

# Allergener i mat

En litteraturstudie med hovedvekt på alvorlighetsgrad og terskelverdier for allergiske reaksjoner



Senter for mattrygghet, Norges veterinærhøgskole

Hilde Mellegård



© Hilde Mellegård, Senter for mattrygghet  
Norges veterinærhøgskole 2013

Omslagsbilde er gjengitt med tillatelse fra  
Stephanie Laprade, grafisk designer, Ontario,  
Canada

ISBN: 978-82-7725-255-1

# Innholdsfortegnelse

Forkortelser .....	5
1. Innledning .....	6
2. Definisjoner.....	8
3. IgE-mediert matallergi .....	9
3.1. Mekanisme .....	9
3.2. Symptomer.....	10
3.3. Forekomst av matallergier .....	12
3.4. Diagnostisering .....	13
3.5. Håndtering av matallergi.....	15
4. Påvisning av allergener i mat .....	16
5. Lovgivning og aktuelle allergener .....	17
6. Allergener og matproduksjon.....	18
6.1. Krysskontaminering .....	18
6.2. Matens sammensetning .....	19
6.3. Bearbeiding av mat .....	19
6.4. Matproduksjon og lateksallergi.....	20
7. Terskelverdier for matallergener.....	21
7.1. Generelt.....	21
7.2. Hvordan kan man fastsette terskelverdier? .....	22
7.3. Udfordringer med å fastsette terskelverdier .....	23
7.4. Terskelverdier fra litteraturen .....	24
8. Ulike allergener.....	27

8.1. Innledning .....	27
8.2. Peanøtt.....	28
8.3. Nøtter («tree nuts»).....	30
8.4. Melk.....	31
8.5. Egg.....	33
8.6. Fisk.....	34
8.7. Skalldyr.....	35
8.8. Hvete og andre kornsorter.....	35
8.9. Soya .....	37
8.10. Andre allergener.....	39
8.10.1. Selleri .....	39
8.10.2. Ulike typer frø.....	40
8.10.3. Lupin.....	41
8.10.4. Bløtdyr (mollusker).....	42
8.10.5. Bukkehornskløver .....	42
8.10.6. Frukt og grønnsaker .....	42
9. Matallergiregisteret – data fra Norge.....	42
10. Aktuelle linker og databaser .....	43
Referanser .....	45

## **Forkortelser**

DNA	deoxyribonucleic acid
DBPCFC	doubleblind placebo-controlled food challenge (norsk: dobbeltblind placebokontrollert provokasjonstest)
ED	eliciting dose
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	U.S. Food and Drug Administration
IgE	immunoglobulin E
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LOAEL	lowest observed adverse effect level
NOAEL	no observed adverse effect level
PCR	polymerase chain reaction
WHO	World Health Organization

## 1. Innledning

Det er i dag økende oppmerksomhet rundt temaet allergener i mat. Ulike stoffer av proteinnatur som er til stede i matvarer, enten som ingredienser eller som resultat av utilsiktet kontaminering av produktet, kan utløse allergiske reaksjoner av varierende alvorlighetsgrad. Noen matallergikere opplever kun lette og forbigående reaksjoner som utslett, kløe og hudrødme, mens andre får alvorlige pusteproblemer og kretsløpssvikt, som kan ha dødelig utgang. Reaksjonene kan endre seg med dose av det aktuelle allergenet, eksponeringsmåte og andre faktorer, noe som gjør utfallet uforutsigbart. Det sees ofte utvikling av klinisk toleranse med alderen overfor visse allergene matvarer som egg og melk, mens dette sjeldent registreres overfor andre. Det er da også generelt flere barn enn voksne som har matallergier. Per i dag eksisterer det ingen sikre medisinske terapeutiske eller forebyggende metoder for å unngå allergiske reaksjoner, og det er heller ikke rapportert om noen form for bearbeiding av matvarer som konsekvent vil endre allergeners natur slik at de ikke er i stand til å utløse symptomer. Det anbefales derfor fortsatt å unngå aktuelle allergener og matvarer der disse kan være tilstede.

En større bevissthet rundt allergener i mat gjenspeiles også i den norske lovgivningen. Det er i dag et lovpålagt krav om merking av 14 allergene ingredienser og produkter fremstilt av disse på innpakningen av matvarer der disse inngår. Dersom det er en viss risiko for at produktene kan inneholde spor av allergener som ikke er en del av produktet, for eksempel der det produseres helt andre varer i samme lokaler eller på samme produksjonslinjer, kan det også være aktuelt med merking, såkalt spormerking. Dette er imidlertid en vurderingssak for matvareindustrien, som da må ta stilling til hvor grensen for merking skal gå. I den forbindelse ville det vært en fordel å ha kunnskap om hvor mye av de ulike matallergenene som egentlig skal til for å utløse alvorlige eller mindre alvorlige reaksjoner hos allergikere. Med andre ord, hva er de såkalte terskelverdiene? Og hvor alvorlige kan de allergiske reaksjonene bli? Skal man bare bruke «kan inneholde spor av»-merking der allergener som oftere gir alvorlige reaksjoner enn andre allergener er involvert? Dersom en person inntar en matvare som han eller hun er allergisk mot, kan dette få store konsekvenser for allergikeren selv, men også for produsenten av matvaren dersom denne inneholder allergener som ikke er merket. På den andre siden vil overdreven spormerking kunne føre til at forbrukere unødvendig unngår flere produkter og dermed får et

begrenset utvalg av «trygge» produkter. Sett i lys av en økende forekomst av matallergier kan dette også føre til lavere omsetning av aktuelle varer for produsentene.

Temaet allergener i mat kompliseres ytterligere av endringer i kosthold og diagnostiske metoder for påvisning av disse substansene. Forekomst av matallergier er gjerne størst der den aktuelle matvaren er vanlig i kostholdet. Endring i matvaner med innføring av nye ingredienser som ikke tradisjonelt har vært konsumert i visse befolkningsgrupper, samt trenden med bruk av mer sammensatte produkter, gjør at nye utfordringer kan oppstå. Listen over rapporterte stoffer som kan gi allergier blir derfor stadig lengre i den vestlige delen av verden. Det gjøres også fremskritt på metoder for deteksjon av allergener i mat, noe som gjør at man kan påvise lavere nivåer og dermed også får hyppigere påvisninger enn tidligere. Dette kan igjen skape utfordringer for håndtering av allergener innen matproduksjon.

De ulike forholdene som er nevnt her i innledningen til rapporten viser at det innenfor feltet allergener i mat eksisterer flere utfordringer for matindustrien. Disse utfordringene må inkluderes i arbeidet med å utføre gode risikovurderinger og -håndteringer for produksjon og merking av ulike produkter. Dette litteraturstudiet er et forsøk på å trekke ut og sette i system relevant informasjon fra den store mengden av vitenskapelig litteratur som finnes innenfor dette feltet. Fokus her er på rapporterte terskelverdier for de ulike allergenene, i tillegg til symptomer og hvor alvorlige disse kan bli. Dette er ikke en fullstendig gjengivelse av aktuell litteratur. Allergener i mat er et felt i stadig utvikling, og ny viten vil etter hvert komme til og eksisterende kunnskap vil måtte revurderes.

**Avslutningsvis må det rettes en stor takk til Helle Stordrange Grøttum, fagsjef matallergi i Norges Astma og Allergiforbund, og medarbeidere ved Senter for mattrygghet for gjennomlesning og konstruktive tilbakemeldinger som har forbedret innholdet i denne rapporten.**

## 2. Definisjoner

**Allergi** er definert som en hypersensitivitetsreaksjon som involverer immunologiske mekanismer. Allergi kan være IgE (Immunoglobulin E)-mediert og/eller cellemediert [1]. Dette betyr at produksjon av antistoffer og/eller celler fra immunapparatet medvirker. IgE-medierte reaksjoner opptrer ofte raskt etter inntak av aktuelle matallergener, mens reaksjoner som har annen immunologisk bakgrunn ofte blir synlige timer til dager etter eksponering [2]. I dette litteraturstudiet er det fokus på IgE-medierte reaksjoner, da det er disse som er forbundet med akutte, livstruende symptomer [3]. Det er også IgE-medierte mekanismer som ligger bak de fleste matallergiske reaksjoner [4], og denne formen for allergi er godt beskrevet i litteraturen [5]. Andre typer matallergier er relativt lite dokumentert [3], med unntak av cøliaki.

Et **allergen** er definert som et antigen som kan trigge en allergisk reaksjon [1]. I mat er disse antigenene proteiner [6]. I litteraturen omtales ofte selve matvarene som allergener. Disse er imidlertid kun kilder til allergener og inneholder også ofte ikke bare ett, men flere allergene proteiner. Et eksempel på dette er peanøtt, der man foreløpig har karakterisert 10 ulike allergene proteiner som er spesifikke for denne belgfrukten [7].

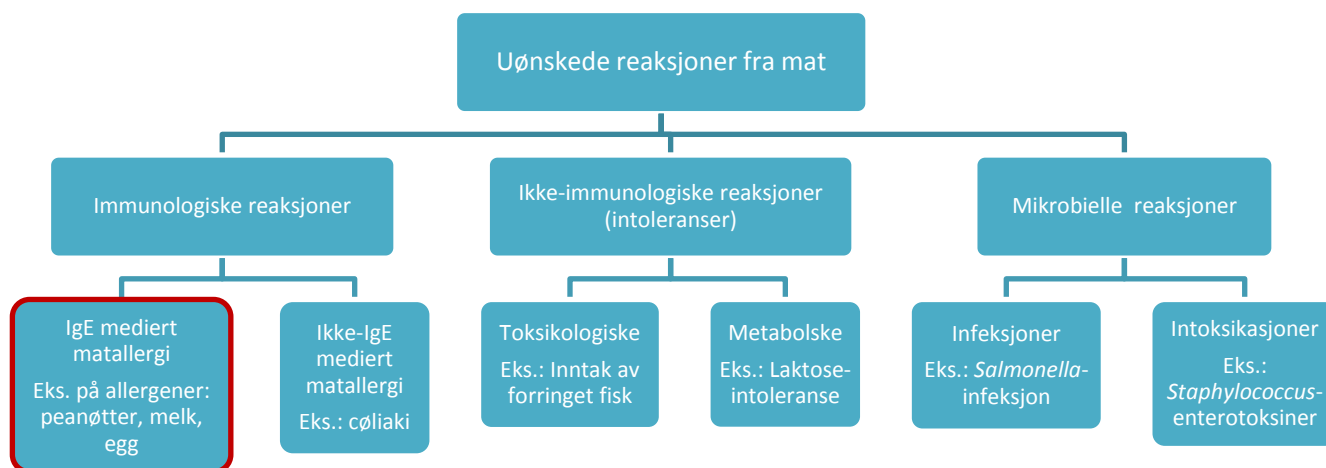
**Allergenitet** er et allergens evne til å utløse en allergisk reaksjon.

En **anafylaktisk reaksjon (anafylaksi)** er en alvorlig og livstruende hypersensitivitetsreaksjon [1]. Slike reaksjoner krever umiddelbar medisinsk behandling [8]. **Allergisk anafylaksi** brukes om reaksjoner der en immunologisk mekanisme er involvert, og der dette omfatter IgE-antistoffer, kan begrepet **IgE-mediert allergisk anafylaksi** benyttes [1].

**Matintoleranse** omfatter andre hypersensitivitetsreaksjoner enn de allergiske. Dette er med andre ord reaksjoner der immunologiske mekanismer ikke er involvert. Et eksempel på en matintoleranse er laktoseintoleranse (intoleranse overfor melkesukker). Ifølge nyere nomenklatur er det foreslått å gå bort fra begrepet «food intolerance» (matintoleranse) og heller bruker «nonallergic food hypersensitivity» [1] (norsk: ikke-allergisk matoverfølsomhet), men «food intolerance» eller matintoleranse er et relativt godt innarbeidet begrep innen dette feltet.



**Systematisk inndeling av uønskede reaksjoner fra mat** kan gjøres på noe ulike måter. I Figur 1 er det satt opp 3 hovedkategorier (mikrobielle reaksjoner, intoleranser og immunologiske reaksjoner) med tilhørende underkategorier og eksempler. Mikrobielle reaksjoner omfatter infeksjoner og intoksikasjoner, mens intoleranser (ikke-immunologiske reaksjoner) er igjen delt inn i toksikologiske og metabolske reaksjoner. Immunologiske reaksjoner kan som tidligere nevnt være IgE-medierte og/eller ha andre mekanismer, da oftest cellemediert.



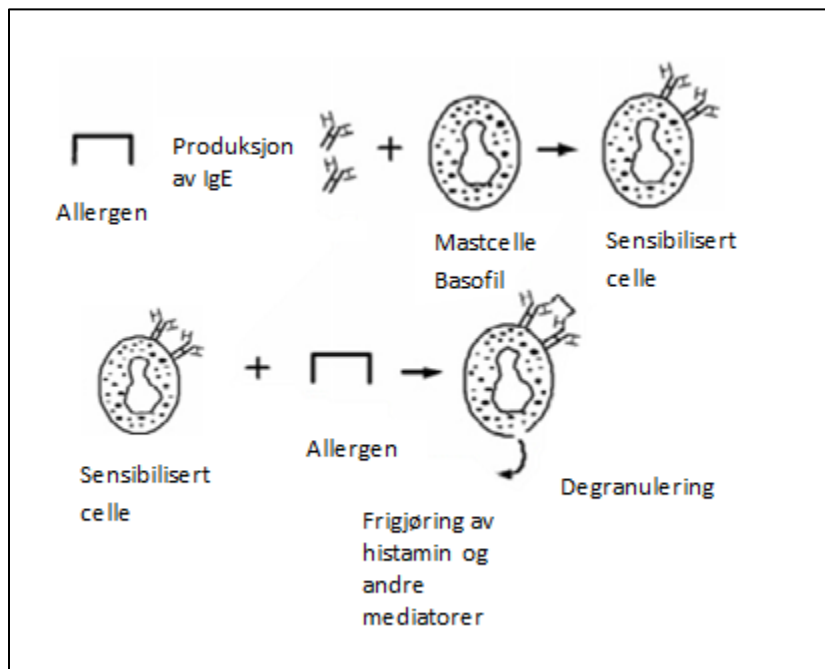
**Fig. 1.** Oversikt over uønskede reaksjoner fra mat med eksempler fra hver undergruppe. Figuren er modifisert etter Johansson *et al.* (2004) og Buchanan *et al.* (2008) [1,9].

