

Råd om introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av matallergi

Hanteringsrapport och vetenskapligt underlag



Denna titel kan laddas ner från: www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/.

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppges källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2019.

Författare:

Ylva Sjögren Bolin, Anna Asarnej och Inger Kull

Rekommenderad citering:

Livsmedelsverket. Sjögren Bolin Y, Asarnej A, Kull I. 2019. L 2019 nr 08: Råd om introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av matallergi. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2019 nr 08

ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

I Livsmedelsverkets råd om mat för spädbarn och småbarn, som reviderades 2011, ingår råd om introduktion av allergena livsmedel. Med allergena livsmedel menas jordnötter, ägg, mjölk, nötter och fisk. Under 2017-19 har en översyn av råden om introduktion av allergena livsmedel till spädbarn genomförts, vilket redovisas i denna rapport. Den första delen beskriver hur det vetenskapliga underlaget tillsammans med andra faktorer har lett fram till råden om introduktion av allergena livsmedel till spädbarn. Den andra delen redovisar ett vetenskapligt underlag om forskningen kring introduktion av allergena livsmedel till spädbarn. Författarna beskrivs i respektive delrapport. Rapporten har tagits fram i samarbete mellan Livsmedelsverket och Barnläkarförningens delförening för allergi och lungmedicin.

Denna rapport ersätter kapitlen om introduktion av allergena livsmedel i rapporterna 21/2011 Råd om mat för barn 0-5 år, Vetenskapligt underlag med risk- eller nyttovärderingar och kunskapsöversikter (Livsmedelsverket, 2011b) samt rapport 22/2011, Råd om mat för barn 0-5 år, Hanteringsrapport, beskriver hur risk- och nyttovärderingar tillsammans med andra faktorer har lett fram till Livsmedelsverkets råd om mat för spädbarn och småbarn (Livsmedelsverket, 2011a).

Rickard Bjerselius

Livsmedelsverket

Juni 2019

Innehåll

Förord.....	3
Förkortningar/förklaringar	7
Summary	8
Del 1: Hanteringsrapport om introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av allergi hos barn.....	9
Förord och författare	9
Innehåll i råd.....	9
Information som kompletterar rådet.....	9
Bakgrund till rådet.....	10
Sammanfattning av vetenskapligt underlag.....	10
Andra relevanta faktorer som har påverkat beslutet	15
Underlag från Efsa om introduktion av fast föda.....	15
Nutritionella aspekter med jordnötter, nötter, ägg, mjölk och fisk.....	16
Andra länders kostråd om introduktion av allergena livsmedel.....	16
Möjlighet till korrekt diagnos med avseende på matallergi i Sverige	18
Angränsande kostråd på Livsmedelsverkets webbplats	18
Föräldrars oro för utveckling av allergi	19
Möjliga risker med tidig introduktion	19
Lagstiftning.....	20
Slutsats	20
Förändringar jämfört med tidigare version (oktober 2011)	21
Beslut om godkännande av hanteringen om introduktion av allergena livsmedel	21
Referenser	22
Del 2: Vetenskapligt underlag om tidig introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av matallergi	24
Förord och författare	24
Sammanfattning.....	25
Bakgrund	26
Allergi mot mat.....	26
Diagnos av IgE-förmedlad allergi.....	26
Förekomst av olika matallergier.....	26
Utveckling av allergisjukdom.....	27
Om uppdraget	28
Syfte.....	29
Metod.....	29

Sökningar, urval och metod för granskning	29
Resultat.....	31
Kvalitetsgranskning och evidensgradering	31
Jordnöt:	32
Ägg.....	36
Mjölk.....	41
Fisk.....	44
Konsumtion av jordnötter, nötter, mjölk, ägg, fisk och baljväxter i den svenska befolkningen	46
Diskussion.....	48
Referenser	50
Bilaga 1	53

Förkortningar/förklaringar

AMSTAR	Metod för att kvalitetsgranska vetenskapliga artiklar (assessment of multiple systematic reviews).
BLFA	Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin
CI	Konfidensintervall
DBPCFC	Double-blind placebo-controlled food challenge det vill säga Dubbelblind placebo-kontrollerad födoämnesprovokation
EACCI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
Efsa	Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (European Food Safety Authority)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GRADE	Metod för evidensgradering som används av bl.a av Statens Beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) i Sverige (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).
ITT	Intention to treat
IgE	Immunoglobulin E
KMA	Komjölksallergi
Mån	Månad
NNR	Nordic Nutrition Recommendations (Nordiska näringsrekommendationer)
NNR-QAT	Nordic Nutrition Recommendations - Quality Assessment Tool
OFC	Oral Food Challenge det vill säga Födoämnesprovokation
OR	Odds ratio
RCT	Randomized control trial
SES	Socioekonomiskt status
SPT	Skin prick test

Summary

Advice regarding the introduction of peanuts, eggs, milk and fish in relation to the development of food allergy – A Risk-management report and a Scientific report

This report consists of two different parts. The first Risk-management report describes the revised advice regarding introduction of potential allergenic foods into the infant diet. The reasons for giving the advice is motivated in the report. The second report is an independent scientific report describing and assessing the quality of research regarding the introduction of potential allergenic food into the infant diet in relation to the development of food allergy during the first five years of life. The Swedish National Food Agency and the Swedish Paediatric Society have commissioned the scientific report and share the common advice. The authors of each report are acknowledged in the preface to each report.

Parents are encouraged to introduce all food groups, including fish, heat-treated eggs, milk, and legumes, including finely chopped peanuts and finely chopped nuts, during the first year of life. The advice applies to all infants, including infants with eczema, suspected allergy to another allergen, or allergic heredity.

The scientific report states that allergic heredity and eczema are potential risk factors for developing food allergy. A review of available evidence was conducted in order to investigate the association between the introduction of certain allergenic foods before the first year of life and the risk of developing food allergy. Initially, a systematic review that summarized the evidence up to March 2016 was critically assessed using a Quality Assessment Tool (NNR-QAT). Thereafter, a literature search was performed in October 2017 for relevant articles published after March 2016. These articles were also assessed with the NNR-QAT.

The scientific report concludes that the data point to a lower risk of developing egg and peanut allergies if these foods are introduced into the diet during the first year of life compared to after the first year of life. This also includes infants with high risk of developing allergic disease, e.g. those with allergic heredity and/or eczema. However, the evidence is insufficient to support the introduction of these foods in order to decrease food allergy development. The report also shows that there is no evidence that the introduction of milk, fish, or other potential allergenic foods during the first year of life increases or decreases the risk of developing a food allergy compared to if these foods are introduced after the first year of life.

