

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie
und Intensivmedizin,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse der EuroPrevall-Studie und der Hühnerei-Allergie-
Präventionsstudie: Präventionsverhalten,
Hühnerei-Allergiehäufigkeiten und frühzeitiger Hühnereiverzehr

Results from the EuroPrevall Study and the Hen's Egg Allergy
Prevention Study: preventive behavior, hen's egg allergy
incidences and early hen's egg consumption

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Özlem Aksünger

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iii
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
1.1 Umsetzung der Ernährungsempfehlungen (Publikation 1).....	5
1.2 Hühnereiallergie im Säuglingsalter (Publikation 2).....	5
1.3 Frühzeitiger Hühnereiverzehr (Publikation 3).....	5
2 Zielsetzung.....	7
3 Methodik	8
3.1 EuroPrevall (Publikationen 1 und 2).....	8
3.1.1 Publikation 1.....	8
3.1.2 Publikation 2.....	9
3.2 HEAP-Studie (Publikation 3)	10
4 Ergebnisse	13
4.1 Publikation 1: Leitlinienkonformität.....	13
4.2 Publikation 2: Inzidenz der Hühnereiallergie im Kleinkindalter	14
4.3 Publikation 3: frühzeitiger Hühnereiverzehr.....	14
5 Diskussion.....	16
5.1 Leitlinienkonformität (Publikation 1).....	16
5.2 Hühnereiallergie im Kleinkindalter (Publikation 2).....	17
5.3 Frühzeitiger Hühnereiverzehr (Publikation 3).....	18
5.4 Stärken und Schwächen	19
5.5 Schlussfolgerungen.....	20
Literaturverzeichnis	21
Eidesstattliche Versicherung	26

Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen.....	27
Auszug aus der Journal Summary List.....	29
Druckexemplar(e) der Publikation(en).....	31
Lebenslauf.....	60
Komplette Publikationsliste.....	61
Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

DBPCFC	Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge
FPIES	Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome
GINI	German Infant Nutritional Intervention
HA	hypoallergen
HEAP	Hen's Egg Allergy Prevention
KI	Konfidenzintervall
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
kU A	Kilounit Antikörper
IgE	Immunglobulin E
PRACTALL	Practical Allergy
RR	relatives Risiko
SCORAD	SCORing of atopic dermatitis
SuSe	Stillen und Säuglingsernährung
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Hintergrund

Allergische Erkrankungen stellen weltweit ein großes Problem dar. Jedoch fehlen Bevölkerungsstudien zu den Häufigkeiten der Hühnereiallergie im frühen Kindesalter, zu den konkreten Umsetzungen der bestehenden Präventionsempfehlungen und zu den weiteren Präventionsmöglichkeiten der Hühnereiallergie mittels Toleranzentstehung.

Zielsetzung

Aus diesem Grund wurde untersucht, wie die bestehenden Allergiepräventionsleitlinien befolgt wurden, welche Hühnereiallergieinzidenzen bei Kleinkindern vorliegen und ob durch die frühe Hühnereigabe in der Beikost der Entstehung einer Allergie vorgebeugt werden kann.

Methoden

In der EuroPrevall-Geburtskohortenstudie wurde bei 1.570 Neugeborenen der Allgemeinbevölkerung untersucht, inwiefern die Eltern den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Allergieprävention folgten. Hierfür wurden diese zu den entsprechenden Zeitpunkten befragt. Als Kind mit erhöhtem Allergierisiko (Risikokind) wurde ein Kind definiert, wenn für mindestens ein Elternteil oder Geschwister ersten Grades eine vom Arzt diagnostizierte allergische Erkrankung angegeben wurde (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis/Rhinoconjunktivitis oder Asthma). Diese wurden dann mit Kindern ohne erhöhtes Allergierisiko verglichen (Publikation 1). Bei Verdacht auf nahrungsmittelallergische Reaktionen wurden die Kinder in doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokationstests auf Hühnereiweiß untersucht (Publikation 2).

Im Rahmen der randomisierten, placebokontrollierten HEAP-Studie wurden die Säuglinge der Allgemeinbevölkerung im Alter vom vierten bis zum sechsten Lebensmonat auf eine vorbestehende Sensibilisierung mittels einer spezifischen Immunglobulin-E-Konzentration untersucht. Nicht sensibilisierte Säuglinge erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder das Verum (Hühnereiweißpulver) oder ein Placebo (Reispulver), welches der Beikost unter gleichzeitiger eifreier Ernährung untergerührt wurde. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit der Sensibilisierung gegen Hühnerei mit 12 Lebensmonaten. Die diagnostische Abklärung erfolgte mittels doppelblinder, placebokontrollierter Nahrungsmittelprovokation (Publikation 3).

Ergebnisse

Die Berliner EuroPrevall-Geburtskohortenstudie zeigte, dass 51 % der Kinder in den ersten vier Lebensmonaten voll- und 45 % teilgestillt wurden. Anders als in den Leitlinien empfohlen, erhielten nur 39 % der nicht vollgestillten Risikokinder in den ersten vier Lebensmonaten ausschließlich HA-Nahrung (hypoallergen). Auch nach dem fünften Lebensmonat wurde HA-Nahrung weiterverwendet oder neu eingeführt, ohne dass es hierfür eine Empfehlung gab. 16 % der Nichtrisikokinder erhielten HA-Nahrung, 5 % bekamen Beikost vor dem fünften und 52 % ab dem siebten Lebensmonat (Publikation 1).

Für die Häufigkeit von Hühnerallergien ergab sich eine adjustierte Inzidenz über zwei Jahre von 1,89 %. Nach einem Jahr tolerierten fünf der 12 Kinder wieder Hühnerei. Drei waren weiter allergisch und vier Familien lehnten eine Provokation ab (Publikation 2).

Von den 406 in der HEAP-Studie untersuchten Säuglingen waren 23 (5,7 %) vor Beginn der Randomisierung bereits gegen Hühnerei sensibilisiert. 17 Säuglinge erhielten anschließend eine doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, die bei 16 eine Hühnereiallergie bestätigte, darunter elf mit anaphylaktischen Reaktionen. 5,6 % der Kinder im Alter von 12 Lebensmonaten in der Verum-Gruppe waren mit Hühnerei sensibilisiert, gegenüber 2,6 % in der Placebogruppe (primärer Endpunkt; *OR*: 2,20; 95%-*KI* 0,68–7,14; *p* = 0,24). Bei 2,1 % wurde eine Hühnereiallergie gegenüber 0,6 % in der Placebogruppe bestätigt (*OR*: 3,30; 95%-*KI* 0,35–31,32; *p* = 0,35). Diese Unterschiede waren nicht signifikant (Publikation 3).

Schlussfolgerungen

Empfehlungen zur Allergieprävention durch Säuglingsernährung scheinen bisher nur ungenügend umgesetzt zu werden. Die Inzidenz der Hühnereiallergie in den ersten zwei Lebensjahren lag bei 2 %. Etwa die Hälfte wurde innerhalb eines Jahres klinisch tolerant. Die frühe Gabe von ‚rohen‘ Eiprodukten scheint zur Prävention der Hühnereiallergie ungeeignet.

Abstract

Background

Allergic diseases are a major problem worldwide. However, there is a lack of population studies on the incidence of hen egg allergy in early childhood, on the concrete implementation of existing prevention recommendations, and on the further prevention possibilities of hen egg allergy by means of tolerance development.

Objective

To investigate how existing allergy prevention guidelines have been followed, the incidence of chicken egg allergy in young children, and whether the development of allergy can be prevented by the early addition of chicken egg to the complementary diet.

Methods

In the EuroPrevall birth cohort study, 1,570 newborns of the general population were examined to what extent the parents followed the recommendations of the S3 guideline on allergy prevention. For this purpose, they were interviewed at the relevant times. A child with increased allergy risk (at-risk child) was defined if at least one parent or first-degree sibling had a physician-diagnosed allergic disease (atopic eczema, allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, or asthma). These were then compared with children at no increased risk of allergy (publication 1). If food allergic reactions were suspected, the children were tested for chicken egg white in double-blind, placebo-controlled near-food provocation tests (publication 2).

In the randomized, placebo-controlled HEAP study, infants in the general population from four to six months of age were screened for pre-existing sensitization by specific immunoglobulin E concentration. Non-sensitized infants were randomly assigned to receive either the verum (chicken egg white powder) or a placebo (rice powder), which was mixed into the complementary diet with an egg-free diet. The primary endpoint was the frequency of sensitization to chicken egg at 12 months of life. Diagnostic clarification was performed by double-blind, placebo-controlled food provocation (publication 3).

Results

The Berlin EuroPrevall birth cohort study showed that 51% of infants were fully breastfed and 45% were partially breastfed during the first four months of life. Contrary to the recommendation in the guidelines, only 39% of the non-fully breastfed at-risk infants were exclusively fed HA (hypoallergenic) formula during the first four months of life. HA foods continued to be used or were newly introduced after the fifth month of life without any recommendation. 16% of the non-risk infants received HA foods, 5% received complementary foods before the fifth month of life and 52% from the seventh month of life (publication 1).