### 3. IgE-mediert matallergi

#### 3.1. Mekanisme

Utvikling av en allergisk reaksjon skjer over to trinn (Figur 2). Først oppstår en sensibilisering overfor et allergen ved at spesifikke IgE-antistoffer mot det aktuelle allergenet blir produsert. Disse antistoffene binder seg til overflaten av immunceller (bl.a. mastceller, basofile og makrofager), og immunsystemet er dermed i beredskap til neste eksponering for samme allergen. Når dette skjer, vil de allergene proteinene binde seg til de sensibiliserte immuncellene, som da

aktiveres og slipper ut potente mediatorer som histamin og leukotriener. Disse betennelsesmolekylene forårsaker de ulike symptomene som sees ved allergiske reaksjoner [6,9].



**Figur 2.** Utvikling av en allergisk reaksjon foregår over to faser. Øverst vises sensibilisering av immunceller der allergener stimulerer produksjon av IgE-antistoffer som bindes til disse cellene. Nederst sees hendelsesforløpet ved neste eksponering overfor samme allergen, med direkte binding av allergene proteiner til IgE-antistoffer på overflaten av immuncellene. Histamin og andre betennelsesmolekyler slippes ut fra cellene og forårsaker ulike symptomer. Figuren er en modifisert versjon av figur fra Institute of Food Technologists, USA ([www.ift.org](http://www.ift.org)).

### 3.2. Symptomer

Ved allergiske reaksjoner kan et stort spektrum av symptomer oppstå, og alvorlighetsgraden kan variere fra milde sykdomstegn til livstruende tilstander (anafylaksi). Typisk er symptomer fra luftveier, gastrointestinaltraktus (mage/tarm), hud og kretsløp [9]. I en større studie av symptomer ved ulike typer matallergier hos barn og unge under 19 år, fant man at hudreaksjoner var hyppigst forekommende, etterfulgt av gastrointestinale reaksjoner. Symptomer fra luftveiene oppstod sjeldnere [10]. Eksempler på hudreaksjoner som kan oppstå er kløe, hudrødme, urtikaria (elveblest), atopisk eksem og angioødem (hevelser i hud og slimhinner) [9]. Gastrointestinale symptomer, slik som kvalme, oppkast, diaré og magesmerter, er rapportert å forekomme særlig

hos barn [4]. En annen manifestasjon av gastrointestinale matallergier er «oralt allergisyndrom», som ofte er knyttet opp mot pollenallergi. Dette syndromet gir symptomer som kløe og hevelse fra munn og svelg [11]. Det er angitt å være vanlig forekommende, særlig i Skandinavia, hos pollenallergikere som også reagerer på fersk frukt og rå grønnsaker [8]. Allergiske reaksjoner fra luftveiene kan arte seg som kløe og hevelse i nese, svelg og hals, hoste og pusteproblemer. Rennende øyne og kløe i ørene er andre typer symptomer som kan oppstå. I mer alvorlige tilfeller kan kretsløpssystemet være involvert, med symptomer som svimmelhet, besvimelse, unormal hjerterytme og utvikling av sjokk [9]. Allergisk anafylaksi er en alvorlig allergisk reaksjon som inntreffer raskt og kan føre til dødsfall [12]. Anafylaksi på grunn av matallergi er i undersøkelser angitt å utgjøre fra en tredjedel til halvparten av alle anafylaktiske tilfeller registrert på sykehus [13,14]. Allergiske reaksjoner kan utvikle seg til å bli mer alvorlige etter hvert som barn vokser til [15], og det er særlig yngre mennesker som er utsatt for slike symptomer [16]. Utvikling av astma er også satt i sammenheng med anafylaktiske reaksjoner [15]. En gjennomgang av 32 dødsfall i USA som var forårsaket av anafylaktiske reaksjoner overfor mat, viste at i over 90 % av tilfellene var årsaken sannsynligvis inntak av peanøtt eller andre nøtter. Det var i denne studien lik kjønnsfordeling, og de fleste ofrene var ungdommer eller unge voksne [14]. Det er antatt at en eller flere tidligere alvorlige matallergiske reaksjoner indikerer økt risiko for at slike reaksjoner kan opptrekke igjen [9]. Omvendt er en sykehistorie med milde reaksjoner ingen garanti for at en alvorlig reaksjon ikke kan oppstå i framtiden. En britisk oversiktsartikkel som gikk gjennom dødsfall forårsaket av anafylaktiske reaksjoner, konkluderte med at i 85 % av tilfellene med matallergi hadde pasientene tidligere hatt allergiske reaksjoner, men disse var typisk ikke av alvorlig karakter [17].

Forløpet av en allergisk reaksjon kan sees på som et samspill mellom indre og ytre faktorer («host factors and event factors») [18]. Eksempler på indre faktorer som kan påvirke symptom bildet er alder, tidligere opptreden av alvorlige allergiske reaksjoner, samt tidligere og nåværende helsetilstand. Astma er en sykdomstilstand som kan predisponere for alvorlige matallergiske reaksjoner, som nevnt i forrige avsnitt [14,19]. Det er også angitt at matallergier generelt er mer vanlig forekommende hos barn med alvorlig astma sammenlignet med barn med mild til moderat astma [20]. Av ytre faktorer kan mengde konsumert allergen være av betydning, da det er antatt at det eksisterer en sammenheng mellom dose og alvorlighetsgrad. I

forsøkssammenheng tas imidlertid personer som har fått allergiske reaksjoner ut av forsøk av etiske hensyn, og fullstendige dose-respons-kurver vil derfor ikke kunne fastsettes [18]. Sammensetningen av maten (matriks) som inneholder allergenet er også en ytre faktor som kan være av betydning for symptom bildet [21]. Bruk av medisiner og samtidig inntak av alkohol kan også påvirke utfallet av allergiske reaksjoner og hvilke nivåer av matallergener som kan utløse symptomer. Inntak av alkohol kan i tillegg føre til nedsatt dømmekraft med tanke på inntak av matvarer man ellers ville unngått [22].

Ved en allergisk reaksjon vil det altså være flere faktorer som påvirker symptom bildet, og det er da også angitt at en allergiker kan få milde symptomer én dag og alvorlige symptomer en annen dag med samme mengde av et allergen [9].

### **3.3. Forekomst av matallergier**

I litteraturen finner man ulike estimater på prevalensen av matallergier, avhengig av blant annet geografi, alder på studiepopulasjonen og lokale matvaner [11]. Det er imidlertid gjennomgående at matallergier rapporteres å være økende i den vestlige verden. I amerikansk helsestatistikk for 2008 ble det registrert en 18 % økning av matallergiske barn under 18 år i løpet av det siste tiåret [23]. Det er imidlertid langt flere mennesker som mener de selv eller nærmeste familie er allergiske mot en eller flere matvarer enn det som kan bekreftes ved objektive tester. I en sammenstilling av 51 rapporter på forekomst av matallergi i regi av EU (forskningsprosjektet Europrevall), fant man at prevalensen av selv-rapportert matallergi var på 3-35 %, som var høyere enn allergi bekreftet ved kliniske undersøkelser. I de studiene der prikktester eller IgE-målinger ble lagt til grunn, var prevalensen for matallergi 2-5 %. I undersøkelser der provokasjonstester med mat ble benyttet, var forekomsten 1-10,8 % [24]. De fleste typer matallergier oppstår i løpet av de første leveårene, og hos barn under 3 år regner man med en prevalens på 6-8 % [25]. Forekomsten var i én studie høyest ved 1 års alder [26]. En av forklaringene på dette kan være at immunsystemet i tarmen ikke er fullstendig utviklet hos små barn. Dette immunsystemet er en del av den såkalte tarmbarrieren, i tillegg til andre faktorer (tarmceller, slim, enzymer og pH). Tarmbarrieren hos små barn er derfor ikke like effektiv som hos eldre barn og voksne, og dette kan ha betydning for den høye forekomsten av gastrointestinale infeksjoner og matallergier i løpet av de første leveårene sammenlignet med

senere i livet [2]. Mange barn utvikler klinisk toleranse overfor allergener som egg og melk etter hvert som de vokser til [25].

Forekomst av matallergi i Norge, inkludert hvilke matallergener som oftest trigger en allergisk reaksjon, er lite kjent. Noe informasjon er imidlertid samlet i Nasjonalt folkehelseinstituttets rapport fra Matallergiregisteret gjennom 10 år (se punkt 9). Her rapporteres imidlertid kun alvorlige allergiske reaksjoner fra mat, ikke de mindre alvorlige som ikke medfører at man søker legehjelp innen kort tid. Det er i tillegg opp til behandlende lege å sende inn informasjon til registeret [27].

### **3.4. Diagnostisering**

For å kunne stille diagnosen matallergi er sykehistorien viktig, da den vil kunne gi informasjon om hvilke matvarer som utløser allergiske reaksjoner. For IgE-medierte allergier kan hudprøvetester og måling av IgE i serum (ved blodprøve) også være nyttig. Hudprøvetester er angitt å ha en positiv prediktiv verdi på mindre enn 50 %, mens den negative prediktive verdien er mer enn 95 %. Dette betyr at det er en høy andel av falske positive testutslag, mens en negativ pricktest vil i de fleste tilfeller utelukke IgE-medierte allergier. Måling av serum IgE er en svært sensitiv metode, men her er det også en høy andel av falske positive. Begge disse testene kan derfor være vanskelige å tolke når man får et positivt svar. I tillegg er det også risiko for systemiske reaksjoner ved hudprøvetester [4].

Ved både pricktesting og serummåling er det ekstrakter av de allergene matvarene som benyttes, ikke de enkelte proteinkomponentene. Som nevnt under punkt 2 inneholder de allergene matvarene ofte flere allergene proteiner. I løpet av de siste årene er det derfor utviklet en ny form for diagnostikk, kalt molekylær diagnostikk, der det testes for de enkelte komponentene i blod. Behandlende lege kan da ha mulighet til å finne ut om sensibiliseringen er primær (sensibilisering overfor den aktuelle matvaren) eller et resultat av kryssreaktivitet overfor allergene proteiner fra andre kilder. Denne informasjonen kan brukes til å vurdere risikoen for å utvikle kliniske allergiske reaksjoner. Behandlingsopplegget kan også tilpasses den enkelte pasient i større grad. Måling av allergene komponenter i blod har også potensiale for å kunne si noe om sannsynligheten for utvikling av toleranse. Et eksempel på dette er økt sannsynlighet for

persisterende eggeallergi dersom pasienten er sensibilisert overfor eggeproteinet ovomucoid [28,29].

Provokasjonstest med mat, nærmere bestemt «double-blind placebo-controlled food challenge» (DBPCFC), regnes som «the gold standard» for å fastslå en allergi-diagnose hos en pasient [25]. Dette er også foreløpig eneste metode som kan benyttes for å bestemme individuell sensitivitet, med andre ord hvilke doser man reagerer på, overfor et matallergen [9]. På norsk kan DBPCFC oversettes med «dobbelblind placebokontrollert provokasjonstest», ifølge Norges Astma- og Allergiforbund. Begrepet «dobbelblind» betyr at hverken forsker eller pasient vet om det inntas mat som inneholder det mistenkte allergenet eller mat som ikke inneholder allergenet (placebo). Etter inntak observerer man eventuelle reaksjoner og registrerer da subjektive og/eller objektive symptomer [30]. Subjektive symptomer er egenopplevde symptomer som nummenhet, kløe og uvelhet, mens objektive symptomer, som hevelser, hudrødme og mer alvorlige reaksjoner, også kan observeres av andre. Objektive symptomer etterfølger ofte de subjektive symptomene [9]. Det er vanligvis objektive symptomer som registreres i DBPCFC-studier, da disse regnes som mer sikre indikatorer på reaktivitet enn subjektive reaksjoner [30]. I flere studier er også forsøkspersonene yngre barn, og i slike tilfeller kan det være utfordrende å registrere subjektive symptomer. Det er imidlertid flere momenter som tilsier at DBPCFC ikke er en optimal form for diagnostikk. Mangel på standardisert tolkning av symptomer er angitt som en av begrensningene [5]. I tillegg er det flere andre forhold som kan påvirke resultatet, bl.a. hvilken type test-materiale som brukes (f.eks. hele peanøtter, peanøtt-olje, malte peanøtter eller mel av peanøtter), om det gis i kapselform eller som matvaren selv og om forsøket gjennomføres som et blindt eller åpent forsøk [9]. Dette gjør at det ikke nødvendigvis er enkelt eller mulig å sammenligne terskelverdier på tvers av studier (punkt 7.3).

En annen tilnærming til diagnostisering av matallergi er lokal testing, som kan innebære bruk av endoskop for å tilføre tykktarmslimhinnen allergene ekstrakter (kolonoskopisk allergen provokasjon). Dette er særlig aktuelt i tilfeller med gastrointestinale symptomer [31].

### 3.5. Håndtering av matallergi

Den viktigste måten å håndtere sin egen matallergi på, er å unngå matvaren(e) som man vet kan gi reaksjoner. Dette er spesielt viktig i tilfeller der det er kjent at svært små mengder av et allergen kan gi alvorlige reaksjoner. Matallergikere har derfor behov for opplæring i å styre unna aktuelle matvarer, inklusive hvordan man får informasjon fra varedeklarasjoner. Et annet viktig tiltak er opplæring i å sette injeksjoner med adrenalin selv, i tilfelle alvorlige symptomer skulle oppstå [5]. Man må også være forsiktig med mat på restauranter og tilstelninger, samt unngå krysskontaminering ved tillaging av mat hjemme. Separate skjærefjølere og kjøkkenredskaper til ulike matvarer kan være et viktig tiltak på eget kjøkken [11].

I noen tilfeller av matallergi kan det være aktuelt med bruk av medikamenter. Ved anafylaktiske reaksjoner er som nevnt rask tilførsel av adrenalin den viktigste form for behandling. Antihistaminer er legemidler som kan ha effekt ved IgE-medierte hudsymptomer [11].

Subkutan immunterapi (tidligere kalt desensibilisering) er en metode der det injiseres økende doser av et allergen under huden for å utvikle klinisk toleranse overfor allergenet. Denne metoden er angitt å kunne ha effekt over lengre tid og potensielt hindre videre utvikling av allergi [32]. Ved denne formen for terapi er det imidlertid risiko for anafylaktiske reaksjoner [11]. Oral immunterapi er et felt som det nå forskes på. Ved denne type behandling konsumeres det gradvis økende doser av det aktuelle matallergenet til man oppnår en vedlikeholdsdose [11]. Oral immunterapi oppgis å være en lovende form for behandling, men kontrollgrupper mangler i flere studier og det er vanskelig å sammenligne resultater på grunn av ulike protokoller. I flere av studiene er det også en relativt høy andel av pasientene som får allergiske reaksjoner som følge av behandlingen [33-36]. Det forskes også på nye terapeutiske metoder, som utvikling av ulike typer vaksiner[11].

