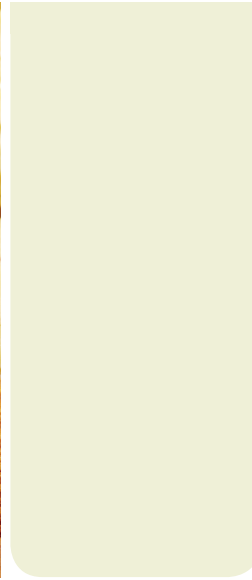


2016



Nasjonalt register for alvorlige allergiske reaksjoner på mat 2000 - 2015

The National Register of Severe Allergic Reactions to Food
2000 - 2015

Ellen Namork
Else-Carin Groeng
Berit S. Stensby
Martinus Løvik
Hubert Dirven

Nasjonalt register for alvorlige allergiske reaksjoner mot mat

2000 – 2015

The National Register of Severe
Allergic Reactions to Food

2000 – 2015

Ellen Namork

Else-Carin Groeng

Berit S. Stensby

Martinus Løvik

Hubert Dirven

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for smittevern, miljø og helse
Avdeling for toksikologi og risiko
Juni 2016

Tittel:

Nasjonalt register for alvorlige allergiske reaksjoner mot mat 2000–2015
The National Register of Severe Allergic Reactions to Food 2000–2015

Forfatter:

Ellen Namork

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no/matallergiregisteret

Design omslag:

Per Kristian Svendsen

Foto omslag:

Colourbox

ISBN 978-82-8082-747-0 elektronisk versjon

Innhold / Contents

Sammendrag	4
Summary	5
Innledning	6
Matallergiregisteret	6
Metoder og Analyser	8
Spesifikke IgE-antistoffer	8
ImmunoCap®	8
Makromatrise	8
Matanalyser	9
Rapporter og tilbakemeldinger til legen	9
Statistikk	9
Resultater og kommentarer	10
Meldefrekvens	10
Kjønnfordeling	11
Aldersfordeling	11
Serologi	12
De vanligste matallergenene	12
Matprøver	14
Tidsforløp, symptomer og behandling	15
Erfaringer etter 15 års drift	16
Vitenskapelige publikasjoner	17
Internasjonale artikler og møtepresentasjoner basert på Matallergiregisteret	17
Nasjonale publikasjoner	17
Introduction	20
The Food Allergy Register	20
Methods and analysis	22
Specific IgE-antibodies	22
ImmunoCap®	22
Macro-array	22
Analyses of food	22
Reports and feedback to the physician	23
Statistics	23
Results and comments	24
Report frequency	24
Gender distribution	25
Age distribution	25
Serology	26
The most common food allergens	26
Food samples	28
Onset of reaction, symptoms and treatment	29
Experiences after 15 years of operation	30
Reference List	31

Sammendrag

Allergiske reaksjoner mot mat rammer alle aldersgrupper i hele befolkningen og kan gi fra milde symptomer som kløe i de øvre luftveiene til livstruende systemiske reaksjoner som anafylaktisk sjokk. Reaksjoner mot mat endrer seg til en hver tid da allergi mot ulike matvarer kan oppstå og bli borte hos enkeltindivider. I tillegg til at matvanene endrer seg, vil også import av ny mat introdusere nye matallergener. Det er derfor viktig å registrere allergiske reaksjoner mot mat for å kartlegge hvilke allergener folk flest reagerer mot, for derved over tid å kunne revidere regelverket for hvilke allergener som bør merkes for å sikre trygg mat for personer med matallergi.

For å øke kunnskapen om reaksjoner mot mat i Norge ble det opprettet et nasjonalt register for alvorlige allergiske reaksjoner mot mat «Matallergiregisteret» i 2000. Registeret er et samarbeid med Veterinærinstituttet og Mattilsynet der Folkehelseinstituttet har ansvar for registerfunksjonen og den daglige driften. Tilfeller av alvorlige reaksjoner mot mat rapporteres av leger i relevant praksis på et en-sides meldeskjema. Fullblod/serumprøve av pasienten kan sendes sammen med skjemaet for analyse av spesifikke IgE-antistoffer mot et panel av matallergener. Spesifikt IgE mot pollenallergener blir også analysert da plantemat generelt, ofte har lignende eller homologe allergensekvenser og derved kan forårsake kryssreaksjoner. Ved utgangen av 2015 hadde registeret mottatt 1470 meldinger.

Resultater fra Matallergiregisteret viser økt forekomst av sensibilisering (dvs at pasienten har spesifikke IgE-antistoffer i serum) mot hasselnøtt, peanøtt og bjørkepollen i perioden fra 2000 og frem til 2015. Analyse av de bjørkepollenhomologe allergenene i hasselnøtt og peanøtt, såkalte rekombinante allergener eller enkeltallergener, viser at økningen i stor grad skyldes kryssreaksjoner på grunn av allergi mot bjørkepollen. Aldersgrupperingen blant de innmeldte pasientene viste frem til 2008 to overrepresenterte grupper (0-5 år og 20-35 år), mens det i 2015 er kun den minste aldersgruppen (0-5 år) som er overrepresentert. De fire matvarene de minste barna oftest er sensibilisert mot har endret seg fra å være egg, melk, hasselnøtt og peanøtt i synkende rekkefølge, til per 2015, like mange tilfeller av peanøtt og egg, deretter hasselnøtt og så melk. De fire matvarene pasienter fra 6 år og eldre oftest var sensibilisert mot tidligere var hasselnøtt og peanøtt med selleri og reke som henholdsvis tredje og fjerde hyppigste. Det er per 2015 fremdeles hasselnøtt og peanøtt som er de matvarene som oftest forårsaker sensibilisering, mens hvete og selleri har økt til henholdsvis tredje og fjerde hyppigste matallergen. Reaksjoner mot fisk har vært konstant sjelden rapportert. Kjønnfordelingen blant alle mottatte meldingene har hele tiden vært 40: 60 menn: kvinner, og det omvendte forhold hos de små barna 70: 30 gutter: jenter.

Summary

Reactions to food may affect all age groups in the population and the symptoms may vary from mild itching in the upper respiratory system to severe, life threatening systemic reactions like anaphylactic shock. Reactions to food will be changing at all times since allergy to different foods may arise and disappear in a single individual. In addition, food habits are changing and import of new foods may introduce new allergens. It is therefore important to survey the adverse reactions to food to identify the most common allergens, to be able to revise the food labeling directive and to secure safe food for individuals suffering from food allergy.

To increase the knowledge of food allergy in Norway, the Norwegian National Reporting System and Register of Severe Allergic Reactions to Food “the Food Allergy Register” was established in 2000. The Register is a collaboration between the Veterinary Institute and the Norwegian Food Safety Authority, whereby the Norwegian Institute of Public Health is responsible for the registry and the daily operation. Cases of severe reactions to food are reported by first-line doctors on a one-page form. Blood or serum samples of the patient may be sent together with the form for analyses of specific IgE-antibodies to a panel of food allergens. Specific IgE to pollen allergens are also analysed since plant foods in general often have similar or homologous allergen sequences that may cause cross-reactions. By the end of 2015 the Food Allergy Register had received 1470 reports.

Results from the Food Allergy Register show increased prevalence in sensitization (i.e. that the patients have specific IgE-antibodies in their serum) to hazelnut, peanut and birchpollen from 2000 to 2015. Analysis of the birchpollen-homologues in hazelnut and peanut, the so called recombinant allergens, or single allergens, show that the increase is largely due to cross-reactions caused by primary allergy to birchpollen. It has been registered a change over time in the age distribution of the reported patients up to 2015. The age groups showed two peaks at 0 to 5 years and 21 to 35 years up to 2008, changing to only one group in early childhood (0-5 years) up to 2015. The four most common foods the children are sensitised to have changed from being egg >, milk >, hazelnut and >peanut, to equal number of children being sensitized to peanut and egg, then hazelnut and milk as the third and fourth most common allergen. The 6 year olds and older used to be most often sensitized to hazelnut and peanut, with celery and shrimp as the third and fourth most common foods causing sensitisation. In 2015, hazelnut and peanut are still the most frequent cause of sensitization, but wheat and celery have increased to be the third and fourth most common food allergens, respectively. Reactions to fish are seldom reported. The gender distribution of the 1470 submitted reports has been constant over the years and is 40: 60 men: women and the opposite for the small children where the distribution is close to 70: 30 boys: girls.

Innledning

Matallergi skyldes en overreaksjon av immunsystemet og avgrenses ofte til reaksjoner mot mat som kan påvises ved spesifikke IgE-antistoffer i blodprøver (serum) mot en matvare. En annen form for matallergi er ikke-IgE mediert matallergi, men da man ikke har noen diagnostisk metode til påvisning kjenner man lite til denne gruppen. Matallergi er forårsaket av proteiner i mat, og gir vanligvis reaksjoner raskt. Det er vanlig at symptomene også kan komme fra andre organer enn mage-tarmsystemet, som for eksempel huden, luftveiene og hjerte- og karsystemet. Symptomene kan variere fra milde til moderate reaksjoner med kløe, utslett, hevelse og pusteproblemer til livstruende anafylaktiske reaksjoner (allergisjokk). Av alle typer allergiske reaksjoner er matallergi blant dem som forekommer oftest [1] og som dessuten har vært økende i den vestlige verden de siste 10-årene [2, 3]. Da det er flere former for reaksjoner mot mat med forskjellige mekanismer finnes det ikke nøyaktige tall for forekomst av matallergi. Rapporter fra Europa og USA viser at 6-8 % av små barn og 3-5 % av voksne har symptomer på matallergi og samtidig positiv allergitest (spesifikke IgE-antistoffer i serum) [2-4]. Det er imidlertid mange flere som reagerer allergisk på en eller flere matvarer enn det man er i stand til å påvise med de metodene man har tilgjengelig [5, 6].

Da forekomsten av matallergi viser regionale og geografiske forskjeller har det blitt opprettet nasjonale og regionale registre i Europa [7-10], men driften og strukturen varierer i stor grad og baserer seg ofte på telefonintervjuer og spørreskjemaer som omfatter ett allergen eller en bestemt aldersgruppe og som gir et tidsbegrenset bilde av situasjonen.

