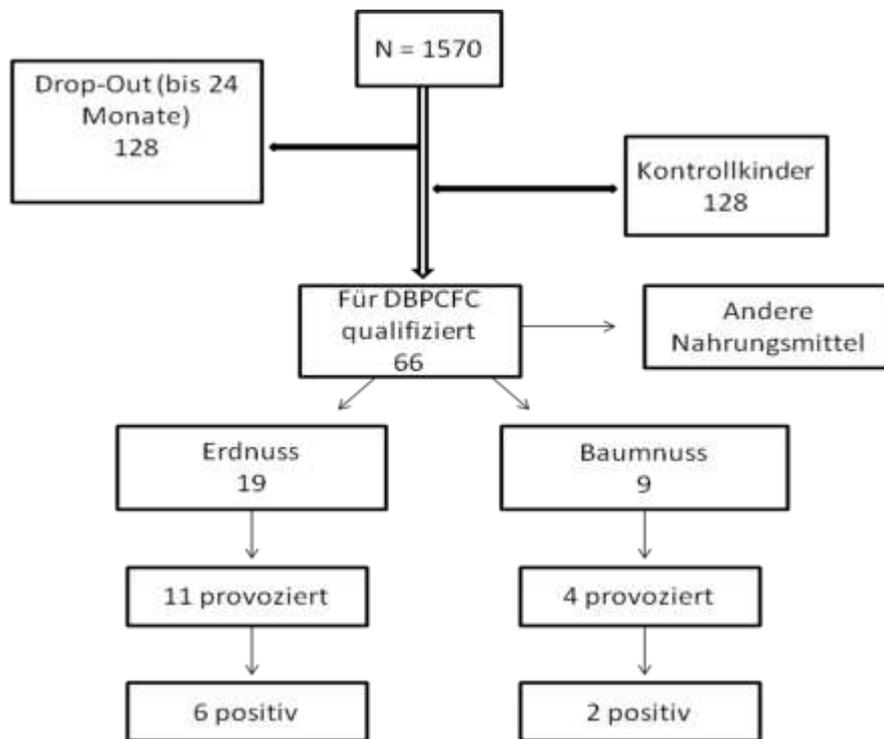


Abb. 4.7 Entwicklung der Kohorte

Im Verlauf werden die Kinder mit positiver Provokation als Fälle bezeichnet. Im Verlauf als qualifiziert für DBPCFC bezeichnet werden alle Kinder, die für eine orale Provokation mit Erdnuss und/oder Baumnuss in Frage kamen. Im Verlauf als tolerant bezeichnet werden die Kinder, die in der oralen Provokation als tolerant getestet wurden.

## 4.3 Primärer Endpunkt: Inzidenz

### 4.3.1 Erdnussallergie

Bei 18 Kindern im Alter von 0-30 Monaten wurde in der Serumuntersuchung ein spezifisches IgE für Erdnuss  $\geq 0,35$  kU/l festgestellt, diese galten somit als sensibilisiert. Damit lag die 30-Monats-Inzidenzrate der Sensibilisierung gegenüber Erdnuss bei 1,24% (95% KI 0,70-1,90). Im Alter von 0-12 Monaten wurde bei neun Kindern eine Sensibilisierung gegenüber Erdnuss diagnostiziert, das ergab eine 1-Jahres-Inzidenzrate für das erste Lebensjahr von 0,25% (95% KI 0,24-0,26). Im Alter von 12-24 Monaten waren es weitere sieben Kinder, das ergab eine 1-Jahres-Inzidenzrate für das zweite Lebensjahr von 0,19% (95% KI 0,19-0,20). Im Alter von 24-30 Monaten wurde bei zwei weiteren Kindern eine Sensibilisierung diagnostiziert, das ergab eine 6-Monats-Inzidenzrate für das 2 ½. Lebensjahr von 0,03% (95% KI 0,03-0,03). (Bei einem Kind, das als qualifiziert für eine Erdnuss DBPCFC galt, fehlten die Werte des spezifischen IgE.)

Bei elf Kindern konnte die komplette Allergiediagnostik bezüglich der Erdnussallergie durchgeführt werden. Bei sechs Kindern konnte mittels DBPCFC eine Erdnussallergie diagnostiziert werden. Bei zwei dieser Kinder konnte die DBPCFC erst nach dem 30. Lebensmonat durchgeführt werden. Sie qualifizierten sich jedoch aufgrund der Einschlusskriterien (Abb. 3.1) bereits im Alter von 10 und von 22 Monaten für die DBPCFC, weshalb von einem Beginn der Erkrankung vor dem 30. Lebensmonat ausgegangen wurde. Fünf Kinder erwiesen sich in der Provokation als tolerant, ein Kind wurde akzidentell provoziert und war ebenfalls tolerant gegenüber Erdnuss. Bei sechs Kindern wurde eine orale Provokation von den Eltern abgelehnt, zu einem Kind fehlten die Daten (Abb. 4.8).

Die 30-Monats-Inzidenzrate der Erdnussallergie betrug demnach 0,41% (95% KI 0,20-0,90%). Bei einem Kind wurde im Verlauf erneut eine DBPCFC mit Erdnuss durchgeführt, das Kind war bei der zweiten Provokation tolerant.

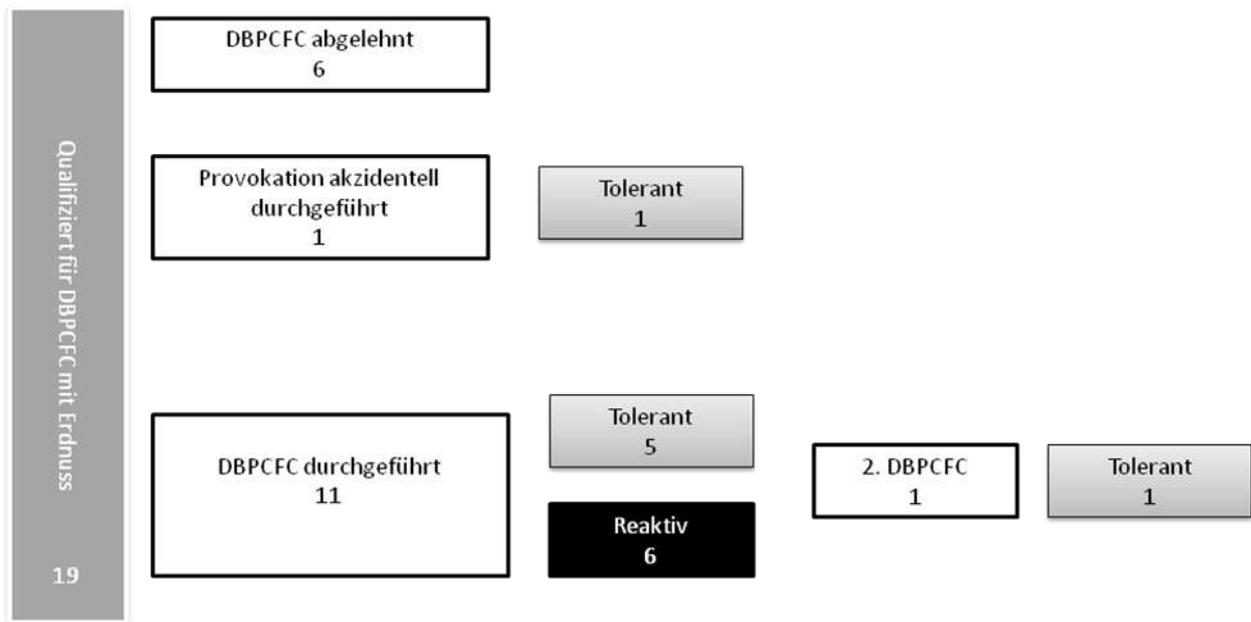


Abb. 4.8 Verlauf der Kinder, die für Erdnuss-DBPCFC qualifiziert waren (zu einem Kind fehlten weitere Angaben)  
 DBPCFC= Doppel-blinde Plazebo-kontrolliert Nahrungsmittelprovokation

### 4.3.2 Baumnussallergie

Bei 8 Kindern im Alter von 0-30 Monaten wurde in der Serumuntersuchung ein spezifisches IgE für Baumnuss  $\geq 0,35$  kU/l festgestellt, diese galten somit als sensibilisiert (6 Haselnuss, 1 Hasel- und Walnuss, 1 Cashewnuss). Damit lag die 30-Monats-Inzidenzrate der Sensibilisierung gegenüber Baumnuss bei 0,55% (95% KI 0,20-1,10).

Im Alter von 0-12 Monate wurde bei drei Kindern eine Sensibilisierung gegen Baumnuss diagnostiziert. Das ergab eine 1-Jahresinzidenzrate für das 1. Lebensjahr von 0,08% (95% KI 0,07-0,16). Im Alter von 12-24 Monaten wurde bei fünf Kindern eine Sensibilisierung gegen Baumnuss diagnostiziert. Das ergab eine 1-Jahresinzidenzrate für das 2. Lebensjahr von 0,14% (95% KI 0,13-0,14). (Bei einem Kind, das als qualifiziert für eine Baumnuss DBPCFC galten, fehlte der Wert des spezifischen IgE.)

Bei vier Kindern konnte die komplette Allergiediagnostik bezüglich der Baumnussallergie durchgeführt werden. Bei zwei Kindern konnte mittels DBPCFC eine Baumnussallergie

(Haselnuss bzw. Haselnuss als auch Walnuss) diagnostiziert werden. Bei einem dieser Kinder konnte die DBPCFC erst nach dem 30. Lebensmonat durchgeführt werden. Es qualifizierte sich jedoch aufgrund der Einschlusskriterien (Abb. 3.1) bereits im Alter von 22 Monaten für die DBPCFC, weshalb von einem Beginn der Erkrankung vor dem 30. Lebensmonat ausgegangen wurde. Zwei Kinder erwiesen sich in der Provokation als tolerant. Bei fünf Kindern wurde eine orale Provokation von den Eltern abgelehnt (Abb. 4.9).

Die 30-Monats-Inzidenzrate der Baumnussallergie war demnach 0,14% (95% KI 0,00-0,50%).

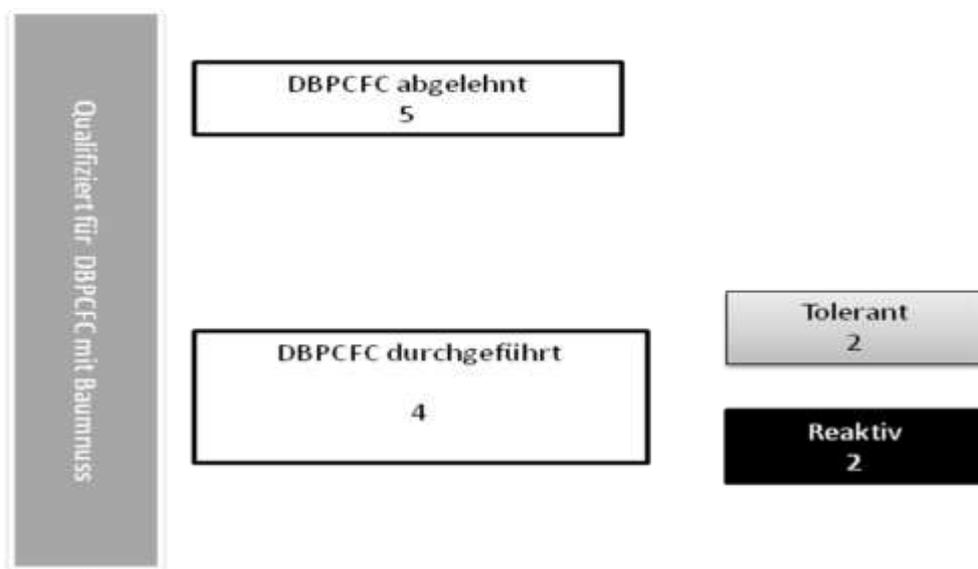


Abb. 4.9 Verlauf Kinder die für Baumnuss-DBPCFC qualifiziert waren  
DBPCFC= Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

#### 4.4 Sonstige Allergien

Von 1450 Kindern lagen Angaben aus den Telefoninterviews vor. Die Daten zu Ekzem/Atopischer Dermatitis stammten ausschließlich aus dem 30-Monatsinterview, hier lagen Daten zu 1026 Kindern vor. Als positiv erfasst wurden nur Nahrungsmittelallergien, die nach Angaben der Eltern durch eine orale Provokation bestätigt wurden. Im Falle der weiteren Allergien wurden nur solche als positiv erfasst, die nach Angaben der Eltern, ärztlich diagnostiziert wurden. Das Ekzem war die häufigste Erkrankung, gefolgt vom Asthma bronchiale. Bei 1,3% (95% KI 0,8- 2,0) der Kinder wurde eine Nahrungsmittelallergie angegeben, dies war somit die dritthäufigste allergische Erkrankung. Danach folgten Heuschnupfen und wenige Kinder hatten eine Tierhaar-, Hausstaub-, Latex- und Wespen-/Bienenstichallergie (Abb. 4.10).