Prosessering av mat kan også utføres for å endre matens allergifremkallende evne. Det beste eksemplet på dette er morsmelkerstatninger som inneholder enzymatisk hydrolyserte (nedbrutte) proteiner fra kumelk. Slike produkter vil ha et redusert nivå av allergene proteiner [37]. For mer informasjon om hvordan bearbeiding av mat kan påvirke allergisiteten, se under punkt 6.3.

#### 4. Påvisning av allergener i mat

Det finnes ulike metoder for påvisning av allergener i mat, både metoder som påviser potensielle allergener direkte og metoder som påviser markører som indikerer tilstedeværelse av allergener (indirekte påvisning) [38]. Ideelt sett ønsker man å kunne påvise allergenet i seg selv, men dette er ikke alltid mulig. Årsaker til dette kan være at allergenet ikke er kjemisk godt nok karakterisert eller deteksjonsgrensen for målemetoden er for høy. Et annet forhold som kompliserer påvisning er det faktum at én allergen matvare kan inneholde flere allergene proteiner. Mat kan også være komplekse matriks som kan «skjerme» et allergen og dermed hindre deteksjon. Allergenisiteten kan likevel være uendret. Det er heller ikke nødvendigvis jevn fordeling av et allergen i en matvare, slik at det av den grunn kan være vanskelig å påvise dette i en prøve [9].

Et eksempel på en metode som baserer seg på indirekte deteksjon av allergener, er ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), som ofte brukes i kommersielle analyser og kan utføres kvantitativt [38]. Kryssreaktivitet er imidlertid et kjent fenomen ved bruk av ELISA, eksempelvis er det utviklet et assay for cashewnøtter som også kan reagere med tre andre nøttearter [39]. Det eksisterer imidlertid også immunologiske assay for nøtter der lite eller ingen kryssreaktivitet er beskrevet [40,41]. DNA-baserte metoder, som PCR (polymerase chain reaction), kan også benyttes for deteksjon, og disse kan også gjøres kvantitativt. Her detekteres imidlertid tilstedeværelse av gener som koder for allergene proteiner, men ikke selve produktene (proteinene). Et eventuelt positivt resultat kan derfor ikke knyttes direkte til forekomst av allergener i prøven [38]. LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry) er en annen metode for påvisning av allergener i mat, og denne er under utvikling som en kommersiell metode [42]. LC-MS innledes med en separasjonsprosess etterfulgt av måling av massene av molekylene i en prøve for å bestemme deres kjemiske strukturer. Dette regnes som en sensitiv og spesifikk metode [43].



## 5. Lovgivning og aktuelle allergener

Forskrift om merking mv av næringsmidler (FOR 1993-12-21 - Merkeforskriften) angir hvilke ingredienser som alltid skal merkes, uansett mengde, når de inngår som en del av en matvare. Reglene om merking gjelder for ferdigpakkede matvarer. I vedlegg IV i Merkeforskriften listes de merkepliktige ingrediensene opp, sammen med produkter som er fremstilt av disse og som er unntatt fra merkekravet. Unntakene gjelder blant annet ingredienser som gjennom prosessering er endret slik at de ikke lenger kan utløse allergiske reaksjoner. Et eksempel på dette er høyt raffinerte oljer. Merkeforskriften er for øvrig under revidering og vil bli erstattet av en ny matinformasjonsforskrift med virkning fra 13. desember 2014. Det vil da bli krav om visuell fremheving av merkepliktige allergener i ingredienslisten og regelverket vil også gjelde for uemballerte matvarer.

Allergene ingredienser som er merkepliktige etter dagens regelverk er gjengitt her:

- **Glutenholdig korn (hvete, rug, bygg, havre, spelt, kamut/egyptisk hvete eller hybrider av disse) og produkter fremstilt av glutenholdige korn.**
- **Skalldyr og produkter fremstilt av skalldyr.**
- **Egg og produkter fremstilt av egg.**
- **Fisk og produkter fremstilt av fisk.**
- **Peanøtter og produkter fremstilt av peanøtter.**
- **Soya og produkter fremstilt av soya.**
- **Melk og produkter fremstilt av melk (herunder laktose).**
- **Nøtter (mandel, hasselnøtt, valnøtt, cashewnøtt, pekannøtt, paranøtt, pistasienøtt, macadamianøtt/australianøtt) og produkter fremstilt av nøtter.**
- Selleri og produkter fremstilt av selleri.
- Sennep og produkter fremstilt av sennep.
- Sesamfrø og produkter fremstilt av sesamfrø.
- Svoveldioksid og sulfitt i konsentrasjoner på 10 mg/kg eller mer eller 10 mg/l, uttrykt som SO<sub>2</sub>
- Lupin og produkter fremstilt av lupin.

- Bløtdyr og produkter fremstilt av bløtdyr

Matvareprodusenter må forholde seg til regelverket med tanke på hvilke allergener som er tilstede i deres produkter og som dermed skal angis i varedeklarasjonen. Det er likevel noen av disse 14 gruppene av allergener som regnes som viktigere enn andre når det gjelder forekomst av matallergi på verdensbasis. Det vil være fokus på disse i den videre teksten. Disse 8 «hovedallergenene» er satt med uthevet skrift i listen over merkepliktige ingredienser og inkluderer melk, egg, peanøtt, trenøtter, skalldyr, fisk, hvete og soya [44]. Den amerikanske lovgivningen innenfor dette feltet identifiserer disse som årsak til 90 % av matallergier og de fleste alvorlige allergiske reaksjoner knyttet til mat [9]. Hos barn er melk, egg og peanøtter regnet for å være de vanligst forekommende matallergener, mens de 3 vanligste hos voksne er angitt å være skalldyr, peanøtter og trenøtter [2,4].

I litteraturen omtales ofte trenøtter («tree nuts») og peanøtter som to ulike grupper av allergener. Dette er stort sett samsvarende med allergenene i Merkeforskriften, selv om begrepet «trenøtter» ikke brukes, kun «nøtter». Nøttetyperne listet opp i denne kategorien i forskriften er også noen færre enn de man finner i gruppen «tree nuts» i litteraturen. I ingredienslisten på matprodukter skal for øvrig nøtteslag angis, «nøtter» er for lite spesifikt ([www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no)).

En del matvarer merkes i dag med «kan inneholde spor av» etterfulgt av ett eller flere kjente allergener. Dette gjøres gjerne i tilfeller der det produserer ulike typer matvarer i samme produksjonsanlegg og det er fare for krysskontaminering (se også punkt 6.1). Det er ikke lovpålagt med slik spormerking, og Mattilsynet i Norge setter som krav til denne type merking at det i forkant skal gjøres en vurdering som konkluderer med at det er en reell fare for spor av allergener i det aktuelle produktet ([www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no)).

## **6. Allergener og matproduksjon**

### **6.1. Krysskontaminering**

I tillegg til at allergener opptrer som ingredienser i matvarer, kan utilsiktet kontaminering også forekomme, som nevnt under omtale av spormerking (punkt 5). Lave nivåer av udeklarte

allergener kan finnes i matvarer på grunn av praktiske forhold rundt matproduksjonen, og en nulltoleranse for allergener er derfor tilnærmet umulig for matvareindustrien. Ulike produkter kan produseres på samme lokaliteter, i samme bygning og ved bruk av samme produksjonsutstyr. Spormengder av et matallergen fra et produkt som inneholder dette allergenet kan da komme i kontakt med annen type mat som blir produsert på anlegget, til tross for rengjøring av produksjonsutstyret mellom ulike produksjoner [45]. Slik utilsiktet kryss-kontaminering kan også være luftbårent og kan i tillegg skje under felles transport og lagring av matvarer eller råvarer [9]. Det er beskrevet flere eksempler på at krysskontaminering har forårsaket allergiske reaksjoner [46-48].

## **6.2. Matens sammensetning**

Det finnes generelt lite informasjon om hvordan matens sammensetning (matriks) påvirker allergener og dermed allergiske reaksjoner, men det er antatt at matriks kan øke eller redusere allergenisiteten [9]. I én studie er det beskrevet hvordan fettinnholdet kan påvirke utfallet av allergiske reaksjoner hos peanøttallergikere [21]. Her var terskelverdien for allergiske reaksjoner høyere i peanøttmel som inneholdt mer fett sammenlignet med peanøttmel med lavere fettinnhold. De allergiske reaksjonene ble også mer alvorlige enn forventet ved høyere fettinnhold. Pasientene opplevde heller ingen tidlige tegn på allergiske reaksjoner, og dette kan ifølge forskerne bak studien skyldes at allergener i en matvare med høyt fettinnhold kan absorberes saktere enn i en matvare med lavt innhold av fett. Allergikerne konsumerte dermed mer av maten før en allergisk reaksjon startet.

## **6.3. Bearbeiding av mat**

Det finnes mer litteratur på hvordan bearbeiding av mat kan påvirke allergiske reaksjoner enn effekt av matens sammensetning, som ble omtalt under punkt 6.2. Prosesser som oppvarming, maling og fermentering kan endre allergeners tredimensjonale struktur og dermed evnen til å binde antistoff (IgE). Kjemiske og strukturelle endringer av allergener kan også føre til dannelse av nye IgE-bindende områder på disse proteinene [9]. Det er i den påfølgende teksten listet opp flere eksempler på hvordan bearbeiding av mat kan endre allergenisiteten. Man kan imidlertid ikke konkludere med at én spesifikk type prosessering av en matvare påvirker den

allergifremkallende evnen på en forutsigbar måte, da det er beskrevet varierende effekt på symptombildet hos allergikere [9,49].

Varmebehandling kan påvirke matallergeners allergifremkallende evne i ulik grad. Noen allergener (eller matvarer) er beskrevet som mer varmemestabile enn andre. I en omfattende oversiktsartikkel som tar for seg hvordan prosessering påvirker allergenisiteten [50], er allergener i melk, egg, fisk, skaldyr og peanøtter beskrevet som relativt varmemestabile. Allergener i soya, selleri og trenøtter er angitt å være noe mindre stabile under varmebehandling, og visse typer frukter og gulrøtter regnes som varmelabile allergene matvarer. Det finnes også flere andre eksempler på studier utført på allergener og varmemestabilitet. Ett forsøk angir at koking av melk i 10 min, men ikke 2 min, gir ingen reaktivitet i hudpricktester med visse varmelabile melkeallergener [51]. Et annet eksempel er morsmelkerstatninger med varmedenaturerte melkeproteiner som gir lavere allergenisitet i laboratorietester og kliniske tester sammenlignet med erstatninger uten denne form for behandling [52,53]. Hermetisering er i kliniske studier også vist å kunne redusere allergiske reaksjoner overfor laks og tunfisk [54]. Når det gjelder peanøtter, finnes det studier som peker i retning av økt IgE-binding og dermed økt allergenisitet av ristede versus rå peanøtter [55,56]. For hasselnøtter er det vist at de viktigste allergenene er svært varmemestabile, og først ved temperaturer over 170 °C kunne man ikke lenger påvise disse i forsøk [57]. Det er også sett at ulike prosesserte og varmebehandlede produkter som inneholder hasselnøtt (sjokolader, kaker, kjeks) har svært varierende IgE-bindende evne. Alle disse produktene hadde imidlertid en viss allergenisitet i en tysk studie [58], og det er også rapportert om flere anafylaktiske tilfeller etter inntak av slike produkter [50].

Ulike lagringsforhold er også vist å kunne påvirke allergenisiteten, blant annet for epler. Lagring i kontrollert atmosfære førte til en reduksjon av den allergifremkallende evnen til 5 ulike eplesorter på 15 % i én studie [59].

#### **6.4. Matproduksjon og lateksallergi**

Allergiske reaksjoner overfor naturgummi (lateks) er et velkjent fenomen, særlig blant helsearbeidere som bruker latekshansker. I løpet av de siste 20-30 årene er det rapportert om et økende antall tilfeller av lateksallergi [60]. Forekomsten hos den generelle befolkningen er

estimert til opptil 2 % [60,61], mens det er rapportert om en forekomst på 12 % hos helsearbeidere [62]. Det er også beskrevet allergiske reaksjoner overfor latekshansker hos arbeidere innen næringsmiddelindustrien. Ved håndtering av matvarer kan det i tillegg skje en kontaminering av produktene med lateksproteiner dersom latekshansker blir benyttet. Konsumenter som er allergiske mot lateks kan dermed få reaksjoner ved inntak av slike matvarer [63,64].

Begrepet lateksallergi er vanligvis forbundet med IgE-medierte reaksjoner. Symptomer oppstår kort tid etter eksponering og kan variere fra milde reaksjoner som lokal urtikaria (elveblest) til anafylaktisk sjokk med dødelig utgang [60]. Både lateksproteiner og kjemikaler som tilsettes lateksprodukter i løpet av produksjonen kan også gi forsinkede allergiske reaksjoner, som da er av cellemediert natur [60,65]. Hudirritasjoner (kontakteksem) er den vanligste formen for påvirkning av huden som følge av bruk av latekshansker. Dette er imidlertid ikke en allergisk reaksjon, men kan være en mekanisk irritasjon forårsaket av friksjon og uttørking [60].

Kryssreaksjoner mellom proteiner i lateks og proteiner fra andre kilder er angitt som et eget syndrom. Personer som er allergiske overfor lateks er hyppigere allergiske mot ulike matvarer, særlig visse frukter som avokado, banan, kiwi og kastanjer, enn personer som ikke har lateksallergi [60].

## **7. Terskelverdier for matallergener**

### **7.1. Generelt**

Terskelverdien for et matallergen kan defineres som den minste mengden av det aktuelle allergenet som vil utløse milde, objektive symptomer, som for eksempel hudrødme og mild urtikaria (elveblest), hos de mest sensitive individer [45]. Dette vil da si at nivåer av et allergen under denne terskelverdien ikke vil gi allergiske reaksjoner.

