

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

DISSERTATION

Epidemiologie der birkenpollenassoziierten und primären Ha-
selnussallergie bei Schulkindern einer Berliner Geburtskohorte

Epidemiology of birch-pollen associated and primary hazelnut
allergy in school-aged children of a Berlin birth cohort

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sina Maria Erhard

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Fachgebiet.....	4
1.2 Nahrungsmittelallergien allgemein.....	4
1.3 Prävalenz von Haselnussallergie	4
1.4 Haselnussallergie	5
1.5 Birkenpollenallergie	6
1.6 EuroPrevall und iFAAM	7
1.7 Fragestellung.....	7
2 Methodik.....	8
2.1 Studiendesign EuroPrevall	8
2.2 Studiendesign iFAAM.....	10
2.3 Birkenpollenallergie und birkenpollenassoziierte Haselnussallergie.....	13
2.4 Statistische Analyse	13
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer	15
3.2 Ergebnisse aus dem Onlinefragebogen	19
3.3 Ergebnisse aus der klinischen Evaluation	24
3.3.1 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Sensibilisierungstest gegen Haselnuss und Birkenpollen	24
3.3.2 Klinische Symptome	24
3.3.3 Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen	25

3.3.4 Klinische Symptome und Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen	28
3.3.5 Sensitivitätsanalyse	29
3.3.6 Komponentendiagnostik Haselnuss	29
3.3.7 Doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation	31
4 Diskussion	32
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
4.2 Interpretation der Ergebnisse	32
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	33
4.4 Stärken und Schwächen der Studie	35
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung	37
5 Schlussfolgerungen	39
Literaturverzeichnis	40
Eidesstattliche Versicherung	45
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	46
Auszug aus der Journal Summary List	47
Druckexemplar der Publikation.....	49
Lebenslauf	57
Komplette Publikationsliste.....	59
Danksagung	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundcharakteristika (elterliche Angaben) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer an der Berliner EuroPrevall-Geburtskohorte und ihrer Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	17
Tabelle 2: Hauptergebnisse bezüglich anamnestischer Symptome im Fragebogen und Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen sowie Nahrungsmittelprovokationen im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	19
Tabelle 3: Übersicht über die Art der auftretenden Symptome nach dem Verzehr von roher versus gerösteter Haselnuss mit vollständigem Onlinefragebogen (n=1.001) oder mit Sensibilisierungstest (SPT und/ oder Bestimmung sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen) (n=261) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	21
Tabelle 4: Übersicht über weitere Diagnostik und deren Ergebnis bezüglich einer Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	25
Tabelle 5: Vergleich des Sensibilisierungsprofils allgemein und zwischen Kindern mit Symptomen nach dem Verzehr von Haselnuss und Kindern mit Sensibilisierung gegen Haselnuss im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	26
Tabelle 6: Verteilung von Symptomen einer Haselnuss- und Birkenpollenallergie je nach Sensibilisierungsstatus bei Kindern mit SPT und/oder Bestimmung von sIgE für Haselnuss und Birkenpollen (n=261) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	28
Tabelle 7: Charakteristika der Kinder mit erhöhtem sIgE gegen Cor a 14 (1,8% von 219 getesteten Kindern, n=4) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Indikationsstellung einer Nahrungsmittelprovokation für Haselnuss im Studienprotokoll der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	12
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Teilnahme an der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM	16
Abbildung 3: Anteil der Kinder mit typischen Symptomen einer Haselnussallergie und einer Birkenpollenallergie aller Kinder mit vollständigem Onlinefragebogen (3 a, n=1.001) und der Kinder mit SPT und/ oder Bestimmung von sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen (3 b, n=261) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM.....	23

Abkürzungsverzeichnis

DBPCFC: doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation

ECHRS: European Community Respiratory Health Survey

EU: Europäische Union

EuroPrevall: Prevalence, Cost and Basis of Food Allergy in Europe

iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Management

IgE: Immunglobulin E

ISAAC: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

KI: Konfidenzintervall

KIGGS: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

kU/L: Kilounits/ Liter

mm: Millimeter

SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

SD: Standardabweichung

slgE: spezifisches Immunglobulin E

SPT: Hautpricktest

Zusammenfassung

Einleitung: Bei pollenassoziierter Haselnussallergie treten aufgrund einer Kreuzreaktivität mit Birkenpollen meist orale Symptome auf; Betroffene vertragen geröstete Haselnuss. Eine primäre Haselnussallergie, die oft mit anaphylaktischen Reaktionen einhergeht, ist mit Immunglobulin E- Antikörpern gegen das hitzestabile Haselnuss-speicherprotein Cor a 14 assoziiert. Die Studienlage zur Prävalenz von Haselnussallergie ist heterogen. Birkenpollenallergie ist in Deutschland endemisch, im Zusammenhang mit Haselnussreaktionen bei Kindern lagen bisher keine Daten vor.

Zielsetzung: Die vorliegende Arbeit untersuchte prospektiv und populationsbasiert die Prävalenzen und Zusammenhänge von allergischen Symptomen gegen Haselnuss und Birkenpollen sowie Sensibilisierung gegen diese Allergene bei Grundschulkindern.

Methodik: In Berlin wurden von 2014-2017 alle der 1.570 für eine Geburtskohortenstudie rekrutierten Neugeborenen mit einem elterlichen Fragebogen für das Grundschulalter nachverfolgt. Zusätzlich wurden standardisiert klinische Evaluationen, Hautpricktests, Serumanalysen auf Allergen-spezifisches Immunglobulin E und doppelblinde, plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokationen durchgeführt.

Ergebnisse: Fast zwei Drittel der Geburtskohorte (n=1.004; 48% weiblich) konnten für die Nacherhebung gewonnen werden. Die Auswertung der Fragebögen ergab bei 1,9% der Kinder Symptome einer Haselnussallergie, bei 11,6% Symptome einer Birkenpollenallergie und bei 0,6% Symptome für beide Allergien.

In einer Subgruppe von 261 Kindern, die auf eine allergische Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen untersucht wurde, waren 17,6% gegen Haselnuss sensibilisiert, nur wenige davon berichteten über Symptome. Eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen fand sich bei 19,2% und gegen beide Allergene bei 16,1% der Kinder. Spezifisches Immunglobulin E im Serum gegen Cor a 14 war bei 4 Kindern (1,8%) positiv.

Nahrungsmittelprovokationen waren bei 11 Kindern indiziert und bei einem von 2 Kindern positiv. Die Eltern von 9 Kindern lehnten die Provokationstests ab.

Schlussfolgerung: Eine Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen war in dieser Berliner Studienpopulation häufig, meist aber nicht mit Symptomen assoziiert. Die Größe der Geburtskohorte, die hohe Teilnahmerate am Follow-Up sowie der hohe Stan-

Standardisierungsgrad der Methoden zählen zu den Stärken der Arbeit. Jedoch müssten weitere prospektive Bevölkerungsstudien aus unterschiedlichen und auch ländlichen Regionen durchgeführt werden. Zur Diagnose einer Haselnussallergie ist das alleinige Vorliegen einer Sensibilisierung kein guter Parameter. Das klinische Bild, Kreuzsensibilisierung gegen Birkenpollen, Komponentendiagnostik gegen Cor a 14 und doppelblinde, placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokationstests sind hierfür geeigneter, auch wenn Eltern letzteren nicht immer zustimmen. Somit kann diese Arbeit dazu beitragen, zukünftige Fehldiagnosen von Allergien und konsekutive Lebensqualitätseinschränkungen zu verhindern.

Abstract

Background: Due to cross reactivity with birch-pollen, pollen associated hazelnut allergy mostly causes oral symptoms and patients tolerate roasted hazelnut. Primary hazelnut allergy, which often causes anaphylactic reactions, is associated with immunoglobulin E antibodies targeted against Cor a 14, a heat stable hazelnut seed storage protein. The prevalence of hazelnut allergy reported by existing studies is heterogeneous. Birch-pollen allergy is endemic in Germany, however so far there was no published data about the correlation with hazelnut reactions in children.

Aims: The present analysis investigated the prevalence and correlation of allergic symptoms against hazelnut and birch-pollen prospectively, and population based as well as sensitization to these allergens in primary school aged children.

Methods: From 2014-2017, a follow-up study of a birth cohort including 1,570 newborns was conducted in Berlin by means of a parental online questionnaire for primary school age. Additionally, we conducted clinical evaluations, analysis of serum specific immunoglobulin E, and double-blind placebo-controlled food challenges according to a standardized protocol.

Results: Almost two thirds of the birth cohort (n=1,004; 48% female) could be included in the follow-up. According to the parental questionnaire, 1.9% of children reported symptoms of hazelnut allergy, 11.6% symptoms of birch-pollen allergy and 0.6% symptoms of both allergies.

In a subgroup of 261 children who were tested for allergic sensitization against hazelnut and birch-pollen 17.6% were sensitized to hazelnut. Only few of these children reported symptoms. 19.2% of children were sensitized to birch-pollen and 16.1% of children were sensitized to both allergens. Serum specific immunoglobulin E targeted against Cor a 14 was positive in 4 children (1.8%). Double-blind placebo-controlled food challenges were indicated in 11 children and positive in one out of 2 children. Parents of 9 children refused food challenge tests.

Conclusion: Sensitization to hazelnut and birch-pollen was common in the Berlin population of this study. In most sensitized children no symptoms occurred. The size of the study population, the high response-rate of the follow-up as well as the highly standardized study protocol are strengths of this dissertation. Anyhow, more prospective population studies from different settings including rural areas are needed. Sensitization to hazelnut is not adequate as a sole parameter to diagnose hazelnut allergy. Clinical symptoms, co-sensitization to birch-pollen, measurement of serum specific immunoglobulin E targeted against Cor a 14, and double-blind placebo-controlled food challenges give a better picture, although parents do not always agree to the latter one. Hereby, this paper can help prevent over-diagnosis of hazelnut allergy.

1 Einleitung

1.1 Fachgebiet

Die Publikation im Rahmen meiner Dissertation ist in den Fachgebieten der Allergologie, der Pädiatrie und der Epidemiologie angesiedelt. Allergische Erkrankungen sind im Kindesalter häufig und können je nach Art und Ausprägung erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Kinder und ihrer Familien haben.(1, 2) Hierbei sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Haselnussallergie, sowie die allergische Rhinitis im Rahmen einer Birkenpollenallergie epidemiologisch untersucht worden.(3)

1.2 Nahrungsmittelallergien allgemein

Nahrungsmittelallergien betreffen häufig auch schon jüngere Kinder.(4) Schwere bis lebensgefährliche, anaphylaktische Reaktionen sind insbesondere bei Verzehr von Baumüssen möglich und die Einschränkung in der Lebensqualität häufig enorm, da das Lebensmittel aufgrund fehlender kausaler Therapie gemieden werden muss.(1, 5, 6) In der öffentlichen Wahrnehmung sind Nahrungsmittelallergien zunehmend und ein ernstes Problem.(7) Die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie ist allein durch eine Anamnese und serologische Untersuchung oder Hautpricktest (SPT) nur näherungsweise zu stellen. Um die Diagnose zu sichern, ist der aktuelle diagnostische Goldstandard die doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC).(8, 9) Diese sind jedoch aufwendig und machen eine stationäre Aufnahme für mindestens zwei Tage notwendig, außerdem können durch die Provokationen lebensgefährliche Reaktionen auftreten. Zijlstra et al. konnten jedoch in einer Studie zeigen, dass die Besorgnis der Eltern von Kindern mit Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie nach Durchführung einer Nahrungsmittelprovokation sowohl bei einem positiven als auch bei einem negativen Ergebnis der Provokation abnahm, da nach dem Test Klarheit über die mögliche Diagnose bestand.(10)

1.3 Prävalenz von Haselnussallergie

Die Studienlage zu Beginn der vorliegenden Arbeit zeigte große Unterschiede bezüglich der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien, wobei unklar blieb, ob dies methodisch bedingt war oder die Realität widerspiegelte.(4, 11, 12) Studien, die nur auf anamnestischen

Angaben basierten, zeigten deutlich höhere Inzidenzen als solche, die DBPCFC als diagnostischen Goldstandard verwenden.(4, 13) Außerdem scheinen die Prävalenzen je nach Allergen altersabhängig zu- oder abzunehmen. Ebenso bestehen geographische Unterschiede.(14-16) Der nicht abschließend geklärte Einfluss dieser Faktoren und die Vermutung möglicher weiterer Determinanten machen deutlich, wie wenig bisher über bevölkerungsbasierte Häufigkeiten von Nahrungsmittelallergien, sowohl Prävalenzen als auch Inzidenzen, im Allgemeinen und der Haselnussallergie im Speziellen bekannt ist. Der European Community Respiratory Health Survey (ECHRS) untersuchte die allergische Sensibilisierung u.a. gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene bei Erwachsenen (20-44 Jahre) in Europa inklusive Deutschlands. Die Ergebnisse zeigten, dass bei ca. 15% der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spezifische Antikörper gegen Haselnussallergene nachweisbar waren. Zu möglichen Symptomen dieser Baumnussallergie fanden sich jedoch keine Angaben in dieser Studie.(17) Roehr et al. untersuchten 2004 ein populationsbasiertes Patientenkollektiv in Berlin und fanden bei Kindern <14 Jahre eine Prävalenz von 0,7% einer DBPCFC bestätigten Haselnussallergie, alle mit lediglich oralen Symptomen. Hier gab es jedoch keine Angaben zur Sensibilisierung der Teilnehmer und möglicher ebenfalls bestehender Birkenpollenallergie.(18)

1.4 Haselnussallergie

Eine Nahrungsmittelallergie gegen Haselnuss (*Corylus avellana*) lässt sich pathophysiologisch in zwei Entitäten einteilen. Bei der primären Haselnussallergie erfolgt die allergische Sensibilisierung direkt gegen Proteine der Haselnuss, während es bei der sekundären, pollenassoziierten Haselnussallergie zu einer Kreuzreaktivität mit Birkenpollen kommt.(19, 20) Klinisch zeigt sich dieser Unterschied darin, dass es bei der primären Haselnussallergie häufiger zu systemischen und oft auch schweren Reaktionen kommt als bei der pollenassoziierten Form, die meist nur orale Symptome wie Jucken oder Kratzen auslöst. Bei beiden Formen kann ein SPT positiv ausfallen und spezifisches IgE gegen Haselnuss im Serum nachgewiesen werden, welches es diagnostisch erschwert, die beiden sicher zu unterscheiden. Ein zunehmend wichtiges Werkzeug in der Nahrungsmittelallergiediagnostik ist die Bestimmung der Allergenkomponenten. Hierbei wurden als Marker für die primäre Haselnussallergie mit schweren Reaktionen spezifische IgE Antikörper gegen Cor a 8, 9, 11, 12 und insbesondere Cor a 14 (auch 2S Albumin, ein Haselnuss-speicherprotein, als bisher bestem Marker) im Serum beschrieben. (20-25) Die

Birkenpollensensibilisierung erfolgt gegen Bet v 1, während Cor a 1 das strukturhomologe Protein der Haselnuss ist. Beide Proteine gehören zur PR10 Familie.(19,20) Da das kreuzreaktive Protein Cor a 1 hitzelabil ist, wird bei sekundärer Sensibilisierung geröstete Haselnuss meist vertragen.(26, 27). De Knop et al. publizierten 2011 Ergebnisse einer Studie aus den Niederlanden, einer Region, in der Birkenpollen vorkommen. Sie konnten zeigen, dass 97% der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (darunter auch Schulkinder) mit Symptomen einer pollenassoziierten Haselnussallergie auch gegen Cor a 1 sensibilisiert waren.(20) Datema et al. publizierten in ihrer Ambulanzstudie, dass bei Kindern <18 Jahren der multizentrischen europäischen Studienpopulation Sensibilisierungen gegen Cor a 1 deutlich seltener und gegen Cor a 9 und Cor a 14 relativ gesehen deutlich häufiger als bei den Erwachsenen nachgewiesen werden konnten. (28) Masthoff et al. verglichen niederländische Kinder mit einer durch DBPCFC nachgewiesenen Haselnussallergie mit Erwachsenen, die eine mittels DBPCFC bestätigte Nahrungsmittelallergie hatten. Hier zeigte sich, dass bei jüngeren Kindern schwere Symptome anteilmäßig häufiger auftraten als bei älteren Kindern und, dass erwachsene Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer deutlich häufiger als Kinder gleichzeitig eine Birkenpollenallergie aufwiesen.(14)

1.5 Birkenpollenallergie

Birkenpollenallergie ist in Deutschland ein endemisches Krankheitsbild. Das KIGGS (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) Projekt des Robert-Koch Instituts untersucht regelmäßig in repräsentativen Stichproben ein breites Spektrum von Krankheiten, inklusive allergischer Erkrankungen, und möglichen Risikofaktoren bei Kindern aus ländlichen und urbanen Bereichen. Im Erhebungszeitraum 2003-2006 zeigte sich, dass 13% der untersuchten 7- bis 10-jährigen Kinder in Deutschland gegen Birkenpollen sensibilisiert waren. Daten zu möglichen Symptomen oder gleichzeitiger Sensibilisierung gegen Haselnuss gab es dagegen nicht.(29, 30) Im Berliner Umkreis, entsprechend dem Kollektiv unserer Geburtskohorte, kann eine hohe Konzentration von Birkenpollen v.a. im Monat April gemessen werden. Dies deckt sich mit der klinisch-pädiatrischen Erfahrung, dass Symptome einer Birkenpollenallergie vor allem in diesem Monat auftreten.(31)

1.6 EuroPrevall und iFAAM

Die Geburtskohortenstudie als Teil des EU-geförderten EuroPrevall-Konsortiums (2005-2009) mit Untersuchungen in den ersten 2 Lebensjahren sowie ihre Fortsetzung im Grundschulalter im Rahmen des ebenfalls von der EU geförderten iFAAM-Konsortiums (2014-2017) sind groß angelegte, multizentrische, prospektive Projekte mit dem Ziel, die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter populationsbasiert in Europa zu erfassen und potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren. Bis heute sind dies weltweit die ersten und größten multizentrischen Bevölkerungsstudien mit einheitlicher umfassender und standardisierter Methodik zu Nahrungsmittelallergien.(32) Die Publikation der vorliegenden Arbeit mit Untersuchungen der Berliner Kohortenpopulation ist aus diesem Datensatz hervorgegangen.(3) Grabenhenrich et al. publizierten mit dem europaweiten iFAAM-Datensatz Ergebnisse zur allgemeinen Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in Europa, während meine Arbeit, nur auf dem Berliner Datensatz basierend, sehr detailliert die Zusammenhänge von Haselnuss- und Birkenpollenallergie mit zusätzlichen Labordaten aufarbeitet.(3, 33)