Da matvanene våre er i stadig endring og import av ny mat til butikker og spisesteder øker, vil vi også bli utsatt for nye allergener. Det har blitt mer vanlig å spise ute og ferdig prosessert mat har økt i omfang slik at det kan være vanskelig å få oversikt over hva maten inneholder. Siden 13. desember 2014, ble det imidlertid innført nye regler for merking av mat i Norge som skal gjøre det enklere for forbrukerne å lese og forstå hva maten inneholder. Det er uansett viktig å undersøke over tid hvilke matvarer eller allergener i matvarer som utløser alvorlige allergiske reaksjoner. For å øke kunnskapen om allergiske reaksjoner mot mat i Norge ble det satt i drift et nasjonalt melderegister for alvorlige reaksjoner mot mat «Matallergiregisteret». Hensikten med registeret er å kartlegge matallergener med tanke på forekomst av alvorlige reaksjoner, gi informasjon og å bidra til merking av allergener som ofte gir alvorlige reaksjoner. Hovedmålet er å sikre trygg mat for personer med matallergi i Norge.

Matallergiregisteret

Matallergiregisteret ble opprettet 1. juli, 2000 gjennom helse-og sosialdepartementets tiltaksplan mot Astma, Allergi og relaterte sykdommer fra inneluft. Matallergiregisteret er et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet som står for den daglige driften, Veterinærinstituttet som analyserer innsendte matprøver og Mattilsynet som håndterer eventuelle uregelmessigheter ved kontakt med produsenten. Matallergiregisteret er finansiert over det ordinære statsbudsjettet, men Folkehelseinstituttet får ikke øremerkete midler til å drifte registeret. Resultater og beskrivelse av oppbyggingen og hensikten med Matallergiregisteret er publisert tidligere [11, 12].

Matallergiregisteret er et landsomfattende register for rapportering av alvorlige allergiske reaksjoner mot mat, der alvorlig er definert som at medisinsk hjelp må søkes innen 24 timer etter inntaket av maten som mistenkes for å ha gitt reaksjon. Reaksjoner meldes av leger i relevant praksis; fastleger, spesialister, leger på sykehus eller akuttmottak. Det er frivillig å melde til registeret. Det er ønskelig at reaksjonen meldes på mistanke uten å vente på en videre undersøkelse eller diagnose. Hvert kasus meldes ved å fylle ut et skjema på en side der det gis

opplysninger om pasienten; personlige data, sykehistorie, det aktuelle tilfellet, samt behandling og videre oppfølging. Epikrise eller andre opplysninger kan legges ved. Det er også ønskelig at blod/serumprøve av pasienten sendes sammen med skjemaet. Pasientens serum analyseres for spesifikke IgE-antistoffer mot et panel av matallergener. Ved spesiell mistanke om at maten inneholder et allergen som ikke skal være tilstede, kan det også sendes med en matprøve som blir analysert for innhold av det mistenkte allergenet. Pasientene må undertegne en samtykkeerklæring som gir oss lov til å registrere opplysningene i en database etter aidentifisering. Informasjonsmateriale og skjemaer sendes ut til alle landets leger med noen års mellomrom og er å finne på instituttets internettside (www.fhi.no/matallergiregisteret).

Metoder og analyser

Spesifikke IgE-antistoffer

ImmunoCap®

Matallergiregisteret analyserer serumprøver i ImmunoCap®100, et automatisk system fra ThermoScientific/Phadia (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden), mot et standardpanel som består av 12 av de vanligste matallergenene og 2 pollenallergener. For tiden består standard-panelet av melk, egg, hvete, ert, soya, peanøtt, bukkehornkløver, hasselnøtt, selleri, reke, torsk og laks, samt pollenallergener fra bjørk og timotei. I tillegg blir spesifikt IgE mot flere andre allergener undersøkt hos de pasientene der det er relevant. Analysesvarene er nyttige i forbindelse med diagnostikk av pasientene og bidrar til viktige statistiske informasjoner.

Styrken på bindingen av spesifikke IgE-antistoffer er gitt i kU/l (0.35 - >100 kU/l) og som klasser fra 1-6, der 1-6 representerer alle med målbart spesifikt IgE, 2-6 representerer sera med spesifikt IgE som kan ha klinisk betydning og 3-6 representerer sera med høye nivåer av spesifikke IgE-antistoffer med stor sannsynlighet for klinisk reaksjon.

Makromatrise

Som et supplement til ImmunoCap blir alle sera også analysert med hensyn på spesifikke IgE-antistoffer mot et bredt panel av matekstrakter i en dot-blot metode [13]. Denne metoden er utviklet på folkehelseinstituttet og er ikke kommersielt tilgjengelig. Matekstrakter, 1 µl, settes på et nitrocellulosepapir i en matrise på 16x12, inkuberes med pasientserum og merkes med HRP (Horse Raddish Peroxidase). Dersom IgE-antistoffet i pasientens serum har reagert med matekstraktet vil HRP lyse opp ved inkubasjon med et oksydasjons middel (Luminol). Lyset måles med kjemiluminescens (Figur 1A) og den gjennomsnittlige lysintensiteten i hver lysfleck blir målt og digitalisert ved hjelp av et gel dokumentasjons utstyr (Kodak Image Station 4000R Pro). Verdiene overføres til et regneark og kan plottes som et stolpediagram (Figur 1B). Positive utslag for spesifikt IgE i matrisen mot matallergener som ikke er i standardpanelet, blir verifisert ved å sette opp pasientserumet i ImmunoCap mot det aktuelle allergenet.

Fig. 1A

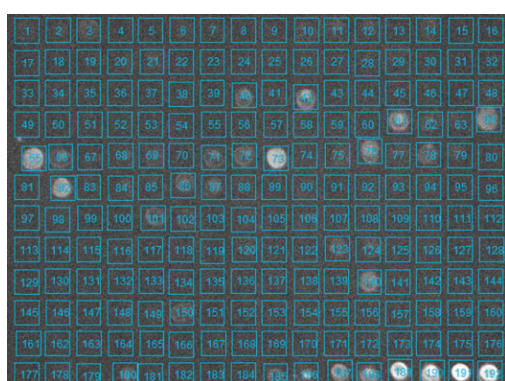
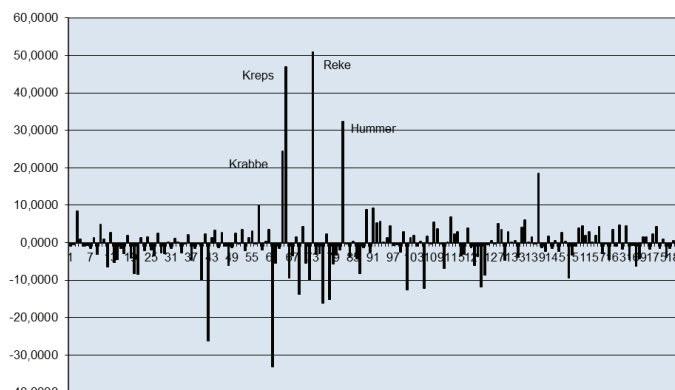


Fig. 1B



Figur 1A: Dot-blot: Kjemiluminescens av matrise på 16x12 matekstrakter inkubert med pasientserum. De lyse flekkene 64, 65, 73 og 82 viser binding av spesifikke IgE-antistoffer i pasientserumet med ekstrakter fra henholdsvis krabbe, kreps, reke og hummer. (De lyse flekkene fra 185-192 er positiv kontroll i duplikat og økende konsentrasjon). B) Graf: komputerbaserte gjennomsnittsverdier av intensiteten i hver lysfleck viser tilsvarende mengde spesifikt IgE bundet til skalldyrallergenene i A

Matanalyser

Ved mistanke om at maten inneholder et allergen som er deklart *ikke* å være tilstede, enten på grunn av feilproduksjon eller kontaminasjon, kan Veterinærinstituttet/det svenske Livsmedelsverket analysere den mistenkte maten for å påvise eventuelle allergener, eller for å avsløre såkalte skjulte allergener i maten som ikke er merkepliktige. Til dette arbeidet brukes ELISA, gel-elektroforese og Western blotting. I tilfelle uregelmessigheter blir Mattilsynet varslet, som tar kontakt med produsenten.

Rapporter og tilbakemeldinger til legen

Legen som rapporterer vil skriftlig motta resultatene fra de serologiske analysene og eventuelle matanalyser, samt en grundig gjennomgåelse og diskusjon av hvert enkelt tilfelle. Diskusjonen fokuserer på de relevante matallergenene og eventuelle allergier, kryssreaksjoner og risikomat. Legen opplyses alltid om at positiv serologi ikke nødvendigvis betyr at pasienten har en matallergi med mindre matinntak og sykehistorie stemmer overens, og at mat ikke bør fjernes fra kostholdet uten medisinsk grunn. Det gis også informasjon om at Matallergiregisteret kun er et supplement til den videre oppfølgingen og diagnosen som blir utført på hjemstedet. Svar med laboratorie-analysene og en diskusjon av hvert enkelt tilfelle ytes som en service til den rapporterende legen og pasienten. Målet er å sende svaret innen 6-8 uker etter mottakelse av rapporten.

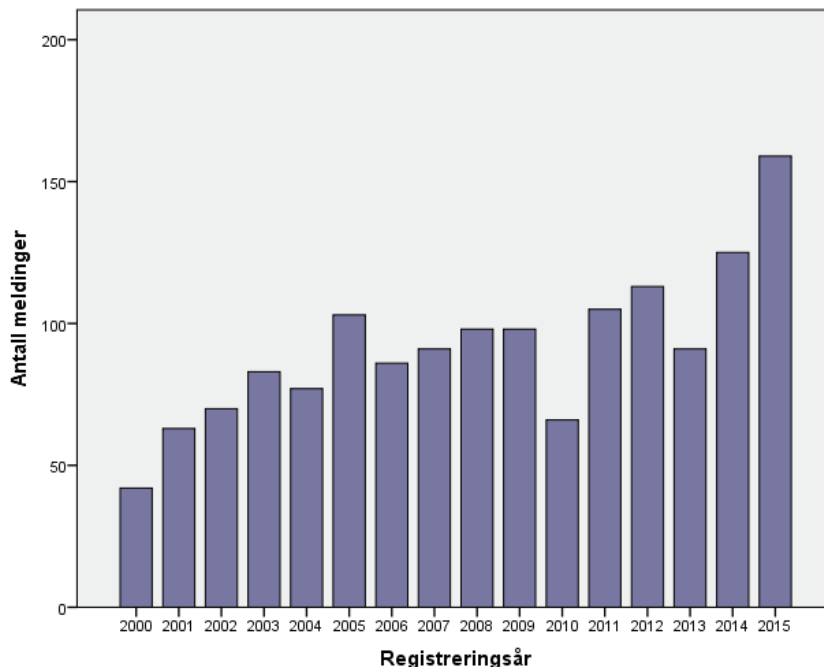
Statistikk

Data fra rapportene og analyseresultatene legges inn i en SPSS-basert database. PASW® Statistics 23.0 og SigmaPlot 13.0 er brukt til frekvensanalyser og til å lage grafer av dataene i databasen fra Matallergiregisteret.

