

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und
Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prävalenz der Hühnereiallergie vor der Beikostgabe und
Evaluation möglicher Risikofaktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Veronika Schwarz

aus Bremen

Datum der Promotion: 11.12.2015

Meiner Mama

Rosemarie

† 11.01.2010

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
I Verzeichnis der Abbildungen	4
II Verzeichnis der Tabellen	5
III Verzeichnis der Abkürzungen	6
Abstrakt	7
1. Einleitung	11
1.1. Vorwort.....	11
1.2. Nahrungsmittelallergie	11
1.2.1. Definition.....	11
1.2.2. Prävalenz.....	11
1.3. Hühnereiallergie	12
1.3.1. Prävalenz der Hühnereiallergie.....	12
1.3.2. Ätiologie	14
1.3.3. Symptome	15
1.3.4. Diagnostik.....	15
1.3.5. Therapie	16
1.4. Assoziation mit anderen atopischen Erkrankungen	16
1.4.1. Atopische Dermatitis.....	17
1.4.2. Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene und Manifestation eines Asthma bronchiale	17
1.4.3. Erdnussallergie	17
1.5. Prävention.....	18
1.6. Fragestellung und Zielsetzung	19
2. Methodik	21
2.1. Studiendesign	21
2.2. Probandenrekrutierung	22
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	22

2.4. Fragebögen.....	23
2.4.1. Inhalt und Einsatz der verschiedenen Fragebögen.....	23
2.4.2. Variablen aus den Angaben der Fragebögen	24
2.4.3. Variablen zum Vergleich von Teilnehmern und Drop-outs.....	25
2.5. Laborbestimmungen	25
2.6. Nahrungsmittelprovokationen	26
2.7. Datenanalyse	27
2.7.1. Variablen	27
2.7.2. Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Studienpopulation	29
3.1.1. Vergleich der Studienteilnehmer und Drop-outs zum Visit 1.....	29
3.2. Prävalenz einer Hühnerei-Sensibilisierung vor der ersten Beikostgabe.....	31
3.3. Prävalenz einer klinisch manifesten Hühnereiallergie	35
3.4. Zusammenhang von Einflussfaktoren für die Entwicklung einer Hühnereisensibilisierung und Hühnereiallergie vor Einführung der Beikost im Alter von vier bis sechs Monaten	40
3.4.1. Hühnereikonsum in der Schwangerschaft	40
3.4.2. Stilldauer.....	40
3.4.3. Elterlicher Atopiestatus	41
3.4.4. Geschlecht.....	41
3.5. Zusammenhang von atopischer Dermatitis auf die Entwicklung einer Hühnereisensibilisierung und Hühnereiallergie im Alter ab vier Monaten vor der Beikosteinführung	44
3.6. Gruppenvergleich kategorialer Variablen mittels multipler logistischer Regressionsanalyse.....	45
4. Diskussion.....	48
4.1. Methodik	48
4.2. Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei	52

4.3. Zusammenhang von Baseline-Faktoren und atopischer Dermatitis mit einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor der Beikostgabe	59
5. Literaturverzeichnis	62
Eidesstattliche Versicherung	68
Lebenslauf.....	69
Danksagung.....	71

I Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 2.1 Aufbau des Studiendesign der HEAP-Studie
- Abbildung 3.1 Übersicht der Teilnehmer und Drop-outs der HEAP-Studie im Zeitraum von Mai 2008 bis Dezember 2013
- Abbildung 3.2 Schematische Übersicht der Ergebnisse des fx5-Testes beim ersten Besuch im Studienzentrum
- Abbildung 3.3 Schematische Darstellung der Co-Sensibilisierungen der 17 gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder
- Abbildung 3.4 Schematische Darstellung der Ergebnisse der DBPCFC
- Abbildung 3.5 Zusammenhang der Ausprägung einer atopischen Dermatitis bei Kindern mit und ohne Sensibilisierung gegen Hühnerei
- Abbildung 3.6 Zusammenhang der Ausprägung einer atopischen Dermatitis bei Kindern mit und ohne Allergie gegen Hühnerei

II Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 2.1	Einteilung der Konzentrationen des spezifischen IgE in CAP-Klassen
Tabelle 3.1	Baseline-Charakteristika von Teilnehmern und Drop-outs nach vier bis sechs Monaten
Tabelle 3.2	Daten zur Sensibilisierung nach Ausdifferenzierung des allergologischen Suchtestes (fx5) bei allen positiv getesteten Kindern
Tabelle 3.3	Prävalenz der Sensibilisierungen gegen die sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene
Tabelle 3.4	Häufigkeitsverteilung verschiedener Einflussfaktoren bei hühnereisensibilisierten Kindern mit durchgeführter oder abgelehnter DBPCF
Tabelle 3.5	Daten zur klinischen Relevanz der 23 gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder
Tabelle 3.6	Zusammenhang von Baseline-Faktoren mit einer Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor der Beikosteinführung
Tabelle 3.7	Zusammenhang von Baseline-Faktoren mit einer Allergie gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor der Beikosteinführung
Tabelle 3.8	Zusammenhang des elterlichen Atopiestatus mit der Stlldauer
Tabelle 3.9	Einfluss verschiedener Variablen auf eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, univariate logistische Regressionsanalysen
Tabelle 3.10	Multivariable logistische Regressionsanalyse

III Verzeichnis der Abkürzungen

AD	Atopische Dermatitis
ABAP	Aktionsbündnis Allergieprävention
Abb	Abbildung
AK	Antikörper
BE	Blutentnahme
DBPCFC	Double Blind Placebo Controlled Food Challenge (doppelblinde plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EAACI	Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie
EPAAC	Early Prevention of Asthma in Atopic Children
GPA	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
HEAP	Hen's Egg Allergy Prevention Study
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KU/l	Kilo-Units / Liter
LISA	Lifestyle-related Factors on the Immune System and Development of Allergies in Childhood
LM	Lebensmonat
MAS	Multizentrische Allergie Studie
OR	Odds Ratio
OVA	Ovalbumin
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
slgE	allergenspezifische Immunglobulin-E Antikörper
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SPT	Skin Prick Test (Hautpricktest)
Tab	Tabelle
V0	Visit 0 (Einschluss mit Baseline-Fragebogen in die Studie bei Geburt)
V1	Visit 1 (1. Besuch im Studienzentrum)
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization

Abstrakt

Einleitung:

Nahrungsmittelallergien sind eine häufige Erkrankung im frühen Kindesalter. Die Hühnereiallergie ist neben der Kuhmilchallergie und Erdnussallergie eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien. Jedoch gibt es bislang nur wenige Studien, die eine Sensibilisierung gegen Hühnerei und deren klinische Relevanz vor Beginn der Beikost untersuchen. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei direkt vor Beginn der ersten Gabe von Beikost zu erfassen und mögliche Einflussfaktoren zu bestimmen.

Methodik:

Im Rahmen der Hühnerei-Allergie-Präventions-Studie wurden standardisierte Fragebögen zur Geburt wie auch vor Beginn der ersten Beikostgabe im Alter ab vier Monaten ausgefüllt. Eine klinische Untersuchung und Blutentnahme erfolgte ebenfalls vor Beginn der Beikostgabe. Bei Nachweis einer Sensibilisierung gegen Hühnerei wurde eine doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) durchgeführt.

Ergebnisse:

Zwischen Mai 2008 und Januar 2014 erfolgte bei 374 Kindern die Messung von Hühnerei-spezifischem IgE. 23/374 (6,1%) der Kinder waren gegen Hühnerei sensibilisiert (Hühnerei-spezifisches IgE 0,38 kU/l – 14,1 kU/L, Median 1,67 kU/l). 16/374 (4,3%) der Kindern reagierten in der doppelblind, plazebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation mit Soforttypreaktion der Haut, des Gastrointestinal Trakts oder der Atemwege. Als einziger statistisch hoch signifikanter Einflussfaktor konnte eine atopische Dermatitis identifiziert werden (60,9% der gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder und 68,8% der allergischen Kinder). Das Geschlecht, der elterliche Atopiestatus, die Stilldauer oder der Hühnereikonsum der Mutter in der Schwangerschaft hatte keinen Einfluss auf eine Sensibilisierung oder Allergie gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten.

Schlussfolgerungen:

Vor Beginn der ersten Beikostgabe ist bereits ein nennenswerter Teil der Kinder gegen Hühnerei sensibilisiert. Fast jedes zwanzigste Kind entwickelt eine Hühnereiallergie. Als Risikofaktor für die Entwicklung einer Hühnereiallergie zeigte sich vor allem die atopische Dermatitis, die bei 2 von 3 Kindern mit Hühnereiallergie vorlag. Dies sollte ein Umdenken hinsichtlich der Ernährungsempfehlungen veranlassen. Risikokinder mit atopischer Dermatitis sollten vor Einführung von Hühnerei in die Beikost einer allergologischen Diagnostik unterzogen werden. So kann bei diesen Kindern eine allergische Reaktion im häuslichen Umfeld, welche durchaus schwerwiegend verlaufen kann, vermieden werden.

Abstract

Background:

Food allergy is a common disease in early childhood. Next to cow's milk and peanut allergy, hen's egg is the most frequent food allergen. However, there are only a limited number of studies that investigated hen`s egg sensitization and its clinical relevance in breast- or bottle-fed infants before the start of complementary food. The aim of this work is to collect and evaluate data on prevalence of hen`s egg sensitization and allergy in infants directly before starting complementary food as well as potential risk factors.

Methods:

For all infants who are part of this study, standardized questionnaires were filled out at birth and at 4-6 month of the age before the start of complementary food. A physical examination was performed and a blood sample was taken in order to determine food-specific IgE. A double-blind, placebo controlled food challenge (DBPCFC) was recommended for all hen`s egg-sensitized children in order to define the clinical relevance of this sensitization.

Results:

Between May 2008 and January 2014, 374 infants were enrolled into the study and hen's egg-specific IgE levels were determined. 23 out of 374 these infants (6.1%) were sensitized to hen`s egg before weaning (hen's egg-specific IgE ranged from 0.38 kU/l to 14.1 kU/l, median 1.67 kU/l). 16 out of 374 infants (4,3%) showed immediate type reactions of the skin, the gastrointestinal or respiratory system during the double-blind, placebo-controlled food challenge. Atopic dermatitis was determined as the only highly significant risk factor for hen's egg allergy (60.9% of the sensitized and 68.8% of the allergic children). Sex, the parental atopy, time of breastfeeding or hen's egg consumption in pregnancy showed no significant influence on hen's egg sensitization or allergy at the age of four to six month before complementary feeding.

Conclusions:

A high number of infants are already sensitized to hen's egg before the start of complementary feeding. About one out of twenty infants developed hen's egg allergy. Atopic dermatitis was present in two out of three hen`s egg allergic infants and was determined as a risk factor for the development of hen's egg allergy. The results of this work suggest a revision regarding nutritional recommendations for infants. For children at risk, suffering from atopic dermatitis, diagnostic evaluation for hen's egg allergy should be performed before the introduction of hen`s egg into the infants diet. In this way, severe allergic reaction at home could be avoided.

1. Einleitung

1.1. Vorwort

Schon Hippokrates sagte „Vorbeugen ist besser als Heilen!“ Dies gilt insbesondere in der Pädiatrie. Ganz selbstverständlich sind uns heutzutage die Schutzimpfungen, die bereits im ersten Lebensjahr beginnen und gegen Krankheiten wirkungsvoll schützen [1]. Bezüglich einer der häufigsten Erkrankungen im frühen Kindesalter, den Nahrungsmittelallergien, sind wir hier jedoch noch nicht so weit. Bislang gilt, wenn eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert wird, eine strikte Vermeidungsdiät. Doch schränkt diese die Lebensqualität von Kindern und auch deren Eltern teils erheblich ein, zudem behandeln wir hier lediglich durch das Vermeiden des auslösenden Faktors [2]. Warum versuchen wir nicht auch in Bezug auf Nahrungsmittelallergien vorzubeugen, statt zu heilen?

1.2. Nahrungsmittelallergie

1.2.1. Definition

Als Nahrungsmittelallergie wird eine Überempfindlichkeitsreaktion auf ein Nahrungsmittel, ausgelöst durch immunologische Mechanismen, beschrieben. Diese lässt sich in IgE-vermittelte und nicht IgE-vermittelte Reaktionen unterteilen. Bei der IgE-vermittelten Allergie handelt es sich meist um eine Sofortreaktion, während die nicht-IgE-assoziierten Reaktionen vorrangig T-Zell-vermittelt sind und es sich hierbei um Spätreaktionen handelt [3, 4]. Der Oberbegriff Nahrungsmittelunverträglichkeit hingegen beschreibt alle wiederholt auftretenden objektiven klinischen Reaktionen, die nach dem Verzehr eines Nahrungsmittels auftreten. Hierzu zählen, neben der Allergie, Lebensmittelvergiftungen oder Enzymdefekte, wie die Laktoseintoleranz [4].

1.2.2. Prävalenz

Nahrungsmittelallergien sind eine häufige Erkrankung im frühen Kindesalter, ca. 8% der Kinder entwickeln in den ersten Lebensjahren eine Nahrungsmittelallergie [5, 6]. Die Inzidenz von Nahrungsmittelallergien, vor allem bei Kindern, ist in den letzten Jahren

steigend [6-8]. Auslöser der meisten Nahrungsmittelallergien bei Kindern sind Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Nuss, Weizen, Soja und Fisch [5]. Nahrungsmittelallergien im Kindesalter haben meist eine gute Prognose. Ungefähr 80% der Nahrungsmittelallergien im frühen Kindesalter gegen Milch, Hühnerei, Weizen und Soja verlieren sich bis zum Schulalter [9, 10]. Allerdings gilt dies nicht für die Erdnussallergie, hier sind es nur ungefähr 20% der Kinder, die bis zum Schuleintritt eine klinische Toleranz entwickeln [11].

1.3. Hühnereiallergie

Das Hühnereiweiß besteht aus 23 Glykoproteinen. Als Hauptallergene wurden das Ovomuroid (Gal d1), das Ovalbumin (Gal d2), das Ovotransferrin (Gal d3), Lysozym (Gal d4) und Albumin (Gal d5) identifiziert [12-15]. Obwohl Ovomuroid nur 10% des Hühnereiweißes ausmacht und der Anteil von Ovalbumin über 50% beträgt, gibt es Hinweise, dass Ovomuroid und Ovalbumin die dominanten Allergene sind [14]. Hühnerei ist eine häufige Zutat und wird in allen Kulturkreisen verwendet, auch viele Lebensmittelprodukte enthalten Bestandteile von Hühnerei. Eine Vermeidung erfordert daher stetige Achtsamkeit beim Einkauf [16].

1.3.1. Prävalenz der Hühnereiallergie

Die Hühnereiallergie ist eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien im Kindesalter. Die Prävalenz der mittels oraler doppelblind, plazebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) diagnostizierten Hühnereiallergie liegt in Norwegen bei 1,6% [17]. Auch in Frankreich und Japan spielt die Hühnereiallergie eine wesentliche Rolle [18, 19]. In einer Metaanalyse, in der auch noch andere Studien berücksichtigt wurden, wird die Prävalenz der durch doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation diagnostizierten Hühnereiallergie mit 0,5% bis 2,5% angegeben [8]. Nachfolgend wurden minimal geringere Zahlen mit einer Prävalenz von 1,3% aus den USA veröffentlicht [5]. Die EuroPrevall Geburtskohortenstudie zeigte, dass die Hühnereiallergie in Island vor der Kuhmilchallergie die häufigste Nahrungsmittelallergie in der frühen Kindheit ist [20]. Auch in Australien ist die Hühnereiallergie die häufigste Nahrungsmittelallergie mit einer Prävalenz von 8,9% [21]. Ein Großteil der Kinder wird bis zum frühen Erwachsenenalter tolerant, je nach Studie

variiert jedoch der Zeitraum der Toleranzentwicklung. Nach Savage et al. sind dies 4% im Alter von vier Jahren aber 68% im Alter von 16 Jahren, hingegen zeigten Boyano-Martinez et al. dass im Alter von drei Jahren bereits 50% der Kinder die tolerant sind, im Alter von fünf Jahren sogar 66% [22, 23]. Vom Auftreten erster Symptome bis zur Toleranz vergehen dabei im Median 35 Monate, wobei ein kleinerer Durchmesser des Skin Prick Testes (SPT) oder niedrigere sIgE-Werte und rein kutane Reaktionen prognostisch günstige Faktoren darstellen [23].

Auch zur Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei gibt es unterschiedliche Daten. In zwei deutschen Studien fanden sich die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten einer Sensibilisierung gegen Hühnerei in den ersten zwei Lebensjahren [10, 24]. Die spezifischen IgE-Antikörper variieren allerdings in den ersten Lebensjahren stark und die Konzentrationen des spezifischen IgE gegen Hühnerei sinkt bis zum Vorschulalter kontinuierlich ab [10, 24-26]. In einer kleinen Kohorte mit 86 gesunden Neugeborenen fand die Gruppe um Hattevig et al. eine Sensibilisierung gegen Hühnerei oder Kuhmilch bei 9 Kindern, bevor diese Nahrungsmittel in die Beikost eingeführt wurden [25]. In einer retrospektiven Studie aus Australien, in der eine Sensibilisierung gegen Hühnerei mittels SPT geprüft wurde, zeigten 17% der Kinder eine Sensibilisierung gegen Hühnerei [27]. Aus England stammen Daten einer prospektiven Kohortenstudie, die keine Sensibilisierungen gegen Hühnerei im Alter von drei Monaten, aber eine Prävalenz der Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter von einem Jahr von 5% aufzeigten [28]. Aktuell zeigt eine Studie von Palmer et al., welche jedoch nur Hochrisikokinder mit einer atopischen Dermatitis einschloss, eine Prävalenz von 36% (24/67) für eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, also spezifische IgE Level über 0,35 kU/l. Die Messung der spezifischen IgE-Werte gegen Hühnerei erfolgte in dieser Studie im Alter von vier Monaten und vor der Beikosteinführung [29].