The risk-management report concludes that there is not enough evidence to support an active introduction or a restricted introduction of these foods in order to decrease the risk of developing food allergy. Irrespective of this report, there is strong evidence for the beneficial effects of increasing the intake of legumes, nuts, and fish in the total population in order to decrease the total burden of non-communicable diseases within the population. The Swedish National Food Agency and the Swedish Paediatric Society therefore conclude that fish, eggs, milk and finely chopped nuts/peanuts and legumes are appropriate in an infant diet. This also includes the diets of children with eczema or with food allergy to another allergen and the diets of infants with allergic heredity.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Del 1: Hanteringsrapport om introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av allergi hos barn

Förord och författare

Denna första del beskriver hur det vetenskapliga underlaget (del 2) tillsammans med andra faktorer har lett fram till råden om introduktion av allergena livsmedel till spädbarn. Delrapporten har skrivits av immunolog Ylva Sjögren Bolin. I arbetet med att ta fram hanteringsrapporten har även nutritionisterna Åsa Brugård Konde och Lena Björck, mikrobiologerna Christina Lantz och Åsa Rosengren, toxikolog Mia Kristersson samt kommunikationsstrateg Jorun Sanner Färnstrand deltagit. Dessutom har representanter från Barnläkarförningens delförening för allergi och lungmedicin deltagit i arbetet med att ta fram råden. Dessa är Anna Asarnej (med.dr., barnallergolog, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet) och Inger Kull (med. dr., docent och barnsjuksköterska, Sachsska barn och ungdomssjukhuset och Karolinska Institutet), Caroline Nilsson (Sachsska barn och ungdomssjukhuset samt ordförande i Svensk förening för allergologi), Gunnar Lilja (Sachsska barn och ungdomssjukhuset), Jan Svedmyr (Falu lasarett), Lennart Nilsson (Linköpings universitetssjukhus samt ordförande i Barnläkarförningens delförening för allergi och lungmedicin), Ann Kihlström (Karolinska institutet) samt Christina West (Umeå universitetssjukhus).

Innehåll i råd

- Introducera alla livsmedelsgrupper inklusive fisk, tillagat ägg, mjölk samt finfördelade nötter och baljväxter inklusive jordnötter under det första levnadsåret.

Rådet gäller alla barn, även barn med eksem, misstänkt allergi mot ett annat livsmedel eller ärftlighet för allergi.

Information som kompletterar rådet

Det är lämpligt att regelbundet äta fisk, baljväxter inklusive jordnötter, nötter och ägg eftersom de bidrar med viktiga näringsämnen. Regelbunden konsumtion av fisk och baljväxter räknas också till de hälsosamma matvanor som kan minska risken för flera folkhälsosjukdomar på sikt. Det gäller för alla i familjen. Introduktionen kan genomföras på olika sätt beroende på familjens matvanor.

Även om man följer rådet om att introducera alla livsmedelsgrupper under det första levnadsåret så kan barnet utveckla matallergi. Exakt varför vissa blir allergiska är oklart. Om man misstänker att barnet har en matallergi bör man vända sig till sjukvården för att få en diagnos.

Hela nötter och jordnötter, eller större bitar av dessa, bör inte ges eftersom små barn kan sätta i halsen. I skriften ”Säkra barn Trygga föräldrar” från Konsumentverket och ”Rikshandboken Barnhälsovård – För professionen” finns information om hur man undviker att barn sätter i halsen.

Det vetenskapliga underlaget visar att det inte finns tillräcklig evidens för att avgöra om introduktion av allergena livsmedel, som jordnötter, mjölk, ägg och fisk under barnets första år, ökar eller minskar risken för utveckling av matallergi. Det finns därför inte tillräckligt med evidens för att kunna ge råd om *aktiv* introduktion av allergena livsmedel eller aktivt undvikande av allergena livsmedel. Det gäller både för barn i normalpopulationen och i högriskpopulationen.

Bakgrund till rådet

Sammanfattning av vetenskapligt underlag.

Det vetenskapliga underlaget är framtaget av Anna Asarnej (med.dr., barnallergolog, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet) och Inger Kull (med. dr., docent och barnsjuksköterska, Sachsska barn och ungdomssjukhuset och Karolinska Institutet). I underlaget ingår bland annat bakgrund om matallergi samt kvalitetsbedömning av studier som undersökt aktiv introduktion av allergena livsmedel i relation till utveckling av matallergi hos barn. Dessutom beskrivs barns och vuxnas intag av allergena livsmedel. Underlaget sammanfattas nedan och utgör delrapport två i denna rapport. Om inget annat anges baseras texten i detta avsnitt på (Asarnej, Kull). För specifika referenser se delrapport (Asarnej, Kull). Nedan beskrivs vad det vetenskapliga underlaget kommit fram till med avseende på hur en tidig introduktion påverkar utveckling av allergi hos högriskbarn såväl som barn i en normalpopulation. En del studier har nämligen vägt samman dessa båda grupper. Med högriskbarn menas barn som har IgE-förmedlad allergi i den närmaste familjen, barn som har eksem eller en tidig form av matallergi exempelvis allergi mot ägg.

Matallergi – förekomst och allvarlighetsgrad

IgE-förmedlad allergi är den vanligaste formen av matallergi. Enligt den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten, Efsa, har 4-6 % av alla barn och 1-3 % av den vuxna befolkningen i Europa en IgE-förmedlad allergi mot något livsmedel. I Sverige är det även vanligt med så kallad korsallergi mot hasselnöt hos björkpollenallergiker. Om korsallergi räknas som allergi så är siffrorna angående allergi högre hos vuxna. Ungefär 75 % av allergier hos barn beror på allergi mot mjölk, ägg, jordnötter, olika nötter eller fisk.

Allergi mot mjölk förekommer hos cirka 1 % av barn och 0,1 till 0,5 % av vuxna. Allergi mot ägg förekommer hos cirka 0,6 till 2,6 % av barn och cirka 0,1 % av vuxna. Skillnaderna mellan förekomst av allergi mot mjölk och ägg hos barn respektive vuxna beror på att allergi mot mjölk och ägg ofta växer bort. Allergi mot jordnöt förekommer hos cirka 0,1 till 1,8 % i den europeiska befolkningen. Det stora spannet beror på att det skiljer sig mellan olika befolkningsgrupper och åldersgrupper. Allergi mot hasselnöt är särskilt vanligt bland äldre barn och vuxna i norra Europa, cirka 2,2 - 4,6% av befolkningen. Det beror till stor del på att allergi mot björkpollen är vanligt i norra Europa och att det är vanligt att specifika IgE-antikroppar mot björkpollen korsreagerar mot ett hasselnötsallergen. Förekomst av allergi skiljer sig således åt mellan olika befolkningsgrupper i världen.

Personer med allergi som får i sig ett livsmedel de inte tål kan drabbas av symtom från magtarmkanalen (t.ex. kräkningar, diarré, magont). De kan också drabbas av symtom från huden (eksem, nässelutslag, svullnad), ögon/näsa (rinnande eller kliande ögon/näsa) och även andningsvägarna kan drabbas (astma, heshet). Många får endast lindriga symtom med kliande munhåla och svalg. Ett mycket allvarligt tillstånd, anafylaxi, kan inträffa. En anafylaxi kan vara livshotande och innebär en påverkan på allmäntillståndet och/eller andningsvägarna och/eller cirkulationen. Anafylaxi kan inträffa mot nötter och jordnötter men även mot andra livsmedel till exempel mjölk, ägg, vete, fisk och skaldjur. Incidensen av anafylaxi är 32 per 100 000 personer och år hos barn och ungdomar enligt en svensk studie. De livsmedel som är de vanligaste orsakerna till anafylaxi hos barn är jordnötter, trädnötter (exempelvis hasselnöt och cashewnöt), ägg och mjölk.

Utveckling av matallergi

IgE-förmedlad allergi är en komplex och multifaktoriell sjukdom. Ett samspel mellan olika genetiska faktorer och olika omgivningsfaktorer påverkar utvecklingen av sjukdomen men exakt hur de samspelar och påverkar vet man ännu inte. Barn med allergiska föräldrar eller syskon har högre risk för att utveckla sjukdomen.