1.7 Fragestellung

Zu den Zielsetzungen der vorliegenden Promotionsarbeit gehörte primär die Untersuchung der Häufigkeiten der primären Haselnussallergie und der weniger bedrohlichen, sekundären, birkenpollenassoziierten Haselnussallergie im Schulkindalter im Raum Berlin. Zusätzlich sollte untersucht werden, wie Birkenpollen- und Haselnussallergie epidemiologisch zusammenhängen und wie sich primäre und sekundäre Formen der Haselnussallergie klinisch und anhand von allergischen Sensibilisierungsprofilen unterscheiden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign EuroPrevall

Die EuroPrevall Geburtskohorte ist eine longitudinale Studie, die von 2005 bis 2009 Neugeborene aus neun unterschiedlichen europäischen Regionen (Berlin, Deutschland; Lodz, Polen; Madrid, Spanien; Athen, Griechenland; Southampton, Großbritannien; Mailand, Italien; Vilnius, Litauen; Amsterdam, Niederlande und Reykjavik, Island) rekrutierte und über die ersten 2 Lebensjahre untersuchte sowie deren Eltern befragte. Die ausführliche Methodik und die Grundeigenschaften der Studienpopulation wurden bereits veröffentlicht.(32, 34) Jedes Studienzentrum erhielt die Zustimmung seiner zuständigen Ethikkommission. Die unterschiedlichen Städte spiegeln die vielseitigen kulturellen und klimatischen Bedingungen sowie Unterschiede in der Pollenbelastung innerhalb von Europa wider.(31, 32)

In Berlin wurden die Neugeborenen postnatal kurz nach der Geburt rekrutiert, in anderen Zentren teilweise schon pränatal. Einschlusskriterien waren ausreichendes Sprachverständnis der Eltern, ein Gestationsalter von mindestens 34 Schwangerschaftswochen und ein 5-Minuten-APGAR Score von >6. Eine gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien, die allergische Erkrankungen untersuchten, führte zum Ausschluss.(32)

Ein erster Fragebogen wurde direkt bei Einschluss nach Geburt des Kindes ausgefüllt, hierbei wurden eine detaillierte Familienanamnese zu allergischen Erkrankungen, Ernährung der Mutter, Medikation der Mutter, Zigarettenkonsum und -exposition der Mutter und soziodemographische Daten erhoben. Beim Auftreten von allergischen Symptomen des Kindes konnten sich die Eltern jederzeit bei ihrem Studienzentrum melden. Hierzu wurde im Alter von 3, 6 und 18 Monaten eine Erinnerung per E-Mail oder Telefon gesendet. Im Alter von einem Jahr fand ein erneutes Telefoninterview für alle Teilnehmenden statt, ebenso mit 2 und 2,5 Jahren. Die Fragen basierten u.a. auf etablierten und validierten standardisierten Fragebögen, insbesondere aus der früheren internationalen Fragebogenstudie zu Asthma und Allergien ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood).(35) Fragen wurden vom Englischen in die jeweilige Landessprache übersetzt und aus Qualitätsgründen von unabhängigen Übersetzern ins Englische zurückübersetzt und anschließend mit dem Ursprungsfragebogen verglichen.(32)

Zeigte sich ein Kind zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie symptomatisch, wurde den Eltern ein Screening-Fragebogen zugeschickt. Ergaben sich hierbei Hinweise auf eine Nahrungsmittelallergie, wurde die Familie eingeladen und das Kind im Studienzentrum untersucht. Dabei wurde der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) zur „objektiven“ Erfassung einer bestehenden atopischen Dermatitis erhoben.(36) Außerdem wurde ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt und eine Blutentnahme sowie ein SPT durchgeführt. Die Indikation zur DBPCFC wurde in allen Studienzentren nach standardisierten Kriterien in Zusammenschau aller Befunde gestellt. Für jedes Kind mit Indikation zur DBPCFC wurden zwei gesunde Kontrollen gleichen Alters aus der Geburtskohorte ausgewählt, bei denen das gleiche diagnostische Procedere durchgeführt wurde.(32)

Das Serum der symptomatischen und der Kontroll- Kinder wurde auf die sechs häufigsten Nahrungsmittelallergene gescreent. Bei positivem Screeningtest wurden die Serumproben zusätzlich auf spezifisches IgE gegen Kuhmilch, Weizen, Fisch, Hühnerei, Soja und Erdnuss untersucht sowie gegebenenfalls Komponentendiagnostik durchgeführt. Die Seren aller Studienzentren wurden im Allergielabor der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie der Charité mit ImmunoCAP 250 system (Phadia Diagnostics, Uppsala, Schweden) getestet.(32)

SPTs wurden bei symptomatischen Kindern und den Kontrollen mit einer 1mm durchmessenden Lanzette durchgeführt, dabei diente Kochsalz als Negativ- und Histamin-dihydrochlorid als Positivkontrolle (ALK-Abello, Hørsholm, Dänemark). Ein Durchmesser der Quaddel von ≥ 3 mm wurde als positiv gewertet.(32)

DBPCFC wurden bei Kindern mit Indikation (erhöhtes IgE und/ oder positiver SPT außer bei regelmäßigem symptomlosem Verzehr; objektive Symptome oder wiederholt subjektive Symptome nach Verzehr des Lebensmittels; Ausbleiben von Symptomen nach Eliminationsdiät) und den Kontrollen durchgeführt. Leidlich symptomatische Kinder mit schwerer anaphylaktischer Reaktion (kardiovaskuläre und respiratorische Symptomatik) und positivem spezifischen IgE gegen das entsprechende Nahrungsmittel im Serum wurden ausgeschlossen. Der Ablauf der Provokationen sowie die Rezepturen für die jeweiligen Nahrungsmittel und ihr Placebo waren für alle Zentren standardisiert. Gegeben wurden initial 3 μ g des Nahrungsmittelproteins als erste Gabe, welches in 8 Schritten bis auf 3g erhöht wurde.(32) Am Plazebo- und Nahrungsmitteltagen lagen mindestens 48h Abstand.(32)

2.2 Studiendesign iFAAM

Als Teil des iFAAM-Projekts wurden die Kinder der EuroPrevall-Geburtskohorte im Grundschulalter (6-10 Jahre) nachuntersucht. Im Erhebungszeitraum von 2014 bis 2017 nahmen nach dem Ausscheiden von Mailand (Italien) noch acht der ursprünglichen neun Studienzentren an der Folgeuntersuchung teil (Berlin, Deutschland; Lodz, Polen; Madrid, Spanien; Athen, Griechenland; Southampton, Großbritannien; Vilnius, Litauen; Amsterdam, Niederlande und Reykjavik, Island). Die genaue Methodik der Folgeuntersuchung iFAAM ist ebenso veröffentlicht.⁽⁸⁾ Jedes Zentrum erhielt unabhängig voneinander die erneute Zustimmung seiner Ethikkommission (Berlin: EA2/157/13). Alle teilnehmenden Familien der EuroPrevall-Geburtskohorte wurden für die Teilnahme an der iFAAM-Studie wieder kontaktiert und eingeladen.^(3, 8, 33)

In Berlin wurden teilnehmende Familien zwischen Juni 2014 und Januar 2017 per Post und per E-Mail angeschrieben. Falls keine Reaktion erfolgte, wurde auch telefonisch versucht, mit den Familien Kontakt aufzunehmen. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer füllten einen Online-Fragebogen aus, der Daten zu Risikofaktoren für Allergien (z.B. familiäre allergische Erkrankungen), soziodemographischen Faktoren, Ernährung und Umweltfaktoren (z.B. Leben an einer großen Straße) erhob. Außerdem wurden sowohl aktuelle wie frühere Symptome von atopischer Dermatitis, Asthma, allergischer Rhinitis (und in welchen Monaten sie typischerweise auftritt) und Nahrungsmittelallergien abgefragt. Die Fragen basierten ebenso wie in der EuroPrevall Erhebung zum Teil auf etablierten Fragebögen.^(8, 35) Die häufigsten Nahrungsmittelallergene wurden explizit abgefragt (Weizen, Soja, Erdnuss, Haselnuss, öliger Fisch, weißer Fisch, Kuhmilch, Eier, Schalentiere), es bestand aber ebenso die Möglichkeit ein Nahrungsmittel in ein Freitextfeld einzutragen. Ebenso wurde abgefragt, ob bereits ärztliche Diagnostik zur Diagnosesicherung der oben genannten Erkrankung erfolgt ist und ob diese aktuell behandelt werden. Darüber hinaus wurde erhoben, in welchem Alter erstmals Symptome auftraten, wann entsprechende Nahrungsmittel zuletzt konsumiert wurden und ob dabei weiterhin Symptome auftraten. Die Fragen wurden in die jeweiligen Landessprachen übersetzt und aus Qualitätsgründen von unabhängigen Übersetzern ins Englische zurückübersetzt und mit den ursprünglichen Fragen verglichen.^(3, 8)

Allen Familien wurde unabhängig von möglichen Symptomen ein Besuch im Studienzentrum für Untersuchungen angeboten. Dort wurde ein standardisiertes, klinisches Interview ergänzend zum Onlinefragebogen zu möglichen Symptomen einer Nahrungsmittelallergie, allergischen Rhinitis, Asthma oder atopischen Dermatitis durchgeführt. Alle teilnehmenden Kinder wurden untersucht und der SCORAD zur Bestimmung einer vorliegenden atopischen Dermatitis erhoben.⁽³⁶⁾ Bei Symptomen einer Allergie des teilnehmenden Kindes oder familiären Risikofaktoren wurde den Familien die Durchführung eines SPT und einer Blutentnahme zur Bestimmung von spezifischem IgE im Serum angeboten.⁽³⁾

Der SPT wurde nach der klinischen Untersuchung mit einer 1mm langen Lanzette (ALK Abello, Madrid, Spanien) durchgeführt. Getestet wurde standardmäßig auf die Hauptnahrungsmittelallergene (Weizen, Soja, Erdnuss, Haselnuss, öliger Fisch, weißer Fisch, Kuhmilch, Eier, Schalentiere) und häufige Aeroallergene (Graspollen, Birkenpollen, Katzenhaar, Hausstaubmilbe, Schimmel) mit Extrakten von ALK Abello, Madrid, Spanien. Eine Positivkontrolle mit Histamindihydrochlorid und eine Negativkontrolle mit Kochsalz wurden standardmäßig durchgeführt (ALK Abello, Madrid, Spanien). Ab einem Quaddel-durchmesser von ≥ 3 mm werteten wir das Ergebnis als positiv.

Das Serum der teilnehmenden Kinder wurde von allen Studienzentren an die Labore des Academic Medical Center, Institut für experimentelle Immunologie (Amsterdam, Niederlande) verschickt und mittels Phadia ImmunoCap 250 system, Thermo Fisher (Uppsala, Schweden) auf spezifisches IgE gegen einige der oben genannten Hauptnahrungsmittelallergene (Haselnuss, Erdnuss) und gegen einige Aeroallergene (Birkenpollen, Gräserpollen) untersucht. Bei einem positiven Ergebnis $\geq 0,35$ kU/l wurde Komponentendiagnostik durchgeführt. Für die Ergebnisse der vorliegenden Publikation relevant war hierbei die Bestimmung von 2S Albumin (Cor a 14) bei positivem Nachweis von sIgE gegen Haselnuss.

Bei bestehender Indikation wurde den Eltern nahegelegt, eine DBPCFC durchführen zu lassen. In der iFAAM-Untersuchung im Schulalter wurden keine gesunden Kontrollen ausgewählt, sondern lediglich bei auffälligen Befunden provoziert. Provoziert mit den entsprechenden Nahrungsmitteln wurden Kinder, bei denen anamnestisch vermutet wurde, dass der Verzehr zu Symptomen geführt hat. Ebenso wurden Nahrungsmittel provoziert, bei denen ein positiver SPT oder erhöhtes spezifisches IgE vorlagen, sofern dieses Nahrungsmittel nicht innerhalb der letzten 3 Monate symptomlos verzehrt wurden (Abbildung 1).⁽⁸⁾

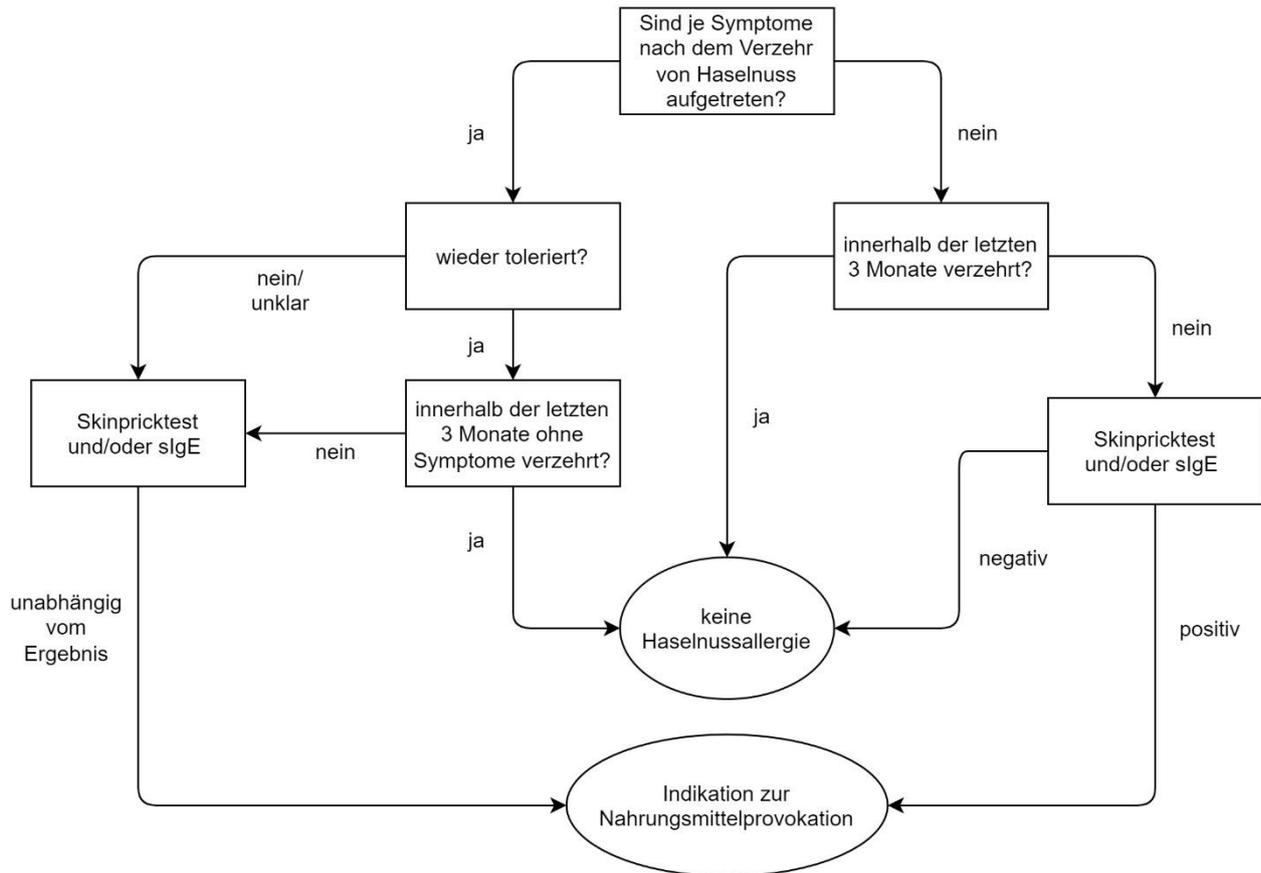


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Indikationsstellung einer Nahrungsmittelprovokation für Haselnuss im Studienprotokoll der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

Quelle: übersetzt und modifiziert nach Grabenhenrich et al. 2017 (8)

Die Nahrungsmittelprovokationen für Haselnuss wurden mit Haselnussmehl aus roher Haselnuss (ENC Mills, Manchester) in 7 Stufen mit ansteigender Dosierung (3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg) im Abstand von 25- 30 Minuten durchgeführt. (3, 8) Jede Dosis musste innerhalb von 5 Minuten verzehrt werden. War das Ergebnis negativ, wurde am Folgetag eine ganze Dosis des Nativlebensmittels (rohe Haselnuss) verzehrt. Zwischen aktiver und Plazeboprovokation mussten mindestens 48 Stunden liegen. Mögliche Ergebnisse der Provokation waren allergisch (Haselnussprovokation positiv, Plazeboprovokation negativ), tolerant (Haselnussprovokation negativ, Plazeboprovokation negativ) und tolerant gegen Haselnuss aber positive Plazeboprovokation. Sollten sowohl die Ha-

selnussprovokation als auch die Plazeboprovokation positiv ausfallen, wurden beide wiederholt. Symptome während der Provokation wurden in allen Zentren durch einen Studienarzt standardisiert erfasst. (3, 8, 9)

2.3 Birkenpollenallergie und birkenpollenassoziierte Haselnussallergie

Im Online-Fragebogen wurden Eltern nach Symptomen einer allergischen Rhinitis in Abwesenheit einer Erkältung gefragt, hierfür wurden etablierte und validierte standardisierte Fragen aus der ISAAC-Studie entnommen.(3, 35) Eltern mussten im Fragebogen spezifizieren, in welchen Monaten diese Symptome auftraten. Wir wählten für unsere Analyse eine klinische Definition für Symptome einer möglichen Birkenpollenallergie. Diese schloss alle Kinder mit ein, bei denen mindestens im Monat April Symptome einer allergischen Rhinitis auftraten.(3, 31) Um diese Definition zu prüfen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, bei der wir unsere klinische Definition mit den Kindern verglichen, die Symptome einer allergischen Rhinitis in März und April zeigten, und prüften, ob dies besser mit den gegen Birkenpollen sensibilisierten Kindern übereinstimmte.(3)

Das Vollbild einer birkenpollenassoziierten Haselnussallergie definierten wir klinisch als das Vorhandensein von lokalen Symptomen im Mundbereich nach dem Verzehr von roher Haselnuss; wohingegen geröstete Haselnuss symptomlos verzehrt werden kann. Hinzu kommt noch das Vorhandensein einer allergischen Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen.(3)

2.4 Statistische Analyse

Für die vorliegende Arbeit wurde der Datensatz des Berliner Studienzentrums der Geburtskohorte analysiert.(3)

Der erste Abschnitt des Ergebnisteils bezieht sich auf anamnestische Angaben aus den Online- Fragebögen der iFAAM-Erhebung. Der zweite Abschnitt bezieht sich auf die Kinder, die an der klinischen Evaluation teilgenommen haben und für die Daten zur Sensibilisierung gegen Haselnuss oder Birkenpollen vorliegen (SPT und/oder sIgE im Serum). Hierfür wurden Daten aus dem Onlinefragebogen und dem klinischen Interview entnommen. Lagen für ein Kind widersprüchliche Angaben in den beiden Fragebögen vor, wurden die Daten aus dem arztgeführten, klinischen Interview entnommen.(3)

