



Epidemiologische Daten zur Nahrungsmittelallergie in Europa

Für die Beobachtungsforschung ist die Erfassung der Häufigkeit und des natürlichen Verlaufs von Nahrungsmittelallergien (NMA) eine besondere Herausforderung, erkennbar an der Unterschiedlichkeit bisher verwendeter Krankheitsdefinitionen. Ziel dieser Arbeit ist es, methodische Besonderheiten für die Interpretation und den Vergleich publizierter Studien einzuführen und danach ausgewählte europäische Studien vorzustellen, mit Bezügen zu außereuropäischen Projekten, wo dies historisch oder inhaltlich hilfreich ist.

Methodische Besonderheiten

Nahrungsmittelunverträglichkeiten (NMU) sind eine pathophysiologisch und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Untersuchte Entitäten sollten explizit benannt werden, um einen sinnvollen Vergleich zwischen Studien zu ermöglichen. Einzelne Unterformen der Erkrankung werden von diagnostischen Methoden unterschiedlich erfasst [1]. Daher sollten Falldefinitionen klar operationalisiert werden: Was versteht eine Studie überhaupt unter NMU?

Krankheitsentitäten

Der menschliche Körper kann auf verschiedene Arten unerwünscht auf den Verzehr bestimmter Nahrungsmittelbestandteile reagieren. Auf der obersten pathophysiologischen Ordnungsebene können hierbei immunologisch und nichtimmunologisch vermittelte Reaktionen unterschieden werden. Die relativ häufige Mono- oder Disaccharidintoleranz wird z. B. durch (i. d. R. relative)

Enzymdefekte ohne Beteiligung des Immunsystems bedingt. Bei immunologisch vermittelten Unverträglichkeiten, welche dann korrekt als NMA bezeichnet werden, lassen sich neben der Immunglobulin-E-Soforttypreaktion (IgE) weitere Unterformen abgrenzen [2, 3]. Für eine faire Interpretation epidemiologischer Studiendaten sollte erkennbar sein, ob z. B. pollenassozierte NMA [4, 5], FPIES (englisch: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome [6]) und von körperlicher Anstrengung abhängige Reaktionen [7] mit berücksichtigt wurden. Auch die Komorbidität mit anderen allergischen Erkrankungen wie dem atopischen Ekzem ist eine wichtige Facette des theoretischen Krankheitskonzeptes [8, 9]. Die meisten Studien differenzieren jedoch nicht explizit zwischen immunologisch und nichtimmunologisch vermittelten Unverträglichkeiten. In dieser Arbeit werden bei der Darstellung einzelner Studien diese beiden Aspekte differenziert benannt, sofern dies aus den Originalpublikationen ersichtlich ist.

Disposition zur Reaktion und tatsächliche Reaktion

Allen hier beschriebenen Unverträglichkeitstypen ist eine für diese Erkrankungsgruppe typische Dualität eigen: die Disposition, auf den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel mit subjektiven oder objektiv nachvollziehbaren Symptomen zu reagieren, und die tatsächlich stattfindenden Reaktionen. Allergenspezifisches IgE kann dabei ein Hinweis für die Disposition sein, welche ohne Exposition keine klinische Bedeutung hat.

Über den Langzeitverlauf der Disposition gibt es keine soliden Daten. Ein theoretisches Krankheitskonzept sollte aber langfristige Schwankungen in Betracht ziehen, welche durch spezifische (Allergen/Auslöser) und unspezifische (z. B. Rauchen, Infektionen) Expositionen bedingt sein können (Abb. 1, Kurvenverlauf). Erst durch den Verzehr des entsprechenden Allergens/Auslösers in ausreichender Menge und Darreichungsform sowie ggf. unter akut veränderlichen Bedingungen (körperliche Anstrengung, Stress, Medikamente [10]) kommt es zur beobachtbaren Reaktion (Abb. 1, senkrechte Linien). Welcher der beiden Krankheitsaspekte – Disposition zur Reaktion oder tatsächliche Reaktion – erfasst werden soll, ist zentral für die Auswahl des Studientyps sowie geeigneter Diagnostik.

Diagnostische Verfahren

Anamnestische Angaben sind die wichtigste Quelle für früher erlebte bzw. vermutete NMU. Dabei ist die Etablierung einer kausalen Verknüpfung zwischen Verzehr und Symptomen besonders fehleranfällig, sowohl in der individuellen Wahrnehmung als auch durch medizinisches Fachpersonal. Eine eindeutige Zuordnung zu einer spezifischen Krankheitsentität ist nur in Ausnahmefällen allein durch die Anamnese möglich, auch klinisch ähnliche Erkrankungen lassen sich oft schwer abgrenzen. Alle auf Selbstangaben beruhenden Falldefinitionen werden auch nicht erkrankte Personen mit erfassen [11]. Ein ärztliches Interview oder prospektive Dokumentation von Ernährung und Symptomen,

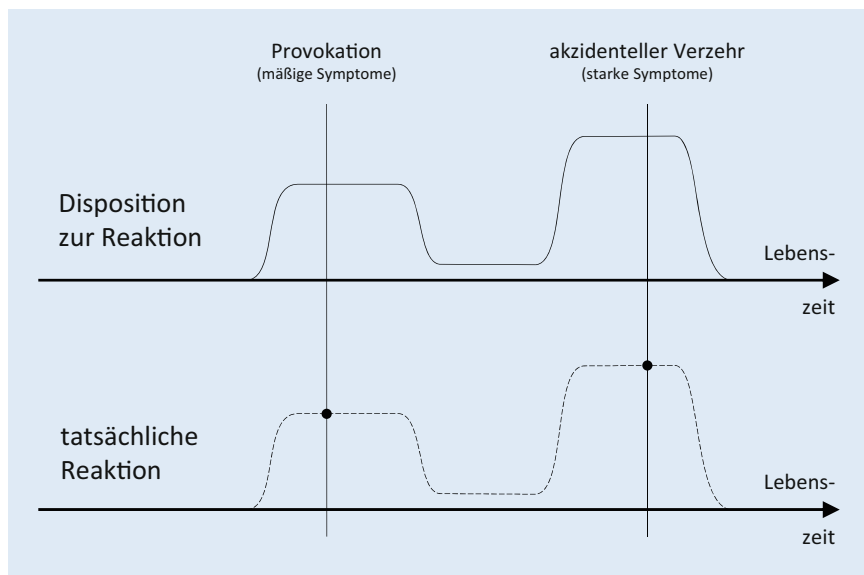


Abb. 1 ▲ Disposition zur Reaktion und tatsächliche Reaktionen bei Verzeehr eines bestimmten Nahrungsmittels/Proteins. Theoretischer Verlauf am Beispiel einer Einzelbiografie

z. B. über Tagebücher, kann diesen Anteil falsch-positiver Fälle verringern [12]. Trotz der eingeschränkten diagnostischen Wertigkeit der Anamnese sind darauf basierende Falldefinitionen ideal für die Einschätzung wahrgenommener Krankheitslast und Lebensqualität [13]. Da über den Symptombereich nur stattgefundene Reaktionen und nicht die Disposition zur Reaktion erfasst wird, sollte die aktuelle Verzeehr-Anamnese erhoben werden, z. B. über die letzten 3 Monaten oder idealerweise prospektiv: Ohne Verzeehr können vorhandene Allergien/Unverträglichkeiten unentdeckt bleiben (falsch-negativ).