Det er antatt at slike terskelverdier for allergener i mat eksisterer, både på individ- og populasjonsnivå. På populasjonsnivå går man også ut fra at disse er relativt stabile, da det hos noen allergikere vil være forbigående endringer i den ene retningen (f.eks. lavere terskelverdier),

mens det vil være motsatt hos andre [3]. I en større rapport fra EFSA (European Food Safety Authority) oppgis det imidlertid at tilgjengelige kliniske, epidemiologiske og eksperimentelle data ikke gir grunnlag for å fastsette sikre terskelverdier for matallergener [49]. Denne konklusjonen går også igjen i en FDA (U.S. Food and Drug Administration)-rapport som omhandler ulike måter å fastsette slike terskelverdier på [9]. Under en nylig arrangert workshop i regi av Europrevall/UK Food Standards Agency, der representanter for allergikere, forskere, myndigheter og industri møttes for å diskutere temaet matallergener, kom man også fram til at det var vanskelig å definere og kvantifisere risikonivået [66]. Det er ikke desto mindre fremhevet i flere rapporter at det hadde vært fordelaktig for ulike involverte grupper å kunne fastsette slike terskelverdier. Matallergikerne selv kunne lettere håndtere egne matallergier dersom de visste hvor mye de kunne spise uten å få reaksjoner, og de hadde da ikke nødvendigvis behov å unngå flere typer matvarer helt. Matindustrien, som skal produsere trygge produkter, kunne også hatt god nytte av slike terskelverdier i sine riskovurderinger for allergener. I tillegg hadde matmyndighetene kunnet angi spesifikke grenseverdier for matallergener i ulike produkter, men dette er foreløpig vanskelig da det ikke er nok informasjon å støtte seg på [3,45].

## **7.2. Hvordan kan man fastsette terskelverdier?**

Terskelverdier må bestemmes individuelt og kan deretter danne grunnlaget for å bestemme terskelverdier for hele populasjoner [3].

En allergikers sensitivitet overfor et matallergen kan ikke forutsies av serumverdier av IgE (blodprøver) eller av hudpricktester, foreløpig kan dette kun fastsettes gjennom provokasjonstester med det aktuelle matallergenet. DBPCFC («double-blind placebo-controlled food challenge»), tidligere omtalt under punkt 3.4, regnes som den beste metoden for å stille en diagnose innen matallergi [25]. Metoden er imidlertid relativt nylig utviklet slik at den også kan benyttes til å fremskaffe informasjon om terskelverdier av matallergener.

Individuelle terskelverdier i forsøkssammenheng vil ligge mellom NOAEL («no observed adverse effect level» - høyeste dose som ikke gir en reaksjon) og LOAEL («lowest observed adverse effect level» - laveste dose som utløser en reaksjon) [3]. Slike studier vil imidlertid ofte ikke være representative for hele populasjonen av mennesker med en bestemt type matallergi,

siden personer med tidligere alvorlige reaksjoner, nyfødte og barn i en del tilfeller utelates av etiske hensyn. Terskelverdier som er bestemt i slike forsøk vil derfor ikke gjelde for disse gruppene. Innen toksikologien brukes ofte en usikkerhetsfaktor på 10 for å justere for variasjon mellom mennesker. Kan man bruke dette for terskelverdier for matallergener? Dersom man skulle ha benyttet en slik usikkerhetsfaktor for å finne terskelverdier på populasjonsnivå, måtte man da ha satt en terskelverdi 10 ganger lavere enn det som ble observert for den mest følsomme allergikeren i forsøk. Det er usikkert om dette egentlig ville være tilstrekkelig eller, på den andre siden, om det eksisterer individer i populasjonen som er så sensitive [45]. Noen artikkelforfattere mener at industrien i sin produksjon kan styre mot nivåer som er rapportert å være LOAEL og NOAEL av aktuelle allergener, der disse er kjent [18,45]. En annen mulig tilnærming er den sveitsiske modellen for fastsetting av terskelverdier for matallergener. Her kreves det først merking av spesifikke allergener når de er til stede som ingredienser eller som følge av utilsiktet kontaminering i konsentrasjoner på mer enn 0,1 %. Dette vil da si at 1 g matallergen per kg mat eller 1000 ppm av allergenet/matvaren må merkes [3].

### **7.3. utfordringer med å fastsette terskelverdier**

Det er flere årsaker til at det er vanskelig å bestemme laveste mengde av allergener som kan gi reaksjoner. En av de viktigste grunnene er sannsynligvis den store variasjonen blant allergikere med tanke på mengder av matallergener som kan utløse reaksjoner, som vist av undersøkelser som omtales i den påfølgende teksten. I én studie fant man at terskelverdier i en populasjon av peanøttallergikere (undersøkt med DBPCFC) varierte fra 0,1 mg til 1 g peanøttprotein, med andre ord en faktor på 10.000 i forskjell mellom laveste og høyeste terskelverdi [67]. En retrospektiv studie fra årene 1980 til 1993 som inkluderte 196 barn med matallergier og atopisk dermatitt hadde 400-500 mg som startdoser og gradvis økende doser opptil 8-10 g eller en større mengde mat for de som fortsatt var negative ved høyeste testdoser. Matprovokasjonstester (DBPCFC) ble benyttet og 6 ulike allergene matvarer var inkludert [68]. Prosentandelen av barna som reagerte på første dose var som følger for de ulike matvarene: egg 49 %, melk 55 %, soya 28 %, hvete 25 %, peanøtt 26 % og fisk 17 %. I dette forsøket var det altså flere som ikke reagerte på relativt høye doser (400-500 mg) av de ulike allergenene, sammenlignet med andre DBPCFC-studier der mange av deltagerne reagerte på vesentlig lavere doser. Det finnes også

mer anekdotiske beskrivelser av tilfeller der minimale mengder allergener har utløst allergiske reaksjoner. Peanøttstøv på fly er rapportert å ha induisert allergiske reaksjoner [69], og fordampning eller steam som inneholder proteiner som er avgitt fra kokt mat (f.eks. fisk) kan også utløse astmatiske og anafylaktiske reaksjoner [70,71]. Dette kan tyde på at det ikke eksisterer en målbar og absolutt terskelverdi for visse allergener [9]. På bakgrunn av den store variasjonen i terskelverdier er det også diskutert muligheten for at det kan eksistere subpopulasjoner med egne terskelverdier innenfor en større populasjon av matallergikere. Personer som er med i lavdose undersøkelser vil i så fall ofte være representanter for en mer reaktiv undergruppe blant matallergikere [3]. Det finnes imidlertid ikke mye data på slike undergrupper med ulike terskelverdier.

En annen utfordring med å finne terskelverdier for matallergener er å kunne sammenligne resultater på tvers av studier. Det er ofte benyttet noe ulike framgangsmåter, også innenfor DBPCFC-studier, for å komme fram til nivåer som utløser reaksjoner. Dette gjør at terskelverdiene ikke alltid er sammenlignbare. Som nevnt under punkt 3.4, vil det i slike studier være flere forhold rundt utførelsen som vil kunne påvirke resultatet; type test-materiale som brukes (ubearbeidet eller bearbeidet matvare), i hvilken form matallergenet gis (kapsler eller som matvaren selv), om forsøket gjennomføres som et blindt eller åpent forsøk etc. I mange forsøk oppgis også kun LOAEL (laveste dose i forsøk som gir en reaksjon) og ikke NOAEL (høyeste dose som ikke utløser en reaksjon). Siden terskelverdien for å utløse en allergisk reaksjon ligger mellom disse to nivåene av allergenet, vet man da ikke om lavere doser enn LOAEL også vil kunne gi en allergisk reaksjon. NOAEL for matallergener bør derfor angis dersom disse er tilgjengelige eller kan beregnes [9]. Det er i løpet av det siste tiåret publisert konsensusprotokoller for oppsett av DBPCFC-studier som senere er benyttet av flere forskere, slik at det etter hvert vil kunne genereres mer sammenlignbare data [3,30].

#### **7.4. Terskelverdier fra litteraturen**

Det er publisert flere oversiktsartikler og rapporter der det er gjort forsøk på å sammenfatte eksisterende informasjon om LOAEL, NOAEL og terskelverdier for ulike matallergener. I den påfølgende teksten er flere av dem omtalt, blant annet bruk av statistiske beregninger i



risikovurderinger. Mer detaljert informasjon om NOAEL, LOAEL og terskelverdier finnes under omtalen av hvert enkelt matallergen (punkt 8).

Populasjonsbaserte risikovurderinger er et relativt nytt fenomen og sier noe om hvilken mengde av et matallergen som forventes å utløse reaksjoner hos en viss prosentandel av en allergisk populasjon. Denne mengden kan for eksempel angis som «eliciting dose» hos 5 % av allergikerne (ED<sub>5</sub>). I disse statistiske modellene benyttes individuelle LOAELs som grunnlag for beregningene [72,73]. Det finnes flere eksempler på studier der resultatet angis på denne måten. I en publisert studie fra 2013 med nederlandske barn var antall barn som ble testet for visse allergener såpass høyt at det ble laget en dose-distribusjons-modell som ga estimer for ED<sub>1</sub>, ED<sub>5</sub>, ED<sub>10</sub> og ED<sub>50</sub>, det vil si mengder av allergener som er ventet å kunne gi reaksjoner hos henholdsvis 1, 5, 10 og 50 % av den allergiske populasjonen (barn). Estimert mengde protein (ikke selve matvaren) som ut fra modellen kan forventes å gi objektive symptomer hos 5 % av allergikerne, ble funnet å være 1,6 mg peanøtt, 1,1 mg melk, 1,5 mg egg, 7,4 mg cashewnøtt og 0,29 mg hasselnøtt [74]. ED-verdiene var noe lavere i dette forsøket enn i en dansk studie fra 2012, der ED<sub>5</sub> (i mengde protein) for objektive symptomer var 18,9 mg for peanøtt, 2,1 mg for egg og 8,7 mg for hasselnøtt [75]. I studier som angir ED for allergener, er det også angitt et 95 % konfidensintervall for disse verdiene. Dette angir et område i mengde der det er 95 % sannsynlig for at den sanne verdien befinner seg. Det er varierende bredde på dette intervallet, også opp mot en faktor på 10, slik at de faktiske ED-verdier kan variere en del.

Det finnes også eksempler på at terskelverdier angis mindre spesifikt enn i studiene som ble omtalt i forrige avsnitt. Én artikkel presenterer en sammenfatning av kliniske data på terskelverdier samlet inn under en konferanse for allergispecialister. Her konkluderer forfatterne med at terskelverdier for peanøtter, egg og kumelk tilsynelatende er få milligram («in the low mg range») eller høyere for de fleste allergikere [45].

Det er utarbeidet 2 større rapporter der terskelverdier for matallergener inngår, og begge har et stort antall publiserte studier som grunnlag. Tabell 1 gjengir hovedfunnene fra en EFSA-rapport på terskelverdier av 10 ulike matallergener. Tabell 2 er hentet og oversatt fra en publikasjon fra U.S. FDA, og her er LOAEL fra en rekke studier angitt. Terskelverdier kan som nevnt være

lavere enn LOAEL. Det er variasjoner i hovedfunnene mellom disse to forsøkene på å summere opp eksisterende resultater, i den grad det er mulig å sammenligne. Innad i hver rapport eller oversiktsartikkel er det også usikkerhet ved sammenstillingene grunnet ulikheter i utførelse av studiene, ifølge artikkelforfatterne.

**Tabell 1.** En sammenfatning av EFSA's vurdering av tilgjengelig informasjon om terskelverdier av matallergener [49].

<b>Allergene matvarer</b>	<b>Kommentarer fra rapporten</b>
Hvete	500 mg er laveste dose som er rapportert å forårsake en allergisk reaksjon.
Fisk og skalldyr	Nivåer som kan utløse reaksjoner kan være på milligram-nivå. For reker er det rapportert om reaksjoner på gram-nivå. Terskelverdier er ikke fastsatt.
Egg	Mikrogram- til milligram- («low milligram») nivåer har utløst reaksjoner.
Peanøtt	Mikrogram kan utløse reaksjoner. Ikke mulig å fastsette pålitelige terskelverdier.
Soya	Varierende nivåer kan gi reaksjoner. Disse kan være på mikrogram-nivå («low microgram range»), men studier her er ikke utført på en god nok måte.
Melk	Mange allergikere reagerer på doser i mikrogram-området. Ikke nok data tilgjengelig til å fastsette terskelverdier.
Nøtter (trenøtter)	Få mikrogram kan forårsake reaksjoner hos allergikere. Terskelverdier ikke fastsatt.
Selleri	Allergikere kan reagere på doser på milligram-nivå. Terskelverdier ikke fastsatt.
Sennep	Nivåer som utløser reaksjoner kan være på mikrogram-nivå («high microgram range»). Terskelverdier ikke fastsatt.
Sesamfrø	Et par milligram kan utløse allergiske reaksjoner.

**Tabell 2.** Tabellen er basert på en rapport i regi av U.S. FDA for å kartlegge terskelverdier for de viktigste matallergener [9].

Type mat	LOAEL (mg protein)
Egg	0.13-1.0
Peanøtt	0.25-10
Melk	0.36-3.6
Trenøtter	0.02-7.5
Soya	88-522
Fisk	1-100

## 8. Ulike allergener

### 8.1. Innledning

Under punkt 8 er de ulike matallergenene omtalt i mer detalj enn i den foregående teksten. Det er lagt vekt på de 8 viktigste allergenene som er listet med uthevet skrift under punkt 5 om lovgivning og aktuelle allergener. Disse er antatt å være årsak til de fleste tilfeller av allergiske reaksjoner overfor mat på verdensbasis. Omtalen av hvert enkelt allergen tar i hovedsak for seg forekomst, symptomer og tilgjengelig informasjon om terskelverdier, samt eventuell informasjon fra litteraturen om utvikling av toleranse og kryssreaktivitet med andre allergene matvarer. Under punkt 8.10 finnes en kort beskrivelse av andre allergener som ikke regnes blant de viktigste, men der de fleste likevel er merkepliktige i henhold til Merkeforskriften. For allergener som er mer utfyllende omtalt under punkt 8, er det innledningsvis satt opp en oppsummering av nøkkelinformasjon. Den resterende teksten bør imidlertid også leses for å få en forståelse av totalbildet.

## 8.2. Peanøtt

**Oppsummering:** Vanlig forekommende matallergi og på fremmarsj (0,5 % av den voksne befolkningen i UK). Varer ofte livet ut. Alvorlige symptomer, årsak til høy andel av dødsfall grunnet matallergier. tenåringer med astma er i høyrisikogruppen for alvorlige reaksjoner. Så lite som 0,1 mg peanøttprotein gir reaksjoner i forsøk. Laveste nivå som ikke gir reaksjoner er vist å være rundt 10 µg peanøttmel.

Peanøttallergi er beskrevet som en av de vanligste former for matallergi. Opptreden av mer alvorlige symptomer sammenlignet med andre matallergier, samt ofte opptreden av symptomer ved minimal kontakt med allergenet, er karakteristisk for denne typen matallergi [76,77]. Forekomsten i Storbritannia er angitt til cirka 0,5 % hos voksne [78], og prevalensen antas å være økende i flere europeiske og amerikanske land [49]. Utilsiktet inntak av peanøtt hos peanøttallergikere er videre oppgitt som den vanligste årsaken til fatale matallergiske reaksjoner [14,19,22,79]. Høyrisiko-gruppen er tenåringer som har astma [14,19]. Symptomer oppstår vanligvis innen kort tid etter kontakt med allergenet. I en stor spørreundersøkelse rapporterte 93 % at de fikk reaksjoner innen 30 minutter etter eksponering [76]. I samme studie ble det også funnet at milde symptomer oppstod oftere hos barn og alvorlige symptomer var vanligere hos voksne. Tungpustethet var det vanligste alvorlige symptomet som ble rapportert. I tillegg ble det meldt om kløe, hevelse, utslett, oppkast, magesmerter og kollaps.