Die statistische Analyse wurde mit IBM® SPSS® Statistics 24 (Armonk, New York, USA) durchgeführt.(3) Wir führten eine deskriptive Analyse mit Angabe von relativen und absoluten Häufigkeiten durch. Die 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels Clopper Pearson berechnet.(3) Die mögliche Assoziation zwischen dem Quaddeldurchmesser beim SPT und der Höhe des sIgE im Serum wurde mittels Rangkorrelation nach Spearman berechnet, da die Daten nicht normal verteilt waren.(3) Wir berechneten das mittlere Alter und Standardabweichung der Teilnehmenden in Jahren. Um den Unterschied im Alter bei erstmaligem Auftreten von Symptomen zwischen zwei Gruppen zu berechnen, nutzten wir einen ungepaarten T-Test.(3)

3 Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

Am Berliner Studienzentrum konnten in die EuroPrevall Geburtskohorte 1.570 Neugeborene eingeschlossen werden (51,7% männlich).(34) Hierbei zeigte sich, dass unter den teilnehmenden Familien ein höherer Anteil an mütterlichen Allergien und ein höherer Bildungsstand im Vergleich zu nicht teilnehmenden Familien vorlag. Die genauen Ergebnisse der Grundcharakteristika der Geburtskohorte wurden von Keil et al. publiziert.(34)

In der Nachuntersuchung im Rahmen des iFAAM-Projekts konnten wir im Berliner Studienzentrum 1.004 Kinder einschließen, entsprechend 63,9% der initial rekrutierten Neugeborenen.(3) Von den Kindern, die im Schulalter teilnahmen, waren 52,1% männlich. In den ersten Abschnitt der Analyse flossen die Ergebnisse von 63,7% (n=1.001) ausgefüllten Onlinefragebögen ein.(3) 33,2% (n=332) der Kinder der Folgeuntersuchung nahmen an der klinischen Evaluation durch eine Studienärztin oder einen Studienarzt teil. Die Zahl der Gesamtteilnehmenden (n=1.004) ergab sich aus der Tatsache, dass für drei Kinder der Online-Fragebogen nicht vollständig ausgefüllt wurde, für sie aber die Daten aus der klinischen Evaluation vorlagen.(3) Der zweite Teil der Analyse bezieht sich auf 26% der an der Folgestudie teilnehmenden Kinder (n=261), die bei der klinischen Evaluation auf eine Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen getestet wurden. Teilweise liegen nur Daten aus dem Serum, teilweise nur Daten des SPT und teilweise beides vor (Abbildung 2).(3)

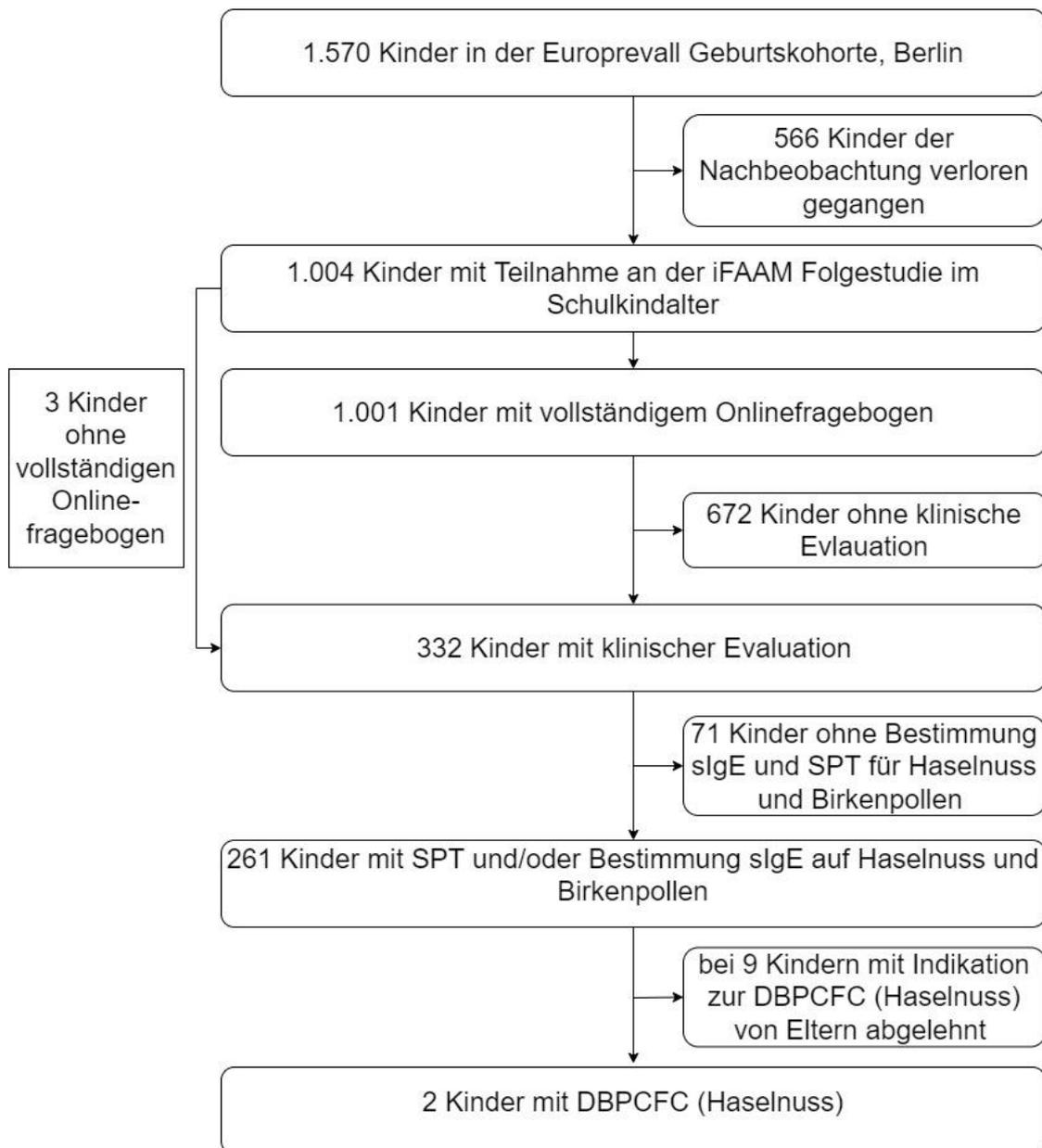


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Teilnahme an der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

EuroPrevall: prevalence, cost and basis of food allergy across Europe (EU-Projekt, u.a. mit Geburtskohortenstudie); iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergens and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium); sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; SPT: Hautpricktest; DBPCFC: doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Quellenangabe: übersetzt und modifiziert nach Erhard et al., 2021 (3)

Wir verglichen die Grundcharakteristika der Kinder, die nicht an der Folgestudie teilgenommen (n=566) haben, mit denen der Kinder, die nur am Onlinefragebogen und/ oder der klinischen Evaluation ohne Sensibilisierungstestung (n=743) oder mit Sensibilisierungstestung (n=261) teilgenommen haben.(3) Hierzu verwendeten wir die Daten aus der Rekrutierung im Rahmen des EuroPrevall-Projekts. Die Mütter der nicht im Schulalter teilnehmenden Kinder (sogenannte drop-outs) waren häufiger Raucherinnen, hatten ein niedrigeres Bildungsniveau und es lag seltener eine positive elterliche Familienanamnese für allergische Erkrankungen (Asthma, Heuschnupfen, atopische Dermatitis) und insbesondere Nahrungsmittelallergien vor.(3) Eltern der Kinder, die auf eine allergische Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen getestet wurden, hatten häufiger allergische Erkrankungen als die Eltern der Kinder, die nur an Fragebogen und klinischer Evaluation teilnahmen.(3) Typische Symptome für Birkenpollen- und Haselnussallergien waren bei teilnehmenden Kindern in der Gruppe mit Sensibilisierungstest häufiger als in der Gruppe ohne Sensibilisierungstest (Tabelle 1).(3)

Tabelle 1: Grundcharakteristika (elterliche Angaben) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer an der Berliner EuroPrevall-Geburtskohorte und ihrer Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

	Teilnehmende Kinder mit SPT und/oder Bestimmung von slgE gegen Haselnuss und Birkenpollen	Teilnehmende Kinder ohne SPT und Bestimmung von slgE gegen Haselnuss und Birkenpollen	Kinder der Geburtskohorte aber ohne Teilnahme an iFAAM Folgestudie
Gesamt (n)	261	743	566
Männliches Geschlecht (%)	55,2	51,1	50,4
Mittleres Alter beim Ausfüllen des Onlinefragebogen (± SD, in Jahren)	8,1 (± SD 0,8)	8,3 (± SD 0,9)	-
Mutter Raucherin (%)	5,7	6,5	14,5
Mutter Ex-Raucherin (mind. 1 Jahr) (%)	45,6	42,7	43,5
Mutter nie geraucht (%)	48,7	50,7	42,0

Mittleres Alter der Mutter bei Geburt (\pm SD, in Jahren)	32,5 (\pm SD 5,1)	32 (\pm SD 5,1) [†]	30 (\pm SD 5,6)
Mittleres Alter des Vaters bei Geburt (\pm SD, in Jahren)	35,1 (\pm SD 6,5) [‡]	35,1 (\pm SD 6,2) §	33,7 (\pm SD 7,1) ¶
Mutter mit <10 Jahren Schulbesuch (%)	5,4	6,3	20,3
Mutter mit 10-12 Jahren Schulbesuch (%)	11,9	11,3	9,7
Mutter mit abgeschlossener Ausbildung (%)	41,0	35,5	39
Mutter mit Universitäts- oder Fachhochschulabschluss (%)	41,8	46,7	30,9
Vater mit <10 Jahre Schulbesuch (%)	8,0	8,3	15
Vater mit 10-12 Jahren Schulbesuch (%)	8,0	7,8	9,2
Vater mit abgeschlossener Ausbildung (%)	38,7	30,8	38,5
Vater mit Universitäts- oder Fachhochschulabschluss (%)	44,8	51,8	35,3
Bildungsniveau des Vaters unbekannt (%)	0,4	1,2	1,9
Mutter mit allergischer Rhinitis/ atopischer Dermatitis und/ oder Asthma (%)	41,4	33	35,2
Vater mit allergischer Rhinitis/ atopischer Dermatitis und/ oder Asthma (%)	36,4	28,1	25,6
Nahrungsmittelallergie der Mutter (%)	32,2	31,8	27
Nahrungsmittelallergie des Vaters (%)	21,8	18,2	16,8
Eltern berichten von allergischer Rhinitis im April bei ihrem Kind in der Nachuntersuchung (%)	21,5	8,2	-

Eltern berichten von Symptomen nach Haselnussverzehr bei ihrem Kind in der Nachuntersuchung (%)	4,2	1,3	-
---	-----	-----	---

Vergleich zwischen der Nachbeobachtung verloren gegangenen Kindern mit teilnehmenden Kindern mit und ohne Sensibilisierungstest auf Haselnuss und Birkenpollen

SD: Standardabweichung; EuroPrevall: prevalence, cost and basis of food allergy across Europe (EU-Projekt, u.a. mit Geburtskohortenstudie); iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

† Daten fehlen für eine Mutter; ‡ Daten fehlen für einen Vater; § Daten fehlen für vier Väter; ¶ Daten fehlen für 7 Väter;

Quellenangabe: übersetzt und modifiziert nach Erhard et al. 2021 (3)

3.2 Ergebnisse aus dem Onlinefragebogen

In 1.001 ausgefüllten Onlinefragebögen, gaben 96,1% der Eltern (n=962) an, dass ihr Kind kürzlich Haselnuss verzehrt habe (innerhalb der letzten drei Monate).(3) Anhand der elterlichen Angaben sehen wir, dass der Verzehr von gerösteter Haselnuss mit 94,2% (n=943) deutlich häufiger als der Verzehr von roher Haselnuss mit 67% (n=671) ist.(3) In 1,9% (n=19) (95%-KI 1,1%-2,9%) der Fragebögen wurde angegeben, dass Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss aktuell oder früher auftraten (Tabelle 2).(3) Reaktionen traten entweder lediglich nach dem Verzehr von roher Haselnuss (n=10) oder auch nach dem Verzehr von gerösteter Haselnuss auf (n=9).(3) Die Eltern eines Kindes gaben an, dass Reaktionen nur nach dem Verzehr von gerösteter Haselnuss auftraten und rohe Haselnuss symptomfrei vertragen wird. Dies scheint aus pathophysiologischer Sicht unplausibel.

Tabelle 2: Hauptergebnisse bezüglich anamnestischer Symptome im Fragebogen und Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen sowie Nahrungsmittelprovokationen im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

	1.001 Kinder mit vollständigem Onlinefragebogen % (n)	261 Kinder mit SPT und/oder Bestimmung von sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen % (n)
--	---	--

Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss (elterliche Angabe)	1,9 (19) (95%-KI 1,1%-2,9%)	4,2 (11) (95%-KI 2,1%-7,4 %)
Symptome nur nach dem Verzehr von roher Haselnuss (elterliche Angabe)	1 (10)	0,8 (2)
Symptome von allergischer Rhinitis im April (elterliche Angabe)	11,6 (116) (95%-KI 9,7-13,7%)	21,5 (56) (95%-KI 16,6%-26,9%)
Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss und allergische Rhinitis im April (elterliche Angabe)	0,6 (6) (95%-KI 0,2%-1,3%)	1,5 (4) (95%-KI 0,4%-3,9%)
Sensibilisierung gegen Haselnuss (SPT und/oder sIgE)	-	17,6 (46) (95%-KI 13,2%-22,8%)
Sensibilisierung gegen Birkenpollen (SPT und/oder sIgE)	-	19,2 (50) (95%-KI 14,6%-24,5%)
Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen (SPT und/oder sIgE)	-	16,1 (42)
Sensibilisierung gegen Haselnuss (SPT und/oder sIgE) und Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss (elterliche Angabe)	-	2,7 (7)
Sensibilisierung gegen Birkenpollen (SPT und/oder sIgE) und allergische Rhinitis im April (elterliche Angaben)	-	10 (26)
Indikation zur DBPCFC [‡] für Haselnuss	-	4,2 (11)
DBPCFC für Haselnuss durchgeführt	-	0,8 (2)
Ergebnis der DBPCFC für Haselnuss	-	1 positiv, 1 negativ

iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium); SPT: Hautpricktest; sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; KI: Konfidenzintervall; DBPCFC: doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Quellenangabe: übersetzt und modifiziert aus Erhard et al. 2021 (3)

Fast alle Kinder, die nur auf rohe Haselnuss reagierten, zeigten lediglich Symptome der Mundhöhle am ehesten im Rahmen einer birkenpollenassoziierten Haselnussallergie (n=9) nach unserer klinischen Definition. Dahingegen wurden bei den Kindern mit Reaktionen auf geröstete Haselnuss deutlich häufiger schwerere Symptome, die mehrere Organsysteme inklusive des Respirationstraktes, der Haut und des Gastrointestinaltraktes betrafen, angegeben (Tabelle 3).(3)

Tabelle 3: Übersicht über die Art der auftretenden Symptome nach dem Verzehr von roher versus gerösteter Haselnuss mit vollständigem Onlinefragebogen (n=1.001) oder mit Sensibilisierungstest (SPT und/ oder Bestimmung IgE gegen Haselnuss und Birkenpollen) (n=261) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

	Diar- rhoe/ Erbre- chen	Bauch- schmerz/ Obstipa- tion/ Übelkeit/ Reflux	(Flush/ Aus- schlag/ Schwel- lung/ Jucken/ Nessel- sucht	Ek- zem/ tro- ckene Haut	Asthma/ Enge- gefühl/ Husten	Jucken von Zunge, Mund- höhle	Multiple Symp- tome
Symptome nach dem Verzehr gerösteter Haselnuss 0,9% (n=9) der Kinder mit vollständigem Onlinefragebogen (n)	3	1	3x Körper, 2x Gesicht	-	2	5	4
Symptome nur nach dem Verzehr roher Haselnuss 1% (n=10) der Kinder mit vollständigem Onlinefragebogen (n)	1	-	-	-	-	9	-
Symptome nach dem Verzehr gerösteter Haselnuss 3,4% (n=9) der Kinder mit Sensibilisierungstest (n)	2	-	5x Körper 1x Gesicht	1	2	4	3
Symptome nur nach dem Verzehr roher Haselnuss 0,8% (n=2) der Kinder mit Sensibilisierungstest (n)	-	-	-	-	-	2	-
Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss ohne Sensibilisierung gegen Haselnuss 1,5% (n=4) der Kinder mit Sensibilisierungstest (n)	-	-	2x Körper	1	-	1	-

Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss mit Sensibilisierung gegen Haselnuss 2,7% (n=7) der Kinder mit Sensibilisierungstest (n)	2	-	3x Körper 1x Gesicht	-	2	5	3
---	---	---	-------------------------	---	---	---	---

slgE: spezifisches IgE im Serum, SPT: Hautpricktest;

iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

Quellenangabe: übersetzt und modifiziert aus Erhard et al. 2021 (3)

Im Onlinefragebogen wurde ebenfalls erhoben, ob die Diagnose einer Haselnussallergie durch einen behandelnden Arzt oder Ärztin gestellt wurde. Dies wurde für 0,8% (n=8) aller teilnehmenden Kinder bejaht. Von diesen Kindern hatte laut Aussage der Eltern im Fragebogen jedoch weniger als die Hälfte (0,3%, n=3) eine Nahrungsmittelprovokation durchlaufen, um die Diagnose zu bestätigen.(3)

Mehr als jedes zehnte Kind hatte laut elterlicher Angaben im Onlinefragebogen im Monat April typische Symptome einer allergischen Rhinitis (11.6%, n=116) (95%-KI 9,7%-13,7%) (3), was unserer klinischen Definition einer Birkenpollenallergie entsprach (Tabelle 2). Diese war damit in unserer Kohorte deutlich häufiger als allergische Symptome bedingt durch Haselnussverzehr.