Förutom genetiska faktorer, har många olika omgivningsfaktorer föreslagits som orsaker till utveckling av allergi. En förklaringsmodell är den så kallade ”hygienhypotesen”. Den innebär, något förenklat, att en låg mikrobiell påverkan under barnets första tid skulle öka risken för allergi eftersom immunförsvaret, på grund av reducerad mikrobiell stimulering, inte mognar på rätt sätt.

En annan hypotes är den så kallade ”dual-barrier hypothesis”. Den tar hänsyn till hur barn exponeras för matallergener. Hypotesen innebär att risken för att utveckla allergi är lägre om barn exponeras för allergen genom mag-tarmkanalen än om de exponeras för allergenen genom huden. Barn med eksem har en skadad hudbarriär som skulle kunna göra att de lättare blir sensibiliserade (det vill säga att kroppen tillverkar IgE-antikroppar) genom huden. Vid vilken tidpunkt och i vilken dos som barnet exponeras för matallergen genom mag-tarmkanalen skulle också kunna påverka (se nedan).

När studier om utveckling av matallergi utförs är det vanligt att utföra studierna på högriskbarn. En intervention (behandling) kan få störst effekt i denna grupp samtidigt som det möjliggör att studien får tillräcklig statistisk styrka eftersom det rent teoretiskt innebär att fler barn med hög risk drabbas av sjukdomen jämfört med barn med lägre (”normal”) risk.

Sammanställning av studier om tidig introduktion av allergena livsmedel i relation till utveckling av matallergi.

I arbetet med att ta fram det vetenskapliga underlaget utfördes sökningar efter observationsstudier och interventionsstudier (RCT-studier) som undersökt utveckling av matallergi efter introduktion med de allergena livsmedlen jordnöt, ägg, mjölk och fisk. Vid beställningen av uppdraget inkluderades betydelsen av tidig introduktion av fler livsmedel (trädnötter, soja, skaldjur och vete) i relation till allergiutveckling men eftersom det fanns för lite forskningsunderlag om dessa inkluderades de inte i rapporten.

En metaanalys av Ierodiakonou et al publicerad 2016 (Ierodiakonou et al., 2016), kvalitetsgranskades enligt de kriterier som användes under arbetet med att ta fram Nordiska näringsrekommendationer, NNR5 working group’s guide (Norden, 2011), och graderades på en skala A-C. Granskningen visade

att metaanalysen var av god kvalitet avseende sökningar, kvalitetsgradering och presentation av data. Resultatet av kvalitetsgranskningen blev dock C, den lägsta graden, beroende på avsaknad av information för de dietspecifika granskningskriterierna. Utöver denna översiktsartikel inkluderades originalartiklar med samma frågeställning som publicerats under perioden mars 2016 - oktober 2017. Sammantaget, med de studier som upptagits i metaanalysens, var 5 studier utförda på normalpopulation och 9 stycken på riskpopulationerna. Riskpopulationerna definierades som barn med eksem, äggallergi eller ärftlighet för allergi.

När det gäller samband mellan tidig introduktion av de olika allergena födoämnen och utveckling av matallergi var bilden inte samstämmig men man kunde se en tendens till en minskad risk vid tidig introduktion av jordnöt och tillagat ägg på utveckling av allergi mot det specifika födoämnet. Jordnöt och ägg är också de hittills mest studerade födoämnen. Tendensen till minskad risk för matallergi gäller framförallt för barn som klassas ha en högre risk för allergisjukdom eller redan har t.ex. eksem.

Den sammantagna evidensgraderingen för samtliga födoämnen bedömdes dock som "otillräcklig" eller möjligen "begränsad" (se nedan för respektive födoämne). Anledningen till att den sammantagna evidensgraderingen bedömdes som "otillräcklig" eller "begränsad" berodde främst på att det totala antalet studier i risk- respektive normalpopulationer var begränsad (få RCT-studier såväl som observationsstudier). De inkluderade studierna bedömdes också ha låg kvalitet. Detta var särskilt tydligt när det gällde studiernas beskrivning av kostdata. Tidpunkt för introduktion av de allergena livsmedlen skiljde sig åt i de olika studierna. För jordnötter, ägg och fisk skedde introduktionen mellan 3-11 månader och för mjölk redan mellan 0-3 månader i vissa studier. Det introducerade födoämnets mängd och tillagningsform skiljde sig också åt mellan studierna. Dessutom har olika definitioner av utfall och högriskpopulationer använts. Majoriteten av studierna hade fokuserat på barn med högre risk för att utveckla allergi. Antingen var det barn med ärftlighet för allergi, med redan etablerat eksem och/eller med en tidig matallergi (mot ägg). Det finns ett stort behov av fler studier kring tidig introduktion av allergena livsmedel.

Jordnöt

Slutsatsen från metaanalysen var att introduktion av jordnötsinnehållande livsmedel vid 4-11 månader var associerad med en lägre risk för jordnötsallergi vid uppföljning vid 1, 3 respektive 5 år jämfört med om jordnöt introducerades efter ett års ålder. Resultatet ska dock värderas med viss försiktighet utifrån att den sammantagna evidensgraderingen bedömdes som "otillräcklig" och att måttet är en sammanslagning av risk- och normalpopulation.

De studier som publicerats efter metaanalysen bedömdes inte ändra slutsatsen från metaanalysen. Den sammantagna evidensgraderingen för både metaanalysen och de därefter publicerade originalartiklarna bedömdes som "otillräcklig" eller möjligen "begränsad". Metaanalysen är en sammanslagning av studier som har studerat både normalpopulationer och högriskpopulationer.

Slutsats: Resultaten från studierna pekar på en lägre risk för utveckling av allergi mot jordnöt hos både högriskpopulationen och normalpopulationen vid tidig introduktion av jordnöt. Däremot är evidensen inte tillräcklig för att kunna avgöra om det verkligen förhåller sig så. Resultaten visar också att det inte finns evidens för ökad risk för utveckling av jordnötsallergi om jordnötter introduceras under det första året.

Ägg

Slutsatsen från metaanalysen tyder på en viss minskad risk för äggallergi associerat med tidig introduktion av ägg. Måttet är en sammanslagning av risk- och normalpopulation. Den sammantagna evidensen för metaanalysen bedömdes som dock som ”otillräcklig”. Det är svårt att dra någon slutsats av de ingående studierna då interventionerna skiljde sig åt, ägg gavs i olika former, vid olika tidpunkter och olika definitioner på utfallet äggallergi användes.

De studier som publicerats efter metaanalysen bedömdes inte ändra slutsatsen. Även dessa efterföljande studier skiljde sig åt avseende intervention, hur ägget tillagades samt tid för introduktion. I flera av studierna är det tveksamt om de hade tillräckligt antal deltagare (power) för att påvisa en skillnad mellan studiegrupperna. Den sammantagna evidensen för de efter metaanalysen publicerade originalartiklarna bedömdes som ”otillräcklig”.

Slutsats: Resultaten pekar på en lägre risk för utveckling av allergi mot ägg hos både högriskpopulationen och normalpopulationen vid tidig introduktion av ägg. Däremot är evidensen inte tillräcklig för att kunna avgöra om det verkligen förhåller sig så. Resultaten visar också att det inte finns evidens för ökad risk för utveckling av äggallergi om ägg introduceras under det första året.