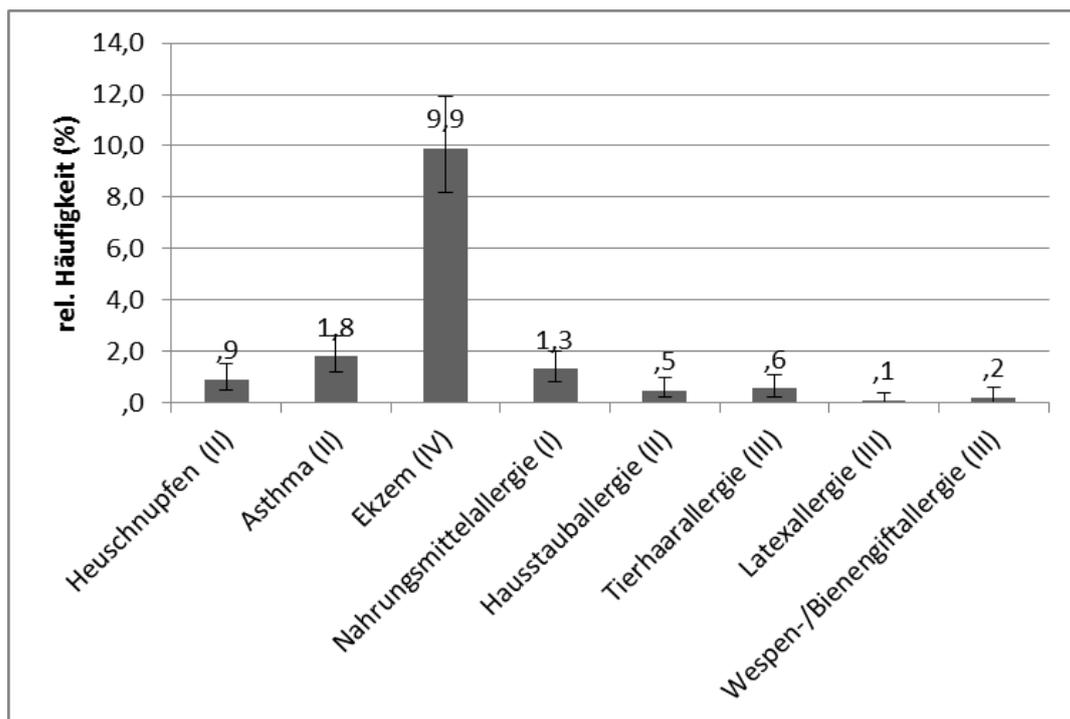


Abb. 4.10 Allergien der Studienteilnehmer (n=1450 (Kinder von denen Angaben vorliegen))

(Linien zeigen die 95% Konfidenzintervalle)

(I) aus 12-,24-,30-Monatsfragebogen, ob eine Nahrungsmittelallergie durch orale Provokation bestätigt wurde (ggf. auch außerhalb der Studie, nach Elternangabe)

(II) aus 12-,24-,30-Monatsfragebogen, ob vom Arzt diagnostiziert

(III) aus 12-,24-Monatsfragebogen, ob vom Arzt diagnostiziert

(IV) aus 30-Monatsinterview, ob vom Arzt diagnostiziert (n= 1026)

## **4.5 Erdnuss- und Baumnussallergie - Kinder für DBPCFC qualifiziert und Kinder mit Allergie (Fälle)**

Im direkten Vergleich mit den Kindern, die für eine DBPCFC qualifiziert waren, sowie bei der Auswertung der Daten zu Arztbesuchen und IgE, wurden nur die erdnussallergischen Kinder betrachtet und mit den Kindern verglichen, die qualifiziert waren für eine DBPCFC mit Erdnuss. Da nur ein Kind ausschließlich eine Baumnussallergie hatte (das andere baumnussallergische Kind war zusätzlich erdnussallergisch) und damit die Anzahl der Fälle zu gering war, wurde dieses Kind nicht mit in die Betrachtung mit einbezogen.

### **4.5.1 Kinder mit bestätigter Erd- und/oder Baumnussallergie**

#### **4.5.1.1 Alter und Geschlecht**

Alle Kinder mit Erdnussallergie waren männlich. Bei der DBPCFC waren sie zwischen 13 und 34 Monate alt (mittleres Alter 26,1 Monate  $\pm$  7,2). Bei Diagnose der Sensibilisierung waren die Kinder im Durchschnitt 15,2  $\pm$  9,6 Monate alt.

Auch das Kind, das ausschließlich eine Baumnussallergie hatte war männlich. Die beiden baumnussallergischen Kinder waren bei der DBPCFC 24 und 34 Monate alt (mittleres Alter 29 Monate  $\pm$  7,1). Bei Diagnose der Sensibilisierung waren sie 17 und 22 Monate alt (mittleres Alter 19,5 Monate  $\pm$  3,5).

#### **4.5.1.2 Krankheitsverlauf**

##### **4.5.1.2.1 Symptome der Erdnuss- und Baumnuss-Fälle**

Die in den verschiedenen Interviews (12-, 24-, 30-Monatesfragebogen, Symptomatischer Fragebogen) geäußerten Symptome der erdnuss- und baumnussallergischen Kinder wurden zusammengefasst. Wenn ein Merkmal mindestens einmal geäußert wurde, wurde es hier berücksichtigt. Das Kind mit sowohl Erdnuss- als auch Baumnussallergie wurde in beiden Gruppen aufgeführt (Tab. 4.6).

Tab. 4.6 Im Telefoninterview berichtete Symptome

Symptome, die Kind als symptomatisch qualifizieren	Erdnuss-Fälle (N=6)		Baumnuss-Fälle (N=2)	
	n	Alter bei Beginn (MW ± SA)	n	Alter bei Beginn (MW ± SA)
<b>Ekzem &gt; 7 Tage</b>	6	2,5 ± 3,2	1	1
<b>Inkl. AD typischer Stellen</b>	6		1	
<b>Symptome einer NMA*</b>	5		2	16,5 ± 6,4
<b>respiratorisch<sup>1</sup></b>				
<b>gastrointestinal<sup>2</sup></b>				
<b>dermatologisch<sup>3</sup></b>	3	12,3 ± 7,6		
<b>Anaphylaxie</b>				
<b>Weitere Symptome</b>				
<b>dermatologisch</b>				
<b>Trockene rote Stellen</b>	6	1,8 ± 1,2	2	5,5 ± 6,4
<b>Urtikaria</b>	4	6,8 ± 4,6	1	13
<b>Geschwollene Lippen</b>	2	10 ± 4,3	2	12,5 ± 0,7
<b>respiratorisch</b>				
<b>Husten ohne Erkältung</b>	1			
<b>Schnupfen ohne Erkältung</b>	2	>24 (n=1)	1	
<b>Tränende Augen ohne Erkältung</b>	1	>24 (n=1)		
<b>Giemen</b>	3	>24 (n=1)	2	
<b>Gastrointestinal</b>				
<b>Koliken</b>	3	2 ± 1,4	1	2
<b>Aufstoßen, Erbrechen ohne Fieber</b>	3	2	1	2
<b>Diarrhoe ohne Fieber</b>	1		1	

\* in Zusammenhang mit Verzehr eines Nahrungsmittels aufgetreten

<sup>1</sup> Giemen und/oder Pfeifen, Asthma, Gerötete, laufenden Augen oder Nase, Niesen, Heuschnupfen

<sup>2</sup> Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Koliken ohne Fieber, Blut im Stuhl

<sup>3</sup> Juckende Zunge, Schwellungen oder Nesselsucht der Haut, Geschwollene Lippen (Quincke-Ödem),

wiederkehrender Pruritus, Erytheme

(I) Ein Kind ist in beiden Gruppen aufgeführt (Erdnuss- und Baumnussallergie nachgewiesen)

(II) Auch Kinder aufgeführt, die bei Diagnose der Allergie älter waren als 30 Monate

#### **4.5.1.2.2 Angaben über Reaktion auf Nahrungsmittel**

Folgende Reaktionen auf Nahrungsmittel wurden von den Eltern der allergischen Kinder vor der Diagnosestellung der Allergie beobachtet und telefonisch berichtet.

1. Das Kind zeigte mit 21 Monaten eine Reaktion nach Verzehr eines Döner und mit 24 Monaten nach Walnussverzehr. Die geschilderten Reaktionen waren ein Angioödem, Urtikaria und die Verschlechterung eines bestehenden Ekzems, sechs Stunden bzw. zehn Minuten nach Ingestion.
2. Das Kind zeigte mit sieben Monaten eine Reaktion nach Verzehr einer Sesampaste. Die geschilderten Reaktionen waren ein Angioödem und eine Gesichtsrötung, fünf Minuten nach Ingestion.
3. Das Kind zeigte mit neun Monaten eine Reaktion nach Verzehr von Kuhmilch und Sojapudding. Die geschilderten Reaktionen waren eine Urtikaria, die Verschlechterung eines bestehenden Ekzems sowie eine Gesichtsrötung, zwei Minuten bzw. zwei Stunden nach Ingestion.
4. Bei einem Kind wurde lediglich der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie geäußert. Das Kind habe auf eine Reaktion hin Antihistaminika erhalten. Weitere Angaben fehlten.
5. Das Kind zeigte eine Reaktion nach Verzehr von Erdnuss. Weitere Angaben fehlten.
6. Keine Reaktion auf Nahrungsmittel berichtet.
7. Das Kind (mit Baumnussallergie) zeigte mit 12 Monaten eine Reaktion nach Verzehr von Haselnusscreme als Brotaufstrich. Die geschilderten Reaktionen waren ein Angioödem, Urtikaria und ein Enge-/Globusgefühl im Hals, zwei bis fünf Minuten nach Ingestion.

#### 4.5.2 Für Erdnuss-DBPCFC qualifizierte Kinder

Neun der 19 Kinder, die für eine Erdnuss-DBPCFC qualifiziert waren (47,4%), waren bei der Diagnose der Sensibilisierung (spez. IgE  $\geq$  0,35 kU/l) jünger als 12 Monate, neun Kinder (47,4%) waren älter als 12 Monate, bei einem Kind wurde die Sensibilisierung außerhalb der Studie beim niedergelassenen Pädiater festgestellt, Datum und weitere Informationen dazu waren unbekannt. Alle 18 Kinder zu denen Daten vorlagen waren vor Feststellung der Sensibilisierung symptomatisch, davon bestand bei vier Kindern (21,1%) telefonisch der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, hiervon wiederum bei zwei Kindern (10,5%) auf Erdnuss. 16 Kinder (84,2%) litten unter einem Ekzem.

#### 4.5.3 Arztbesuche

Von allen Besuchen beim Studienarzt waren neun durch Kinder mit einer Erdnussallergie. Bei 49,6% (95% KI 45,1-54,1) der Arztbesuche war der Grund ein Ekzem, bei 14,0% (95% KI 11,1-17,4) war der Grund für den Besuch der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie. Bei 88,9% (95% KI 51,8-99,7%) der Besuche wurde in der Gruppe der Fälle als Grund für den Besuch ein Ekzem angegeben, bei 33,3% (95% KI 7,5-70,1%) der Besuche der Fälle der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie (Tab. 4.7 und Tab. 4.8).

Tab. 4.7 Gründe für Besuch beim Studienarzt (alle Besuche)

Grund für Besuch <sup>1</sup>	Anzahl Kinder	
	n	% <sup>2</sup> (95% KI)
<b>Ekzem</b>	248	49,6 (45,1-54,1)
<b>Nesselsucht/Urtikaria</b>	10	2,0 (1,0-3,6)
<b>Verdacht auf Nahrungsmittelallergie</b>	70	14,0 (11,1-17,4)
<b>Gastrointestinale Symptome</b>	35	7,0 (4,9-9,6)
<b>Respiratorische Symptome</b>	4	0,8 (0,2-2,0)
<b>Anaphylaxie</b>	0	0,0 (0,0-0,7)
<b>Kontrollkind</b>	198	39,6 (35,3-44,0)

<sup>1</sup> Pro Kind können mehrere Gründe angegeben sein

<sup>2</sup> Prozentsatz basierend auf Gesamtzahl der Besuche (500), ein Kind kann mehrfach das Studienzentrum besucht haben

95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Kinder mit Erdnussallergie waren im Durchschnitt 5,7 Monate alt (95% KI 2,8-8,5) beim ersten Besuch beim Studienarzt, jünger als die Kinder der anderen drei Gruppen, hier war nur der Unterschied zu den Kontrollkindern (12,2 Monate (95% KI 10,9-13,6)) signifikant. Alle Erdnuss-Fälle erfüllten bei mindestens einem ihrer Besuche die Kriterien für ein Atopisches Ekzem (nach Hanifin, Rajka (99)) mit einem mittleren SCORAD-Wert von 43,2 (95% KI 10,9-75,5). Weitere Symptome wurden nicht festgestellt. Die toleranten Kinder erfüllten ebenfalls alle mindestens einmal die Kriterien für ein Atopisches Ekzem, bei den nicht provozierten Kindern waren es 66,7% (95% KI 22,3-95,8%). Der mittlere SCORAD-Wert war bei den toleranten Kindern (nicht signifikant) niedriger als bei den nicht provozierten und den allergischen Kindern. Nur bei 5,5% (95% KI 2,2-10,9%) der Kontrollkinder wurde ein Atopisches Ekzem festgestellt. Der mittlere SCORAD-Wert war geringer, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Allerdings hatten die Kontrollkinder häufiger andere Symptome (Tab. 4.8).

Tab. 4.8 Symptome und Alter der Kinder bei Besuch im Studienzentrum

	Erdnuss-DBPCFC qualifiziert			Kontrollkinder
	reaktiv N=6 n (%; 95% KI)	tolerant N=6 n (%; 95% KI)	DBPCFC nicht durchgeführt N=6 n (%; 95% KI)	N=128 n (%; 95% KI)
<b>Symptome</b>				
<b>Ekzem</b>	6 (100,0; 54,1-100,0)	6 (100,0; 54,1-100,0)	4 (66,7; 22,3-95,8)	7 (5,5; 2,2-10,9)
<b>SCORAD-Score<sup>1</sup> (MW)</b>	43,2 (10,9-75,5)	19,3 (2,7-36,0)	36,0 (15,9-56,1)	14,9 (10,0-19,7)
<b>Augensymptomatik<sup>2</sup></b>	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-2,8)
<b>Nasale Symptomatik<sup>3</sup></b>	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	1 (16,7; 0,4-64,1)	5 (3,9; 1,3-8,9)
<b>Respiratorische Symptomatik<sup>4</sup></b>	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	2 (1,6; 0,2-5,5)
<b>Gastrointestinale Symptomatik<sup>5</sup></b>	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	4 (3,1; 0,9-7,8)
<b>gerötetes Trommelfell</b>	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	4 (3,1; 0,9-7,8)
<b>Alter (Monate) bei erstem Besuch (MW)</b>	5,7 (2,3-8,5)	7,3 (3,3-11,3)	11,8 (5,3-18,3)	12,2 (10,9-13,6)
<b>Laut Studienarzt Nahrungsmittelallergie pos.<sup>6</sup></b>	4 (66,7; 22,3-95,8)	1 (16,7; 0,4-64,1)	3 (50,0; 11,8-88,2)	0 (0,0; 0,0-2,8)

<sup>1</sup> berechnet aus maximalem Wert, der pro Kind mit Ekzem in allen Untersuchungsprotokollen angegeben ist

<sup>2</sup> gerötet, geschwollen, tränend

<sup>3</sup> Nasalmembran gerötet, trocken, geschwollen; Nasale Atmung eingeschränkt, verstopft

<sup>4</sup> Knistern, Rasseln, Stridor, Giemen

<sup>5</sup> Darmgeräusche verstärkt, abgeschwächt, Blähungen (geblähter Bauch), abdomineller Druckschmerz /Abwehrspannung, blutiger Stuhlgang (anamnestisch)

<sup>6</sup> laut Aussage des Studienarztes nach abgeschlossener Untersuchung, aber vor DBPCFC

(I)Angaben aus allen Arztbesuch-Protokollen pro Kind zusammengefasst, wenn etwas jemals positiv war, wird es hier als positiv gewertet

MW = Mittelwert

95% KI = 95% Konfidenzintervall

Am Ende der ärztlichen Untersuchung hat der Studienarzt eine Einschätzung abgegeben, ob das Kind allergisch sei auf ein Nahrungsmittel. Dabei hat er bei vier der Erdnuss-Fälle,

bei einem der toleranten Kinder, bei drei der nicht provozierten Kinder und bei keinem der Kontrollkinder den Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie geäußert. Dabei ist zu beachten, dass nur bei einem der nicht (auf Erdnuss) provozierten Kinder der Verdacht auf eine Erdnussallergie geäußert wurde. Die anderen beiden wurden auf die verdächtigten Nahrungsmittel provoziert, ein Kind war tolerant, ein Kind reaktiv. Auch bei dem Erdnuss-toleranten Kind wurden andere Nahrungsmittel als Allergene verdächtig, auf die das Kind zum Teil in der oralen Provokation auch reagierte (Abb. 4.15).