For the incidence of chicken allergy, the adjusted incidence over two years was 1.89%. After one year, five of the 12 children again tolerated chicken egg. Three continued to be allergic and four families refused provocation (publication 2).

Of the 406 infants examined in the HEAP study, 23 (5.7%) were already sensitized to chicken egg before the start of randomization. Seventeen infants subsequently received double-blind placebo-controlled food challenge, which confirmed chicken egg allergy in 16, including 11 with anaphylactic reactions. 5.6% of infants 12 months of age in the verum group were sensitized to chicken egg, compared with 2.6% in the placebo group (primary endpoint; OR: 2.20; 95% CI 0.68-7.14; $p = 0.24$). Chicken egg allergy was confirmed in 2.1% versus 0.6% in the placebo group (OR: 3.30; 95% CI 0.35-31.32; $p = 0.35$). These differences were not significant (publication 3).

Conclusions

Recommendations for allergy prevention through infant feeding seem to be insufficiently implemented so far. The incidence of chicken egg allergy in the first two years of life was 2%. About half became clinically tolerant within one year.

Early administration of 'raw' egg products seems unsuitable for prevention of hen egg allergy.

1 Einleitung

1.1 Umsetzung der Ernährungsempfehlungen (Publikation 1)

Allergien stellen weltweit ein ernst zu nehmendes gesundheitliches Problem dar [1]. Wichtig sind deshalb besonders die Verbesserung effektiver Therapien und die Prävention. 2004 entstand unter diesem Aspekt eine S3-Leitlinie zur Allergieprävention. Überarbeitungen erfolgten in den Jahren 2009 und 2014 [2–4]. Säuglingsernährung scheint in diesem Zusammenhang eine große Rolle zu spielen [5]. Da wenig über die Art und den Umfang der Umsetzung der aktuellen Leitlinien durch die Eltern bekannt ist, wurde dies in Bezug auf die Stilldauer, die möglicherweise gewählte Muttermilchersatznahrung und den Ablauf der Beikosteinführung im Rahmen eines standardisierten Interviews untersucht [6].

1.2 Hühnereiallergie im Säuglingsalter (Publikation 2)

Die häufigsten Nahrungsmittelallergien im Säuglingsalter bestehen gegen Hühnerei und Kuhmilch [7]. Im medizinischen Alltag und auch in vielen Studien werden meist Fragebögen zur Diagnosestellung genutzt. Diese sind weniger valide. Hieraus ergeben sich stark unterschiedliche Häufigkeitsangaben von Hühnereiallergien in der Literatur [8, 9]. Immer noch nicht konsequent genug wird in epidemiologischen Studien der aktuelle diagnostische Goldstandard, die doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge [DBPCFC]) durchgeführt, um eine mögliche Nahrungsmittelallergie zu untersuchen [10]. Daher sind die tatsächliche Prävalenz und der Verlauf der Hühnereiallergie noch unklar [11].

1.3 Frühzeitiger Hühnereiverzehr (Publikation 3)

Besonders im Kleinkindalter stellt eine Nahrungsmittelallergie eine starke Belastung für das betroffene Kind und dessen Familie dar. Insbesondere für eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien, die Hühnereiallergie, gibt es keine kausale Therapie. Daher nehmen Präventionsmaßnahmen eine wichtige Rolle ein. Jedoch fehlt es an aussagekräftigen Studien, welche den frühen oder verspäteten Einführungsbeginn von potenziell allergenen Nahrungsmitteln empfehlen könnten. Erste Hinweise zeigen für Erdnüsse eine schüt-

zende Wirkung bei früher Einführung in den Speiseplan [12]. Daraufhin wurde eine Empfehlung zur frühzeitigen Einfuhr von Erdnüssen in den Speiseplan von Hochrisikokindern ausgesprochen [13].

Jedoch bleibt die Frage, ob diese vorbeugende Wirkung auch auf Hühnerei zutrifft. Im Rahmen der Hen's-Egg-Allergy-Prevention- (HEAP-)Studie, der ersten randomisierten, placebokontrollierten Interventionsstudie mit Hühnereiprotein bei Säuglingen aus der Allgemeinbevölkerung, sollte bestimmt werden, ob eine frühzeitige Einführung von Hühnerei zur Primärprävention der Sensibilisierung und Allergie von Hühnereiern in einer Allgemeinbevölkerung dienen kann.

2 Zielsetzung

Ziele der vorliegenden Arbeiten sind die Untersuchung des Verhaltens der Eltern, insbesondere der Eltern von Risikokindern, in Bezug auf die Umsetzung der Leitlinien zur Allergieprävention und die Erfassung der Prävalenz für Hühnereiallergie im Säuglingsalter bei Anwendung des diagnostischen Goldstandards (DBPCFC). Außerdem soll die Möglichkeit einer Prävention durch frühes Einführen von Hühnerei mit der Beikost untersucht werden.

3 Methodik

3.1 EuroPrevall (Publikationen 1 und 2)

3.1.1 Publikation 1

Studiendesign:

Die EuroPrevall-Geburtsstudie ist eine bevölkerungsbasierte, prospektive, multizentrische Studie, die zwischen 2005 und 2008 in neun europäischen Ländern 12.049 Neugeborene einschloss, 1.570 von ihnen in akademischen Lehrkrankenhäusern in Berlin. Bei der Geburt erfolgte eine Basisdatenerhebung und im Alter von 12, 24 und 30 Lebensmonaten fanden telefonische Interviews statt. Darüber hinaus wurden die Familien nach 3, 6 und 18 Lebensmonaten ihres Kindes daran erinnert, dass sie bei Auffälligkeiten nach Nahrungsmittelverzehr das Studienzentrum kontaktieren und bei Bedarf aufsuchen sollten. Für die vorliegenden Analysen wurden Daten des deutschen Studienkollektivs verwendet. Die Studie wurde von der Europäischen Kommission im 6. Rahmenprogramm finanziert (FOOD-CT-2005-514000) und durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin bewilligt (Antragsnummer EA 1/161/05). Die Methodik im Detail wurde bereits publiziert [14].

Datenerhebung:

Die Daten der EuroPrevall-Studie wurden anhand eines für die Studie entwickelten standardisierten Fragebogens erhoben. Neben weiteren Faktoren wurden soziodemografische Daten, das Vorhandensein von allergischen Erkrankungen der Eltern und Geschwister bei Studieneinschluss sowie das Geschlecht, das Gestationsalter und der Geburtsmodus des Säuglings erfasst und im Rahmen dieser Studie analysiert.

Im Alter von 12, 24 und 30 Lebensmonaten wurden die Eltern retrospektiv über die Ernährung des Säuglings in Bezug auf das Stillen, die ggf. gewählte Säuglingsmilchnahrung und den Zeitpunkt der Beikosteinführung befragt. Zusätzlich wurde nach Auftreten von auffälligen körperlichen Reaktionen der Kinder auf Nahrungsmittel gefragt [6, 11, 14].

Befolgung der Leitlinie:

Die geltende Leitlinie wurde befolgt, wenn mit der Beikost nicht vor dem fünften Lebensmonat begonnen wurde und wenn Risikokinder bei nicht möglichem ausschließlichen Stillen hypoallergene (HA-)Nahrung bekamen.

Als Kind mit erhöhtem Allergierisiko (Risikokind) wurde ein Kind definiert, wenn mindestens ein Elternteil oder Geschwister ersten Grades eine vom Arzt diagnostizierte allergische Erkrankung nannten (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis oder Asthma).

Um die Umsetzung der Leitlinien zu untersuchen, wurden das Stillverhalten, die Gabe von Muttermilchersatznahrung sowie die Beikosteinführung folgendermaßen klassifiziert: Voll gestillt in den ersten vier Lebensmonaten wurde als entweder ausschließlich oder prädominant gestillt (nach World-Health-Organization- (WHO-)Definition beinhaltet prädominantes Stillen auch Wasser und auf Wasser basierte Getränke) definiert [15]. Als teilgestillt wurden die Säuglinge definiert, die in den ersten vier Lebensmonaten wenigstens manchmal gestillt wurden und parallel Säuglingsnahrung, Beikost oder weitere Getränke außer Wasser und Tee erhielten. Wenn Kinder zu keinem Zeitpunkt Muttermilch bekamen, wurden sie als nie gestillte Kinder definiert.

Muttermilchersatznahrung wurde über die eingesetzte Basis (Kuhmilch, hydrolysiertes Kuhmilchprotein (HA-Nahrung oder Soja) klassifiziert. Außerdem wurden der Einführungszeitpunkt und die Dauer der Gabe erfasst.

Lebensmittel, welche die Eltern dem Kind neben der Muttermilch oder der Säuglingsnahrung in flüssiger, pürierter oder fester Form gaben, wurden als Beikost definiert. Ausgewertet wurde hier der Einführungszeitpunkt [6].