Resultater og kommentarer

Meldefrekvens

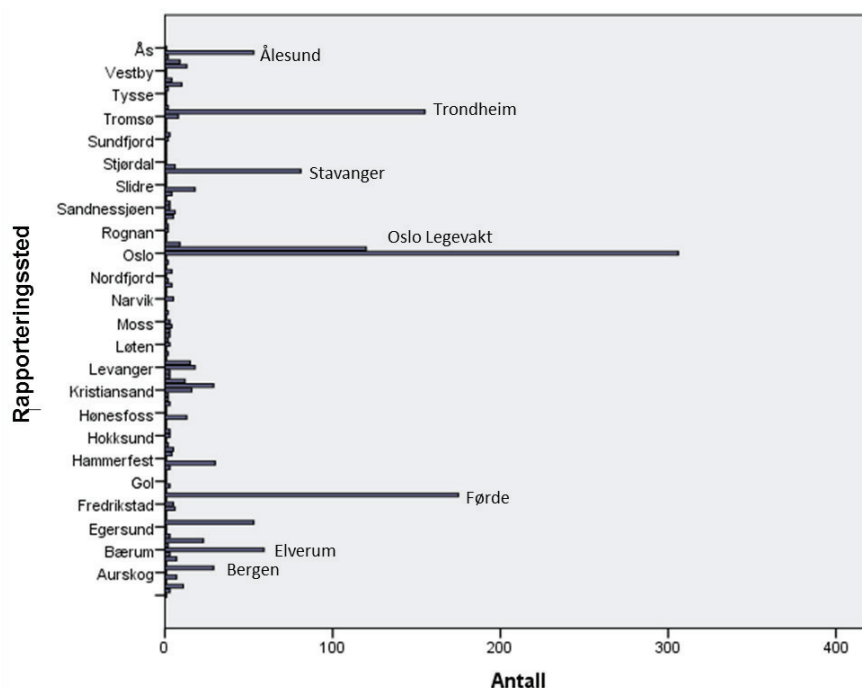
Matallergiregisteret mottar i gjennomsnitt omtrent 100 meldinger per år, men med varierende antall og stigende tendens år for år. Per 31. desember 2015 var det registrert 1470 meldinger. Antall meldinger gjenspeiler til en viss grad legenes og pasientenes kjennskap til Matallergi-registeret på grunnlag av informasjon til mediene og utsendelse av informasjonsmateriell gjennom posten til alle landets leger. For hver gang det har blitt sendt ut informasjon (2004, 2010 og 2013) mottas et økende antall meldinger og i 2015 mottok registeret det høyest antallet på 159 meldinger (Figur 2). Det er mange av de samme legene og sykehusene som melder inn reaksjoner år for år, hvilket tyder på at de finner Matallergiregisteret nyttig, samtidig som det indikerer stor underrapportering fra leger i andre praksiser, klinikker og sykehus. I de siste årene har registeret imidlertid mottatt et økende antall meldinger fra hele landet, slik at materialet likevel kan regnes som representativt for Norge.



Figur 2: Antall registrerte meldinger per år fra 1. juli 2000 til 31. desember 2015

Man ville forvente at det totale antall mottatte meldinger var høyest fra de største byene som Oslo, Bergen og Trondheim. Det viser seg imidlertid at Trondheim, med det laveste innbyggertallet av de tre byene, har den høyeste meldefrekvensen med 90 meldinger/100 000 innbygger, mens det i Oslo og Bergen meldes med frekvenser på henholdsvis 68 og 11.5 meldinger/100 000 innbyggere. Selv om Bergen har en lav meldefrekvens i forhold til innbyggertall har meldingsfrekvensen økt med 75 % i løpet av de siste 5 årene. Forskjellen i meldefrekvens reflekteres derfor ikke bare av innbyggertallet, men kan også forklares ved geografisk beliggenhet, matvaner og livsstil i tillegg til hvilken tilgang til allergidiagnostikk som finnes i nærheten. Andre årsaker kan være forskjeller i hvordan legene opplever tidspresset i sin arbeidshverdag og deres engasjement i å bidra til et nasjonalt register. Det vil også være allergikere som håndterer sin allergi uten å søke lege.

Forskjellene i den geografiske meldefrekvensen (Figur 3) tyder på underrapportering i deler av landet og spesielt fra Nord Norge der det mottas få meldinger. Økningen i antall meldinger år for år reflekterer derfor mest sannsynlig en økning i meldefrekvens og ikke en økning i antall alvorlige allergiske reaksjoner.



Figur 3: Variasjon i meldefrekvens (2000 – 2015)

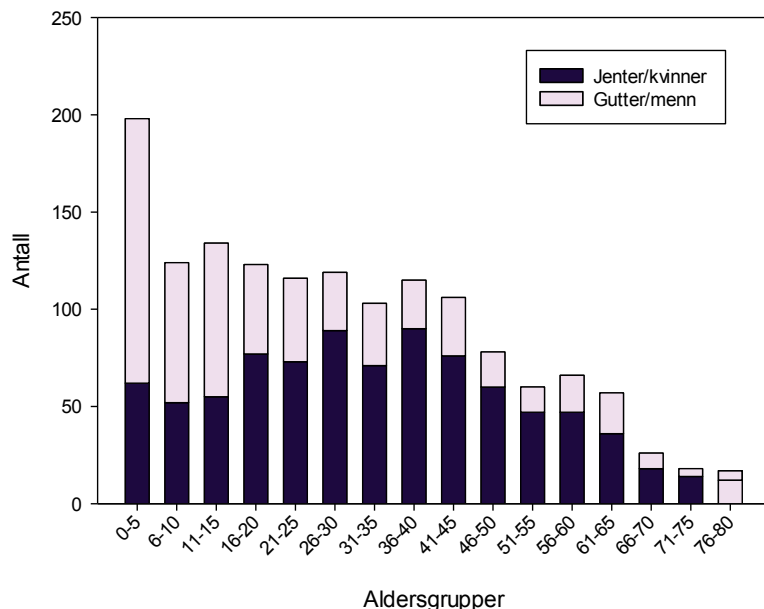
Kjønnsfordeling

De innsendte meldingene viser en aldersavhengig kjønnsforskjell med hensyn på rapporterte reaksjoner med et konstant forhold mellom kjønnene på 60: 40 kvinner: menn, mens det fra 0-5 år er det motsatte forhold med 30: 70 jenter: gutter (Figur 4). Da Matallergiregisteret baserer seg på reaksjoner der lege oppsøkes innen 24 timer, indikerer dette et reelt behov for medisinsk hjelp. Den høyere forekomsten for kvinner har derfor en sannsynlig fysiologisk årsak. Den omvendte kjønnsratioen som ble funnet for barn med allergiske reaksjoner mot mat, rapporteres også for astma, høysnue og atopi med høyere forekomst hos gutter frem til puberteten [14, 15]. Lignende kjønnsforskjeller er rapportert også fra andre land og forklares med hormonelle endringer i puberteten som generelt har stor betydning for forekomsten av allergiske sykdommer [8, 16]. Forskjeller i miljøeksponeringer kan også ha betydning og føre til feilregulering av immuntoleransen og følgelig til utvikling av allergi mot mat [17].

Aldersfordeling

Aldersfordelingen viste frem til 2008 to risikogrupper; små barn fra 0-5 år og unge voksne fra 20-35 år. At unge voksne utgjorde en risikogruppe ble også rapportert i studier fra andre land [18-20]. Aldersfordelingen har imidlertid endret seg over tid og viser i 2015 kun en overrepresentert gruppe, nemlig de små barna i alderen 0-5 år (Figur 4). Matallergi hos små barn er ikke uvanlig og starter ofte i løpet av de to første leveårene, men de fleste vokser den av seg innen skolealder. For noen år tilbake regnet man med at allergi mot pollen ble etablert i tenårene og at kryssreaksjoner var en medvirkende årsak til at de unge voksne hadde hyppigere reaksjoner. Når man ser på endringen i aldersfordelingen over tid i registeret ser det ut til at det

er økt sensibilisering i aldersgruppen mellom de to tidligere risikogruppene (6-20 år). En mulig årsak kan være tidligere debut av pollensensibilisering som igjen øker risikoen for kryssreaksjoner mot plantemat generelt. I en egen studie av pasienter fra Matallergiregisteret med sensibilisering mot peanøtt, fant man en kraftig økning i sensibilisering mot bjørkepollen allerede fra 6 års alder [21], som støtter denne antagelsen.



Figur 4: Alders- og kjønnsfordeling av alle meldinger per 2015. Aldersgruppen 0-5 år viser overhyppighet med hensyn på forekomst av alvorlige reaksjoner mot mat

Serologi

De vanligste matallergenene

Blodprøve eller serumprøve sendes med meldeskjemaene i 90 % av tilfellene. Spesifikke IgE-antistoffer i serum blir målt mot standard panelet av matallergener (se under metoder/ImmunoCap). Tilstedeværelse av spesifikt IgE i serum mot matallergener utgjør en risiko for klinisk matallergi. Det finnes imidlertid også individer som er sensibilisert, men som ikke har symptomer og individer som reagerer mot matvarer uten å ha spesifikt IgE i serum. Sammenhengen mellom sera som er positive med spesifikke IgE-antistoffer mot et allergen og klinisk matallergi, vil også være avhengig av metodene som brukes til å måle spesifikke IgE-antistoffer og nivåene av disse, og vil dessuten variere fra allergen til allergen. Analyse av spesifikt IgE mot matallergener på registernivå, vil allikevel være en indikator på hvilke matallergener flest reagerer mot.