Nach wie vor sind prospektive Studien, die eine Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei zeitnah vor Einführung der Beikost und Einführung von Hühnerei in die Beikost erfassen, in der Literatur selten.

1.3.2. Ätiologie

Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die eine Hühnereiallergie bedingen. Dies sind vor allem die genetische Disposition, eine Exposition zu Allergenen bereits vor der Geburt oder aber das Vorhandensein einer atopischen Dermatitis. Auf diese drei Faktoren wird nun näher eingegangen.

Die Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen ist ein gut untersuchter Risikofaktor für die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien [30, 31]. Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien nimmt allerdings mit einer Geschwindigkeit zu, die sich wohl nicht durch einen bloßen Wechsel in der genetischen Sequenz begründen lässt [32]. Daher wird zunehmend auch die Interaktion zwischen Umweltfaktoren und der genetischen Disposition diskutiert, womit zum Beispiel der Zeitpunkt der Beikosteinführung oder die Stilldauer gemeint ist [27, 32].

Zwei Studien vor allem sind es, die aufzeigen, dass eine Sensibilisierung gegen Hühnerei bereits vor dem Einführen von Hühnerei in die Beikost erfolgen kann. 2004 beschrieben Vance et al., dass die mütterliche Ovalbumin (OVA)-IgG-Konzentration den mütterlichen Ei-Konsum in der Schwangerschaft reflektiert. Die Konzentration des im mütterlichen Serum gemessenen OVA-IgG korreliert bei Geburt des Kindes direkt mit der Konzentration des OVA-IgG der Nabelschnur. Daher kann auch das transplazentare IgG als einwirkender Faktor angesehen werden [33]. Des Weiteren haben Palmer et al. in einer randomisierten, geblindeten Interventionsstudie OVA in der Muttermilch stillender Mütter bis zu acht Stunden nach Verzehr von Hühnerei detektiert. Zudem fanden sie eine Korrelation der Dosis-Wirkungs-Beziehung [34, 35]. Es gibt aber keine Evidenz dafür, dass eine Vermeidung von Hühnerei während der Schwangerschaft eine Sensibilisierung der Kinder vermindert [36]. Eine aktuelle Studie aus Australien zeigt sogar, dass eher das Gegenteil der Fall ist [27].

Die atopische Dermatitis (AD), auch als Neurodermitis bekannt, ist eine „chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut und gehört zum allergischen Formenkreis“ [37]. Meist zeigen sich erste Symptome, wie trockene, schuppige Haut und starker Juckreiz bereits im Säuglingsalter. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird in einer großen

internationalen Studie mit 0,7% bis 18,4% angegeben [38]. Das breite Spektrum leitet sich aus der Vielzahl der Länder und Altersgruppen ab.

Kinder mit atopischer Dermatitis, die noch nie Hühnerei verzehrt haben, können potentiell gegen Hühnerei sensibilisiert sein, zum Beispiel intrauterin mittels diaplazentarem Transfer, über die Muttermilch oder aber durch eine nicht intakte Hautbarriere, wie dies bei der atopischen Dermatitis der Fall ist. Daher können sie dann Reaktionen beim ersten Verzehr von Hühnerei zeigen [39]. Die atopische Dermatitis ist ein wichtiger Faktor in der Ätiologie einer Hühnereiallergie, denn ein Drittel aller Kinder mit atopischer Dermatitis entwickeln eine Hühnereiallergie [29].

1.3.3. Symptome

Die Hühnereiallergie manifestiert sich vor allem an der Haut und der Schleimhaut (Erythem, Urtikaria, Angioödem) gefolgt von gastrointestinalen Symptomen (Erbrechen, Durchfall). Des Weiteren können der Respirationstrakt (Rhinokonjunktivitis, Stridor, pulmonale Obstruktion) oder das Herz-Kreislauf-System (Blutdruckabfall) betroffen sein [39, 40]. Diese Reaktionen können milde verlaufen oder aber bis zur Anaphylaxie führen [40, 41]. Hühnerei ist einer der Hauptauslöser einer anaphylaktischen Reaktion, noch häufiger bedingt jedoch die Erdnuss diese „schwere, lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion“ [4, 42, 43]. Die Symptome einer Hühnereiallergie treten meist im Sinne einer Frühreaktion innerhalb der ersten zwei Stunden nach Verzehr auf [22, 39]. Eine Spätreaktion zeigen oftmals Kinder mit einer atopischen Dermatitis. Sie reagieren dann mit einer Ekzemverschlechterung [22].

1.3.4. Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamnese werden klinische Parameter zum Nachweis einer Sensibilisierung erhoben [44]. Dazu kann in vitro das spezifische IgE im Serum bestimmt werden oder in vivo ein Hautpricktest durchgeführt werden [45]. Vor allem bei kleineren Kindern oder Kindern mit atopischer Dermatitis wird vorrangig das spezifische IgE im Serum bestimmt. Als positiv gelten Werte für spezifisches IgE $\geq 0,35$ kU/l und ein Durchmesser des Hautpricktestes (SPT) ≥ 3 mm [46, 47]. Zum Nachweis einer klinisch relevanten Hühnereiallergie wird bei hühnereisensibilisierten Kindern eine orale

Nahrungsmittelprovokation, am besten plazebo-kontrolliert und doppelblind, durchgeführt. Es sei denn, es ist anamnestisch zu einer klaren Reaktion nach sicherer Exposition gekommen und Hühnerei wurde zuvor vertragen. Dieses Verfahren gilt als Goldstandard in der Diagnostik. Hierbei hat sich in Deutschland ein Verfahren etabliert, in sieben aufsteigenden Dosen, angefangen mit 0,04g bis schließlich zu 38g Hühnerei, im Abstand von mindestens 30 Minuten das Allergen in einem Brei zu verabreichen. Die Provokation wird beendet, sobald objektive klinische Symptome auftreten oder die Höchstdosis erreicht wurde. [48]. Da, wie bereits erwähnt, ein Großteil der Kinder bis zum Schulalter eine orale Toleranz gegen Hühnerei entwickelt, sollte, bei positiver Provokation, nach ein bis zwei Jahren eine Re-Evaluierung der Provokation stattfinden [23].

1.3.5. Therapie

Die bislang einzig wirkungsvolle Therapie ist eine strikte Vermeidungsdiät und Schulung der Eltern, bzw. der Kinder im Hinblick auf die Vermeidung des Allergens und den Einsatz von Medikamenten nach akzidentiellem Verzehr. Dies bedeutet jedoch eine zum Teil große Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Kinder, wie auch für deren Eltern [2]. Es gibt mehrere Studien, die versuchen eine orale Toleranz durch regelmäßige Gaben des Allergens im Rahmen einer oralen Immuntherapie zu erzielen [49, 50]. Diese zeigen mögliche Ansätze für Therapien der Hühnereiallergie, werden aber außerhalb klinischer Studien noch nicht empfohlen [51].

1.4. Assoziation mit anderen atopischen Erkrankungen

Als Atopie wird die Tendenz bezeichnet, sich zu sensibilisieren und auf Allergene, auch in geringen Dosen, IgE-Antikörper zu produzieren [3]. Die Atopie bezeichnet auch die klinische Ausprägung einer hohen IgE-Antikörper Antwort. Zu den atopischen Erkrankungen gehören die atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale, als auch Nahrungsmittelallergien [4]. Viele Kinder verlieren ihre Hühnereiallergie mit zunehmendem Alter, jedoch erkranken nicht wenige dieser Kinder im weiteren Verlauf ihres Lebens an allergischer Rhinitis, Asthma oder atopischer Dermatitis und anderen Nahrungsmittelallergien. Dieses Phänom wird oft als „atopischer Marsch“ bezeichnet [52].

1.4.1. Atopische Dermatitis

Die Hühnereiallergie hat, wie auch die Kuhmilchallergie, eine gute Prognose, jedoch scheint sie mit anderen atopischen Erkrankungen assoziiert zu sein. Wie bereits in Kapitel 1.3.2. beschrieben, haben Kinder mit einer atopischen Dermatitis ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Hühnereiallergie [39, 53]. Allerdings scheint es auch eine Beziehung in umgekehrter Weise zu geben. Vor wenigen Jahren zeigten Söderström et al., dass schon das Vorhandensein geringer spezifischer IgE-Level gegen Hühnerei und/oder Kuhmilch das Risiko für das Vorhandensein aber auch das spätere Auftreten eines Ekzems erheblich steigern [54].

1.4.2. Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene und Manifestation eines Asthma bronchiale

Bereits 1984 beschrieben Hattevig et al. an einer kleinen Kohorte eine Assoziation zwischen einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene in der frühen Kindheit und der späteren Entwicklung von atopischen Erkrankungen, sowie einer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene [25]. Nickel et al. zeigten, dass eine Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter von 12 Monaten ein Marker für eine spätere Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene ist, welche Asthma oder eine allergische Rhinokonjunktivitis verursachen können [55]. Wenn sowohl eine Hühnereisensibilisierung mit spezifischen IgE-Werten größer als 2kU/l, als auch eine positive Familienanamnese vorhanden waren, galt dies sogar als hochspezifischer und prädiktiver Marker für eine spätere Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene [55]. Auch das Risiko, im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale zu entwickeln, ist bei Kindern mit Hühnereiallergie erhöht [56, 57].

1.4.3. Erdnussallergie

Eine Sensibilisierung gegen Hühnereieiweiß ist als Risikofaktor für die Entwicklung einer Erdnussallergie anzusehen. 20% aller Kinder mit atopischer Dermatitis und Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß entwickeln im Verlauf eine Erdnussallergie [58, 59]. Eine Erdnussallergie hat, wie schon im Kapitel 1.2.2. beschrieben, eine deutlich schlechtere Prognose, da nur 20% der Kinder im Laufe ihres Lebens tolerant werden

[11]. Die Erdnussallergie zeichnet sich durch eine besonders schwere klinische Symptomatik aus und ist, wie bereits in Kapitel 1.3.3. erwähnt, häufig Auslöser anaphylaktischer Reaktionen [43]. Daher sind Erdnussallergiker meist lebenslang auf eine strikte Vermeidungsdiät und das Bereithalten von Notfallmedikamenten angewiesen.

1.5. Prävention

Eine Hühnereiallergie zu verhindern ist aufgrund der Tatsache, dass der in Kapitel 1.4. erläuterte „atopische Marsch“ häufig mit einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel beginnt, von immenser Bedeutung.

2004 veröffentlichte das Aktionsbündnis für Allergieprävention (ABAP) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) die ersten evidenzbasierten Leitlinien zur Allergieprävention [60]. In diesen wurde die Dauer des Stillens für Kinder mit und ohne erhöhtem Risiko für atopische Erkrankungen für mindestens vier Monate empfohlen, nachdem zuvor lange Jahre das ausschließliche Stillen über sechs Monate für alle Kinder empfohlen wurde [60]. Eine Einführung von Beikost vor dem sechsten Lebensmonat wurde vor allem bei Kindern mit erhöhtem Risiko für atopische Erkrankungen als Risikofaktor gewertet. Des Weiteren wurde postuliert, im ersten Lebensjahr potentiell allergene Nahrungsmittel wie Hühnerei, Fisch, Erdnuss und Nüsse nicht einzuführen, da angenommen wurde, dass die Karenz eines Allergens die optimale Prävention wäre. Zudem wurde eine restriktive Vermeidungsdiät hinsichtlich potentiell allergener Nahrungsmittel, wie Hühnerei, Fisch oder Erdnuss auch für stillende Mütter von Risikokindern empfohlen [60].

Die letzte Version der S3-Leitlinien erschien 2009 und wird zurzeit überarbeitet [61]. Hinsichtlich der Ernährung der Mutter während der Stillzeit wird nun eine ausgewogene Ernährung ohne Restriktion empfohlen, da durch eine Allergenkenz keine Vorteile nachgewiesen werden konnten. Ebenso konnte in Studien nicht belegt werden, dass eine Verzögerung der Beikosteinführung über den vollendeten vierten Lebensmonat hinaus oder die Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr das Risiko für Nahrungsmittelallergien senkt. Dies wird daher nicht mehr empfohlen [61].

Die Empfehlungen haben sich also grundlegend geändert: Der Mutter werden keine restriktiven Diäten potenter Nahrungsmittel wie dem Hühnerei während der Stillzeit ans Herz gelegt. Im Gegenteil wird in der Ernährung von Mutter und Kind die Verwendung von Fisch empfohlen. Eine klare Datenlage, ob eine frühzeitige Einführung von Hühnerei in die Beikost einen präventiven Effekt hat, gibt es bislang nicht. Die S3-Leitlinien 2009 geben auch keine Empfehlung dafür, dass potente Allergene wie das Hühnerei frühzeitig gegeben werden sollten.

1.6. Fragestellung und Zielsetzung

Es gibt Hinweise, dass durch die frühe orale Gabe von Hühnerei mit der Beikost nicht eine Hühnereiallergie, sondern eine Toleranz induziert wird. International laufen hierzu zurzeit große Interventionsstudien. In dieser Hinsicht stellt sich die Frage der Prävalenz einer Hühnereisensibilisierung und Hühnereiallergie vor der Gabe der ersten Beikost. Wie bereits erläutert gibt es Studien mit kleinen Kohorten, in denen vor der Beikosteinführung eine Sensibilisierung gegen Hühnerei gezeigt werden konnte [25]. Diese Kinder wären gefährdet, würde man ihnen Hühnerei in der Beikost geben, wie auch in der Studie von Palmer et al. eindrucksvoll belegt [29]. Des Weiteren wäre es hilfreich, die Risikofaktoren zu kennen, die zu einer Hühnereisensibilisierung und Hühnereiallergie noch vor der ersten Gabe der Beikost führen.

Einige mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hühnereiallergie werden schon beschrieben, jedoch wurden diese noch nie zum Zeitpunkt vor der Beikostgabe in Relation zu einer Allergie gegen Hühnerei gesetzt. Ziele der Arbeit sind daher:

- 1. Die Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei direkt vor Beginn der Beikostgabe zu erfassen**
- 2. Mögliche Einflussfaktoren auf eine Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei zu bestimmen**

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer randomisierten und plazebo-kontrollierten Interventionsstudie der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Beyer an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie/Immunologie der Charité Berlin, in der darüber

hinaus untersucht wird, ob eine frühzeitige und regelmäßige Gabe von Hühnerei eine Hühnereiallergie verhindern kann.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Die Hühnerei-Allerge-Präventions-Studie (HEAP) ist eine prospektive, longitudinale und randomisierte Interventionsstudie (DRKS-ID: DRKS00005668). Sie beginnt mit der Geburt und umfasst zwei Besuche der Probanden im Studienzentrum. Der erste Besuch findet im Alter von vier bis sechs Monaten (V1) und der zweite im Alter von 12 Monaten (V2) statt. Zusätzlich erfolgt eine klinische Beurteilung zwischen diesen Besuchen, wenn Probanden zum Beispiel allergische Symptome entwickeln. Zum Zeitpunkt der Geburt (V0), wie auch bei den Besuchen V1 und V2 im Studienzentrum, wurden standardisierte Fragebögen ausgefüllt. Eine Blutentnahme und klinische Untersuchung erfolgte bei V1 vor Beginn der Beikostgabe im Alter von vier bis sechs Monaten. Bei Nachweis von spezifischem IgE gegen Hühnerei wurde eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation zur Prüfung der klinischen Relevanz empfohlen. Wenn keine Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß bestand, begann für diese Kinder die Interventionsphase, die nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Nach Abschluss der Interventionsphase, im Alter von 12 Monaten, erfolgte eine erneute Blutentnahme und klinische Untersuchung der Probanden.