3.1.2 Publikation 2

Kinder, deren Eltern von Symptomen, die mit einer möglichen allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel in Zusammenhang stehen könnten, berichteten, wurden zusammen mit ihren Eltern in das Studienzentrum eingeladen. Hier wurden die Krankheitsgeschichten der Kinder detailliert erhoben und eine körperliche Untersuchung wurde vorgenommen. Bei Vorliegen einer atopischen Dermatitis (SCORAD-Fragebogen, SCORing of atopic dermatitis [16]) und Nachweis von allergen-spezifischem Immunglobulin E (IgE) wurde von geschulten Ärzten entschieden, ob ein doppelblinder, placebokontrollierter Nahrungsmittelprovokationstest (DBPCFC) durchgeführt wird, um den Verdacht einer Hühnereiallergie zu untersuchen.

Auftretende Symptome wurden bis 48 Stunden nach der Provokation dokumentiert; anschließend erfolgte die Bewertung anhand von objektiven oder wiederholt subjektiven Symptomen. Um eine mögliche Toleranzentwicklung im Verlauf zu untersuchen, wurden erneut DBPCFC nach 12 Lebensmonaten durchgeführt [11, 14].

Statistische Methoden:

Publikation 1

Metrische Variablen wurden initial anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests, des Histogramms und des QQ-Plots auf Normalverteilung geprüft und im Rahmen der deskriptiven Statistik als Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Anschließend wurde ein ungepaarter t-Test verwendet, um metrische Variablen auf Gruppenunterschiede (Kind mit/ohne erhöhtes Allergierisiko) zu testen. Nominale Variablen wurden als absolute (N) und relative Häufigkeiten (%) deskriptiv dargestellt, Gruppenvergleiche wurden mithilfe von Kreuztabellen und dem Chi²-Test durchgeführt.

Eine Korrektur für multiple Vergleiche fand nicht statt. Die statistische Analyse der Daten wurde mit IBM® SPSS® Statistics Version 24.0 durchgeführt [6].

Publikation 2

Primär wurde die rohe Inzidenz berechnet sowie die auf Personenmonaten basierende Zwei-Jahres-Inzidenzrate für Hühnereiallergie ermittelt. Des Weiteren wurde eine für fehlende Angaben korrigierte Inzidenz berechnet, die auf der Annahme beruhte, dass hühnereiallergische Kinder in beiden Studiengruppen (Gruppe der provozierten Kinder und Gruppe der Kinder, deren Eltern eine Provokation ablehnten) gleichmäßig verteilt waren. Zu jeder Inzidenz wurde ein 95%-Konfidenzintervall (berechnet nach Clopper-Pearson) angegeben.

Die Analysen für Publikation 2 wurden mit der Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics Version 19.0 durchgeführt [11].

3.2 HEAP-Studie (Publikation 3)

Studiendesign:

Die HEAP-Studie [17] entspricht dem Design einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit einem 1:1-Zuordnungsverhältnis und wurde an der Abteilung für Kinderallergologie und Immunologie, Charité Berlin, durchgeführt. Sie basiert auf einer Stichprobe von 524 Neugeborenen, die zwischen 2008 und 2014 in acht Berliner Entbindungsstationen rekrutiert wurden.

Teilnehmer und Studienablauf:

Nach der initialen Rekrutierung und Studienaufnahmen wurden die Eltern, sobald sie vorhatten, Beikost einzuführen, mit ihren Kindern zum Screening-Besuch in das Studienzentrum eingeladen. 406 Eltern folgten dieser Einladung. Während dieses Besuchs im Kindesalter von vier bis sechs Lebensmonaten füllten die Eltern einen Fragebogen auf Basis von EuroPrevall (s. o.) aus, der unter anderem den Geburtsmodus und ein von einem Arzt diagnostiziertes Ekzem abfragte. Anschließend erfolgten beim Kind eine körperliche Untersuchung und eine Blutabnahme, um dieses auf Hühnereiweiß (f1-)spezifisches Serum-IgE zu screenen.

Kinder mit hühnereispezifischen IgE-Spiegeln von 0,35 Kilounit Antikörper (kU A)/L oder höher wurden zu einer doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) eingeladen. Nach den Practical-Allergy- (PRACTALL-)Kriterien wurden die Ergebnisse der Nahrungsmittelprovokation als positiv bewertet, wenn objektive klinische Reaktionen wie Urtikaria, Angioödem, Erbrechen, Giemen, Stridor oder Blutdruckabfall festgestellt wurden [13, 18]. Im Falle einer klinischen Verträglichkeit erhielt der Patient an einem weiteren Tag erneut eine kumulative Dosis pasteurisiertes Hühnerei [19].

Intervention

Alle Kinder in der Studie mit hühnereispezifischen IgE-Spiegeln von weniger als 0,35 kU A/L wurden zufällig in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt. Das Verumpulver enthielt 2,5 g pasteurisiertes Eiweiß, das in seiner Allergenität dem des rohen Hühnereis entspricht [20, 21], während das Placebopulver Reis enthielt. Das Studienpulver wurde dreimal wöchentlich bis zum Alter von 12 Lebensmonaten oral verabreicht, indem das zugewiesene Studienpulver mit fester Babynahrung gemischt wurde. Die Eltern beider Gruppen wurden angewiesen, für ihr Kind eine eifreie Ernährung zu befolgen, einschließlich der Vermeidung von eihaltigen Produkten.

Primäre und sekundäre Ergebnisbewertung

Im Alter von 12 Lebensmonaten wurden alle Familien erneut in das Studienzentrum eingeladen, um eine endgültige klinische Beurteilung vorzunehmen, einschließlich körperlicher Untersuchung, Blutentnahme zur Messung allergenspezifischer IgE-Spiegel und einer erneuten Befragung. Orale Nahrungsmittelprovokationen wurden bei allen Kindern durchgeführt, die neu gegen Hühnerei sensibilisiert waren.

Der primäre Endpunkt wurde als Hühnereisensibilisierung (spezifisches IgE \geq 0,35 kU A/L im Serum) im Alter von 12 Lebensmonaten definiert. Der sekundäre Endpunkt wurde als Hühnereiallergie definiert, die durch klinische Reaktionen auf pasteurisiertes Hühnerei bei oralen Nahrungsmittelprovokationstests bestätigt wurde [17].

Statistische Analyse

Die Anteile von Säuglingen mit Hühnereisensibilisierung (primärer Endpunkt) und Diagnose einer Hühnereiallergie (sekundärer Endpunkt) im Alter von 12 Lebensmonaten wurden zwischen den beiden Interventionsgruppen unter Verwendung von Fishers exaktem Test verglichen. Risikokennzahlen wurden mit 95%-KI berechnet. Unabhängige t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, Pearsons χ^2 -Tests und Fishers exakte Tests wurden verwendet, um Unterschiede zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Säuglingen beim Screening-Besuch sowie Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen bei der Randomisierung zu testen.

Die statistische Signifikanz wurde auf der Ebene von $p = 0,05$ bewertet. Für alle Analysen wurde die Statistiksoftware SPSS (Release 22.0; IBM, Armonk, NY) verwendet [17].

4 Ergebnisse

4.1 Publikation 1: Leitlinienkonformität

Stillverhalten und Muttermilchersatz:

Mehr als die Hälfte (51 % (717/1407)) der untersuchten Säuglinge wurde in den ersten vier Lebensmonaten voll gestillt, teilgestillt wurden 44,8 % (631/1407) der Säuglinge und nur 4,2 % (59/1407) wurden nie gestillt: Hier konnten wir keinen Unterschied zwischen Risiko- und Nichtrisikokindern beobachten. In den ersten vier Lebensmonaten erhielten 39,2 % (135/344) der Risikokinder, die nicht oder nicht ausschließlich gestillt wurden, HA-Nahrung. Bei den Nichtrisikokindern erhielt nur jedes sechste Kind (16,4 % (37/225)) ausschließlich HA-Nahrung ($p < .001$).

Weitere 12,3 % aller Kinder (70/569) erhielten in den ersten vier Lebensmonaten unterschiedliche Säuglingsmilchprodukte in verschiedenen Kombinationen, also nicht ausschließlich HA-Nahrung oder kuhmilchbasierte Nahrung.

Bei Nichtrisikokindern blieb die Gabe von HA-Nahrung bei ca. 5 % über das ganze erste Lebensjahr stabil. Bei den Risikokindern erhöhte sich die Anzahl der Kinder, die HA-Nahrung erhielten, ab dem vierten Lebensmonate deutlich: von 15 % im vierten Lebensmonat auf 22 % im siebten Lebensmonat.

Erst nach dem dritten Lebensmonat unterschied sich die Gabe von kuhmilchbasierter Säuglingsnahrung zwischen der Gruppe der Nichtrisiko- und der Gruppe der Risikokinder. Ab dem fünften Lebensmonat stieg die Gabe kontinuierlich mit einem niedrigeren Anteil in der Risikogruppe.