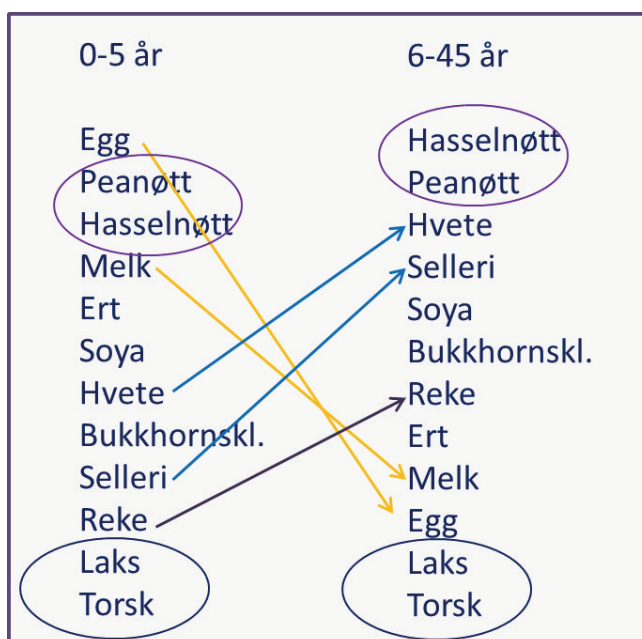
Matallergenene som flest er sensibilisert mot, er forskjellig hos de små barna fra 0-5 år og hos de over 6 år (Figur 5) og har endret seg noe over tid. I registeret viser resultatene at de fire allergenene som de små barna oftest var sensibilisert opptil omtrent 2008 var egg, melk, peanøtt og hasselnøtt, i synkende rekkefølge, mens i 2015 er det flest, og like mange, som er sensibilisert mot peanøtt og egg, deretter mot hasselnøtt og melk. Fra 6 år og eldre er det, per i dag, flest som er sensibilisert mot hasselnøtt, peanøtt, hvete og selleri, i synkende rekkefølge, mens det for noen år siden (ca 2008) var selleri og reke/skalldyr som var det tredje og fjerde hyppigst forekommende matallergen. Figur 5 viser at de små barna «vokser av seg» sin allergi mot egg og melk (gule piler), videre at sensibilisering mot reke/skalldyr øker etter 5 års alder (sort pil) og at sensibilisering mot hvete og selleri øker etter 6 års alder (blå piler). Den høye forekomsten av

sensibilisering mot peanøtt, hasselnøtt og selleri hos de over 6 år kan i stor grad skyldes kryssreaksjoner på grunn av debut av pollenallergi mot bjørk allerede ved 6 års alder, mens den økte forekomsten av svake IgE-reaksjoner mot hvete kan skyldes kryssreaksjoner på grunn av økt allergi mot timoteipollen. Økningen i allergi mot pollen kan delvis forklares med global oppvarming og derved lengre pollensesong [22-24].

Registeret har mottatt meldinger om personer som har fått reaksjon etter inntak av hvete og skalldyr, som de normalt inntar uten reaksjon, i forbindelse med fysisk aktivitet. Anstrengelsesutløste reaksjoner rapporteres oftest i litteraturen mot hvete [25]. Andre ko-faktorer som alkohol og medisiner kan også utløse eller forsterke allergiske reaksjoner. Reaksjon mot fisk rapporteres sjelden, men hos disse personene meldes det ofte om alvorlige symptomer og reaksjoner og det måles ofte høye nivåer av serum spesifikt IgE. Den lave forekomsten av innrapporterte reaksjoner mot fisk kan forklares med at nordmenn har lang tradisjon med å spise fisk og derved har opparbeidet toleranse tidlig i livet, eller også at det skyldes underrapportering spesielt i kystbyer i Nord-Norge som generelt har lav meldefrekvens.

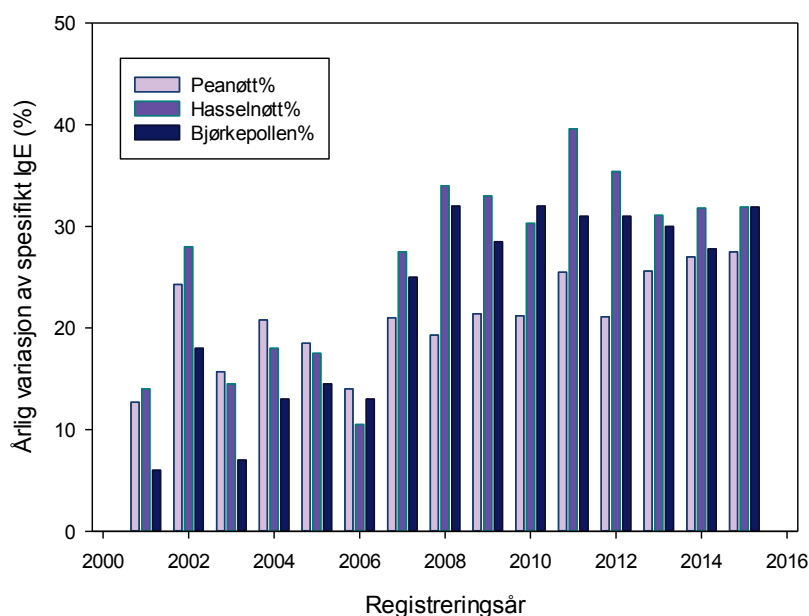
Ut ifra analyser av sera sendt inn til Matallergiregisteret fra 2000 til 2015 har det blitt registrert en signifikant økning av personer med spesifikke IgE-antistoffer i serum mot hasselnøtt, peanøtt og bjørkepollen (Figur 6). Sensibilisering mot bjørkepollen gir opphav til kryssreaksjoner mot plantemat generelt og oftest mot rå grønnsaker, stenfrukter og bær, nøtter og peanøtter. Kryssreaksjoner gir ofte mildere reaksjoner enn primærallergier og er derfor en viktig informasjon til pasientene. Ved å bruke såkalte rekombinante allergener, som er rensede enkelt-allergener, kan man teste pasientsera mot allergenet i hasselnøtt og peanøtt som ligner et allergen i bjørkepollen (bjørkepollen homologe allergener) og som derved forårsaker kryssreaksjoner. Resultatene viser at av de 27 % som er sensibilisert mot hasselnøtt, skyldtes 67 % kryssreaksjoner på grunn av allergi mot bjørkepollen og av de 21.5 % av pasientene som er sensibilisert mot peanøtt skyldes 48.5 % kryssreaksjon på grunn av allergi mot bjørkepollen. Funnene er i tråd med den høye forekomsten av pollenrelaterte allergier rapportert i USA, Europa og spesielt i Skandinavia der kryssreaksjoner mot hasselnøtter og peanøtter også er funnet å være en hyppig årsak til matallergiske reaksjoner [8, 26-29].

I en egen studie ble de forskjellige enkelt-allergenene i peanøtt undersøkt hos alle personer som hadde spesifikt IgE i serum mot peanøtt. Studien viste at sensibilisering mot de stabile peanøtt-allergenene som forårsaker alvorlige reaksjoner, avtok med økende alder. Det labile, kryssreagerende allergenet i peanøtt, som ofte gir mildere reaksjoner, økte med alderen [21]. Ved å benytte enkeltallergener kan man på den måten foreta en vurdering av risiko med hensyn på



Figur 5: De vanligste matallergenene målt som spesifikke IgE-antistoffer i pasientsera i aldersgruppene 0-5 år og 6 og 45 år. Figuren viser at de små barna «vokser av seg» sin allergi mot egg og melk (gule piler), videre at sensibilisering mot reke/skalldyr øker etter 5 års alder (sort pil) og at sensibilisering mot hvete og selleri øker etter 6 års alder (blå piler). Sensibilisering mot peanøtt og hasselnøtt forekommer oftest (lilla sirkel) og mest sjelden mot fisk (blå sirkel)

alvorlighetsgrad av reaksjon for den enkelte pasienten. Aldersbetingete forskjeller med hensyn til reaksjon mot peanøttallergener er også rapportert i andre Europeiske land [28]. Årsaken til at det er de små barna som har spesifikke IgE-antistoffer i serum mot de stabile lagringsproteinene i peanøtt, som ofte gir alvorlige reaksjoner, kan blant annet være at matvanene våre har endret seg i retning av at vi spiser mer peanøtter, enten som snack eller i maten. En ny studie viser dessuten at sen introduksjon av peanøtt i kostholdet er forbundet med økt frekvens av klinisk peanøttallergi hos små barn [30].



Figur 6. Årlig variasjon i forekomst av sera positive for spesifikt IgE mot bjørkepollen, hasselnøtt og peanøtt i pasientsera fra 2000-2015 (antall positive sera er oppgitt i prosent av totalt antall meldinger per år)

Matprøver

Matprøver kan i enkelte tilfeller være viktig for å få bekreftet en årsakssammenheng ved å identifisere allergenet som utløste matallergireaksjonen. Matanalyser fra matprøver innsendt til registeret, har i flere tilfeller avslørt allergener i mat der de er deklartert *ikke* å være tilstede, eller avslørt innhold av allergener på grunn av feilproduksjon eller kontaminasjon. Eksempler på dette er funn av melk i pølser deklartert å ikke inneholde melk, egg i marsipan deklartert uten egg, fiskekaker kontaminert med skalldyr [31], kake som inneholdt kakao forurenset med hasselnøtt og kake uten melk som inneholdt melk. I alle tilfellene forårsaket matvaren anafylaktiske reaksjoner hos de respektive personer som inntok maten.

På grunn av gode bake-egenskaper ble lupinmel introdusert i Norge i slutten av 90-tallet og tilsatt som supplement til hvetemel. Da lupin er en belgfrukt som peanøtt, mottok Matallergi-registeret i en periode mange meldinger om alvorlige reaksjoner hos personer med allergi mot peanøtt som hadde spist pølsebrød [32], kaker eller andre bakervarer tilsatt lupinmel, eller matvarer som var blitt kontaminert med lupinmel i produksjonslinjen. Lupin er nå på listen over allergener som skal merkes, delvis som en følge av registerbaserte observasjoner. Etter publisering og informasjon til media har Matallergi-registeret i ettertid mottatt veldig få meldinger om reaksjoner som følge av lupinmel.

Det er i dag 14 merkepliktige allergener inklusiv lupin

(<http://www.naaf.no/no/allergi/Mat-og-matoverfølsomhet/Merking-av-allergener-i-mat/>).

Bukkehornkløver er en annen belgfrukt som ble importert til Norge som viste seg å være et potent allergen. Matallergiregisteret mottok i 2005 mange meldinger fra pasienter med peanøttallergi som hadde spist indiske sauser og andre asiatisk-inspirerte retter og fått alvorlige reaksjoner. I samarbeid med Veterinærinstituttet og analyse av maten, fant man ut at reaksjonene skyldtes de aromatiske frøene fra bukkehornkløver, som er en fast ingrediens i krydderblandinger som karri. 31 % av pasientene som ble syke hadde høye nivåer av spesifikt IgE mot bukkehornkløver i serum og 8 % av disse hadde høyere nivåer av spesifikt IgE mot bukkehornkløver enn mot peanøtt, hvilket indikerer at bukkehornkløver ikke bare opptrer som en kryssreaksjon på grunn av primærallergi mot peanøtt, men også som et primærallergen. Lupin og bukkehornkløver er to eksempler på såkalte "skjulte" og/eller "nye" allergener som har blitt introdusert i Norge i ferdigmat i løpet av de siste 10-20 årene. Både lupin og bukkehornkløver kan gi alvorlige kryssreaksjoner hos personer med peanøttallergi [33, 34].