Die Disposition zur Reaktion kann zum einen durch die Untersuchung immunologischer Indikatoren vermutet werden. Da aber z. B. nahrungsmittel- oder proteinspezifisches IgE häufig auch ohne eine klinisch beobachtbare Beschwerdesymptomatik vorliegt [14], sollten diagnostische Gütekriterien der verwendeten Parameter bekannt sein: Für die praktische Anwendung eignen sich der positive Prädiktivwert für übliche Grenzwerte oder individuelle Diagnosewahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit kontinuierlich erfasster Laborparameter [15]. Diese Informationen unterstützten zwar die Unterscheidung pathophysiologischer Entitäten, sie sind aber weder für die ärztliche Entschei-

dung noch für Betroffene besonders relevant.

Zum anderen ist der Nachweis einer klinisch bedeutsamen Disposition nur durch Veränderung der Ernährung und anschließende Beobachtung möglich: entweder als Eliminationsdiät oder als gezielte Exposition bzw. Provokation (englisch: oral food challenge, OFC). Für die Durchführung von OFCs in der klinischen Routinediagnostik gibt es gut etablierte Standards [16–18], die Vergleichbarkeit OFC-basierter Endpunkte verschiedener Forschungsprojekte ist aber von der Exposition (Darreichungsform, Dosis, Steigerung/Intervalle, offen/verblindet) und Interpretation (direkte/verzögerte Reaktionen, Symptomschwere, Abbruchkriterien) abhängig. Selbst bei Verwendung identischer Protokolle in multizentrischen Studien kann die Falldefinition von der individuell subjektiven ärztlichen Einschätzung abhängig sein, dafür gibt es nur wenige belastbare Daten für die Wiederholbarkeit und Unabhängigkeit (Retest- und Interrater-Reliabilität). Trotz der genannten Einschränkungen liefern doppelblinde OFCs die relevantesten Endpunkte für Patienten¹ und Ärzte. Die zu erfassenden Krankheitsaspekte bestimmen dann die Auswahl geeigneter Diagnostik und des Settings.

Studiendesigns

Ist es Ziel einer Studie, die Disposition zur Reaktion zu erfassen, können, wie beschrieben, immunologische Surrogate oder OFCs verwendet werden. Dabei kann unterschieden werden, ob über eine einzeitige Erhebung nur die Prävalenz geschätzt wird oder ob wiederholte Messungen im biografischen Verlauf den Beginn (Inzidenz), Remissionen und Toleranzentwicklung erfassen. Angaben zu vorherigen oder zwischenzeitlichen Reaktionen dürfen nicht berücksichtigt werden, da sie Informationen über Disposition und Exposition (Verzeehr) mischen. Aus Sicherheitsgründen wird bei vorherigen schweren Reaktionen (Anaphylaxie) oft auf OFCs verzichtet.

Ist es jedoch Ziel einer Studie, Reaktionen zu erfassen, können retrospektive Selbstangaben herangezogen, Patienten aus Spezialambulanzen über Register erfasst oder indirekte Datenquellen wie Krankenhausaufnahmen oder Verschreibungen ausgewertet werden. Für eine strukturierte Übersicht sind die folgenden Abschnitte daher nach zu erfassendem Krankheitsaspekt gegliedert.

Prävalenz

In den letzten 25 Jahren wurden in Europa einige groß angelegte Surveys durchgeführt, um den Anteil der Bevölkerung zu schätzen, der auf den Verzeehr bestimmter Nahrungsmittel reagieren würde [19–21]. Alle hier vorgestellten Prävalenzstudien haben ein mehrstufiges Diagnoseschema implementiert: Im Screening berichtete Symptome werden im Interview detailliert erfasst und durch den Nachweis spezifischer Sensibilisierung unterstützt. Durch diese Vorauswahl wird oft nur ein kleiner Teil der Studienteilnehmer tatsächlich provoziert. Damit ist der überwiegende Anteil in der weiteren Diagnostik bestätigter Unverträglichkeiten immunologisch bedingt. Die folgende, historisch geord-

¹ Aus Gründen besserer Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung von weiblichen und männlichen Sprachformen verzichtet. Sämtliche Bezeichnungen gelten selbstverständlich für beide Geschlechter.

L. B. Grabenhenrich

Epidemiologische Daten zur Nahrungsmittelallergie in Europa

Zusammenfassung

Die Interpretation epidemiologischer Daten zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten sollte 2 Aspekte klar trennen: Die Disposition eines Individuums, bei Verzehr bestimmter Nahrungsmittel symptomatisch zu reagieren und die tatsächlich stattfindenden Reaktionen, welche nur bei ausreichendem Verzehr oder gezielter Exposition/Provokation beobachtet werden können.

Die genaue Angabe der verwendeten Falldefinition ist für den Bericht und die Interpretation der Häufigkeit von Nahrungsmittelunverträglichkeiten unverzichtbar. In Europa werden Prävalenzschätzer für selbst berichtete Reaktionen von 5,7–61,6 % und für ärztlich diagnostizierte Unverträglichkeiten von 0,2–4,2 % berichtet. Werden nur doppelblind nachgewiesene Soforttypreaktionen berücksichtigt, so ergeben sich Prävalenzen

von 0–2,2 %. Die Disposition, mit schweren Symptomen zu reagieren, ist vermutlich seltener, kann aber aus bisher veröffentlichten Daten nicht solide angegeben werden. Die einzigen für Deutschland vorliegenden Daten ergeben eine Prävalenz IgE-vermittelter Reaktionen von 2,5 % für Berlin.

Die häufigsten Auslöser im Kleinkindalter sind Kuhmilch und Hühnerei, welche in der Regel milde, auf die Haut beschränkte Symptome bewirken. Die frühkindlich erworbenen Nahrungsmittelallergien verschwinden meist bis zum Schuleintritt. Es gibt bisher keine veröffentlichten Daten zum langfristigen Verlauf der Disposition zur allergischen Reaktion.