Mjök

Sammantaget ger metaanalysen inget stöd för samband mellan tidig introduktion av mjök och risken för utveckling av mjökallergi. Dock är det svårt att dra någon slutsats av de två ingående studierna då interventionerna skiljde sig åt. Den sammantagna evidensen för metaanalysen bedömdes som ”otillräcklig”. De studier som publicerats efter metaanalysen ger visst stöd för att mycket tidig introduktion av kommjök är associerad med minskad risk för kommjöksallergi hos högriskbarn. Dock är det svårt att dra någon slutsats av studierna på grund av skillnad i design, tid för introduktion, typ av intervention och kontrollgrupp. Den sammantagna evidensen för studierna som publicerats efter Ierodiakonou et al bedömdes som ”otillräcklig”.

Slutsats: Resultaten indikerar en otillräcklig evidens för lägre risk för utveckling av allergi mot mjök hos högrisk- och normalpopulationen vid tidig introduktion av mjök. Resultaten visar också att det inte finns evidens för ökad risk för utveckling av mjökallergi om mjök introduceras under det första året.

Fisk

Sammantaget gav varken metaanalysen eller de studier som publicerats därefter något stöd för samband mellan tidig introduktion av fisk och fiskallergi. Den sammantagna evidensen för metaanalysen bedömdes som ”otillräcklig”. Det förekom skillnader i studiedesign mellan de olika inkluderade studierna. Det var få utfall av fiskallergi i de olika studierna. Fiskallergi är relativt ovanligt och det finns andra studier som har jämfört utfallet sensibilisering (påvisbara specifika IgE-antikroppar) mot fisk mellan grupper som exponerats tidigare för fisk jämfört med senare. Fyra av dessa fem studier, som är beskrivna i metaanalysen, visar en minskad förekomst av IgE-sensibilisering mot vanliga luftvägsallergen efter tidig introduktion av fisk. Dessa studier har dock inte vidare kvalitetsgranskats i det vetenskapliga underlaget. I det vetenskapliga underlaget definierades utfallet matallergi som IgE-förmedlad allergi vilket innebar att diagnosen hade ställts genom födoämnesprovokationer eller klinisk diagnos inklusive påvisbara IgE-antikroppar/pricktest.

Slutsats: Resultaten indikerar en otillräcklig evidens för lägre risk för utveckling av allergi mot fisk hos högrisk- och normalpopulationen vid tidig introduktion av fisk. Resultaten visar också att det inte finns evidens för ökad risk för utveckling av allergi om fisk introduceras under det första året.

Konsumtion av allergena livsmedel

Det saknas en nationell svensk studie om spädbarns matvanor. Enligt de svenska matvaneundersökningarna Riksmaten barn respektive vuxna konsumerar svenska fyra-åringar och vuxna jordnötter, ägg, mjölk, fisk, nötter och baljväxter (Livsmedelsverket, 2006, Livsmedelsverket, 2012). De olika livsmedlen konsumeras dock olika frekvent. Majoriteten av fyra-åringar och vuxna konsumerar dagligen mjölk och ägg, eller livsmedel som innehåller dessa. Ungefär hälften av vuxna och två tredjedelar av fyra-åringar konsumerar fisk någon gång under en fyra-dagars period. Knappt 5 % av fyra-åringar och var fjärde vuxen konsumerar nötter och fröer någon gång under en fyra-dagars period. Riksmaten barn utfördes dock för 15 år sedan och det kan ha skett förändringar i konsumtionsmönster gällande bland annat nötter och baljväxter sedan dess. Dessutom kan en fyra-dagars period vara för kort för att undersöka konsumtion av livsmedel som inte äts så ofta. Sammanfattningsvis kan dock slutsatsen dras från matvaneundersökningarna att olika allergena livsmedel konsumeras av den svenska befolkningen men med olika frekvens (tabell 1 och 2).

Tabell 1. Konsumtion av "allergena" livsmedel bland 4-åringar under fyra dagar (Riksmaten barn 2003 (Livsmedelsverket, 2006)). För de som konsumerade livsmedlen anges hur ofta livsmedlen konsumerades under de fyra dagarna. Median samt 25:e och 75:e percentilen på frekvensen anges.

<i>Livsmedel som innehåller följande</i>	Andel som ätit (%)	Median (ggr/dag) *	25:e	75:e
<i>Jordnötter^a</i>	1,0%	0,25	0,25	0,25
<i>Nötter (cashew, hasselnöt, pistasch, valnöt, mandel)^a</i>	1,9%	0,25	0,25	0,5
<i>Nötter och frön^b</i>	4,6%	0,25	0,25	0,38
<i>Mjölk^c</i>	100%	4,75	3,75	5,75
<i>Ägg^d</i>	97,5%	1,25	0,75	1,75
<i>Fisk och skaldjur^e</i>	65,8%	0,25	0,25	0,5
<i>Baljväxter^f</i>	10,5%	0,25	0,25	0,25

a Nötter som ätits som snacks ingår, nötter i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

b Nötter och frön, och livsmedel som klassificerats som nötter ingår t ex jordnötter, sesamfrön, jordnötssmör och kokosflingor eller om deltagaren inte specificerat vilken typ av nötter som ätits. Nötter och frön i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

c Mjölk, fil/yoghurt, ost, matfett, glass/parfait, grädde, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pizza/paj/pirog ingår.

d Ägg, bullar/kakor, glass/parfait, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pajer ingår.

e Fisk och skaldjur, och rätter t ex fiskgratäng ingår.

f Baljväxter i rätter t ex ärtsoppa ingår inte.

*En frekvens på t.ex. 0,25 innebär att livsmedlet äts en av kostregistreringens fyra dagar.

Tabell 2. Konsumtion av "allergena" livsmedel bland vuxna 18-80 år under fyra dagar (Livsmedelsverket, 2012). För de som konsumerade livsmedlen anges hur ofta livsmedlen konsumerades under de fyra dagarna. En median samt 25:e och 75:e percentilen på frekvensen anges.

<i>Livsmedel som innehåller följande</i>	Andel som ätit (%)	Median (ggr/dag)*	25:e	75:e
<i>Jordnötter^a</i>	6,8%	0,25	0,25	0,5
<i>Nötter (cashew, hasselnöt, pistasch, valnöt, mandel)^a</i>	12,5%	0,25	0,25	0,75
<i>Nötter och frön^b</i>	26,8%	0,5	0,5	0,75
<i>Mjölk^c</i>	99,4%	3,25	2,25	4,25
<i>Ägg^d</i>	89,8%	1,0	0,5	1,5
<i>Fisk och skaldjur^e</i>	48,8%	0,25	0,25	0,5
<i>Baljväxter^f</i>	20,0%	0,25	0,25	0,5

a Nötter som ätits som snacks ingår, nötter i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

b Nötter och frön, och livsmedel som klassificerats som nötter ingår t ex jordnötter, sesamfrön, jordnötssmör och kokosflingor eller om deltagaren inte specificerat vilken typ av nötter som ätits. Nötter och frön i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

c Mjölk, fil/yoghurt, ost, matfett, glass/parfait, grädde, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pizza/paj/pirog ingår.

d Ägg, bullar/kakor, glass/parfait, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pajer ingår.

e Fisk och skaldjur, och rätter t ex fiskgratäng ingår.

f Baljväxter i rätter t ex ärtsoppa ingår inte.

*En frekvens på t.ex. 0,25 innebär att livsmedlet äts en av kostregistreringens fyra dagar.