Tidsforløp, symptomer og behandling

I meldeskjemaet som legene blir bedt om å fylle ut, spørres det etter tiden det tar fra inntak av den mistenkte maten til pasienten begynner å få symptomer. I omtrent 70 % av tilfellene der dette er besvart, oppstår 56 % av reaksjonene innen 30 min. Det er sammenheng mellom tidsforløpet og positiv serologi med spesifikke IgE-antistoffer. I de tilfellene der symptomene kommer først etter flere timer, skyldes det ofte andre årsaker enn en IgE-mediert allergi.

I 65 % av tilfellene rapporteres symptomer i huden som kløe, urtikaria (elveblest) og ødem (opphovning). Symptomer i huden opptrer ofte i kombinasjon med respiratoriske symptomer (33 %), rennende nese, kløe i halsen, hoste, tetthet i brystet, hvesende åndedrett og åndenød, og/eller gastrointestinale symptomer (28 %) som kvalme, diare og oppkast.

På spørsmålet om hvilken behandling som ble gitt, er også svarprosenten omtrent 70 %. Svarene viser at 44 % blir behandlet med adrenalin alene eller i kombinasjon med steroider og/eller antihistaminer. Behandling med antihistaminer alene eller i kombinasjon med steroider er brukt i 47 % av tilfellene og 32 % får injeksjoner med steroider alene eller i kombinasjon med antihistaminer. Dette tyder på at de fleste av de meldte reaksjonene betraktes som alvorlige av behandlende leger.

Erfaringer etter 15 års drift

Meldefrekvensen har i gjennomsnitt steget år for år i løpet av de 15 årene registeret har vært i drift. Meldingstallet var i 2015 på det høyeste med 159 meldinger. Mens noen leger aldri eller sjelden rapporterer til Matallergiregisteret, må man gå ut ifra at legene som rapporterer regelmessig opplever at de har nytte av tilbakemeldingene fra Matallergiregisteret. På tross av variasjon i meldefrekvensen, kan resultatene likevel antas å være representative da registeret mottar meldinger fra flere store akuttmottak og sykehus utover i landet.

De mottatte rapportene i Matallergiregisteret viser at kjønnsfordelingen har vært konstant år etter år i tråd med det som rapporteres fra andre land. Allergiske sensibilisering mot peanøtt og tre-nøtter som hasselnøtt, forekommer oftest i Norge. Det er også registrert en økning i bjørkepollenallergi de siste 10 årene, med påfølgende kryssreaksjoner mot plantemat generelt og spesielt ofte mot hasselnøtt og peanøtt. Dette er i tråd med hva som rapporteres fra andre Skandinaviske land og i Europa, i tillegg til funnene at flere av allergienenes utbredelse er aldersbetinget.

Matallergiregisteret har bidratt med nyttig informasjon angående alvorlige reaksjoner mot mat i Norge og avslørt problemer med mattrygghet i forbindelse med allergiske reaksjoner mot nye allergener, feil i matproduksjon og kontaminasjon av matprodukter. Matallergiregisteret bidro til at tilsetning av lupinmel og bukkehornkløver i matprodukter i Norge ble oppdaget. Informasjon ble gitt til media om faren for alvorlige kryssreaksjoner hos personer med peanøttallergi ved inntak av disse belgfruktene. Dette førte til betydelig reduksjon i antall meldinger hvilket viser nytten av Matallergiregisteret i arbeidet med å hindre alvorlige reaksjoner i befolkningen. Oppdagelsen av disse belgfruktallergenene har bidratt til at lupin nå er merkepliktig.

Informasjon om matallergenens egenskaper og forekomst i befolkningen, samt eksponeringsfaktorer er avgjørende både for risikovurdering og politiske vedtak med hensyn til hvilke matallergener som bør være merkepliktige. Nasjonale registre er derfor viktige for å øke matsikkerheten og derved beskytte forbrukerne mot potensielle livstruende allergiske reaksjoner.

Vitenskapelige publikasjoner

Internasjonale artikler og posterpresentasjoner basert på Matallergiregisteret

Det har blitt publisert 40 artikler og abstracts/postere hvorav publikasjoner fra de siste 5 årene er listet nedenfor:

Faeste, C.K. and Namork, E. Differentiated patterns of legume sensitisation in peanut-allergic patients. *Food Analytical Methods*, 2010. **3**: p. 357-362.

Vinje Nina E, Namork Ellen, Løvik Martinus. Cross-reactivity in a mouse model of lupin allergy. EAACI, 5-9 June, 2010, London, England.

Namork E, Fæste CK, Stensby B, Egaas E, Løvik M. Severe allergic reactions to food in Norway. *Allergo Journal* 2010, **5**; 331.

Namork, E., et al. Severe allergic reactions to food in Norway- A ten year survey of cases reported to the Food Allergy Register. *Int J Environ Res Publ Health*, 2011. **8**: p. 3144-3155.

Vinje Nina, Namork Ellen, Løvik Martinus. A Mouse Model of Fenugreek Allergy. FAAM, 17-19. February 2011. Venice, Italy.

Ellen Namork, Berit Stensby, Christiane Fæste, Eliann Egaas, Berit Granum, Martinus Løvik. The Food Allergy Register – ten years of operation. EAACI, 11-15. June 2011, Istanbul, Turkey.

Vinje, NE, Namork, E., Løvik, M. Cross-allergic reactions to legumes in lupin and fenugreek-sensitized mice. *Scand J Immunol*. 2012 Oct;**76**(4):387-97. doi: 10.1111/j.1365-3083.

Nina E. Vinje, Martinus Løvik, Ellen Namork. Sensitisation to hazelnut and peanut in Norway; primary or cross-sensitisation due to birch pollen. *Allergy* 2012; **67** (Suppl 96): 508-509. (EAACI, 16-20. June 2012, Geneva, Switzerland).

Namork E, Stensby BA, Løvik M. Component resolved analysis of sera from peanut sensitised patients reported to the Norwegian Food Allergy Register show age related sensitisation profiles. EAACI, 22-26. June 2013, Milan, Italy.

Namork E and Stensby BA. Characteristics of food allergic patients with negative compared to positive serology reported to the Norwegian Food Allergy Register. EAACI, 8-11. June 2013, Copenhagen, Denmark.

Ellen Namork, Berit A. Stensby and Martinus Løvik. Changes and trends in severe reactions to food reported to the Norwegian Food Allergy Register from 2000 to 2015. EAACI 6-10. June 2014, Barcelona, Spain.

Namork, E. and Stensby, B.A. Peanut sensitization pattern in Norwegian children and adults with specific IgE to peanut show age related differences. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2015. **11**(1): p. 1-6.

Ellen Namork, Else-Carin Groeng and Berit Granum. Sensitization to hazelnut in Norway; Cross-sensitization to birch and co-sensitization to other tree nuts and to peanut. EAACI, 12-15. June 2016, Vienna, Austria.

Nasjonale publikasjoner

Ellen Namork. Sensibilisering mot peanøttallergener viser aldersbetingete forskjeller. *Allergi i Praksis* (NAAF), 3/ 2013.

Matallergiregisteret har bidratt med 8 faktaark til Matportalen.

The National Register of Severe Allergic
Reactions to Food
2000 – 2015

Introduction

Food allergy is caused by an overreaction of the immune system and is often limited to reactions to food that can be demonstrated by specific IgE-antibodies in blood samples to a specific food. Non-IgE mediated food allergy also exists but since there is no diagnostic method to prove it there is little knowledge about this group. Food allergy is caused by proteins in food and causes reactions usually within 2 hours. It is common that the symptoms also affect other organs than the gastro-intestinal tract, such as the skin, the respiratory tracts and the cardio-vascular system. The symptoms may vary from mild to moderate reactions with itching, exanthema, swelling and respiratory problems, to life threatening anaphylactic reactions. Of all the allergic reactions, food allergy is one of the most common [1] and the allergy that has been seen to increase in the Western world in the past decades [2, 3]. Since there are several different forms of reactions to food with different mechanisms it is not possible to give an exact number for the prevalence of food allergy. Reports from Europe and USA show that 6-8% small children and 3-5% adults have symptoms of food allergy and a positive allergy test (specific IgE in serum) [2-4]. The prevalence of perceived food allergy, however, is generally much higher than can be verified by the established diagnostic methods available [5, 6].

Since regional and geographical differences exist with respect to prevalence of food allergic reactions, national and regional registers have been established in Europe, [7-10] but the structure and mode of operation varies. In most nationwide surveys, data are based on telephone interviews and questionnaires giving a picture at the time of the study, often for a specific allergen and a selected group of people.

Our dietary habits are in constant change and by the increase in the production of processed food as well as import of new and exotic foods to the stores and restaurants, people are exposed to several new food substances that may cause allergy. The increase in commercially processed food makes it more difficult to get a clear picture of the food contents. The new legislation in Norway of December 13. 2014, however, obliged the food industries to label the presence of the ingredients in the food to help the consumers to understand what the food may contain. Still, It is important to investigate, over time, which foods or which allergens in food that may cause allergic reactions. To increase the knowledge on food allergy, a National Register of Adverse Reactions to Food, the Food Allergy Register was established. The purpose of the register is to gain information of severe allergic reactions to food in Norway, and to survey food allergens in relation to contamination and labelling. The main purpose is to ensure food safety for people suffering from food allergy in Norway.

The Food Allergy Register

The Food Allergy Register was established July 1. 2000 and is government funded but without special allocation for running of the Register. The Register is a collaboration between the Norwegian Institute of Public Health who is responsible for the daily operation, the Veterinary Institute who analyse food samples, and the Norwegian Food Safety Authority that acts in cases of food irregularities by contact with the producer. Results, mode of operation and the purpose of the register have been published previously [11, 12].

The Food Allergy Register is nationwide and a voluntary register for reporting of severe allergic reactions to food. Severe reactions are defined as being so severe that medical help is sought within 24 hours after intake of the offending food. Reactions should be reported without awaiting further diagnostic verification. The reactions are reported on a one-page form by physicians covering family doctors, specialists in emergency wards and relevant hospital departments. Cases are reported giving information of the patients' personal data, case history

and previous allergies, the present case, and the treatment given. Supplementary information may be included. Serum samples are submitted for specific IgE analysis against a panel of food allergens. If the food is suspected to contain an allergen declared not be present or suspected to be contaminated by an allergen, a food sample may be submitted for analysis of the suspected allergen. For each case, a consent form must be signed by the patient allowing us to register the information in a database after coding of the patients' identity. Information materials and forms are sent to all doctors with a few years interval and are available on the institute's home page www.fhi.no/matallergiregisteret.