Das Europäische Anaphylaxie-Register dokumentiert das Spektrum schwerer allergischer Reaktionen. Für tödlich verlaufende

Reaktionen gibt es eine größere Fallserie aus England. Aus beiden Ansätzen lässt sich jedoch keine Inzidenz schätzen, da die Meldungen freiwillig sind. Auch über die Relevanz von schweren allergischen Reaktionen auf Lebensmittel lässt sich aus diesen Daten keine Aussage treffen. Um differenzierte Aussagen zu Häufigkeit und Verlauf zu erhalten, sind weitere systematische Untersuchungen an ausreichend großen Personengruppen unter Einsatz möglichst objektiver diagnostischer Kriterien erforderlich.

Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergie · Nahrungsmittelunverträglichkeit · Nahrungsmittelprovokation · Anaphylaxie · Prävalenz

The epidemiology of food allergy in Europe

Abstract

The interpretation of epidemiological data on food hypersensitivities should clearly separate two issues: the disposition to respond symptomatically to certain foods and the actual reactions occurring, which can be observed only when there is sufficient consumption or targeted exposure/provocation.

The exact specification of the case definition is essential for reporting and interpreting food hypersensitivity frequencies. In Europe, prevalence estimates of self-reported reactions are reported from 5.7 to 61.6 %, and physician-diagnosed hypersensitivities from 0.2 to 4.2 %. Consideration of only double-blind proven immediate-type reactions

gave estimates ranging from 0.0 to 2.2 %. The disposition for severe reactions against food might be less frequent, but cannot be estimated robustly from published data. The only data available for Germany estimates a prevalence of IgE-mediated reactions of 2.5 % for Berlin.

The most common triggers of early childhood food allergy are cow's milk and hen's egg, which usually cause mild symptoms, limited to the skin. Food allergy acquired in infancy usually disappears by early school age. The European Anaphylaxis Registry documents the spectrum of severe allergic reactions. England has a larger case series for

fatal reactions. No incidence can be estimated from either approach, because reporting is voluntary. Additionally, the discussed data does not inform about the clinical relevance of severe allergic reactions against foods. Future systematic studies about the incidence and course of food hypersensitivity should examine sufficiently large groups of people using objective diagnostic criteria.

Keywords

Food allergy · Food hypersensitivity · Oral food challenge · Anaphylaxis · Prevalence

nete Übersicht berücksichtigt dabei nur Studien, welche Prävalenzschätzungen durch doppelblinde OFCs publiziert haben. Oft wurden auch offene OFCs oder vorherige Reaktionen zusätzlich berücksichtigt.

Aufgrund der großen methodischen Unterschiedlichkeit der Studien wurde neben den jeweils publizierten Häufigkeitsschätzern im Rahmen dieser Schrift die Anzahl tatsächlich registrierter Soforttypreaktionen in doppelblinden OFCs für eine zusätzliche, besser

vergleichbare Prävalenzschätzung verwendet (■ **Tab. 1**, Spalte „Nur DBPCFC“ [double blind placebo controlled food challenge]).

England (High Wycombe)

Neben der ersten groß angelegten Erfassung von NMU im Vorschulalter in Colorado (USA, Denver [22]), wurde in Europa erstmals 1991 in England (High Wycombe) eine altersübergreifende Stichprobe mit vordefinierter Stu-

fendiagnostik untersucht [23]. Der Studienplan ähnelte bereits dem in vielen nachfolgenden Projekten üblichen Ablauf. Selbstberichtete Symptome wurden über einen Fragebogen erfasst und im Interview bestätigt. Unter Berücksichtigung der spezifischen Sensibilisierung wurde die Entscheidung zur verblindeten Provokation getroffen. In einer Zeit, in der weder für klinische Routine noch für Forschung ein Standard für die Diagnostik von NMU etabliert war, verwendeten Young et al. ein Provo-

Tab. 1 Ausgewählte europäische Studien zur Bestimmung der Prävalenz von Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Feldphase	Land (Stadt/ Region)	Setting (Response in %)	Perso- nen	Alter	Prävalenz					Ref.
					Selbst- bericht (in %)	P., sonst. Diagno- sen (in %)	Nur DBPCFC ^b % (n)	Nahrungsmittel (häufige)	Symptome (häufige)	
ca. 1991	England (High Wycombe)	Telefonsurvey (52,8)	10.552	Alle (> 6 Mo- nate)	19,9	0,3 (Symptome plus Sensibilisie- rung) 1,4 (adjustiert für Non-Response)	0,2 (18)	Keine Diffe- renzierung möglich	Gelenkschmerzen (7), GI (5), neu- rologische Symptome (5), Urtikaria (2)	[23]
1989–1992	Nieder- lande (Utrecht)	Tür-zu-Tür- Survey (86)	1483	18–70 Jahre	13,4	0,8 (Zusatzstoffe, Saccharidintole- ranz, verzögerte Reaktionen) 2,4 (adjustiert für Non-Response)	0,2 (3)	Weißwein, Menthol, Kiwi	OAS (2), Flush (1)	[24]
1998–2000	Deutsch- land (Berlin)	PANE-Quer- schnittstu- die (31,4)	739	0–17 Jahre	61,6	4,2 (offene P.)	ca. 2,2 (ca. 16)	Apfel (13), Haselnuss (10), Kiwi (8), Soja (4)	Fast nur OAS (Modus unklar)	[26]
ca. 2001– 2002	Dänemark (Odense)	DARC- Geburtsko- horte (48,7 ^a)	301.936	4–22 Jahre 22–59 Jahre	unbekannt 14,1	1,0 (offene P.) 3,2 (offene P.)	ca. 0,3 (1) ca. 0,6 (6)	Hühnerei, Kuhmilch (Kin- der), Früchte/ Gemüse, Erd- nuss (Erwach- sene)	Fast nur Urtikaria und OAS, bei Erwachsenen selten auch GI-Symptome (Modus unklar)	[27]
ca. 2001– 2002	Dänemark (Odense)	TOACS- Kohorte (66,3)	843	22 Jahre	26,5	1,8 (offene P.)	0,9 (8)	Erdnuss (5)	OAS (6)	[28]
2001–2003	England (Isle of Wight)	FAIR-Ge- burtskohor- te (84,7 ^a)	ca. 900	9–12 Mo- nate	7,2 (12 Mo- nate)	1,7 (verzögerte Reaktionen) 3,8 (verzögerte Symptome und offene P.)	0,9 (8)	Hühnerei (7), Kuhmilch (1)	Nur Hautsym- ptome	[29]
2002–2003	England (Isle of Wight)	Elternfrage- bogen über die Schule (48,7)	1532	11 und 15 Jahre	12,0	1,0 (offene P.) 2,3 (Symptome plus Sensibilisie- rung)	0,3 (5)	Kuhmilch (3), Shrimp (1), Weizen (1)	Nicht berichtet	[31]
2003–2004	England (Isle of Wight)	Elternfrage- bogen über die Schule (55,4)	798	6 Jahre	11,8	1,1 (Anaphylaxie, Symptome) 1,6 (adjustiert für fehlende P.)	0,4 (3)	Kuhmilch (2), Weizen (1)	Ekzem (1), Ery- them (1), Durch- fall (1), Rhinor- rhoe (1)	[30]
ca. 2005	Türkei (Istanbul)	Telefonsurvey (69,3)	11.816	≥ 18 Jahre	9,5	0,3 (offene P.)	0,1 (12)	Hühnerei (8), Tomate (7), Chili (5)	Fast nur OAS und Urtikaria	[32]
2006	Türkei (Schwarz- meer- Region, 6 Städte)	Elternfrage- bogen über die Schule (78,3)	2739	6–9 Jahre	5,7	Keine weiteren Prävalenzschätzer berichtet	0,7 (20)	Rindfleisch (5), Kuhmilch (4), Kakao (4), Hühnerei (3), Kiwi (3)	Urtikaria (19), OAS (2), GI (4), Husten (1)	[33]
2010	Türkei (Manisa, Ankara, Antalya, Trabzon)	ISAAC Phase II (nicht berichtet)	5609	ca. 15–17 Jahre	16,2	0,2 (offene P. und Anaphylaxie) 0,2 (adj. für feh- lende Kontakte) 0,8 (offene P., Symptome)	0 (0)	Keine positiven DBPCFC	Keine positiven DBPCFC	[35]