Det finnes flere studier som har sett på hvilke nivåer av peanøtt som skal til for å utløse allergiske reaksjoner. I den påfølgende teksten er hovedfunnene i flere av dem gjengitt. Én forskergruppe fant at LOAEL for peanøttallergikere varierte fra 0,5 mg og opp til > 3000 mg ved en gjennomgang av 12 tidligere studier [80]. I en annen publikasjon ble det rapportert om subjektive, kortvarige reaksjoner hos 2 av 14 testpersoner med så lite som 0,1 mg peanøttprotein (dette blir da LOAEL). Økende doser ga her mer generaliserte symptomer av lengre varighet [81]. Samme LOAEL for subjektive symptomer (0,1 mg peanøttprotein) ble også funnet hos 3 av 26 personer i en annen undersøkelse [67]. I de to sistnevnte studiene var LOAEL for objektive symptomer henholdsvis 2 mg (1 person) og 10 mg (1 person) peanøttprotein, mens NOAEL var så lav som 30 µg i den sist omtalte studien. Også i en annen rapport, der 22 peanøttallergikere

ble testet, ble NOAEL funnet å være 10 µg peanøttmel, som er på samme nivå. Her var også laveste dose som utløste subjektive reaksjoner (som da blir LOAEL) 0,1 mg. Minste mengde av peanøttmel som ga objektive symptomer varierte fra 10 til 3000 mg [82]. I denne studien ble imidlertid resultatene uttrykt som mengde av peanøttmel, og ikke som peanøttprotein, som i de tidligere nevnte studiene. I slike tilfeller er det angitt at man da må estimere hvilke mengder dette tilsvarer av peanøtt eller peanøttprotein [45]. Proteinnivået i kommersielt innkjøpt peanøttmel er i én studie oppgitt til 50 % [83]. I en studie der kun barn ble testet, ble det funnet en NOAEL på 1 mg peanøttmel, som forfatterne oppgir at tilsvarer 2 mg peanøtt. Dette er i størrelsesorden 200 ganger høyere enn tidligere angitte nivåer av NOAEL (10 µg og 30 µg). Den laveste dosen som skulle til for å utløse subjektive symptomer hos allergiske barn var 10 mg peanøttmel, som igjen var vesentlig lavere enn laveste mengde som ga objektive symptomer, nemlig 100 mg [84]. I en annen studie ble 286 franske pasienter med tidligere positive utslag i DBPCFC testet for individuelle NOAELs og LOAELs [85]. Ut fra disse verdiene ble det laget en dose-distribusjonsmodell for å finne ED<sub>10</sub> (dosen som forventes å utløse en reaksjon hos 10 % av den peanøttallergiske populasjonen) og ED<sub>05</sub> (dosen som forventes å utløse en reaksjon hos 5 % av den peanøttallergiske populasjonen). Disse ble funnet å være henholdsvis 14,4 og 7,3 mg, uttrykt som hel peanøtt. En annen studie der det også ble ekstrapolert fra dose-responsdata, fant at 50 % av en populasjon av peanøttallergikere vil reagere etter å ha fått i seg 3 mg protein, som da tilsvarer cirka 1/50 peanøtt [67]. Basert på de omtalte rapportene i dette avsnittet, må man kunne konkludere med at det er stor variasjon i terskelverdier hos peanøttallergikere.

Det er beskrevet at pasienter med alvorlige allergiske reaksjoner reagerer på lavere doser av peanøttprotein sammenlignet med pasienter med mildere symptomer [67]. Samme forskere greide imidlertid ikke å reprodusere dette funnet i en senere undersøkelse [82], og i to nyere studier utført av andre grupper ble det heller ikke funnet en korrelasjon mellom terskelverdi og alvorlighetsgrad av symptomer [77,85].

Nivåer av peanøtt som skal til for å utløse reaksjoner kan variere over tid. En relativt nylig publisert DBPCFC-studie konkluderte med at følsomheten for peanøtt økte med alderen (>10 år), noe som kan knyttes til hvorfor tenåringer er i risikogruppen for alvorlige allergiske reaksjoner [86]. Andre eksempler på endring i terskelverdier over tid finnes også. I en annen DBPCFC-

studie var det noen av forsøkspersonene som ikke reagerte på dosene av peanøttolje som ble gitt, selv om de hadde opplevd reaksjoner tidligere. Omvendt var det også personer som ikke hadde reagert på peanøttolje tidligere som nå fikk reaksjoner selv med lave doser av peanøttprotein [81].

Peanøttallergi er tilsynelatende av langvarig karakter, som vist i en studie der 32 peanøttallergikere ble undersøkt med DBPCFC 2 til 14 år etter at de først fikk diagnosen [87]. Barn og unge kan likevel «vokse av seg allergien sin», det vil si utvikle klinisk toleranse, ifølge flere undersøkelser. Én studie fant at 21,5 % av deltagerne, som tidligere hadde blitt diagnostisert med peanøttallergi, ikke lenger reagerte allergisk når peanøtt ble konsumert [88]. Det ble også beskrevet i en annen undersøkelse at 22 av 120 barn (18,3 %) med diagnosen peanøttallergi ikke lenger fikk reaksjoner ved inntak av peanøtter [89]. Artikkelforfatterne diskuterte imidlertid om tidligere diagnostisering i noen tilfeller kan ha vært feil i utgangspunktet. Asymptomatiske mennesker kan ha en positiv hudpricktest som et tilfeldig funn ved screening for blant annet astma, og dette kan ha gitt en allergidiagnose selv om klinisk allergi ikke var tilstede. I tillegg til utvikling av toleranse, er det beskrevet tilfeller der klinisk peanøttallergi har dukket opp igjen etter at toleranse skulle ha vært utviklet [90].

Klinisk kryssreaktivitet med andre belgfrukter, deriblant soya, er oppgitt å være sjeldent forekommende [91]. Det er imidlertid rapportert om dødsfall hos peanøttallergikere i bl.a. Sverige, etter inntak av soyaholdig mat. De involverte hadde alvorlig peanøttallergi, men ingen tidligere kjent soyaallergi [92]. Kryssallergi med lupin og bukkehornskløver forekommer også, se punkt 8.10.3 og 8.10.5.

### **8.3. Nøtter («tree nuts»)**

**Oppsummering:** Høy forekomst. Varer ofte livet ut. Alvorlige symptomer, årsak til høy andel av dødelige reaksjoner. 1 mg hasselnøttprotein har gitt reaksjoner i forsøk.

Forekomsten av allergi mot nøtter fra trær regnes for å være rundt 0,5 % i den amerikanske befolkningen [93]. I likhet med flere andre former for matallergi, er prevalensen av trenøttallergi også angitt å være stigende. Symptomer på denne type allergi kan være av alvorlig karakter og er

rapportert å være årsak til en relativt høy andel av fatale allergiske reaksjoner i Europa og USA [14,19,94]. Symptomer fra flere organsystemer (hud, mage/tarm, luftveier) kan oppstå [95,96]. En større andel av trenøttallergikere er også allergiske overfor peanøtter og/eller flere typer trenøtter [95]. Valnøtter, cashewnøtter, mandler og pekannøtter er angitt som de av trenøttene som oftest forårsaker allergiske reaksjoner [95,96]. Hasselnøtt er den av trenøttene som er best studert [9]. For hasselnøttallergi er det rapportert at voksne ser ut til å få mer alvorlige reaksjoner enn barn [97].

Flere nøtteallergikere er rapportert med symptomer etter kontakt med minimale doser av allergenet. Å lukte på, ta på eller smake på cashewnøtter utløste reaksjoner der de fleste var av alvorlig karakter i en britisk studie [98]. Det er også rapportert om allergiske reaksjoner etter inntak av matprodukter som i utgangspunktet ikke skulle inneholde nøtter, men der det har skjedd en krysskontaminering under produksjonen [99,100]. I en populasjon av trenøttallergikere vil det, som for andre matallergikere, variere mye med tanke på hvilke nivåer av allergener som gir reaksjoner. I en DBPCFC-studie fant man at 1-100 mg hasselnøttprotein utløste subjektive symptomer, mens 1 mg og 1000 mg var laveste mengder som utløste objektive reaksjoner hos to av forsøkspersonene. Artikkelforfatterne anga også at ekstrapolering av deres dose-responskurve viste at 50 % av en hasselnøttallergisk populasjon vil få symptomer etter inntak av 6 mg hasselnøttprotein [101].

Allergi overfor trenøtter er videre antatt å være av langvarig karakter [44]. Kryssreaktivitet overfor pollen er heller ikke uvanlig. Et eksempel her er hasselnøtt som inneholder proteiner som kryssreagerer med bjørkepollen [102].

#### **8.4. Melk**

**Oppsummering:** 1-3 % av befolkningen i vestlige land er allergiske overfor kumelkprotein. Mange utvikler toleranse innen skolealder. Alvorlige reaksjoner er ikke vanlig forekommende. Lite informasjon om terskelverdier. Så lite som nanogram per milliliter av kumelk har gitt reaksjoner hos spedbarn.

Det er angitt at cirka 2-3 % av små barn har allergi overfor kumelk [103-105]. Tilsvarende er dette tallet rundt 1 % for den voksne befolkningen [49]. Det er store variasjoner i prevalensen i ulike deler av verden, og studiene som disse tallene er hentet fra, er utført i Norden og i andre land i Europa.

Hos melkeallergikere sees symptomer fra hud, mage/tarm, luftveier, samt systemiske reaksjoner. Barn har ofte reaksjoner fra to eller flere organsystemer [106]. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner er ikke vanlig forekommende, men dødsfall etter inntak av kumelk er rapportert [14]. Symptomer kan være både IgE-medierte og cellemedierte, i tillegg til å ha annen immunologisk bakgrunn, og de kan derfor oppstå kort tid etter inntak av melk og/eller etter lengre tid. Forsinkede gastrointestinale symptomer sees fra 2 timer til flere dager etter inntak av melk. Her må det ofte større mengder melkeprotein til enn for IgE-medierte reaksjoner, der symptomene kommer kort tid etter inntak [107,108].

Det finnes ikke mye tilgjengelige data på terskelverdier basert på DBPCFC-studier [49]. Én artikkel beskriver et tilfelle av en anafylaktiske reaksjon hos et barn etter inntak av en sorbé som utilsiktet inneholdt spor av myseprotein (9 µg/ml). Allergene proteiner fra kumelk skilles også ut i morsmelk og kan være årsak til allergiske reaksjoner hos barn som ammes [109]. I studier der spedbarn som ble ammet fikk allergiske reaksjoner, var mengden av kumelkprotein så lav som få nanogram per milliliter morsmelk [109,110].

Det utvikles imidlertid ofte toleranse overfor kumelk. I én studie ble det rapportert om utvikling av toleranse hos 87 % av barna innen 3 års alder [103], og i en annen undersøkelse i 65 % av tilfellene innen fylte 2 år [104].

Laktoseintoleranse er ikke en sykdom med immunologisk bakgrunn. Hos laktoseintolerante personer er det reduserte nivåer av enzymet laktase i tynntarmen som fører til nedsatt evne til å fordøye melkesukker (laktose), og dette resulterer i gastrointestinale symptomer [111]. Mindre mengder av laktose, og dermed melk, tolereres vanligvis, i motsetning til hos melkeallergikere, der selv lave nivåer av melkeproteiner kan utløse reaksjoner.



## 8.5. Egg

**Oppsummering:** Vanlig form for matallergi (2 % av yngre barn). Ofte utvikling av toleranse innen ungdomsalder. Kan gi alvorlige reaksjoner, men uvanlig med dødelig utgang. Svært små mengder av egg (mikrogram) kan gi allergiske reaksjoner.

I den vestlige verden er allergi overfor egg en vanlig forekommende form for matallergi. Ca. 2,0 % av yngre barn og spedbarn er rammet av eggeallergi [112], men det utvikles ofte klinisk toleranse etter hvert som barna blir eldre. I 2 ulike studier ble det registrert toleranse hos henholdsvis 36 % og 44 % av barna innen skolealder [113,114]. En nyere undersøkelse indikerer imidlertid at utvikling av toleranse overfor egg kan forekomme noe senere i livet enn tidligere antatt. Her var det kun 12 % av barna som utviklet toleranse før fylte 6 år, mens tallet var 68 % innen 16 års alder [115].

De fleste allergiske reaksjoner overfor egg er IgE-medierte. Symptomer fra flere organsystemer kan sees ved allergiske reaksjoner, men det er raskt innsettende hudsymptomer som er vanligst. Reaksjonene kan være av alvorlig karakter. I en tysk studie ble egg identifisert som årsak til 7 % av alvorlige anafylaktiske reaksjoner hos små barn [116]. Fatale anafylaktiske reaksjoner er uvanlige, men er rapportert [44,117].

Det eksisterer få DBPCFC-studier av eggeallergi [118]. I tilgjengelig litteratur er det rapportert at svært små mengder, på mikrogram-nivå, har gitt allergiske reaksjoner. I én studie ble det forsøkt fastsatt terskelverdier basert på en statistisk modell, og det ble da antatt at 1 av 1 million eggeallergikere ville reagere på 1 µg egg, mens 1 av 100 ville få reaksjoner ved 1,7 mg egg (uttrykt her som mengde av rått egg med et innhold av allergene proteiner på 9 %). Estimerte mengder av egg som hadde gitt positive utslag hos 1 av 100 allergikere, var i denne modellen på samme nivå som for peanøtt. Melk og soya lå innenfor en faktor på henholdsvis 10 og 100 ganger høyere [72]. I en oppsummering av kliniske data, samlet inn på en konferanse for allergispesialister, fant man at mengden av eggeprotein som utløste reaksjoner varierte fra 0,13 til 200 mg [45].

Det er rapportert at reaksjoner overfor rå eller bløtkokte egg kan være av mer alvorlig karakter sammenlignet med reaksjoner overfor hardkokte egg [119]. De allergene proteinene finnes hovedsakelig i eggehviten [118].

## 8.6. Fisk

**Oppsummering:** Vanlig type matallergi og vanligvis livsvarig. Forbundet med både alvorlige og mindre alvorlige reaksjoner. 5 mg fisk (mengde fiskeprotein vil være lavere) har gitt reaksjoner.