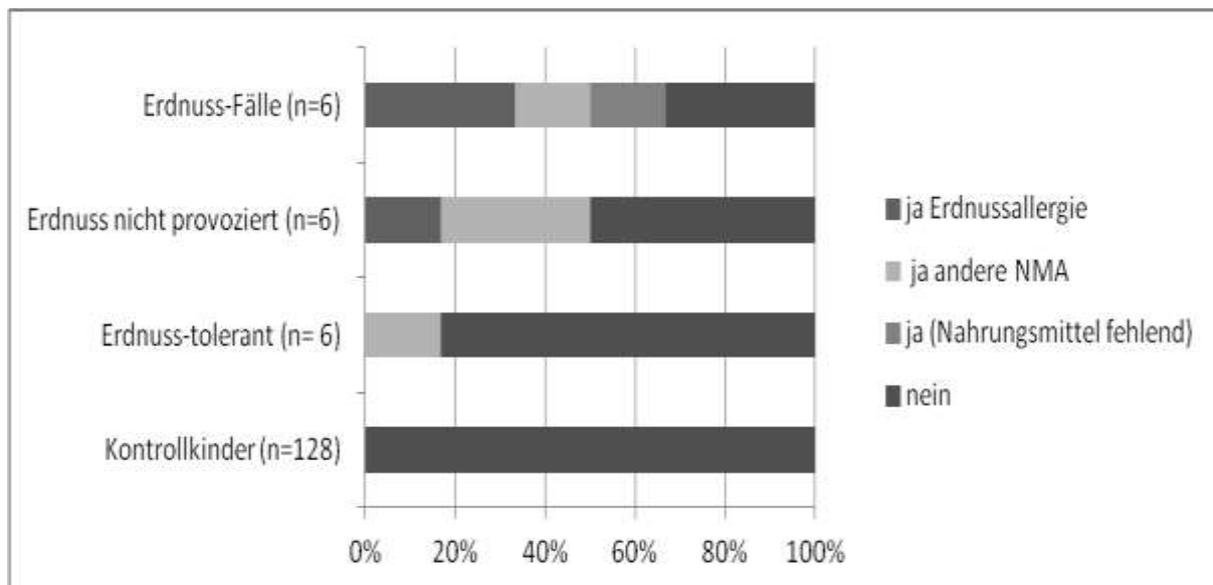


Abb. 4.15 Einschätzung des Studienarztes über Erdnuss- und weitere Nahrungsmittelallergien, Aussage nach abgeschlossener Untersuchung  
NMA = Nahrungsmittelallergie

#### 4.5.4 Sensibilisierung (im Serum) gegen Erdnuss und Baumnüsse

Der Mittelwert der bei den Erdnuss-Fällen gemessenen Erdnuss-spezifischen IgE-Werte lag bei 16,6 kU/l (95% KI 0,7-32,5). Für die toleranten Kinder lag er bei 0,9 kU/l (95% KI 0,3-1,5), für die nicht provozierten Kinder bei 4,4 kU/l (95% KI 0,9-7,9).

Die höchsten Erdnuss-spezifischen IgE-Werte, die vor einer eventuellen Provokation gemessen wurden, wurden für die 18 für Erdnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder, für die Werte vorlagen, aufgezeigt. Die erdnussallergischen Kinder wiesen die weiteste Spanne der IgE-Werte auf (0,35 kU/l – 38,7kU/l). Der höchste Wert, der bei den toleranten Kindern gemessen wurde, war 1,59 kU/l (Abb. 4.16).

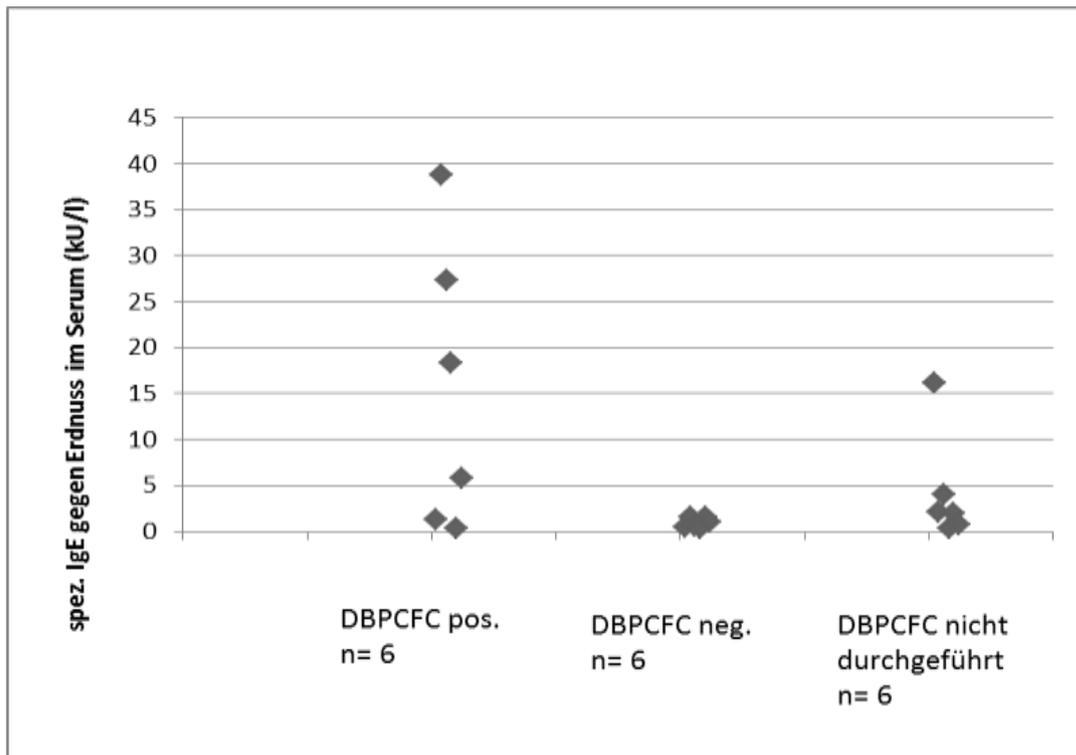


Abb. 4.16 maximale spezifische Erdnuss-IgE-Werte der Erdnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder  
 DBPCFC= Doppelblinde plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Die Auswertung des Nahrungsmittelallergie-Screeningtests fx5 (Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Dorsch, Weizenmehl, Erdnuss, Sojabohne) wurde ebenfalls gezeigt. Aufgezeigt sind die oben genannten Gruppen plus die Gruppe der Kontrollkinder. Die erdnussallergischen Kinder haben signifikant höhere Werte als die toleranten Kinder und die Kontrollkinder, die insgesamt die niedrigsten Werte aufwiesen. Bei den nicht provozierten Kindern zeigte sich eine große Streubreite (Abb. 4.17).

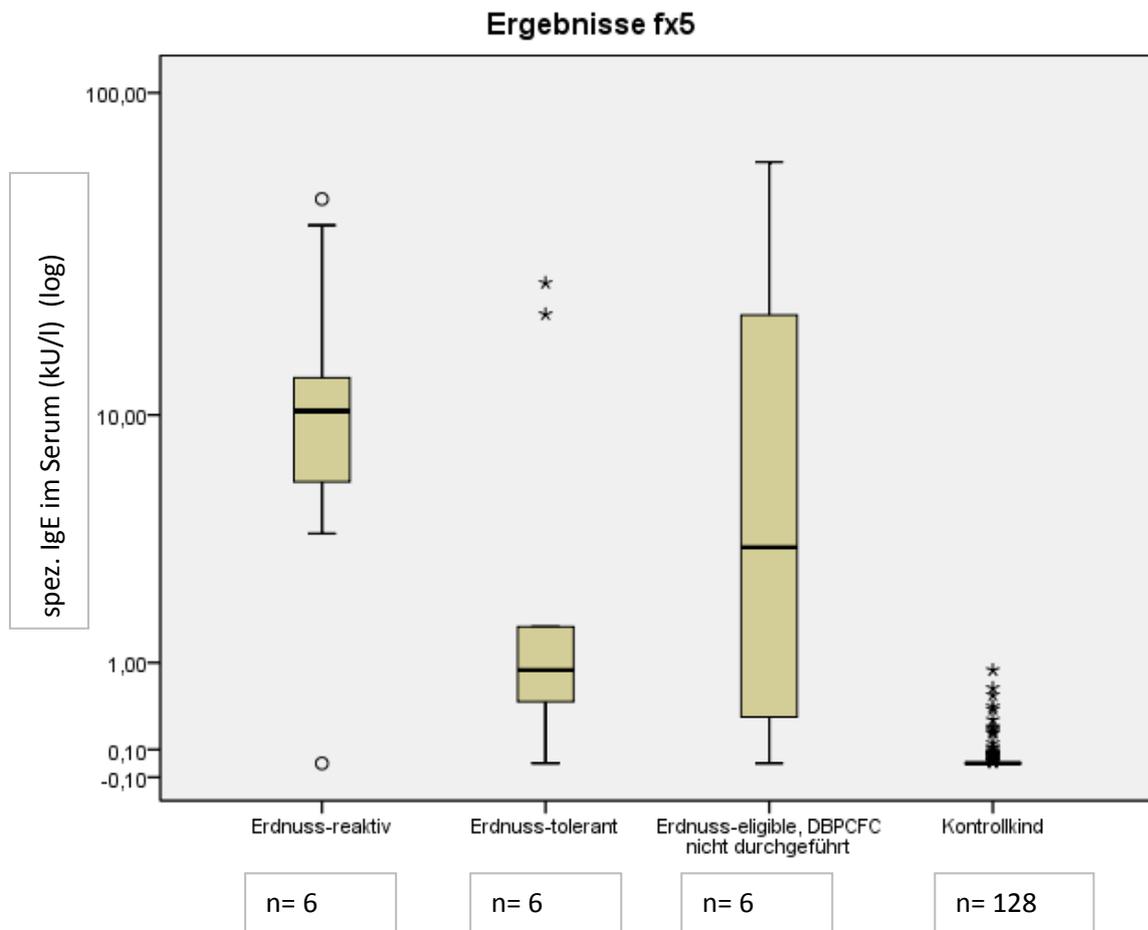


Abb. 4.17 Spezifische Immunglobulin E (IgE)-Werte aus Nahrungsmittel-Sceeningtest fx5  
 fx5= unspezifischer Screeningtest auf IgE gegen Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Dorsch, Weizenmehl, Erdnuss, Sojabohne  
 DBPCFC= Doppel-blinde plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation  
 Erdnuss-eligible= für DBPCFC qualifiziert

Die höchsten spezifischen Baumnuss-IgE Werte, die vor einer eventuellen Provokation bei den Baumnuss-DBPCFC qualifizierten Kindern gemessen wurden, wurde analog Abb. 4.16 aufgezeigt. Es zeigte sich in allen drei Gruppen eine große Streuung der gemessenen Werte (Abb. 4.18).

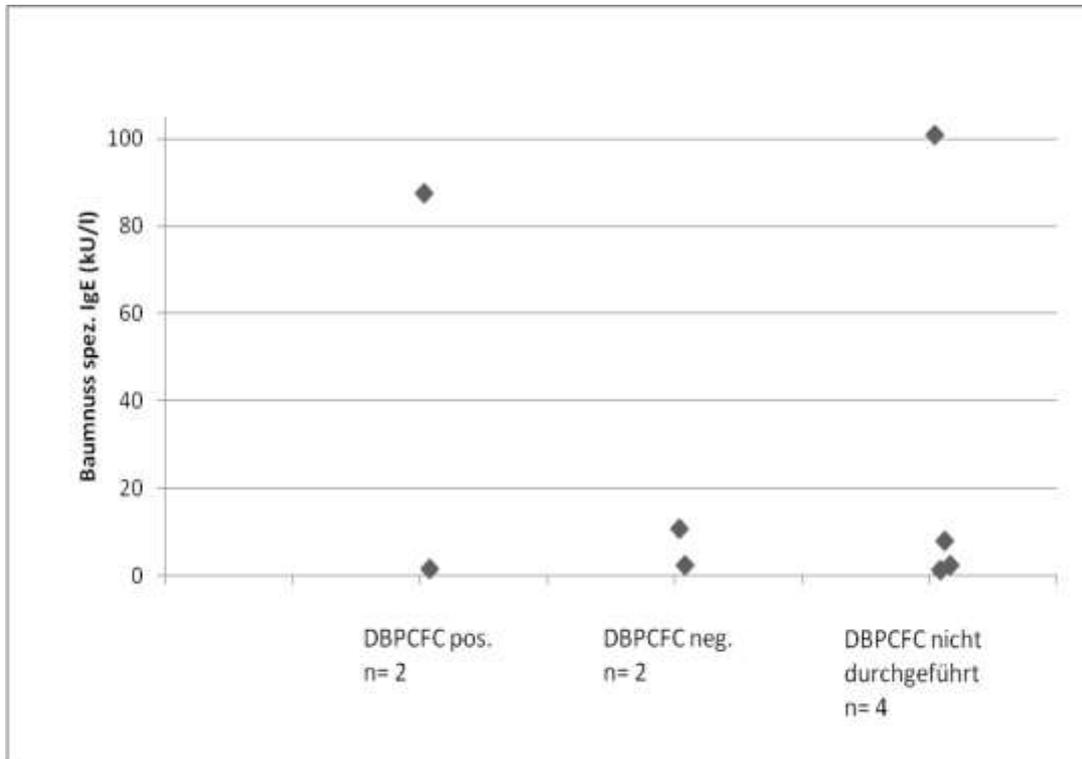


Abb. 4.18 maximale spezifische Baumnuss-IgE-Werte der Baumnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder

DBPCFC= Doppel-blinde plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Ig E = Immunglobulin E

## **4.5.5 Ergebnisse der DBPCFC**

### **4.5.5.1 Deskription der Provokationen mit Erdnuss und Baumnüssen**

Es wurden 12 orale Provokationen mit Erdnuss durchgeführt. Sechs waren positiv, sechs waren negativ. Ein Kind wurde zweimal provoziert, war bei der ersten Provokation reaktiv, bei der Zweiten tolerant. Es wurden 4 Provokationen mit Baumnüssen durchgeführt, zwei waren positiv. Ein Kind war sowohl auf Walnuss, als auch auf Haselnuss reaktiv. Die Charakteristika der oralen Provokationen mit Erdnuss bzw. Baumnuss bei positivem Ergebnis wurden unten aufgezeigt (Tab. 4.9).