Wenn wir nun die Kinder betrachteten, deren Eltern sowohl von allergischen Symptomen nach dem Verzehr von Haselnüssen berichteten als auch von typischen allergischen Rhinitissymptomen im April, war dies nur ein kleiner Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (0,6%, n=6) (95%-KI 0,2%-1,3%) (Abbildung 3, Tabelle 2), jedoch fast ein Drittel der Kinder, die Symptome nach Haselnussverzehr angaben.(3) Fünf dieser sechs Kinder präsentierten sich mit dem klinischen Vollbild einer pollenassoziierten Haselnussallergie mit ausschließlich Symptomen der Mundhöhle und Toleranz gegenüber gerösteter Haselnuss.(3)

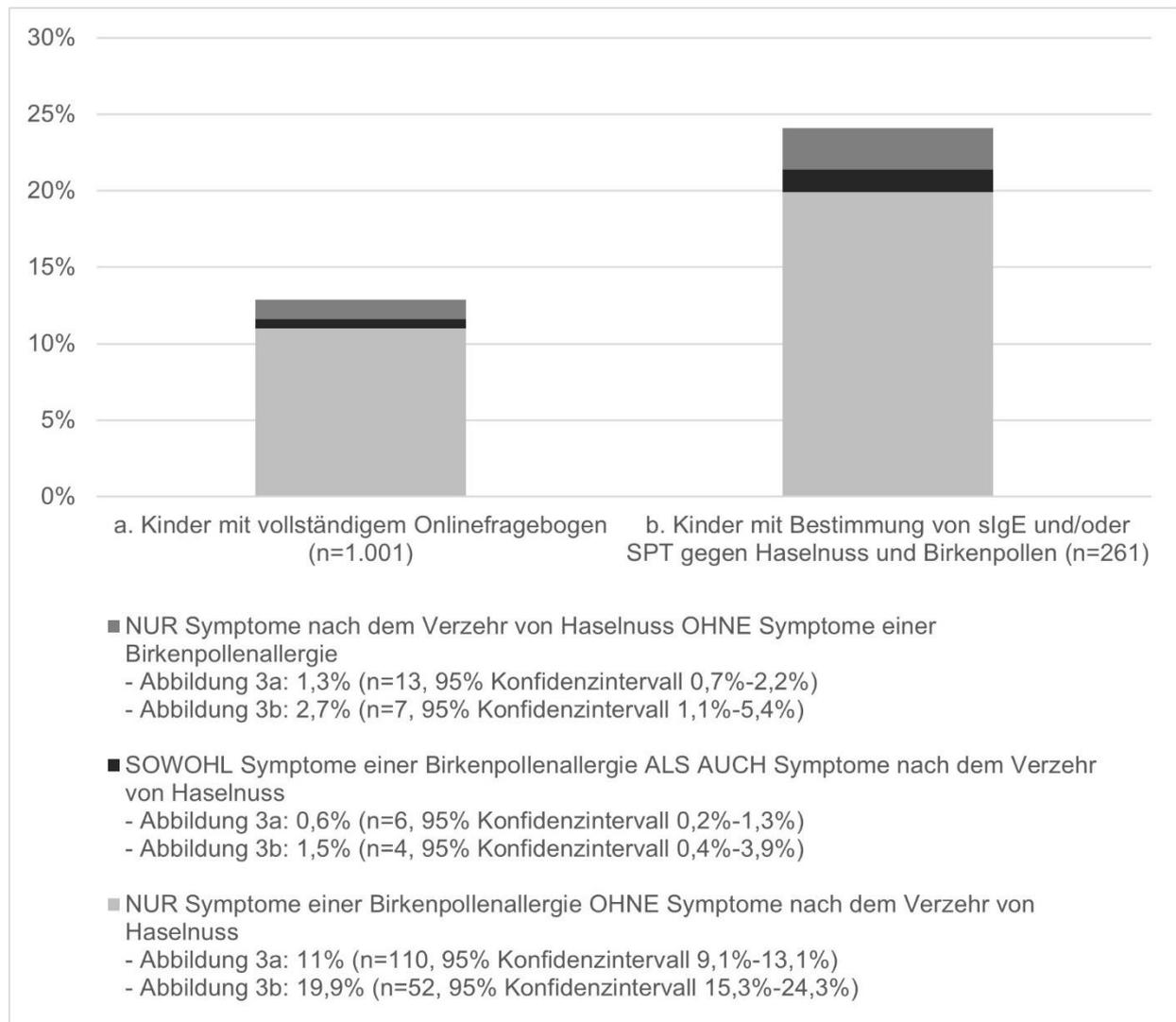


Abbildung 3: Anteil der Kinder mit typischen Symptomen einer Haselnussallergie und einer Birkenpollenallergie aller Kinder mit vollständigem Onlinefragebogen (3 a, n=1.001) und der Kinder mit SPT und/ oder Bestimmung von sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen (3 b, n=261) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium); sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; SPT: Hautpricktest;

Quellenangabe: übersetzt und modifiziert von Erhard et al. 2021 (3)

Das mittlere Alter, in dem erstmals Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss auftraten, lag bei 4,3 Jahren (SD \pm 2,9 Jahre).(3) Das mittlere Alter bei Erstauftreten der Symptome von Kindern mit Symptomen nach dem Verzehr von ausschließlich roher Haselnuss bei Toleranz gegenüber gerösteter Haselnuss war später als bei den Kindern, die Symptome nach dem Verzehr roher und gerösteter Haselnüsse angaben, (5,4 Jahre, SD \pm 2,9 Jahre, versus 3,1 Jahre, SD \pm 2,6 Jahre) ($p=0,089$).(3)

Vier der Patienten mit Symptomen nach dem Verzehr von Haselnuss (zwei davon mit Reaktion auf geröstete Haselnuss, zwei nur bei roher Haselnuss) gaben an, dass seit dem ersten Auftreten der Symptome eine Toleranzentwicklung stattgefunden hatte, also Haselnuss erneut und ohne Symptome verzehrt werden konnte. Zwei davon hatten jedoch innerhalb der letzten 3 Monate keine Haselnuss gegessen, sodass nicht abschließend geklärt werden konnte, ob zum Zeitpunkt der Fragebogens Haselnuss toleriert wurde. Zumindest eines dieser 4 Kinder hatte nach genauer Evaluation der angegebenen Symptome vermutlich nie eine echte Haselnussallergie, da die Reaktion spät auftrat und der Verzehr von Haselnuss fraglich war.

3.3 Ergebnisse aus der klinischen Evaluation

3.3.1 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Sensibilisierungstest gegen Haselnuss und Birkenpollen

In diesem Teil der vorliegenden Analysen wurden die Kinder eingeschlossen, die im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter (iFAAM-Projekt) auf eine Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen getestet wurden (26% der an der Folgestudie teilnehmenden Kinder, n=261, 55,2% männlich).(3) Dies waren nicht alle Kinder, die an der klinischen Evaluation teilgenommen haben (33,2% der an der Nachuntersuchung teilnehmenden Kinder, n=332), da nicht alle dieser Kinder die Indikation oder Zustimmung zu einem SPT oder einer Blutentnahme hatten.(3)

Von den untersuchten 261 Kindern hatten zum Zeitpunkt des klinischen Interviews den elterlichen Angaben zufolge 7,7% (n=20) noch nie rohe Haselnuss und 0,8% der Kinder noch nie geröstete Haselnuss gegessen.(3) Innerhalb der letzten drei Monate zum Zeitpunkt des klinischen Interviews wurde Haselnuss von 96,2% (n=251) verzehrt, 95% (n=248) geröstete Haselnuss und 54,4% (n=142) rohe Haselnuss).(3)

3.3.2 Klinische Symptome

Von den Kindern, deren Eltern im Onlinefragebogen Symptome angaben (n=19, 1,9%), wurde die Hälfte auf eine allergische Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen getestet und war damit auch Teil der vorliegenden Analyse.(3)

In der Gruppe der 261 untersuchten Kinder gaben 4,2% (n=11) (95%-KI 2,1%-7,4%) der Eltern an, dass Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss bei ihrem Kind auftraten (Tabelle 2, Abbildung 3). Dies waren anteilig mehr als in der Gruppe mit vollständigem

Onlinefragebogen. Lediglich bei zweien dieser Kinder wurde von den Eltern angegeben, dass geröstete Haselnuss toleriert wurde. Das war deutlich seltener als im Onlinefragebogen der Fall.(3) Die Kinder, die von Reaktionen auf lediglich rohe Haselnuss berichteten, hatten im Vergleich zu den Kindern, die auch von Symptomen nach dem Verzehr von gerösteter Haselnuss berichteten, nur orale Symptome (Tabelle 3).(3)

Symptome einer Birkenpollenallergie traten in dieser Gruppe mit 21,5% (n=56) (95%-KI 16,6%-26,9%) ebenfalls deutlich häufiger auf.(3) Nur 1,5% (n=4, 95%-KI 0,4%-3,9%) zeigten laut elterlicher Angaben in der klinischen Evaluation Symptome von Haselnuss- und Birkenpollenallergie (Tabelle 2, Abbildung 3).(3) Davon hatte lediglich ein Kind nur Symptome nach dem Verzehr roher Haselnuss. Kinder mit einem anamnestischen Vollbild der pollenassoziierten Haselnussallergie waren in dieser Gruppe damit anteilmäßig seltener als im Onlinefragebogen.(3)

3.3.3 Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen

In der analysierten Gruppe (n=261) wurde bei einigen Kindern sowohl IgE im Serum bestimmt als auch ein SPT durchgeführt, bei einigen nur eines der genannten Diagnostika durchgeführt. Die genauen Angaben, wie häufig Analysen von IgE im Serum und wie häufig SPTs durchgeführt wurden, finden sich in Tabelle 4.(3)

Tabelle 4: Übersicht über weitere Diagnostik und deren Ergebnis bezüglich einer Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

	Anzahl getesteter Kinder (n)	Positiv % der getesteten Teilnehmerinnen und Teilnehmer, (n)
SPT und/ oder IgE gegen Haselnuss und Birkenpollen	261	16,1% (42)
SPT und/ oder IgE gegen Birkenpollen	261	19,2% (50)
IgE gegen Birkenpollen	219	21% (46)
SPT gegen Birkenpollen	225	13,8% (31)
SPT und/ oder IgE gegen Haselnuss	261	17,6% (46)
IgE gegen Haselnuss	219	19,6% (43)

SPT gegen Haselnuss	247	6,9% (17)
---------------------	-----	-----------

SPT: Hautpricktest; sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

eigene Darstellung: Erhard

Wir bestimmten die Korrelation von Quaddeldurchmesser und Höhe des sIgE-Spiegels. Sowohl für Haselnuss als auch für Birkenpollen waren diese Korrelationen moderat bis gut. Bei Haselnuss betrug der Korrelationskoeffizient 0,49 ($p < 0,001$) und bei Birkenpollen 0,62 ($p < 0,001$).⁽³⁾

Der Anteil an sensibilisierten Kindern in dieser Subgruppe war hoch mit einer Sensibilisierung gegen Haselnuss von 17,6% ($n=46$) (95%-KI 13,2%-22,8%) der Kinder und gegen Birkenpollen 19,2% ($n=50$) (95%-KI 14,6%-24,5%) der Kinder.⁽³⁾ Damit war der Anteil an allergischer Sensibilisierung gegen Haselnuss deutlich höher als an symptomatischen Kindern. 16,1% der Kinder der Subgruppe waren gegen Birkenpollen und Haselnuss sensibilisiert (Tabelle 2).⁽³⁾ Das heißt, fast alle Kinder, die eine Sensibilisierung gegen Haselnuss aufwiesen, waren auch gegen Birkenpollen sensibilisiert (91,3%, $n=42$) und in etwas geringerem Maße auch andersherum (Tabelle 5). Außerdem wiesen Kinder mit Sensibilisierung gegen Haselnuss auch häufig zusätzliche Sensibilisierungen gegen Aero- oder Nahrungsmittelallergene auf (Tabelle 5).⁽³⁾

Von allen getesteten Nahrungsmittelallergenen trat eine Sensibilisierung gegen Haselnuss am häufigsten auf, gefolgt von Erdnuss mit 11,5% ($n=30$).⁽³⁾ Nach einer Sensibilisierung gegen Gräserpollen (25,7%, $n=67$) war eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen das zweithäufigste Aeroallergen in unserer Subgruppe (Tabelle 5).⁽³⁾

Tabelle 5: Vergleich des Sensibilisierungsprofils allgemein und zwischen Kindern mit Symptomen nach dem Verzehr von Haselnuss und Kindern mit Sensibilisierung gegen Haselnuss im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

Sensibilisierung gegen...	Studienkinder mit SPT und/ oder Bestimmung sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen ($n=261$), % (n)	Studienkinder mit SPT und/ oder Bestimmung sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen	Studienkinder mit SPT und/ oder Bestimmung sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen bei Symptomen	Studienkinder mit SPT und/ oder Bestimmung sIgE gegen Haselnuss und Birkenpollen ohne Symptome

		bei Sensibilisierung gegen Haselnuss (n=46), % (n)	nach dem Verzehr von Haselnuss (n=11), % (n)	nach dem Verzehr von Haselnuss (n=250), % (n)
Haselnuss [†]	17,6 (46)	100 (46)	63,6 (7)	15,6 (39)
Birkenpollen [†]	19,2 (50)	91,3 (42)	36,4 (4)	18,4 (46)
Gräserpollen [†]	25,7 (67) fehlen: 0,4 (1)	80,4 (37)	54,5 (6)	24,4 (61) fehlen: 0,4 (1)
Katzenhaare [‡]	14,6 (38) fehlen: 5,4 (14)	45,7 (21) fehlen: 2,2 (1)	45,5 (5)	13,2 (33) fehlen: 5,6 (14)
Schimmel [‡]	6,5 (17) fehlen: 6,1 (16)	13 (6) fehlen: 6,5 (3)	18,2 (2)	6 (15) fehlen: 6,4 (16)
Haustaubmilbe [†]	26,8 (70) fehlen: 0,4 (1)	56,5 (26)	36,4 (4)	26,4 (66) fehlen: 0,4 (1)
Kuhmilch [‡]	0 (0) fehlen: 5,7 (15)	0 (0) fehlen: 2,2 (1)	0 (0)	0 (0) fehlen: 6 (15)
Hühnerei [‡]	0,8 (2) fehlen: 5,7 (15)	2,2 (1) fehlen: 2,2 (1)	0 (0)	0,8 (2) fehlen: 6 (15)
Weizen [†]	0 (0) fehlen: 5,7 (15)	0 (0) fehlen: 2,2 (1)	0 (0)	0 (0) fehlen: 6 (15)
Erdnuss [†]	11,5 (30) fehlen: 0,4 (1)	54,3 (25)	36,4 (4)	10,4 (26) fehlen: 0,4 (1)
Soja [†]	0,4 (1) fehlen: 5,7 (15)	2,2 (1) fehlen: 2,2 (1)	9,1 (1)	0 (0) fehlen: 6 (15)
Weißer Fisch [‡]	1,5 (4) fehlen: 5,7 (15)	6,5 (3) fehlen: 2,2 (1)	0 (0)	1,6 (4) fehlen: 6 (15)
Öliger Fisch [‡]	0,4 (1) fehlen: 20,3 (53)	2,2 (1) fehlen: 17,4 (8)	0 (0) fehlen: 9,1 (1)	0,4 (1) fehlen: 20,8 (52)
Schalentiere [‡]	1,1(3) fehlen: 5,7 (15)	2,2 (1) fehlen: 2,2 (1)	0 (0)	1,2 (3) fehlen: 5,7 (15)

SPT: Hautpricktest; slgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

[†]Hautpricktest und/oder slgE positiv

[‡]Hautpricktest positiv (slgE wurde bei diesem Allergen nicht bestimmt)

Übersetzt von Erhard et al. 2021 (3)

3.3.4 Klinische Symptome und Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen

Etwas mehr als die Hälfte der Kinder mit Symptomen nach dem Verzehr von Haselnuss wies auch eine Sensibilisierung gegen Haselnuss auf (2,7%, n=7).(3) Verglichen wir die Symptome der Kinder mit Sensibilisierung mit denen der Kinder ohne Sensibilisierung in dieser Subgruppe sahen wir, dass sowohl orale als auch schwere (gastrointestinale und respiratorische) Symptome in der Gruppe der sensibilisierten Kinder häufiger waren (Tabelle 3). Auch wenn wir das allgemeine Sensibilisierungsprofil der Kinder mit Symptomen nach Haselnussverzehr (n=11) analysierten und mit der Gesamtpopulation (n=261) verglichen, sahen wir, dass die Sensibilisierungsraten höher waren (Tabelle 5).(3)

Ungefähr die Hälfte der Kinder der analysierten Subgruppe (n=261), deren Eltern im Onlinefragebogen typische Symptome einer allergischen Rhinitis im Monat April angeben, wies auch eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen auf (10%, n=26).(3) Andersherum war ca. die Hälfte der gegen Birkenpollen sensibilisierten Kinder auch symptomatisch.(3) Für die Kinder, die sowohl gegen Birkenpollen als auch gegen Haselnuss sensibilisiert waren, wurde von den Eltern meist von Symptomen einer Birkenpollenallergie berichtet. Viele der gegen beide Allergene sensibilisierten Kinder zeigten sich auch symptomfrei bezogen auf Birkenpollen- und Haselnussallergie. Die Kinder, die nur gegen Haselnuss sensibilisiert waren und nicht gegen Birkenpollen (1,5%, n=4), berichteten auch häufiger von Symptomen nach dem Verzehr von Haselnuss. Hinsichtlich der Schwere der angegebenen Symptome nach Haselnussverzehr zeigten sich keine relevanten Unterschiede (Tabelle 6). In dieser Subgruppe zeigte kein Kind das klinische und serologische Vollbild einer pollenassozierten Haselnussallergie.(3)

Tabelle 6: Verteilung von Symptomen einer Haselnuss- und Birkenpollenallergie je nach Sensibilisierungsstatus bei Kindern mit SPT und/oder Bestimmung von sIgE für Haselnuss und Birkenpollen (n=261) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

	Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen 16,1% (n=42), % (n)	Sensibilisierung gegen Haselnuss ohne Birkenpollensensibilisierung 1,5% (n=4), % (n)	Sensibilisierung gegen Birkenpollen ohne Sensibilisierung gegen Haselnuss 3,1% (n=8), % (n)
Symptome nach Haselnussverzehr und allergische Rhinitis	4,8 (2) (1x Asthma/Engegefühl; 1x orale Symptome)	25 (1) (1x orale Symptome, 1x Flush/	-

im April, % (n) (<i>Art der Haselnusssymptome</i>)		Ausschlag/ Schwellung/ Jucken/ Nesselsucht am Körper)	
Symptome nach Haselnussverzehr, keine allergische Rhinitis im April % (n) (<i>Art der Haselnusssymptome</i>)	4,8 (2) (1x Erbrechen/ Diarrhoe; 1x Flush/ Ausschlag/ Schwellung/ Jucken/ Nesselsucht am Körper; 1x orale Symptome)	50 (2) (1x Erbrechen/ Diarrhoe; Flush/ Ausschlag/ Schwellung/ Jucken/ Nesselsucht 1x im Gesicht 1x am Körper; 2x orale Symptome; 1x Asthma/ Engegefühl)	-
Allergische Rhinitis im April, keine Symptome nach Haselnussverzehr% (n)	50 (21)	-	37,5 (3)
Keine Symptome von Haselnussallergie oder Birkenpollenallergie, % (n)	40,5 (17)	25 (1)	62,5 (5)

SPT: Hautpricktest; sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

Übersetzt und modifiziert von Erhard et al. 2021 (3)

3.3.5 Sensitivitätsanalyse

Bei einem geringen Grad der Übereinstimmung zwischen allergischer Rhinitis im April und Birkenpollensensibilisierung führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch. Wir erweiterten unsere klinische Definition von allergischer Rhinitis im April auf allergische Rhinitis in März und April. In der alternativen Definition hatten 17,2% der Kinder (n=45, 95%-KI 12,9%-22,4%) Symptome einer Birkenpollenallergie.(3) Eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen wiesen lediglich 46,6% (n=21) der Kinder mit der alternativen klinischen Definition auf.(3) Zuvor waren 52% (n=26) der Kinder, die Symptome einer Birkenpollenallergie aufwiesen, gegen Birkenpollen sensibilisiert. Damit zeigte sich keine relevante Verschiebung durch eine Änderung der klinischen Definition.(3)