I en norsk enkätstudie från 2006 till 2007 presenteras matvanorna hos spädbarn som var 6 månader (1986 barn) respektive 12 månader gamla (1635 barn). Vid 6 månaders ålder hade 88 % börjat få fast föda. Gröt och frukt/bär/grönsakspuré var de vanligaste livsmedlen. Hälften av barnen hade börjat få fast föda före 5 månaders ålder och 11 % före 4 månaders ålder. Vid 12 månaders ålder åt 64 % yoghurt, 84 % ost, 59 % ägg, 82 % fisk och 51 % fick komjölk som dryck. Tre procent av föräldrarna uppgav att deras barn hade någon form av matallergi/överkänslighet. Studien har ett annat upplägg än Riksmaten och det är även oklart hur överensstämmande norska och svenska spädbarns matvanor är.

Andra relevanta faktorer som har påverkat beslutet

Underlag från Efsa om introduktion av fast föda

Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa, publicerade den 17 april 2019 en remiss angående ett utkast på vetenskapligt underlag om ålder för introduktion av fast föda (Efsa, 2019). Efsas uppdrag var att sammanställa ett vetenskapligt underlag om lämplig ålder för introduktion av fast föda samt att beskriva om det fanns risker, eller fördelar, med att introducera livsmedel före sex månaders ålder jämfört med efter sex månaders ålder. I utkastet anges det att de flesta spädbarn inte behöver fast föda förrän runt 6 månader. Undantaget är spädbarn med risk för järnbrist. Det beskrivs också att det inte finns evidens för att tidig introduktion av allergena livsmedel (ägg, spannmål, fisk och jordnötter) ökar risken för utveckling av allergi. Efsa anger att dessa livsmedel kan introduceras när annan fast föda introduceras. Även om det finns viss data för att risken för utveckling av allergi minskar om ägg och jordnötter introduceras före sex månaders ålder så är evidensen för låg för att ligga till grund för rekommendationer om att minska risken för utveckling av allergi.

Nutritionella aspekter med jordnötter, nötter, ägg, mjölk och fisk

- En fjärdedel av Sveriges vuxna befolkning har ohälsosamma matvanor (Matthiessen J, 2017). Ohälsosamma matvanor ökar risken för att insjukna eller dö i förtid av kroniska sjukdomar som hjärt-kärlsjukdom, diabetes typ 2 och cancer (Norden, 2014). De tre kostrelaterade faktorer som orsakar störst sjukdomsburda (flest DALYs; Disability Adjusted Life Years) är ”för lite fullkorn”, ”för lite nötter och frön” samt ”för mycket natrium” (WHO/GBD, 2017). Andra kostrelaterade faktorer som orsakar stor sjukdomsburda är till exempel ”för lite frukt och grönsaker”, ”för lite baljväxter”, ”för lite omega 3-fett” samt för ”lite kalcium”.
- Enligt de nordiska näringsrekommendationerna hör nötter och frön hör till de livsmedel för vilka konsumtionen bör öka (Norden, 2014). Nötter och fröer innehåller nyttiga fetter samt viktiga vitaminer och mineraler. Konsumtionen av fisk bör också öka. Fisk bidrar bland annat med essentiella fettsyror (omega-3), vitamin D, jod och selen. Även konsumtionen av grönsaker och frukt bör öka och baljväxter bör utgöra en betydande andel av dessa. Baljväxter bidrar bland annat med järn och andra mineraler, vitaminer samt fibrer. Ägg bidrar med bland annat med D-vitamin, folat, jod, järn, kalcium och selen. Mjolkprodukter är viktiga källor till kalcium, vitamin B12 och vitamin D (berikade produkter).
- Livsmedelsverket har publicerat en risk-nyttovärdering om nötter och frön (Livsmedelsverket, 2014). I den anges bland annat ”De positiva effekter som har satts i samband med intag av nötter kan bero på näringsinnehållet i nötter, på ett för hälsan gynnsamt byte av vissa livsmedel mot nötter, eller på att individer som har ett högt intag av nötter också har en livsstil som är gynnsam för hälsan. Möjliga negativa effekter på hälsan vid ökad konsumtion av nötter skulle kunna orsakas bland annat av mykotoxinet aflatoxin B1. Eftersom aflatoxin B1 är en genotoxisk carcinogen har något TDI inte kunnat fastställas. Intagsberäkningar visar dock att exponeringen från nötter i olika scenarier sannolikt skulle motsvara som mest ett fåtal fall av levercancer i Sverige per år, vilket kan jämföras med de 544 nya fall av levercancer som diagnosticerades i Sverige 2011. Risken för salmonella och akrylamid kan också öka, men bedöms ha en mindre betydelse för folkhälsan i förhållande till aflatoxin.”
- Livsmedelsverket har råd till vuxna (Livsmedelsverket, 2015) om att:
 - Äta ett par matskedar nötter och frön om dagen.
 - Äta fisk och skaldjur två till tre gånger i veckan. Variera mellan feta och magra sorter och välj miljömärkt. Begränsande råd om fisk med miljögifter ges, särskilt till riskgrupper som barn och kvinnor i fertil ålder.
 - Välj magra osötade mejeriprodukter.
 - Äta varierat.

Andra länders kostråd om introduktion av allergena livsmedel

I USA/Kanada, Australien/Nya Zeeland och Storbritannien bestod kostråden tidigare av en rekommendation att inte ge jordnötter och ägg de första 3 levnadsåren om barnet hade ärftlighet för allergi. I dessa länder och flera Europeiska länder (inklusive Sverige) togs dessa och liknande råd bort runt 2008 (Turner et al., 2018a). I Sverige var rådet fram till början av 2000-talet ”att inte ge barn i högriskfamiljer (ärftlighet) ägg och fisk tills barnet fyllt ett år samt att inte ge jordnötter och nötter

under späd- och småbarnsråden”. Efter att flera av de studier som beskrivs i det vetenskapliga underlaget publicerades har kostråden i USA/Kanada, Australien/Nya Zeeland och Storbritannien nu ändrats till ett mer aktivt förhållningssätt att introducera jordnöt/allergena födoämnen i barnets kost. Följande råd ges nu:

- **I Australien/Nya Zeeland** – ASCIA (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy) 2016 (ASCIA, 2016).
 - Huvudbudskapen i dessa råd är att börja introducera fast föda när barnet är redo, runt 6 månaders ålder men inte före 4 månaders ålder. Järnrik mat förordas och introduktionen bör ske medan amningen fortfarande pågår. Om barnet inte ammas bör man fortsätta ge modersmjölksersättning. Man bör ge allergena livsmedel under barnets första år. Det gäller även för högriskbarn. Att det även gäller högriskbarn motiveras med att orsaken till utveckling av allergi är komplext och relativt oklar. Om barnet har en redan utvecklad form av allergisk sjukdom (inklusive eksem) bör man diskutera med sjukvården hur man ska gå till väga rent praktiskt. Man bör introducera olika sorters mat utifrån familjens kostvanor och kostpreferenser oavsett om det är ett allergent livsmedel eller inte. Det ges även information om att det finns studier som har visat att risken för att utveckla matallergi var lägre hos de barn som fick jordnöt och ägg tidigt. De beskriver hur starka dessa samband är samt vad de olika styrkorna betyder. Det ges även råd om att uppsöka vården om man misstänker allergi samt att viss mat kan irritera huden utan att det är en allergi.
- **I USA – National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2017 (NIAID, 2017)**
 - Här gäller råden specifikt jordnötter och man delar upp råden till tre olika grupper:
 - Normalpopulation (inget eksem eller matallergi) – introducera jordnötter utifrån familjens kostvanor och kostpreferenser när barnet är redo.
 - Milt och måttligt eksem – introducera jordnötter från cirka 6 månaders ålder.
 - Svåra eksem och/eller etablerad äggallergi – undersök om barnet är sensibiliserat för jordnöt och genomför gärna en provokation med jordnötter. Om negativt, introducera jordnötter från 4-6 månaders ålder.
- **I Storbritannien:** Olika organisationer ger råd men hänvisar till varandra.
 - SACN/COT (Scientific Advisory Committee on Nutrition/Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment) (SACN, 2018) (Normalpopulation) – Introducera fast föda runt 6 månaders ålder, under fortsatt amning, utifrån vad som passar familjen och barnet. Ägg och jordnöt ska introduceras som annan mat. Information om att aktiv uteslutning av dessa livsmedel kan öka risken för allergi. Dessutom information om att barn med eksem och/eller misstänkt matallergi bör vända sig till vården för råd om introduktion av jordnöt och ägg. Barn med ärftlighet för allergi räknas som normalpopulation men där bör man fundera på hur barnet får det allergena livsmedlet utan att förälder/syskon får en reaktion.
 - BSACI (The British Society for Allergy and Clinical Immunology) (Turner et al., 2018b) (Högriskbarn) - Barn med eksem och/eller misstänkt matallergi. Introducera