Tab. 4.9 Provokationsprotokoll

Angabe der Anzahl der Kinder (n) bei denen ein Charakteristikum auftrat

	<b>Erdnuss N= 6</b>	<b>Baumnuß N=2</b>
<b>Alter (Monate) (MW ± SD)</b>	<b>26,1 ± 7,2</b>	<b>29,0 ± 7,1</b>
<b>Anzahl Kinder (n)</b>		
<b>Symptome vor Beginn</b>		
<b>Ekzem</b>	3	1
<b>1.Reaktion bei</b>		
<b>Dosis *4</b>	0	1
<b>Dosis 5</b>	0	1
<b>Dosis 8</b>	4	0
<b>Dosis 9</b>	2	0
<b>Abbruch bei</b>		
<b>Dosis 5</b>	0	1
<b>Dosis 8</b>	3	1
<b>Dosis 9</b>	3	0
<b>Spätreaktion°</b>	2	0
<b>Symptome^</b>		
<b>Hautsymptomatik<sup>1</sup></b>	3	2
<b>respiratorische Symptomatik<sup>2</sup></b>	3	1
<b>Gastro-Intestinale Symptomatik<sup>3</sup></b>	3	1
<b>Anaphylaxie<sup>4</sup></b>	0	0
<b>Symptome nach Provokation</b>		
<b>Ekzem</b>	4	1
<b>Medikamente<sup>5</sup> erhalten</b>	1	0
<b>weitere DBPCFC durchgeführt</b>	6	2
<b>weitere DBPCFC positiv</b>	6	1

\*Dosis – Proteinmenge: 1 - 3 µg, 2 – 30µg, 3 – 300µg, 4 – 3mg, 5 – 30 mg, 6 – 90mg, 7 – 300mg, 8 – 800mg, 9 – 3g

° > 2h – 2 Tage

^ein Kind kann mehrere Symptome aufweisen

<sup>1</sup>Urtikaria, Flush (bei diesen Kindern aufgetreten); Angioödem, Verschlechterung einer Atopischen Dermatitis, Bläschen der oralen Mukosa (weitere mögliche Angaben)

<sup>2</sup>Husten, Rhinitis, Bronchospasmus (bei diesen Kindern aufgetreten); Konjunktivitis, Dyspnoe, Laryngoödem (weitere mögliche Angaben)

<sup>3</sup>Erbrechen, Jucken an Lippen, Mund, Rachen, abdominale Schmerzen (bei diesen Kindern aufgetreten); Dysphagie, Übelkeit, Durchfall (weitere mögliche Angaben)

<sup>4</sup>Blutdruckabfall (≥20 mmHg), Schock

<sup>5</sup>an einem der Tage

SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert

### Provokation mit Erdnuss:

Ein Kind reagierte bei der neunten Dosis bereits nach der Gabe von 50ml. Bei zwei Kindern trat die Reaktion mit einer Verzögerung von über 15-20 Minuten nach Gabe der achten Dosis ein. Ein Kind hatte ausschließlich eine Spätreaktion nach Gabe der vollen Proteinmenge. Bei zwei Kindern fehlten die Angaben zur Spätreaktion. Der Grund für einen Abbruch der Provokation vor Gabe aller Dosen war in einem Fall unbekannt, in zwei Fällen führten objektive Symptome, die nicht näher benannt wurden, dazu. Ein Kind hat intravenös und oral Antihistaminika sowie ein Glucocorticoid-Suppositorium erhalten, bei einem Kind fehlten die Angaben zur Gabe von Medikamenten. Bei den sechs tolerant getesteten Kindern, wovon ein Kind bei der ersten Provokation noch reaktiv war, bestand in drei Fällen vor der Provokation ein Ekzem. Alle Kinder haben die volle Proteinmenge erhalten, wobei ein Kind die volle Menge in sieben Dosen erhalten hat. Kein Kind zeigte eine allergische Reaktion. Ein Kind hatte nach dem dritten Tag der Provokation einen Punkt mehr im SCORAD-Score für das Atopische Ekzem als am ersten Tag.

### Provokation mit Baumnuss:

Bei einem Kind wurde eine orale Provokation mit Haselnuss durchgeführt. Es reagierte von der vierten bis zur achten Dosis mit unterschiedlichen Symptomen. Nach der achten Dosis reagierte es bereits nach der Gabe von 20 ml mit einem Intervall von über 20 Minuten. Die Provokation wurde dann abgebrochen, Angaben zum Grund für den Abbruch fehlten. Das andere Kind wurde sowohl mit Haselnuss als auch mit Walnuss provoziert und zeigte sich gegenüber beiden Nüssen reaktiv. Bei beiden Provokationen zeigten sich dermatologische Symptome, beide Provokationen wurden nach der ersten Reaktion aufgrund objektiver Symptome abgebrochen. Nach keiner der Provokationen mit Baumnuss wurden Medikamente gegeben. Die zwei tolerant gegenüber Baumnuss getesteten Kinder wurden beide mit Haselnuss provoziert. Beide haben die volle Dosis erhalten, wobei eins der Kinder diese in sieben Schritten erhalten hat. Bei diesem Kind wurde als Spätreaktion eine Urtikaria angegeben, die jedoch nicht als allergische Reaktion gegenüber Haselnuss gewertet wurde. Beim anderen Kind fehlten Angaben zu einer Spätreaktion.

#### 4.5.5.2 Symptome bei DBPCFC versus von Eltern beschriebene Symptome

Beim Vergleich der von den Eltern beschriebenen Symptome nach Verzehr von einem Nahrungsmittel mit den vom Studienarzt bei der DBPCFC dokumentierten Symptomen fiel auf, dass bei drei Fällen zwar die betroffenen Organsysteme übereinstimmten, jedoch unterschieden sich die einzelnen Symptome. In zwei Fällen war in der DBPCFC mindestens ein weiteres Organsystem betroffen. Allerdings lagen nur für vier der sieben Kinder Angaben der Eltern zu den Symptomen vor. Zu beobachten war außerdem, dass die dokumentierten Symptome in den Provokationen mit unterschiedlichen Nahrungsmitteln in fünf Fällen in Bezug auf die betroffenen Organsysteme differierten (Tab. 4.10).

Tab. 4.10 Telefonisch berichtete Symptome im Vergleich zu dokumentierten Symptomen bei DBPCFC (Erdnuss- und Baumnuss-reaktive Kinder)

	Von Eltern berichtete Symptome in Verbindung mit Nahrungsmitteln	Angegebenes Nahrungsmittel	Symptome bei Erdnuss DBPCFC	Symptome bei Baumnuss DBPCFC	Symptome bei anderer DBPCFC
1	Kutane Symptome: Angioödem (Quinke-Ödem), Urtikaria, Ekzemverschlechterung	Döner (nur 1. Symptom) Walnuss (alle drei Symptome)	Kutane Symptome: Urtikaria, Flush	Kutane Symptome: Flush, Ekzemverschlechterung (Haselnuss); Urtikaria, Flush, Ekzemverschlechterung, Blasen an MSH (Walnuss)	
2	Kutane Symptome: Angioödem (Quinke-Ödem), Gesichtsrötung	Sesampaste	Respiratorische Symptome: Husten, Bronchospasmus (pos. Lungenauskultation)		Respiratorische Symptome: Husten; G-I Symptome: Emesis (Hühnerei)
3	Kutane Symptome: Urtikaria, Ekzemverschlechterung, Gesichtsrötung	Kuhmilch Sojapudding	Respiratorische Symptome: Husten G-I Symptome: Emesis		Nur Spätreaktion: Kutane Symptome: Urtikaria (Hühnerei)

4	Symptome einer Nahrungsmittelallergie (weitere Angaben fehlen)		Respiratorische Symptome: Husten, Bronchospasmus, Rhinitis G-I Symptome: Abdominelle Schmerzen, juckendes/kitzelndes Gefühl an Lippen, Mundhöhle, Rachen, Gehörgang		Kutane Symptome: Urtikaria Respiratorische Symptome: Husten Konjunktivitis (Weizen und Hühnerei)
5	Allergen Erdnuss, Angaben zu Symptomen fehlen		Nur Spätreaktion: Kutane Symptome: Flush G-I Symptome: Emesis		Kutane Symptome: Ekzemplverschlechterung Respiratorische Symptome: Husten (Hühnerei)
6	Keine Angaben		Kutane Symptome: Urtikaria, Spätreaktion: Urtikaria		Kutane Symptome: Urtikaria G-I Symptome: Diarrhö Spätreaktion: Urtikaria, Diarrhö (Hühnerei)
7	Kutane Symptome: Angioödem (Quinke-Ödem), Urtikaria, G-I Symptome: Engege-/Globusgefühl im Hals	Haselnuss als Brotaufstrich		Kutane Symptome: periorale Rötung und Quaddel (Haselnuss) G-I Symptome: Emesis	

DBPCFC = Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

G-I-Symptome = Gastrointestinale Symptome

#### 4.5.5.3 Weitere Nahrungsmittelallergien (pos. DBPCFC)

Alle Erdnuss-reaktiven Kinder hatten zusätzlich weitere Nahrungsmittelallergien. Eins davon reagierte auch auf Haselnuss und Walnuss, war demnach erdnuss- und baumnussallergisch. Das zweite baumnussallergische Kind hatte keine weiteren diagnostizierten Nahrungsmittelallergien (Abb. 4.19).

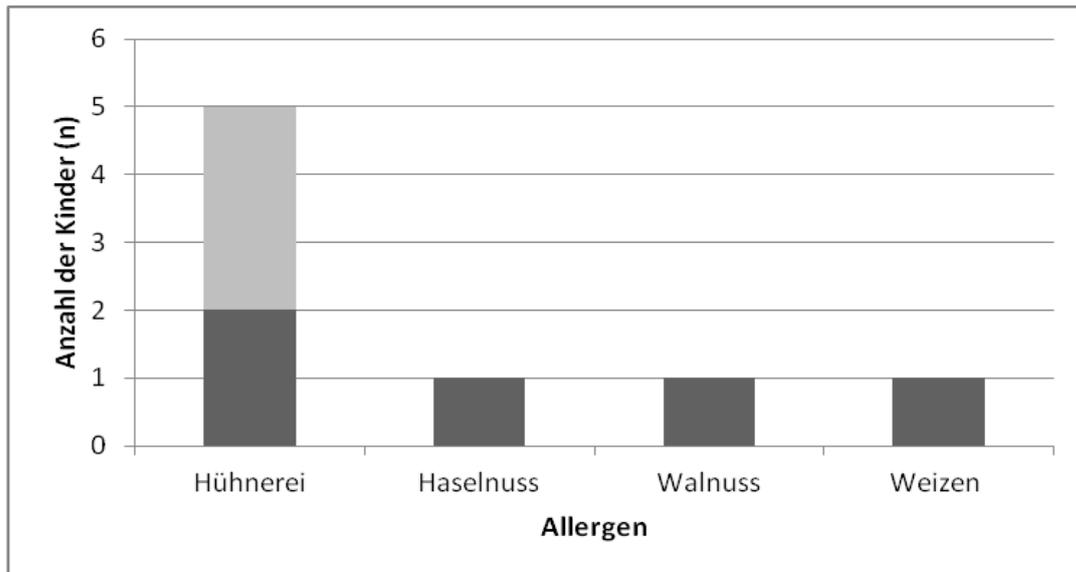


Abb. 4.19 Weitere Nahrungsmittelallergien der Erdnuss-Fälle  
dunkelgrau: weiterhin bestehend oder keine Re-Provokation  
hellgrau: im Verlauf tolerant getestet

#### 4.5.6 Weitere allergische Erkrankungen der für DBPCFC qualifizierten Kinder

Weitere allergische Erkrankungen der für Erdnuss- und der für Baumnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder wurden aufgezeigt. Die Daten wurden aus den Telefoninterviews entnommen. Als positiv gewertet wurden nur vom Arzt diagnostizierte Erkrankungen (nach Aussage der Eltern), im Falle der Nahrungsmittelallergie wurden nur, nach Aussage der Eltern, durch orale Provokation diagnostizierte Erkrankungen gewertet. Daten zu DBPCFC und IgE-Werten wurden im Studienzentrum erhoben. Verglichen wurden die reaktiven, die toleranten und die DBPCFC qualifizierten aber nicht provozierten Kinder.