Allergiske reaksjoner etter inntak av fisk regnes som en vanlig form for matallergi, særlig hos voksne, og kan være alvorlig [49,120]. Fiskeallergi er antatt å være av langvarig karakter (livsvarig), selv om det finnes eksempler på utvikling av toleranse [121,122].

Fiskeallergi kan gi symptomer fra flere organsystemer, som ved andre matallergier, men hudsymptomer er i flere undersøkelser oppgitt å være hyppig forekommende. I en DBPCFC-studie der 196 barn med atopisk dermatitt (hudsykdom med immunologisk bakgrunn) reagerte allergisk overfor ulike matallergener, ble det registrert 12 reaksjoner overfor fisk. Alle fikk hudsymptomer, 42 % utviklet også gastrointestinale symptomer, mens 33 % fikk reaksjoner fra luftveier [68]. Hudsymptomer var også hyppig forekommende i en tidligere utført studie med fiskeallergiske barn [123]. Det er også rapportert om anafylaktiske reaksjoner, deriblant fatale, overfor fisk [14,22,124].

En gjennomgang av tilgjengelig litteratur på fiskeallergi, som ble publisert for snart 10 år siden, angir 5 mg fisk som laveste mengde som er rapportert å utløse reaksjoner [49]. Dette er imidlertid angitt som milligram fisk og ikke på proteinnivå, og mengde protein vil da være lavere. I en av studiene som det refereres til i denne rapporten, oppsummeres terskelverdier på kliniske data fra en konferanse for allergologer. Terskelverdiene viste her stor variasjon; fra 5 til 6000 mg fisk [45]. Inhalasjon av fiskeallergener, som kan skje ved koking av fisk, på fiskemarkeder og i fiskeribedrifter, kan også utløse allergiske reaksjoner i form av luftveissymptomer og anafylaksi [71].

Det er vanlig med kryssreaktivitet mellom ulike fiskearter [120,123], sannsynligvis på grunn av likheter i muskelproteinene parvalbumin, som er det viktigste allergene proteinet i fisk [49].

## 8.7. Skalldyr

**Oppsummering:** Vanlig form for matallergi og som regel livsvarig. Alvorlige reaksjoner er ikke uvanlig og dødsfall har forekommet. Lite informasjon om terskelverdier, men allergiske reaksjoner etter inntak av reker på gramnivå er beskrevet.

Allergi overfor skalldyr er regnet for å være en hyppig forekommende form for matallergi [125]. I en DBPCFC-studie med matallergiske barn som også hadde astma, fant man at reker stod for 4,5 % av de allergiske tilfellene [126]. Skalldyrallergi varer ofte livet ut, i likhet med fiskeallergi [127].

Allergiske symptomer kan komme fra ulike organsystemer. Alvorlighetsgraden kan variere fra alvorlige systemiske reaksjoner til lettere symptomer som kløe og hevelse i munn og svelg [44,49]. Én rapport angir skalldyr som årsak til 17 % av alvorlige reaksjoner med nesten dødelig utgang [128]. Reker, krabbe og kamskjell er videre rapportert å være den viktigste kilden til anafylaktiske reaksjoner i en amerikansk undersøkelse [129], og krabbekjøtt og «sjømat» som årsak til dødsfall i andre rapporter [22,94]. I likhet med allergi overfor fisk, er det også for skalldyr angitt at luftveisallergier kan utvikles hos personer som arbeider ved fabrikker som prosesserer skalldyr [130-132]. Terskelverdier for skalldyr er lite beskrevet i litteraturen. Det er rapportert om allergiske reaksjoner på gram-nivå etter inntak av reker. For luftveisallergier er nivået som skal til for å utløse reaksjoner sannsynligvis lavt [49].

Det er forholdsvis vanlig med kryssreaktivitet, deriblant klinisk relevante reaksjoner, overfor andre typer skalldyr [133,134]. Et eksempel som beskriver kryssreaktivitet er en undersøkelse der 80 % av atopiske personer med rekeallergi også hadde positive hudpricktester overfor krabbe, hummer og kreps [135].

## 8.8. Hvete og andre kornsorter

**Oppsummering:** Hvete er den kornsorten som hyppigst gir allergiske reaksjoner. Vanlig form for matallergi hos barn, men ikke hos voksne. Kan gi raskt innsettende symptomer eller forsinkede reaksjoner (> 24 t), som kan variere fra milde til alvorlige. 10 mg er laveste mengde som er angitt å ha gitt reaksjoner.

Korn er en viktig del av kostholdet i ulike deler av verden, hvorav hvete er den dominerende kornsorten, etterfulgt av ris og mais [49]. Hveteallergi er ikke spesielt hyppig forekommende i den generelle populasjonen, men er en vanlig årsak til matallergi hos barn [49,127]. I én undersøkelse ble det funnet at 80 % av barna med kornallergi kun reagerte overfor én type kornslag, hvorav 76 % (19 av 25 pasienter) reagerte på hvete. Andre glutenholdige kornsorter som utløste reaksjoner var bygg og rug [136].

Glutenholdige korn er merkepliktige i henhold til det norske regelverket (punkt 5). Begrepet «gluten» referer til en gruppe av proteiner som har betydning for bakeegenskaper, som viskositet, elastisitet og vannabsorpsjon, til en deig av glutenholdige kornslag [137]. Spelt er for øvrig en eldre art av hvete [138]. Glutenfrie kornslag som mais og ris kan også gi allergiske reaksjoner [136,139], men disse er ikke merkepliktige i henhold til det norske lovverket. Havre inneholder heller ikke gluten, men kan være forurenset av glutenholdige korn [140]. Havre er merkepliktig.

Det er utført flest studier på reaksjoner overfor hvete, sammenlignet med andre kornslag. Den påfølgende teksten omhandler derfor i hovedsak hvete. Uønskede reaksjoner overfor hvete kan arte seg på ulike måter, avhengig av blant annet det utløsende allergenet og type immunrespons [44]. Symptomer kan opptre kort tid etter inntak og er da IgE medierte, eller som forsinkede reaksjoner etter minimum 24 timer. I sistnevnte tilfeller er det andre immunologiske mekanismer enn de IgE medierte som ligger bak [107,141,142]. Symptomene kan variere fra milde til alvorlige. Typiske allergiske symptomer som elveblest, hudutslett, hevelse og anafylaksi er beskrevet, i tillegg til symptomer fra luftveier, mage og tarm. Gastrointestinale symptomer, cøliaki og atopisk dermatitt er eksempler på immunologiske reaksjoner som ikke er IgE-medierte [127,143,144]. Anafylaktiske reaksjoner er ikke vanlig forekommende ved hveteallergi, og de er vanligvis anstrengelsesutløst når de først oppstår. Ved denne spesielle formen for allergi utløses symptomer når hvete er inntatt og det bedrives fysisk aktivitet kort tid i etterkant (innen et par timer). Det er registrert at anafylaksi utløst av kombinasjonen anstrengelse og matallergen oftere involverer hvete enn andre matvarer [145,146]. Inhalasjonsastma («baker`s asthma») er en annen form for hveteallergi og er blant de vanligste yrkesrelaterte former for astma [147]. Reaksjoner hos spedbarn etter inntak av havre og bygg er vanligvis milde [127].

Det er ikke mange publiserte studier som ser på mengder av hvete som kan utløse allergiske reaksjoner. I en gjennomgang av tidligere utførte DBPCFC med ulike matvarer er det beskrevet at 40 barn med atopisk dermatitt fikk positivt utslag overfor hvete. Av disse reagerte 25 % på første og laveste dose som ble gitt. Denne var i størrelsesorden 400-500 mg hvete [68]. I en oversiktsartikkel påpekes det at det er forskjeller i terskelverdier mellom voksne og barn [148]. I matprovokasjonstester referert til her var laveste mengde hveteprotein som ga reaksjoner hos barn < 10 mg hveteprotein, mens det var nødvendig med minimum 1 g for å gi reaksjoner hos voksne.

Kryssreaktivitet mellom allergener fra ulike kornslag og pollen gjør diagnostikk basert på måling av IgE i serum og hudprøvetester vanskelig. Mange pollenallergikere vil ha positivt utslag i diagnostiske tester uten at de har en klinisk allergi. DBPCFC er derfor anbefalt som standard metode for å diagnostisere allergi overfor korn [49]. En undersøkelse som inkluderte 145 barn med atopisk dermatitt som hadde positive hudprøvetester overfor en eller flere kornsorter, illustrerer problemet med kryssreaktivitet overfor ulike gressarter [136]. Alle pasientene ble testet med DBPCFC, men kun 21 % fikk symptomer etter inntak av ulike kornsorter.

## 8.9. Soya

**Oppsummering:** Relativt vanlig form for matallergi hos barn, men mange blir tolerante før skolealder. Kan gi raskt innsettende symptomer eller forsinkede reaksjoner (> 24 t). Soyaallergi gir vanligvis ikke livstruende reaksjoner. Soyaallergi kan gi alvorlig tarmbetennelse hos spedbarn.

Soya er en vanlig ingrediens i kostholdet i vestlige land, selv om soyaholdige matvarer konsumeres i større grad i Asia [149]. Soyaallergi er rapportert å være relativt vanlig forekommende hos barn, med en prevalens på 1-6 %. Mange utvikler imidlertid toleranse før skolealder [150]. Hos den generelle populasjonen (barn og voksne) mangler mer nøyaktige studier, men det er foreslått at 0,3-0,4 % er soyaallergikere [44,49].

Soyaallergi kan manifestere seg med ulike symptomer og kan være IgE-mediert og/eller cellemediert [150]. Hos spedbarn er det rapportert om alvorlig tarmbetennelse (enterokolitt) med

oppkast og diaré, og med påfølgende utvikling av dehydrering og sjokk. Symptomene begynner da flere timer etter inntak av soya. Multisystemiske reaksjoner som opptrer ganske umiddelbart etter inntak er også beskrevet [151]. Det er angitt at soyaallergi vanligvis ikke involverer alvorlige, livstruende reaksjoner [151], selv om det er rapportert om flere fatale tilfeller i Sverige knyttet til soya. De involverte her var unge mennesker med astma og alvorlig peanøttallergi [92]. Også for soya er det beskrevet yrkesrelaterte tilfeller av astma [152,153].

Det er ikke mye tilgjengelig litteratur på soyaallergi og terskelverdier. I én studie fikk 28 % av barna som var involvert reaksjoner etter inntak av første og laveste dose av soya, som var i størrelsesorden 400-500 mg tørrvekt [68]. Lavere doser ble ikke testet. I en av de første artiklene der det gjøres statistiske beregninger basert på tidligere publiserte data om terskelverdier, er det antatt at 1 av 1 million soyaallergikere vil reagere ved inntak av 2,4 mg soyaprotein og 1 av 100 allergikere ved inntak av 41 mg soyaprotein [72]. Artikkelforfatterne viser også at det ikke er så store forskjeller i terskelverdier mellom ulike allergener når det faktiske allergeninholdet (mengde protein) sammenlignes. I soyamel er nemlig allergeninholdet mye høyere enn i f.eks. melk, henholdsvis 95 % og 3,6 %, og ifølge beregninger gjort i denne studien vil terskelverdier for soya derfor være på samme nivå som for egg og melk. Dette kan bidra til å forklare rapporterte forskjeller i terskelverdier der disse oppgis som mengde av en matvare og ikke som proteininnhold.

Hos peanøttallergikere er det ofte antistoffer mot soyaprotein til stede. Kliniske tilfeller av kryssreaktivitet med soya er imidlertid ikke hyppig rapportert [151], og denne er estimert til 1-6,5 % i placebokontrollerte studier [154]. Det er også beskrevet flere tilfeller av klinisk soyaallergi hos barn med melkeallergi [155,156]. Soyaholdig mat er videre oppgitt å kunne utløse allergiske reaksjoner hos mennesker med allergi overfor bjørkepollen [157].

## 8.10. Andre allergener

### 8.10.1. Selleri

**Oppsummering:** En av de matallergiene som oftest er knyttet opp mot pollen. Gir ofte mer alvorlige reaksjoner enn andre slike allergier. 160 mg sellerikrydder har gitt allergiske reaksjoner.

Selleri er en av de vanligste typer matallergier som er knyttet opp mot pollenallergi, særlig bjørke- og burotpollen, i flere europeiske land [49]. Et eksempel på dette er en undersøkelse av 167 tyske pasienter med pollenrelatert matallergi, der 70 % var sensibilisert overfor selleri [158]. Basert på sykehistorien var det imidlertid kun 14 % som var antatt å ha en klinisk selleriallergi, og det nevnes også at sensibilisering overfor selleri er uten klinisk betydning i de fleste tilfeller. Symptomer ved selleriallergi kan variere fra milde reaksjoner til alvorlig anafylaksi [49]. I motsetning til andre pollenrelaterte allergier, er det angitt at selleri ofte kan utløse reaksjoner i mer alvorlig retning [128]. I en undersøkelse fra år 2000 der 21 pasienter reagerte positivt i en DBPCFC-studie, var oralt allergisyndrom det dominerende symptombildet, mens det også ble rapportert om symptomer fra mage/tarm, hud og luftveier [159]. I en eldre studie var det 4 av 20 pasienter som utviklet anafylaktiske reaksjoner etter inntak av selleri. De dominerende symptomene var imidlertid hevelser fra hud og slimhinner [160].

Det eksisterer ikke mange publiserte artikler som omhandler terskelverdier for selleri. I DBPCFC-studien nevnt i forrige avsnitt var gjennomsnittsdosen som utløste symptomer fra munn og svelg på  $1,3 \pm 1,4$  g sellerirot [159]. Den laveste dosen som utløste reaksjoner var 0,7 g. De samme forskerne fant også at 0,16 g og 0,9 g var laveste mengder av henholdsvis sellerikrydder og kokt selleri som ga symptomer i en annen DBPCFC-studie [161]. Her var det imidlertid flere av deltagerne som reagerte overfor rå selleri, men ikke overfor kokt selleri.

### 8.10.2. Ulike typer frø

**Oppsummering:** Sesamfrø er en relativt «ny» form for allergi i vestlige land. Alvorlige reaksjoner er ikke uvanlig, og dødsfall har forekommet. Sennep er til stede i stadig flere matprodukter. Gir milde til alvorlige symptomer. 1 mg sennepsfrø har gitt reaksjoner i forsøk.

Det er et økende antall rapporter på allergiske reaksjoner overfor ulike typer frø, deriblant frø av sesam, solsikke, sennep og valmue. Allergiske reaksjoner kan være alvorlige [44]. Sesam og sennep er merkepliktige allergener.