Tab. 1 Ausgewählte europäische Studien zur Bestimmung der Prävalenz von Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Fortsetzung)

Feldphase	Land (Stadt/ Region)	Setting (Response in %)	Perso- nen	Alter	Prävalenz			Nahrungsmittel (häufige)	Symptome (häufige)	Ref.
					Selbst- bericht (in %)	P., sonst. Diagno- sen (in %)	Nur DBPCFC ^b % (n)			
2011	Türkei (Ankara)	Elternfrage- bogen über die Schule (89,4)	10.096	11–15 Jahre	11,3	0,2 (offene P., Anaphylaxie)	0,1 (12)	Erdnuss (4), Walnuss (4), Haselnuss, Tomate, Kiwi, Kakao, Honig, Banane (je 1)	Urtikaria (8), OAS (4)	[34]

^aResponse kombiniert für Einschluss und Nachbeobachtung^bEigene Falldefinition zur besseren Vergleichbarkeit zwischen Studien: doppelblind bestätigte SoforttypreaktionenDBPCFC doppelblinde Provokation (englisch: double blind placebo controlled food challenge), P. Provokation, *adj.* adjustiert, GI gastrointestinal, OAS Orale Allergiesyndrom

kationsschema, welches mit den später üblichen Abläufen nicht direkt vergleichbar ist. Dabei wurde ein Panel von 11 Nahrungsmitteln (Kuhmilch, Hühnerrei, Weizen, Soja, Orange, Garnele, Erdnuss, Haselnuss, Walnuss, Paranuss, Schokolade) zunächst für 3–5 Wochen aus der regulären Ernährung eliminiert, um anschließend als gemischtes Testnahrungsmittel in Blöcken von 1–2 Wochen im Wechsel mit Placebo provoziert zu werden. Die automatisierte Auswertung von Symptomtagebüchern ergab eine Prävalenz von 0,2 % (18 Personen). Die Autoren identifizierten noch weitere 18 Personen mit nachvollziehbaren Symptomen bei gleichzeitiger Sensibilisierung und berichteten eine für Non-Response (Nichtteilnahme) adjustierte Prävalenz von 1,4 %. Das Panel umfasste jedoch nur knapp die Hälfte (49,3 %) der für die selbst berichteten Unverträglichkeiten angegebenen Nahrungsmittel.

Niederlande (Utrecht)

Die heute allgemein als Goldstandard etablierte Provokation unter ärztlicher Überwachung wurde in Europa erstmals in den Niederlanden (Utrecht) an einer bevölkerungsbasierten Stichprobe von Erwachsenen eingesetzt [24]. Dabei wurde ein zweistufiges Vorgehen gewählt, welches bis heute häufig Verwendung findet: Jede anfänglich offene OFC wird – wenn positiv – durch einen doppelt verblindeten Test bestätigt. Jansen et al. provozierten direkt mit der kompletten Allergenmenge, welche zuvor eine Reaktion ausgelöst hatte.

Die Prävalenz doppelblind bestätigter NMU war ebenfalls 0,2 % (3 Personen), interessanterweise auf die später nur selten verdächtigten Auslöser Weißwein, Menthol und Kiwi. Unter Berücksichtigung von Reaktionen auf Zusatzstoffe sowie Mono- und Disaccharidintoleranz wurde eine für Non-Response adjustierte Prävalenz von 2,4 % berichtet. Für die 3 genannten Nahrungsmittel wurde eine immunologische Genese nicht bestätigt.

Deutschland (Berlin)

Zwischen 1998 und 2000 wurde in Berlin mit dem PANE-Survey (Prevalence of Adverse reactions to Food) die erste repräsentative altersübergreifende Erfassung von NMU in Deutschland durchgeführt. Soweit möglich wurden doppelt verblindete OFCs durchgeführt, es ist jedoch nicht erkennbar, welche Fälle tatsächlich so bestätigt wurden. Insgesamt wurde eine Prävalenz IgE-vermittelter Reaktionen von 2,5 % für die Gesamtbevölkerung und 4,3 % beschränkt auf die Alter 20–39 Jahre berichtet [25]. Für Kinder und Jugendliche liegt die Prävalenz bei ca. 2,2 % (ca. 16 Personen), unter Berücksichtigung offener OFCs bei 4,2 % [26], fast ausschließlich mit milden Lokalreaktionen im Mundbereich und einem großen Anteil pollenassoziierter NMA. Der hohe Anteil selbst berichteter Symptome (61,6 %) lässt bei niedriger Response (31,4 %) eine Überschätzung der Häufigkeit vermuten, da die Teilnahmebereitschaft differenziell von eigenen oder familiären Erfahrungen mit der untersuchten Erkrankung abhängen kann.

Dänemark (Odense)

Ebenfalls ohne Angaben zum Provokationsmodus kann für ältere Geschwister und Eltern der dänischen DARC-Geburtskohorte (Odense, Danish Allergy Research Centre) die Prävalenz von ca. 0,3 % (ein Geschwisterkind) und ca. 0,6 % (6 Mütter oder Väter) nur geschätzt werden. Mit offenen OFCs wurde eine Prävalenz von 1,0 % und 3,2 % berichtet [27]. Das gleiche Team hat für Teilnehmer der TOACS-Kohorte (The Odense Adolescence Cohort Study) mit 22 Jahren eine Prävalenz von 0,9 % (8 Personen) bestimmt, davon 5 Reaktionen gegen Erdnuss [28].