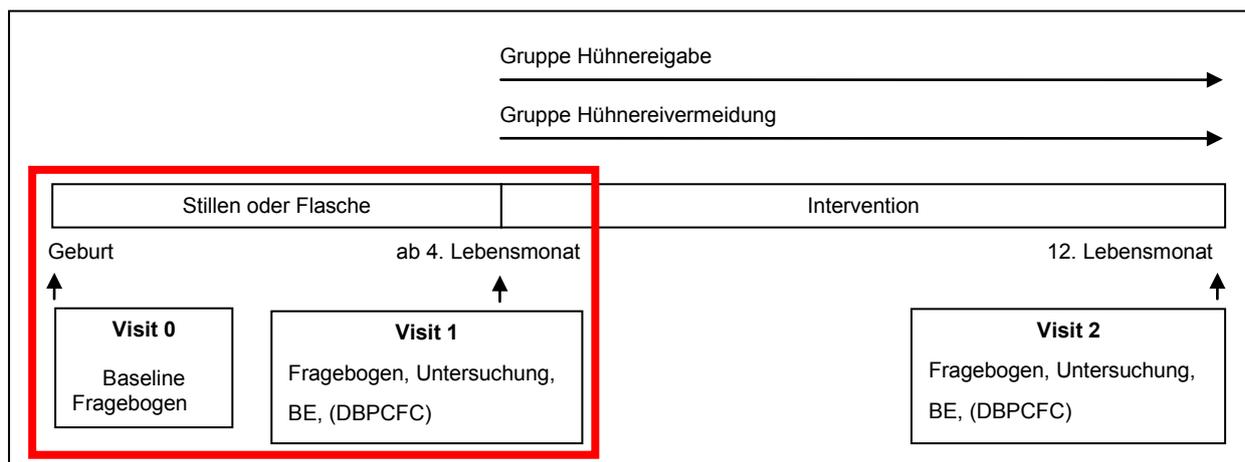


Abb: 2.1: Aufbau des Studiendesigns der HEAP-Studie, Markierung des für die vorliegende Arbeit relevanten Zeitraumes

Für die vorliegende Arbeit wurden aus dem Datenpool der HEAP-Studie die Daten von 374 Kindern ausgewertet, die zwischen dem 01.05.2008 und dem 31.12.2013 rekrutiert

wurden. Von diesen 374 Kindern waren bis zum 24.01.2014 die Daten der Fragebögen zur Geburt, wie auch zum vierten bis sechsten Lebensmonat und das Ergebnis der Blutentnahme beim ersten Besuch im Studienzentrum, vorhanden.

2.2. Probandenrekrutierung

Im Rahmen der HEAP- Studie wurden Neugeborene aus den stationären Bereichen der Kliniken für Geburtshilfe der Charité in Berlin mit ihren drei Standorten (Campus Virchow Klinikum, Campus Mitte, Campus Benjamin Franklin), sowie sieben weiteren Kliniken in Berlin (Sana Klinikum Lichtenberg, Vivantes Klinikum Hellersdorf, Caritas Klinik Maria Heimsuchung Pankow, Vivantes Klinikum Auguste Viktoria, DRK Klinikum Westend, Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Martin Luther Klinikum Halensee) rekrutiert.

Alle Probanden wurden anhand der Anamnese sowie des Fragebogens „Daten zur Geburt“ auf ihre Kriterien zum Einschluss in die Studie geprüft. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Auftragsnummer EA 2/006/08).

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden gesunde Säuglinge aufgenommen. Die Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen spielte keine Rolle.

Einschlusskriterien waren ein minimales Gestationsalter von 34 vollendeten Schwangerschaftswochen sowie ein APGAR-Score (Punkteschema, um den klinischen Zustand von Neugeborenen standardisiert zu beurteilen) von mindestens sieben nach fünf Minuten.

Als Ausschlusskriterien wurden unzureichende deutsche Sprachkenntnisse der Eltern und ein mütterliches Alter unter 18 Jahren definiert.

2.4. Fragebögen

2.4.1. Inhalt und Einsatz der verschiedenen Fragebögen

Die Datenerhebung erfolgte zum Zeitpunkt der Geburt (V0), sowie beim ersten Besuch im Studienzentrum kurz vor Beginn der Beikostgabe im Alter ab vier Monaten (V1). Die Fragebögen zur Geburt wurden von den Probandeneltern selbstständig ausgefüllt und an das Studienzentrum geschickt. Dort wurden sie von uns auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft. Gegebenenfalls wurden Nachfragen und Nachträge telefonisch, beziehungsweise beim ersten persönlichen Termin im Studienzentrum durchgeführt. Der Fragebogen „Daten zur Geburt“ wurde von den Rekrutierenden bereits nach dem ersten Ansprechen ausgefüllt, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen.

Die Fragebögen zum Visit 1 wurden im Studienzentrum von uns mit den Probandeneltern in Form eines Interviews ausgefüllt.

Es wurden standardisierte Fragebögen entwickelt, die hauptsächlich auf Fragebögen anderer epidemiologischen Studien zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien, insbesondere der EuroPrevall Studie, basierten [62].

Die Fragebögen zur Geburt (V0) beinhalteten Fragen bezüglich:

- Geburt
- Familienanamnese im Hinblick auf atopische Erkrankungen
- chronischen Erkrankungen der Mutter
- Ernährung, Medikamenten- und Supplementeinnahme in der Schwangerschaft
- Wohnsituation (Haustiere / Raucher)
- soziodemographische Daten
- allergische Erkrankungen der Mutter, des Vaters und blutsverwandten Geschwistern

Die Fragebögen ab dem vierten Lebensmonat (V1) beinhalten Fragen bezüglich:

- Stillen, Säuglingsnahrung und Beikosteinführung
- Diät der Mutter während des Stillens
- Änderung der Umgebung (Kindertagesstätte, Rauchen, Haustiere, neue Haustiere etc.)
- Impfstatus, viraler und / oder bakterieller Infektionen des Kindes
- atopischer Erkrankungen
- Verwendung von Crèmes und Salben

Jegliche Änderungen des allergischen Status oder soziodemographischer Art der Probandeneltern oder Probandengeschwister wurden ebenso erfasst.

2.4.2. Variablen aus den Angaben der Fragebögen

Um mögliche Einflussfaktoren auf eine Sensibilisierung gegen Hühnerei vor der Beikostgabe zu evaluieren, wurden die Angaben aus den oben genannten Fragebögen analysiert.

Aus den Baseline-Fragebögen (V0) wurden die Angaben zum Geschlecht des Kindes sowie des familiären, bzw. elterlichen Atopiestatus herangezogen. Wenn Vater oder Mutter eine atopische Erkrankung (Heuschnupfen, Asthma oder atopische Dermatitis) hatte oder in der Vergangenheit davon betroffen war, wurde dies als positiver elterlicher Atopiestatus definiert. Ebenso wurde im Baseline-Fragebogen V0 nach dem Hühnereikonsum der Mutter in der Schwangerschaft gefragt. Es wurde neben der Ausprägung „ja/nein“ auch differenziert, ob der Hühnereikonsum „vermehrt, unverändert, reduziert oder vermieden“ im Vergleich zum Konsum vor der Schwangerschaft war.

Aus den Fragebögen zum Visit 1 wurde entnommen, ob die Kinder gestillt wurden. Als „voll gestillt“ mit der Ausprägung „ja“ wurden alle Kinder eingeteilt, die in den ersten vier Lebensmonaten ausschließlich Muttermilch erhalten haben. Alle anderen Kinder wurden der Kategorie „nein“ zugeordnet. Ebenfalls beim ersten Besuch V1 im

Studienzentrum im Alter von vier bis sechs Monaten wurde der Arztfragebogen vom untersuchenden Studienarzt ausgefüllt. Hiermit konnte der Hautstatus der Kinder erfasst werden. Das Auftreten einer manifesten atopischen Dermatitis wurde definiert, wenn der Arzt ekzematöse Hautveränderungen eingetragen hatte und zudem nach Einschätzung des untersuchenden Arztes die Kriterien nach Hanifin und Rajka für eine atopische Dermatitis erfüllt waren und zur Einteilung des klinischen Schweregrades der SCORAD-Index bestimmt wurde [63].

2.4.3. Variablen zum Vergleich von Teilnehmern und Drop-outs

Um zu evaluieren, ob sich Teilnehmer und Drop-outs zum ersten Besuch V1 im Studienzentrum unterscheiden, wurden allgemeine Charakteristika der beiden Gruppen verglichen. Diese wurden aus den Baseline-Fragebögen generiert. Neben dem Alter der Mutter, dem Geschlecht des Kindes und des familiären Atopiestatus wurde die Schulbildung der Mutter berücksichtigt. Hierfür wurden zwei Kategorien gebildet. „< 12 Jahre Schulbildung“ und „≥ 12 Jahre Schulbildung“ bei mindestens 12 Jahren Schulbildung, Berufsausbildung oder Universitätsabschluss. Die ethnische Herkunft der Mutter wurde in „mitteleuropäisch“ und „andere“ eingeteilt. Zudem wurde nach der Parität der Mutter gefragt, es wurde in „erstes Kind“, „zweites Kind“ und „≥ drittes Kind“ differenziert.

2.5. Laborbestimmungen

Beim ersten Besuch (V1) im Studienzentrum wurde allen Kindern durch den Prüfarzt Blut abgenommen. Es wurde das Gesamt-IgE sowie spezifisches IgE gegen die sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene im Suchtest (fx5-Test) durchgeführt. Bei einem positiven Befund erfolgte die Ausdifferenzierung des spezifischen IgE gegen die sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene (Hühnerei (f1), Kuhmilch (f2), Fisch (f3), Weizen (f4), Erdnuss (f13) und Soja (f14)). Die Menge des jeweiligen spezifischen IgE im Serum kann quantitativ bestimmt werden. Die Ergebnisse werden sowohl in kU/l, als auch in den vom Hersteller festgelegten CAP-Klassen festgelegt.

Eingesetzt wurde dabei das Phadia ImmunoCAP® 250 System (Phadia Diagnostics, Uppsala, Schweden). Die untere Bestimmungsgrenze des ImmunoCAP Systems liegt

bei 0,35 kU/l. Wenn mehr als 100 kU/l gemessen wurden, wurde das Serum 1:100 verdünnt und erneut gemessen. Sämtliche Laborbestimmungen wurden im Allergielabor der Kinderklinik der Charité durchgeführt.

Tabelle 2.1: Einteilung der Konzentrationen des spezifischen IgE in CAP-Klassen

sIgE (kU/l)	CAP-Klasse	Klassifizierung
< 0,35	0	Unauffällig
0,35-0,70	1	grenzwertig erhöht
0,70-3,50	2	leicht erhöht
3,50-17,50	3	mäßig erhöht
17,50-50,00	4	deutlich erhöht
50,00-100,00	5	stark erhöht
> 100,00	6	sehr stark erhöht

2.6. Nahrungsmittelprovokationen

Bei Kindern, die eine Sensibilisierung gegen Hühnerei aufwiesen, d.h. bei denen die Menge des Hühnerei-spezifischen IgE größer/gleich 0,35kU/l war, wurde zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Sensibilisierung eine doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) empfohlen. Bei diesem diagnostischen Routineverfahren wurden in sieben Schritten 0,04g, 0,11g, 0,38g, 1,14g, 3,8g, 11,4g und 38g Hühnerei (entspricht 5mg bis 5g Hühnereiprotein) oder ein entsprechender Plazebo im Abstand von mindestens 30 Minuten oral gegeben. Wenn objektive Symptome auftraten, wie z. B. Urtikaria, Erbrechen oder pulmonale Obstruktion, wurde die Provokation abgebrochen und gegebenenfalls Notfallmedikamente verabreicht. Sofern es nicht zu allergischen Reaktionen kam, wurde an einem der folgenden Tage eine repetitive Gabe mit der kumulativen Gesamtmenge gegeben. Diese betrug für Hühnerei 55g, dies entspricht der Menge von einem Hühnerei. Die Provokationen wurden unter stationären Bedingungen in der Kinderklinik der Charité durchgeführt.

2.7. Datenanalyse

2.7.1. Variablen

Als primäre Zielvariable (abhängige Variable) wurde eine Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor Beginn der Beikostgabe definiert. Als sekundäre Zielvariable wurde eine nachgewiesene Hühnereiallergie bestimmt.

Als Einflussfaktoren (unabhängige Variablen) wurden definiert:

- Hühnereikonsum der Mutter während der Schwangerschaft
- Voll gestillt für vier Monate
- Geschlecht
- Elterlicher Atopiestatus
- Atopische Dermatitis im Alter ab vier Monaten

2.7.2. Statistische Auswertung

Alle statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS (Version 19 für Windows, Chicago, USA).

Mit Häufigkeiten und Prozentwerten wurden nominale und ordinale Daten angegeben. Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Um signifikante Unterschiede bei stetigen Variablen zu ermitteln wurden absolute Häufigkeiten und Prozente berechnet. Bei normalverteilten Daten der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Bei der Prävalenzschätzung wurde die Prävalenz einer Hühnereisensibilisierung und Allergie zum Zeitpunkt ab dem vierten Lebensmonat als beobachtete Häufigkeit mit 95%-Konfidenzintervall berechnet. Hierfür wurde die exakte Binominalmethode gewählt [64].

Zum Gruppenvergleich kategorialer Variablen einer Hühnereisensibilisierung im Alter ab vier Monaten vor der Beikostgabe wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse

durchgeführt. In diese wurden die in Kapitel 2.7.1. genannten Einflussfaktoren („Voll gestillt für vier Monate“, „Geschlecht“, „Hühnereikonsum der Mutter in der Schwangerschaft“, „elterlicher Atopiestatus“ und „Atopische Dermatitis“) aufgenommen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte als Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall. Es wurde ein Signifikanzniveau für alle Tests von 5% ($p < 0,05$) definiert.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Zwischen Mai 2008 und Dezember 2013 wurden in der Rekrutierungsphase 500 Kinder in die HEAP-Studie eingeschlossen (Abbildung 3.1). Bis zum ersten Besuch im Studienzentrum nach mindestens vier Monaten gab es 113 Drop-outs (22,6%), da diese Probanden, bzw. deren Eltern, nicht an einer Interventionsstudie teilnehmen wollten. Des weiteren wurden 13 Probanden aus dem Studienkollektiv exkludiert, da sie beim ersten Besuch im Studienzentrum jünger als vier Monate waren und, wie bereits in Kapitel 1.5. beschrieben, eine Beikostgabe erst ab dem vierten Monat empfohlen ist. Schlussendlich wurden dann die Daten von 374 Probanden ausgewertet.

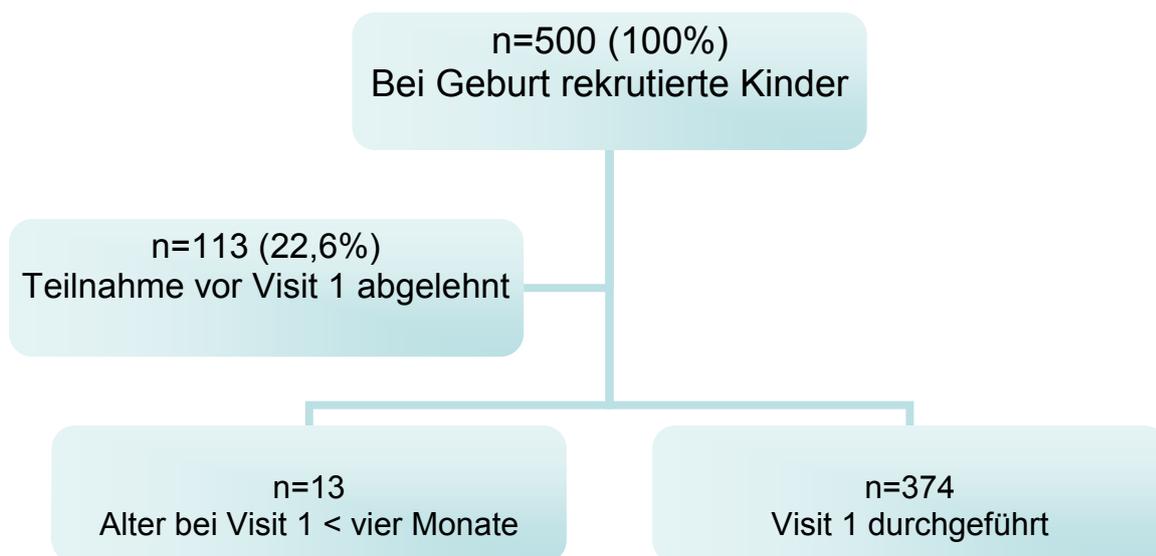


Abb 3.1: Übersicht über Teilnehmer und Drop-outs der HEAP-Studie im Zeitraum von Mai 2008 bis Dezember 2013.