3.3.6 Komponentendiagnostik Haselnuss

Bei allen teilnehmenden Kindern, bei denen im Serum IgE gegen Haselnuss nachgewiesen wurde, wurde das Serum auf IgE gegen Cor a 14 getestet. Bei 219 Kindern lagen Serumproben vor, bei 21% davon (n=46) fand sich IgE gegen Haselnuss, bei 1,9% (n=4) dieser Kinder war Cor a 14 positiv (d.h. $\geq 0,35$ kU/L). (3) Die genauen Charakteristika dieser 4 Kinder sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Charakteristika der Kinder mit erhöhtem IgE gegen Cor a 14 (1,8% von 219 getesteten Kindern, n=4) im Rahmen der Nachuntersuchung im Schulalter als Teil des EU-Projekts iFAAM

	Kind 1	Kind 2	Kind 3	Kind 4
Cor a 14 IgE [†] (kU/L [‡])	0,46	0,57	1,18	2,71
Haselnuss IgE [†] (kU/L [‡])	0,45	1,04	29,81	1,47
Geschlecht	weiblich	männlich	männlich	männlich
Symptome nach Haselnussver- zehr (elterliche Angaben)	Keine Symp- tome, Hasel- nuss wurde in- nerhalb der letz- ten 3 Monate vor dem Frage- bogen verzehrt	Symptome nur nach dem Ver- zehr von roher Haselnuss (orale Symp- tome)	Keine Symp- tome, Hasel- nuss wurde in- nerhalb der letz- ten 3 Monate vor dem Frage- bogen verzehrt	Symptome nach dem Verzehr von gerösteter Haselnuss (orale Symp- tome und Symp- tome der Haut)
Alter bei Erst- auftreten von Symptomen nach Hasel- nussverzehr (in Jahren)	Keine Symp- tome	4	Keine Symp- tome	2
DBPCFC [§]	Keine Indi- kation, nicht durchgeführt	Nicht durch- geführt	Keine Indi- kation, nicht durchgeführt	Durchgeführt, positiv
Sensibilisierung gegen Birken- pollen	nein	nein	ja	nein
Symptome von allergischer Rhi- nitis im April	nein	nein	nein	ja

sIgE: spezifisches Immunglobulin E im Serum; kU/L: Kilounit pro Liter; DBPCFC: doppelblinde plazebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation; iFAAM: Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management (EU-gefördertes Forschungskonsortium)

Übersetzt und modifiziert von Erhard et al. 2021 (3)

3.3.7 Doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation

Für elf der teilnehmenden Schulkinder lag eine Indikation zur Nahrungsmittelprovokation gegen Haselnuss vor, um eine vermutete Haselnussallergie zu bestätigen oder auszuschließen. Die Indikation bestand bei 8 Kindern aufgrund von Symptomen nach dem Verzehr von Haselnuss, ohne dass innerhalb der letzten 3 Monate Haselnuss symptomlos verzehrt wurde. Die Indikation bestand bei 3 Kindern, weil sie innerhalb der letzten 3 Monate keine Haselnuss zu sich genommen hatten und eine Sensibilisierung gegen Haselnuss in SPT oder im Serum nachgewiesen wurde. Im Großteil der Fälle wurde die Nahrungsmittelprovokation jedoch von den Eltern abgelehnt. Daher konnten lediglich zwei Provokationen im Rahmen der Studie durchgeführt werden, von denen eine positiv ausfiel.(3) Das positiv getestete Kind war männlich und gegen Haselnuss sensibilisiert bei einem positiven Nachweis von Cor a 14. Es traten Symptome der Haut (Exanthem am Körper) und orale Symptome auf (Kind 4, Tabelle 7). Das Kind mit negativer Provokation gab lediglich orale Symptome an und war gegen Birkenpollen und Haselnuss sensibilisiert.(3)

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei fast 2% der teilnehmenden Kinder ($n=1.001$) gaben die Eltern im Onlinefragebogen Symptome einer möglichen Haselnussallergie an. Die Hälfte davon gab an, dass die Reaktion nur bei dem Verzehr roher Haselnuss erfolgte. Diese Kinder zeigten fast ausschließlich nur orale Symptome, während die andere Hälfte von schwereren und multiplen Symptomen berichtete. Symptome einer Birkenpollenallergie im Onlinefragebogen waren mit fast 12% deutlich häufiger. Anamnestisch fanden sich Symptome beider untersuchter Allergien lediglich bei 0,6% der teilnehmenden Kinder.(3)

In der Analyse einer Subgruppe von 261 Kindern mit Sensibilisierungstests zeigte sich, dass hier anteilig häufiger Symptome von Birkenpollen- und Haselnussallergie auftraten als in der gesamten Studienpopulation. Außerdem war eine Sensibilisierung gegen Haselnuss deutlich häufiger zu finden als das Auftreten von Symptomen nach Haselnussverzehr. Fast alle Kinder, die gegen Haselnuss sensibilisiert waren, zeigten auch eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen und umgekehrt. Eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen war seltener als das Auftreten von typischen Symptomen einer Birkenpollenallergie. Insgesamt war Haselnuss die am häufigsten vorliegende Nahrungsmittelsensibilisierung aller getesteten Nahrungsmittelallergene und Birkenpollen nach Gräserpollen das zweithäufigste Aeroallergen. Die Korrelation von SPT und sIgE im Serum lag für Haselnuss und Birkenpollen im moderaten Bereich. Bei fast 2% von 216 Kindern, die auf sIgE gegen Cor a 14 untersucht wurden, war dieses positiv. Insgesamt wurden 2 doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokationen für Haselnuss durchgeführt (11 wären indiziert gewesen), eine davon war positiv, dieses Kind wies auch einen erhöhten sIgE Spiegel gegen Cor a 14 auf.(3)

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Circa die Hälfte der Kinder, deren Eltern im Onlinefragebogen Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss angaben, hatten anamnestisch Symptome einer pollenassoziierten Haselnussallergie (circa 1%), jedoch gaben nur die Hälfte der Eltern an, dass bei diesen Kindern auch Symptome einer Birkenpollenallergie auftraten (0,6%). Eventuell könnte also eine pollenassoziierte Haselnussallergie vorliegen, ohne dass Symptome einer Bir-

kenpollenallergie wahrgenommen wurden. Außerdem zeigte sich, dass in der Altersgruppe der Schulkinder Symptome einer primären Haselnussallergie anteilig an den symptomatischen Kindern noch deutlich häufiger waren als dies bei Erwachsenen in anderen Studien berichtet wurde.(14)

Sensibilisierungen gegen Haselnuss und Birkenpollen waren sehr häufig. In den allermeisten Fällen traten beide Sensibilisierungen zusammen auf. Dies lässt sich durch die Kreuzreaktivität von Bet v 1 der Birkenpollen mit Cor a 1 der Haselnuss erklären.(19) In unserer Geburtskohorte blieb dies bei vielen Kindern, die meist nur Symptome einer Birkenpollenallergie oder keine Symptome zeigten (Tabelle 6), ein Zufallsbefund. Es ist nicht auszuschließen, dass sich bei diesen Kindern im Laufe ihres Lebens noch später Symptome einer pollenassozierten Haselnussallergie entwickeln. Die Kinder, die nur gegen Haselnuss und nicht gegen Birkenpollen sensibilisiert waren, hatten auch häufiger nur Symptome einer Haselnussallergie. Klinisch könnte dies ein Hinweis auf eine primäre Haselnussallergie sein.(3)

Bei vier Kindern war die Komponentendiagnostik gegen Cor a 14, einem Strukturprotein der Haselnuss, das mit schweren Reaktionen einer primären Haselnussallergie vergesellschaftet ist, positiv.(22) Davon bestand bei zwei Kindern die Indikation zur Nahrungsmittelprovokation gegen Haselnuss; bei einem der beiden Kinder wurde diese durchgeführt und zeigte eine echte Haselnussallergie. Damit ist auch in unserer populationsbasierten Studie Cor a 14 ein sinnvoller Parameter, um eine primäre Haselnussallergie zu sichern.(3)

Im Rahmen unserer Nachuntersuchung im Schulalter wurden nur zwei DBPCFC gegen Haselnuss durchgeführt (elf wären indiziert gewesen). Die Provokationen wurden in der Mehrzahl der Fälle von den Eltern abgelehnt, da sie als aufwendig und zeitintensiv wahrgenommen wurden und teilweise Angst vor schweren Reaktionen bestand. Hierin liegt ein großes Problem in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien und in der Untersuchung ihrer Prävalenz.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

De Knop et al. führten 2011 eine Studie zu Sensibilisierungsprofilen von haselnuss- und birkenpollenallergischen Kindern und Erwachsenen in den Niederlanden durch. Sie konnten zeigen, dass 86% der Teilnehmenden, die eine Birkenpollenallergie hatten, zwar

keine Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss zeigten, dennoch gegen Cor a 1 sensibilisiert waren.(20) Dies passt auch zu der hohen Rate an symptomloser Haselnuss-sensibilisierung, die wir in unserer Studie beschreiben konnten.(3) In der holländischen Studie fand sich bei den Kindern der gesunden Kontrollgruppe keine Sensibilisierung gegen Haselnuss oder Birkenpollen; das mag an der geringen Größe der Kontrollgruppe liegen. In unserer Kohorte gab es einen hohen Anteil an asymptomatischen, aber sensibilisierten Kindern sowohl für Haselnuss als auch für Birkenpollen.(3, 20)

Eine finnische Studie untersuchte retrospektiv (1997 bis 2013) Daten von hauptsächlich erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer Allergiediagnostik einen SPT oder eine sIgE Bestimmung gegen Nüsse und Birkenpollen erhalten hatten. Finnland ist ebenfalls eine Region mit hohem Aufkommen von Birkenpollen. Uotila et al. konnten zeigen, dass 84% der Teilnehmenden, die eine Birkenpollensensibilisierung aufwiesen, auch gegen Haselnuss sensibilisiert waren.(37) Dies ist vergleichbar mit der hohen Rate an Kosensibilisierung in unserer Kohorte.(3) In der finnischen Studie zeigten 69% der gegen Haselnuss sensibilisierten Probandinnen und Probanden auch Symptome einer Haselnussallergie; diese deutlich höhere Rate kann durch den höheren Altersdurchschnitt zustande gekommen sein oder dadurch, dass hier keine populationsbasierten Daten vorlagen.(3, 37)

Nilsson et al. publizierten eine Metaanalyse zur Spezifität und Sensitivität von sIgE gegen Haselnuss und gegen die Komponenten Cor a 1, Cor a 9 und Cor a 14. Acht Studien wurden eingeschlossen, davon sieben mit Daten ausschließlich von Kindern, eine mit Teilnehmenden auch aus dem Erwachsenenalter. Nilsson et al. zeigten in ihrer Analyse, dass die alleinige Bestimmung von sIgE gegen Haselnuss ein schlechter Prädiktor für Haselnussallergie war (mit einer Spezifität von 10,8%).(38) Dies bestätigte sich auch in unseren Daten: 17,6% der Kinder wiesen eine Sensibilisierung gegen Haselnuss auf, der Großteil davon (14,9%) schilderte trotz Sensibilisierung jedoch keine Symptome nach dem Verzehr von Haselnuss.(3)

Roehr et al. untersuchten 2004 in Berlin in einer populationsbasierten Studie Kinder auf Nahrungsmittelallergien, darunter auch Haselnussallergien. Sie zeigten bei 0,7% der Kinder unter 14 Jahren eine durch DBPCFC bestätigte Haselnussallergie, jedoch traten nur orale Symptome am ehesten im Rahmen einer pollenassoziierten Haselnussallergie auf.(18) Über das Sensibilisierungsprofil und eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Birkenpollenallergie dieser Kinder wurde keine Aussage getroffen. In der Gruppe

der Kinder ab 14 Jahre fand sich eine Haselnussallergie bei 4,2%, ebenfalls alle mit oralen Symptomen, und deutlich häufiger als bei den unter 14-Jährigen.(18) Obwohl die Daten von Roehr et al. von 2004 stammten, also zeitlich relativ weit entfernt von der vorliegenden Studie, unterschieden sie sich nur wenig von unseren Zahlen. In unserer Studienpopulation zeigten 0,6% anamnestisch eine pollenassoziierte Haselnussallergie.(3) Die niedrigere Rate könnte durch den niedrigeren Altersdurchschnitt unserer Kinder zustande kommen. Sie könnte tatsächlich noch niedriger sein, da diese Angabe im Gegensatz zu den Daten von Roehr et al. auf anamnestischen Angaben und nicht auf DBPCFC basierte.(3, 18)

Populationsbasierte Daten zur Prävalenz der Haselnussensibilisierung lieferte das ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) -Projekt. In diesem wurden jedoch nur Erwachsene (20 bis 44 Jahre bei Studieneinschluss 1991 bis 1992) untersucht. Die untersuchte Gruppe im ECRHS-Projekt unterschied sich in Alter und auch durch die regionale Zusammensetzung von der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit. Auch wurden die Daten, auf denen das 2010 publizierte Paper von Burney et al. basiert, bereits im Jahr 2000 (ECRHS II) erhoben. In der Studie von Burney et al. waren 15% aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gegen Haselnuss sensibilisiert.(17) Dies ist trotz diverser Unterschiede der Studienpopulationen vergleichbar mit den 17,6% Haselnussensibilisierung in der vorliegenden Arbeit.(3)

Verglichen wir die Rate der an gegen Birkenpollen sensibilisierten Kinder unserer Studie mit denen des KIGGS Projekts, zeigte sich, dass Birkenpollensensibilisierung in unserer Kohorte (19%) häufiger zu finden war als bei KIGGS in derselben Altersgruppe (13%).(3, 30) Das mag daran liegen, dass unsere Kohorte in Berlin rekrutiert wurde und damit ein urbanes Umfeld abbildete, während das KIGGS Projekt auch Kinder aus ländlichen Bereichen einschloss.(3, 29, 30)

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Zu den Stärken der Arbeit für die vorliegende Dissertationsschrift gehört die Größe der untersuchten Studienpopulation. Sowohl die Größe der Berliner Geburtskohorte mit 1.570 rekrutierten Neugeborenen und ihren Eltern wie auch die hohe Teilnehmerate an der Nachfolgeuntersuchung dieser Kohorte im Schulalter (63,5%, n=1.004) erlauben eine gewisse Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation des Einzugsgebiets der Geburtsklinik

am Campus Virchow Klinikum der Charité. Außerdem ist die vorliegende Arbeit im Rahmen der ersten europäischen Studie dieser Größenordnung, die Nahrungsmittelallergien bei Kindern populationsbasiert untersuchte, entstanden. Auch der hohe Grad an Standardisierung im Studiendesign bezüglich der Fragebögen, klinischen Untersuchung, SPTs, Bestimmung von sIgE, Komponentendiagnostik und Nahrungsmittelprovokationen ist eine Stärke der vorliegenden Arbeit.(3, 8, 32)

Neben den Stärken sind jedoch auch potenzielle Limitationen der Arbeit anzusprechen. Die Geburtskohorte wurde in Berlin rekrutiert, so dass die teilnehmenden Kinder ein urbanes Kollektiv darstellen. Daher sind unsere Ergebnisse nicht auf ländliche Gegenden oder auf ganz Deutschland übertragbar, am ehesten noch auf andere Großstadtpopulationen. Interessanterweise ist die Diskrepanz zu den Ergebnissen des bundesweiten KIGSS-Projekts, für das ein gemischtes Kollektiv der gleichen Altersgruppe untersucht wurde, nur gering, sodass Berichte unserer Häufigkeitsschätzer unter Angabe der Konfidenzintervalle bei Vergleichen herangezogen und vorsichtig interpretiert werden könnten.(30, 39)

In unserer Analyse wurden alle Kinder, deren Eltern im Fragebogen die Symptome berichteten, als potenziell allergisch gegen Birkenpollen und/ oder gegen Haselnuss gewertet. Bei den Analysen sahen wir, dass einige Angaben bezüglich Symptomen nach Haselnussverzehr nicht plausibel für eine echte Haselnussallergie erschienen (z.B. zu spätes Auftreten der Reaktion, nicht gesicherter Verzehr von Haselnuss). Außerdem sahen wir, dass nur die Hälfte der Kinder mit allergischer Rhinitis im April gegen Birkenpollen sensibilisiert waren. Eine Sensitivitätsanalyse erbrachte keine relevante Änderung dieses Ergebnisses, sodass möglicherweise einige Eltern eine übliche „Erkältung“ mit den Symptomen einer Birkenpollenallergie verwechselt hatten. Das scheint angesichts der Ergebnisse wahrscheinlich, obwohl in der entsprechenden Frage explizit darauf hingewiesen wurde.(35) Auch möglich scheint, dass Eltern sich an den Monat des Symptomauftretens nicht korrekt erinnerten.(3) Unsere Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass elterliche Angaben bezüglich allergischer Symptome zu einer Überschätzung der Prävalenz von Allergien führen.(4)

Eine weitere Verschiebung der Ergebnisse kann durch die Teilnahme im Rahmen eines Selektions-Bias zustande kommen. Anhand von Tabelle 1 ist erkennbar, dass der Anteil von Allergien unter den Eltern der nicht an der Folgestudie teilnehmenden Kindern am niedrigsten war, wohingegen er am höchsten bei den Kindern war, bei denen auch ein

SPT und/ oder eine Bestimmung von sIgE durchgeführt wurden. Dies erklärt sich vermutlich dadurch, dass Eltern, die selbst unter Allergien leiden, ein größeres intrinsisches Interesse an der Teilnahme bei einer Studie zu Allergien haben als nichtallergische Eltern.(3) Allergien sind oft familiär gehäuft, sodass es dadurch zu einer Überrepräsentation von allergischen Kindern in der von uns untersuchten Kohorte kommen könnte.(40) Ein weiterer Faktor hierbei ist, dass Eltern, deren Kinder bereits allergische Symptome zeigten, vermutlich ein größeres Interesse an der Studienteilnahme hatten.(3) SPT und Bestimmung von sIgE wurden nicht bei allen Kindern durchgeführt, die an der klinischen Evaluation teilnahmen (nur bei 261 von 332 Kindern, Abbildung 2), sondern vor allem bei Kindern mit positiver Familienanamnese und Symptomen einer Allergie. Dies könnte zu einer weiteren Überrepräsentation führen.(3) Was gegen einen ausgeprägten Teilnahme-Bias sprechen könnte, sind die gefundenen Häufigkeiten der allergischen Sensibilisierungen gegen Haselnuss und Birkenpollen, die ähnlich hoch wie publizierte Ergebnisse aus anderen Studien waren, unter der Annahme, dass diese weniger durch einen Selektions-Bias betroffen waren.(3)

Trotz bestehender Indikation konnten leider nur sehr wenige Nahrungsmittelprovokationen durchgeführt werden (nur bei 2 von 11 Kindern). Dadurch kann mit den vorliegenden Ergebnissen keine robuste Aussage getroffen werden, wie häufig eine echte, in der Provokation bestätigte Haselnussallergie in unserer Geburtskohorte und bei Schulkindern im Allgemeinen ist.(3)

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Bei mäßiger Korrelation von SPT und sIgE-Spiegel im Blut sollte im Zweifelsfall beides bestimmt werden. Jedoch sind größere Datensätze notwendig, um diese Beobachtung zu validieren.