England (Isle of Wight)

Das David Hide Asthma and Allergy Research Centre auf der Isle of Wight (England) hat 2001 mit der FAIR-Geburtskohorte (Food Allergy and Intolerance Research) die erste auf NMU fokussierte, prospektive Beobachtungsstudie begonnen und ermöglicht so Aussagen zum zeitlichen Verlauf sowie einfache Prävalenzschätzungen zu regulären Nachbeobachtungen. Mit 9–12 Monaten wurde eine Prävalenz von 0,9 % (8 Kinder) geschätzt. Auch in dieser Untersuchung wurden viele Diagnosen nicht doppelt verblindet bestätigt: Entweder lehnten die Familien weitere Diagnostik ab oder die Symptome offener OFCs konnten im doppelblinden Test nicht repliziert werden. Zur Beobachtung verzögerter Reaktionen (>2 h nach Verzehr) wurden einwöchige

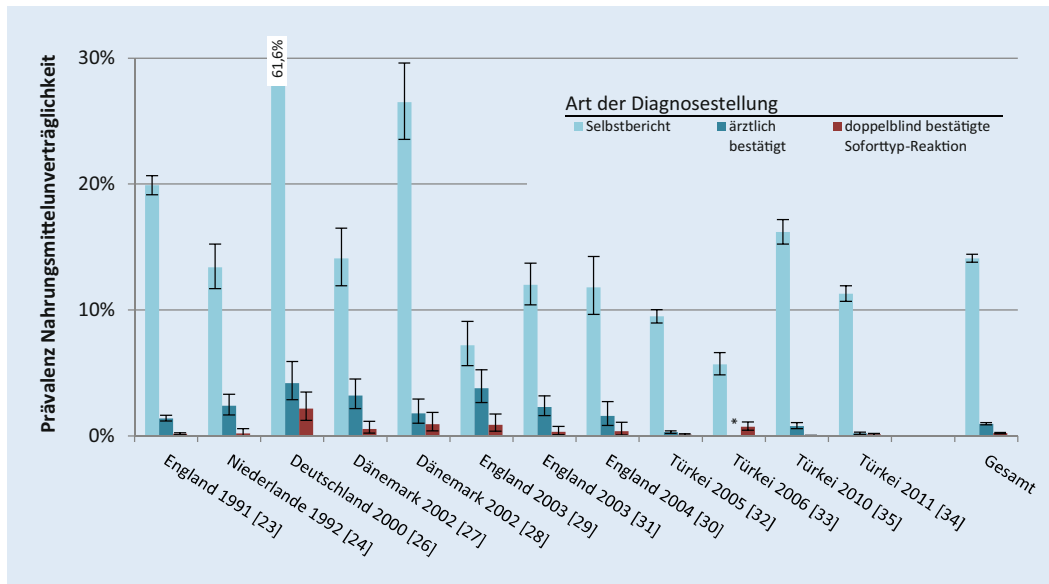


Abb. 2 ◀ Prävalenz von Nahrungsmittelunverträglichkeiten in Europa nach Art der Diagnose. 95 %-Konfidenzintervalle. Ausgewählte Studien, Details in **Tab. 1**. *keine Daten berichtet

OFCs zu Hause eingeführt, wobei es noch schwieriger ist, eine kausale Verknüpfung zwischen Nahrungsaufnahme und beobachteten Symptomen zu etablieren. Unter Berücksichtigung offener OFCs und verzögerter Reaktionen lag die Prävalenz bei 3,8 % [29]. Dem pädiatrischen Schwerpunkt dieses Teams folgend wurden Querschnitterhebungen über Elternfragebögen für Kinder im Alter von 6, 11 und 15 Jahren durchgeführt, ebenfalls mit eintägigen und einwöchigen OFCs. Die Prävalenz lag mit 0,4 % (drei 6-Jährige) und 0,3 % (fünf 11- und 15-Jährige) unter der Schätzung aus dem ersten Lebensjahr [30, 31]. Die häufigsten Auslöser waren Kuhmilch, Hühnerei und Weizen, worauf diese fast ausschließlich mit Hautsymptomen reagierten.

Türkei (verschiedene Regionen)

Die aktuellsten Querschnitterhebungen wurden in unterschiedlichen Regionen der Türkei durchgeführt. In Istanbul lag für Erwachsene die Prävalenz von doppelblind bestätigten NMU bei 0,1 % (12 Personen [32]). Über in Schulen verteilte Elternfragebögen rekrutierten 2 weitere Projekte (Response 78,3 % bzw. 89,4 %). Sie schätzten Prävalenzen von 0,7 % (zwanzig 6- bis 9-Jährige) und 0,1 % (zwölf 11- bis 15-Jährige) [33, 34]. In der Nachbeobachtung der in Phase II der ISAAC-Studie (Internation-

tional Study of Asthma and Allergies in Childhood) untersuchten Kinder im Alter von 15–17 Jahren berichteten zwar 16,2 % Symptome nach dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel, bei keinem dieser Kinder konnte jedoch eine NMU doppelblind bestätigt werden [35].

Prävalenz bestätigter Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Die Häufigkeit selbst berichteter Symptome (5,7–61,6 %) ist stark von der gestellten Frage und dem Setting abhängig. Überall berichteten die ausgewählten Studien mit 0,2–4,2 % jedoch wesentlich niedrigere Zahlen für ärztlich diagnostizierte, i. d. R. immunologisch vermittelte NMU, wenn auch offene OFCs und überzeugende Vorgeschichten mit Nachweis spezifischer Sensibilisierung Berücksichtigung fanden (**Abb. 2**).

Ein großer Teil berichteter Fälle wurde jedoch nicht doppelblind bestätigt, so z. B. typischerweise die pollenasoziierten Reaktionen, für welche eine Provokationstestung aufgrund der Anamnese i. d. R. nicht durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zusätzlich eine gemeinsame und damit besser vergleichbare Falldefinition verwendet (doppelblind nachgewiesene Soforttypreaktion). Dieser Definition folgend konnte die Prävalenz einzelner Studien zwischen 0 % und 2,2 % geschätzt werden. Von den in der Tabelle aufgeführten

48.344 Studienteilnehmern/-innen erfüllten 112 Personen diese Kriterien. Dies entspricht einer nach Studiengröße gewichteten Prävalenz von ca. 0,23 % (95 %-Konfidenzintervall 0,19–0,28 %) mit ähnlichen Schätzern im Alters- und Ländervergleich. So ist mit etwa einer in 400 Personen die doppelblind bestätigte NMU eine eher seltene Erkrankung. Im Licht der dabei überwiegend als mild berichteten Symptome, vornehmlich als Urtikaria, Rötung oder lokale Reaktionen im Mundbereich, ist die Disposition zu schweren bzw. lebensbedrohlichen Reaktionen (schwere immunologisch vermittelte NMU) vermutlich noch seltener. Der Bericht und die Interpretation von Häufigkeitsschätzern für NMU sind nur mit Kenntnis der verwendeten Falldefinitionen möglich, dies wird in der öffentlichen Diskussion und Wahrnehmung der Erkrankung häufig nicht berücksichtigt.