3.1.1. Vergleich der Studienteilnehmer und Drop-outs zum Visit 1

Der erste Besuch im Studienzentrum wurde bei einem positiven familiären Atopiestatus statistisch signifikant häufiger wahrgenommen als bei negativem familiären Atopiestatus ($p=0,028$). Wenn der Vater einen negativen Atopiestatus aufwies, wurde die Teilnahme am ersten Besuch im Studienzentrum statistisch signifikant häufiger verweigert als bei positivem Atopiestatus des Vaters ($p=0,016$). Statistisch hoch signifikant war dies auch

bei jüngerem Alter der Mutter der Fall ($p < 0,001$). Die Teilnahme nach vier Monaten bei Kindern, deren Mütter mehr als 12 Jahre Schulbildung aufwiesen, war ebenso statistisch signifikant ($p = 0,032$). Mütter mitteleuropäischer Herkunft nahmen statistisch signifikant häufiger diesen Termin wahr als Mütter anderer Herkunft. Ob es sich um das erste, zweite oder dritte bzw. mehr als dritte Kind der Mutter handelte, spielte keine Rolle. Hinsichtlich des Geschlechtes der Kinder zeigten die Gruppe der Teilnehmer und die der Drop-outs keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Baseline-Charakteristika von Teilnehmern und Drop-outs nach vier bis sechs Monaten

Variable	Ausprägung	Teilnehmer n=387 (%)	Drop-outs n=113 (%)	p-Wert*
Familiärer Atopiestatus#	positiv, n(%)	263 (69)	63 (57,8)	0,028
	negativ, n(%)	118 (31)	46 (42,2)	
Atopiestatus der Mutter#	positiv, n(%)	177 (45,9)	43 (39,1)	0,208
	negativ, n(%)	209 (54,1)	67 (60,9)	
Atopiestatus des Vaters#	positiv, n(%)	173 (45,8)	35 (32,7)	0,016
	negativ, n(%)	205 (54,2)	72 (67,3)	
Geschlecht des Kindes	Jungen, n(%)	215 (55,6)	60 (53,1)	0,644
	Mädchen, n(%)	172 (44,4)	53 (46,9)	
Schulbildung der Mutter#	< 12 Jahre, n(%)	30 (7,9)	16 (14,7)	0,032
	> 12 Jahre, n(%)	351 (92,1)	93 (85,3)	
Ethnische Herkunft der Mutter #	mitteleuropäisch, n(%)	340 (95,2)	86 (86)	0,001
	andere, n(%)	17 (4,8)	14 (14)	
Alter der Mutter bei Geburt#	Mittelwert (SD), in Jahren	30,82	28,55	<0,001**
Parität#	erstes Kind, n(%)	200 (57,6)	65 (65,7)	0,197
	zweites Kind, n(%)	102 (29,4)	27 (27,3)	
	> drittes Kind, n(%)	45 (13)	7 (7,1)	

(# n der Zeilen aufgrund fehlender Angaben ungleich 387 oder 113; * p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test; ** p-Wert berechnet mit t-Test für unabhängige Stichproben, statistisch signifikante Unterschiede sind fett gedruckt)

3.2. Prävalenz einer Hühnerei-Sensibilisierung vor der ersten Beikostgabe

Im Zeitraum von Mai 2008 bis Januar 2014 wurde bei 374 Kindern vor Einführung der Beikost Blut abgenommen, um einen allergologischen Suchtest (fx5) für die sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene durchzuführen. Dieser war bei 30 Kindern positiv (8,0%). Wenn der fx5 Test positiv ausfiel, wurde eine Ausdifferenzierung vorgenommen. Eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, also Werte für Hühnerei-spezifisches IgE $\geq 0,35$ kU/l, konnte bei 23 Kindern nachgewiesen werden (Abbildung 3.2). Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei vor der Beikostgabe betrug also in der vorliegenden Studienpopulation 6,1% (23/374; 95% KI 3,94 - 9,08).

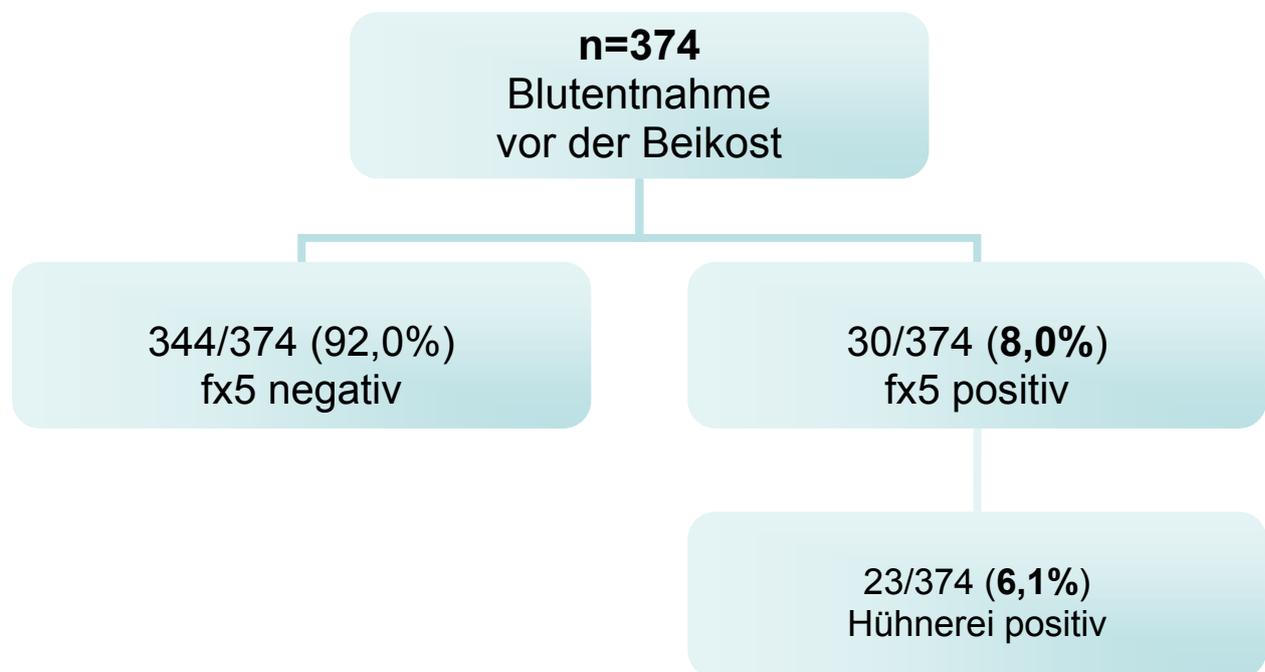


Abb 3.2: Schematische Übersicht der Ergebnisse des fx5-Testes beim ersten Besuch im Studienzentrum

Die Werte für Hühnerei-spezifisches IgE lagen zwischen 0,39 kU/l und 14,1 kU/l (Tabelle 3.2), der Mittelwert betrug 2,8 kU/l, der Median lag bei 1,7 kU/l.

Nach Ausdifferenzierung aller 30 positiv getesteter Kinder, zeigten knapp die Hälfte der gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder (43,5%; 10/23) noch weitere Sensibilisierungen. Tabelle 3.2 zeigt die Ausdifferenzierung des fx5 Testes aller positiv getesteten Kinder. Am Häufigsten (30,4%, 7/23) fand sich neben einer Sensibilisierung gegen Hühnerei

noch eine Sensibilisierung für Kuhmilch, gefolgt von einer Sensibilisierung gegen Weizen (21,7%, 7/23), nachfolgend (13,0%, 3/23) Sensibilisierungen gegen Soja und einmal (4,3%, 1/23) eine Sensibilisierung gegen Erdnuss (Abbildung 3.3). Es fällt auf, dass eine Sensibilisierung gegen Fisch in unserer Kohorte bei Testung vor Beginn der Beikosteinführung im Alter ab vier Monaten nicht auftrat.

Tabelle 3.2: Daten zur Sensibilisierung nach Ausdifferenzierung des allergologischen Suchtestes (fx5) bei allen positiv getesteten Kindern

ID	slgE Hühnerei	slgE Kuhmilch	slgE Fisch	slgE Weizen	slgE Soja	slgE Erdnuss
22	1,79	0,02	0	0,03	0	0,03
28	2,03	0,04	0	0,1	0,17	0,02
88	3,13	4,77	0	0,03	0	0
93	4,83	4,02	0	0,06	2,69	0
95	0,24	0,37	0	0,05	0	0
104	0	0	0	0	0,47	0
120	1,5	0,09	0	0,02	0	0
138	0,45	0,05	0	0,05	0	0
160	0,99	0,05	0	0,05	0	0
202	0,41	0,46	0,1	1,09	0,28	0,34
235	14,1	0,16	0	0,89	0,02	0,12
250	0,44	0,16	0	0,63	0,31	0,07
263	0,83	1,03	0	0,1	10,3	0,06
273	0,39	0,06	0	0,03	0	0
280	10,7	0,1	0	0,08	0	0,02
285	1,67	0,2	0	0,04	0,14	0,01
288	0,86	1,04	0,01	0,04	0,01	0,02
302	0,11	0,11	0	1,12	0,16	0,35
304	0,17	0,09	0	0,63	0,03	0
309	0,99	1,59	0	0,06	0,06	0,01
316	0	0,19	0	0,88	0,21	0,25
319	0,86	0,03	0	0,88	0,07	0,56
338	5,81	0,09				
343	0,08	0,47	0,02	0,44	0,11	0,06
356	0,08	1,46	0	0,25	0,13	0,05
359	1,9	0,09	0	1,23	0,01	0,02
409	2,42					
439	5,49	0,96	0	0,04	3,82	0,04
465	0,68	0,11	0,01	0,08	0,05	0,05
496	2,04	0,03	0	0,13	0,02	0

Es fanden sich zudem Kinder, die keine Sensibilisierung gegen Hühnerei, wohl aber gegen andere der im fx5 Suchtest getesteten Nahrungsmittelallergene sensibilisiert waren. Drei Kinder zeigten eine Sensibilisierung gegen Kuhmilch, zwei Kinder waren weizensensibilisiert wovon eines zusätzlich gegen Soja sensibilisiert war. Ein Kind war nur gegen Soja sensibilisiert.

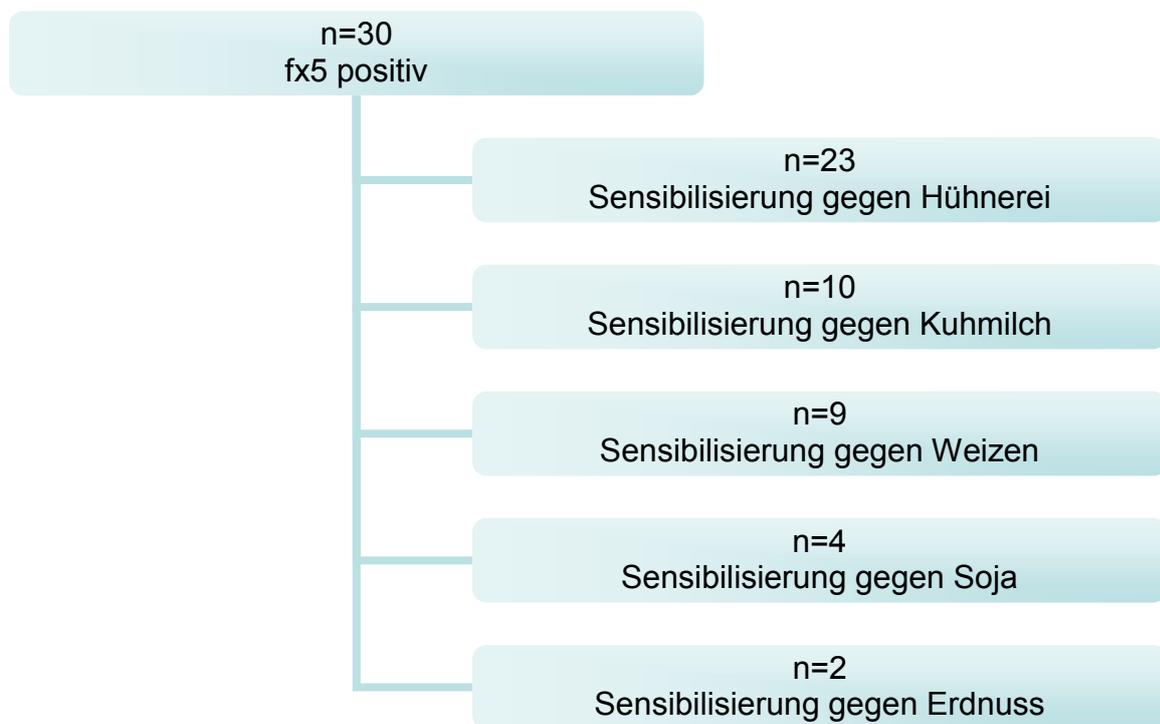


Abb.3.3: Schematische Darstellung der Co-Sensibilisierungen der 17 gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder (positiv= spezifisches IgE $\geq 0,35$ kU/l)

Anhand der gewonnenen Daten zeigte sich in unserer Kohorte eine Prävalenz von 2,7% für eine Sensibilisierung gegen Kuhmilch. Die Prävalenz für eine Sensibilisierung gegen Weizen lag bei 2,4% und die Prävalenz für eine Sensibilisierung gegen Soja bei 1,1%. Die Prävalenz für eine Sensibilisierung gegen Erdnuss lag in dieser Kohorte bei 0,5% (Tabelle 3.3). Im Alter ab vier Monaten konnte bei keinem der Kinder eine Sensibilisierung gegen Dorsch vor der Beikostgabe gefunden werden.

Tabelle 3.3: Prävalenz der Sensibilisierungen gegen die sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene (Sensibilisierung = spezifisches IgE gegen das entsprechende Nahrungsmittel $\geq 0,35$ kU/l; N=374)

Allergene	Sensibilisiert von 374	Prävalenz (%)	95%-Konfidenzintervall (%)
Hühnerei	23	6,1	3,94 – 9,08
Kuhmilch	10	2,7	1,29 – 4,86
Weizen	9	2,4	1,29 – 4,86
Fisch	0	0	0,00 – 0,98
Erdnuss	2	0,5	0,17 – 2,33
Soja	4	1,1	0,44 – 3,09

3.3. Prävalenz einer klinisch manifesten Hühnereiallergie

Bei einem positiven Befund für hühnereispezifisches IgE wurde zur Prüfung der klinischen Relevanz der Sensibilisierung eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) angeboten (Abbildung 3.4). Von den 23 sensibilisierten Kindern zeigten in der DBPCFC 16 Kinder klinische Reaktionen (69,6%). Bei sechs Kindern wünschten die Eltern keine Provokation (26,1%). Bei einem Kind fiel die Provokation negativ aus (4,3%).

Die Prävalenz einer klinisch manifesten Hühnereiallergie vor der ersten Beikostgabe lag in unserer Studienpopulation demnach bei 4,3% (16/374; 95% KI 2,67 – 7,18%).

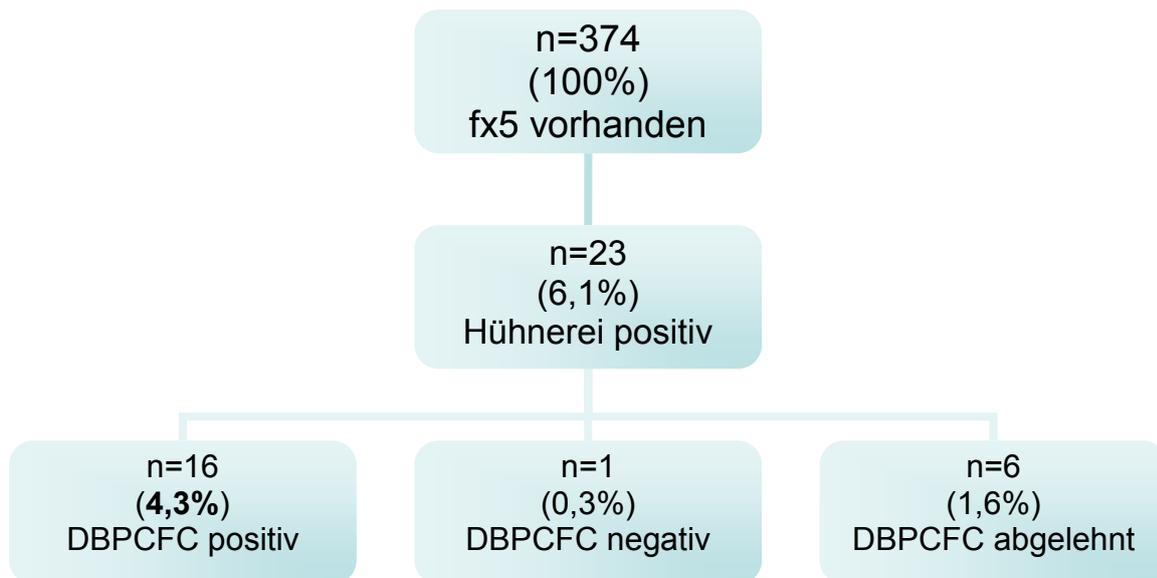


Abb 3.4: Schematische Darstellung der Ergebnisse der DBPCFC (doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation)

Die Kinder, deren Eltern eine Nahrungsmittelprovokation ablehnten, unterschieden sich nicht statistisch signifikant von den 17 Kindern, bei denen eine Nahrungsmittelprovokation durchgeführt wurde (Tabelle 3.4). Das Kind, welches keine klinische Relevanz der Sensibilisierung zeigte, hatte eine negative Familienanamnese und wurde nicht voll gestillt.

Tabelle 3.4: Häufigkeitsverteilung verschiedener Einflussfaktoren bei hühnereisensibilisierten Kindern mit durchgeführter oder abgelehnter DBPCF

Einflussfaktor	Ausprägung	DBPCFC abgelehnt (n=6);n(%)	DBPCFC durchgeführt (n=17); n(%)	*p-Wert*
Hühnereikonsum in der Schwangerschaft	gleich	4 (66,7)	14 (82,4)	0,432
	weniger	2 (33,3)	2 (11,8)	
	vermieden	0 (0,0)	1 (5,9)	
voll gestillt für vier Monate	nein	3 (50)	7 (41,2)	0,708
	ja	3 (50)	10 (58,8)	
atopische Dermatitis	nein	3 (50)	6 (35,3)	0,526
	ja	3 (50)	11 (64,7)	
elterlicher Atopiestatus	negativ	2 (33,3)	3 (17,6)	0,423
	positiv	4 (66,7)	14 (82,4)	
Geschlecht	weiblich	4 (66,7)	9 (52,9)	0,560
	männlich	2 (33,3)	8 (47,1)	

DBPCFC=doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation; * p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test

Bei der doppelblind, plazebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation reagierte die Mehrheit der Kinder mit der Haut im Sinne einer Urtikaria, Quaddeln und in einem Fall auch Verschlechterung des atopischen Ekzems (Tabelle 3.5). An zweiter Stelle folgten Reaktionen des gastrointestinalen Systems, wie Erbrechen und Durchfall. Ein Kind reagierte mit den oberen Atemwegen im Sinne einer Rhinokonjunktivitis. Bei einem Kind kam es zu Reaktionen der unteren Atemwege mit pulmonaler Obstruktion und Abfall der Sauerstoffsättigung. Fünf der Kinder reagierten mit zwei Organsystemen, was nach der amerikanischen Definition als anaphylaktische Reaktion gewertet werden kann [65].