Tab. 4.11 zeigt die Häufigkeit weiterer allergischer Erkrankungen für alle Erdnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder. Alle erdnuss-reaktiven und alle toleranten Kinder hatten ein Ekzem, wobei der SCORAD-Score bei den toleranten Kindern niedriger war, allerdings nicht signifikant. Die nicht provozierten Kinder hatten seltener ein Ekzem. Keines der für Erdnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder hatte bis zum Zeitpunkt des 30-Montasinterviews ein ärztlich diagnostiziertes Asthma. Eine allergische Rhinitis kam in der Gruppe der reaktiven und der toleranten Kinder vor. Bis zum Zeitpunkt des 24-Monatsinterviews gaben in allen drei Gruppen bei der Hälfte der Kinder die Eltern an, dass eine weitere Nahrungsmittelallergie durch orale Provokation diagnostiziert worden war. Bis zum Ende der Studie wurde bei 100% (95% KI 54,1-100,0) der reaktiven Kinder, und bei mindestens der Hälfte der Kinder der anderen beiden Gruppen eine Sensibilisierung gegenüber einem weiteren Nahrungsmittel (außer Erdnuss) im Studienzentrum diagnostiziert. Eine weitere Nahrungsmittelallergie wurde bei 100% (95% KI 54,1-100,0) der reaktiven Kinder, 33,3% (95% KI 4,3-77,7) der toleranten Kinder und 16,7% (95% KI 0,4-64,1) der nicht gegenüber Erdnuss provozierten Kinder im Studienzentrum durch DBPCFC diagnostiziert (Tab. 4.11).

Tab. 4.12 zeigt die Daten für die Baumnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder. In allen drei Gruppen hatten mindestens 50% ein Ekzem. Bei keinem der Baumnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder wurde Asthma oder eine Allergische Rhinitis diagnostiziert. Bis zum Zeitpunkt des 24-Monatsinterviews gaben bei beiden toleranten (100%, 95% KI 15,8-100,0) und 60% (95% KI 14,7-94,7) der nicht provozierten Kinder die Eltern an, dass eine andere Nahrungsmittelallergie per oraler Provokation diagnostiziert worden sei. Bei keinem der allergischen Kinder war dies der Fall. Bis zum Ende der Studie wurde bei allen baumnussallergischen und toleranten Kindern und bei 60% (95% KI 14,7-94,7) der nicht provozierten Kinder eine Sensibilisierung gegenüber mindestens einem weiteren Nahrungsmittel im Studienzentrum diagnostiziert. Eine weitere Nahrungsmittelallergie wurde bei 50% (95% KI 1,3-98,7) der allergischen Kinder, 100% (95% KI 15,8-100,0) der toleranten Kinder und 40% (95% KI 5,3-85,3) der nicht provozierten Kinder im Studienzentrum durch DBPCFC diagnostiziert (Tab. 4.12).

Tab. 4.11 Weitere allergische Erkrankungen der für Erdnuss-DBPCFC qualifizierten Kinder

	Erdnuss-DBPCFC qualifiziert		
	reaktiv N=6	tolerant N=6	Provokation nicht durchgeführt N=6
	n (%; 95% KI)	n (%; 95% KI)	n (%; 95% KI)
<b>Ekzem(III) n(%)</b>	6 (100,0; 54,1-100,0)	6 (100,0; 54,1-100,0)	4 (66,7; 22,3-95,8)
<b>SCORAD-Score (MW)</b>	43,17 (10,9-75,5)	19,33 (2,7-36,0)	36,0 (15,9-56,1)
<b>Asthma(II)</b>	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)	0 (0,0; 0,0-45,9)
<b>Allergische Rhinitis(II)</b>	1 (16,7; 0,4-64,1)	1 (16,7; 0,4-64,1)	0 (0,0; 0,4-64,1)
<b>Andere Nahrungsmittelallergie(I)</b>	3 (50,0; 11,8-88,2)	3 (50,0; 11,8-88,2)	3 (50,0; 11,8-88,2)
<b>Pos. DBPCFC anderes Nahrungsmittel(III)</b>	6 (100,0; 54,1-100,0)	2 (33,3; 4,3-77,7)	1 (16,7; 0,4-64,1)
<b>Pos. IgE mind. ein anderes Nahrungsmittel(III)</b>	6 (100,0; 54,1-100,0)	3 (50,0; 11,8-88,2)	5 (83,3; 35,9-99,6)

(I) aus 12-,24-Monatsfragebogen, ob eine Nahrungsmittelallergie durch orale Provokation bestätigt wurde

(II) aus 12-,24-,30-Monatsfragebogen, ob vom Arzt diagnostiziert

(III) im Studienzentrum durchgeführte Untersuchung

SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis

MW = Mittelwert

95% KI = 95% Konfidenzintervall

DBPCFC = Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

IgE = Immunglobulin E

Tab. 4.12 Weitere allergische Erkrankungen der für Baumnuß-DBPCFC qualifizierten Kinder

	Baumnuß-DBPCFC qualifiziert		
	reaktiv N=2	tolerant N=2	Provokation nicht durchgeführt N=5
	n (%; 95% KI)	n (%; 95% KI)	n (%; 95% KI)
<b>Ekzem(III)</b>	1 (50,0; 1,3-98,7)	2 (100,0; 15,8-100,0)	3 (60,0; 14,7-94,7)
<b>SCORAD-Score (MW)</b>	25	15,5 (0,8-30,9)	31,0 (10,1-51,9)
<b>Asthma(II)</b>	0 (0,0; 0,0-84,2)	0 (0,0; 0,0-84,2)	0 (0,0; 0,0-52,2)
<b>Allergische Rhinitis(II)</b>	0 (0,0; 0,0-84,2)	0 (0,0; 0,0-84,2)	0 (0,0; 0,0-52,2)
<b>Andere Nahrungsmittelallergie(I)</b>	0 (0,0; 0,0-84,2)	2 (100,0; 15,8-100,0)	3 (60,0; 14,7-94,7)
<b>Pos. DBPCFC anderes Nahrungsmittel(III)</b>	1 (50,0; 1,3-98,7)	2 (100,0; 15,8-100,0)	2 (40,0; 5,3-85,3)
<b>Pos. IgE mind. ein anderes Nahrungsmittel(III)</b>	2 (100,0; 15,8-100,0)	2 (100,0; 15,8-100,0)	3 (60,0; 14,7-94,7)

(I) aus 12-,24-Monatsfragebogen, ob eine Nahrungsmittelallergie durch orale Provokation bestätigt wurde

(II) aus 12-,24-,30-Monatsfragebogen, ob vom Arzt diagnostiziert

(III) im Studienzentrum durchgeführte Untersuchung

SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis

MW = Mittelwert

95% KI = 95% Konfidenzintervall

DBPCFC = Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

IgE = Immunglobulin E

#### **4.6 Potentielle Risikofaktoren**

Für den Vergleich der Fälle mit der Gesamtkohorte wurden lediglich die Erdnuss-Fälle einbezogen, da die Gruppe der Baumnuss-Fälle zu klein war.

Die folgende Tabelle stellt potentielle Risiko- oder protektive Faktoren für eine Nahrungsmittelallergie deskriptiv dar und zeigt die Häufigkeiten des Auftretens in der Gesamtkohorte und unter den erdnussallergischen Kindern. Auf weitergehende Auswertungen der Risikofaktoren wurde aufgrund mangelnder statistischer Power für adjustierte Modelle und damit zu erwartenden unpräzisen Risikoabschätzungen (weite Konfidenzintervalle), verzichtet (Tab. 4.13).

Tab. 4.13 Mögliche Risikofaktoren

Mögliche Risikofaktoren	Gesamtkohorten	% n/1570 (95% Konfidenzintervall)	Erdnussfälle	% (95% Konfidenzintervall)
<b>Geschlecht männlich</b>	811	51,7 (49,2-54,2)	6	100,0 (54,1-100,0)
<b>Soziodemographie</b>				
Mutter nicht kaukasisch	104	6,6 (5,4-8,0)	1	16,7 (0,4-64,1)
Vater nicht kaukasisch	155	9,9 (8,4-11,5)	1	16,7 (0,4-64,1)
<b>Beide Eltern haben Universitätsabschluss</b>	471	30,0 (27,7-32,3)	3	50,0 (11,8-88,2)
<b>Geburt mit Kaiserschnitt</b>	488	31,1 (28,8-33,4)	1	16,7 (0,4-64,1)
<b>Allergien</b>				
Allergische Familienanamnese positiv	909	57,9 (55,4-60,4)	6	100,0 (54,1-100,0)
Kind Asthma (ärztlich diagnostiziert)	26	1,8 (1,1-2,4)	0	0,0 (0,0-45,9)
<b>Stillen</b>				
Kind hat im Krankenhaus Anderes als Muttermilch bekommen	667	42,5 (40,0-45,0)	4	66,7 (22,3-95,7)
Nicht gestillt	60	3,8 (2,9-4,9)	0	0,0 (0,0-45,9)
Weniger als 4 Monate gestillt	263	16,8 (14,9-18,7)	2	33,3 (4,3-77,7)
<b>Ernährung Mutter</b>				
Mutter in Schwangerschaft Erdnuss	1118	71,2 (68,9-73,4)	5	83,3 (35,9-99,6)
Mutter in Schwangerschaft Baumnuss	1395	88,9 (87,2-90,4)	6	100,0 (54,1-100,0)
Mutter in Stillzeit Erdnuss	764	48,7 (46,2-51,2)	6	100,0 (54,1-100,0)
Mutter in Stillzeit Baumnuss	1031	65,7 (63,3-68,0)	6	100,0 (54,1-100,0)
Erdnussprodukte im Haushalt gegessen	1064	67,8 (65,4-70,1)	4	66,7 (22,3-95,7)
<b>Ernährung Kind</b>				
Überhaupt Erdnuss gegessen 0-24 Monate	831	52,9 (50,4-55,4)	1	16,7 (0,4-64,1)
Erster Erdnuss-Verzehr < 12 Monate	89	5,7 (4,6-6,9)	1	16,7 (0,4-64,1)
Überhaupt Baumnuss gegessen 0-24 Monate	1251	79,7 (77,6-81,6)	4	66,7 (22,3-95,7)
Erster Baumnuss-Verzehr < 12 Monate	324	20,6 (18,7-22,7)	1	16,7 (0,4-64,1)
<b>Umgebung (Angaben aus Baselinefragebogen)</b>				
Mutter Raucherin	145	9,2 (7,8-10,8)	0	0,0 (0,0-45,9)
Rauchexposition im Haus	158	10,1 (8,6-11,7)	0	0,0 (0,0-45,9)

## 5 Diskussion

### 5.1 Inzidenz

Bei sechs Kindern (0,4%) der Berliner EuroPrevall Kohorte wurde eine Erdnussallergie per DBCFC diagnostiziert. Bei 18 Kindern (1,2%) wurde anhand eines erhöhten spezifischen IgE eine Sensibilisierung gegenüber Erdnuss diagnostiziert. Eine Baumnussallergie wurde bei zwei Kindern (0,1%) diagnostiziert, eine Sensibilisierung gegenüber Baumnuss bei acht Kindern (0,6%). Diese Ergebnisse lagen unter den meisten bisher in anderen Studien publizierten Prävalenzen bei Kindern in westlichen Ländern. Lediglich in einer Studie mit Daten aus Dänemark von Osterballe et al. wurde eine ähnliche Prävalenz der Erdnussallergie mit 0,2% angegeben. Die Diagnose wurde in dieser Studie mittels offener oraler Nahrungsmittelprovokation (OFC) gestellt (49). In einer in Israel und parallel im Vereinigten Königreich (UK) durchgeführten Studie wurde eine Prävalenz der Erdnussallergie von 0,2 % (Israel) und von 1,9% (UK) angegeben. Die Diagnose in dieser Studie wurde mittels positiver Anamnese und positivem SPT oder spezifischem IgE im Serum gestellt (97). Daten von Telefonsurveys aus den USA und aus Kanada beschrieben eine Prävalenz der Erdnussallergie von 0,6 – 0,9% (51;53). Die Prävalenz der Baumnussallergie lag bei 0,5% – 1,1% (51;53). In einer Kohorte auf der Isle of Wight (2001 – 2002) wurde eine Prävalenz der Erdnussallergie von 1,2% (55) beschrieben, die Sensibilisierung lag bei 2%, diese Daten wurden mittels SPT und OFC bzw. deutlicher positiver Anamnese erhoben. Für die Jahrgänge 1989/ 1990 der Kohorte von der Isle of Wight beschrieben Tariq et al. eine Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber Erdnuss von 1,1% und Baumnuss von 1,2% (58). In einer australischen Studie wurde durch SPT und OFC bzw. deutliche Anamnese eine Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber Erdnuss von 6,4% und eine Prävalenz der Erdnussallergie von 3,0% beschrieben (54). Die EuroPrevall Studie war die erste Studie zu Nahrungsmittelallergien, die ausschließlich den Goldstandard zur Diagnostik (DBPCFC) verwendet hat. Die Prävalenz der „wahrgenommenen“ Nahrungsmittelallergie überstieg die ärztlich diagnostizierte Prävalenz. In der Berliner EuroPrevall Kohorte vermuteten bei 14,3% der Geschwisterkinder (n= 844) die Eltern eine Nahrungsmittelallergie, aber nur 0,8% der Geschwisterkinder hatten eine durch eine orale Provokation diagnostizierte Nahrungsmittelallergie. Auch Ben-Shoshan

et al. zeigten den Unterschied zwischen der wahrgenommenen (durch Probanden berichtet), der wahrscheinlichen (anamnestisch ärztlich diagnostiziert) und der bewiesenen (Daten zu IgE, SPT oder oraler Provokation lagen vor) Allergie auf (53). Diese differierten für die Erdnussallergie bei Kindern zwischen 1,8%, 1,7% und 1,0%, für die Baumnussallergie zwischen 1,7%, 1,6% und 0,7%. Eine kürzlich in der Türkei durchgeführte Studie berichtete über eine selbst berichtete Prävalenz der Nahrungsmittelallergie von 9,5% und eine durch DBPCFC bestätigte Prävalenz der Nahrungsmittelallergie von 0,1% (98). Die Diagnose mit Hilfe einer OFC könnte aufgrund der fehlenden Verblindung zu einer höheren Prävalenz geführt haben. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien berechneten wir die Inzidenz der Erdnuss-/ Baumnussallergie und nicht die Prävalenz. Aufgrund der Annahme, dass sowohl Erdnuss- als auch Baumnussallergien in den meisten Fällen persistieren und bei einem Manifestationsalter durchschnittlich zwischen 12 und 72 Monaten, wäre davon auszugehen, dass die Prävalenz, die in den angeführten Studien bei Kindern zwischen 0-18 Jahren gemessen wurde, die Inzidenz übersteigt (32;33;58;59;99).