kokt ägg och därefter jordnöt från 4 månaders ålder. Systematisk screening rekommenderas inte men information finns om att det kan vara fördelaktigt. Anledningen till att det inte rekommenderas är att det troligen inte är möjligt för vården att alltid utföra detta och att det skulle kunna försena introduktionen. Det finns inte heller några rapporter om att barn fått livshotande anafylaxi utifrån introduktion av jordnöt och ägg. Information ges för hur man ska vara observant på allergiska symtom samt hur man ska agera vid olika svårighetsgrader på reaktion.

- Inom den **Europeiska organisationen, EAACI** (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology) gäller fortfarande de råd som publicerades 2004 där introduktion av livsmedel rekommenderas ske vid 4-6 månader (Muraro et al., 2014). Organisationen framhåller också att det inte finns vetenskapligt stöd att undvika introduktion av olika livsmedel oavsett allergisk ärftlighet. I Danmark uppdaterades råden 2019 (Sundhetsstyrelsen, 2019) och de hänvisar till EAACI:s råd. De anger också att spädbarn kan börja introduceras för mat från tidigast 4 månaders ålder och att det inte finns rekommendationer om vilka särskilda livsmedel det bör vara.

De studier om introduktion av allergena livsmedel som har granskats i det vetenskapliga underlaget har varit utförda i bland annat Storbritannien, Tyskland och Singapore. Själva exponeringen och matvanorna kan skilja sig mellan dessa länder och därför påverka utfallet i och med att kontrollgruppernas exponering inte är liknande. Det är därför inte säkert att resultaten går att extrapolera till andra befolkningar. Samtidigt var det just skillnader i olika länders kostvanor och förekomst av allergi (Du Toit et al., 2008) som låg till grunden för hypotesen att tidig exponering för allergena livsmedel kan minska risken för utveckling av matallergi. Allergi mot jordnöt är vanligare i exempelvis Storbritannien jämfört med Israel.

Möjlighet till korrekt diagnos med avseende på matallergi i Sverige

Under 2017 ledde Livsmedelsverket ett regeringsuppdrag om ”Födoämnesrelaterad allergi och annan överkänslighet mot mat”. I problembeskrivningen till uppdraget beskrivs att tillgången på personal med särskild kompetens inom födoämnesrelaterad allergi och annan överkänslighet för mat är låg i Sverige. Det är brist på barn- och vuxenallergologer, gastroenterologer, samt finns få dietister och sjuksköterskor med särskild kompetens inom allergi. Därmed minskar möjligheten för primärvården att remittera till specialister för rätt diagnos och individanpassad behandling.

Professioner inom hälso- och sjukvården (Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin, Svensk förening för allergologi samt Astma-, allergi och KOL-sjuksköterskeföreningen) ser ett stort behov av nationella riktlinjer för utredning och diagnos av matallergi liknande de som infördes för astma och KOL 2015.

Angränsande kostråd på Livsmedelsverkets webbplats

I råden om Bra mat för barn från 2011 ger Livsmedelsverket bland annat de råd som anges nedan. Motivet och bakgrunden till nedanstående råd anges i Hanteringsrapporten ”Råd om mat för barn 0-5 år” (Livsmedelsverket, 2011a). Nedan anges *innehållet* i råden, som sedan har målgruppsanpassats för att kommuniceras i olika kanaler.

- Bröstmjolk bör vara den huvudsakliga födan upp till cirka 6 månaders ålder. Barn som inte ammas bör få industritillverkad modersmjölksersättning.
- Barnet bör fortsätta att få bröstmjolk eller modersmjölksersättning när det börjar äta annan mat. Amning kan fortsätta så länge som både mamma och barn vill, gärna hela första året eller längre.
- Tidigast när barnet är fyra månader (17 veckor) kan barnet, om det verkar intresserat, få smaka på små, små mängder vanlig mat – pyttesmå smakprover.
- När barnet är sex månader bör smakportioner introduceras som komplement till bröstmjolk eller modersmjölksersättning för att så småningom bidra till barnets energi- och näringsbehov.
- Föräldrar som misstänker att deras barn reagerar på något livsmedel bör vända sig till barnavårdscentralen och inte på egen hand utesluta livsmedel.
- Fet fisk bör introduceras i barns kost under första levnadsåret och serveras regelbundet under spädbarns- och småbarnsåren. Särskilda råd ges om vissa fisksorter som kan innehålla förhöjda halter av miljögifter.

Föräldrars oro för utveckling av allergi

Det kan finnas en oro bland föräldrar för att introduktion av vissa livsmedel kan orsaka allergi. I en norsk enkätstudie från 2006 till 2007 presenteras matvanorna hos spädbarn som är 6 månader och 12 månader gamla. När barnen var 12 månader angav 45 % av föräldrarna att de inte hade introducerat viss mat på grund av rädsla för allergiska reaktioner (Helsedirektoratet, 2006-2007). Det var vanligast att undvika nötter, citrusfrukter, mjölk, ägg samt fisk/skaldjur på grund av rädsla för allergiska reaktioner. Erfarenheter från den svenska sjukvården tyder på att motsvarande oro finns hos föräldrar i Sverige.

Möjliga risker med tidig introduktion

- I två studier som undersökt aktiv tidig introduktion av ägg reagerade några barn från högriskpopulationer med anafylaxi vid provokation med rått ägg (Asarnej, Kull). I övriga studier som ingick i det vetenskapliga underlaget skedde provokationer med tillagat ägg. Det skedde inga anafylaktiska reaktioner mot ägg i de studier där tillagat ägg gavs. Förklaringen är att i rått ägg är proteinerna fortfarande intakta och därmed mer allergena, jämfört med tillagat ägg där proteinerna kan ha ändrat form och då blir mindre allergena. Vid framtagandet av denna hanteringsrapport har det diskuterats om det bör stå att ägg ska vara tillagat i själva rådet. Det ska finnas med i innehållet av rådet men kan komma att kommuniceras som att man kan ge barn bland annat kokt mat.
- I en del av studierna exkluderades de mest allergiska barnen. Barn med en stor pricktestreaktion klassades som de ”mest” allergiska.
- I bakgrunden till råden från Storbritannien anges det att inga livshotande allergiska reaktioner som kopplas till själva introduktionen av specifika allergena livsmedel har rapporterats hos spädbarn (Turner et al., 2018b).

- Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa (EFSA, 2009) anger att barn vid 12 månader kan tugga och svälja fastare mat utan att sätta denna i halsen. Viss mat kan dock ha en sådan storlek och hårdhetsgrad eller annan fysisk form att det finns en risk för att barnet sätter den i halsen även efter 12 månaders ålder. Enligt Socialstyrelsens statistik (Socialstyrelsen, 2019) har 14 barn i åldern 0-9 år dött mellan 1997-2017 efter att ha kvävts av föda som orsakat andningshinder. Motsvarande statistik för kvävning orsakad av andra föremål var 13 dödsfall. I Rikshandboken Barnhälsovård – För professionen (Rikshandboken, 2019) finns ett avsnitt om att förebygga kvävning. Där anges att ”Omkring 200 barn om året mellan 2010-2013 uppsökte en akutmottagning på grund av kvävningsolycka. Ungefär hälften av dem behövde läggas in för sjukhusvård. Kvävningsoresaker skiftar med barnets ålder. Vilken typ av främmande material som aspirerats är viktigt ur flera aspekter. Hos små barn rör det sig oftast om matbitar. Oljeindränkta föremål (t ex jordnötter) medför en kraftigare inflammation i slemhinnan och granulotionsbildning.” Både i Rikshandboken Barnhälsovård och i Konsumentverkets broschyr ”Säkra barn Trygga föräldrar” anges det att man bör anpassa maten efter barnets ålder och utveckling och inte lämna barnet utan uppsikt när det äter.

Lagstiftning

Informationsförordningen, förordning (EU) nr 1169/2011:

Huvudregeln är att alla ingredienser som använts för att tillverka livsmedlet ska anges i fallande ordning efter vikt i ingrediensförteckningen. Jordnötter, ägg, mjölk och fisk räknas som de allergener som det finns särskilda märkningskrav för. Bland annat ska allergener särskilt framhåvas i ingrediensförteckningen (till exempel genom fet stil) och de ska även anges trots att det finns vissa undantag till huvudregeln. Det går därför att läsa sig till om ingredienser som innehåller någon av dessa allergener ingår i ett livsmedel. I näringsvärdesvärdesdeklarationen ska mängden protein anges. Det är dock svårt att utläsa hur stor andel protein som t.ex. jordnötsprotein utgör i ett sammansatt livsmedel.

Slutsats

Det vetenskapliga underlaget visar att det inte finns tillräcklig evidens för att avgöra om introduktion av allergena livsmedel, som jordnötter, mjölk, ägg och fisk under barnets första år, ökar eller minskar risken för utveckling av matallergi. Det finns därför inte tillräckligt med evidens för att kunna ge råd om *aktiv* introduktion av allergena livsmedel eller aktivt undvikande av allergena livsmedel för att minska risken för utveckling av matallergi. Det gäller både för normalpopulationen och för högriskpopulationen. Det finns inte heller tillräckligt med evidens för att säga om tidig introduktion av andra allergena livsmedel såsom trädnötter, soja, skaldjur och vete ökar eller minskar risken för allergiutveckling. Livsmedelsverket och Barnläkarförningens delförening för allergi och lungmedicin (BLFA) ger därför varken begränsande eller uppmanande råd angående introduktion av allergena livsmedel utifrån utveckling av allergi.

Baljväxter, fisk, ägg, nötter och mjölk är näringsrika livsmedel. Det finns vetenskap som visar att det på lång sikt är fördelaktigt med ett ökat intag av bland annat baljväxter, nötter och fisk för att minska den totala sjukdomsburden i befolkningen. Livsmedelsverket och BLFA anser därför att det är lämpligt att fisk, finfördelade nötter och baljväxter inklusive jordnötter samt att andra näringsrika ”allergena” livsmedel som mjölk och ägg ingår i en spädbarnskost. Det gäller även för barn med

eksem, allergi mot ett annat livsmedel eller med ärftlighet för allergi. Familjens matvanor får styra hur ofta de allergena livsmedlen konsumeras samt när introduktionen sker. Livsmedelsverkets övriga råd och information om introduktion av livsmedel samt om olika sorters livsmedel kan också ge vägledning.

Nötter, jordnötter, ägg och fisk tillhör de livsmedel som det tidigare avrådes från att ge barn med hög risk för att utveckla allergi. Dessa råd ändrades i början av 2000-talet. Det är viktigt att kommunicera att dessa råd inte längre gäller och att det i information till föräldrar framgår att det är oklart varför vissa barn utvecklar allergi. Informationen till föräldrar bör vara tydlig om vad man ska göra om barnet utvecklar allergi. I information till professionen är det viktigt att evidensläget gällande olika studier om aktiv introduktion av allergena livsmedel beskrivs.

Förändringar jämfört med tidigare version (oktober 2011)

Livsmedelsverket har även tidigare haft råd om att:

- ”Introducera alla livsmedelsgrupper, inklusive fisk, kött, ägg, bröd och mjölk, under det första levnadsåret. Det gäller även om barnet har ärftlighet för allergi.”

Samt information om:

- Barn som får prova på mosade eller finhackade jordnötter och nötter före ett års ålder löper inte högre risk för att utveckla allergi än om de får prova på dessa efter ett års ålder. Hela nötter och jordnötter bör inte ges då barnen kan sätta dessa i halsen.”

Rådet kvarstår men i rådet tydliggörs det att även nötter samt jordnötter bör ingå i kosten under det första levnadsåret. Det förtydligas också att rådet gäller alla barn, även barn med eksem, misstänkt allergi mot ett annat livsmedel eller ärftlighet för allergi. Dessutom görs kompletteringar i informationen om de näringsmässiga fördelarna med de allergena livsmedlen för alla i familjen samt att det är familjens kostvanor som bör styra frekvensen och tidpunkten för introduktion. Tillägg görs också avseende information om att det är oklart varför vissa utvecklar allergi.