Insgesamt erhielten 0,6 % (9/1430) der Kinder, die mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden, Säuglingsnahrung auf Sojabasis in den ersten 12 Lebensmonaten, darunter fünf Risikokinder [6].

Beikosteinführung:

Insgesamt erhielten 4,6 % (67/1449) der Säuglinge bereits vor dem fünften Lebensmonat Beikost, 43,8 % (635/1449) begannen zwischen dem fünften und dem sechsten Lebensmonat und 51,6 % (747/1449) ab dem siebten Lebensmonat. 15,2 % (220/1449) führten die Beikost erst ab dem achten Lebensmonat ein. Die Beikosteinführung ab dem siebten Lebensmonat erfolgte häufiger bei Risikokindern (55,0 %; 466/848) im Gegensatz zu Kindern mit keinem erhöhten Allergierisiko (46,8 %; 281/601) ($p = .002$) [6].

4.2 Publikation 2: Inzidenz der Hühnereiallergie im Kleinkindalter

Insgesamt erfolgte die Untersuchung bei 209 symptomatischen Kindern unter den 1.570 rekrutierten Kindern; bei 1.321 Kindern (84,1 %) waren Nachbeobachtungen bis zum 24. Lebensmonat möglich. 33 Kinder erfüllten die Voraussetzungen für die DBPCFC mit Hühnerei, die bei 12 Kindern (acht Jungen und vier Mädchen) eine Hühnereiallergie bestätigte. Dies entsprach einer rohen Inzidenz von 0,76 % [95%-KI, 0,40–1,33]. Nach Berücksichtigung möglicher weiterer Fälle unter denjenigen, welche die Studie innerhalb der 24 Monate abbrachen, und denjenigen, welche die Provokationstests ablehnten, errechnete sich eine adjustierte Inzidenz von 1,89 % [95%-KI, 1,28–2,69] für die ersten beiden Lebensjahre [11].

Bei allen 12 Kindern mit bestätigter Hühnereiallergie bestand eine Hühnereisensibilisierung (spezifische IgE-Werte $\geq 0,35$ kU/l), bei zehn davon schon vor dem ersten Lebensjahr. Nach etwa einem Jahr erfolgten erneute DBPCFC, hierbei tolerierten fünf der 12 vorher allergischen Kinder Hühnerei, drei blieben allergisch. Vier Familien lehnten die Durchführung einer erneuten Provokation ab [11].

Risikofaktoren der Hühnereiallergie:

Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hühnereiallergie im Kleinkindalter bei männlichem Geschlecht und einem positiven Allergiestatus der Eltern (Asthma, allergische Rhinitis oder atopische Dermatitis). Auch die Einnahme von Antibiotika in der Schwangerschaft könnte ein Risikofaktor sein [11].

4.3 Publikation 3: frühzeitiger Hühnereiverzehr

Im Alter von vier bis sechs Monaten zeigten 5,7 % [23/406; 95%-KI, 5,3–7,9 %] der untersuchten Säuglinge bereits erhöhte hühnereispezifische IgE-Spiegel ($\geq 0,35$ kU A/L). Zwei Risikofaktoren hierfür sind die frühkindliche atopische Dermatitis [95%-KI, 6,3–31,3] und der Kaiserschnitt [95%-KI, 1,1–5,3].

17 der 23 mit Hühnereiern sensibilisierten Kinder erhielten eine DBPCFC, in Laufe derer 16 als klinisch allergisch eingestuft wurden und nur ein Kind als tolerant befunden wurde, was zu einer Prävalenz der bestätigten Hühnereiallergie von 3,9 % führte [95%-KI, 3,6–5,8 %]. Zwei Drittel (10/16) der Kinder mit Hühnereiallergie hatten eine anaphylaktische Reaktion mit zwei Organsystemen mit Sofortreaktionen während der Provokation, ein Viertel (4/16) hatte Reaktionen mit Beteiligung des Atmungs- und/oder Herz-

Kreislauf-Systems. Diese Kinder wurden nicht randomisiert und erhielten kein Studienpulver.

383 Familien ohne eine Sensibilisierung im Alter von vier bis sechs Lebensmonaten erhielten nach dem Studienprotokoll je nach Randomisierung das Studienpulver mit bzw. ohne Hühnerei. Nach dem 12. Lebensmonat konnten von diesen Familien noch 298 befragt werden. 14 Familien berichteten, dass ihre Kinder auf das Studienpulver reagiert hatten, davon ein Kind in der Placebogruppe. Bei vier Kindern aus der Verumgruppe wurde bei einer Sensibilisierung oder einer nicht eindeutigen Reaktion auf das Studienpulver unter ärztlicher Beobachtung eine DBPCFC durchgeführt. Bei drei dieser Kinder bestätigte sich eine Allergie, wobei eines ohne Sensibilisierung mit der Diagnose eines Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) vereinbar war. Im Alter von 12 Lebensmonaten waren 5,6 % (8/142) der Kinder in der Verumgruppe und 2,6 % (4/156) in der Placebogruppe auf Hühnerei sensibilisiert. Das Risiko für die Sensibilisierung auf Hühnereier in der Verumgruppe war doppelt so hoch im Vergleich zu Säuglingen in der Placebogruppe, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,24$; relatives Risiko [RR] 2,20; [95%-KI, 0,68–7,14]). Bei 2,1 % wurde eine Hühnereiallergie gegenüber 0,6 % in der Placebogruppe bestätigt (RR 3,30; [95%-KI 0,35–31,32]; $p = 0,35$) [17].

5 Diskussion

5.1 Leitlinienkonformität (Publikation 1)

Stillen:

Im Rahmen der Datenauswertung zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Säuglinge in den ersten vier Lebensmonaten vollgestillt wurden. Laut einer bayerischen Studie aus dem Jahr 2007 lag diese Zahl damals noch bei 51,6 % [22]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Stillen-und-Säuglingsernährungs- (SuSe-)Studie von 1997/1998. Hier wurden 44 % der Kinder nach vier Lebensmonaten ausschließlich gestillt [23]. Der Anteil der ausschließlich gestillten Kinder stieg bis zum Jahr 2020 auf 56 % [24]. In der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) zeigten sich für 45 % aller Kinder anhaltend hohe Stillquoten zwischen 2001 und 2008 [25]. Zur Förderung des Stillens veröffentlichten die WHO und UNICEF 1989 die „10 Schritte zum erfolgreichen Stillen“ [26]. Daraufhin folgte die schrittweise Verbesserung der Stillförderung in vielen Geburtskliniken [27]. Auch in Deutschland ist dies zu beobachten [24, 28].

HA-Nahrung:

Daten aus Frankreich aus den Jahren 2014 und 2019 zeigen eine signifikant häufigere Gabe von HA-Nahrung in den ersten vier bzw. 12 Lebensmonaten bei familiärer Allergiebelastung [29]. Der tatsächliche Nutzen der HA-Nahrung wird weiter kritisch hinterfragt, da Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Eine Reduktion des Allergierisikos wurde weder in einer Meta-Analyse noch in einer französischen Geburtskohortenstudie gezeigt [30, 31]. Auch nach 15 Jahren zeigt das aktuelle Follow-up der randomisiert kontrollierten German-Infant-Nutritional-Intervention- (GINI-)Studie einen anhaltenden Effekt für die Prävention einer atopischen Dermatitis [32].

In der vorliegenden Arbeit bekam ungefähr ein Drittel der Kinder, die laut S-3-Leitlinie HA-Nahrung in den ersten vier Lebensmonaten erhalten sollten, diese auch. Auch nach dem vierten Lebensmonat wurde HA-Nahrung ohne entsprechende Empfehlung gegeben. Jedes sechste Kind ohne erhöhtes Allergierisiko erhielt in den ersten vier Lebensmonaten HA-Nahrung.

Beikost:

Zum Zeitpunkt der Befragung der Familien wurde laut der deutschen Leitlinie zur Allergieprävention von einer Einführung der Beikost vor dem vollendeten vierten Lebensmonat abgeraten [4]. Nur circa 4 % der Familien begannen die Beikosteinführung vor dem vollendeten vierten Lebensmonat. In den USA gaben 2009 mehr als 16 % und 2016 31 % der Eltern ihren Kindern Beikost vor dem vollendeten vierten Lebensmonat [33, 34].

In unserer Untersuchung wurde bei etwas mehr als der Hälfte der Befragten die Beikost nach dem vollendeten sechsten Lebensmonat eingeführt, wie dies von der WHO empfohlen wird [35]. In den USA war dies 2009 bei 12 % der Säuglinge und 2016 bei 17 % der Fall [33, 34]. 1995 wurde in Deutschland noch bei mehr als 16 % der Kinder die Beikost in den ersten drei Lebensmonaten eingeführt und mit sechs Lebensmonaten bekamen bereits 97 % Beikost [36]. Damit scheint in Deutschland der Trend in die Richtung einer späteren Beikosteinführung zu gehen.