Tabelle 3.5: Daten zur klinischen Relevanz der 23 gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder

Nr.	ID	Hühnerei sIgE (kU/l)	Ergebnis DBPCFC mit Hühnerei	Alter bei Visit 1 (Wochen)	Alter bei DBPCFC (Wochen)	Reaktions- dosis (g Protein)	Reaktionsart
1	22	1,79	positiv	28	37	0,38	Urtikaria, Juckreiz
2	28	2,03	positiv	27	32		Urtikaria
3	88	3,13	positiv	36	40	3,8	Urtikaria, Durchfall
4	93	4,83	positiv	30	45	3,8	Juckreiz, Durchfall, Erbrechen
5	120	1,5	positiv	28	47	11,4	Durchfall, Ekzemverschlechterung
6	138	0,45	abgelehnt	18			
7	160	0,99	positiv	18	26	0,38	Obstruktion
8	202	0,41	abgelehnt	27			
9	235	14,1	positiv	26	31	38	Urtikaria, Flush, Erbrechen
10	250	0,44	negativ	24	33		
11	263	0,83	positiv	20	33	38	Urtikaria
12	273	0,39	positiv	34	40	38	Juckreiz, Erbrechen, Urtikaria

Nr.	ID	Hühnerei sIgE (kU/l)	Ergebnis DBPCFC mit Hühnerei	Alter bei Visit 1 (Wochen)	Alter bei DBPCFC (Wochen)	Reaktions- dosis (g Protein)	Reaktionsart
13	280	10,7	abgelehnt	25			
14	285	1,67	positiv	30	45	1,14	Quaddeln, Lidschwellung
15	288	0,86	abgelehnt	24			
16	309	0,99	positiv	22	24	11,4	Quaddeln, Konjunktivitis
17	319	0,86	positiv	28	31	0,38	Urtikaria
18	338	5,81	positiv	19	30	11,4	Urtikaria, Erbrechen
19	359	1,9	positiv	20	34	0,04	Erbrechen, Konjunktivitis
20	409	2,42	abgelehnt	25			
21	439	5,49	positiv	27	39	38	Erbrechen, Konjunktivitis, Husten
22	465	0,68	positiv	23	46	11,4	Apathie, Blutdruckabfall
23	496	2,04	abgelehnt	23			

(sIgE=spezifisches IgE gegen Hühnerei, DBPCFC=doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation mit Hühnerei, Reaktionsdosis=höchste während der Provokation verzehrte Menge)

3.4. Zusammenhang von Einflussfaktoren für die Entwicklung einer Hühnereisensibilisierung und Hühnereiallergie vor Einführung der Beikost im Alter von vier bis sechs Monaten

3.4.1. Hühnereikonsum in der Schwangerschaft

2,7% aller Mütter (10/373) gaben an, in der Schwangerschaft Hühnerei komplett vermieden zu haben. Ein Kind dieser Mütter zeigte eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, die Allergie bestätigte sich durch eine doppelblind, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation. Alle anderen Mütter der gegen Hühnerei sensibilisierten, sowie auch allergischen Kinder verzehrten Hühnerei in der Schwangerschaft, ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte somit nicht ermittelt werden (Tabelle 3.6 und 3.7).

Das Ergebnis der daran anschließenden Untersuchung mit der Frage, ob Hühnerei unverändert, mehr oder weniger häufig als vor der Schwangerschaft verzehrt wurde, zeigen ebenso Tabelle 3.6 und 3.7. Hier gaben acht Mütter an Hühnerei vermieden zu haben. 38 Mütter haben in der Schwangerschaft weniger Hühnerei verzehrt, unter ihnen vier, deren Kinder gegen Hühnerei sensibilisiert sind und zwei, deren Kinder auch allergisch sind. 22 Mütter haben vermehrt Hühnerei in der Schwangerschaft zu sich genommen, keines der Kinder ist positiv getestet worden (Tabelle 3.6 und 3.7). Zwischen den einzelnen Gruppen ließ sich sowohl bei der Frage nach einer Sensibilisierung, als auch einer klinisch relevanten Hühnereiallergie kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,355$ bzw. $p=0,500$).

3.4.2 Stilldauer

Insgesamt wurden 48,7% ($n=182$) der Kinder bis zum vollendeten vierten Lebensmonat voll gestillt. Darunter ließen sich 13 Kinder finden, die gegen Hühnerei sensibilisiert sind, 51,3% ($n=192$) der Kinder wurden nicht voll gestillt, 10 dieser Kinder sind gegen Hühnerei sensibilisiert (Tabelle 3.6). Die Stilldauer hat somit keinen statistisch

signifikanten Einfluss auf eine Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter von vier bis sechs Monaten ($p=0,436$).

Auch hinsichtlich des Einflusses der Stilldauer auf eine Allergie gegen Hühnerei zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,258$). 62,5% der allergischen Kinder wurden bis zum vollendeten vierten Lebensmonat voll gestillt, 37,5% dieser Kinder hingegen nicht (Tabelle 3.7).

Da besonders bei Kindern mit positiver Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen empfohlen wird, voll zu Stillen, wurde dieser mögliche Einflussfaktor auf das Stillverhalten gesondert untersucht (Tabelle 3.8). Es zeigte sich durch diese Analyse ein Trend dahingehend, dass Kinder mit positivem elterlichen Atopiestatus häufiger voll gestillt werden als Kinder ohne positiven elterlichen Atopiestatus. 71,4% der Kinder mit positivem elterlichen Atopiestatus wurden voll gestillt, hingegen 28,6% der Kinder ohne erhöhtes Atopierisiko.

3.4.3 Elterlicher Atopiestatus

Insgesamt hatten 67,6% der Kinder einen positiven elterlichen Atopiestatus. In der Gruppe der gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder zeigte sich ein um zehn Prozentpunkte erhöhter Anteil mit 78,3%. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 3.6).

Kinder, die eine klinisch relevante Hühnereiallergie aufwiesen, hatten in 87,5% (14/16) einen positiven elterlichen Atopiestatus. Hier zeigte sich mit $p=0,083$ doch ein deutlicher Trend, dass Kinder mit klinisch relevanter Hühnereiallergie häufiger einen positiven elterlichen Atopiestatus aufweisen (Tabelle 3.7).

3.4.4 Geschlecht

In der gesamten Kohorte gab es 12% mehr Jungen als Mädchen (55,6%; 208/374 vs. 44,4%; 166/374). Betrachtet man separat die gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder, so waren es hier mehr Mädchen als Jungen (56,5%; 13/23 vs. 43,5%; 10/23, Tabelle 3.6).

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf eine Sensibilisierung gegen Hühnerei konnte nicht gefunden werden ($p=0,227$).

Betrachtet man nun die Kinder mit einer Hühnereiallergie, so sind von den 16 positiv getesteten Kindern exakt 50% Jungen und 50% Mädchen (je $n=8/16$, Tabelle 3.7). Ein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Ausprägung einer Hühnereiallergie konnte somit mit nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 3.6: Zusammenhang von Baseline-Faktoren mit einer Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor der Beikosteinführung

Variable	Ausprägung	Kinder ohne Hühnerei-sensibilisierung (n=351); n(%)	Kinder mit Hühnerei-sensibilisierung (n=23); n(%)	p-Wert*
Hühnereikonsum in Schwanger- schaft #	ja	341 (97,4)	22 (95,7)	0,609
	nein	9 (2,6)	1 (4,3)	
Hühnereikonsum in Schwanger- schaft ##	gleich	284 (81,8)	18 (78,3)	0,355
	mehr	22 (6,3)	0 (0,0)	
	weniger	34 (9,8)	4 (17,4)	
	vermieden	7 (2,0)	1 (4,3)	
voll gestillt für vier Monate	ja	169 (48,1)	13 (56,5)	0,436
	nein	182 (51,9)	10 (43,5)	
elterlicher Atopiestatus	negativ	116 (33,0)	5 (21,7)	0,261
	positiv	235 (67,0)	18 (78,3)	
Geschlecht	weiblich	153 (43,6)	13 (56,5)	0,227
	männlich	198 (56,4)	10 (43,5)	

*p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test, # 1 fehlender Wert, ## 4 fehlende Werte

Tabelle 3.7: Zusammenhang von Baseline-Faktoren mit einer Allergie gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor der Beikosteinführung

Variable	Ausprägung	Kinder ohne Hühnereiallergie (n=358); n(%)	Kinder mit Hühnereiallergie (n=16); n(%)	p-Wert*
Hühnereikonsum in Schwangerschaft [#]	ja	348 (97,5)	15 (93,8)	0,366
	nein	9 (2,5)	1 (6,3)	
Hühnereikonsum in Schwangerschaft ^{##}	gleich	289 (81,6)	13 (81,3)	0,500
	mehr	22 (6,2)	0 (0,0)	
	weniger	36 (10,2)	2 (12,5)	
	vermieden	7 (2,0)	1 (6,3)	
voll gestillt für vier Monate	ja	172 (48,0)	10 (62,5)	0,258
	nein	186 (52,0)	6 (37,5)	
elterlicher Atopiestatus	negativ	119 (33,2)	2 (12,5)	0,083
	positiv	239 (66,8)	14 (87,5)	
Geschlecht	weiblich	158 (44,1)	8 (50,0)	0,644
	männlich	200 (55,9)	8 (50,0)	

*p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test, [#] 1 fehlender Wert, ^{##} 4 fehlende Werte

Tabelle 3.8: Zusammenhang des elterlichen Atopiestatus mit der Stildauer

Einflussfaktor	Ausprägung	nicht voll gestillt n=192; n(%)	voll gestillt n=182 n=(%)	p-Wert*
elterlicher Atopiestatus	negativ	69 (35,9)	52 (28,6)	0,128
	positiv	123 (64,1)	130 (71,4)	

* p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test

3.5. Zusammenhang von atopischer Dermatitis auf die Entwicklung einer Hühnereisensibilisierung und Hühnereiallergie im Alter ab vier Monaten vor der Beikosteinführung

Bei 11,2% (42/374) aller Kinder diagnostizierte der Prüfarzt eine nach den Kriterien von Hanifin und Rajina manifeste atopische Dermatitis. Der erhobene SCORAD-Wert lag im Durchschnitt bei 20,4 Punkten (4-125). 60,9% (14/23) der gegen Hühnerei sensibilisierten Kinder hatte eine atopische Dermatitis. Lediglich 8% (28/351) der nicht sensibilisierten Kinder hatte eine atopische Dermatitis beim ersten Visit im Alter ab vier Monaten. Es zeigte sich hier ein statistisch hoch signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ (Abbildung 3.7).

Geringfügig mehr, nämlich 68,8% (11/16) der Kinder, die in der DBPCFC positiv auf Hühnerei reagierten, hatten eine vom Prüfarzt diagnostizierte atopische Dermatitis. 8,7% (31/358) aller nicht allergischen Kinder hatte ebenso eine atopische Dermatitis. Somit ist auch hier ein statistisch hoch signifikanter Unterschied gegeben ($p < 0,001$).

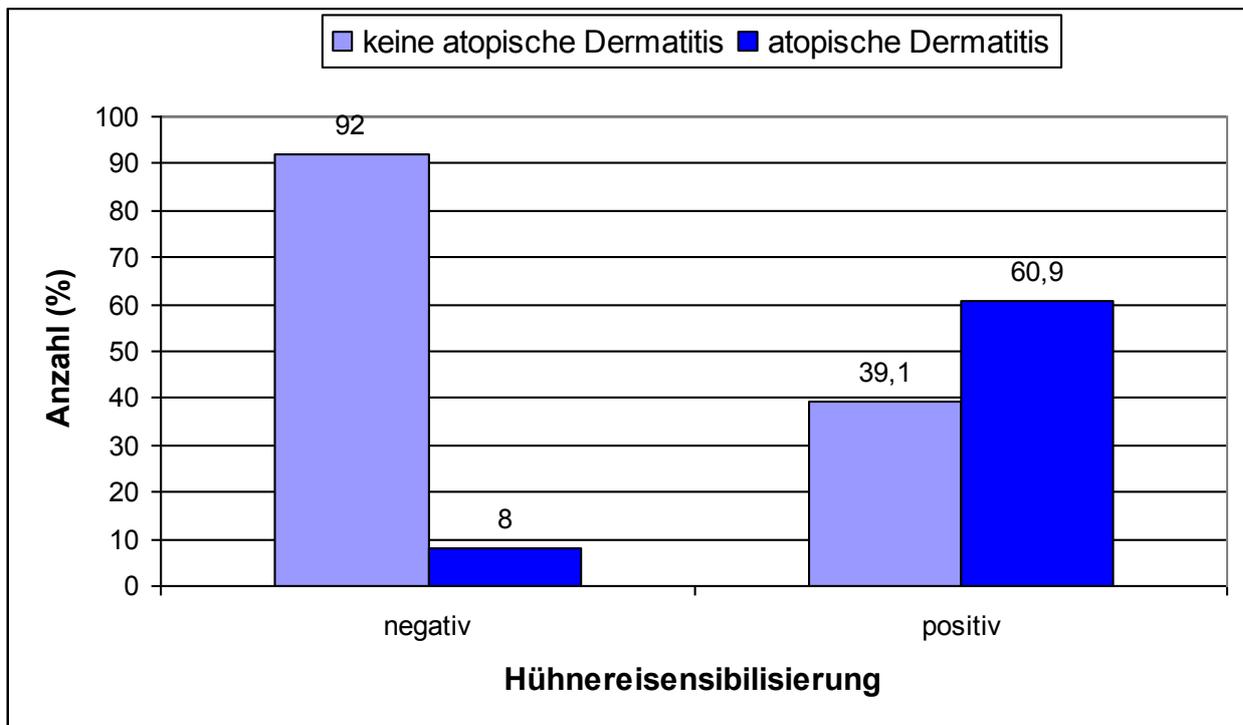


Abb 3.5: Zusammenhang der Ausprägung einer atopischen Dermatitis bei Kindern mit und ohne Sensibilisierung gegen Hühnerei

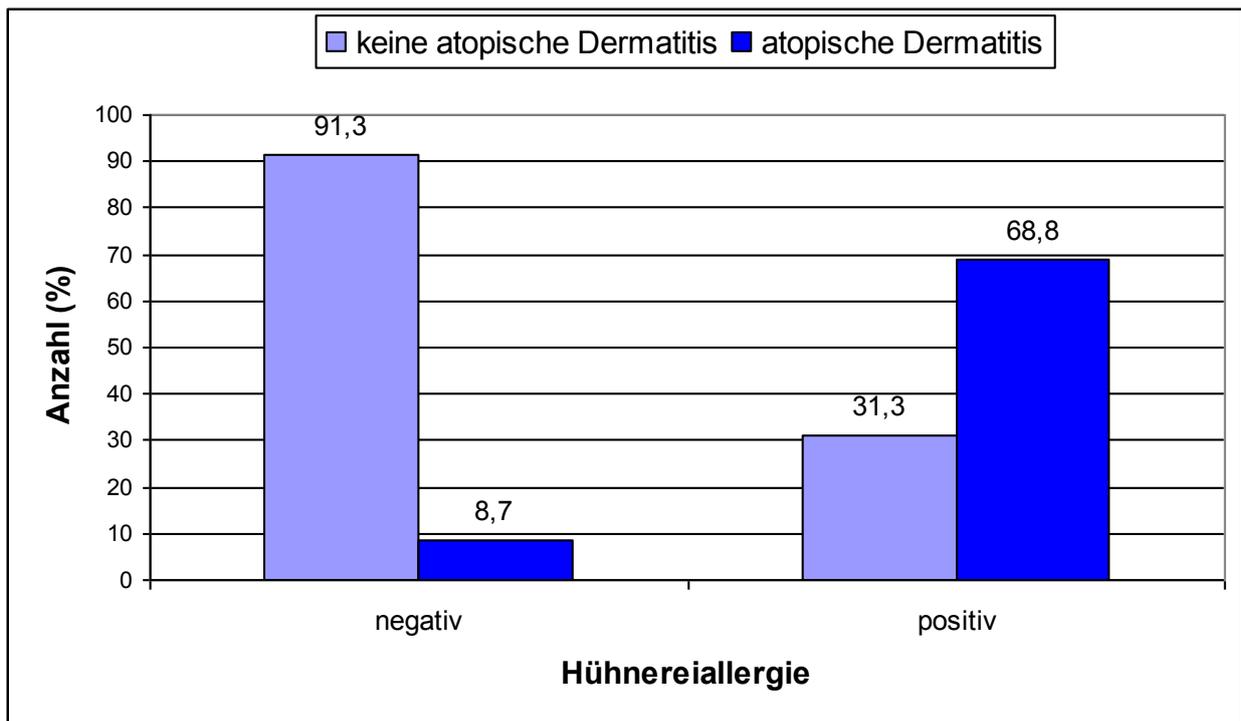


Abb 3.6: Zusammenhang der Ausprägung einer atopischen Dermatitis bei Kindern mit und ohne Allergie gegen Hühnerei

3.6. Gruppenvergleich kategorialer Variablen mittels multipler logistischer Regressionsanalyse

Zum Gruppenvergleich kategorialer Variablen wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden folgende Variablen einbezogen:

- voll gestillt für vier Monate
- Hühnereikonsum in der Schwangerschaft
- Geschlecht
- Elterlicher Atopiestatus
- Atopische Dermatitis nach vier bis sechs Monaten

Tabelle 3.9 zeigt die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression, Tabelle 3.10 die Ergebnisse nach Adjustierung.