## **5.2 Charakteristika der Patienten**

Alle Kinder mit einer diagnostizierten Erdnuss- oder Baumnussallergie in unserer Studie waren männlich. Auch Tariq et al. beschrieben in der Isle of Wight Geburtskohorte (1989-1990) mit 77% ein Überwiegen männlicher Patienten (58).

Auch das frühe Erkrankungsalter war vergleichbar mit anderen Studien. Das Durchschnittsalter bei Diagnose lag bei 26,1 Monaten (Erdnussallergie) bzw. 29 Monaten (Baumnussallergie). Das Durchschnittsalter bei der ersten Reaktion einer Nahrungsmittelallergie lag bei den erdnussallergischen Kindern bei 12,3 Monaten, bei den baumnussallergischen Kindern bei 16,4 Monaten. Allerdings wurde nur bei einem Kind die Reaktion in Zusammenhang mit Erdnuss beschrieben. Bei vier Kindern wurde der Zusammenhang mit anderen Nahrungsmitteln geäußert. Bei einem der beiden baumnussallergischen Kinder wurde die Reaktion in Zusammenhang mit dem Verzehr von Haselnuss beschrieben. In der Isle of Wight Geburtskohorte (1989-1990) lag das mittlere Alter bei der ersten Reaktion bei 15,3 Monaten (Erdnuss) bzw. 36,5 Monaten (Baumnuss) (58). Mullins et al. beschrieben für 68% der erdnussallergischen Kinder einer australischen Studie die erste Reaktion im Alter unter 24 Monaten, weitere 22% reagierten zwischen 24

und 72 Monaten zum ersten Mal (59). Bei Sicherer et al. lag das mediane Erkrankungsalter der erdnussallergischen Kinder aus den USA bei 14 Monaten (32). In einer französischen Studie zur Erdnussallergie waren 46% der allergischen Kinder jünger als 12 Monate beim Auftreten der ersten Symptome, 80% waren jünger als 36 Monate (33). Die Altersspanne der Beobachtung ging bei zwei Studien bis ins Erwachsenenalter (53), (33).

### **5.2.1 Weitere Erkrankungen**

Alle Kinder, die gegenüber Erdnuss allergisch getestet wurden, hatten ein atopisches Ekzem, 88,9% der Erdnuss-sensibilisierten Kinder hatten ein Ekzem, im Gegensatz zu nur 5,5% der Kontrollkinder. Ein Kind mit Erdnussallergie hatte eine allergische Rhinitis. Alle Kinder mit Erdnussallergie waren gegenüber mindestens einem weiteren Nahrungsmittel sensibilisiert und hatten alle eine weitere durch DBPCFC bestätigte Nahrungsmittelallergie. Davon hatte ein Kind eine Allergie gegen Erdnuss, Haselnuss und Walnuss. Fünf Kinder hatten eine Hühnereiweißallergie, drei dieser Kinder wurden im Verlauf tolerant gegenüber Hühnereiweiß. Das zweite Kind mit Baumnußallergie zeigte atopische Stigmata, jedoch kein Ekzem. Es war gegenüber Hühnereiweiß sensibilisiert, zeigte sich jedoch in der DBPCFC tolerant.

Diese Beobachtung beschrieben auch Tariq et al., die einen signifikanten Anstieg von Ekzem, allergischer Rhinitis und Hühnereiweißallergie bei britischen Kindern mit einer Erdnussensibilisierung beschrieben. Sowohl eine Hühnereiweißallergie im Alter von bis zu zwei Jahren, als auch ein Ekzem im Alter von vier Jahren galten als Risikofaktor für eine Erdnussensibilisierung (58). Venter et al. beschrieben weitere assoziierte allergische Erkrankungen (Hausstaub-, Ei- und Sesamsensibilisierung) (55). Auch Moneret-Vautrin et al. beschrieben ein gehäuftes Auftreten von v.a. Hühnereiweißallergie bei Kindern mit Erdnussallergie (33). Das gehäufte Auftreten von Atopischer Dermatitis bei Kindern mit Nahrungsmittelallergie beschrieben auch Eller et al. in der dänischen DARC Geburtskohorte (100).

## 5.2.2 Krankheitsverlauf

Nur bei einem Kind mit Erdnussallergie hatten die Eltern den Verdacht auf diese nach einer Reaktion. Bei vier Kindern hatten die Eltern den Verdacht auf eine Allergie auf andere Nahrungsmittel, davon bei einem Kind nach Verzehr von Soja-Pudding. Hier könnte evtl. ein Zusammenhang mit der Erdnussallergie bestanden haben, aufgrund von beschriebenen Kreuzreaktionen bei Leguminosen (101); (33). Auch Sicherer et al. beschrieben in der amerikanischen Untersuchung bei 74% eine Reaktion bereits beim ersten bewussten Kontakt mit Erdnuss (32). Bei beiden Kindern mit einer Baumnussallergie hatten die Eltern eine Reaktion nach Verzehr von Nuss beobachtet.

Die Symptome, die bei der DBPCFC auftraten, betrafen sowohl bei den erdnuss- als auch bei den baumnussallergischen Kindern häufig mehrere Organsysteme, am häufigsten traten dermatologische, respiratorische und gastrointestinale Symptome auf. Die betroffenen Organsysteme stimmten in den meisten Fällen überein mit den Organsystemen, an denen Eltern Symptome beobachtet hatten. Interessanterweise differierten die betroffenen Organsysteme häufig bei Provokation mit einem anderen Nahrungsmittel. Die minimale kumulative Dosis bei der reagiert wurde lag bei 1223 mg, die maximale bei 4223 mg. Bei einem Kind trat lediglich eine Spätreaktion auf. Zwei Kinder reagierten mit einer Verzögerung von 15 – 20 Minuten.

Die Beobachtungen stimmten mit denen anderer Studien überein in Bezug auf das Betreffen mehrerer Organsysteme (32), der Reaktion meist prompt, spätestens innerhalb von 30-40 min (32) (82) und meist bereits nach Ingestion von 1000 mg, spätestens nach Ingestion von 7100 mg (33). Die häufigsten beschriebenen Symptome waren kutane Symptome.

Auch Lack et al. beschrieben in einer britischen Untersuchung, dass alle Kinder bereits beim ersten bewussten Kontakt mit Erdnuss eine Reaktion gezeigt haben (82).

Unterschiedliche Wege der Sensibilisierung wurden in verschiedenen Veröffentlichungen diskutiert. Szepfalusi et al. zeigten den plazentaren Allergentransfer für Milch- (BLG) und Pollenallergene (bet v1) (66), dieser war auch für Erdnussallergene denkbar. Vadas et al. konnten Erdnussallergene in Muttermilch nachweisen (102). Im Mausmodell konnte die

Sensibilisierung gegenüber Erdnuss durch Hautkontakt gezeigt werden (103) und Lack et al. beschrieben die Anwendung von erdnusshaltigen Cremes besonders auf entzündeter Haut als Risikofaktor für die Entstehung einer Erdnussallergie (Odds Ratio 6,8; 95 % Konfidenzintervall 1,4; 32,9) (82). Perry et al. beschrieben die Sensibilisierung durch Hautkontakt mit Mitgliedern des Haushalts, die Erdnussprodukte gegessen hatten (104). Fünf von sechs Müttern der erdnussallergischen Kinder haben in der Schwangerschaft Erdnüsse gegessen, alle Mütter haben in der Stillzeit Erdnüsse gegessen. In vier Haushalten wurden Erdnussprodukte verzehrt. Ob es über einen dieser Wege zur Sensibilisierung kam, oder über unbewussten Verzehr von Erdnuss war nicht nachzuweisen.

Ein erdnussallergisches Kind wurde im Beobachtungszeitraum erneut provoziert und war tolerant gegenüber Erdnuss geworden. Das entsprach den Ergebnissen früherer Studien, nach welchen etwa 20% bis zum Schulalter eine Toleranz entwickelten (35;99). Der Beobachtungszeitraum der EuroPrevall-Kohorte ging nur bis zum Alter von 30 Monaten, es wurde nur eine Re-Provokation durchgeführt. Daher ist es denkbar, dass bis zum Schulalter mehr betroffene Kinder Erd- bzw. Baumnüsse wieder tolerieren.

### **5.3 Diagnostik**

Von 19 Kindern mit einem Erdnuss-spezifischen IgE  $\geq 0,35$  kU/l waren sechs reaktiv in der DBPCFC. Die IgE-Werte bei diesen Kindern lagen zwischen 0,35 kU/l und 38,7 kU/l. Der maximale IgE Wert der toleranten Kinder lag bei 1,59 kU/l. Sampson beschrieb einen 95% Positiv Prädiktiven Wert (PPV) für eine Erdnussallergie ab einem spezifischen IgE  $> 15$  kU/l (105). Keines der von uns tolerant getesteten Kinder lag über diesem Wert, eines der nicht provozierten Kinder hatte ein spez. IgE  $> 15$  kU/l. Allerdings hatten drei der reaktiven Kinder ein spez. IgE  $< 15$  kU/l. So konnte, betrachtete man die getesteten Kinder, die Aussage unterstützt werden, dass ein hoher spez. IgE-Wert eine Aussagekraft bezüglich einer symptomatischen Allergie hatte, allerdings schien ein niedriger spezifischer IgE-Wert eine symptomatische Allergie nicht auszuschließen. Demnach hatte das nicht getestete Kind mit hohem IgE mit 95%iger Wahrscheinlichkeit eine Erdnussallergie, über die anderen nicht getesteten Kinder war allein aufgrund des IgE keine Aussage zu treffen. Eine sichere Aussage war aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht möglich.

## 5.4 Risikofaktoren

Valide Aussagen ließen sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht treffen, eine Berechnung von Relativen Risiken mit für potentielle Confounder (Störgrößen) adjustierten Modellen war nicht möglich.

Nach aktueller Studienlage ist eine positive Familienanamnese bezüglich Allergien ein Risikofaktor für sowohl die Nahrungsmittelsensibilisierung als auch die Nahrungsmittelallergie (62-64;106). Auch in unserer Studie zeichnete sich die positive Familienanamnese als Risikofaktor für eine Erdnussallergie ab. In der Gesamtkohorte hatten 57,9% der Kinder eine positive Familienanamnese bzgl. Allergie, während bei den nahrungsmittelallergischen Kindern alle mindestens einen direkten Verwandten mit einer allergischen Erkrankung hatten. Auch die eigene allergische Erkrankung, besonders Ekzem und Asthma, ist nach Aussage aktueller Studien mit einem erhöhten Risiko für eine Nahrungsmittelsensibilisierung bzw. -allergie verbunden (107-110). Lack et al. beschrieben einen Zusammenhang von Erdnussallergie und Ekzem mit einer Odds Ratio (OR) von 2,6 (95% KI 1,4; 5,0) (82). Unsere Ergebnisse zeigten ebenfalls diese Tendenz. 100% der erdnussallergischen Kinder hatten ein atopisches Ekzem, mit einem mittleren SCORAD-Wert von 43,2. Im Vergleich dazu hatten nur 5,5% der Kontrollkinder ein atopisches Ekzem mit einem mittleren SCORAD-Wert von 14,9.

In früheren Studien wurde eine erhöhte Prävalenz der Nahrungsmittelallergie im Allgemeinen und der Erdnuss-Allergie im Kindesalter bei Jungen beschrieben (32;61). Diese Tendenz zeichnete sich ebenfalls in unserer Kohorte ab. Alle Kinder mit Erdnussallergie waren männlich, bei einem Anteil von 51,4% männlichen Geschlechts in der Gesamtkohorte.

Der Einfluss des Geburtsmodus auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien wird kontrovers diskutiert. In einer Meta-Analyse konnte keine klare Aussage getroffen werden, ob die Entbindung per Kaiserschnitt protektiv oder mit einem erhöhten Risiko verbunden war (111). In unserer Kohorte war der Anteil der per Kaiserschnitt entbundenen erdnussallergischen Kinder unter dem Durchschnitt der Gesamtkohorte. Eine klare Aussage ließ sich nicht treffen.

Eine erhöhte Prävalenz der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter war zudem in Familien mit höherem Bildungsstand beschrieben (112); (113). Die Eltern der erdnussallergischen Kinder hatten überdurchschnittlich häufig einen Universitätsabschluss. Allerdings ist dabei zu beachten, dass ein höherer Bildungsstand mit besserer Kenntnis allergiespezifischer Symptome einhergehen kann und es zu einer früheren Vorstellung des Kindes im Studienzentrum kam.

Ein weiterer diskutierter Faktor, der einen Einfluss auf die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien haben könnte, ist die Tabakrauchexposition. In einer Studie von Lannerö et al. konnte kein Effekt von Rauchen in der Schwangerschaft auf das Entstehen von Nahrungsmittelsensibilisierung des Kindes gezeigt werden, es zeigten sich jedoch mehr Fälle von Nahrungsmittelsensibilisierung bei Kindern in deren Umgebung nach der Geburt geraucht wurde (87). In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die erdnussallergischen Kinder seltener Rauch ausgesetzt waren, als der Durchschnitt der Kohorte, dies konnte jedoch nicht in für Confounder (wie Sozialstatus) adjustierten Modellen überprüft werden.

Ausführlich diskutiert wurden aufgrund der Studienlage die Empfehlungen zum Stillen, der Ernährung der Mutter in Schwangerschaft und Stillzeit und der Beikosteneinführung. In der Leitlinie zur Allergieprävention (114) wurde das ausschließliche Stillen für vier Monate empfohlen. Eine restriktive Diät der Mutter in Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht empfohlen. In Studien konnte allerdings bisher kein protektiver Wert des Stillens in Bezug auf Nahrungsmittelallergien bewiesen werden (115-118) Eine Diät in Schwangerschaft und Stillzeit konnte auch in Risikogruppen (pos. Familienanamnese) keinen Effekt auf die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien zeigen (75;83;119;120). In unserer Kohorte hat ein größerer Anteil der erdnussallergischen Kinder, im Vergleich mit dem Durchschnitt in der Gesamtkohorte, in der ersten Lebenswoche nicht ausschließlich Muttermilch bekommen. Überdurchschnittlich viele Kinder mit Erdnussallergie wurden kürzer als vier Monate gestillt. Die Mütter der erdnussallergischen Kinder haben zu einem größeren Anteil Erdnuss- und Baumnussprodukte in Schwangerschaft und Stillzeit gegessen. Es mag sich also eine Tendenz abgezeichnet haben, dass kürzeres nicht ausschließliches Stillen und

Verzehr potentiell allergener Nahrungsmittel in Schwangerschaft und Stillzeit eine fördernde Auswirkung auf die Entwicklung einer Erdnussallergie hatten. Eine sichere Aussage war jedoch nicht möglich.