Von einer zu frühen Beikosteinführung wird aus unterschiedlichen Gründen abgeraten. Eine ausreichende physiologische Reifung der Nieren- und Magen-Darm-Funktion, die für die Verstoffwechslung der Beikostbestandteile notwendig ist, besteht erst ab dem vierten Lebensmonat [37]. Eine zu frühe Einführung vor dem vollendeten vierten Lebensmonat könnte das Risiko für einige Erkrankungen im Erwachsenenalter, wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und atopische Erkrankungen, erhöhen [38]. Allerdings erhielt fast jedes sechste Kind Beikost erst ab dem achten Lebensmonat. Aus ernährungsphysiologischer Sicht sollte die Beikost spätestens zum Anfang des siebten Lebensmonats eingeführt werden [39], da der Säugling in dieser Lebensphase besonders auf die zusätzliche Zufuhr von bestimmten Nährstoffen, zum Beispiel Eisen, angewiesen ist [40]. Insgesamt fällt auf, dass die Präventionsleitlinie nur unzureichend umgesetzt wird.

5.2 Hühnereiallergie im Kleinkindalter (Publikation 2)

In unserer Untersuchung lag die korrigierte Inzidenz in den ersten beiden Lebensjahren bei knapp 2 %. Diese wurde durch DBPCFC diagnostiziert und für fehlende Angaben korrigiert. Kinder mit einer durch eine DBPCFC diagnostizierten Hühnereiallergie zeigten ebenso eine Sensibilisierung gegenüber Hühnereiprotein. Bei fast der Hälfte dieser Kinder konnte nach einem weiteren Jahr bei einer erneuten DBPCFC eine Toleranzentwicklung nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse mit geringen Häufigkeiten wurden in

zwei früheren, methodisch jedoch weniger schlüssigen Untersuchungen aus Nordeuropa gezeigt [41, 42].

Der Nachweis einer relativ kurzfristigen Toleranzentwicklung bei circa der Hälfte der Kinder mit Hühnereiallergie konnte hier erstmals in einer Bevölkerungsstudie unter dem Einsatz der konsequenten DBPCFC gezeigt werden [43]. Da mit einer Hühnereiallergie Ernährungseinschränkungen und große elterliche Sorgen einhergehen, ist es umso wichtiger, eine gesicherte Diagnostik und eine zeitnahe Überprüfung durchzuführen, um eine mögliche Toleranzentwicklung festzustellen [11].

5.3 Frühzeitiger Hühnereiverzehr (Publikation 3)

Überraschenderweise zeigte sich im Alter von vier bis sechs Lebensmonaten eine recht hohe Prävalenz der Hühnereisensibilisierung von 5,7 %. Die adjustierte Prävalenz klinisch relevanter Hühnereiallergien lag hier bei 5,3 %. Diese Zahl ist deutlich höher als die beobachtete Prävalenzrate von 2,0 % in der EuroPrevall-Geburtskohorte bei älteren deutschen Kindern im mittleren Alter von 14 Lebensmonaten [7]. Eine Erklärung könnte eine frühe Toleranzentwicklung sein, sodass bei einer relativ frühen Testung noch eine Allergie vorliegt, diese aber bei eventuell späterer Einfuhr von Hühnerei nicht bemerkt wird.

Obwohl ein hoch signifikanter Unterschied in der Prävalenz atopischer Dermatitis zwischen hühnereiersensibilisierten und allergischen Säuglingen ohne Sensibilisierung vorlag, konnte dies – anders als in der Literatur beschrieben [44] – nicht als zuverlässiger Risikofaktor für eine Nahrungsmittelallergie gewertet werden. Immerhin ein Drittel der sensibilisierten Säuglinge wies keine atopische Dermatitis beim Screening-Besuch auf. Unter den nicht sensibilisierten Säuglingen im Alter von vier bis sechs Lebensmonaten gab es nur vier bestätigte Fälle einer Hühnereiallergie im Alter von 12 Lebensmonaten, drei davon in der Verumgruppe und einen Fall in der Placebogruppe. Da zwei Säuglinge in der Verumgruppe bei der ersten Exposition und einer bei der fünften Exposition reagierten, kann davon ausgegangen werden, dass die Exposition gegenüber dem Studienpulver Symptome einer bereits bestehenden Hühnereiallergie hervorrief, anstatt die Krankheit tatsächlich zu verursachen. Die Mehrheit der Säuglinge mit Hühnereiallergie war bereits vor der Einführung der Beikost sensibilisiert und allergisch gegen Hühnerei. Daher ist eine Präventionsstrategie ab diesem Alter zu spät. Im Gegensatz dazu hätte

die Fütterung von Hühnereiern an diese Kinder zur Primärprävention zu einer großen Anzahl allergischer Reaktionen geführt.

Im Rahmen der 2022 neu veröffentlichten S-3-Leitlinie Allergieprävention [45, 46] werden die Einführung und die regelmäßige Gabe von durcherhitztem Hühnerei zur Allergieprävention mit der Beikost empfohlen. Die wegweisenden Studien hierzu benutzten verbackenes Hühnerei [47, 48].

5.4 Stärken und Schwächen

Besonders hervorzuheben ist, dass für die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie mit über 12.000 teilnehmenden Familien aus neun europäischen Ländern und in ihrem standardisierten diagnostischen Ablauf inklusive DBPCFC weltweit keine vergleichbare Studie in dieser Form existiert. Dennoch ist eine Schwäche der Längsschnittstudien, dass im Verlauf der Zeit die Anzahl der Studienteilnehmer geringer wird. In der EuroPrevall-Studie waren aber noch für über 90 % der Studienteilnehmer 12-Monats-Daten verfügbar, wodurch unsere Ergebnisse eine gute Aussagekraft in Bezug auf die gesamte Studienpopulation besitzen. Die Befragungen fanden zwischen 2005 und 2007 statt und sind dementsprechend in diesem Zusammenhang zu betrachten. Zusätzlich kann es durch retrospektive Angaben der Eltern nach 12 Lebensmonaten bezogen auf den Zeitpunkt der Einfuhr der jeweiligen Nahrungsmittel zu Abweichungen durch Erinnerungslücken kommen.

Nur bei eindeutig symptomatischen Kindern erfolgte die weitere Untersuchung mittels Nahrungsmittelprovokationstestung, wodurch Kinder mit schwachen oder unspezifischen Symptomen trotz möglicher Sensibilisierung nicht erfasst wurden. Möglich ist auch, dass einige Kinder bei eventueller schneller Toleranzentwicklung gegenüber Hühnerei zum Zeitpunkt der Testung bereits wieder unauffällig reagierten. Die adjustierte Inzidenzschätzung sollte mögliche nicht dokumentierte Fälle einbeziehen. Sie basiert zusätzlich auf der Annahme, dass hühnereiallergische Kinder in der Gruppe der provozierten Kinder und in der Gruppe derer, die eine aufwendige Provokation ablehnten, gleichverteilt sind [10].

Die HEAP-Studie ist die erste randomisierte, kontrollierte Studie, in der untersucht wurde, ob eine frühe und regelmäßige Gabe von Hühnereiern ab vier bis sechs Lebensmonaten im Vergleich zur vollständigen Vermeidung von Hühnereiern das Risiko einer nachfolgenden Sensibilisierung und Allergie für Hühnereier im Alter von 12 Lebensmonaten verringern kann. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da bei zwei Säuglingen bereits bei

der ersten Gabe des Studienpulvers in der Verumgruppe allergische Reaktionen auftraten, trotz eines Screenings auf bereits vorhandenes hühnereispezifisches IgE, und weil beim Screening-Besuch die Rate der Hühnereisensibilisierungen und -allergien unerwartet hoch war. Die vorzeitige Beendigung stellt eine Einschränkung dar, vermeidet jedoch die Rekrutierung weiterer Säuglinge, die einer ineffektiven, vorbeugenden Hühnereigabe unterzogen werden [49].

5.5 Schlussfolgerungen

Die EuroPrevall-Studie zeigt eine unzureichende Befolgung der Präventionsleitlinien. Nur ungefähr jedes dritte nicht ausschließlich gestillte Risikokind erhielt die empfohlene HA-Nahrung. Eine verstärkte Aufklärung der Eltern scheint von großer Bedeutung zu sein. In den ersten beiden Lebensjahren lag die Inzidenz für eine gesicherte Hühnereiallergie bei 2 %. Nach einem weiteren Jahr vertrug etwa die Hälfte der allergischen Kinder Hühnerei. Daher ist es ratsam, dass Kinder mit einer Hühnereiallergie regelmäßig reevaluiert und ggf. provoziert werden.

Zusammenfassend lässt sich aus der HEAP-Studie schlussfolgern, dass die Gabe von nicht erhitztem Hühnerei zur Prävention nicht empfohlen werden kann. In der aktuellen Leitlinie wird die Einführung von verbackenem Hühnerei empfohlen.