Nach Adjustierung waren weder das Stillen über mindestens vier Monate noch der Hühnereikonsum in der Schwangerschaft mit einer Sensibilisierung gegen Hühnerei assoziiert (Tabelle 3.10).

Mädchen waren deutlich häufiger sensibilisiert als Jungen. Der Unterschied wurde nach Adjustierung sogar noch größer (OR 2,1), verfehlte die statistische Signifikanz jedoch knapp (Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10).

Eltern mit Allergien erhöhten das Risiko für eine Allergie gegen Hühnerei leicht, jedoch war auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10).

Das Vorhandensein einer atopischen Dermatitis zeigte sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse eine starke Assoziation mit einer Sensibilisierung gegen Hühnerei (Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10).

Tabelle 3.9: Einfluss verschiedener Variablen auf eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, univariate logistische Regressionsanalysen (N=374 Kinder)

Variable	Ausprägung (Anzahl)	rohes OR	95% KI	p-Wert
voll gestillt für vier Monate	Ja (n=182)	1,40	0,60 – 3,28	0,438
	Nein (n=192), Ref.-Kat.	1	-	-
Hühnereikonsum in Schwangerschaft*	Ja (n=363)	0,58	0,07 – 4,79	0,614 -
	Nein (N=10), Ref.-Kat.	1	-	-
Geschlecht	Mädchen (n=166)	1,68	0,72 – 3,94	0,231
	Junge (n=208) Ref.-Kat.	1	-	-
elterlicher Atopiestatus	kein allerg. Elternteil (n=121) Ref.-Kat.	1	-	-
	mind. 1 Elternteil allergisch (n=253)	1,78	0,64 – 4,91	0,267
Atopische Dermatitis	Ja (n=42)	17,9	7,14 – 45,12	<0,001
	Nein (n=332) Ref.-Kat.	1	-	-

* 1 fehlender Wert, OR=Odds ratio; KI=Konfidenzintervall

Tabelle 3.10: Multivariable logistische Regressionsanalyse (n=373 Kinder im Modell, da 1 fehlender Wert bei „Hühnereikonsum in der Schwangerschaft“)

Variable	Ausprägung	adjustiertes OR#	95% KI	p-Wert
voll gestillt für vier Monate	ja	1,02	0,39 – 2,65	0,974
	nein	1	-	-
Hühnereikonsum in der Schwangerschaft	Ja	1,08	0,09 – 12,64	0,954
	Nein (Ref.-Kat.)	1	-	-
Geschlecht	Mädchen	2,11	0,81 – 5,49	0,128
	Junge	1	-	-
elterlicher Atopiestatus	Mind. 1 Elternteil allergisch	1,34	0,43 – 4,13	0,612
	Kein allerg. Elternteil	1	-	-
Atopische Dermatitis	ja	18,85	7,22 – 49,19	<0,001
	nein	1	-	-

adjustiert für alle anderen Variablen in der Tabelle
 OR=Odds ratio; KI=Konfidenzintervall

4. Diskussion

4.1. Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei zeitnah vor der Beikostgabe ermittelt und potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei untersucht. Beide Fragestellungen beruhen auf den Daten der HEAP-Studie.

Die dafür herangezogene Kohorte mit 374 Kindern, von denen die Daten bis einschließlich erstem Besuch im Studienzentrum nach mindestens vier Monaten (Baseline-Fragebögen, Fragebogen 1 und Arztfragebogen sowie Laborergebnisse in Bezug auf spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelallergene) vorlagen, war durch wesentlich mehr Kinder mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen ausgezeichnet. Die HEAP-Studie evaluiert eine mögliche Präventionsmaßnahme bei Hühnereiallergie. Dies bedeutet, dass protektive Faktoren untersucht werden und bestenfalls eine geringere Prävalenz der Hühnereiallergie erreicht werden soll. In diesem Zuge erhalten alle teilnehmenden Kinder einen allergologischen Suchtest vor Beginn der Beikostgabe, sowie auch im Alter von 12 Monaten. Dies bedeutet, dass die Eltern vor Beginn der Beikost und auch nach Einführung dieser, eine gewisse Sicherheit erhalten, ihrem Kind die getesteten Nahrungsmittel ohne Bedenken verabreichen zu können. Hierdurch wird der Reiz dieser Studie besonders bei atopisch vorbelasteten Eltern geweckt, die für ihre Kinder neben der eben erwähnten allergologischen Diagnostik weiterhin noch einen allergologisch erfahrenen Kinderarzt, sowie Ernährungsberater in Anspruch nehmen können. Es muss hier allerdings von einer Selektionsbias durch statistisch signifikante Unterschiede von Respondern und Non-Respondern gesprochen werden. Diese kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse, wie zum Beispiel einer Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei geführt haben. Andererseits zeigen auch andere Kohortenstudien, die Prävalenzen von Nahrungsmittelallergien untersuchen, vermehrtes Vorkommen von Kindern mit positiver Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen [10, 24, 27, 66].

Weiterhin muss beachtet werden, dass die Daten einem kleinen Studienkollektiv entstammen (n=374). Allerdings handelt es sich bei den meisten anderen Studien, die ebenfalls Sensibilisierungen gegen Hühnerei, teilweise auch vor der Beikostgabe, untersuchen, einerseits nicht um prospektive, sondern um retrospektive Studien. Andererseits findet man in der Literatur in den wenigen prospektiven Studien, die ebenfalls relativ zeitnah vor der Beikostgabe eine Sensibilisierung gegen Hühnerei untersuchen, doch noch wesentlich kleinere Kohorten. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Studienkollektiv zwar klein, hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit und im Umkreis der vorhandenen Literatur aber sicherlich ausreichend ist.

Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine Drop-out Rate von 22,6% zwischen der Rekrutierung bei Geburt (V0) und dem ersten Besuch im Studienzentrum vor Beginn der Intervention (V1). Interessanterweise war die Drop-out Rate von Kindern, deren Eltern einen negativen Atopiestatus hatten, statistisch signifikant höher. Betrachtet man nun beide Eltern separat, fiel auf, dass es ebenfalls signifikant häufiger zu einem Ablehnen des weiteren Studienverlaufs kam, wenn der Vater einen negativen Atopiestatus aufwies. Dies verdeutlicht nochmals, dass die Teilnahme an der Studie, insbesondere die allergologische Diagnostik, besonders für atopisch vorbelastete Familien von größerem Interesse ist. Auch ein jüngeres mütterliches Alter war statistisch signifikant für ein Ausscheiden aus der Studie noch vor dem ersten Besuch im Studienzentrum. Man könnte einerseits den langen Zeitraum zwischen dem ersten Fragebogen direkt nach der Geburt und dem ersten Besuch im Studienzentrum (ca. vier bis sechs Monate), mit den damit verbundenen Umstellungen für die Familien nach der Geburt des Kindes als Erklärungsgrund heranziehen. Des Weiteren könnte in nicht atopisch vorbelasteten Familien das Risiko einer Nahrungsmittelallergie beim Kind als gering und die Studie in ihrer Eigenschaft einer Interventionsstudie als zu aufwendig erachtet werden. Im Vergleich mit anderen prospektiven Studien zeigte sich in der Studie von Eggesbo et al. eine Drop-out Rate von 29,3%, obwohl hier die Eltern erst nach den von Ihnen selbst beobachteten allergischen Reaktionen ihres Kindes zu einer DBPCFC eingeladen wurden [17]. Auch in der LISA-Studie wurden bei Geburt 3097 Kinder rekrutiert, die vollständigen Angaben und sIgE-Werte im Alter von zwei und sechs Jahren waren schließlich von 1082 Kindern vorhanden [24]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass eine hohe Drop-out Rate in prospektiven Studien einkalkuliert werden muss. Im Fall der vorliegenden Arbeit sollte zudem berücksichtigt werden, dass

sich eine Interventionsphase anschließt, die ebenfalls nochmals zu Drop-outs geführt haben könnte und führen wird.

Die gewonnenen Daten resultieren neben den Laborergebnissen hauptsächlich aus den Fragebögen. Diese detaillierten Fragebögen wurden teilweise von den Eltern selbstständig ausgefüllt (Baseline-Fragebögen), teilweise durch standardisierte Befragung durch das Studienpersonal evaluiert. Wie bereits in Kapitel 2.4.1. geschildert, basierten diese Fragebögen größtenteils auf der großen, multinationalen epidemiologischen EuroPrevall-Studie [62]. Da die Daten retrospektiv aufgenommen wurden, könnten Recall-Bias aufgetreten sein. Jedoch wurden die Baseline-Fragebögen zwar selbstständig von den Eltern zu Hause ausgefüllt, allerdings wurde dies direkt nach der Geburt des Kindes gemacht und im Anschluss daran an das Studienzentrum geschickt, so dass der Zeitraum relativ eng und potentielle Recall-Bias unwahrscheinlicher sind.

Die Laborbestimmungen erfolgten ausnahmslos bei allen Kindern im zertifizierten Allergielabor der Charité. Das sIgE gegen Hühnerei wurde bestimmt, um eine Sensibilisierung gegen Hühnerei zu belegen. Diese Methode stimmt mit den aktuellen Empfehlungen der in-vitro Allergiediagnostik von Nahrungsmittelallergien bei Säuglingen und Kleinkindern überein [67, 68]. In unserem Fall wurde das Phadia ImmunoCAP® 250 System eingesetzt. Diese Methode ist eines der Standardverfahren zur Messung von spezifischem IgE und ist gegen den WHO-IgE-Standard kalibriert.

Die doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation ist ein mittlerweile standardisiertes Verfahren und gilt als Goldstandard in der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie [48]. Zu Beginn dieser Studie, war die HEAP-Studie die einzige Studie, die neben der Sensibilisierung auch die klinische Relevanz einer Hühnereiallergie nach international standardisierten Verfahren prüfte. Durch dieses standardisierte Verfahren, welches in Kapitel 2.6. genauer erläutert wurde, können gute Vergleichswerte erzielt werden und die klinische Relevanz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei objektiv und anhand festgelegter Kriterien diagnostiziert werden.

Im Rahmen der DBPCFC wurde ermittelt, ob die beobachtete Sensibilisierung klinisch relevant ist und welche Reaktionen die Kinder zeigten. Der Großteil der Kinder zeigte

Hautreaktionen, besonders Urtikaria, fünf Kinder reagierten mit zwei Organsystemen, nämlich der Haut und dem Gastrointestinaltrakt. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Boyano-Martinez et al. in ihrer Studie 2001 bei Kindern unter zwei Jahren [40]. Nach den „World Allergy Organization Anaphylaxis guidelines“ von 2011 liegt eine anaphylaktische Reaktion vor, wenn mehr als ein Organsystem betroffen ist [65]. Dies ist in der vorliegenden Arbeit bei fünf Kindern der Fall. Zudem zeigte ein Kind eine Obstruktion mit messbarem Abfall der Sauerstoffsättigung, ein weiteres Kind reagierte mit Blutdruckabfall und Apathie. Dies verdeutlicht, dass diese Kinder einem hohen Risiko für eine schwerwiegende Reaktion unterliegen. Sie benötigen spezielle Notfallmedikamente, die sie immer bei sich tragen sollten, sowie eine strikte Vermeidungsdiät. Im Gegensatz zu den soeben dargestellten Definitionen von Simons et al. 2011, inkludierten Hompes et al. in das Anaphylaxieregister, welches anaphylaktische Reaktionen im deutschsprachigen Raum erfasst, nur Reaktionen, bei denen systemische allergische Reaktionen mit mindestens einem pulmonalen oder kardialen Symptom auftraten, wie z. B. Dyspnoe, Apnoe, Blutdruckabfall oder Tachykardie [43]. Legt man diese Definition zugrunde, trat in unserer Kohorte eine anaphylaktische Reaktion bei zwei Kindern auf. Ein weiteres Kind zeigte starken Hustenreiz, ein respiratorisches Symptom, das häufig bei pulmonaler Obstruktion auftritt. In der Kohorte des Anaphylaxieregisters mit 167 Kindern und Jugendlichen zeigte sich jedoch auch, dass das häufigste betroffene Organsystem die Haut ist, was wiederum mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt [43].

Obwohl zusammenfassend der Großteil der Kinder, welche eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation zur Evaluation einer klinisch manifesten Hühnereiallergie durchliefen, mit Urtikaria und/oder Durchfall und Erbrechen reagierten, zeigten doch immerhin drei von 17 Kindern (18%) eine schwerwiegende allergische Reaktion mit Obstruktion, Blutdruckabfall oder Dyspnoe. Dies zeigt nochmals eindringlich, wie relevant das Thema ist.

4.2. Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei

Im Studienkollektiv der HEAP-Studie waren mindestens 8,0% der Kinder, die nach mindestens vier Monaten und vor der ersten Beikostgabe zum ersten Besuch ins Studienzentrum kamen, gegen Nahrungsmittel sensibilisiert. Getestet wurde auf eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, Kuhmilch, Weizen, Soja, Erdnuss und Fisch. Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei in der Kohorte lag mit 6,1% deutlich vor einer Sensibilisierung gegen Kuhmilch oder Weizen.

Es gibt bislang keine Daten für Deutschland, die Aussagen zur Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei in der hier untersuchten Altersgruppe und auch vor Einführung der Beikost machen. Es liegen jedoch Daten zur Prävalenz der Sensibilisierungen gegen Hühnerei in den ersten zwei Lebensjahren vor.

Die MAS-Studie, eine prospektive Geburtskohortenstudie, liefert die Daten von 1314 Kindern, von denen 499 Kinder Risikofaktoren hinsichtlich atopischer Erkrankungen aufwiesen und 815 Kinder keine Risikofaktoren hatten [10]. Die erste Blutentnahme fand allerdings erst im Alter von 12 Monaten statt und damit durchschnittlich sieben Monate später als dies bei der HEAP-Studie der Fall war. Die Punktprävalenz für eine Sensibilisierung gegen Hühnerei bei einer Gruppe von 216 Kindern aus der MAS-Kohorte lag bei ungefähr 6% im Alter von 12 Monaten, für Kuhmilch war sie nur unwesentlich geringer [10]. An dieser Stelle muss noch mal verdeutlicht werden, dass es sich bei der MAS-Studie also um Daten handelt, die nach Einführung der Beikost und möglicherweise auch nach Einführung von Hühnerei in die Beikost erhoben wurden. Eine orale Provokationstestung zur Bestimmung der klinischen Relevanz der beobachteten Sensibilisierung hat nicht stattgefunden. Bis zum 5. Geburtstag der Kinder fiel die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei kontinuierlich ab. Wie in der HEAP-Studienpopulation wurden etwas mehr Kinder mit positivem familiären Atopiestatus (56%) und männlichen Geschlechtes (52%) untersucht [10].

Die LISA-Studie untersuchte den Einfluss von Umweltfaktoren auf das Immunsystem und die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien bei 1082 Kindern [24]. Im Alter von

zwei Jahren zeigten 5,7% der Kinder eine Sensibilisierung gegen Hühnerei und 5% der Kinder eine Sensibilisierung gegen Kuhmilch. Auch in dieser Studie wurde ein deutlicher Abfall der Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei auf 2,7% zum 6. Lebensjahr deutlich. Vergleichbar der HEAP-Studie wies auch diese Studienpopulation mehr Kinder mit einem positiven familiären Atopiestatus (56%) und mehr Kinder männlichen Geschlechtes (54%) auf.

Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Hühnerei ist in der HEAP-Studie etwas höher, als in den zwei zuvor dargestellten deutschen Studien. Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass der natürliche Verlauf einer Sensibilisierung gegen Hühnerei möglicherweise seinen Peak zu dem von uns getesteten Zeitpunkt, um den fünften bis sechsten Lebensmonat, erreicht und danach bis zum Schulalter kontinuierlich absinkt. Dafür sprechen die Verlaufsdaten aus der MAS- wie auch der LISA-Studie [10, 24]. Der weitere Verlauf der HEAP-Studie könnte zu einem Beleg für oder gegen diese Hypothese mit einer größeren Fallzahl und dem zweiten Besuch im Studienzentrum nach 12 Monaten beitragen. Zwar zeigen die MAS- als auch die LISA-Studie einen größeren Anteil untersuchter Kinder mit positiven familiären Atopiestatus (jeweils 56%), dieser ist jedoch in der HEAP-Studie noch höher (67,6%) [10, 24]. Somit könnte auch der deutlich höhere Anteil atopisch vorbelasteter Kinder eine Ursache für die bereits im Alter ab vier Monaten erhobene, ausgesprochen hohe Prävalenz sein. Eingehend wird dies in Kapitel 4.3. beleuchtet.