In früheren Empfehlungen der American Academy of Pediatrics wurde angenommen, dass eine frühe Beikost Einführung zu Nahrungsmittelallergien führen könnte, weshalb die Einführung von Erdnuss bei Risikokindern (mind. ein direkter Verwandter mit Allergie) erst nach drei Jahren empfohlen wurde (121). Nach aktueller Studienlage gab es jedoch keine klare Evidenz für den Nutzen einer solchen Diät in Bezug auf die Vermeidung von Nahrungsmittelallergien. Es wurde diskutiert, ob die Sensibilisierung entgegen bisheriger Annahme nicht über die orale Aufnahme von Nahrungsmitteln, sondern über den Hautkontakt entstand. Nach aktueller Annahme war es möglich, dass der frühe orale Kontakt zu Toleranz und der frühe kutane Kontakt zu Allergien führten (80;122). Du Toit et al. stellten fest, dass in einer israelischen Kohorte, in der Erdnussprodukte früh eingeführt wurden, die Prävalenz der Erdnussallergie signifikant niedriger war, als in einer britischen Kohorte, in der Erdnuss zum Großteil vermieden wurde (97). In unserer Kohorte zeigte sich, dass der Anteil der erdnussallergischen Kinder, die innerhalb der ersten 24 Lebensmonate Erdnuss- bzw. Baumnussprodukte gegessen haben unter dem Durchschnitt der Gesamtkohorte lag. Im Haushalt der erdnussallergischen Kinder wurden durchschnittlich häufig Erdnussprodukte gegessen, wodurch kutane Kontakte entstehen konnten. Studien, die gegen die oben genannte Theorie sprachen, untersuchten als Outcome lediglich die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittel, nicht die manifeste Allergie (123-125).

## **5.5 Studiendesign**

Die EuroPrevall Geburtskohorte war in Deutschland die erste Kohorte, die ausschließlich Nahrungsmittelallergien untersuchte. Sie lieferte die ersten Daten für die Inzidenz der Erdnuss- und Baumnussallergie in Deutschland. Andere Geburtskohorten untersuchten allergische Erkrankungen, meist mit einem Fokus auf Asthma, allergische Rhinitis, Ekzem (z.B. PIAMA, MAS) (126;127). In der dänischen DARC-Kohorte (100) wurden Nahrungsmittelallergien untersucht, es gab jedoch keine spezifischen Angaben zur Erdnussaller-

gie. Andere Kohorten zur Nahrungsmittelallergie setzten nicht den Goldstandard der Diagnostik ein, weshalb die Angaben zur Inzidenz vermutlich überschätzt wurden und höher waren als die aus der EuroPrevall Kohorte (50;55).

Als Geburtskohorte erfasste die EuroPrevall Studie umfangreiche Daten zu Familie, Schwangerschaft und den ersten 30 Lebensmonaten der Kinder. Die Datenerhebung wurde durch geschultes Personal durchgeführt. Die Erfassung des Allergiestatus der Familie und der Kohorte wurde mit anerkannten Erhebungsinstrumenten (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC (92)) durchgeführt. Bei der Befragung nach Vorkommen von Allergien wurde erfasst, ob diese ärztlich diagnostiziert waren, allerdings nicht mit welcher Art der Diagnostik, was die Einschätzung der Genauigkeit der Angabe erschwerte. Durch die Frage nach einer Lebenszeitprävalenz der Allergien von Eltern und Geschwistern kann es zu einem Erinnerungs-Bias gekommen sein. Außerdem war nicht erfasst, wann eine direkte Befragung der einzelnen Person (Eltern, Geschwister) stattgefunden hat und wann die Angaben aus einer Fremdeinschätzung stammten, auch dies kann evtl. zu einer Verzerrung geführt haben.

Die Interviews wurden alle 12 Monate durchgeführt. Durch diese Zeitspanne kann es ebenfalls zu einem Erinnerungs-Bias gekommen sein. Allergiespezifische Symptome wurden in den Interviews anhand dichotomer Fragen abgefragt, was zu genauen Angaben führte. Allerdings wurden nicht alle nach dem Interview als „symptomatisch“ geltende Kinder im Studienzentrum gesehen, aufgrund des hohen Aufwands für die Eltern. Dadurch wurde nicht bei allen Kindern die gesamte Diagnostik durchgeführt, was evtl. zu einer zu geringeren Inzidenz geführt hat. Die Untersuchung im Studienzentrum erfolgte durch Allergologen. Zur Objektivierung wurden Instrumente wie z.B. der SCORAD-Score für das Ekzem verwendet. Die weiter durchgeführte Diagnostik wurde mit standardisierten Methoden durchgeführt. Bei einem Kind wurde ein erhöhtes Erdnuss-spezifisches IgE extern bestimmt, weshalb das Kind nicht als sensibilisiert gewertet wurde, da keine Werte vorlagen. Zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie wurde in der EuroPrevall Kohorte eine DBPCFC durchgeführt. Obwohl sie der Goldstandard zur Diagnostik der Nahrungsmittelallergie war, war die DBPCFC sehr aufwendig und besonders im Fall der Erdnuss- und Baumnussallergie mit dem Risiko einer anaphylaktischen Reaktion verbunden, zu-

dem im Alter unter 12 Monate kontraindiziert. Nur in 11 von 19 (Erdnuss), bzw. 4 von 9 (Baumnuss) Fällen wurde eine DBPCFC durchgeführt. Dies kann also zu einer falsch niedrigen Inzidenz geführt haben. Abgesehen von den Kontrollkindern wurden Kinder, die nach dem Telefoninterview nicht als symptomatisch galten, nicht im Studienzentrum untersucht. Evtl. wurden dadurch allergische Kinder nicht diagnostiziert. Die erdnuss- und baumnussallergischen Kinder waren allerdings alle symptomatisch und unter den nicht symptomatischen Kontrollkindern war keins gegenüber Erdnuss oder Baumnuss sensibilisiert. Daher kann die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind, das innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Erdnuss- oder Baumnussallergie entwickelt hat, nicht erfasst wurde, als gering eingeschätzt werden.

## **5.6 Limitationen**

Rekrutiert wurde für die EuroPrevall Geburtskohorte in vier Krankenhäusern in Berlin, davon zwei Universitätsklinika und ein weiteres Perinatalzentrum. Dadurch war von einer risikoangereicherten Kohorte in Bezug auf Alter der Mutter, Mehrlingsschwangerschaften auszugehen. In den Jahren 2005 – 2007 gab es in Deutschland 2.043.381 Geburten (128). In Bezug auf Geschlecht und Kaiserschnitt rate war diese Kohorte mit 51,4% männlichen Neugeborenen und einer Kaiserschnitt rate von 31,5% mit dem deutschen Durchschnitt vergleichbar (männl. Geschlecht 2005 – 2007: 51,3%, 51,4%, 51,4%; Kaiserschnitt rate 2009: 31,3% (128)). Der Kaiserschnitt wurde als Risikofaktor für die Entstehung allergischer Erkrankungen diskutiert (129). Bei durchschnittlicher Kaiserschnitt rate war diese Kohorte demnach in diesem Punkt nicht risikoangereichert. In Bezug auf die allergische Familienanamnese schien diese Kohorte gering risikoangereichert. Im Vergleich mit den Daten aus dem Gesundheitssurvey des Robert Koch Institut von 2006 gaben etwas mehr Eltern an, Asthma oder ein Ekzem zu haben. Die Angaben zur Allergischen Rhinitis waren in etwa gleich, teilweise etwas geringer als in der Altersgruppe der 18 bis 39-Jährigen im Gesundheitssurvey (130).

Die Repräsentativität der Kohorte ist begrenzt, da nur etwa die Hälfte der angesprochenen Eltern an der Studie teilgenommen hat. Im Vergleich mit der Gruppe derer, die angesprochen wurden, jedoch nicht an der Studie teilnehmen wollten (Non-Responder) war

die Prävalenz der positiven Familienanamnese der Allergie unter den Teilnehmern der Kohorte signifikant höher. Dies ist dadurch zu erklären, dass allergisch vorbelastete Eltern grundsätzlich ein größeres Interesse haben, an einer Studie zu Allergien teilzunehmen. Eltern der Kohorte hatten einen höheren Bildungsstand als die Non-Responder. Im Vergleich mit den Drop-Outs zeigte sich ebenfalls ein höherer Bildungsstand und eine höhere Allergiehäufigkeit bei den Eltern, die an allen Untersuchungszeitpunkten teilnahmen.

Ein höherer Bildungsstand der Eltern beeinflusste evtl. deren Wissen über und Erkennen von Symptomen einer Allergie, was zu einer Verzerrung geführt haben kann. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied des Bildungsstands zwischen den Gruppen der DBPCFC qualifizierten Kinder und der restlichen Kohorte, lediglich zwischen der Gesamtkohorte und den Non-Respondern bzw. den Drop-Outs. Auch allergische Erkrankungen in der Familie können die Aufmerksamkeit der Eltern gegenüber Symptomen einer Allergie erhöhen. In der Gruppe der für DBPCFC qualifizierten Kinder hatten mehr Eltern eine Allergie. Zum Einen kann die höhere Aufmerksamkeit der Eltern zu einem höheren Grad an Interesse für gezielte Diagnostik geführt haben, zum Anderen kann die Häufung aber auch daran gelegen haben, dass die familiäre Vorbelastung ein Risikofaktor für die Nahrungsmittelallergie ist.

Eine umfassende Auswertung der Risiko- und protektiven Faktoren der Erdnuss- bzw. Baumnussallergie mit Berücksichtigung von potentiellen Confoundern in adjustierten Modellen war aufgrund der geringen Anzahl erdnuss- bzw. baumnussallergischer Kinder in dieser Berliner Kohorte nicht möglich.

## 5.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit liefert für Deutschland erstmalig verlässliche Abschätzungen zur Inzidenz der Erdnuss- und Baumnussallergien im Kindesalter. Die Berliner Kohorte war Teil der ersten prospektiven bevölkerungsbasierten Geburtskohorte zu Nahrungsmittelallergien in Europa, die mit der bestmöglichen Diagnostik das Auftreten dieser Allergien untersuchte.

Weniger als 0,5% der Kinder entwickelten in den ersten 2,5 Lebensjahren eine nachgewiesene Erd- bzw. Baumnussallergie. Es sind längere Beobachtungszeiträume sowie der Vergleich mit den anderen Zentren der EuroPrevall-Studie notwendig um den weiteren Verlauf und regionale Unterschiede dieser Allergien abschätzen zu können.

Die stärksten Risikofaktoren für Erd- und Baumnussallergie in der vorliegenden Studie schienen männliches Geschlecht und elterliche Allergien zu sein. Von einer Auswertung insbesondere möglicher weiterer Risikofaktoren mit Adjustierungen für Confounder war in dieser Berliner Kohorte aufgrund der geringen Anzahl bestätigter Erd- bzw. Baumnussallergiefälle nicht möglich. Zur Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung der Erdnuss- und Baumnussallergien ist die gemeinsame Auswertung der Daten aus allen 9 Zentren der EuroPrevall Geburtskohorte notwendig, um eine ausreichend große Fallzahl und damit validere Risikoschätzer zu erhalten.

Zukünftige (Geburts-)Kohortenstudien zur Inzidenz und insbesondere zu Risikofaktoren von Erdnuss- und Baumnussallergien sollten eine größere Studienpopulation umfassen als die der vorliegenden Arbeit, um eine zur Berechnung der Risikoschätzer größere Anzahl nahrungsmittelallergischer Kinder zu erhalten. Der Beobachtungszeitraum sollte lang genug, mindestens bis zum Grundschulalter, gewählt werden, um Toleranzentwicklungen und späteren Beginn der Allergien zu erfassen. Wichtig für die Bestimmung der Nahrungsmittelallergien bleibt zudem die stringente Diagnostik mittels DBPCFC.

Aufschlussreich für die Untersuchung möglicher europäischer Unterschiede werden die noch ausstehenden Vergleiche der einzelnen Studienzentren der gesamten EuroPrevall Kohorte sein.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Patel DA, Holdford DA, Edwards E, Carroll NV. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Jul;128(1):110-5.
- (2) Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004 May;113(5):805-19.
- (3) Lee LA, Burks AW. Food Allergies: Prevalence, Molecular Characterization, and Treatment/Prevention Strategies. *Annual Review of Nutrition* 2006 Aug 1;26(1):539-65.
- (4) Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988 Sep 9;260(10):1450-2.
- (5) Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001 Jan;107(1):191-3.
- (6) Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007 Apr;119(4):1016-8.
- (7) Wood RA. The Natural History of Food Allergy. *Pediatrics* 2003 Jun 1;111(6):1631-7.
- (8) 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 telephone survey: A 5-year follow-up study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003 Dec;112(6):1203-7.
- (9) Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000 Aug;30(8):1135-43.
- (10) Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 Oct;14(5):378-82.
- (11) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004 May;113(5):832-6.
- (12) Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001 Sep;56(9):813-24.