Methods and analysis

Specific IgE-antibodies

ImmunoCap®

The Food Allergy Register is routinely testing the serum samples against a standard panel of 12 of the most common food allergens and two pollen allergens using ImmunoCap® 100 automated system (Phadia AB, Uppsala, Sweden). The standard panel comprises at present the food allergens milk, egg, wheat, pea, soy, hazelnut, peanut, fenugreek, shrimp, celery, cod and salmon and pollen allergens from birch and timothy. Additional specific antibodies in the patients sera to food and pollen allergens are analysed as judged relevant. The standard panel helps in the diagnosis of the patient and gives valuable statistical information for these key allergens.

The strength of IgE specific binding is given in kU/l and as classes from 1-6 (0.37 - >100 kU/l), where 1-6 represent all sera with detectable specific IgE, 2-6 are sera with specific IgE levels of possible clinical relevance and 3-6 represent sera with high specific IgE levels with high probability for clinical reaction.

Macro-array

As a supplement to the ImmunoCap analysis, all sera are in addition routinely analysed with respect to specific IgE-antibodies to 170 different food extracts in a dot blot method [13], developed at the Norwegian Institute of public Health and is not commercially available. In short, 1 µl of the food extracts are dotted onto a nitrocellulose paper in a matrix of 16x12, incubated with the patients serum and labelled with anti-humane IgE conjugated with HRP (horse radish peroxidase). HRP emits light by oxidation (Luminol) where the antibody has bound to the allergens. The average light intensity in each spot is detected by chemiluminescence (Figure 1A) and the mean intensity of each spot is digitized in Kodak Image Station 4000R Pro and transferred to a spreadsheet for graph production (Figure 1B). Reactions with specific IgE to food allergens in the macro-array not present in the standard panel are verified by purchasing the allergens and analyses in ImmunoCap.

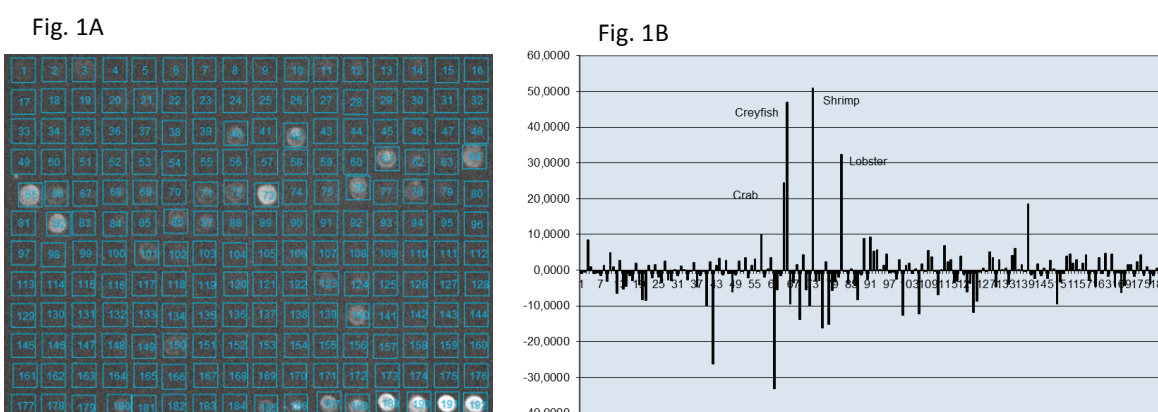


Figure 1. A) Dot-blot: Chemiluminescence of a matrix with 16x12 food extracts incubated with patient serum. The bright spots numbered 64, 65, 73 and 82 shows binding of specific IgE antibodies in the patient serum to extracts from crab, crayfish, shrimp and lobster, respectively. (The bright spots numbered 185-192 is a positive control in duplicate and in increasing concentrations). B) Graph: Computer based average values of the intensity in each bright spot showing the same amount specific IgE bound to the shellfish allergens in A

Analyses of food

Food samples may be analysed on suspicion for content of allergens declared not to be present, faults in the food production or contamination in the production line. The Veterinary Institute/- The Swedish National Food Agency analyses food extracts, made from the incriminating food, for the presence of allergens or to reveal "hidden" allergens not mandatory to labeling. The food extracts are analysed by ELISA, gel electrophoresis and Western blotting. In cases of irregularities, the Norwegian Food Safety Authority is informed who will in turn contact the producer of the food product.

Reports and feedback to the physician

The reporting physician will receive the laboratory results together with a thorough evaluation of the reported case with focus on the relevant allergens, possible allergies, cross-reactions, symptoms and risk foods. A passage is always included that a positive serology not always predicts a clinical food allergy unless the corresponding clinical symptoms are present and, furthermore, that food should not be eliminated from the diet without a medical reason. The physician is also informed that the Food Allergy Register is a supplement to the diagnostic work performed locally. A written answer is sent to the reporting physician within 6-8 weeks after receiving of the initial report and blood sample, containing the results of the laboratory analysis, a discussion and advice for each case.

Statistics

Data from the reports and the results from the specific IgE analysis are collected in a SPSS-based database. SigmaPlot 13.0 and PASW® Statistics 23.0 has been used in the production of graphs and in frequency analysis of the data collected in the Food Allergy Register.

Results and comments

Report frequency

The Food Allergy Register receives on average 100 reports per year, summing up to 1470 reports per 31. December 2015. The number of reports reflects to a certain extent the physicians and the patients' awareness of the registers existence as a consequence of information through media and distributed material sent to all physicians, clinics and hospitals in Norway. When information is distributed (2004, 2010 and 2013), an increasing number of reports are received with the highest number of 159 reports in 2015 (Figure 2). The Register has experienced that the same physicians in the same clinics and hospitals are frequently reporting cases year after year, which indicate that they find the Register useful. This on the other hand, points to the fact that there exist an underreporting from physicians in other practices, clinics and hospitals. The results from the Food Allergy Register may still be representative for Norway, since the register has received reports from all over the country and a substantial number of reports from the biggest hospitals throughout the country.

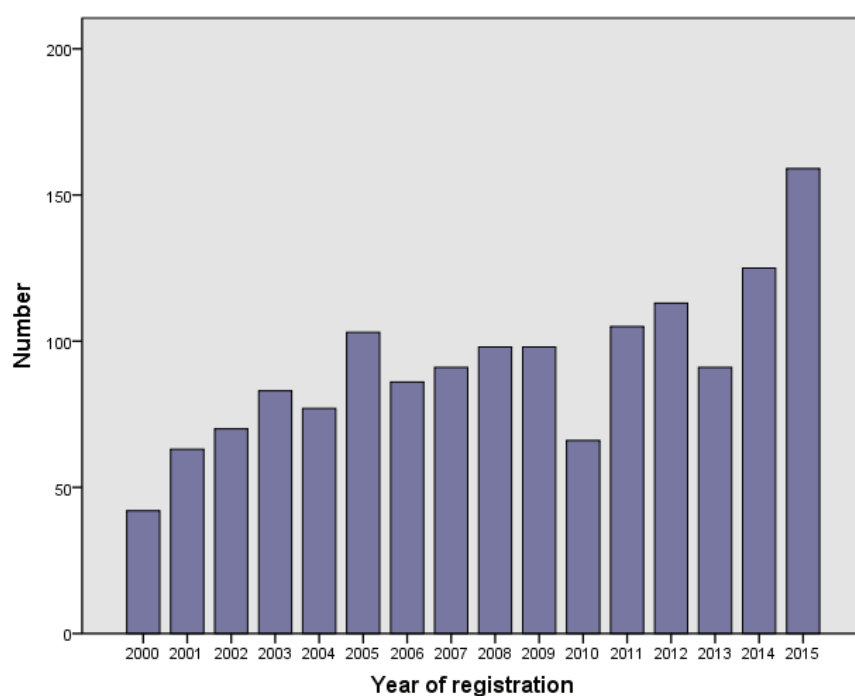


Figure 2. The yearly number of reports from July 1. 2000 to December 31. 2015

One would expect the highest frequency of reporting from the largest cities like Oslo, Bergen and Trondheim. Trondheim, however, has the lowest number of inhabitants but reports with the highest frequency of 90 reports/100 000 inhabitants. Oslo and Bergen report with a frequency of 68 and 11.5 /100 000 inhabitants, respectively. Even if Bergen reports with the lowest frequency, the frequency has increased by more than 75% in the last 5 years. The difference in report frequency reflects not only the number of inhabitants but may also be explained by differences in geography, dietary habits and lifestyle, in addition to the local medical facilities available for allergy diagnosis and treatment. Other important factors may be differences in interest of the individual physicians, including time pressure in their daily work to contribute to a national register. In addition, there will always be individual patients coping with their allergy without seeking help from the doctor.

The geographical differences in frequency of reporting (Figure 3) indicate underreporting in other parts of the country, especially from North of Norway where the reports are few. Hence, an increase in number of reports does not necessarily reflect an increase in number of allergic reactions but merely an increased frequency of reporting.

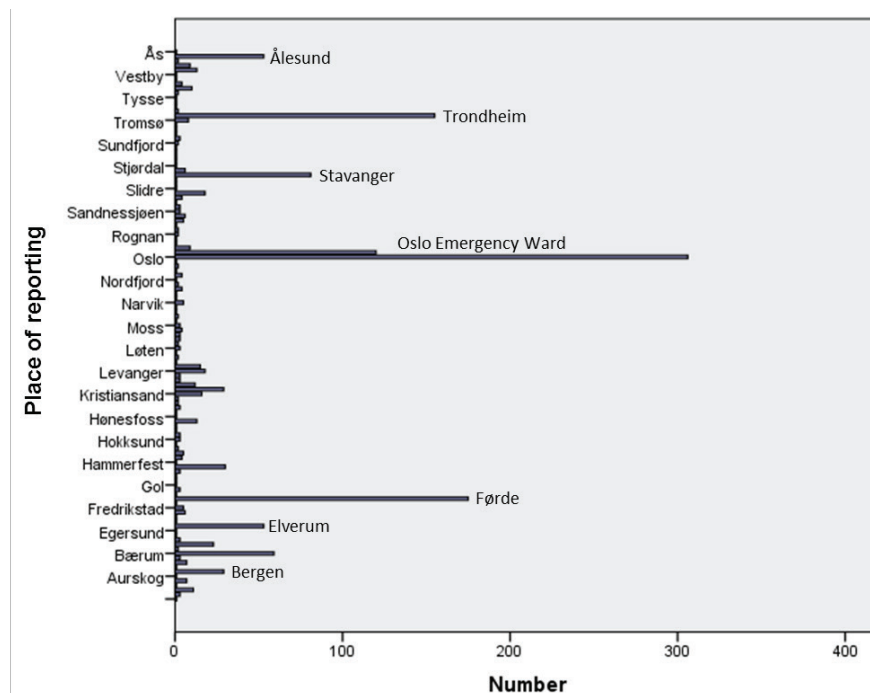


Figure 3. Variation in frequency of reporting (2000 - 2015)

Gender distribution

The results show an age dependent difference in gender distribution of 40: 60 male: female from early adulthood, while small children show the opposite ratio of 70: 30 boys: girls (Figure 4). In the present register, reports are based on patients seeking medical help within 24 hour, indicating severe reactions and a need for medical care. The higher ratio of women are, therefore, likely to have a physiological cause. The opposite gender difference found for the children sensitized to food, is similar to that reported for asthma, hay fever and atopic disease with a higher prevalence for boys [14, 15], indicating that puberty and the influence of sex hormones may have an important impact on the prevalence of atopic diseases in general [8, 16]. Differences in environmental exposure may also be significant and lead to dysregulation of immune tolerance and consequently, the development of food allergy [17].