Wir sehen anhand unserer Daten, dass recht häufig von Symptomen nach Haselnussverzehr berichtet wurde und eine Sensibilisierung gegen Haselnuss nochmals deutlich häufiger war. In jedem Fall sollte, wenn auf eine Sensibilisierung gegen Haselnuss getestet wird, Birkenpollen mitgetestet werden, da eine Sensibilisierung gegen beides sehr häufig ist und eine echte Haselnussallergie unwahrscheinlicher machen könnte.(3) Auch sollte die Komponentendiagnostik gegen Cor a 14 durchgeführt werden, um das Ergebnis weiter einzuordnen. Wenn indiziert, sollte in jedem Fall eine DBPCFC durchgeführt wer-

den (Abbildung 1), da Reaktionen gegen Haselnuss schwer und potenziell tödlich verlaufen können. Anhand unserer Daten sieht man, dass die Diagnose einer Haselnussallergie nur auf Basis von anamnestischen Symptomen und Sensibilisierung gegen Haselnuss im Einzelfall nur selten sicher gestellt werden kann und auf Populationsebene zu einer deutlichen Überdiagnostik führen würde.(3) Dies kommt leider immer noch vor (in unserer Studie gaben weniger als die Hälfte der Eltern von Kindern mit einer durch den Arzt diagnostizierten Haselnussallergie an, dass eine DBPCFC durchgeführt wurde). Die Einschränkungen für die Lebensqualität der betroffenen aber auch der fälschlich diagnostizierten Kinder sind enorm und sinnlos, wenn keine echte Allergie besteht. Umso wichtiger ist es, mit zukünftiger Forschung weitere Prädiktoren für eine primäre Haselnussallergie zu finden.(3)

Zur genauen Bestimmung der Prävalenz von Haselnuss- und Birkenpollenallergie bei Schulkindern in Deutschland sind weitere populationsbasierte Studien in unterschiedlichen Settings notwendig. Wünschenswert wäre auch eine weitere Nachverfolgung unserer Geburtskohorte im Teenageralter, um zu sehen, ob der im Grundschulalter noch niedrige Anteil an typischen Symptomen einer pollenassoziierten Haselnussallergie bei dem bereits hohen Anteil an Kosensibilisierung gegen Haselnuss sekundär zunimmt. Auch stellt sich die Frage, ob bei dem hohen Anteil der gegen Birkenpollen sensibilisierten Kinder ohne Symptome im Laufe der Pubertät noch nachträglich Symptome einer Birkenpollenallergie auftreten werden.(3)

5 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass in unserer Geburtskohorte Eltern häufig über Symptome einer Haselnussallergie bei ihrem Kind berichteten. Die Hälfte davon berichtete von Symptomen, die zu einer primären Haselnussallergie mit schweren Symptomen passten, die Übrigen berichteten eher von Symptomen einer pollenassoziierten Haselnussallergie. Deutlich mehr Kinder waren von Symptomen einer Birkenpollenallergie betroffen. Eine allergische Sensibilisierung gegen Haselnuss und Birkenpollen kamen in der untersuchten Subgruppe nochmals deutlich häufiger vor als Symptome einer Haselnussallergie und lagen in den meisten Fällen im Rahmen einer Kosensibilisierung gemeinsam vor. Der Nachweis einer Haselnussallergie durch eine DBPCFC gelang jedoch nur in einem Fall.(3)

Die Diagnose „Haselnussallergie“ nur anhand von Anamnese und Sensibilisierungsprofil zu stellen, würde zu einer deutlichen Überschätzung der Prävalenz führen. Allerdings wurden im Rahmen unserer Studie nur wenige Nahrungsmittelprovokationen für Haselnuss durchgeführt, sodass keine robuste Aussage über die Häufigkeit von in der Provokation bestätigter Haselnussallergie in unserer Kohorte getroffen werden konnte.(3) Unsere Studie zeigte, dass es in populationsbasierten Untersuchungen schwierig ist, Eltern zu aufwändigen und als gefährlich wahrgenommenen Provokationstest bei ihren Kindern zu bewegen. Dies sollte bei der Planung zukünftiger Studien zur Untersuchung der Prävalenz und Inzidenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern berücksichtigt werden.

Die populationsbasierten Daten der vorliegenden Arbeit unterstützen die aktuelle klinische Praxis, die vorsieht, im Rahmen der Diagnostik einer Haselnussallergie zusätzlich zur Anamnese das Sensibilisierungsprofil (inklusive Birkenpollen) mittels SPT und spezifischem IgE im Serum, gegebenenfalls auch gegen Cor a 14, zu bestimmen. In den meisten Fällen ist zur Diagnosesicherung dennoch eine DBPCFC notwendig.(3)

Zukünftige populationsbasierte Studien sollten in unterschiedlichen Settings, zum Beispiel in ländlichen Regionen, erneut die Prävalenz von Haselnussallergien bei Schulkindern untersuchen. Ebenfalls sollte die Nachverfolgung unserer Geburtskohorte im Teenageralter geplant werden, um zu untersuchen, ob der Anteil an pollenassoziiertem Haselnussallergie in und nach der Pubertät weiter zunimmt.(3)

Literaturverzeichnis

1. Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):497-502.
2. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
3. Erhard SM, Bellach J, Yürek S, Tschirner S, Trendelenburg V, Grabenhenrich LB, Fernandez-Rivas M, van Ree R, Keil T, Beyer K. Primary and pollen-associated hazelnut allergy in school-aged children in Germany: A birth cohort study. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2021;70(4):463-70.
4. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46.
5. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilo MB, Muraro A, Hourihane JO, Grabenhenrich LB. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
6. Johnson J, Malinowski A, Alving K, Lidholm J, Borres MP, Nordvall L. Ten-year review reveals changing trends and severity of allergic reactions to nuts and other foods. *Acta Paediatr*. 2014;103(8):862-7.
7. Anandan C, Sheikh A. European developments in labelling allergenic foods. *BMJ*. 2005;331:1155-6.
8. Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, Trendelenburg V, Sprickelman AB, Roberts G, Grimshaw KE, Sigurdardottir S, Kowalski ML, Papadopoulos NG, Quirce S, Dubakiene R, Niggemann B, Fernandez-Rivas M, Ballmer-Weber B, van Ree R, Schnadt S, Mills EN, Keil T, Beyer K. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. *Allergy*. 2017;72(3):453-61.
9. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.

10. Zijlstra WT, Flinterman AE, Soeters L, Knulst AC, Sinnema G, L'Hoir MP, Pasmans SG. Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:439-45.
11. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9):54.
12. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, Keil T. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1210-8 e4.
13. C. Bindslev-Jensen BKB, U. Bengtsson, C. Blanco, C. Ebner, J. Hourihane, A. C. Knulst, D. A. Moneret-Vautrin, K. Nekam, B. Niggemann, M. Osterballe, C. Ortolani, J. Ring CS, T. Werfel. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004(59):690-7.
14. Masthoff LJ, van Hoffen E, de Reus A, Boonacker CW, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG, Knulst AC. Hazelnut allergy differs between children and adults in frequency of severity, aetiology and relevance of diagnostic parameters. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(12):1539-45.
15. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, Larco JI, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Dahdah L, Mackie A, Sprikkelman AB, Schoemaker AA, Dubakiene R, Butiene I, Kowalski ML, Zeman K, Gavrili S, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):350-7.
16. Ebo DG, Verweij MM, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS. Hazelnut allergy: a multi-faced condition with demographic and geographic characteristics. *Acta Clin Belg.* 2012;67(5):317-21.
17. Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy.* 2010;65(9):1182-8.
18. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1534-41.
19. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Aalberse RC, Bast BJEG, Knulst AC, van Ree R. IgE to Bet v 1 and profilin: Cross-

- reactivity patterns and clinical relevance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(3):435-42.
20. De Knop KJ, Verweij MM, Grimmelikhuijsen M, Philipse E, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ, Ebo DG. Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:e139-49.
21. Flinterman AE, Akkerdaas JH, den Hartog Jager CF, Rigby NM, Fernandez-Rivas M, Hoekstra MO, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG. Lipid transfer protein-linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):423-8 e2.
22. Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(3):517-23.
23. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, Finger A, Harandi N, Schlags R, Gappa M, Puzzo L, Roblitz H, Millner-Uhlemann M, Busing S, Ott H, Lange L, Niggemann B. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*. 2015;70(1):90-8.
24. Verweij MM HM, Trashin S, Cucu T, Meulenaer B, Devreese B, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Age-Dependent Sensitization to the 7S-Vicilin-Like Protein Cor a 11 From Hazelnut (*Corylus avellana*) in a BirchEndemic Region. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(4):245-51.
25. Akkerdaas JH, Schocker F, Vieths S, Versteeg S, Zuidmeer L, Hefle SL, Aalberse RC, Richter K, Ferreira F, van Ree R. Cloning of oleosin, a putative new hazelnut allergen, using a hazelnut cDNA library. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(1):18-23.
26. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Fortunato D, Lüttkopf D, Calamari M, Ansaloni R, Scibilia J, Ballmer-Weber BK, Poulsen LK, Wütrich B, Hansen KS, Robino AM, Ortolani C, Conti A. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):563-70.
27. Schocker F, Lüttkopf D, Müller U, Thomas P, Vieths S, Becker WM. IgE binding to unique hazelnut allergens: identification of non pollen-related and heat-stable hazelnut allergens eliciting severe allergic reactions. *European journal of nutrition*. 2000;39(4):172-80.

28. Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, Bures P, Clausen M, Dubakiene R, Gislason D, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Knulst AC, Kralimarkova T, Le TM, Lovegrove A, Marsh J, Papadopoulos NG, Popov T, Del Prado N, Purohit A, Reese G, Reig I, Seneviratne SL, Sinaniotis A, Versteeg SA, Vieths S, Zwinderman AH, Mills C, Lidholm J, Hoffmann-Sommergruber K, Fernandez-Rivas M, Ballmer-Weber B, van Ree R. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):382-91.
29. Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F, Kuhnert R, Schaffrath Rosario A, Schlaud M, Kamtsiuris P, Ki GGSSG. [The first KiGGS follow-up (KiGGS Wave 1): study conduct, sample design, and response]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(7):747-61.
30. Robert Koch Institute, Department of Epidemiology and Health Monitoring (2013). The German Health Survey for Children and Adolescents 2003-2006. Public Use File 4 Version. (doi: 10.7797/9-200306-1-1-4 <http://dx.doi.org/10.7797/9-200306-1-1-4>).
31. Smith M, Jager S, Berger U, Sikoparija B, Hallsdottir M, Sauliene I, Bergmann KC, Pashley CH, de Weger L, Majkowska-Wojciechowska B, Rybnicek O, Thibaudon M, Gehrig R, Bonini M, Yankova R, Damialis A, Vokou D, Gutierrez Bustillo AM, Hoffmann-Sommergruber K, van Ree R. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe. *Allergy.* 2014;69(7):913-23.
32. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, Sigurdardottir ST, Clausen M, Reche M, Pascual C, Stanczyk AP, Kowalski ML, Dubakiene R, Drasutiene G, Roberts G, Schoemaker AF, Sprickelman AB, Fiocchi A, Martelli A, Dufour S, Hourihane J, Kulig M, Wjst M, Yazdanbakhsh M, Szepfalusi Z, van Ree R, Willich SN, Wahn U, Mills EN, Beyer K. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy.* 2010;65(4):482-90.
33. Grabenhenrich L TV, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fiandor A, Rivero D, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos N, Xepapadaki P, Sprickelman A, Dontje B, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski M, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Fernández-Rivas M, Couch P, Versteeg S, van Ree R, Mills C, Keil T, Beyer K Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries—The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2020;75(9):2294-308.
34. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, Dahdah L, Sprickelman AB, Schoemaker AA, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML,

- Stanczyk-Przyluska A, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Mitsias D, Rosenfeld L, Reche M, Pascual C, Reich A, Hourihane J, Wahn U, Mills EN, Mackie A, Beyer K. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(3):230-9.
35. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal.* 1995;8(3):483-91.
36. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 1997;195(1):10-9.
37. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makela MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy.* 2016;71(4):514-21.
38. Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, Orme M, Sjolander S, Hamilton R. Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: Systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(2):186-96.
39. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) [Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50(5-6):701-10.
40. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, Lilja Bjornsdottir K, Sigurdardottir SE, Roberts G, Grimshaw K, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Fiandor A, Quirce S, Sprickelman AB, Hulshof L, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Bellach J, Yurek S, Reich A, Erhard SM, Couch P, Rivas MF, van Ree R, Mills C, Grabenhenrich L, Beyer K, Keil T. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2021;76(9):2855-65.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sina Maria Erhard, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Epidemiologie der birkenpollenassoziierten und primären Haselnussallergie bei Schulkindern einer Berliner Geburtskohorte“ „Epidemiology of birch-pollen associated and primary hazelnut allergy in school-aged children of a Berlin birth cohort“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sina Maria Erhard hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Sina M. Erhard, Johanna Bellach, Songül Yürek, Sebastian Tschirner, Valérie Trendelenburg, Linus B. Grabenhenrich, Montserrat Fernandez-Rivas, Ronald van Ree, Thomas Keil, Kirsten Beyer, „Primary and pollen-associated hazelnut allergy in school-aged children in Germany: A birth cohort study“, *Allergology International*, 2021

Beitrag im Einzelnen: Ich begann meine Dissertation am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie und an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin im Jahr 2016. Im Rahmen meiner Teilnahme am Probanden- und Kontaktmanagement, schrieb ich nochmals alle bisher nicht teilnehmenden Familien per Post und E-Mail an, um sie an die Nachuntersuchung und die Befragungen zu erinnern. Außerdem führte ich täglich mehrere Telefonate mit Eltern durch, erinnerte sie an die Teilnahme, klärte aufkommende Fragen oder führte die Befragung als Interview am Telefon durch. Zusätzlich sprach ich mit Angehörigen der Familien, um geänderte Kontaktdaten zu aktualisieren. Ebenso organisierte ich Besuchstage, an denen ich die Kinder, deren Eltern auch der Teilnahme an der klinischen Evaluation zustimmten, einlud. Mit einer Studienärztin führten wir an diesen Tagen gemeinsam die klinischen Eltern-Interviews sowie die körperlichen Untersuchungen der Studienkinder sowie der Blutentnahmen und Hautpricktests durch. Nicht zuletzt auch durch mein Engagement konnten wir an unserem Studienzentrum des EU-Projekts die Teilnahmequote im letzten Jahr der Erhebung nochmals deutlich im Vergleich zum Vorjahr erhöhen (von ca. 45% auf 63,9% und damit höher als der Durchschnitt des Gesamtprojekts mit 8 europäischen Studienzentren).

Das gesamte Manuskript für die Peer-Review-Publikation „Primary and pollen-associated hazelnut allergy in school-aged children in Germany: A birth cohort study“ habe ich federführend geschrieben sowie die statistischen Analysen durchgeführt. Alle beschriebenen Ergebnisse basieren auf meiner statistischen Analyse. Um die Daten des KIGGS Projekts mit unseren zu vergleichen, habe ich beim RKI die benötigten Variablen des KiGGS-Rohdatensatzes beantragt und die deskriptiven Analysen durchgeführt. Auch die Einordnung und klinische Anwendung der Ergebnisse habe ich selbst erarbeitet, in enger Abstimmung mit allen Koautorinnen und -autoren. Alle Tabellen (Tab. 1 bis Tab. 5) und Abbildungen (Abb. 1 und Abb. 2) habe ich selbst erstellt. Änderungsvorschläge meiner Betreuerin und meines Betreuers und der Koautorinnen und Koautoren habe ich eingepflegt und das Paper in „Allergology International“ eingereicht. Die Änderungswünsche der Reviewer habe ich in Rücksprache mit meiner Betreuerin und meinem Betreuer selbst eingearbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers (Prof. Dr. med. Thomas Keil)

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

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

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

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

Copyright © 2020 Clarivate Analytics

Druckexemplar der Publikation

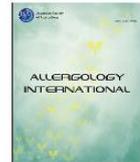
Allergology International 70 (2021) 463–470



Contents lists available at ScienceDirect

Allergology International

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/alit>



Original Article

Primary and pollen-associated hazelnut allergy in school-aged children in Germany: A birth cohort study

Sina M. Erhard ^{a, b, c, *}, Johanna Bellach ^b, Songül Yürek ^b, Sebastian Tschirner ^b, Valérie Trendelenburg ^b, Linus B. Grabenhenrich ^{a, d, e}, Montserrat Fernandez-Rivas ^f, Ronald van Ree ^g, Thomas Keil ^{a, h, i}, Kirsten Beyer ^b

^a Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

^b Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

^c Department of Neonatology, University Children's Hospital Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

^d Department for Methodology and Research Infrastructure, Robert Koch-Institut, Berlin, Germany

^e Department for Dermatology, Venerology and Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

^f Allergy Department, Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain

^g Department of Experimental Immunology and Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centers, AMC, Amsterdam, The Netherlands

^h Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Würzburg, Germany

ⁱ State Institute of Health, Bavarian Health and Food Safety Authority, Bad Kissingen, Germany



ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 January 2021

Received in revised form

4 May 2021

Accepted 8 May 2021

Available online 24 June 2021

Keywords:

Birch-pollen

Epidemiology

Food allergy

Hazelnut

Seasonal allergic rhinitis

Abbreviations:

FA, food allergy; DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenge; KIGGS study, German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents; ECRHS, European Community Respiratory Health Survey; EuroPrevall, prevalence, cost and basis of food allergy across Europe; iFAAM, integrated approaches to food allergen and allergy risk management; SPT, skin prick testing; sIgE, serum specific immunoglobulin E; Cor a 14, *Corylus avellana* 14

ABSTRACT

Background: Primary hazelnut allergy is a common cause of anaphylaxis in children, as compared to birch-pollen associated hazelnut allergy. Population-based data on hazelnut and concomitant birch-pollen allergy in children are lacking. We aimed to investigate the prevalence of primary and pollen-associated hazelnut allergy and sensitization profiles in school-aged children in Berlin, Germany.

Methods: 1570 newborn children were recruited in Berlin in 2005–2009. The school-age follow-up (2014–2017) was based on a standardized web-based parental questionnaire and clinical evaluation by a physician including skin prick tests, allergen specific immunoglobulin E serum tests and placebo-controlled double-blind oral food challenges, if indicated.