Allergi overfor sesamfrø har inntil de siste 10-20 årene vært ansett som en sjelden form for allergi i vestlige land, men på 1990-tallet kom rapporter som tydet på en frekvens mellom 0,7-1,2 % av alle matallergier [49]. I en studie av allergiske australske barn var andelen allergiske overfor sesamfrø høyere enn andelen som var allergiske overfor trenøtter [162]. Flere rapporter beskriver alvorlige systemiske og anafylaktiske reaksjoner overfor sesamfrø [163-166], i tillegg til sesamolje, som brukes til matlaging [167]. En nyere oversiktsartikkel angir at anafylaktiske reaksjoner overfor sesam er relativt vanlig, men at forfatterne kun er klar over 1 rapportert dødsfall [168,169]. Andre symptomer ved sesamallergi er oralt allergisyndrom og hudinflammasjon [169]. En viss andel av sesamallergikere, 20-30 %, utvikler toleranse [169]. Dette er omtrent samme tall som for peanøttallergikere, men er vesentlig lavere enn for egge- og melkeallergikere.

IgE-medierte anafylaktiske reaksjoner overfor sennep har vært rapportert de siste 30 årene og kan være av alvorlig karakter. Sennep er også til stede i et økende antall industrielle matprodukter [170-172]. Sennepsallergi gir symptomer typiske for matallergi og varierer fra milde reaksjoner som oralt allergisyndrom til anafylaktiske reaksjoner. Både barn og voksne kan være sennepsallergikere [170,173-175]. Man vet ikke helt hvordan denne formen for matallergi utvikler seg fra barn til voksen, men det er rapportert at forekomsten hos barn øker med alderen [49]. Svært små mengder av sennep kan sannsynligvis gi allergiske reaksjoner, da det er rapportert om anafylaksi etter bruk av kjøkkenredskaper og bestikk som tilfeldigvis var kontaminert med sennep [49]. I DBPCFC-studier har laveste mengder som har gitt reaksjoner vært 1 mg malt sennepsfrø og 40 mg senneps krydder, som tilsvarte 13,5 mg sennepsfrø [45,176].



En annen matprovokasjonsstudie, som ikke var utført som DBPCFC, reagerte 2 av 15 deltagere som testet positivt på 1 mg sennepspulver. Dette var laveste dose som ble testet [173].

### **8.10.3. Lupin**

**Oppsummering:** «Ny» form for matallergi. Økende anvendelse av lupin i matprodukter. Varierende alvorlighetsgrad av symptomer. Kryssreaksjoner med peanøtt er ikke uvanlig. Lite data om terskelverdier. 0,5 mg har gitt subjektive symptomer. NOAEL angitt til 0,1 mg i forsøk.

Lupin er en belgfrukt, i likhet med blant annet peanøtter og soyabønner, og har tradisjonelt vært konsumert i landene rundt Middelhavet. Det er en økende bruk av lupin som proteinkilde i matvarer, da denne har en høyere næringsverdi enn bønner og erter. Lupin brukes også i større grad i bakeprodukter (inkludert hvetemel) og kjøttprodukter på grunn av dens funksjonelle egenskaper [177]. På 1990-tallet kom de første rapportene om lupinallergi [178,179], og et større litteratursøk identifiserte minimum 151 tilfeller av lupinallergi fra hele verden, inkludert Norge [177]. Symptomer fra mage og tarm, hud, luftveier, oralt allergisyndrom og anafylaktisk sjokk ble rapportert i denne studien. Samtidig forekomst av peanøttallergi ble også dokumentert i flere av tilfellene. Det er få studier som bruker DBPCFC-metoden for å finne terskelverdier for lupin, og det er derfor lite pålitelige data per i dag. I en DBPCFC-studie med 6 pasienter var laveste dose av lupinmel som ga overbevisende subjektive symptomer 1 mg, både for pasienter med og uten peanøttallergi. 1 mg var da laveste testdose. 300 mg var laveste mengde som utløste objektive symptomer [180]. En annen DBPCFC-studie utført av samme forskergruppe fant at laveste mengde lupinmel som ga subjektive allergiske reaksjoner hos deltagerne var 0,5 mg. Terskelverdiene varierte fra 0,5 til 3000 mg i denne undersøkelsen, og høyeste dose som ikke ga reaksjoner (NOAEL) var 0,1 mg. Deltagerne var alle sensibilisert overfor peanøtt i tillegg, men ikke alle hadde kliniske symptomer på peanøttallergi [181]. Det er også rapportert om kryssreaktivitet med andre belgfrukter, slik som soyabønner, linser, bønner, kikerter og erter [177,180].

#### **8.10.4. Bløtdyr (mollusker)**

Bløtdyr (mollusker) inkluderer mange ulike arter. Noen av de økonomisk viktigste gruppene er blåskjell, snegler, blekksprut, muslinger, kamskjell og østers. Flere arter av bløtdyr går ofte under begrepet «skalldyr», sammen med blant annet krepsdyr (reker, kreps og krabbe og andre), og disse omtales ofte sammen. Hovedallergenet hos krepsdyr finnes også hos bløtdyr [125]. Det henvises derfor også til punkt 8.7.

#### **8.10.5. Bukkehornskløver**

Belgfrukten bukkehornskløver er, i likhet med lupin, identifisert som et «nytt» allergen i mat gjennom blant annet Matallergiregisteret i Norge (se punkt 9) [27]. Denne belgfrukten er ofte brukt som krydder, blant annet i karriblandinger, og som smaks- og aromatilsetning til ulike produkter som lakris, ost og bakervarer [182]. Bukkehornskløver kan kryss reagere med andre belgfrukter (bl.a. peanøtt, soya, lupin, linser, bønner ), og det er antatt at sensibilisering overfor denne planten skyldes nettopp kryssreaktivitet med peanøttallergi [182]. Ulike symptomer er beskrevet, inkludert anafylaktiske reaksjoner [182,183]. Det er svært lite informasjon om terskelverdier for bukkehornskløver, men 2 mg pulver ga objektive symptomer i én studie [182]. Provokasjonstesting med bukkehornskløver ble imidlertid ikke utført som en DBPCFC, og det var kun 2 mg som var inkludert som testmengde.

#### **8.10.6. Frukt og grønnsaker**

Allergiske reaksjoner overfor frukt og grønnsaker er typisk milde og relativt vanlig forekommende, både hos voksne og barn [127,184]. Denne type allergi skyldes ofte kryssreaksjoner med pollen og gir seg ofte utslag i oralt allergisyndrom (punkt 3.2). Lateksallergi kan også gi kryssreaksjoner med frukt og gi samme type symptomer [185,186].

### **9. Matallergiregisteret – data fra Norge**

Nasjonalt register for alvorlige allergiske reaksjoner på mat (Matallergiregisteret) ble opprettet i 2000 som et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet, Mattilsynet og Veterinærinstituttet for å få mer kunnskap om matallergi i Norge. I 2011 ble det utgitt en rapport med erfaringer etter 10 års

drift [27]. Rapporten og beskrivelse av registeret finnes også på hjemmesidene til Folkehelseinstituttet ([www.fhi.no](http://www.fhi.no)). I Matallergiregisteret registreres det som antas å være alvorlige reaksjoner på mat, definert som behov for medisinsk assistanse i løpet av 24 timer etter inntak av mistenkt mat. Behandlende leger (fastleger, leger i akuttpraksis, leger på sykehus og i spesialistpraksis) foretar registreringen, og det undersøkes for antistoff (IgE) mot de vanligste matallergener i eventuelt medsendt serumprøve. Ifølge rapporten er det små barn (0-5 år) og unge voksne (20-30 år) som topper statistikken over alvorlige allergiske reaksjoner. Egg og melk var de matvarene som hyppigst ga alvorlige allergiske reaksjoner hos barn, og nøtter og peanøtter var oftest årsak til tilsvarende reaksjoner hos voksne. I sistnevnte kategori var det også flere som reagerte på hvete og skalldyr.

## 10. Aktuelle linker og databaser

**[www.allergen.org](http://www.allergen.org)** - Denne databasen er den offisielle siden for terminologi innen allergenområdet og er godkjent av WHO (World Health Organization) og IUIS (International Union of Immunological Societies). Her kan man finne informasjon om de ulike allergene proteinene som man finner i en matvare.

**[www.foodallergens.info](http://www.foodallergens.info)** - Her finnes det generell informasjon rundt matallergier (beskrivelse av hva matallergi er, symptomer, diagnostikk, behandling etc.) samt informasjon som er mer rettet mot matindustrien (lovgivning, håndtering av allergener i mat, hvordan unngå kontaminering). Websiden ble laget som en del av EU-forskningsprosjektet EuroPrevall. Det er også linket til en database (InformAll Database), som inneholder informasjon om matvarer som er rapportert å ha forårsaket allergiske reaksjoner (kan utføre A-Z-søk på allergener eller kilder). Databasen er foreløpig under redigering og er ikke tilgjengelig per august 2013.

**[www.food.gov.uk/business-industry/guidancenotes/allergy-guide](http://www.food.gov.uk/business-industry/guidancenotes/allergy-guide)** - Matmyndighetene i Storbritannia (Food Standard Agency) har utviklet denne siden som hjelp til matindustrien. Her kan man finne informasjon om hvordan man igjen kan gi informasjon om allergener til forbrukere.

**[www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no)** - Mattilsynet

**www.matportalen.no** - Matportalen (Mattilsynets forbrukerportal)

**www.fhi.no** - Nasjonalt folkehelseinstitutt

**www.naaf.no/no/subsites/matallergi** - Informasjon om allergi fra Norges Astma- og Allergiforbund

## Referanser

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, et al. (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 113: 832-836.
2. Sampson HA (2004) Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113: 805-819.
3. Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Hourihane JO, Knulst AC, et al. (2008) Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 63: 597-609.
4. Robison RG, Pongracic JA (2012) Chapter 23: Food allergy. *Allergy Asthma Proc* 33 Suppl 1: S77-79.
5. Bischoff SC, Feuser K (2012) Food allergy and intolerance. In: Hawkey CJB, J.; Richter, J. E.; Garcia-Tsao, G.; Chan, F. K. L., editor. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2nd ed: Blackwell Publishing Ltd. pp. 272-278.
6. Sampson HA (1999) Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 103: 717-728.
7. Klemans RJ, Xiaomeng L, Knulst AC, Knol MJ, Gmelig-Meyling FH, et al. (2013) IgE-binding to peanut components by four different techniques: Ara h 2 is the most relevant in peanut allergic children and adults. *Clin Exp Allergy* 43 (8): 967-74.
8. Jackson WF (2003) *Food Allergy*. ILSI Europe Concise Monograph Series. ILSI Press.
9. Buchanan R, Dennis S, Gendel S, Acheson D, Assimon SA, et al. (2008) Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. *J Food Prot* 71: 1043-1088.
10. Bock SA, Atkins FM (1990) Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 117: 561-567.
11. Sicherer SH, Sampson HA (2010) Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125: S116-125.
12. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, et al. (2006) Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 117: 391-397.
13. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 33: 1033-1040.
14. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA (2001) Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 107: 191-193.

15. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, et al. (2005) Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 115: 584-591.
16. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111: 1601-1608.
17. Pumphrey R (2004) Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4: 285-290.
18. Hourihane JO, Knulst AC (2005) Thresholds of allergenic proteins in foods. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 152-156.
19. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327: 380-384.
20. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G (2003) Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 112: 168-174.
21. Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, et al. (2003) Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction - a case series. *Clinical and Experimental Allergy* 33: 1581-1585.
22. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, et al. (1988) Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 260: 1450-1452.
23. Branum AM, Lukacs SL (2008) Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief*: 1-8.
24. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, et al. (2007) The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 120: 638-646.
25. Sampson HA (2005) Food allergy - accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 60: 19-24.
26. Wood RA (2003) The natural history of food allergy. *Pediatrics* 111: 1631-1637.
27. Namork E, Stensby BA, Løvik M (2011) Nasjonalt register for alvorlige allergiske reaksjoner på mat. Nasjonalt Folkehelseinstitutt.
28. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA (2011) Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 22: 454-461.
29. Sastre J (2010) Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 40: 1442-1460.

30. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, et al. (2004) A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 34: 689-695.
31. Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, Meier PN, Zeck-Kapp G, et al. (1997) Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. *Gut* 40: 745-753.
32. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, et al. (2006) Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 61 Suppl 82: 1-20.
33. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, et al. (2009) Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 124: 292-300.
34. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, et al. (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 122: 1154-1160.
35. Virkud YV, Vickery BP (2012) Advances in immunotherapy for food allergy. *Discov Med* 14: 159-165.
36. Beyer K (2012) A European perspective on immunotherapy for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 129: 1179-1184.
37. Host A, Halken S (2004) Hypoallergenic formulas - when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 59 Suppl 78: 45-52.
38. Poms RE, Klein CL, Anklam E (2004) Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Addit Contam* 21: 1-31.
39. Wei YH, Sathe SK, Teuber SS, Roux KH (2003) A sensitive sandwich ELISA for the detection of trace amounts of cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut in foods. *J Agric Food Chem* 51: 3215-3221.
40. Clemente A, Chambers SJ, Lodi F, Nicoletti C, Brett GM (2004) Use of the indirect competitive ELISA for the detection of Brazil nut in food products. *Food Control* 15: 65-69.
41. Ben Rejeb S, Abbott M, Davies D, Querry J, Cleroux C, et al. (2003) Immunochemical-based method for detection of hazelnut proteins in processed foods. *J AOAC Int* 86: 557-563.
42. Faeste CK, Ronning HT, Christians U, Granum PE (2011) Liquid chromatography and mass spectrometry in food allergen detection. *J Food Prot* 74: 316-345.
43. Monaci L, Visconti A (2009) Mass spectrometry-based proteomics methods for analysis of food allergens. *Trac-Trend Anal Chem* 28: 581-591.

44. American College of Allergy, Asthma, & Immunology (2006) Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96: S1-68.
45. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Bock SA, Burks AW, et al. (2002) Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: How much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 109: 24-30.
46. Yunginger JW, Gauerke MB, Jones RT, Dahlberg MJE, Ackerman SJ (1983) Use of radioimmunoassay to determine the nature, quantity and source of allergenic contamination of sunflower butter. *J Food Prot* 46: 625-628.
47. Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA (1991) Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. *N Engl J Med* 324: 976-979.
48. Jones RT, Squillace DL, Yunginger JW (1992) Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labeled "dairy-free" dessert. *Ann Allergy* 68: 223-227.
49. European Food Safety Authority (2004) Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes. *EFSA Journal* 32: 1-197.
50. Besler M, Steinhut H, Paschke A (2001) Stability of food allergens and allergenicity of processed foods. *J Chromatogr B* 756: 207-228.
51. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, Peltre G, Skov IPS, et al. (1996) Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol*: 218-218.
52. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y (2012) Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr* 8: 19-24.
53. Smith JD, Clinard V, Barnes CL (2011) Pharmacists' guide to infant formulas for term infants. *J Am Pharm Assoc* 51: E28-E37.
54. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA (1992) Fish hypersensitivity II: Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol* 90: 622-629.
55. Nordlee JA, Taylor SL, Jones RT, Yunginger JW (1981) Allergenicity of various peanut products as determined by RAST inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 68: 376-382.
56. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP (2000) The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 106: 763-768.
57. Wigotzki M, Steinhart H, Paschke A (2000) Influence of varieties, storage and heat treatment on IgE-binding proteins in hazelnuts (*Corylus avellana*). *Food Agr Immunol* 12: 217-229.