Fehlerquellen und Vergleichbarkeit

Auch wenn formal ähnliche Falldefinitionen verwendet werden, ist die Vergleichbarkeit von Prävalenzstudien untereinander eingeschränkt. Die von regionalen Verzehrgegewohnheiten abhängige Wahrscheinlichkeit, Reaktionen erlebt zu haben, kann zu differenziellem Verlust tatsächlich Erkrankter in der Screeningphase führen. Ein sicherer Einschluss wäre nur durch Exposition aller Studienteil-

nehmer/-innen mit sämtlichen zu untersuchenden Nahrungsmitteln möglich. Praktisch sollte aber für diese Nahrungsmittel die spezifische Sensibilisierung untersucht werden, wenn sie aktuell nicht verzehrt werden. Zur Abschätzung des negativen Prädiktwertes der Screeningfragen haben auch einige Studien (z. B. [23]) zusätzlich eine Zufallsauswahl bisher nicht symptomatischer Personen bis hin zur Provokation untersucht.

Die unterschiedliche Teilnahmebereitschaft bringt die Gefahr einer differenziellen Verschiebung erkrankter und nicht erkrankter Personen zwischen Respondern und Non-Respondern. Dabei können 2 Formen von Non-Responding unterschieden werden. Zum einen kann die geringere Teilnahmebereitschaft gesunder Personen zur Überschätzung der Häufigkeit führen. Für diese differenzielle Non-Response kann durch Erfassen allergieassoziierten Daten von nicht teilnehmenden Personen adjustiert werden (z. B. [23]). Zum anderen kann die eigentlich vom Protokoll her vorgesehene Teilnahme in der weiteren Stufendiagnostik abgelehnt werden. Die Akzeptanz der OFC kann von vorher erlebten Reaktionen und der Krankheitsschwere abhängen [36, 37]. Die Reaktionsbereitschaft kann im Vergleich zwischen realen Lebensbedingungen und der klinischen Provokation durch Kofaktoren, wie z. B. Anstrengung und Stress, deutlich verschieden sein, was die alleinige Berücksichtigung OFC-bestätigter Reaktionen grundsätzlich infrage stellt. Viele Studien berücksichtigen daher zusätzlich glaubwürdige Selbstangaben zu schweren anaphylaktischen Reaktionen in der Vorgeschichte ebenfalls als verlässliche Falldefinition. Gegen die Unterschätzung der Häufigkeit durch differenzielle Ablehnung weiterer Diagnostik kann ebenfalls adjustiert werden [38]. Eine deskriptive Gegenüberstellung von Respondern und Non-Respondern in sämtlichen Diagnostikstufen ermöglicht es, die Richtung und Größenordnung von Selektionsfehlern einzuschätzen.

Nicht zuletzt ist der Endpunkt von der individuellen Durchführung und Bewertung der OFCs abhängig und gibt Raum für Informationsfehler. Für eine besse-

re Vergleichbarkeit berichten viele Publikationen daher Einzelfälle mit Details zu Auslösern, Symptomen und Krankheitsschwere. Jedoch wird i. d. R. nicht berücksichtigt bzw. berichtet, dass betroffene Personen häufig auf mehr als ein Nahrungsmittel reagieren. Mit Blick auf die genannten methodischen Fehlerquellen ist eine vergleichende Interpretation unterschiedlicher Prävalenzschätzer fraglich valide. Die beiden wichtigsten (nicht auf Europa beschränkten) Metaanalysen haben durch stratifizierte Auswertung nach Nahrungsmittel und Falldefinition versucht diese Heterogenität zu reduzieren [39, 40]. Diese Übersichtsarbeiten beschreiben ebenfalls die herausragende Bedeutung der Falldefinition für den Bericht und die Interpretation von Häufigkeitsschätzern.

Natürlicher Verlauf

Seltener wurde der lebenszeitliche Verlauf der Disposition zur Reaktion systematisch untersucht. Für die Erfassung des Krankheitsbeginns (Inzidenz) eignen sich bevölkerungsbezogene (Geburts-) Kohortenstudien, während Remissionsmuster und Toleranzentwicklung einfacher in Patientenkohorten beobachtet werden können. Die folgende Auswahl ist ebenfalls auf Projekte beschränkt, welche doppelblinde OFCs implementiert haben.

DARC-Geburtskohorte

Aus den Geburtsjahrgängen 1998/99 wurden in Odense (Dänemark) 562 Neugeborene rekrutiert und über 6 Jahre regelmäßig befragt und untersucht. Auch wenn die Abstände zwischen den Untersuchungen keine genaue zeitliche Eingrenzung der Inzidenz erlaubten, begannen nahezu alle der 20 NMU während des 2. Lebensjahres, fast ausschließlich gegen Kuhmilch und Hühnerei, bestätigt durch offene OFCs. Zwischen dem 3. und 6. Geburtstag traten keine weiteren Neuerkrankungen auf [41].

FAIR-Geburtskohorte

Auf der Isle of Wight (England) wurde mit 969 Kindern der Geburtsjahrgän-

ge 2001/02 die erste europäische NMU-spezifische Geburtskohorte initiiert. Leider mischt die berichtete Inzidenz von 5,0 % bis zum 3. Geburtstag (48 Fälle) Informationen zur doppelblind bestätigten Disposition mit elterlichem Bericht zwischenzeitlicher Reaktionen [29, 42]. Für die krankheitsbezogene Lebensqualität zum 10. Geburtstag war es jedoch unerheblich, ob die Allergie/Reaktion bestätigt oder nur selbst wahrgenommen war [43].

EuroPrevall-Geburtskohorte

Die fragliche regionale Unterschiedlichkeit und spärliche Daten zum Langzeitverlauf motivierten die Etablierung der EuroPrevall-Geburtskohorte aus den Jahrgängen 2005–2010 in 9 europäischen Ländern [44, 45]. Insgesamt 12.049 Neugeborene wurden über 30 Monate regelmäßig zu NMU befragt und untersucht [46, 47]. In dieser Kohortenstudie wurden auch zwischen den regulären Nachuntersuchungen auftretende Symptome zeitnah untersucht, was eine hochauflösende Erfassung des Krankheitsbeginns ermöglicht, jedoch stark von den Verzehrgewohnheiten abhängt.

Für Kuhmilchunverträglichkeit wurde eine 2-Jahres-Inzidenz von 0,5 % geschätzt. Bei 24 % erkrankter Kinder konnte kein kuhmilchspezifisches IgE nachgewiesen werden, 69 % tolerierten bereits nach einem Jahr wieder den Verzehr von Kuhmilch. Die geringe Zahl erkrankter Kinder erlaubte trotz der Studiengröße keine genauen Ländervergleiche [48]. Für das deutsche Studienzentrum wurde eine 2-Jahres-Inzidenz von 1,9 % für Hühnereiunverträglichkeit beschrieben, 5 von 7 nach einem Jahr erneut provozierte Kinder tolerierten bereits wieder den Verzehr von Hühnerei [49].