Age distribution

The age distribution showed up to about 2008, two peaks of sensitisation; one group of small children aged 0 to 5 years and one group comprising young adults aged 20 to 35 years. The young adults representing a risk group was also reported in other studies from other countries [18-20]. The age distributions among the total number of reports received up to 2015, however, show only one overrepresented group; the small children aged 0-5 years (Figure 4). Food allergy among small children is common and manifests itself during the two first years in life and often falls progressively until school age. Until recently it was assumed it was agreed that sensitisation to pollen allergens was established in early childhood and peaked in the teenagers with the following increase in risk of cross-sensitisation to plant foods accounting for the increase in food allergies in the young adults. Looking at the age distribution up to 2015, the register data show

an increase in pollen sensitisation from 6 to 20 years, which is in between the two previous peaks of sensitisation. A possible explanation is an earlier debut of pollen sensitization with the consequence of cross-sensitisations to plant foods in general. In a separate study, using data from the Food Allergy Register, patients sensitized to peanut showed an increase in birchpollen sensitization from the early age of 6 years [21], supporting this assumption.

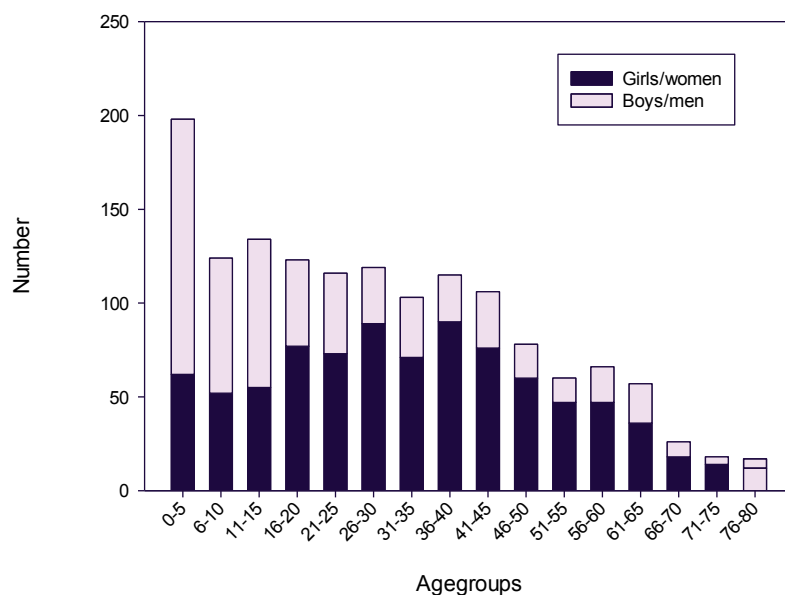


Figure 4. Age and gender distribution of the total number of reports per 2015. The age group 0-5 years of age show to be overrepresented with respect to severe reactions to food

Serology

The most common food allergens

A whole blood or serum sample follows the report in 90% of the cases. Specific IgE-antibodies are measured against the standard panel of food allergens (see Methods/ImmunoCap). The presence of specific IgE in the serum against a food allergen represents a risk for clinical food allergy. There are, however, individuals who are sensitized without having symptoms and individuals who react to food without having specific IgE in the serum. The relationship between sera with IgE specific to an allergen and clinical food allergy will depend on the method used to measure the IgE-antibodies and their levels and will in addition vary between the allergens. Still, analysis of specific IgE to food allergens will indicate which food allergens that are causing the highest frequency of sensitisation.

The frequencies of sera positive to allergens differ for the youngest children aged 0-5 years and those at 6 years of age and older (Figure 5), and have shown some variation over time. In the Register, the four most common allergens causing sensitization in the youngest children used to be (up to about 2008) egg, milk, peanut and hazelnut, in that order, while presently the two most common allergens, with equal frequency are to peanut and egg, followed by hazelnut and milk. From 6 years of age and older, the frequency of sensitisation are presently, to hazelnut, peanut, wheat and celery, while up to about 2008 the third and fourth most frequent foods causing sensitization were celery and shrimp. Figure 5 shows that the small children grow out of their allergy to egg and milk (yellow arrows). Furthermore, reactions to shrimp/shellfish increase (black arrow) and sensitisation to wheat and celery increase above the age of 6 years (blue arrows). The high prevalence of sensitization to peanut, hazelnut and celery, at age of 6 years and older, may be caused by cross-reactions due to primary sensitization to birchpollen, while

the high incidence of weak IgE-reactions to wheat may be caused by cross-reactions due to primary sensitization to timothy pollen. The increase in pollen allergies may partly be explained by global warming and longer pollen season [22-24].

The Register has received reports on exercise induced reactions after intake of wheat and shellfish, which is normally tolerated without exercise. Exercise induced anaphylaxis is frequently reported in the literature especially to wheat [25]. Other co-factors such as alcohol and medications may also elicit and increase an allergic reaction. Reactions to fish are seldom reported, but

patients who get reactions are often reported to experience severe symptoms and reactions, and high levels of specific IgE are often detected in the serum. The lack of reported reactions to fish may be explained by the Norwegians long tradition for high intake of fish and early tolerance development, or by underreporting from the cities and communities especially in the north of Norway along the coastline where the reports are few in general.

Analysis of sera submitted to the Food Allergy Register from 2000 to 2015 show a significant increase in IgE sensitisation to hazelnut, peanut and birchpollen (Figure 6). Sensitisation to birchpollen gives rise to cross-reactions to plant foods in general and most often to raw fruits, vegetables and berries, nuts and peanut. Cross-reactions most may give milder reactions as compared to primary reactions and are therefore important information to the patient. By use of so called recombinant allergens, which are isolated single allergens, the patient sera may be analysed for the allergens in hazelnut and peanut that are causing cross-reactions due to sequence homology to an allergen in birchpollen (birchpollen homologous allergens). The results show that of the 27% of the patients sensitized to hazelnut, 67% are caused by cross-reactions due to birchpollen sensitization. Similarly, 21.5% of the patients who are sensitized to peanut, 48.5% are due to cross-reactions caused by primary birchpollen sensitization. These findings are in line with the high prevalence of pollen related allergies reported in USA, Europa and especially in Scandinavia where cross-reactions to hazelnut and peanut are found to be the most frequent cause of food allergic reactions [8, 26-29].

In a separate study, all available peanut components were analysed in all patients' sera with specific IgE to peanut. The results showed that the frequency of sensitisation to the stable allergens in peanut, causing severe symptoms and reactions, decreased by age. In contrast, the labile cross-reactive allergen in peanut, causing milder reactions, increased by age [21]. By using recombinant allergens one may in this way undertake a "risk assessment" with respect to

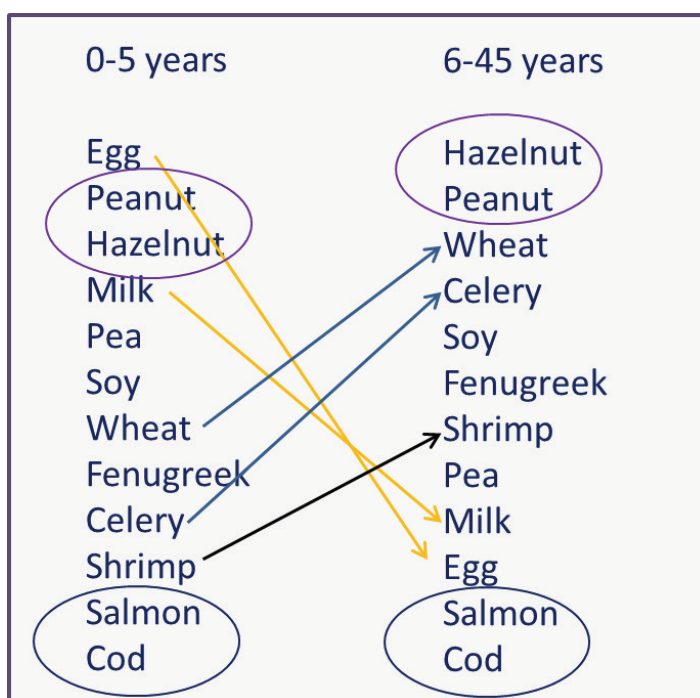


Figure 5. Food allergens most frequently sensitising the age groups 0 to 5 years of age and 6 and 45 years of age. The figure shows that the small children grow out of their allergy to egg and milk (yellow arrows). Furthermore, reactions to shrimp/shellfish increase (black arrow) and sensitisation to wheat and celery increase above the age of 6 years (blue arrows). Sensitisation to peanut and hazelnut are the most common (purple circle) and to fish most seldom (blue circle)

severity of reaction for the individual patient. An age dependent difference with respect to peanut allergens is also reported in other European countries [28]. The reason why the small children are sensitized to the stable peanut allergens causing severe reactions may be a change in our eating habits in that we are using more peanuts as snack and in the food. A recent study, show that late introduction to peanut is related to increased frequency of clinical peanut allergy in small children [30].