Literaturverzeichnis

- [1] M. I. Asher and S. K. Weiland, "The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)," *Clin Exp Allergy*, 1998, Suppl 5:52-66, doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x.
- [2] Aktionsbündnis Allergieprävention, "Leitlinie Allergieprävention," *Allergo J.*, vol. 13, no. 3, 252–260, 2004.
- [3] C. Muche-Borowski, M. Kopp, I. Reese, H. Sitter, T. Werfel, T. Schäfer, K. Beyer, F. Friedrichs, E. Hamelmann, M. O. Hellermann, J. Huss-Marp, A. Kleinheinz, S. Lau, E. Rietschel, C. Rudack, S. Schmidt, S. Schnadt and S. Schnitzer, "S3-Leitlinie Allergieprävention — Update 2009," *Allergo J.*, vol. 18, no. 5, 332–341, 2009, doi: 10.1007/BF03362104.
- [4] T. Schäfer, C. Bauer, K. Beyer, A. Bufe, F. Friedrichs, U. Gieler, G. Gronke, E. Hamelmann, M. Hellermann, A. Kleinheinz, L. Klimek, S. Koletzko, M. Kopp, S. Lau, H. Müsken, I. Reese, S. Schmidt, S. Schnadt, H. Sitter, K. Strömer, J. Vagts, C. Vogelberg, U. Wahn, T. Werfel, M. Worm and C. Muche-Borowski, "S3-Leitlinie Allergieprävention — Update 2014," *Allergo J.*, vol. 23, no. 6, 32–47, 2014, doi: 10.1007/s15007-014-0635-4.
- [5] K. E. C. Grimshaw, K. Allen, C. A. Edwards, K. Beyer, A. Boulay, L. B. van der Aa, A. Sprickelman, S. Belohlaykoya, M. Clausen, R. Dubakiene, E. Duggan, M. Reche, L. V. Marino, P. Nørhede, L. Ogorodoya, A. A. Schoemaker, A. Stanczyk-Przyluska, Z. Szepefalusi, E. Vassilopoulou, S. H. E. Veehof, B. J. Vlieg-Boerstra, M. Wist and A. E. J. Dubois, "Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper," *Allergy*, vol. 64, no. 10, 1407–1416, Sep. 2009, doi: 10.1111/J.1398-9995.2009.02172.X.
- [6] Ö. Aksünger, J. Bellach, V. Trendelenburg, L. Rosenfeld, T. Keil and K. Beyer, Die Allergiepräventionsleitlinie – Umsetzung der Ernährungsempfehlungen Ergebnisse der deutschen EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 45, no 3, 195–203, 2022.
- [7] P. Xepapadaki, A. Fiocchi, L. Grabenhenrich, G. Roberts, K. E. C. Grimshaw, A. Fiandor, J. I. Larco, S. Sigurdardottir, M. Clausen, N. G. Papadopoulous, L. Dahdah, A. Mackie, A. B. Sprickelman, A. A. Schoemaker, R. Dubakiene, I. Butiene, M. L. Kowalski, K. Zeman, S. Gravriili, T. Keil and K. Beyer, "Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study," *Allergy*, vol. 71, no. 3, 350–357, Mar. 2016, doi: 10.1111/ALL.12801.
- [8] R. J. Rona, T. Keil, C. Summers, D. Gislason, L. Zuidmeer, E. Sodergren, S. T. Sigurdardottir, T. Lindner, K. Goldhahn, J. Dahlstrom, D. McBride and C. Madsen, "The prevalence of food allergy: a meta-analysis," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 120, no. 3, 638–646, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.JACI.2007.05.026.
- [9] S. H. Sicherer and H. A. Sampson, "9. Food allergy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 117, no. 2 Suppl Mini-Primer, 470–475, 2006, doi: 10.1016/J.JACI.2005.05.048.
- [10] J. A. Boyce, A. Assa'ad, A. W. Burks, S. M. Jones, H. A. Sampson, R.A. Wood, M. Plaut, S. F. Cooper, M. J. Fenton, S. H. Arshad, S. L. Bahna, L. A. Beck, C. Byrd-Bredbenner, C. A. Camargo, L. Eichenfield, G.T. Furuta, J. M. Hanifin, C. Jones, M. Kraft, B. D. Levy, P. Liebermann, P. Luccioli, K. M. McCall, L. C. Schneider, R. A. Simon, S. J. Teach, B. P. Yawn and J. M. Schwaninger, "Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, no. 6 Suppl, S1-58,

- Dec. 2010, doi: 10.1016/J.JACI.2010.10.007.
- [11] N. Eckers, L. Grabenhenrich, D. McBride, H. Gough, A. Reich, L. Rosenfeld, B. Niggemann, S. Siegert, Ö. Aksünger, M. Wjst, M. Kulig, K. Beyer and T. Keil, "Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevallGeburtskohortenstudie.," *Allergologie*, vol. 38, 507–15, 2015.
- [12] G. Du Toit, G. Roberts, P. H. Sayre, H. T. Bahnson, S. Radulovic, A. F. Santos, H. A. Brough, D. Phippard, M. Basting, M. Feenay, V. Turcanu, M. L. Sever, M. G. Lorenzo, M. Plaut and G. Lack, "Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 9, 803–813, Feb. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1414850.
- [13] D. M. Fleischer, S. Sicherer, M. Greenhawt, D. Campbell, E. Chan, A. Muraro, S. Halken, Y. Katz, M. Ebisawa, L. Eichenfield and H. Sampson, "Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants," *Allergy*, vol. 70, no. 10, 1193–1195, Oct. 2015, doi: 10.1111/ALL.12687.
- [14] T. Keil, D. McBride, K. Grimshaw, B. Niggemann, P. Xepapadaki, K. Zannikos, S. T. Sigurdardottir, M. Clausen, M. Reche, C. Pascual, A. P. Stanczyk, M. L. Kowalski, R. Dubakiene, G. Drasutiene, G. Roberts, A. A. Schoemaker, A. B. Sprickelman, A. Fiocchi, A. Martelli, S. Dufour, J. Hourihane, M. Kulig, M. Wjst, M. Yazdanbakhsh, Z. Szépfalusi, R. Van Ree, S. N. Willich, U. Wahn, E. N. C. Mills, and K. Beyer, "The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods," *Allergy*, vol. 65, no. 4, 482–490, Apr. 2010, doi: 10.1111/J.1398-9995.2009.02171.X.
- [15] World Health Organization., *Indicators for assessing infant and young child feeding practices: Part 1 Definitions*. Washington DC, USA, 2008.
- [16] J. F. Stalder, A. Taïeb, D. J. Atherton, P. Bieber, E. Bonifazi, A. Broberg, A. Calza, , R. Coleman, Y. De Prost, J. F. Stalder, C. Gelmetti, A. Cuannetti, J. Harper, B. Künz, J. M. Lachapelle, T. Langeland, R. Lever, A. P. Oranje, C. Oueille-Roussel, , J. Revuz, J. Ring, J. C. Roujeau, J. H. Saurat, M. Song, D. Tennstedt, D. Van Neste, D. Vieluf and M. Poncet, "Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis," *Dermatology*, vol. 186, no. 1, 23–31, 1993, doi: 10.1159/000247298.
- [17] J. Bellach, V. Schwarz, B. Ahrens, V. Trendelenburg, Ö. Aksünger, B. Kalb, B. Niggemann, T. Keil and K. Beyer, "Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 139, no. 5, 1591–1599.e2, 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.045.
- [18] H. A. Sampson, R. G. van Wijk, C. Bindslev-Jensen, S. Sicherer, S. S. Teuber, A. W. Burks, A. E. J. Dubois, K. Beyer, P. A. Eigenmann, J. M. Spergel, T. Werfel and V. M. Chinchilli, "Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 130, no. 6, 1260–1274, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.JACI.2012.10.017.
- [19] B. Niggemann, L. Lange, A. Finger, M. Ziegert, V. Müller and K. Beyer, "Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 130, no. 1, 261–263, 2012, doi: 10.1016/J.JACI.2012.03.021.
- [20] C. Escudero, S. Sánchez-García, P. Rodríguez del Rio, C. Pastor-Vargas, C. García-Fernández, I. Pérez-Rangel, A. Ramírez-Jiménez and M. D. Ibáñez, "Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment for egg allergy," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 24, no. 3,