Im Rahmen des iFAAM-Projekts findet aktuell eine Nachbeobachtung dieser Kinder im frühen Schulalter statt. Dabei wird mit verfeinerter Methodik (<http://www.diagnosing-food-allergy.org>) die Prävalenz von NMU bestimmt und zusammen mit den vorher bekannten Diagnosen werden im Längsschnitt

Analysen zur Toleranzentwicklung und Neuentstehung ermöglicht.

Anaphylaxie und Mortalität

Die Häufigkeit selbst berichteter Reaktionen kann retrospektiv im Rahmen der zuvor beschriebenen Prävalenz- und Längsschnittstudien erfasst werden, ist aber ohne Differenzierung der Krankheitsschwere wenig informativ [50, 51]. Für die Einschätzung der Bedeutung von NMU ist eine Fokussierung auf die seltenen, schweren Reaktionen (Anaphylaxie) und letale Fälle sinnvoll. Während schwere Reaktionen häufig genug sind, um sie z. B. über krankheitsspezifische Register zu erfassen, wurden tödlich verlaufende Reaktionen bisher lediglich in Fallserien publiziert. Aus beiden Ansätzen lassen sich bevölkerungsbezogene Häufigkeiten jedoch nur wage ableiten.

Europäisches Anaphylaxie-Register

Neben einigen methodisch eingeschränkt verwertbaren Querschnittstudien (Überblick in [52]) und anekdotischen Berichten (z. B. [53]) wurde 2011 mit dem Europäischen Anaphylaxie-Register ein mehrsprachiges Onlinesystem zur Dokumentation schwerer allergischer Reaktionen eingerichtet, welches zuvor in deutschsprachigen Ländern pilotiert wurde [54]. Der erste veröffentlichte Bericht umfasste dabei bereits 3333 Fälle, in 793 wurden Nahrungsmittel als gesicherte Ursache benannt [55]. Eine auf Kinder und Jugendliche fokussierte Auswertung der Registerdaten bestätigte Nahrungsmittel als die häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen, insbesondere im frühen Kindesalter [56]. Der kontinuierliche Fortbestand dieses Registers liefert nun eine solide Datenbasis für die Beschreibung zeitlicher Trends, z. B. der Notfallbehandlung, sowie für gezielte Auswahl spezifischer Fälle für Risikofaktoranalysen oder als Ausgangspunkt für prospektive Beobachtung von Wiederholungsreaktionen.

Versorgungsdaten

Anaphylaktische Reaktionen können in Routinedaten auch indirekt sichtbar gemacht werden. Es wurden vielfach Aufnahme- und Diagnosedaten einzelner Krankenhäuser analysiert. Entweder kann daraus mit Bezug zur Einwohnerzahl des Einzugsgebiets die Inzidenz (z. B. 2 Fälle/13 Jahre/48.500 Einwohner [57]) oder die relative Häufigkeit dieser Diagnose mit Blick auf die Zahl aller Aufnahmen geschätzt werden (z. B. 3 Fälle/55.000 Aufnahmen [58], 54 Fälle/38.685 Aufnahmen [59]).

Aktuell wurden krankenhausübergreifende Routinedaten aus England und Wales von 1992 bis 2012 analysiert. Bei 14.675 Aufnahmediagnosen (Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit, ICD 10 T78.0) zeigte sich eine deutliche Zunahme im zeitlichen Verlauf. Auch wurden 2012 etwa 3-mal so viele Adrenalin-Autoinjektoren verschrieben wie 14 Jahre zuvor. Es gab jedoch keine zeitliche Veränderung der Häufigkeit unter den 124 registrierten Todesfällen [60]. Die geringe Detailtiefe limitiert jedoch die Interpretation von Routinedaten.

Tödliche Reaktionen

Für differenziertere Informationen zu tödlich verlaufenden Reaktionen gibt es beschreibende Fallserien, ein großer Teil davon allerdings aus den USA und Australien (z. B. [61, 62]). Das wichtigste europäische Projekt ist die seit 1992 freiwillig durchgeführte Registrierung tödlicher Anaphylaxien in England. Dabei wurden über 15 Jahre 85 Todesfälle auf den Verzehr von Nahrungsmitteln zurückgeführt, häufig Erdnuss und Baumnüsse [63, 64]. Auch die Sterblichkeit bei vorher bekannter NMU wurde mehrfach untersucht, jedoch aufgrund methodischer Einschränkungen mit begrenzter Aussagekraft [65].

Gruppenvergleiche: Einflussfaktoren, Zeit und Raum

Die für die Beschreibung von Häufigkeit und Verlauf diskutierten Schwierigkeiten, eine valide und genaue Falldefinition zu verwenden, erschweren um-

so mehr den Vergleich zwischen Gruppen – auch innerhalb eines Forschungsprojekts. Selbst bei formal vergleichbarer Studienmethodik sind zeitliche (z. B. [66]) und räumliche Vergleiche (z. B. [48, 67]) wenig belastbar. Auch der Einfluss von Genetik, Ernährung oder z. B. des Stillens [68] auf die Entstehung von NMU [69] ist weitgehend unbekannt. Das seltene Auftreten von schweren, klinisch relevanten NMU erfordert hier große, methodisch ausgefeilte Projekte (z. B. „nested case-control designs“), um Ansätze für Interventionsforschung oder Präventionsempfehlungen ableiten zu können.

Fazit

Die Häufigkeit der Disposition auf den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel zu reagieren lässt sich nur unter Angabe der verwendeten Falldefinition sinnvoll berichten und interpretieren. Die in dieser Arbeit dargestellten Studien berichten Prävalenzschätzer für selbstberichtete Reaktionen von 5,7–61,6 % und für ärztlich diagnostizierte Unverträglichkeiten von 0,2–4,2 %. Die einzigen für Deutschland vorliegenden Daten ergeben eine Prävalenz IgE-vermittelter Reaktionen von 2,5 % für die Gesamtbevölkerung. Der Verzehr von Nahrungsmitteln kann ernstzunehmende medizinische Folgen haben, da schwere oder gar tödlich verlaufende Reaktionen stattfinden können. Dafür gibt es jedoch keine soliden Häufigkeitsschätzer.

Eine besondere Herausforderung für die Interpretation epidemiologischer Daten ist die häufig unvollständige Differenzierung zwischen immunologisch und nichtimmunologisch bedingten Unverträglichkeiten. Da die meisten Studien jedoch eine spezifische Sensibilisierung über Haut- oder Bluttests für die Auswahl detailliert zu testender Personen verwendet, beziehen sich die berichteten Häufigkeiten fast ausschließlich auf allergische Reaktionen.