- (13) Wüthrich B. Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: Immunologie - Diagnostik - Therapie - Prophylaxe. Jäger, L.; Wüthrich, B.; 2002.
- (14) Burks AW. Peanut allergy. *The Lancet* 2008 May 3;371(9623):1538-46.
- (15) Saloga, Klimek, Buhl, Mann, Knop. *Allergologie Handbuch - Grundlagen und kritische Praxis*. Schattauer Verlag; 2006.
- (16) Vercelli D. Regulation of IgE synthesis. *Allergy Proc* 1993 Nov;14(6):413-6.
- (17) Pansare M, Kamat D. Peanut Allergies in Children--A Review. *Clinical Pediatrics* 2009 Sep 1;48(7):709-14.
- (18) Flinterman AE, van HE, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO, et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h2 and Ara h6, which remains stable over time. *Clin Exp Allergy* 2007 Aug;37(8):1221-8.
- (19) Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Fortunato D, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Mar;109(3):563-70.
- (20) Schocker F, Luttkopf D, Scheurer S, Petersen A, Cistero-Bahima A, Enrique E, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jan;113(1):141-7.
- (21) Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Sep;110(3):517-23.
- (22) Teuber SS, Dandekar AM, Peterson WR, Sellers CL. Cloning and sequencing of a gene encoding a 2S albumin seed storage protein precursor from English walnut (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998 Jun;101(6 Pt 1):807-14.
- (23) Teuber SS, Jarvis KC, Dandekar AM, Peterson WR, Ansari AA. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, jug r 2, from english walnut kernel (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Dec;104(6):1311-20.
- (24) Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Robino AM, Scibilia J, Fortunato D, et al. Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Oct;114(4):908-14.
- (25) Wallowitz M, Peterson WR, Uratsu S, Comstock SS, Dandekar AM, Teuber SS. Jug r 4, a legumin group food allergen from walnut (*Juglans regia* Cv. Chandler). *J Agric Food Chem* 2006 Oct 18;54(21):8369-75.

- (26) Bartolome B, Mendez JD, Armentia A, Vallverdu A, Palacios R. Allergens from Brazil nut: immunochemical characterization. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1997 May;25(3):135-44.
- (27) Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH. Ana o 2, a major cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut allergen of the legumin family. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 Sep;132(1):27-39.
- (28) Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Tawde P, Sathe SK, Roux KH. Ana o 1, a cashew (*Anacardium occidentale*) allergen of the vicilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Jul;110(1):160-6.
- (29) Robotham JM, Wang F, Seamon V, Teuber SS, Sathe SK, Sampson HA, et al. Ana o 3, an important cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) allergen of the 2S albumin family. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jun;115(6):1284-90.
- (30) Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Beyer K, Busch U, et al. *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3 ed. 2008.
- (31) Carr WW. Clinical pearls and pitfalls: peanut allergy. *Allergy Asthma Proc* 2005 Mar;26(2):145-7.
- (32) Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jul;108(1):128-32.
- (33) Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Gueant JL, Dutau G, et al. Food allergy to peanuts in France--evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998 Sep;28(9):1113-9.
- (34) Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001 Feb;107(2):367-74.
- (35) Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO, Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study ò Science commentary: Why do some children grow out of peanut allergy? *BMJ* 1998 Apr 25;316(7140):1271-5.
- (36) Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Robino AM, Scibilia J, Fortunato D, et al. Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Oct;114(4):908-14.
- (37) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992 Aug 6;327(6):380-4.
- (38) Husain Z, Schwartz RA. Food allergy update: more than a peanut of a problem. *Int J Dermatol* 2013 Mar;52(3):286-94.

- (39) Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 Jun;7(3):175-81.
- (40) Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001 Jul;31(7):1031-5.
- (41) Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989 Mar;83(3):683-90.
- (42) Klas PA, Corey G, Storrs FJ, Chan SC, Hanifin JM. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis* 1996 Feb;34(2):121-4.
- (43) Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005 Nov;60(11):1440-5.
- (44) Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003 Aug;33(8):1041-5.
- (45) Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Oct;100(4):444-51.
- (46) Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56 Suppl 67:75-7.:75-7.
- (47) Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Sep;120(3):638-46.
- (48) Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008 Mar;63(3):354-9.
- (49) Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005 Nov;16(7):567-73.
- (50) Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 Nov;22(7):715-9.
- (51) Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jun;125(6):1322-6.

- (52) Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011 Jul;128(1):e9-17.
- (53) Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, St PY, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jun;125(6):1327-35.
- (54) Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar;127(3):668-76.
- (55) Venter C, Hasan AS, Grundy J, Pereira B, Bernie CC, Voigt K, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy* 2010 Jan;65(1):103-8.
- (56) Du TG, Katz Y, Sasieni P, Meshor D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Nov;122(5):984-91.
- (57) Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Jun;20(4):320-7.
- (58) Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide DW. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *BMJ* 1996 Aug 31;313(7056):514-7.
- (59) Mullins RJ, Dear KB, Tang ML. Characteristics of childhood peanut allergy in the Australian Capital Territory, 1995 to 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Mar;123(3):689-93.
- (60) Ben-Shoshan M, Turnbull E, Clarke A. Food allergy: temporal trends and determinants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012 Aug;12(4):346-72.
- (61) Kotz D, Simpson CR, Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar;127(3):623-30.
- (62) Pyrhonen K, Hiltunen L, Kaila M, Nayha S, Laara E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 Feb;22(1 Pt 2):e124-e132.
- (63) Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009 Jan;39(1):101-9.

- (64) Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: A twin study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000 Jul;106(1):53-6.
- (65) Liu X, Zhang S, Tsai HJ, Hong X, Wang B, Fang Y, et al. Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clin Exp Allergy* 2009 Jul;39(7):991-8.
- (66) SZEPFALUSI ZSOL, LOIBICHLER CHRI, PICHLER JOSE, REISENBERGER KLAU, EBNER CHRI, URBANEK RADV. Direct Evidence for Transplacental Allergen Transfer. [Article]. *Pediatric Research* 2000 Sep;48(3):404-7.
- (67) Dean T, Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Higgins B. Government advice on peanut avoidance during pregnancy--is it followed correctly and what is the impact on sensitization? *J Hum Nutr Diet* 2007 Apr;20(2):95-9.
- (68) Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Aug;15(4):291-307.
- (69) Gustafsson D, Andersson K. Effect of indoor environmental factors on development of atopic symptoms in children followed up to 4 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004 Jan;18(1):17-25.
- (70) Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Jun;20(4):320-7.
- (71) Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1051-7.
- (72) Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Mukaida K, et al. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol* 2010 Feb;21(1 Pt 1):60-6.
- (73) Savilahti E. Interaction of early infant feeding, heredity and other environmental factors as determinants in the development of allergy and sensitization. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008;62:157-68; discussion 168-72.:157-68.
- (74) von BA. Dietary interventions for primary allergy prevention--what is the evidence? *World Rev Nutr Diet* 2013;108:71-8. doi: 10.1159/000351487. Epub;2013 Sep 6.:71-8.

- (75) Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999 Jan;88(1):7-12.
- (76) von BA, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Mar;111(3):533-40.
- (77) von BA, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A, Wichmann HE, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):718-25.
- (78) von BA, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Jun;131(6):1565-73.
- (79) von BA, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008 Jun;121(6):1442-7.
- (80) Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U, et al. Timing of Solid Food Introduction in Relation to Atopic Dermatitis and Atopic Sensitization: Results From a Prospective Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2006 Feb 1;117(2):401-11.
- (81) Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2175-82.
- (82) Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood. *N Engl J Med* 2003 Mar 13;348(11):977-85.
- (83) Fox AT, Sasieni P, Du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009 Feb;123(2):417-23.
- (84) van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Nov;128(5):948-55.
- (85) Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008 Apr;38(4):634-42.

- (86) Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006 Apr;36(4):402-25.
- (87) Lannero E, Wickman M, van HM, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008 Feb;63(2):172-6.
- (88) Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, Pierre YS, et al. Demographic predictors of peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy in Canada. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:858306. Epub;2011 Dec 1.:858306.
- (89) Dias RP, Summerfield A, Khakoo GA. Food hypersensitivity among Caucasian and non-Caucasian children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Feb;19(1):86-9.
- (90) Victorino CC, Gauthier AH. The social determinants of child health: variations across health outcomes - a population-based cross-sectional analysis. *BMC Pediatr* 2009 Aug 17;9:53. doi: 10.1186/1471-2431-9-53.:53-9.
- (91) Pawlinska-Chmara R, Wronka I, Muc M. Prevalence and correlates of allergic diseases among children. *J Physiol Pharmacol* 2008 Dec;59 Suppl 6:549-56.:549-56.
- (92) Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995 Mar 1;8(3):483-91.
- (93) INFABIO. Diet, Allergy, Infection, Bacteria and the Infant. <http://www.gla.ac.uk/infabio/> 2005 [cited 2009 Dec 15]; Available from: URL: <http://www.gla.ac.uk/infabio/>
- (94) Nickel R, Niggemann B, Gröber C, Kulig M, Wahn U, Lau S. How should a birth cohort study be organised? Experience from the German MAS cohort study. *Paediatric Respiratory Reviews* 2002 Sep;3(3):169-76.
- (95) World Health Organization. Process of translation and adaptation of instruments. [http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/translation/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/index.html) 2009 [cited 2009 Dec 15]; Available from: URL: [http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/translation/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/index.html)
- (96) Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD). [http://www.fbm-pharma-gmbh.de/cms/front\\_content.php?idcat=99&idart=135](http://www.fbm-pharma-gmbh.de/cms/front_content.php?idcat=99&idart=135) 2009 [cited 2009 Dec 5]; Available from: URL: [http://www.fbm-pharma-gmbh.de/cms/front\\_content.php?idcat=99&idart=135](http://www.fbm-pharma-gmbh.de/cms/front_content.php?idcat=99&idart=135)
- (97) Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008 Nov;122(5):984-91.

- (98) Gelincik A, Buyukozturk S, Gul H, Isik E, Issever H, Ozseker F, et al. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy* 2008 Aug;38(8):1333-41.
- (99) Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *The Journal of Pediatrics* 2000 Dec;137(6):749-55.
- (100) Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009 Jul;64(7):1023-9.
- (101) Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume foods--an in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1987 Mar;79(3):433-8.
- (102) Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of Peanut Allergens in Breast Milk of Lactating Women. *JAMA* 2001 Apr 4;285(13):1746-8.
- (103) Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol* 2004 Aug;34(8):2100-9.
- (104) Perry TT, Conover-Walker MK, Pomes A, Chapman MD, Wood RA. Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004 May;113(5):973-6.
- (105) Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001 May;107(5):891-6.
- (106) Yilmaz-Demirdag Y, Prather B, Bahna SL. Does heredity determine the allergy manifestation or the sensitisation to a specific allergen? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010 Mar;38(2):56-9.
- (107) Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Sensitization to food and airborne allergens in children with atopic dermatitis followed up to 7 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 Dec;14(6):448-52.
- (108) Mattila L, Kilpelainen M, Terho EO, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2003 May;33(5):600-6.
- (109) Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998 Mar;101(3):E8.
- (110) Al-Hammadi S, Zoubeidi T, Al-Maskari F. Predictors of childhood food allergy: significance and implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011 Dec;29(4):313-7.

- (111) Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008 Apr;38(4):634-42.
- (112) Victorino CC, Gauthier AH. The social determinants of child health: variations across health outcomes - a population-based cross-sectional analysis. *BMC Pediatr* 2009 Aug 17;9:53. doi: 10.1186/1471-2431-9-53.:53-9.
- (113) Pawlinska-Chmara R, Wronka I, Muc M. Prevalence and correlates of allergic diseases among children. *J Physiol Pharmacol* 2008 Dec;59 Suppl 6:549-56.:549-56.
- (114) Cathleen Muche-Borowski, Matthias Kopp, Imke Reese, Helmut Sitter, Thomas Werfel, Torsten Schäfer. Allergieprävention. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-016.html> 2009 March Available from: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-016.html>
- (115) Gustafsson D, Andersson K. Effect of indoor environmental factors on development of atopic symptoms in children followed up to 4 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004 Jan;18(1):17-25.
- (116) Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Jun;20(4):320-7.
- (117) Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1051-7.
- (118) Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Mukaida K, et al. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol* 2010 Feb;21(1 Pt 1):60-6.
- (119) Heine RG, Tang ML. Dietary approaches to the prevention of food allergy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008 May;11(3):320-8.
- (120) Tang ML, Robinson M. Allergy prevention - Current recommendations and new insights. *Aust Fam Physician* 2008 Apr;37(4):204-8.
- (121) American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000 Aug;106(2 Pt 1):346-9.
- (122) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Jun;121(6):1331-6.
- (123) Wood RA. Prospects for the prevention of allergy: a losing battle or a battle still worth fighting? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 May;160(5):552-4.

- (124) DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L, Paradis J, Haddad E. Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(4):289-94.
- (125) Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, Lindblad R, Burks AW, Liu AH, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec;126(6):1191-7.
- (126) Wijga AH, Kerkhof M, Gehring U, de Jongste JC, Postma DS, Aalberse RC, et al. Cohort profile: the prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort. *Int J Epidemiol* 2014 Apr;43(2):527-35.
- (127) Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002 Sep;3(3):265-72.
- (128) Statistisches Bundesamt, Genesis Online Datenbank. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data> 2013 Available from: URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data>
- (129) Negele K, Heinrich J, Borte M, von BA, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Feb;15(1):48-54.
- (130) Telefonischer Gesundheitssurvey des RKI (2. Welle) - Deskriptiver Ergebnisbericht. 2006.  
Ref Type: Internet Communication

## **7 Abkürzungen**

DBPCFC – Double Blind Placebo Controlled Food Challenge, Doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation

EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EP – EuroPrevall

HA-Nahrung – Hypoallergene Säuglingsnahrung

HI – Hautindex

Ig – Immunglobulin

IL –Interleukin

KI – Konfidenzintervall

MW - Mittelwert

OFC – Oral Food Challenge/ Orale Nahrungsmittelprovokation

PPV – Positiv prädiktiver Wert

SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis

SD - Standardabweichung

SPT – Skin Prick Test, Haut Prick Test

Th-Zelle – T-Helferzelle

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Caroline Jenckel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erdnuss- und Baumnussallergie bei Kindern des Berliner Zentrums der multinationalen EuroPrevall-Geburtskohortenstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

14.10.2014

Caroline Jenckel

## **Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle allen Personen danken, die dazu beigetragen haben, dass ich diese Arbeit erstellen konnte.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Thomas Keil für die Überlassung des Themas und für die konstruktiv-kritische Unterstützung besonders im Feinschliff.

Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr. Kirsten Beyer für die Überlassung des Themas und die Durchführung der Studie. Ihr und ihrem Team (besonders Dr. Leonard Rosenfeld, Sue Travis, Susanne Paschke-Goossens) danke ich für die Einführung in die Materie und die Unterstützung bei der Mitarbeit in der EuroPrevall Studie.

Dr. Linus Grabenhenrich danke ich für tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Auswertung und beim letzten Schreiben der Arbeit. Deine pragmatische Herangehensweise hat mir sehr geholfen.

Ebenfalls danke ich Doreen McBride, die mich erst zu dieser Arbeit gebracht hat.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich unterstützt haben nicht aufzugeben.