- 263–269, May 2013, doi: 10.1111/PAI.12052.
- [21] M. Netting, A. Donato, M. Makrides, M. Gold, P. Quinn and I. Penttila, “Allergenicity of pasteurized whole raw Hen’s egg compared with fresh whole raw Hen’s egg,” *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 26, no. 3, 234–238, May 2015, doi: 10.1111/PAI.12365.
- [22] M. Kohlhuber, B. Rebhan, U. Schwegler, B. Koletzko and H. Fromme, “Breastfeeding rates and duration in Germany: A Bavarian cohort study,” *Br. J. Nutr.*, 2008, doi: 10.1017/S0007114508864835.
- [23] M. Kersting and M. Dulon, “Fakten zum Stillen in Deutschland – Ergebnisse der SuSe-Studie,” *Monatsschrift Kinderheilkd.*, vol. 10, no. 1197, 2002, doi: 10.1007/s00112-002-0561-5.
- [24] M. Kersting, N. Hockamp, C. Burak and T. Lücke, *Studie zur Erhebung von Daten zum Stillen und zur Säuglingsernährung in Deutschland – SuSe II. 14. DGE-Ernährungsbericht. Vorveröffentlichung Kapitel 3*. Bonn, 2020.
- [25] Robert Koch-Institut, “Stillverhalten. Faktenblatt zu KiGGS Welle1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009–2012.” 2015.
- [26] World Health Organization and UNICEF, *Protecting, promoting, and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative 2018*. 2018.
- [27] I. Zakarija-Grković, A. Cattaneo, M. E. Bettinelli, C. Pilato, C. Vassalo, M. B. Buotempo, H. Gray, C. Meynell, P. Wise, S. harutyunyan, S. Rosin, A. Hemmelmayr, D. Šniukaitė-Adner, M. Arendt and A. Gupta, “Are our babies off to a healthy start? The state of implementation of the Global strategy for infant and young child feeding in Europe,” *Int. Breastfeed. J.*, vol. 15, no. 1, Jun. 2020, doi: 10.1186/S13006-020-00282-Z.
- [28] N. Meyer, H. Spegel, L. Hendrowarsito, U. Schwegler, H. Fromme and G. Bolte, “Die STELL – Interventionsstudie zur Stillförderung: Wie effektiv sind Personalschulungen auf Klinikebene?,” *Das Gesundheitswesen* 2011, doi:10.1055/s-0031-1283547.
- [29] B. de Lauzon-Guillain, C. Davaise-Paturet, S. Lioret, E. Ksiazek, C. Bois, M.-N. Dufourg, M. Bournez, S. Nicklaus, S. Wagner and M. A. Charles, “Use of infant formula in the ELFE study: The association with social and health-related factors,” *Matern. Child Nutr.*, vol. 14, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1111/MCN.12477.
- [30] R. J. Boyle, D. Ierodiakonou, T. Khan, J. Chivinge, Z. Robinson, N. Geoghegan, K. Jarrold, T. Afxentiou, T. Reeves, S. Cunha, M. Trivella, V. Garcia-Larsen, J. Leonardi-Bee, “Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis,” *BMJ*, vol. 352, i974, Mar. 2016, doi: 10.1136/BMJ.I974.
- [31] A. Betoko, M.-A. Charles, R. Hankard, A. Forhan, M. Bonet, N. Regnault, J. Botton, M.-J. Saurel-Cubizolles, B. de Lauzon-Guillain and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group, “Determinants of infant formula use and relation with growth in the first 4 months,” *Matern. Child Nutr.*, vol. 10, no. 2, 267–279, 2014, doi: 10.1111/J.1740-8709.2012.00415.X.
- [32] A. Von Berg, B. Filipiak-Pittroff, H. Schulz, U. Hoffmann, E. Link, M. Sußmann, M. Schnappinger, I. Brüske, M. Standl, U. Krämer, B. Hoffmann, J. Heinrich, C.-P. Bauer, S. Koletzko, D. Berdel, “Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas-the GINI Study,” *Allergy*, vol. 71, no. 2, 210–219, Feb. 2016, doi: 10.1111/ALL.12790.
- [33] K. V. Chiang, H. C. Hamner, R. Li, and C. G. Perrine, “Timing of Introduction of

- Complementary Foods - United States, 2016-2018," *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 47, 1787–1791, Nov. 2020, doi: 10.15585/MMWR.MM6947A4.
- [34] C. M. Barrera, H. C. Hamner, C. G. Perrine and K. S. Scanlon, "Timing of Introduction of Complementary Foods to US Infants, National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014," *J. Acad. Nutr. Diet.*, vol. 118, no. 3, 464–470, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.JAND.2017.10.020.
- [35] World Health Organization, *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Fiftly-fourth world health assembly*. Washington DC;USA: WHO, 2003.
- [36] B. Koletzko, K. Dokoupil, S. Reitmayr, B. Weimert-Harendza and E. Keller, "Dietary fat intakes in infants and primary school children in Germany," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, no. 5 Suppl, 1392S-1398S, 2000, doi: 10.1093/AJCN/72.5.1392S.
- [37] A. J. Naylor and A. L. Morrow, "Developmental Readiness of Normal Full Term Infants to Progress from Exclusive Breastfeeding to the Introduction of Complementary Foods: Reviews of the Relevant Literature Concerning Infant Immunologic, Gastrointestinal, Oral Motor and Maternal Reproducti," *Acad. Educ. Dev. Washingt. DC, USA*, 2001.
- [38] EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), "Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants.," *EFSA J.*, vol. 7, no. 1423, 2009.
- [39] M. Kersting, *Kinderernährung aktuell: Herausforderungen für Gesundheitsförderung und Prävention*, 2., komple. Umschau Zeitschriftenverlag GmbH, 2018.
- [40] M. Domellöf, C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb, T. Decsi, M. Fewtrell, I. Hojsak, W. Mihatsch, C. Molgaard, R. Shamir, D. Turck, J. van Goudoever and ESPGHAN Committee on Nutrition, "Iron requirements of infants and toddlers," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 58, no. 1, 119–129, Jan. 2014, doi: 10.1097/MPG.0000000000000206.
- [41] M. Osterballe, T. K. Hansen, C. G. Mortz, A. Høst and C. Bindslev-Jensen, "The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. " *Pediatr Allergy Immunolo* 2005, 16:567–73, doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x.
- [42] C. Venter, B. Pereira, J. Grundy, C. B. Clayton, G. Roberts, B. Higgins and T. Dean, "Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1118–24, doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1352.
- [43] R. L. Peters, S. C. Dharmage, L. C. Gurrin, J. J. Koplin, A. L. Ponsonby, A. J. Lowe, M. L. Tang, D. Tey, M. Robinson, D. Hill, H. Czech, L. Thiele, N. J. Osborne and K. J. Allen, "The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, populatian-based cohort study", *J. Allergy Clin Immunol*. 2014 Geb, 133:485–91, doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.032.
- [44] D. J. Hill, C. S. Hosking, F. M. de Benedictis, A. P. Oranje, T. L. Diepgen and V. Bauchau, "Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 38, no. 1, 161–168, Jan. 2008, doi: 10.1111/J.1365-2222.2007.02861.X.
- [45] M. V. Kopp, C. Muche-Borowski, M. Abou-Dakn, B. Ahrens, K. Beyer, K. Blümchen, , P. Bubel, A. Chaker, M. Cremer, R. Ensenauer, M. Gerstlauer, U. Gieler, I. M. Hübner, F. Horak, L. Klimek, B. V. Koletzko, S. Koletzko, S. Lau, T. Lob-Corzilius, K. Nemat, E. M. J. Peters, A. Pizzulli, I. Reese, C. Rolinck-Werninghaus, E. Rouw , B. Schaub, S. Schmidt, J.-O. Steiß, A. K. Striegel, Z. Szépfalusi, D. Schlembach,

- T. Spindler, C. Taube, V. Trendelenburg, R. Treudler, U. Umpfenbach, C. Vogelberg, M. Wagenmann, A. Weißenborn, T. Werfel, M. Worm, H. Sitter and E. Hamelmann, "S3 guideline Allergy Prevention," *Allergol. Sel.*, vol. 6, no. 3, 153–194, Mar. 2022, doi: 10.5414/ALX02303E.
- [46] S. Halken, A. Muraro, D. de Silva, E. Khaleva, E. Angier, S. Arasi, H. Arshad, H. T. Bahnson, K. Beyer, R. Boyle, G. du Toit, M. Ebisawa, P. Eigenmann, K. Grimshaw, A. Hoest, C. Jones, G. Lack, K. Nadeau, L. O'Mahony, H. Szajewska, C. Venter, V. Verhasselt, G. W. K. Wong, G. Roberts, on behalf of European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Groupe, "EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update)," *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 32, no. 5, 843–858, Jul. 2021, doi: 10.1111/PAI.13496.
- [47] O. Natsume, S. Kabashima, J. Nakazato, K. Yamamoto-Hanada, M. Narita, M. Kondo, M. Saito, A. Kishino, T. Takimoto, E. Inoue, J. Tang, H. Kido, G. W. Wong, K. Matsumoto, H. Saito, Y. Ohya and PETIT Study Team, "Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet (London, England)*, vol. 389, no. 10066, 276–286, Jan. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31418-0.
- [48] M. R. Perkin, K. Logan, A. Tseng, B. Raji, S. Ayis, J. Peacock, H. Brough, T. Marrs, S. Radulovic, J. Craven, C. Flohr G. Lack for the EAT Study Team, "Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants," *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 18, 1733–1743, May 2016, doi: 10.1056/NEJMOA1514210.
- [49] M. Jitlal, I. Khan, S. M. Lee and A. Hackshaw, "Stopping clinical trials early for futility: retrospective analysis of several randomised clinical studies," *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 6, 910–917, Sep. 2012, doi: 10.1038/BJC.2012.344.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Özlem Aksünger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ergebnisse der EuroPrevall-Studie und der Hühnerei-Allergie-Präventionsstudie: Präventionsverhalten, Hühnerei-allergiehäufigkeiten und frühzeitiger Hühnereiverzehr/Results from the EuroPrevall Study and the Hen`s Egg Allergy Prevention Study: preventive behavior, hen`s egg allergy incidences and early hen`s egg consumption 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und zu den Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Bei der von mir in Erstautorenschaft erstellten Publikation handelt es sich um eine statistische Auswertung der Verhaltensweisen der Eltern in Bezug auf eine Allergieprävention. Eine weitere Publikation (Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie) untersucht im Rahmen derselben Studie spezifisch die Hühnereiallergie. Die dritte Publikation (Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants) untersucht im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie die Auswirkung der frühzeitigen Hühnereigabe.