Wie in Kapitel 1.3.1. kurz erwähnt, stammt eine ältere Studie aus dem Jahr 1991 aus England [28]. In diese wurden 191 Kinder einbezogen, bei 161 Kindern wurde IgE gegen Hühnerei im Alter von drei Monaten erfasst. Keines der Kinder zeigte eine Sensibilisierung. Im Alter von einem Jahr waren es bei 142 untersuchten Kindern 5%. Diese Studie könnte, die erstgenannte Hypothese bezüglich des natürlichen Verlaufes einer Sensibilisierung gegen Hühnerei bei Kindern aufgreifend, zusammen mit den aktuell erhobenen Daten ein mögliches Zeitfenster für eine Sensibilisierung gegen Hühnerei definieren.

Ein Großteil der Hühnerei-sensibilisierten Kinder in unserer Studie hatte eine atopische Dermatitis. Insgesamt zeigten von den Kindern mit atopischer Dermatitis in unserer Studie 61% eine Hühnereisensibilisierung. In der Studie von Palmer et al. aus dem Jahr

2013 waren hingegen mit 36% deutlich weniger der Kinder mit manifester atopischer Dermatitis im Alter von vier Monaten gegen Hühnerei sensibilisiert [29]. Diese Studie hat ein der HEAP-Studie ähnliches Design, auch hier wurden die Kinder im Alter von vier Monaten und vor Einführung von Beikost und Hühnerei in die Beikost getestet [29]. Allerdings sind in dieser Studie nur Risikokinder mit atopischer Dermatitis eingeschlossen, in der HEAP-Studie, die gesamt auch ein deutlich größeres Kollektiv hat, wurde bei 11% der Kinder eine atopische Dermatitis festgestellt. Die Kohorte der HEAP-Studie entspricht hierauf bezogen zwei Drittel der Kohorte von Palmer et al.. Zudem muss erwähnt werden, dass die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in Australien generell höher ist [21].

Die Prävalenz einer Allergie gegen Hühnerei, die in der HEAP-Studie durch eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) diagnostiziert wurde, war zwar niedriger als die Sensibilisierung, lag aber immer noch bei 4,3%. Nur ein Kind, das einer DBPCFC zugeführt wurde, zeigte keine klinischen Reaktionen, alle anderen Kinder wiesen jedoch klinische Reaktionen auf. Bei sechs Kindern lehnten die Eltern eine Nahrungsmittelprovokation ab. Diese sechs Kinder unterschieden sich nicht signifikant von den 17 anderen Kindern. Zwei dieser vier Kinder hatten spezifische IgE-Antikörper gegen Hühnerei der CAP-Klasse 1, drei Kinder der CAP-Klasse 2 und ein Kind der CAP-Klasse 3. Das Kind, welches eine negative Provokation zeigte, hatte ebenfalls sIgE-Antikörper der CAP-Klasse 1. Will man diese sechs Kinder, bei denen keine orale Hühnereiprovokation durchgeführt wurde, in die Berechnung mit einbeziehen, stellt sich die Frage, ob sich anhand der Konzentration des sIgE gegen Hühnerei eine klinisch manifeste Allergie ableiten lässt. Es gibt einige Studien, die für Hühnerei den so genannten „diagnostic decision point“ suchen, also die Konzentration des sIgE, bei der 95% der Kinder allergische Symptome zeigen:

Nach Sampson liegt ab einer Konzentration des sIgE gegen Hühnerei von 7kU/l mit 95% Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Hühnereiallergie vor [42]. Eine ähnliche Konzentration für sIgE gegen Hühnereiweiß, nämlich 7,4kU/l, gaben Ando et al. an [69]. Wendet man diese Überlegungen auf die vorliegende Studienpopulation an, würde die Prävalenz einer Hühnereiallergie in unserer Studienpopulation auf 4,5% steigen (17 der 374 Kinder). In beiden zuvor genannten Studien waren die Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung allerdings älter als in unserer Studienpopulation (45,6 Monate und 34,5

Monate versus 5,3 Monate) [42, 69]. Boyano-Martinez et al. vermuteten, dass die Level des sIgE bei kleineren Kindern geringer sind [23]. Der 95% Cut-off Wert des sIgE gegen Hühnereiweiß bei Kindern unter zwei Jahren wurde von Osterballe et al. 2003 mit 1,5 kU/l angegeben [70]. Demnach könnte man auch die Kinder mit Konzentrationen des sIgE gegen Hühnerei mit einbeziehen, welche über 1,5 kU/l liegen, die Prävalenz steigt dann auf 5,1%. Eine weitere interessante Studie hierzu lieferten 2005 Celik-Bilgili et al. Es wurden in dieser Arbeit neben den sIgE-Werten für Hühnerei, Kuhmilch, Weizen und Soja, auch eine DBPCFC durchgeführt. Die erhobenen Werte für Hühnereispezifisches IgE wurden in Relation zu den Ergebnissen der DBPCFC gesetzt. Es konnte eine Tendenz dahingehend verzeichnet werden, dass mit steigendem sIgE die Anzahl positiver DBPCFC zunahm [26]. Es ergab sich ein 90% Cut-off Wert von 4,2 kU/l und ein 95% Cut-off Wert von 10,9 kU/l für Kinder unter einem Jahr. Bei Kindern über einem Jahr waren diese Werte nur geringfügig höher mit 6,7 kU/l beziehungsweise 13,2 kU/l. Legt man diese aktuelleren Werte zugrunde, bleibt es bei der geringfügig höheren Prävalenz einer Hühnereiallergie von 4,5%.

Eine große Geburtskohortenstudie mit dem Ziel die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien europaweit zu erfassen, ist die EuroPrevall-Studie [62, 71]. 12000 Neugeborene wurden zwischen 2005 und 2009 in neun Ländern Europas rekrutiert. Leider sind noch keine Daten zur Prävalenz einer Allergie gegen Hühnerei aus Deutschland publiziert. Auf dem deutschen Allergiekongress in Hannover 2010 zeigte Frau Prof. Beyer im Rahmen eines Vortrages, dass in Deutschland die Hühnereiallergie, vor der Kuhmilchallergie, an erster Stelle steht. Der Vergleich dieser Daten mit der hier vorliegenden Studienpopulation wird interessant werden, ist aber erst möglich, wenn die endgültigen Ergebnisse der EuroPrevall-Studie publiziert sind.

Erste Daten der EuroPrevall-Studie aus Island sind bereits veröffentlicht [20]. Dort wurden 1341 Neugeborene eingeschlossen. Bei 170 Kindern gaben die Eltern suspektere Reaktionen auf Nahrungsmittel an. Diese wurden dann genauer evaluiert. 3,27% zeigten eine Sensibilisierung. Eine klinisch manifeste Hühnereiallergie konnte schließlich bei 1,48% der Kinder mittels Nahrungsmittelprovokation diagnostiziert werden. Diese Zahlen sind im Vergleich zu unserer Kohorte wesentlich niedriger. Die Autoren vermuteten, dass dies an den geographisch bedingten, genetischen Faktoren und an Umweltfaktoren liegen könnte [20]. Allerdings muss hier das Design der

EuroPrevall Studie näher beleuchtet werden, da sich dies von dem der vorliegenden Arbeit deutlich unterscheidet. Die Teilnehmer wurden wie in der HEAP-Studie bei Geburt eingeschlossen, es folgten dann drei Follow-up Termine im Alter von 12, 24 und 30 Monaten, egal ob allergische Symptome auftraten oder nicht [62]. Das heißt, die Kinder wurden laut Design erst deutlich später dem ersten Follow-up unterzogen. Allerdings wurden diejenigen Kinder, welche vermeintliche allergische Reaktionen aufwiesen, auf ganz andere Art und Weise detektiert. Die Eltern sollten ihrem Studienzentrum melden, sobald potentiell allergische Reaktionen nach Genuss eines Nahrungsmittels aufgetreten waren. Nach festgelegten Kriterien wurde dann telefonisch eruiert, ob diese erfüllt waren und der Teilnehmer ins Studienzentrum kommen musste [62]. Hier wurde dann der SCORAD Score erhoben und sIgE gegen Nahrungsmittel getestet. Schließlich wurde geprüft, ob das Kind einer DBPCFC unterzogen werden sollte. War dies der Fall, wurden diesem Kind zwei gleichaltrige Kinder zugewiesen, die keinerlei Symptome hatten und dem gleichen Procedere unterzogen [62]. Man muss also im Vergleich zur HEAP-Studie unterscheiden, dass die Kinder meist erst zu einem deutlich späterem Zeitpunkt getestet wurden und auch erst nachdem die Eltern im häuslichen Umfeld eine vermeintliche Reaktion auf ein Nahrungsmittel beobachtet haben, es sei denn, das Kind hatte eine atopische Dermatitis. In diesem Fall wurde auf Sensibilisierungen getestet und bei positivem Befund eine Provokation durchgeführt. Die niedrigere Sensibilisierungs- und Allergierate könnte also auch daher rühren, dass einige Kinder überhaupt erst zu einem späteren Zeitpunkt als in unserer Studie getestet wurden oder eben erst nachdem sie eine vermeintlich allergische Reaktion nach Genuss eines Nahrungsmittels gezeigt haben, also nach Gabe der ersten Beikost.

Eine ältere Studie aus Norwegen zeigte eine ähnliche Prävalenz einer Hühnereiallergie bei Kindern im Alter von zweieinhalb Jahren mit 1,6% wie in Island [17]. Dies bekräftigt die Theorie der Isländer, dass geographische Unterschiede einen Einfluss auf die Prävalenz haben könnten. Soziodemographische Unterschiede z. B. dahingehend, dass in den nordischen Ländern weniger Hühnerei konsumiert wird, sind auch denkbar.

Eine Meta-Analyse von 2009, in der die oben genannte Studie von Eggesbo et al. inkludiert war, gibt Prävalenzen für Kinder unter fünf Jahren zwischen 0,5% und 2,5% für eine Sensibilisierung und von 0% bis 1,7% für eine Allergie gegen Hühnerei an [8]. Aus den USA stammen im Vergleich zur vorliegenden Studie niedrigere Prävalenzen,

die allerdings mit der Altersgruppe der in der HEAP-Studie untersuchten Kinder nicht vergleichbar sind [72].

Osborne et al. veröffentlichten 2011 ihre Studie zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien [21]. Die Kinder wurden nicht wie in der HEAP-Studie bei Geburt, sondern im Alter von 11 bis 15 Monaten rekrutiert, wenn sie eine Impfung erhalten sollten und daher in eine von 120 Praxen kamen, die in die „HealthNuts Studie“ einbezogen waren. Anhand von SPT wurde eine Sensibilisierung gegen Hühnerei, Erdnuss, Fisch oder Sesam diagnostiziert. 11,8% der Kinder zeigte eine Sensibilisierung gegen Hühnerei (SPT > 3mm). Im Abstand von einigen Wochen wurde bei den sensibilisierten Kindern auch eine Nahrungsmittelprovokation durchgeführt, welche allerdings nicht doppelblind durchgeführt wurde. Im Gegensatz zur HEAP-Studie zeigte sich hier eine Prävalenz von 9,0%. Dies ist eine doch noch deutlich höhere Anzahl, als sie in der vorliegenden Arbeit erzielt wurde. Möglicherweise liegt es an der offenen Nahrungsmittelprovokation, die eher einen Abbruch der Provokation und ein positives Deuten des Ergebnisses bei Wissen des durchführenden Arztes, dass es sich hier um ein Verum handelt, vermuten lässt. Andererseits haben Osborne et al. genaue Kriterien für ein positives Ergebnis einer Provokation aufgelistet. Die Autoren diskutierten ebenso den Nachteil einer offenen Nahrungsmittelprovokation, legten jedoch auch nahe, dass die Kinder erst 14 bis 18 Monate alt waren und schwerlich Symptome vortäuschen könnten. Die Studie widerlegt die oben genannte Hypothese, dass die Sensibilisierung in jüngerem Alter höher ist und mit zunehmendem Alter abnimmt. Andererseits haben auch die von Osborne et al. getesteten Kinder bereits Beikost bekommen, ebenso schon Hühnerei in der Beikost erhalten [21]. Daher ist die Vergleichbarkeit mit der HEAP-Studie eingeschränkt, zumal in Australien die Prävalenz aller Nahrungsmittelallergien höher zu liegen scheint.

Wesentlich näher an der HEAP-Studie sind die Daten von Koplin et al., die sie ebenfalls aus der HealthsNuts Studie bezogen [27]. Die Eltern wurden gezielt nach der Einführung von Beikost und Hühnerei in die Beikost befragt. Die meisten Kinder erhielten Beikost zwischen dem vierten und sechsten Lebensmonat. Es zeigte sich, dass Kinder, die bereits im Alter von vier bis sechs Monaten Hühnerei in der Beikost erhielten, ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Hühnereiallergie hatten, als Kinder, die Hühnerei erst zu einem späteren Zeitpunkt bekamen. Ähnlich der HEAP-

Studie zeigte sich zudem, dass Kinder mit Ekzem oder einer positiven Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen ein höheres Risiko hatten, an einer Hühnereiallergie zu erkranken. Eine längere Stillzeit zeigte bei Koplin et al. im nicht adjustierten Modell ein höheres Risiko eine Hühnereiallergie zu entwickeln, dieser Effekt verschwand jedoch im adjustierten Modell. In der vorliegenden Arbeit hingegen konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Stilldauer auf eine Hühnereiallergie detektiert werden.

Hierzu muss erwähnt werden, dass besonders bei Kindern mit positiver Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen empfohlen wird, voll zu Stillen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit dieser Einfluss gesondert untersucht und es zeigte sich ein Trend dahingehend, dass mehr Kinder mit positivem elterlichen Atopiestatus voll gestillt wurden. Da der elterliche Atopiestatus ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hühnereiallergie nach sich zieht, könnte hier ein Bias vorliegen.

Generell gilt für beide zuvor genannten Studien, dass es sich hinsichtlich der Beikosteinführung und Einführung von Hühnerei in die Beikost um retrospektive Daten handelt und die Kinder zum Zeitpunkt der Testung einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei mindestens ein halbes Jahr älter waren, als in der HEAP-Studie.

Nun zeigt die Studie von Palmer et al. das erste Mal eine randomisierte, kontrollierte Studie mit der Frage, ob eine frühzeitige Einführung von Hühnerei in die Beikost das Risiko der Entwicklung einer Hühnereiallergie verhindern kann [29]. Jedoch, und das steht im Gegensatz zur HEAP Studie, nur bei Hochrisikokindern. Wie bereits in Kapitel 1.3.1. erwähnt, hat ein Großteil der Kinder eine Sensibilisierung gegen Hühnerei im Alter von vier Monaten vor Beginn der Beikosteinführung (24/67). Diese wurden im Moment der positiven Testung, also vor Beikosteinführung und Einführung von Hühnerei in die Beikost, nicht einer doppelblind, plazebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation zugeführt, wie es in der hier vorliegenden Studie der Fall ist. Jedoch wurde im Alter von acht Monaten eine offene Nahrungsmittelprovokation mit gekochtem Ei durchgeführt, bei der 16% (12/75) eine allergische Reaktion zeigten [29]. Dies ist eine deutlich höhere Prävalenz als in der HEAP-Studie, was sicherlich auf das Klientel der Hochrisikokinder zurückzuführen ist. Jedoch könnte auch hier die offene

Provokation und das höhere Alter der Kinder bei Provokation als Grund für die höhere Prävalenz in Betracht gezogen werden.

Es gibt weder im In- noch Ausland Daten zur Prävalenz einer Hühnereiallergie in dieser jungen Altersgruppe zeitnah vor der Beikostgabe, ähnlich jenen, welche die HEAP-Studie erstmalig erhebt.

4.3. Zusammenhang von Baseline-Faktoren und atopischer Dermatitis mit einer Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei im Alter ab vier Monaten vor der Beikostgabe

Als statistisch hoch signifikanter Risikofaktor für eine Sensibilisierung und Allergie gegen Hühnerei zeigte sich in der vorliegenden Arbeit die manifeste atopische Dermatitis beim ersten Besuch im Studienzentrum. Nicht unerwartet ist dieser Befund für eine atopische Dermatitis, haben doch mehrere Studien den Zusammenhang zwischen einer atopischen Dermatitis und der Entwicklung einer Sensibilisierung und auch Allergie gegen Hühnerei beschrieben [53, 56, 73, 74].