Für fundierte zeitliche, regionale oder sonstige Gruppenvergleiche sollten zukünftige Prävalenzstudien (1) für differenzielle Non-Response so gut wie möglich adjustieren und (2) weniger anfällige Diagnosekriterien implemen-

tieren. Um den natürlichen Krankheitsverlauf von NMU besser abbilden zu können, sollten Nachbeobachtungen in kürzeren Zeitintervallen durchgeführt werden. Für die Erfassung der Häufigkeit schwerer und tödlich verlaufender Reaktionen sollten für eine Region vollständige Routine- und Registerdaten gemeinsam ausgewertet werden. Für alle epidemiologischen Forschungsansätze bleiben die Seltenheit und Heterogenität von NMU jedoch eine besondere Herausforderung.

Korrespondenzadresse

Dr. med. L. B. Grabenhenrich, MPH

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin
Luisenstraße 57, 10117 Berlin, Deutschland
linus.grabenhenrich@charite.de

Danksagung. Besonderer Dank gilt meinem Kollegen Andreas Reich für die vielen Gespräche über Methodik in der Allergieforschung und allen Kolleginnen und Kollegen für die lehrreiche Arbeit an realen Forschungsprojekten, insbesondere in MAS-90, EuroPrevall/IFAAM und dem Europäischen Anaphylaxie-Register.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Grabenhenrich steht aktuell in einem Beschäftigungsverhältnis, welches durch das von der Europäischen Union geförderte IFAAM-Projekt zur Untersuchung von Nahrungsmittelallergien (EU grant agreement number 312147) finanziert wird.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Mulla ZD, Lin RY, Simon MR (2011) Perspectives on anaphylaxis epidemiology in the United States with new data and analyses. *Curr Allergy Asthma Rep* 11:37–44
- Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S (2015) Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 135:1114–1124
- Sampson HA (2004) Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113:805–819 (quiz 820)
- Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S (2005) The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:267–273
- Keet CA, Wood RA, Matsui EC (2012) Limitations of reliance on specific IgE for epidemiologic surveillance of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 130:1207–1209
- Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A (2013) Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:317–322
- Du Toit G (2007) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 18:455–463
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA (1998) Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 101:E8
- Hill DJ, Hosking CS (2004) Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 15:421–427
- Hompes S, Dolle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M (2013) Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy* 3:38
- Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P (2001) The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 56:393–402
- Kotz D, Simpson CR, Sheikh A (2011) Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol* 127:623–630
- Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-De Blok BM et al (2015) Predictors of health-related quality of life of European food-allergic patients. *Allergy* 70:616–624
- Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, Van Ree R, Lidholm J (2010) Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 65:1182–1188
- Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M et al (2015) Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 70:90–98
- Sampson HA, Gerth Van Wijk R, Bindslev-Jensen C et al (2012) 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* 130:1260–1274
- Niggemann B, Beyer K (2007) Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45:399–404
- Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS (2009) Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 123:S365–S383
- Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA et al (2010) Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 303:1848–1856
- Sicherer SH (2011) Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127:594–602
- Sicherer SH, Sampson HA (2014) Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 133:291–307 (quiz 308)
- Bock SA (1987) Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 79:683–688
- Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R (1994) A population study of food intolerance. *Lancet* 343:1127–1130
- Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T (1994) Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 93:446–456
- Zuberbier T, Edenharter G, Worm M et al (2004) Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 59:338–345
- Roehr CC, Edenharter G, Reimann S et al (2004) Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 34:1534–1541
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C (2005) The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 16:567–573
- Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C (2009) The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 20:686–692
- Venter C, Pereira B, Grundy J et al (2006) Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 117:1118–1124
- Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T (2006) Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 17:356–363
- Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T (2005) Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 116:884–892
- Gelincik A, Buyukozturk S, Gul H et al (2008) Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy* 38:1333–1341
- Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y (2009) Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 39:1027–1035
- Kaya A, Erkocoglu M, Civelek E, Cakir B, Kocabas CN (2013) Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 24:456–462
- Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yuksel H, Boz AB, Sekerel BE (2013) Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 41:387–396
- Venter C, Maslin K, Patil V et al (2015) Validation and acceptability of double-blind, Placebo-controlled food challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol*, DOI: 10.1111/pai.12454
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE et al (2010) The HealthNuts population-based study of paediatric food allergy: validity, safety and acceptability. *Clin Exp Allergy* 40:1516–1522
- Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW et al (2015) Adjusting for nonresponse bias corrects overestimates of food allergy prevalence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3:291–293
- Rona RJ, Keil T, Summers C et al (2007) The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 120:638–646
- Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ et al (2008) The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 121:1210–1218
- Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C (2009) Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 64:1023–1029
- Venter C, Pereira B, Voigt K et al (2008) Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 63:354–359
- Venter C, Sommer I, Moonesinghe H et al (2015) Health-related quality of life in children with perceived and diagnosed food hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol* 26:126–132

44. Mills EN, Mackie AR, Burney P et al (2007) The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* 62:717–722
45. Vieths S, Reese G, Ballmer-Weber BK et al (2008) The serum bank of EuroPrevall – the prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Food Chem Toxicol* 46(Suppl 10):S12–S14
46. Keil T, McBride D, Grimshaw K et al (2009) The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 65(4):482. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02171.x
47. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L et al (2012) The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 23:230–239
48. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE et al (2015) Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 70(8):963
49. Eckers N, Grabenhenrich L, McBride D et al (2015) Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie. *Allergologie* 38(10):507
50. Tejedor AMA, Moro MM, Mugica GMV (2015) Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 45:1027–1039
51. Simons FE, Sampson HA (2008) Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 122:1166–1168
52. Panesar SS, Javad S, De Silva D et al (2013) The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 68:1353–1361
53. Roberts G (2007) Anaphylaxis to foods. *Pediatr Allergy Immunol* 18:543–548
54. Grabenhenrich L, Hompes S, Gough H et al (2012) Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS ONE* 7:e35778
55. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K et al (2014) First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 69:1397–1404
56. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A et al (2016) Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*
57. Sorensen HT, Nielsen B, Ostergaard Nielsen J (1989) Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 44:288–290
58. Stewart AG, Ewan PW (1996) The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *QJM* 89:859–864
59. Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V (2001) Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 756:11–17
60. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V et al (2015) Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 135:956–963
61. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA (2007) Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 119:1016–1018
62. Liew WK, Williamson E, Tang ML (2009) Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 123:434–442
63. Pumphrey RS, Gowland MH (2007) Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 119:1018–1019
64. Pumphrey RS (2000) Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 30:1144–1150
65. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M et al (2013) Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 43:1333–1341
66. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR (2007) Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 62:91–96
67. Sheikh A, Alves B (2001) Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 31:1571–1576
68. Lopez-Exposito I, Song Y, Jarvinen KM, Srivastava K, Li XM (2009) Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. *J Allergy Clin Immunol* 124:1039–1046
69. Lack G (2008) Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121:1331–1336