Ich wirkte für beide Studien (EuroPrevall und HEAT) wesentlich an der Rekrutierung der Studienteilnehmer in den verschiedenen Geburtskliniken in Berlin mit. In diesem Zusammenhang stellte ich auch die Studie den Klinikdirektorinnen vor. Daraufhin erfolgten telefonische Befragungen zu vorgegebenen Zeitpunkten und zusätzlich bei Rückfragen. Bei Bedarf fanden eine Befragung und klinische Untersuchung im Studienzentrum sowie doppelblinde placebokontrollierte Untersuchungen statt.

Aus meinen statistischen Auswertungen sind die kompletten Ergebnisse der Publikation in Erstautorschaft in Tabelle 1 und in den Abbildungen 1 bis 5 abzulesen.

Ich verfasste hauptverantwortlich meinen Artikel, den ich unter der Supervision von Prof. Dr. Kirsten Beyer erstellte. Alle Co-Autoren gaben hilfreiches Feedback, wodurch die Publikation ihre endgültige Fassung erlangte.

Özlem Aksünger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Ö. Aksünger**, J. Bellach, V. Trendelenburg, L. Rosenfeld, T. Keil and K. Beyer, Die Allergiepräventionsleitlinie – Umsetzung der Ernährungsempfehlungen Ergebnisse der deutschen EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 45, no 3, 195–203, 2022.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Primärdaten durch Rekrutierung in den Geburtskliniken und Befragungen anhand von Fragebögen, Betreuung der Studienteilnehmer einschließlich klinischer Untersuchung und bei Bedarf Durchführung der DBPCFC, statistische Datenauswertung, Verfassen des Manuskripts, Erstellung der Tabelle und der Abbildungen.

Publikation 2: N. Eckers, L. Grabenhenrich, D. McBride, H. Gough, A. Reich, L. Rosenfeld, B. Niggemann, S. Siegert, **Ö. Aksünger**, M. Wjst, M. Kulig, K. Beyer and T. Keil, Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 38, no. 10, 507–515, 2015

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Primärdaten durch Rekrutierung in den Geburtskliniken und Befragungen anhand von Fragebögen, Betreuung der Studienteilnehmer einschließlich klinischer Untersuchung und bei Bedarf Durchführung der DBPCFC, Mitwirken an der Korrektur des Manuskripts.

Publikation 3: J. Bellach, V. Schwarz, B. Ahrens, V. Trendelenburg, **Ö. Aksünger**, B. Kalb, B. Niggemann, T. Keil and K. Beyer, Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants, *J Allergy Clin Immunol* vol. 139, 1591-9, 2017.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Primärdaten durch Rekrutierung in den Geburtskliniken und Befragungen anhand von Fragebögen, Betreuung der Studienteilnehmer einschließlich klinischer Untersuchung und bei Bedarf Durchführung der DBPCFC, Mitwirkung an der Korrektur des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: 'ALLERGY' Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 28 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	52,417	10.228	0.077410
2	ALLERGY	18,217	8.706	0.024340
3	Journal of Allergy and Clinical Immunology-In Practice	5,946	7.574	0.018100
4	CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY	3,317	6.437	0.005910
5	Clinical and Translational Allergy	1,163	5.129	0.002820
6	ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY	8,213	4.969	0.011830
7	ALLERGOLOGY INTERNATIONAL	2,335	4.806	0.004120
8	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,456	4.699	0.005920
9	CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY	10,602	4.217	0.011490
10	Allergy Asthma & Immunology Research	1,589	4.157	0.003110
11	CONTACT DERMATITIS	6,326	3.952	0.003550
12	Journal of Asthma and Allergy	577	3.730	0.001450
13	CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS	2,574	3.577	0.005490
14	World Allergy Organization Journal	1,872	3.506	0.002750
15	JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	2,263	3.488	0.002200
16	Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	2,838	3.246	0.003820
17	IMMUNOLOGY AND ALLERGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,709	3.000	0.002840

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	5,058	2.917	0.003550
19	ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS	2,039	2.414	0.002620
20	Allergy Asthma and Clinical Immunology	1,226	2.104	0.002250
21	JOURNAL OF ASTHMA	3,738	1.899	0.004950
22	Postepy Dermatologii i Alergologii	815	1.361	0.001550
23	ALLERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA	1,190	1.276	0.001540
24	ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	755	1.247	0.000720
25	Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology	761	1.109	0.001010
26	Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology	242	0.785	0.000420
27	Revue Francaise d Allergologie	278	0.254	0.000120
28	ALLERGOLOGIE	133	0.078	0.000050

Copyright © 2020 Clarivate Analytics

Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Publikation 1

Ö. Aksünger, J. Bellach, V. Trendelenburg, L. Rosenfeld, T. Keil and K. Beyer, Die Allergiepräventionsleitlinie – Umsetzung der Ernährungsempfehlungen Ergebnisse der deutschen EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 45, no 3, 195–203, 2022.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.5414/ALX02222>

Publikation 2

N. Eckers, L. Grabenhenrich, D. McBride, H. Gough, A. Reich, L. Rosenfeld, B. Niggemann, S. Siegert, Ö. Aksünger, M. Wjst, M. Kulig, K. Beyer and T. Keil, Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 38, no. 10, 507–515, 2015.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.5414/ALX01781>

Publikation 3

J. Bellach, V. Schwarz, B. Ahrens, V. Trendelenburg, Ö. Aksünger, B. Kalb, B. Niggemann, T. Keil and K. Beyer, Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants, *J Allergy Clin Immunol* vol. 139, 1591–9, 2017.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.045>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikation 1, Impact Factor = 0,191 (2020)

Ö. Aksünger, J. Bellach, V. Trendelenburg, L. Rosenfeld, T. Keil and K. Beyer, Die Allergiepräventionsleitlinie – Umsetzung der Ernährungsempfehlungen Ergebnisse der deutschen EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 45, no 3, 195–203, 2022.

Publikation 2, Impact Factor = 0.297 (2013)

N. Eckers, L. Grabenhenrich, D. McBride, H. Gough, A. Reich, L. Rosenfeld, B. Nigemann, S. Siegert, Ö. Aksünger, M. Wjst, M. Kulig, K. Beyer and T. Keil, Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie, *Allergologie*, vol. 38, no. 10, 507–515, 2015.

Publikation 3, Impact Factor = 12,485 (2015)

J. Bellach, V. Schwarz, B. Ahrens, V. Trendelenburg, Ö. Aksünger, B. Kalb, B. Nigemann, T. keil and K. Beyer, Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants, *J Allergy Clin Immunol* vol. 139, 1591–9, 2017.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Ehemann, der mich im Rahmen meiner Doktorarbeit stets moralisch bestärkte. In den besonders schwierigen Zeiten motivierte er mich immer wieder, hörte mir geduldig zu und stand mir mit Worten und Taten zur Seite.

Darüber hinaus gebührt mein besonderer Dank meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Kirsten Beyer, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützte. Dank ihrer fachlichen und akademischen Ratschläge konnte diese Arbeit beendet werden.

Natürlich gilt mein Dank meinen Kolleginnen und Partnerinnen Sarah und Anja, die mir vor allem in der Phase der Fertigstellung immer den Rücken freihielten und unsere gemeinsamen kleinen Patienten weiter betreuten.

Nicht unerwähnt bleiben dürfen meine Eltern und meine beste Freundin Flavia. Ihr habt immer an mich geglaubt und niemals gezögert, wenn ich eure Unterstützung brauchte.

Abschließend danke ich meinen beiden Kindern, die für mich immer die größte Unterstützung waren, häufig ohne eine bestimmte Aktivität und oft unbewusst. Allein damit, dass es euch beiden größten Schätze in meinem Leben gibt, habt ihr mich unterstützt.