58. Wigotzki M, Steinhart H, Paschke A (2001) Determination of the allergenicity of various hazelnut products by immunoblotting and enzyme allergosorbent test inhibition. *J Chromatogr B* 756: 239-248.
59. Bolhaar ST, van de Weg WE, van Ree R, Gonzalez-Mancebo E, Zuidmeer L, et al. (2005) In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 116: 1080-1086.
60. Taylor JS, Erkek E (2004) Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 17: 289-301.
61. Liss GM, Sussman GL (1999) Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med* 35: 196-200.
62. Turjanmaa K, Makinen-Kiljunen S (2002) Latex allergy: prevalence, risk factors, and cross-reactivity. *Methods* 27: 10-14.
63. Ameratunga R, Ameratunga S, Crooks C, Simmons G (2008) Latex glove use by food handlers: the case for nonlatex gloves. *J Food Prot* 71: 2334-2338.
64. van Drooge AM, Knulst AC, de Groot H, van Ginkel CJ, Pasmans SG (2010) Pseudo-food allergy caused by carry-over of latex proteins from gloves to food: need for prevention? *Allergy* 65: 532-533.
65. Gawchik SM (2011) Latex allergy. *Mt Sinai J Med* 78: 759-772.
66. Madsen CB, Hattersley S, Allen KJ, Beyer K, Chan CH, et al. (2012) Can we define a tolerable level of risk in food allergy? Report from a EuroPrevall/UK Food Standards Agency workshop. *Clin Exp Allergy* 42: 30-37.
67. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. (2002) The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 110: 915-920.
68. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA (2000) Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 105: 582-586.
69. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA (1999) Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 104: 186-189.
70. Roberts G, Golder N, Lack G (2002) Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 57: 713-717.
71. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, Ojeda I, Munoz FM, et al. (1995) Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 50: 257-261.

72. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002) Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 57: 741-746.
73. Crevel RW, Briggs D, Hefle SL, Knulst AC, Taylor SL (2007) Hazard characterisation in food allergen risk assessment: the application of statistical approaches and the use of clinical data. *Food Chem Toxicol* 45: 691-701.
74. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, et al. (2013) Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 131: 172-179.
75. Bock SA (1982) The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 69: 173-177.
76. Hourihane JO, Kilburn SA, Dean P, Warner JO (1997) Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 27: 634-639.
77. Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C (2012) Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108: 332-336.
78. Emmett SE, Angus FJ, Fry JS, Lee PN (1999) Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy* 54: 380-385.
79. 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.
80. Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J (2009) Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 47: 1198-1204.
81. Hourihane JO, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, et al. (1997) An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 100: 596-600.
82. Peeters KA, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CW, den Hartog Jager CF, et al. (2007) Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy* 37: 108-115.
83. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, et al. (2009) Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 64: 1218-1220.
84. Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, van Hoffen E, et al. (2006) Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 117: 448-454.

85. Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, Sheffield D, Morisset M, et al. (2010) Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 48: 814-819.
86. van der Zee T, Dubois A, Kerkhof M, van der Heide S, Vlieg-Boerstra B (2011) The eliciting dose of peanut in double-blind, placebo-controlled food challenges decreases with increasing age and specific IgE level in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 128: 1031-1036.
87. Bock SA, Atkins FM (1989) The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 83: 900-904.
88. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, et al. (2001) The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107: 367-374.
89. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO (1998) Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 316: 1271-1275.
90. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, Sampson HA, Sicherer SH (2002) Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med* 347: 1535-1536.
91. Bernhisel-Broadbent J, Taylor S, Sampson HA (1989) Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. II. Laboratory correlates. *J Allergy Clin Immunol* 84: 701-709.
92. Foucard T, Malmheden Yman I (1999) A study on severe food reactions in Sweden - is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 54: 261-265.
93. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA (1999) Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 103: 559-562.
94. Pumphrey RS (2000) Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 30: 1144-1150.
95. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA (1998) Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 102: e6.
96. Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA (2001) A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: Characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 108: 128-132.
97. Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG (2008) Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8: 261-265.

98. Hourihane JO, Harris H, Langton-Hewer S, Kilburn SA, Warner JO (2001) Clinical features of cashew allergy. *Allergy* 56: 252-253.
99. Wensing M, Koppelman SJ, Penninks AH, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC (2001) Hidden hazelnut is a threat to allergic patients. *Allergy* 56: 191-192.
100. Malmheden Yman I, Eriksson A, Everitt G, Yman L, Karlsson T (1994) Analysis of food proteins for verification of contamination or mislabelling. *Food Agric Immunol* 6: 167-172.
101. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, van Ree R, et al. (2002) The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy* 32: 1757-1762.
102. Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Sperr WR, et al. (1992) Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 90: 927-936.
103. Host A, Halken S (1990) A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 45: 587-596.
104. Jakobsson I, Lindberg T (1979) A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 68: 853-859.
105. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, et al. (1993) Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 152: 640-644.
106. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, et al. (2002) Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 13 Suppl 15: 23-28.
107. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U (1999) Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 29: 91-96.
108. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 92: 902-908.
109. Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson BG (1985) Dietary bovine beta-lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 74: 342-345.
110. Host A, Husby S, Osterballe O (1988) A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure

- to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 77: 663-670.
111. Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, Kneepkens CM, van der Horst HE (2010) Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM* 103: 555-572.
  112. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P (2001) The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 56: 403-411.
  113. Dannaeus A, Inganas M (1981) A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE- and IgG-antibody levels to milk, egg and fish. *Clin Allergy* 11: 533-539.
  114. Ford RP, Taylor B (1982) Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 57: 649-652.
  115. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA (2007) The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 120: 1413-1417.
  116. Mehl A, Wahn U, Niggemann B (2005) Anaphylactic reactions in children - a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 60: 1440-1445.
  117. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF (2002) How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 86: 236-239.
  118. Caubet JC, Wang J (2011) Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin N Am* 58: 427-443.
  119. Eigenmann PA (2000) Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 105: 587-588.
  120. Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK (1997) Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 187-194.
  121. Solensky R (2003) Resolution of fish allergy: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91: 411-412.
  122. Sampson HA, Scanlon SM (1989) Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 115: 23-27.
  123. de Martino M, Novembre E, Galli L, de Marco A, Botarelli P, et al. (1990) Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol* 86: 909-914.

124. Eigenmann PA, Calza AM (2000) Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 11: 95-100.
125. Lopata AL, O'Hehir RE, Lehrer SB (2010) Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy* 40: 850-858.
126. Rance F, Dutau G (2002) Asthma and food allergy: report of 163 pediatric cases. *Arch Pediatr* 9 Suppl 3: 402s-407s.
127. Ramesh S (2008) Food allergy overview in children. *Clin Rev Allergy Immunol* 34: 217-230.
128. Andre F, Andre C, Colin L, Cacaraci F, Cavagna S (1994) Role of new allergens and of allergens consumption in the increased incidence of food sensitizations in France. *Toxicology* 93: 77-83.
129. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P (1995) Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 155: 1749-1754.
130. Goetz DW, Whisman BA (2000) Occupational asthma in a seafood restaurant worker: cross-reactivity of shrimp and scallops. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 461-466.
131. Lemiere C, Desjardins A, Lehrer S, Malo JL (1996) Occupational asthma to lobster and shrimp. *Allergy* 51: 272-273.
132. Lehrer SB, Ayuso R, Reese G (2003) Seafood allergy and allergens: a review. *Mar Biotechnol (NY)* 5: 339-348.
133. Sicherer SH (2001) Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 108: 881-890.
134. Waring NP, Daul CB, deShazo RD, McCants ML, Lehrer SB (1985) Hypersensitivity reactions to ingested crustacea: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 76: 440-445.
135. Daul CB, Morgan JE, Waring NP, McCants ML, Hughes J, et al. (1987) Immunologic evaluation of shrimp-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 80: 716-722.
136. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA (1995) Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 96: 341-351.
137. Wieser H (2007) Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 24: 115-119.
138. Yan Y, Hsam SL, Yu JZ, Jiang Y, Ohtsuka I, et al. (2003) HMW and LMW glutenin alleles among putative tetraploid and hexaploid European spelt wheat (*Triticum spelta* L.) progenitors. *Theor Appl Genet* 107: 1321-1330.

139. Hill DJ, Hosking CS, Zhie CY, Leung R, Baratwidjaja K, et al. (1997) The frequency of food allergy in Australia and Asia. *Environ Toxicol Pharmacol* 4: 101-110.
140. Thompson T (2004) Gluten contamination of commercial oat products in the United States. *N Engl J Med* 351: 2021-2022.
141. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K (2000) Antigliadin IgE - indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 55: 386-391.
142. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Turjanmaa K (1999) Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 54: 851-856.
143. James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW (1997) Wheat alpha-amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 99: 239-244.
144. Armentia A, Rodriguez R, Callejo A, Martin-Esteban M, Martin-Santos JM, et al. (2002) Allergy after ingestion or inhalation of cereals involves similar allergens in different ages. *Clin Exp Allergy* 32: 1216-1222.
145. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, Mikkola J, et al. (1999) A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 103: 912-917.
146. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, Yamashita N, Tadokoro K, et al. (1991) Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 87: 34-40.
147. Salcedo G, Quirce S, Diaz-Perales A (2011) Wheat allergens associated with Baker's asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21: 81-9.
148. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Maki M, Moneret-Vautrin DA, et al. (2006) Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 559-575.
149. van Erp-Baart MA, Brants HA, Kiely M, Mulligan A, Turrini A, et al. (2003) Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. *Br J Nutr* 89 Suppl 1: S25-30.
150. Kagan RS (2003) Food allergy: an overview. *Environ Health Perspect* 111: 223-225.
151. Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW (2000) Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy* 55: 515-521.
152. Roodt L, Rees D (1995) Tests for sensitisation in occupational medicine practice - the soy bean example. *S Afr Med J* 85: 522-525.

153. Zuskin E, Kanceljak B, Schachter EN, Witek TJ, Maayani S, et al. (1992) Immunological and respiratory changes in animal food processing workers. *Am J Ind Med* 21: 177-191.
154. Burks W, Sampson HA, Bannon GA (1998) Peanut allergens. *Allergy* 53: 725-730.
155. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, et al. (2002) Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 140: 219-224.
156. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Pumphrey CL (1994) Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 5: 40-45.
157. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S (2002) Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1- related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 110: 797-804.
158. Jankiewicz A, Aulepp H, Baltus W, Bogl KW, Dehne LI, et al. (1996) Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol* 111: 268-278.
159. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthrich B (2000) Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 106: 373-378.
160. Pauli G, Bessot JC, Braun PA, Dietemann-Molard A, Kopferschmitt-Kubler MC, et al. (1988) Celery allergy: clinical and biological study of 20 cases. *Ann Allergy* 60: 243-246.
161. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wuthrich B, Luttkopf D, Pompei C, et al. (2002) Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 57: 228-235.
162. Sporik R, Hill D (1996) Allergy to peanut, nuts, and sesame seed in Australian children. *BMJ* 313: 1477-1478.
163. Kanny G, De Hauteclocque C, Moneret-Vautrin DA (1996) Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy* 51: 952-957.
164. James C, Williams-Akita A, Rao YA, Chiaromonte LT, Scheider AT (1991) Sesame seed anaphylaxis. *N Y State J Med* 91: 457-458.
165. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Antoniotti PL, Falagiani P (1999) A case of sesame seed-induced anaphylaxis. *Allergy* 54: 526-527.



166. Pastorello EA, Varin E, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, et al. (2001) The major allergen of sesame seeds (*Sesamum indicum*) is a 2S albumin. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 756: 85-93.
167. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, et al. (2003) Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 33: 1046-1051.
168. Pumphrey RSH, Gowland MH (2007) Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 119: 1018-1019.
169. Dalal I, Goldberg M, Katz Y (2012) Sesame seed food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 12: 339-345.
170. Monreal P, Botey J, Pena M, Marin A, Eserverri JL (1992) Mustard allergy. Two anaphylactic reactions to ingestion of mustard sauce. *Ann Allergy* 69: 317-320.
171. Kanny G, Fremont S, Talhouarne G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA (1995) Anaphylaxis to mustard as a masked allergen in "chicken dips". *Ann Allergy Asthma Immunol* 75: 340-342.
172. Panconesi E, Sertoli A, Fabbri P, Giorgini S, Spallanzani P (1980) Anaphylactic shock from mustard after ingestion of pizza. *Contact Dermatitis* 6: 294-295.
173. Rance F, Dutau G, Abbal M (2000) Mustard allergy in children. *Allergy* 55: 496-500.
174. Caballero T, San-Martin MS, Padial MA, Contreras J, Cabanas R, et al. (2002) Clinical characteristics of patients with mustard hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89: 166-171.
175. Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA (1999) Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 10: 33-38.
176. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Maadi F, Fremont S, Guenard L, et al. (2003) Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy* 58: 295-299.
177. Jappe U, Vieths S (2010) Lupine, a source of new as well as hidden food allergens. *Mol Nutr Food Res* 54: 113-126.
178. Hefle SL, Lemanske RF, Jr., Bush RK (1994) Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *J Allergy Clin Immunol* 94: 167-172.
179. Novembre E, Moriondo M, Bernardini R, Azzari C, Rossi ME, et al. (1999) Lupin allergy in a child. *J Allergy Clin Immunol* 103: 1214-1216.

180. Peeters KA, Nordlee JA, Penninks AH, Chen L, Goodman RE, et al. (2007) Lupine allergy: not simply cross-reactivity with peanut or soy. *J Allergy Clin Immunol* 120: 647-653.
181. Peeters KA, Koppelman SJ, Penninks AH, Lebens A, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. (2009) Clinical relevance of sensitization to lupine in peanut-sensitized adults. *Allergy* 64: 549-555.
182. Faeste CK, Namork E, Lindvik H (2009) Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in foods. *J Allergy Clin Immunol* 123: 187-194.
183. Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM (1997) Allergy to fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 297-300.
184. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, et al. (2001) Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 108: 133-140.
185. Valenta R, Kraft D (1996) Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 97: 893-895.
186. Kondo Y, Urisu A (2009) Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 58: 485-491.