Results: 1004 children (63.9% response) participated in the school-age follow-up assessment (52.1% male). For 1.9% (n = 19, 95%-confidence interval 1.1%–2.9%) of children their parents reported hazelnut-allergic symptoms, for half of these to roasted hazelnut indicating primary hazelnut allergy. Symptoms of birch-pollen allergy were reported for 11.6% (n = 116 95%-CI 9.7%–13.7%) of the children. Both birch-pollen allergy and hazelnut allergy associated symptoms affected 0.6% (n = 6, 95%-CI 0.2%–1.3%) of children. Assessment of allergic sensitization was performed in 261 participants and showed that almost 20% of these children were sensitized to hazelnut, being the most frequent of all assessed food allergens, or birch-pollen, the majority to both.

Conclusions: Based on parental reports hazelnut-allergic symptoms were far less common than sensitization to hazelnut. This needs to be considered by physicians to avoid unnecessary changes in diet due to sensitization profiles only, especially when there is a co-sensitization to hazelnut and birch-pollen.

Copyright © 2021, Japanese Society of Allergology. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* Corresponding author. Department of Neonatology (28-4), Universitätsklinikum Mannheim, Theodor Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany.

E-mail address: sina-maria.erhard@charite.de (S.M. Erhard).

Peer review under responsibility of Japanese Society of Allergology.

Introduction

In children with primary hazelnut allergy severe and potentially fatal reactions are common.¹ Teenagers and adults, on the contrary, are more likely to develop pollen-associated hazelnut allergy with predominantly local symptoms i.e. itching of the mouth.²

For the diagnosis of FA, patient history and the allergic sensitization profile are important. The gold standard to diagnose FA is DBPCFC tests.³ Cor a 14 is a hazelnut seed storage protein (2S albumin) and the best predictor for clinically relevant systemic reactions.⁴

The population-based KIGGS study from 2003 to 2006 showed that 13% of children in Germany between 7 and 10 years were sensitized to birch-pollen.⁵ The population based ECRHS showed that almost 15% of 20–44 year old Germans were sensitized to hazelnut.⁶ A comprehensive meta-analysis of population-based studies from around the globe reported a prevalence range of parent- or self-perceived allergy against all tree nuts from 0.2 to 2.3% in children aged 6–18 years.⁷ The prevalence of tree nut allergy based on food challenge tests had been estimated ranging up to 1.4% in European children.⁸ Prospective studies investigating birch-pollen allergy and hazelnut allergy simultaneously are missing.

Prevalence and sensitization profiles differ greatly between regions,⁹ still there is no epidemiological data of hazelnut allergy with concomitant birch-pollen allergy in German children. The multi-center EuroPrevall/iFAAM birth cohort is the first population-based study investigating FA Europe-wide and is unique in its size and stringent standardized protocol.¹⁰

Grabhenrich *et al.* have recently published the overall prevalence of FA in European school children.¹¹ Using the same birth cohort dataset, we aimed in the present analysis to describe the relation of birch-pollen allergy and primary and pollen-associated hazelnut allergy in Berlin, Germany, a birch-pollen endemic region.

Methods

Study design and setting

The birth cohort study initiated within the EuroPrevall consortium was a prospectively designed investigation that was conducted in nine European countries including the study center Berlin, Germany. The iFAAM project included the first school-age follow-up assessment of the EuroPrevall birth cohort. All assessments of the birth cohort committed to the Declaration of Helsinki.¹² Detailed descriptions of the study methods were published previously.^{10,13}

Study population

In Berlin, 1570 children were recruited from 2005 to 2009. Written informed consent was given by all participating parents. Ethical approval was obtained by the ethical review board (iFAAM: EA2/157/13). The baseline characteristics of the EuroPrevall birth cohort comparing all study centers were published previously.¹⁴

Web-based questionnaire

For the school-age follow-up we contacted the families via mail, e-mail and/or telephone (June 2014–January 2017). All parents were asked to complete a standardized web-based questionnaire for their child including validated asthma and allergy questions (e.g. from the worldwide ISAAC project^{15,16}) being translated and back-translated by a German native speaker. We collected data on sociodemographic characteristics, allergies, environmental factors,

lifestyle, symptoms, and diagnosis of previous, current and possible FA (“has your child ever had an illness or trouble caused by eating a food or foods and/or a diagnosis of food allergy?”). The following list included raw and roasted hazelnut separately. A child reacting to a food containing hazelnut in the free text field was categorized like those reporting reactions to hazelnut. The web-based questionnaire was a screening tool and was not used to diagnose hazelnut allergy. If the parents wished so, the online questionnaire was completed through a telephone interview.¹³

Clinical evaluation

At school-age all children were invited to attend a clinical visit. They were examined by a study physician, who completed a standardized questionnaire and performed a physical examination. To children with any allergic signs or symptoms, an assessment of allergic sensitization by SPT and sIgE to core foods and several aeroallergens including birch-pollen was offered. SPTs were carried out using a 1 mm single tine lancet, allergen solution, histamine dihydrochloride as positive and saline solution as negative control (all ALK Abello, Madrid, Spain). The mean wheal diameter after 15 min was considered positive when ≥ 3 mm. A venous blood sample was obtained for measurement of sIgE (Phadia ImmunoCap 250 system, Thermo Fisher, Uppsala, Sweden) in the laboratories at Academic Medical Center, Department of Experimental Immunology (Amsterdam, Netherlands). Specific IgE was considered positive if ≥ 0.35 kU/L. Those with positive sIgE for hazelnut were tested for Cor a 14.¹³

Diagnosis of food allergy

Hazelnut allergy was diagnosed by the diagnostic gold standard, DBPCFC, which was offered to all eligible participants. The challenge protocol for hazelnut included seven cumulative doses (3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg) of commercially available hazelnut flour from raw hazelnuts (ENC Mills, Manchester) which were given at least 20 min apart. Children were diagnosed either allergic, tolerant or tolerant but placebo responder. The DBPCFC was repeated when the placebo and the active challenge were both positive.

Birch-pollen allergy and pollen-associated hazelnut allergy

Our epidemiologic definition of birch-pollen allergy was based on parent-reported symptoms typical for allergic rhinitis, i.e. “in the absence of a cold” as suggested by the ISAAC project^{15,16} and widely used in population-based studies.^{17,18} They had to be reported at least during the month of April, which is the central month during the birch-pollen season in Germany.¹⁹ To examine the robustness of this definition we performed a sensitivity analysis where we defined birch-pollen allergy by symptoms of allergic rhinitis at least in the 2 months of March and April. We defined children as sensitized if either SPT was positive or sIgE elevated.

Our definition of pollen-associated hazelnut allergy was based on predominantly local symptoms like itching of the mouth, parent-reported tolerance of roasted hazelnut and sensitization to birch-pollen and hazelnut.

Statistical analysis

In the first part of our analysis we included data of the web-based questionnaire. In the second part, data of children with assessed sensitization to birch-pollen and hazelnut were analyzed using information of the web-based questionnaire and the clinical interview. When information conflicted, we reported the data of the clinical interview.

We used IBM®SPSS® Statistics 24 (Armonk, New York, USA) for our analysis. We described the results by absolute and relative frequencies with corresponding 95% confidence interval (Clopper Pearson). We reported the mean age and standard deviation in years. The difference concerning the age of onset was analyzed using an unpaired t-test. Correlation between specific IgE in serum and SPT wheal diameter was calculated for non-normally distributed data (Spearman). Data is available on request due to privacy/ethical restrictions.

Results

Participants

Of the 1570 recruited children, 63.9% (n = 1004) participated in the school-age follow-up. 63.7% (n = 1001) of parents completed the comprehensive web-based questionnaire for their child. 33.2% of participating children (n = 332) and their parents attended a clinical visit and an interview. Three children participated in the clinical visit but did not complete the web-based questionnaire. 26.1% of participating children (n = 261) were tested for sensitization to hazelnut and birch-pollen (Fig. 1). We compared the participants lost to follow-up (about a third) to those who only participated in the online questionnaire and to those who were also tested for allergic sensitization to hazelnut and birch-pollen. The latter showed the highest proportion of parents with allergic rhinitis, allergic asthma, atopic dermatitis, and FA. Those lost to follow up had on average a lower parental educational level and were more often current smokers as compared to the other two groups participating in the school-age follow-up (Table 1).

Web-based questionnaire (parent-reported)

Of the 1001 participants whose parents completed the web-based questionnaire, 96.1% (n = 962) of the parents reported that their children have consumed hazelnut within three months prior to the interview, 67% (n = 671) raw hazelnut and 94.2% (n = 943) roasted hazelnut. For 1.9% of children (n = 19, 95% CI 1.1%–2.9%) symptoms after the consumption of hazelnut were reported, for half of them (n = 10) after the consumption of only raw hazelnut, the other half also after the consumption of roasted hazelnut. Parents of one child reported symptoms only occurring after the consumption of roasted hazelnut, whereas raw hazelnut was tolerated according to the parents. Symptoms of allergic rhinitis in April were much more common in our study population, suggesting a higher rate of birch-pollen allergy. Only a small portion (0.6% n = 6) of study children displayed symptoms of both assessed allergies (Table 2, Fig. 2). For one of these 6 children the typical pollen associated hazelnut allergy symptoms were not reported. For 0.5% of children (n = 5) reactions to only raw hazelnut with exclusively oral symptoms as well as symptoms of allergic rhinitis in April were reported.

When we compared the signs and symptoms of those reacting to roasted hazelnut with those reacting to only raw hazelnut, we saw that the latter showed oral symptoms almost exclusively (Supplementary Table 1).

For 0.8% of children (n = 8) a doctor's diagnosis of hazelnut allergy was reported by their parents in the web-based questionnaire with half of them reporting reactions to roasted hazelnut. Parents of 0.3% (n = 3) of children reported hazelnut allergy supported by a food challenge in the web-based questionnaire.

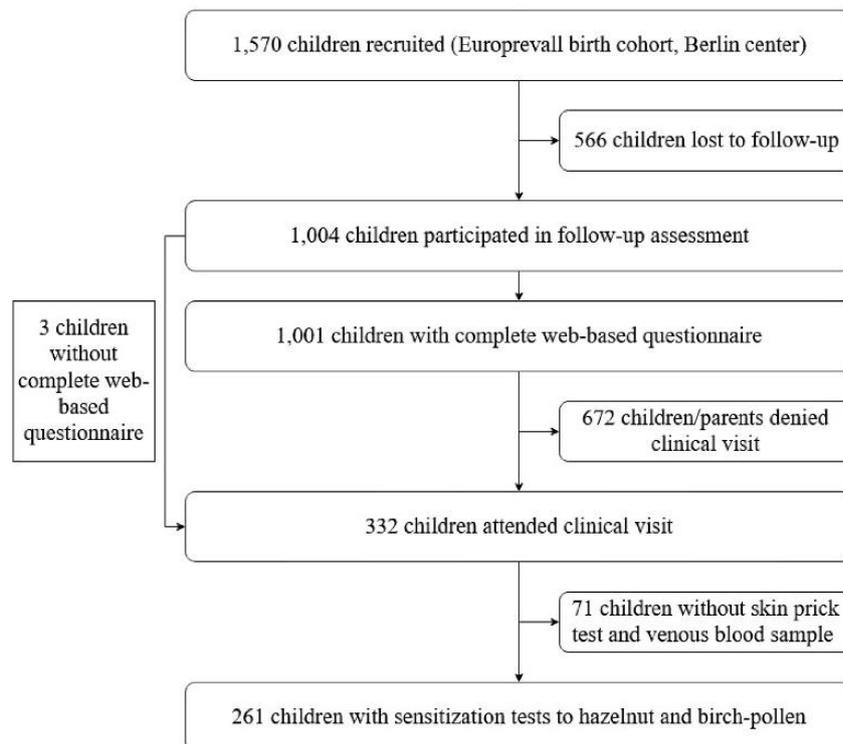


Fig. 1. Participation in Europrevall (The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe) birth cohort and iFAAM (Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management) follow-up assessment from 2004 to 2008.

Table 1
Parent-reported basic characteristics of birth cohort children in Berlin, Germany.

	Children with web-based questionnaire and further diagnostic tests (serum specific immunoglobulin E and/or skin prick test for hazelnut and birch-pollen)	Children with web-based questionnaire and/or clinical visit without further diagnostic tests (serum specific immunoglobulin E and/or skin prick test for hazelnut and birch-pollen)	Children recruited at birth but lost to follow-up in school-age
Total (n)	261	743	566
Sex			
Male (%)	55.2	51.1	50.4
Age at follow-up, questionnaire (mean ± SD, in years)	8.1 (±SD 0.8)	8.3 (±SD 0.9)	–
Mother smoking			
Yes (%)	5.7	6.5	14.5
No, ex-smoker (at least 1 year) (%)	45.6	42.7	43.5
No, never (%)	48.7	50.7	42.0
Mother's age at birth (mean ± SD[‡], in years)	32.5 (±SD 5.1)	32 (±SD 5.1) [†]	30 (±SD 5.6)
Father's age at birth (mean ± SD[‡], in years)	35.1 (±SD 6.5) [‡]	35.1 (±SD 6.2) [‡]	33.7 (±SD 7.1) [‡]
Mother's highest level of education			
Basic education not completed (<10 years) (%)	5.4	6.3	20.3
Basic education completed (10–12 years) (%)	11.9	11.3	9.7
Junior college/vocational training (%)	41.0	35.5	39
University/college (%)	41.8	46.7	30.9
Father's highest level of education			
Basic education not completed (<10 years) (%)	8.0	8.3	15
Basic education completed (10–12 years) (%)	8.0	7.8	9.2
Junior college/vocational training (%)	38.7	30.8	38.5
University/college (%)	44.8	51.8	35.3
Unknown (%)	0.4	1.2	1.9
Mother with allergic rhinitis, atopic dermatitis, and/or asthma			
Yes (%)	41.4	33	35.2
Father with allergic rhinitis, atopic dermatitis, and/or asthma			
Yes (%)	36.4	28.1	25.6
Mother, self-reported food allergy			
Yes (%)	32.2	31.8	27
Father, self-reported food allergy			
Yes (%)	21.8	18.2	16.8
Parent-reported symptoms of birch-pollen allergy			
Yes (%)	21.5	8.2	–
Parent-reported symptoms of hazelnut allergy			
Yes (%)	4.2	1.3	–

[†] Missing for n = 1 mother.

[‡] Missing for n = 1 father.

[§] Missing for n = 4 fathers.

[¶] Missing for n = 7 fathers.

[‡] SD = standard deviation.

The mean age for the onset of hazelnut related symptoms was 4.3 years (SD ± 2.9). Children with symptoms only after consumption of raw hazelnut were older at the onset of hazelnut

related symptoms than those reacting to both raw and roasted hazelnut: 5.4 (SD ± 2.9) versus 3.1 (SD ± 2.6) years (p = 0.089).

Table 2

Parent-reported symptoms and sensitization rate to hazelnut, birch-pollen and both allergens as well as hazelnut DBPCFC[‡] results as found in the analysis of the web-based questionnaire and further diagnostic assessment.

	1001 children with complete online questionnaire % (n)	261 children with further diagnostic tests % (n)
Parent-reported symptoms of hazelnut allergy	1.9 (19) (95% CI [†] 1.1%–2.9%)	4.2 (11) (95% CI [†] 2.1%–7.4%)
Parent-reported symptoms of hazelnut allergy only after the consumption of raw hazelnut	1 (10)	0.8 (2)
Parent-reported symptoms of allergic rhinitis in April	11.6 (116) (95% CI [†] 9.7–13.7%)	21.5 (56) (95% CI [†] 16.6%–26.9%)
Parent-reported symptoms of hazelnut allergy and allergic rhinitis in April	0.6 (6) (95% CI [†] 0.2–1.3%)	1.5 (4) (95% CI [†] 0.4%–3.9%)
Sensitization to hazelnut	–	17.6 (46)
Sensitization to birch-pollen	–	19.2 (50)
Sensitization to hazelnut and birch-pollen	–	16.1 (42)
Sensitization to hazelnut and parent-reported symptoms of hazelnut allergy	–	2.7 (7)
Sensitization to birch-pollen and parent-reported symptoms of allergic rhinitis in April	–	10 (26)
Eligible for hazelnut DBPCFC [‡]	–	4.2 (11)
Hazelnut DBPCFC [‡] conducted	–	0.8 (2)
Hazelnut DBPCFC [‡] result	–	1 positive, 1 negative

[†] CI = confidence interval.

[‡] DBPCFC = double blind placebo-controlled food challenge.

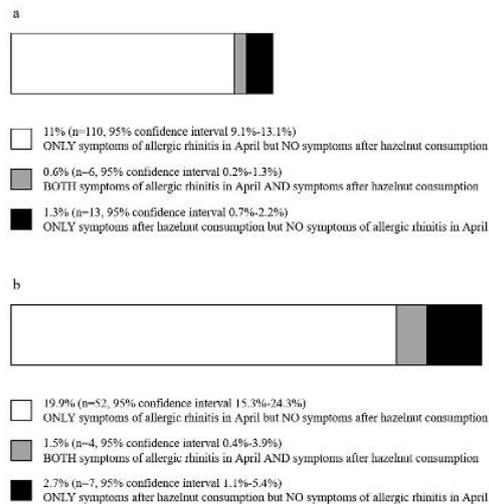


Fig. 2. Overlap of symptoms of hazelnut allergy and symptoms of birch-pollen allergy in study children with complete web-based questionnaire (a, n = 1001) or complete assessment for birch-pollen and hazelnut sensitization (b, n = 261).

Further diagnostic tests (sIgE and/or SPT for hazelnut and birch-pollen)

Clinical symptoms

Approximately half of the children, for whom symptoms of hazelnut or birch-pollen allergy were reported in the online questionnaire, could be further assessed for sensitization.

Of the 261 participants with assessment of sIgE and/or SPT against hazelnut and birch-pollen (n = 261) 96.2% (n = 251) have consumed hazelnut according to parents within three months prior to the interview, 54.4% raw (n = 142) and 95% roasted hazelnut (n = 248). Only 7.7% (n = 20) parents reported that their child has never consumed raw hazelnut and 0.8% reported that roasted hazelnut was never consumed by their children. The proportion of symptomatic children in this group was higher than in the web-based questionnaire (Table 2, Fig. 2). Of these children with parent-reported hazelnut allergic symptoms only a fifth reported reactions to raw hazelnut.

Skin symptoms (eczema, dry skin once, flush/rash/itch/swelling/hives in the face once and on the body five times) and oral symptoms (itching of the mouth) were each reported for 2.3% of children (n = 6), gastrointestinal (vomiting, diarrhea) and respiratory symptoms (asthma, cough, tightness) for 0.8% each (n = 2) in this subgroup.

Sensitization to hazelnut and birch-pollen

The correlation between sIgE concentration in serum and SPT wheal diameter was moderate for both hazelnut (correlation coefficient $r = 0.49$, $p < 0.001$) and birch-pollen ($r = 0.62$, $p < 0.001$).