Die Hypothese der HEAP-Studie besagt, dass mit einer frühzeitigen und regelmäßigen Hühnereigabe eine Allergie verhindert werden kann. Diese Hypothese muss durch die hier vorliegenden Ergebnisse korrigiert werden und es wird eine differenziertere Herangehensweise erforderlich. Allerdings zeigen die Daten von Koplin et al., wie zuvor detailliert beschrieben, dass das Einführen von Hühnerei in die Beikost im Alter von vier bis sechs Monaten einen protektiven Effekt hat. Jedoch, nur in einer Beobachtungsstudie, die zur Hypothesengenerierung geeignet ist und nicht in einer Interventionsstudie [27]. Die bislang erhobenen Daten legen nahe, dass eine Unterscheidung zwischen gesunden Kindern und Kindern mit atopischer Dermatitis geboten ist. Eine Empfehlung zur frühzeitigen Gabe von Hühnerei für alle Kinder würde nach den hier erhobenen Daten dazu führen, dass jedes 25. Kind eine allergische Reaktion im häuslichen Umfeld zeigt. Dies ist nicht zu verantworten. Daher sollte vielmehr, wie es in allergologischen Spezialambulanzen bereits alltäglich ist, und wie z. B. Hill et al. 2007 nach Auswertung der EPAAC-Studie forderten, bei allen Kindern mit einer atopischen Dermatitis eine explizite Diagnostik für eine Sensibilisierung und gegebenenfalls daran anschließend für eine Allergie gegen Nahrungsmittel, speziell

Hühnerei, erfolgen [75]. Auch die Studie von Palmer et al. unterstreicht dies, da bereits vor Einführung von Beikost in die Ernährung 36% der Kinder mit atopischer Dermatitis eine Sensibilisierung gegen Hühnerei haben [29]. Innerhalb der Studie von Palmer et al. bekamen die Kinder dann Hühnereipulver oder Reispulver in die Beikost gemischt, sowie nach acht und zwölf Monaten eine offene Provokation mit gekochtem bzw. rohem pasteurisiertem Hühnerei [29]. Im Rahmen dieser Interventionen traten allergische Reaktionen auf, welche im häuslichen Umfeld nicht zu verantworten sind. Die Studie von Palmer et al. unterstreicht dadurch eindrücklich, dass eine Differenzierung zwischen Risikokindern und gesunden Kindern sinnvoll ist.

Du Toit et al. zeigten mit ihrer „The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study“, dass eine Hühnereiallergie, eine atopische Dermatitis oder auch beides, ein gutes Kriterium darstellt, um Hochrisikokinder herauszufiltern, die eine Sensibilisierung gegen Erdnuss aufweisen [76, 77]. 834 Kinder zwischen vier und zehn Monaten wurden in vier Gruppen eingeteilt. 118 Kinder mit mildem Ekzem ohne Hühnereiallergie, 542 Kinder mit ausgeprägtem Ekzem und/oder Hühnereiallergie, 98 Kinder mit ausgeprägtem Ekzem und/oder Hühnereiallergie und Erdnuss-SPT von einem bis vier Millimeter Durchmesser, sowie 76 Kinder mit einem Erdnuss-SPT über vier Millimeter Durchmesser. Interessanterweise hatten 17% der Kinder aus Gruppe zwei, also mit Hühnereiallergie oder atopischer Dermatitis, eine Sensibilisierung gegen Erdnuss. Diese Hypothese untermauert, dass eine frühzeitige Diagnostik bei Risikokindern notwendig ist. Da, wie bereits in Kapitel 1.3.3. und 1.4.3. beschrieben, eine Erdnussallergie sich im Gegensatz zu einer Hühnereiallergie selten zurückbildet und zudem der Hauptauslöser für anaphylaktische Reaktionen im Kindesalter darstellt. Ebenfalls verdeutlicht diese Hypothese nochmals die große Notwendigkeit, eine Hühnereiallergie möglichst zu verhindern, um diese Folgeerkrankung mit all ihren weiteren Risiken und Einschränkungen der Lebensqualität zu vermeiden.

Ebenfalls eine wichtige Rolle spielt der elterliche Atopiestatus im Hinblick auf die Entwicklung einer Sensibilisierung gegen Hühnerei. Dieser wurde, wie bereits in Kapitel 1.3.2. geschildert, schon in vielen Studien beschrieben [24, 27, 66]. 78% der Kinder mit einer Sensibilisierung gegen Hühnerei und 88% der allergischen Kinder hatten in der HEAP-Studie einen positiven elterlichen Atopiestatus. Im Vergleich zu anderen deutschen Studien ist diese Zahl erhöht [10, 24]. Eine statistische Signifikanz war nicht

nachweisbar. Ein positiver elterlicher Atopiestatus zeigte auch nach Adjustierung keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer Sensibilisierung gegen Hühnerei, so dass der hohe Anteil atopisch vorbelasteter Kinder in dieser Studie nicht für die so eindrucksvolle Prävalenz einer Sensibilisierung und Allergie verantwortlich gemacht werden kann.

In dem hier untersuchten Studienkollektiv der HEAP-Studie waren etwas mehr Mädchen als Jungen gegen Hühnerei sensibilisiert, wobei aber insgesamt mehr Jungen als Mädchen am ersten Besuch im Studienzentrum teilnahmen. Einen statistisch relevanten Unterschied gab es aber nicht. Dies widerspricht den Zahlen aus der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KIGGS) [78]. Laut KIGGS zeigen Jungen häufiger atopische Erkrankungen und Sensibilisierungen als Mädchen, mit Ausnahme des Ekzems. In den zwei in Kapitel 4.2. vorgestellten deutschen Studien zur Sensibilisierung, unter anderem gegen Hühnerei bei Kindern, waren ebenfalls mehr Jungen als Mädchen betroffen [10, 24]. Ein Erklärungsansatz ist, dass laut KIGGS zwar Jungen häufiger Sensibilisierungen zeigen als Mädchen, aber Mädchen häufiger ein atopisches Ekzem. Und da in der HEAP-Studie 61% der sensibilisierten und sogar 69% der allergischen Kinder eine atopische Dermatitis haben, könnte dies die höhere Zahl an sensibilisierten Mädchen erklären. Nach der Prüfung der klinischen Relevanz dieser Sensibilisierung zeigte sich dann ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit 50% Mädchen zu 50% Jungen.

Keinen signifikanten Einfluss hatte der mütterliche Konsum von Hühnerei während der Schwangerschaft auf die Entwicklung einer Sensibilisierung gegen Hühnerei. Auch hinsichtlich der Menge des Hühnereikonsums zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich eine der Mütter, deren Kinder sensibilisiert waren, hat Hühnerei in der Schwangerschaft vermieden. Dieses Kind zeigte in der doppelblind, plazebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation auch eine positive Reaktion. Ein Großteil der in der Literatur zu findenden Studien zeigt ebenso keine präventiven Effekte von solchen Diäten in der Schwangerschaft, die auf die Vermeidung von atopischen Erkrankungen zielen [36]. Wie bereits in Kapitel 1.5. beschrieben, wurden den Müttern in den neuen S3-Leitlinien zur Allergieprävention keine restriktiven Diäten empfohlen [61]. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten bekräftigen das.

5. Literaturverzeichnis

1. Reiter, S. and C. Poethko-Muller, *[Current vaccination coverage and immunization gaps of children and adolescents in Germany]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2009. **52**(11): p. 1037-44.
2. Sicherer, S.H., S.A. Noone, and A. Munoz-Furlong, *The impact of childhood food allergy on quality of life*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. **87**(6): p. 461-4.
3. Johansson, S.G., et al., *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 813-24.
4. Johansson, S.G., et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(5): p. 832-6.
5. Sicherer, S.H. and H.A. Sampson, *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S116-25.
6. Sicherer, S.H. and H.A. Sampson, *Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. J Allergy Clin Immunol, 2013.
7. Santos, A.F. and G. Lack, *Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012*. Pediatr Allergy Immunol, 2012. **23**(8): p. 698-706.
8. Rona, R.J., et al., *The prevalence of food allergy: a meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(3): p. 638-46.
9. Wood, R.A., *The natural history of food allergy*. Pediatrics, 2003. **111**(6 Pt 3): p. 1631-7.
10. Kulig, M., et al., *Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(6): p. 1173-9.
11. Fleischer, D.M., et al., *The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(1): p. 183-9.
12. Hoffman, D.R., *Immunochemical identification of the allergens in egg white*. J Allergy Clin Immunol, 1983. **71**(5): p. 481-6.

13. Holen, E. and S. Elsayed, *Characterization of four major allergens of hen egg-white by IEF/SDS-PAGE combined with electrophoretic transfer and IgE-immunoautoradiography*. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1990. **91**(2): p. 136-41.
14. Bernhisel-Broadbent, J., et al., *Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice*. *J Allergy Clin Immunol*, 1994. **93**(6): p. 1047-59.
15. Tan, J.W. and P. Joshi, *Egg allergy: an update*. *J Paediatr Child Health*, 2014. **50**(1): p. 11-5.
16. Mofidi, S., *Nutritional management of pediatric food hypersensitivity*. *Pediatrics*, 2003. **111**(6 Pt 3): p. 1645-53.
17. Eggesbo, M., et al., *The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children*. *Allergy*, 2001. **56**(5): p. 403-11.
18. Rance, F., et al., *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens*. *Pediatr Allergy Immunol*, 1999. **10**(1): p. 33-8.
19. Imai, T., *[The national survey of immediate type of food allergy]*. *Arerugi*, 2004. **53**(7): p. 689-95.
20. Kristinsdottir, H., et al., *[Prevalence of food allergy in Icelandic infants during first year of life]*. *Laeknabladid*, 2011. **97**(1): p. 11-8.
21. Osborne, N.J., 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. **127**(3): p. 668-76 e1-2.
22. Savage, J.H., et al., *The natural history of egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **120**(6): p. 1413-7.
23. Boyano-Martinez, T., et al., *Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. **110**(2): p. 304-9.
24. Schnabel, E., et al., *Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study*. *Clin Exp Allergy*, 2010. **40**(3): p. 450-7.
25. Hattevig, G., et al., *Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children*. *Clin Allergy*, 1984. **14**(6): p. 551-9.

26. Celik-Bilgili, S., et al., *The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(3): p. 268-73.
27. Koplin, J.J., et al., *Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(4): p. 807-13.
28. Kemeny, D.M., et al., *The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 1991. **87**(5): p. 920-9.
29. Palmer, D.J., et al., *Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(2): p. 387-92 e1.
30. Tsai, H.J., et al., *Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study*. Clin Exp Allergy, 2009. **39**(1): p. 101-9.
31. Hourihane, J.O., T.P. Dean, and J.O. Warner, *Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges*. BMJ, 1996. **313**(7056): p. 518-21.
32. Tan, T.H., et al., *The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy*. Clin Exp Allergy, 2012. **42**(1): p. 20-9.
33. Vance, G.H., et al., *Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy*. Clin Exp Allergy, 2004. **34**(12): p. 1855-61.
34. Palmer, D.J., M.S. Gold, and M. Makrides, *Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(2): p. 173-8.
35. Palmer, D.J., M.S. Gold, and M. Makrides, *The effect of egg ingestion on ovalbumin concentration in human milk*. Asia Pac J Clin Nutr, 2003. **12 Suppl**: p. S46.
36. Falth-Magnusson, K. and N.I. Kjellman, *Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy--a 5-year follow-up of a randomized study*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **89**(3): p. 709-13.
37. Werfel, T., et al., *[Atopic dermatitis: S2 guidelines]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7 Suppl 1**: p. S1-46.
38. Williams, H., et al., *Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(1 Pt 1): p. 125-38.

39. Monti, G., et al., *High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins*. Clin Exp Allergy, 2002. **32**(10): p. 1515-9.
40. Boyano Martinez, T., et al., *Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy*. Clin Exp Allergy, 2001. **31**(9): p. 1464-9.
41. Mehl, A., U. Wahn, and B. Niggemann, *Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany*. Allergy, 2005. **60**(11): p. 1440-5.
42. Sampson, H.A., *Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(5): p. 891-6.
43. Hompes, S., et al., *Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries*. Pediatr Allergy Immunol, 2011. **22**(6): p. 568-74.
44. Berni Canani, R., M. Di Costanzo, and R. Troncone, *The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy*. Nutrition, 2011. **27**(10): p. 983-7.
45. Werfel, T., et al., *Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the Task Force on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7**(3): p. 265-71.
46. Chafen, J.J., et al., *Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review*. JAMA, 2010. **303**(18): p. 1848-56.
47. Kleine-Tebbe, J., et al., *In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien*. Allergo J, 2009. **18**: p. 132-46
48. Niggemann, B., U. Wahn, and H.A. Sampson, *Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children*. Pediatr Allergy Immunol, 1994. **5**(1): p. 11-3.
49. Staden, U., et al., *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction*. Allergy, 2007. **62**(11): p. 1261-9.
50. Itoh, N., Y. Itagaki, and K. Kurihara, *Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up*. Allergol Int, 2010. **59**(1): p. 43-51.
51. Tey, D. and R.G. Heine, *Egg allergy in childhood: an update*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(3): p. 244-50.

52. Wahn, U., *What drives the allergic march?* Allergy, 2000. **55**(7): p. 591-9.
53. Niggemann, B., et al., *Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis.* Clin Exp Allergy, 1999. **29**(1): p. 91-6.
54. Soderstrom, L., et al., *An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood.* Allergy, 2011. **66**(8): p. 1058-64.
55. Nickel, R., et al., *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years.* J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(5): p. 613-7.
56. Ricci, G., et al., *Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases.* J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(5): p. 765-71.
57. Gaffin, J.M., et al., *Tree nut allergy, egg allergy, and asthma in children.* Clin Pediatr (Phila), 2011. **50**(2): p. 133-9.
58. Tariq, S.M., et al., *Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years.* BMJ, 1996. **313**(7056): p. 514-7.
59. Venter, C., et al., *Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK.* Allergy, 2010. **65**(1): p. 103-8.
60. Schafer, T., et al., *[Evidence-based and consented guideline on allergy prevention].* J Dtsch Dermatol Ges, 2004. **2**(12): p. 1030-6, 1038.
61. Mucic-Borowski, C., et al., *Allergy prevention.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(39): p. 625-31.
62. Keil, T., et al., *The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods.* Allergy, 2010. **65**(4): p. 482-90.
63. Hanifin, J.M., *Diagnostic criteria for atopic dermatitis: consider the context.* Arch Dermatol, 1999. **135**(12): p. 1551.
64. Newcombe, R.G., *Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods.* Stat Med, 1998. **17**(8): p. 857-72.
65. Simons, F.E., et al., *World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary.* J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(3): p. 587-93 e1-22.

66. Joseph, C.L., et al., *Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(5): p. 1203-10 e5.
67. Renz, H., et al., *[In vitro allergy diagnosis. Guideline of the German Society of Asthma and Immunology in conjunction with the German Society of Dermatology]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. **4**(1): p. 72-85.
68. Faber, M., et al., *State of the art and perspectives in food allergy (part I): diagnosis*. Curr Pharm Des, 2013.
69. Ando, H., et al., *Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(3): p. 583-8.
70. Osterballe, M. and C. Bindslev-Jensen, *Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship?* J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(1): p. 196-201.
71. Mills, E.N., et al., *The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe*. Allergy, 2007. **62**(7): p. 717-22.
72. Sicherer, S.H. and H.A. Sampson, *9. Food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(2 Suppl Mini-Primer): p. S470-5.
73. Garcia, C., et al., *Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis*. Allergol Immunopathol (Madr), 2007. **35**(1): p. 15-20.
74. Sampson, H.A. and S.M. Scanlon, *Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis*. J Pediatr, 1989. **115**(1): p. 23-7.
75. Hill, D.J., et al., *Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study*. Clin Exp Allergy, 2008. **38**(1): p. 161-8.
76. Du Toit, G., et al., *Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(1): p. 135-43 e1-12.
77. du Toit, G., *Preventing peanut allergy*. Practitioner, 2007. **251**(1691): p. 7.
78. Schlaud, M., K. Atzpodien, and W. Thierfelder, *[Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 701-10.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Veronika Schwarz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävalenz der Hühnereiallergie vor der Beikostgabe und Evaluation möglicher Risikofaktoren“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte 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) 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

Datum: 17.12.2014

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Kirsten Beyer für die Überlassung des Themas und die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, in der ich mich immer wohl gefühlt und die ich als sehr motivierend erlebt habe. Von Herzen danke ich ihr für die stetige Förderung, die umfassende, konstruktive und kompetente fachliche Begleitung, die sie mir jederzeit, trotz ihrer Belastungen in Klinik und Forschung, zu Teil werden ließ.

Bei Herrn PD Dr. Thomas Keil bedanke ich mich für die ausführliche und freundliche Beratung in statistischen Fragen.

Ingrid Lawnitzak und Susanne Paschke-Goossens danke ich für die herzliche Aufnahme in das Studienteam, sowie die jederzeit hilfsbereite Begleitung und Unterstützung.

Mein Dank gilt ferner vielen Personen, die mich auf vielfältige Weise unterstützt haben, insbesondere Frau Dr. K. Blümchen, Frau Dr. B. Ahrens, Gabriele Schulz, Alexander Rohrbach, sowie Valerie Trendelenburg und Johanna Bellach, die mir jederzeit hilfsbereit zur Seite standen, dem Team der Station 15, sowie natürlich den kleinen Probanden und deren Eltern für ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen.

Meinem Mann Alex danke ich für die immerwährende Unterstützung und Geduld und ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mich während meiner Ausbildung und Anfertigung dieser Arbeit immer mit ganzem Herzen unterstützt haben. Zutiefst bedauere ich, dass meine Mutter, der diese Arbeit gewidmet ist, den Abschluss der Arbeit nicht miterleben durfte.