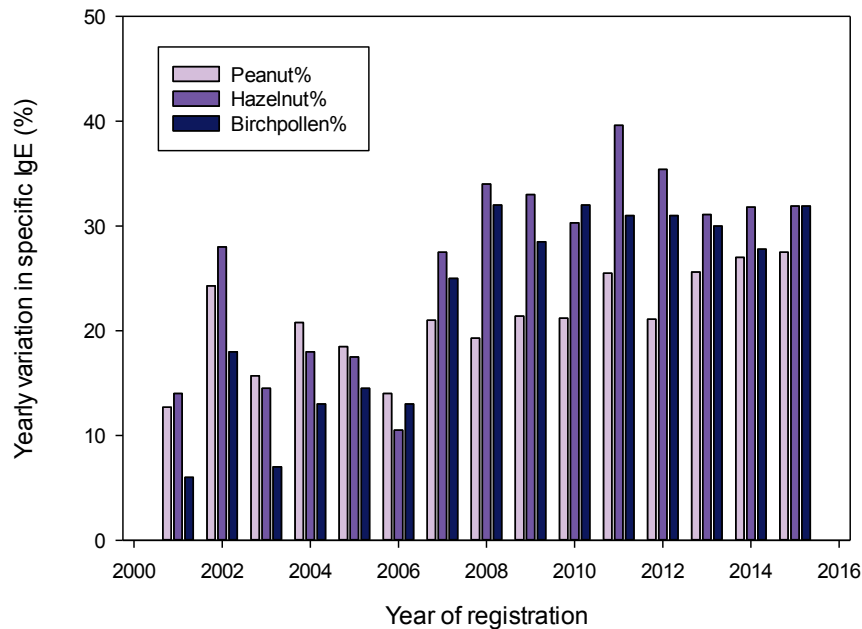


Figure 6. Yearly variation in incidence of sera positive for specific IgE to birch pollen, hazelnut and peanut in patient sera from 2000 to 2015 (the number of positive sera is given in percent of total number of reports per year)

Food samples

Samples of the suspected or incriminating food may be useful in confirming the causation by identification of the allergen that caused the food allergic reaction. Analysis of food samples have in several cases revealed the presence of allergens declared *not* to be present either due to faults in the production or contamination in the production line. Examples are milk detected in sausages declared not to contain milk, egg ovalbumin in egg-free marzipan, fish-cake contaminated with shell-fish [31], and sweet-cake with cocoa contaminated with hazelnut. All of the above mentioned cases caused anaphylactic reactions in the respective individuals eating the food.

Due to favourable baking conditions, lupine flour was introduced in bakery and pastry products in Norway during the late 90ies. Since lupine is a legume like peanut, the Food Allergy Register received several reports of peanut allergic individuals experiencing severe reactions caused by either lupine supplementing wheat flour in bakery products [32] or contamination in the production-lines. Labelling of lupine has now become mandatory, partly due to register-based observations. After publication and information to media, the Food Allergy Register has received very few reports on food allergic reactions due to lupine flour. Lupine is per today one of the 14 allergens that are mandatory to labelling (<http://www.naaf.no/no/allergi/Mat-og-matoverfolsomhet/Merking-av-allergener-i-mat/>).

Another recently discovered legume in Norway causing adverse reactions is fenugreek. The Food Allergy Register received in 2005 several reports of peanut allergic patients experiencing reactions after intake of spicy Indian sauces and other Asian-inspired dishes. In collaboration with the Veterinary Institute food analysis revealed that the aromatic seeds in fenugreek, which is an ingredient in mixed spices such as curry, were the causes of these reactions. 31 % of the patients who got a reaction, had high levels of specific IgE to fenugreek in their serum and 8 % of these had higher levels of specific IgE to fenugreek than to peanut. This indicates that fenugreek not only can cause cross-reactions due to primary allergy to peanut, but also act as a primary allergen. Lupine and fenugreek are examples of so called "hidden" or "new" allergens introduced from Eastern cultures in processed food in Norway during the last few decades. Both lupine and fenugreek may cause severe cross-reactions in peanut allergic patients [33, 34].

Onset of reaction, symptoms and treatment

There is a query in the form to be filled in by the physicians, of the time from intake of the suspected food to the onset of reaction. In 70% of the cases where this information is given, 56 % of the reactions are reported to occur within 30 min. A correlation between time to onset of symptoms and positive serology with specific IgE-antibodies does exist. Later onset of symptoms (several hours), may often be caused by mechanisms other than IgE-mediated allergy.

In 65 % of the cases, symptoms in the skin such as general pruritus, urticarial and angioedema are reported. Symptoms in the skin often appear in combination with respiratory symptoms (33 %), rhinorrhoea, throat pruritus, cough, chest tightness and difficulties in swallowing, and/or gastrointestinal symptoms (28 %) such as nausea, diarrhoea or vomiting.

Answers to the query on treatment are also given in 70 % of the reported cases and show that 44% the cases are treated with adrenalin alone or in combination with steroids and histamines. Treatment with antihistamines alone or in combination with steroids is used in 47 %, and in 32 % of the cases injections of steroids alone or in combination with antihistamines is given. The treatments suggest that the majority of reactions are considered to be severe by the physicians.

Experiences after 15 years of operation

The average frequency of reporting has increased during the 15 years of operation. The number of reports was highest in 2015 with 159 reports. Even if some physicians report seldom and some not at all, it must be assumed that those who report regularly experience the feedback from the Food Allergy Register useful. In spite of the variation in frequency of reporting, the results are believed to be representative since reports are received from the largest emergency wards and hospitals throughout the country.

The reports received by the Food Allergy Register show that the gender distribution has been constant over the years and are in line with reports from other countries. Peanut and tree-nuts like hazelnut are the most frequent food allergens causing allergic reactions in Norway. Furthermore, an increase in allergy to birchpollen is registered during the last decade, with the risk of cross-sensitisations to plant foods in general and to hazelnut and peanut in particular. This is also reported from other Scandinavian and European countries, in addition to the finding that the prevalence of some allergens is age dependent.

The Food Allergy Register has given valuable information about severe allergic reactions to food in Norway and revealed food safety problems in relation to allergy such as contamination and faults in production of processed foods. Furthermore, the reports to the register led to the discovery of two new legumes, lupine and fenugreek. Information to media that these legumes could cause adverse cross-reactions in patients allergic to peanuts reduced the number of reports substantially, indicating the usefulness of the register in its efforts to prevent serious allergic reactions in the population. The discovery of the legume allergens has contributed to the mandatory labelling of lupine.

Information on properties of food allergens, prevalence of allergic reactions in the population and exposure factors are needed for risk assessment and labelling policies. Population based national registers of severe food allergic reactions are therefore important to protect the consumers at risk of potentially life-threatening allergic reactions.

Reference List

1. Grabenhenrich, L.B., et al. *Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(4): p. 1128-1137.
2. Allen, K.J. and Koplin, J.J. *The Epidemiology of IgE-Mediated Food Allergy and Anaphylaxis*. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2012. **32**(1): p. 35-50.
3. Gupta, R.S., et al. *The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States*. Pediatrics, 2011. **128**(1): p. 9-17.
4. Sicherer, S.H. and Sampson, H.A. *Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(2): p. 291-307.
5. Altman, D. and Chiaramonte, L. *Public perception of food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 1996. **97**(6): p. 1247-1251.
6. Sampson, H.A. *Food allergy – accurately identifying clinical reactivity*. Allergy, 2005. **60**: p. 19-24.
7. Foucard, T. and Malmheden Yman, I. *A study on severe food reactions in Sweden - is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis?* Allergy, 1999. **54**(3): p. 261-265.
8. Makinen-Kiljunen, S. and Haathela, T. *Eight years of severe allergic reactions in Finland; A register-based report*. WAO Journal, 2008. **1**(11): p. 184-188.
9. Moneret-Vautrin, D.A., et al., *Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2004. **36**(2): p. 46-51.
10. Worm, M., et al. *First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)*. Allergy, 2014. **69**(10): p. 1397-404.
11. Lovik, M., et al. *The Norwegian National Reporting System and Register of Severe allergic Reactions to Food*. Norsk Epidemiologi, 2004. **14**(2): p. 155-160.
12. Namork, E., et al. *Severe allergic reactions to food in Norway- A ten year survey of cases reported to the Food Allergy Register*. Int J Environ Res Publ Health, 2011. **8**: p. 3144-3155.
13. Wiker, H.G., Stensby, B.A. and Lovik, M. *Analysis of sera submitted to the Norwegian National Register of severe allergic reactions to food using a macro-array for food allergy*. In *Clinical Immunology and Allergy in Medicine*, G. Marone, Editor. JGC Editions: Naples 2003. p. 455-462.
14. Almqvist, C., et al. *Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review*. Allergy, 2008. **63**(1): p. 47-57.
15. Postma, D.S. *Gender Differences in Asthma Development and Progression*. Gender Medicine, 2007. **4**(Suppl 2): p. S133-S146.
16. Chen, W., et al. *Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions*. Allergy, 2008. **63**(11): p. 1418-1427.
17. Quake, C. and Nadeau, K.C. *The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research*. Seminars in Cell and Developmental Biology, 2015. **43**: p. 125-130.
18. Munoz-Furlong, A. and Weiss, C.C. *Characteristics of food-allergic patients placing them at risk for a fatal anaphylactic episode*. Curr Allergy Asthma Rep, 2009. **9**(1): p. 57-63.
19. Sampson, M.A., Munoz-Furlong, A. and Sicherer, S.H. *Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(6): p. 1440-1445.
20. Gupta, R.S. *Anaphylaxis in the young adult population*. Am J Med, 2014. **127** Suppl 1): p. S17-S24.
21. Namork, E. and Stensby, B.A. *Peanut sensitization pattern in Norwegian children and adults with specific IgE to peanut show age related differences*. Allergy, Asthma and Clinical Immunology, 2015. **11**(1): p. 1-6.

22. Frei, T. and Gassner, E. *Climate change and its impact on birchpollen quantities and the start of the pollen season an example from Switzerland for the period 1969-2006*. Int J Biometeorol, 2008. **52**(7): p. 667-674.
23. D'Amato, G. *Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma*. Multidisciplinary Respiratory Medicine, 2011. **6**(1): p. 28-37.
24. D'Amato, G., et al. *Thunderstorm-related asthma: what happens and why*. Clin Exp Allergy, 2016. **46**(3): p. 390-396.
25. Scherf, K.A., et al. *Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Clin Exp Allergy, 2016. **46**(1): p. 10-20.
26. Sicherer, S.H., et al. *US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(6): p. 1322-1326.
27. Morisset, M., Moneret-Vautrin, D.A. and Kanny, G. *Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects--an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2005. **37**(2): p. 54-7.
28. Ballmer-Weber, B.K., et al. *IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study*. Allergy, 2015. **70**(4): p. 391-407.
29. Datema, M.R., et al. *Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(2): p. 382-91.
30. Du Toit, G., et al. *Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(9): p. 803-813.
31. Faeste, C.K., et al. *Hidden shellfish allergen in a fish cake*. Allergy, 2003. **58**(11): p. 1204-1205.
32. Faeste, C.K., et al. *A case of peanut cross-allergy to lupine flour in a hot dog bread*. Int Arch Allergy Immunol, 2004. **135**(1): p. 36-39.
33. Faeste, C.K. and Namork, E. *Differentiated patterns of legume sensitisation in peanut-allergic patients*. Food Analytical Methods, 2010. **3**: p. 357-362.
34. Faeste, C.K., Namork, E. and Lindvik, H. *Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in foods*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(1): p. 187-194.

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Juni 2016

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan bestilles eller lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no