Sensitization rate to hazelnut and birch-pollen among the tested participants was higher than the proportion of symptomatic children with the majority being sensitized to both allergens (Table 2). Hazelnut sensitization was the most common food allergen sensitization of all that we tested. In children sensitized against hazelnut, the most frequent co-sensitization was against birch-pollen (Table 3).

Clinical symptoms and sensitization

2.7% (n = 7) participants of the subgroup were sensitized to hazelnut and had parent-reported symptoms of hazelnut allergy. In these symptomatic and sensitized children, skin symptoms were mentioned thrice, oral symptoms five times, respiratory and gastrointestinal symptoms twice each. Among study children with hazelnut related symptoms sensitization rates of most tested allergens were higher than in the non-symptomatic children (Table 3). Of the children with symptoms of allergic rhinitis in April approximately half were sensitized to birch-pollen (Table 2).

Among those participants with sensitization to both allergens, the vast majority showed only symptoms of birch-pollen allergy or no symptoms at all, whereas in those participants with sensitization only to hazelnut, symptoms of hazelnut allergy were relatively more frequent (Table 4). No child in the subgroup met our criteria for pollen-associated hazelnut allergy.

Sensitivity analysis

In a sensitivity analysis, we examined if changing our definition of birch pollen allergy from reported typical symptoms in April to typical symptoms in March and April would affect our results. We found no considerable difference with the alternative definition that classified 17.2% (n = 45, 95% CI 12.9%–22.4%) as being birch-pollen allergic with less than half of them (n = 21) being sensitized to birch-pollen.

Component resolved diagnostics

1.9% (n = 4) of 219 children tested for hazelnut specific IgE in serum had a Cor a 14-serum specific IgE value >0.35 kU/L. The characteristics of these children are summarized in Table 5.

Food challenge test

A DBPCFC was offered to eligible children, but in most cases denied by parents. Two hazelnut DBPCFC were conducted within the follow-up assessment (Table 2). One challenge was positive with skin signs/symptoms and oral symptoms. Hence, one child of our Berlin birth cohort was diagnosed with hazelnut allergy. The hazelnut allergic child was sensitized to hazelnut and not to birch-pollen with a Cor a 14 value of 2.71 kU/L (Table 5). The other child (having a negative DBPCFC) was sensitized to hazelnut and birch-pollen and reported oral symptoms with a Cor a 14 value of 0.0 kU/L.

Discussion

Main findings

Our population-based study showed that parent-reported allergic reactions to hazelnut overall affected 2% of school-aged children, half of them to roasted hazelnut. Parent-reported typical allergic rhinitis symptoms in April classified almost 12% of the children as birch-pollen allergic. Less than 1% of children were affected by reactions to both hazelnut and birch-pollen; for those almost exclusively oral hazelnut symptoms were reported as well as for children reacting only to raw hazelnut. For hazelnut, clearly more children were sensitized than symptomatic, whereas for birch pollen more children were symptomatic than sensitized. Most of the children who were sensitized to hazelnut or birch-pollen were sensitized to both allergens. 1.9% of 219 children tested for hazelnut specific IgE in serum had a positive Cor a14 sIgE value, a hazelnut seed storage protein associated with systemic reactions to hazelnut.⁴

Table 3

Sensitization profile of study children with complete assessment of hazelnut and birch-pollen sensitization (n = 261) compared to sensitization profile of study children with sensitization to hazelnut and complete assessment of hazelnut and birch-pollen sensitization (n = 46); sensitization profile of children with complete assessment of hazelnut and birch-pollen sensitization and hazelnut related symptoms (n = 11) vs. those without hazelnut related symptoms (n = 250).

Sensitization to...	Study children with complete sensitization tests to hazelnut and birch-pollen (n = 261), % (n)	Study children with sensitization to hazelnut and complete sensitization tests to hazelnut and birch-pollen (n = 46), % (n)	Study children with complete sensitization tests to hazelnut and birch-pollen and hazelnut related symptoms (n = 11), % (n)	Study children with complete sensitization tests to hazelnut and birch-pollen and without hazelnut related symptoms (n = 250), % (n)
Hazelnut [†]	17.6 (46)	100 (46)	63.6 (7)	15.6 (39)
Birch-pollen [†]	19.2 (50)	91.3 (42)	36.4 (4)	18.4 (46)
Grass-pollen [†]	25.7 (67)	80.4 (37)	54.5 (6)	24.4 (61)
	Missing: 0.4 (1)			Missing: 0.4 (1)
Cat dander [†]	14.6 (38)	45.7 (21)	45.5 (5)	13.2 (33)
	Missing: 5.4 (14)	Missing: 2.2 (1)		Missing: 5.6 (14)
Mold [‡]	6.5 (17)	13 (6)	18.2 (2)	6 (15)
	Missing 6.1 (16)	Missing: 6.5 (3)		Missing 6.4 (16)
House dust mite [†]	26.8 (70)	56.5 (26)	36.4 (4)	26.4 (66)
	Missing: 0.4 (1)			Missing: 0.4 (1)
Cow's milk [†]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Missing: 5.7 (15)	Missing: 2.2 (1)		Missing: 6 (15)
Hen's egg [†]	0.8 (2)	2.2 (1)	0 (0)	0.8 (2)
	Missing: 5.7 (15)	Missing 2.2 (1)		Missing: 6 (15)
Wheat [†]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Missing 5.7 (15)	Missing 2.2 (1)		Missing 6 (15)
Peanut [†]	11.5 (30)	54.3 (25)	36.4 (4)	10.4 (26)
	Missing 0.4 (1)			Missing 0.4 (1)
Soy [†]	0.4 (1)	2.2 (1)	9.1 (1)	0 (0)
	Missing: 5.7 (15)	Missing 2.2 (1)		Missing: 6 (15)
White fish [†]	1.5 (4)	6.5 (3)	0 (0)	1.6 (4)
	Missing: 5.7 (15)	Missing 2.2 (1)		Missing: 6 (15)
Oily fish [†]	0.4 (1)	2.2 (1)	0 (0)	0.4 (1)
	Missing: 20.3 (53)	Missing 17.4 (8)	Missing: 9.1 (1)	Missing: 20.8 (52)
Crustaceans [†]	1.1 (3)	2.2 (1)	0 (0)	1.2 (3)
	Missing: 5.7 (15)	Missing 2.2 (1)		Missing: 5.7 (15)

[†] Skin prick test and/or serum specific immunoglobulin E positive.

[‡] Skin prick test positive (serum specific immunoglobulin E was not measured for this item).

Comparison with other studies

Roehr *et al.* screened a population-based sample of Berlin children. In 0.7% of children aged up to 14 years and 4.2% of children aged 14–17 years they confirmed hazelnut allergy (with oral symptoms only) by DBPCFC.²⁰ This is slightly higher than the 0.5% of parent-reported pollen-associated hazelnut allergy that we found in our study. This may be comparable considering the older age of the children in the study by Roehr *et al.* although the study was conducted in 2004.

The population based European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) showed that 15% of the 20–44 year old German participants were sensitized to hazelnut,⁶ which is similar to the 17.6% that we found in our study children, although the study populations differ in terms of age, geographical area, and although the ECRHS took place in 2000.

A retrospective study in Finland, a birch endemic area, analyzed records of mainly adult patients who were tested by SPT for nuts and birch-pollen. 84.1% of individuals with sensitization to birch-pollen were also sensitized to hazelnut.²¹ Our results confirm that

sensitization between the two are strongly linked. The authors reported that 69% of hazelnut sensitized individuals experienced symptoms.²¹ This higher prevalence of symptomatic adults seems to be age related.

Sensitization to birch-pollen was higher in our study cohort than in the German wide KIGGS survey (19.1% vs. 13%, same age group).⁵ This might be attributed to a selection bias in our study or to regional differences within Germany including the mixed urban and rural recruitment regions as to our study area focusing on Berlin.

Strengths and limitations

The EuroPrevall/iFAAM birth cohort study is so far unique in stringently investigating FA in children across Europe. Strengths of our analysis are the size of the Berlin sample, the relatively good participation in the follow-up assessment at school-age (63.9% response), the prospective design and its highly standardized protocol including parental questionnaires, clinical examinations, measurement of sIgE in serum and SPT.^{10,13}

Table 4

Distribution of symptoms among children with sensitization to hazelnut, to birch-pollen and to both.

	Sensitization to hazelnut with concomitant sensitization to birch-pollen 16.1% (n = 42), % (n)	Sensitization to hazelnut without concomitant sensitization to birch-pollen 1.5% (n = 4), % (n)	Sensitization to birch-pollen without concomitant sensitization to hazelnut 3.1% (n = 8), % (n)
Symptoms after hazelnut consumption and of allergic rhinitis in April, % (n)	4.8 (2)	25 (1)	–
Only symptoms after hazelnut consumption, % (n)	4.8 (2)	50 (2)	–
Only symptoms of allergic rhinitis in April, % (n)	50 (21)	–	37.5 (3)
No symptoms, % (n)	40.5 (17)	25 (1)	62.5 (5)

Table 5

Characteristics of study children with elevated serum specific immunoglobulin E (IgE) to Cora14 (1.8% of 219 tested children, n = 4), a hazelnut seed storage protein related to systemic reactions.

	Child 1	Child 2	Child 3	Child 4
Cor a 14 serum specific IgE [†] (kU/L [‡])	0.46	0.57	1.18	2.71
Hazelnut serum specific IgE [†] (kU/L [‡])	0.45	1.04	29.81	1.47
Sex	Female	Male	Male	Male
Symptoms after hazelnut consumption	No symptoms after hazelnut consumption, consumed hazelnut within three months before the interview	Symptoms after consumption of raw hazelnut only	No symptoms after hazelnut consumption, consumed hazelnut within three months before the interview	Symptoms after consumption of roasted hazelnut
Age at first reaction to hazelnut (years)	No reaction	4	No reaction	2
Parent-reported symptoms after hazelnut consumption	No symptoms	Oral symptoms	No symptoms	Skin symptoms, oral symptoms
DBPCFC [§]	Not conducted	Not conducted	Not conducted	Positive
Sensitization to birch-pollen	No	No	Yes	No
Symptoms of allergic rhinitis in April	No	No	No	Yes

[†] IgE = immunoglobulin E.

[‡] kU/L = kilounit per liter.

[§] DBPCFC = double-blind placebo-controlled food challenge.

Some limitations must be noted. We defined children who had symptoms of allergic rhinitis at least in April as possibly birch-pollen allergic, considering this an epidemiological definition. Our study showed that only approximately half of these children were sensitized to birch-pollen. This could be due to parents not remembering the exact month of the occurrence of allergic rhinitis. It is also possible that parents misinterpreted common colds as allergic symptoms although we specifically excluded this in the corresponding question. Over reporting is very well known and in other fields such as FA even more pronounced.²² The rate of sensitization in our study on the other hand fits quite well to other reported data as discussed above.^{5,6} We included all participants with parent-reported symptoms to hazelnut in our analysis, although some reactions did not seem plausible. Parents with suspected allergy in their children might have been more compelled to take part in the school-age follow-up and to undergo further diagnostics. This was reflected by the higher proportion of symptomatic participants in the subgroup with assessment for allergic sensitization. Also, parents with allergic diseases might have been more interested in taking part in the clinical evaluation of their children. This could be derived from the higher proportion of parents with allergic disease in the subgroup of evaluated children. Those factors might have led to an overestimation of the actual prevalence of hazelnut and birch-pollen allergy. The sensitization test was only conducted in children with suspicion of allergic diseases and was in some cases denied by parents. Only a quarter of eligible children underwent DBPCFC for hazelnut. Therefore, the actual proportion of sensitization and hazelnut allergy might be higher than indicated by our study. In the sensitization subgroup no child met our criteria for pollen-associated hazelnut allergy. This could be due to a problematic clinical definition.

Conclusions

The EuroPrevall/iFAAM birth cohort study is the first population-based study to investigate hazelnut and birch-pollen allergy simultaneously in school-aged children in Germany using a highly standardized protocol. Allergic sensitization to hazelnut was very common, affected almost 20% of the children and was, in most cases, accompanied by sensitization to birch-pollen. In contrast, parent-reported symptoms of hazelnut

allergy occurred in only 2% of the on average 8-year-old children, being relatively frequent but 10-time less common than sensitization. In half of these children the reactions were typical for pollen-associated hazelnut allergy, whereas the other half showed symptoms typical for primary hazelnut allergy which can result in severe reactions.

From our results it can be concluded that sensitization to hazelnut should not be the sole indicator to recommend a hazelnut-free diet as it is often observed in daily clinical praxis. In nine out of 10 children it would result in an unnecessary diet and an impairment of their quality of life. In doubt further diagnostics such as measurement of sIgE to individual hazelnut components such as Cor a 14 and/or oral food challenges are necessary to identify the children with primary hazelnut allergy. Our data also suggests, that when testing for sensitization to hazelnut, school-aged children should also be tested for birch-pollen sensitization. Sensitization to both allergens could make primary hazelnut allergy less probable. Future assessments of our birth cohort as well as other population-based settings are needed to describe the course of primary and pollen-associated hazelnut allergy in the transition from childhood to adulthood.

Acknowledgments

We thank all families who participated in the birth cohort study and the medical and nursing staff, especially S. Paschke-Goossens, G. Schulz, A. Rohrbach, T. Schrezenmaier, and A. Scholz. Furthermore, we thank A. Reich, K. Icke and D. McBride for their contributions regarding data management, study coordination and participation in the design of the birth cohort. We also wish to thank Clare Mills as the overall coordinator of the European collaborative research initiatives EuroPrevall and iFAAM, and Phil Couch who was responsible for all central IT aspects of the birth cohort follow-up assessment in school-age.

The birth cohort study was funded by the European Commission: (i) under the 6th Framework Programme (FOOD-CT-2005-514000) within the collaborative research initiative 'EuroPrevall', and (ii) under the 7th Framework Programme (FP7-KBBE-2012-6; grant agreement no. 312147) within the collaborative project 'iFAAM'. The funding body had no influence on the study design, data analysis, interpretation of results, or manuscript preparation.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.05.006>.

Conflict of interest

RvR has had consultant arrangements with HAL Allergy, Citeq, Angancy and received speaker's fees from HAL Allergy and Thermo Fisher Scientific. KB received personal fees from Aimmune, ALK, Allergopharma, Bausch & Lomb, Bencard Allergie, Danone, Di-Text, Hammer und Rall Media, Hycor, InfectoPharm, Mabylon, Meda Pharma, Med Update, Mabylon, Nestlé and Thermo Fisher and grants to her institution from Aimmune, ALK, Danone, DBV, Good Mills, Hipp, Hycor, InfectoPharm, Thermo Fisher and VDI. MF-R has received personal fees from Aimmune, ALK, Allergy Therapeutics, Bausch & Lomb, DBV, Diater, Fundación SEAIC, GSK, HAL Allergy, Novartis, SPRIM and Thermo Fisher Scientific. The rest of the authors have no conflict of interest.

Authors' contributions

SME: participated in planning the present analyses, contributed to data collection, performed the statistical analysis, interpreted the results, wrote first draft of manuscript. JB, ST, SY, VT: contributed to clinical data collection, participated in reviewing the manuscript and in the interpretation of the results. LG: coordinated the school-age follow-up assessment, participated in the planning of the present analyses and the interpretation of the results, reviewed the manuscript. RvR: participated in planning the cohort study design, responsible for collection and analysis of immunoglobulin E in serum samples, participated in the interpretation of the results, reviewed the manuscript. MF-R: participated in planning the cohort study design, responsible for coordinating (incl materials) and interpreting skin prick tests, participated in the interpretation of the results, reviewed the manuscript. TK: participated in planning the study design and coordinated the birth cohort study, supervised the analyses, participated in the interpretation of the results, participated in writing the manuscript. KB: principal investigator of the birth cohort study, supervised the analyses, participated in the interpretation of the results, participated in writing the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript.

References

- Ebo DG, Verweij MM, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS. Hazelnut allergy: a multi-faced condition with demographic and geographic characteristics. *Acta Clin Belg* 2012;**67**:317–21.
- Flinterman AE, Hoekstra MO, Meijer Y, van Ree R, Akkerdaas JH, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Clinical reactivity to hazelnut in children: association with sensitization to birch pollen or nuts? *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:1186–9.
- Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1260–74.
- Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;**70**:90–8.
- Robert Koch Institute, Department of Epidemiology and Health Monitoring. The German Health Survey for Children and Adolescents 2003–2006. Public Use File 4 Version, 2013.
- Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010;**65**:1182–8.
- Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:1210–8.e4.
- McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The prevalence of tree nut allergy: a systematic review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;**15**:54.
- Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:382–91.
- Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;**65**:482–90.
- Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fianдор A, et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries—the EuroPrevall-IFAAM birth cohort. *Allergy* 2020;**75**:2294–308.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki 2013. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. [Accessed 22 February 2021].
- Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, Trendelenburg V, Sprickelman AB, Roberts G, et al. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. *Allergy* 2017;**72**:453–61.
- McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:230–9.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;**351**:1225–32.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;**8**:483–91.
- Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs – a GALEN initiative. *Allergy* 2006;**61**:221–8.
- Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GA2LEN initiative. *Allergy* 2006;**61**:1104–11.
- Smith M, Jager S, Berger U, Sikoparija B, Hallsdottir M, Sauliene I, et al. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe. *Allergy* 2014;**69**:913–23.
- Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004;**34**:1534–41.
- Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makela MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy* 2016;**71**:514–21.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:638–46.

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

- 2021 **Erhard SM**, Bellach J, Yürek S, Tschirner S, Trendelenburg V, Grabenhenrich LB, Fernandez-Rivas M, van Ree R, Keil T, Beyer K. Primary and pollen-associated hazelnut allergy in school-aged children in Germany: A birth cohort study. *Allergol Int.* 2021 Oct;70(4):463-470
Impact Factor: 5,8 (2020)
- 2021 Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, Lilja Bjornsdottir K, Sigurdardottir SE, Roberts G, Grimshaw K, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Fiandor A, Quirce S, Sprickelman AB, Hulshof L, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Bellach J, Yürek S, Reich A, **Erhard SM**, Couch P, Rivas MF, van Ree R, Mills C, Grabenhenrich L, Beyer K, Keil T. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2021 Sep;76(9):2855-2865
Impact Factor: 13,1 (2020)
- 2017 **Erhard SM**, Knitter S, Westphale R, Roll S, Keil T. Re: "Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials." Gouda U et al., *Nutrition* 2015;31:421-429. *Nutrition.* 2017 Jun;38:94
Impact Factor: 4 (2020)

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Kirsten Beyer und Prof. Thomas Keil für freundliche, kompetente und geduldige Betreuung bei der Umsetzung meines Promotionsvorhabens. Außerdem bei meinen Koautorinnen und Koautoren für ihre vielen hilfreichen Kommentare. Ebenso bedanke ich mich bei meinen Eltern Ute und Wolfram, meinem Mann Stefan und meinen Töchtern Zora und Ronja für die liebevolle Unterstützung zuhause.