Beslut om godkännande av hanteringen om introduktion av allergena livsmedel

Livsmedelsverket, juni 2019

Rickard Bjerselius

Teamchef, Avdelningen för hållbara matvanor

Referenser

- Ascia. 2016. *Guidelines - Infant feeding and allergy prevention* [Online]. Available: www.allergy.org.au [Accessed].
- Du Toit, G., Katz, Y., Sasieni, P., Mesher, D., Maleki, S. J., Fisher, H. R., Fox, A. T., Turcanu, V., Amir, T., Zadik-Mnuhin, G., Cohen, A., Livne, I. & Lack, G. 2008. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 122, 984-91.
- EFSA 2009. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal*, 7, 1423.
- EFSA. 2019. *Public consultation on the draft scientific opinion on the appropriate age for the introduction of complementary feeding into an infant's diet* [Online]. Available: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/190417> [Accessed].
- Helsedirektoratet, M. O. U. I. O. 2006-2007. Spedkost – 12 månader. Landsomfattande kostholdsundersökelse bland 12 månader gamla barn. .
- Ierodiakonou, D., Garcia-Larsen, V., Logan, A., Groome, A., Cunha, S., Chivinge, J., Robinson, Z., Geoghegan, N., Jarrold, K., Reeves, T., Tagiyeva-Milne, N., Nurmatov, U., Trivella, M., Leonardi-Bee, J. & Boyle, R. J. 2016. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316, 1181-1192.
- Livsmedelsverket 2006. Riksmaten - barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige (Riksmaten - children 2003. Food and nutrient intakes in children in Sweden).
- Livsmedelsverket 2011a. Råd om mat för barn 0-5 år, Hanteringsrapport, beskriver hur risk- och nyttovärderingar tillsammans med andra faktorer har lett fram till Livsmedelsverkets råd om mat för spädbarn och småbarn. *Livsmedelsverkets rapportserie 22/2011*.
- Livsmedelsverket 2011b. Råd om mat för barn 0-5 år, Vetenskapligt underlag med risk- eller nyttovärderingar och kunskapsöversikter *Livsmedelsverkets rapportserie 21/2011*.
- Livsmedelsverket 2012. Riksmaten - vuxna 2010-11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Riksmaten adults 2010-11. Food and nutrient intakes in adults in Sweden.
- Livsmedelsverket 2014. Risk- och nyttovärdering av nötter. *Livsmedelsverkets rapportserie 16/2014*.
- Livsmedelsverket 2015. Råd om bra matvanor - risk- och nyttohanteringsrapport. *Livsmedelsverkets rapportserie 5/2015*.
- Matthiessen J, A. L., Barbieri He, Borodulin K, Knudsen V, Korup K, Thorgeirsdottir H, Trolle E, Fagt S 2017. The Nordic Monitoring System 2011-2014 - Status and development of diet, physical activity, smoking, alcohol and overweight. In: [HTTPS://WWW.NORDEN.ORG/EN/PUBLICATION/NORDIC-MONITORING-SYSTEM-2011-2014](https://www.norden.org/en/publication/nordic-monitoring-system-2011-2014) (ed.) *Nordic Council of Ministers TemaNord 2016:561*.
- Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E., Du Toit, G., Eigenmann, P. A., Grimshaw, K. E., Hoest, A., Lack, G., O'mahony, L., Papadopoulos, N. G., Panesar, S., Prescott, S., Roberts, G., De Silva, D., Venter, C., Verhasselt, V., Akdis, A. C., Sheikh, A., Allergy, E. F. & Anaphylaxis Guidelines, G. 2014. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 69, 590-601.
- Niaid. 2017. *Addendum Guidelines for the Prevention of Peanut Allergy in the United States* [Online]. Available: www.niaid.nih.gov [Accessed].
- Norden. 2011. *A guide for conducting SLR for NNR5 How to undertake a systematic review of nutrition recommendations* [Online]. <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:716939/FULLTEXT01.pdf>. [Accessed].
- Norden 2014. Nordic nutrition recommendations 2012 - integrating nutrition and physical activity. In: [HTTP://NORDEN.DIVA-PORTAL.ORG/SMASH/GET/DIVA2:704251/FULLTEXT01.PDF](http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf) (ed.) *TemaNord 2014:002*.

- Rikshandboken. 2019. *Rikshandboken Barnhälsovård - för professionen* [Online]. Available: <https://www.rikshandboken-bhv.se/> [Accessed].
- Sacn 2018. Feeding in the First Year of Life *SACN: reports and position statements*, <https://www.gov.uk/government/collections/sacn-reports-and-position-statements>
- Socialstyrelsen. 2019. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik> [Accessed].
- Sundhetsstyrelsen 2019. Fodevarerelaterede sygdomme herunder fodevareallergi. *Ernaering til spædborn og småbørn*.
- Turner, P. J., Campbell, D. E., Boyle, R. J. & Levin, M. E. 2018a. Primary Prevention of Food Allergy: Translating Evidence from Clinical Trials to Population-Based Recommendations. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6, 367-375.
- Turner, P. J., Feeney, M., Meyer, R., Perkin, M. R. & Fox, A. T. 2018b. Implementing primary prevention of food allergy in infants: New BSACI guidance published. *Clin Exp Allergy*, 48, 912-915.
- WHO/GBD. 2017. *Global Burden of Disease/Institute for health metrics and evaluation* [Online]. Available: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Accessed].

Del 2: Vetenskapligt underlag om tidig introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av matallergi

Förord och författare

Livsmedelsverkets delrapport Vetenskapligt underlag om tidig introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av matallergi har tagits fram på beställning av Livsmedelsverkets Avdelning för Hållbara matvanor och Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin och besvarar både allmänna samt specifika frågeställningar. Rapportens syfte är att ge ett detaljerat faktaunderlag om forskningsläget gällande betydelsen av tidig introduktion av jordnötter, mjölk, ägg och fisk, i relation till utveckling av allergi. Underlaget innefattar även en del där svenska barn och vuxnas exponering för dessa livsmedel beskrivs.

Rapporten utgör grunden till det råd och den information som ges om introduktion av ”allergena livsmedel”. I rapporten ingår inte åtgärdsförslag/råd för hur maten ska introduceras. Detta redovisas i hanteringsrapporten som beskriver hur det vetenskapliga underlaget tillsammans med andra faktorer, har lett fram till Livsmedelsverkets råd. Hanteringsrapporten utgör del 1 i denna rapport.

Följande personer har arbetat med att ta fram detta vetenskapliga underlag: Anna Asarnej (med.dr., barnallergolog, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet) och Inger Kull (med. dr., docent och barnsjuksköterska, Sachsska barn och ungdomssjukhuset och Karolinska Institutet) har granskat och sammanställt de vetenskapliga studierna. Cecilia Nälsén (nutritionist, Risk- och nyttovärderingsavdelningen) har sammanställt data över konsumtion av ovanstående livsmedel bland barn och vuxna. Ylva Sjögren Bolin (nutritionist och PhD immunologi, Avdelningen för Hållbara matvanor) har i samråd med Lennart Nilsson, ordförande för Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin, utformat beställningen till ovanstående personer angående uppdraget. Ylva har även skrivit bakgrunden, texten om konsumtion av livsmedlen samt ansvarat för layouten.

Rapporten har kvalitetsgranskats av Eva Södergren (nutritionist på Risk- nyttovärderingsavdelningen). Hanna Eneroth (nutritionist på Risk- nyttovärderingsavdelningen) har granskat metodiken. Rapporten har även kvalitetsgranskats av Barnallergisektionens ”tidiga jordnötsgrupp”. I denna ingår Caroline Nilsson (Sachsska barn och ungdomssjukhuset samt ordförande i Svensk förening för allergologi) och Gunnar Lilja (båda Sachsska barn och ungdomssjukhuset), Jan Svedmyr (Falun lasarett), Lennart Nilsson (Linköpings universitetssjukhus), Sören Wille (Helsingborgs lasarett), Anne Kihlström (Karolinska institutet) samt Christina West och Anna Winborg (båda Umeå universitetssjukhus).

Per Bergman
Avdelningschef/Risk- nyttovärderingsavdelningen

Livsmedelsverket

Sammanfattning

Matallergier är ett folkhälsoproblem med stor inverkan på samhället och drabbade individer. Forskning på senare år tyder på att vissa matallergier kan förebyggas om livsmedlet introduceras i kosten under barnets första levnadsår. På flera håll i världen har riktlinjerna för kost till barn ändrats till att rekommendera tidig introduktion av allergena födoämnen. Livsmedelsverket och Barnläkarförningens barnallergisektion samarbetar kring utformning av eventuella nya råd/riktlinjer/information för den allmänna befolkningen respektive barn, med högre risk för att utveckla allergi, i Sverige. I denna rapport definieras barn ha högre risk för att utveckla allergi om de har ärftlighet för allergi i den närmaste familjen, om de har en etablerad matallergi och/eller om de har eksem. Denna rapport har tagits fram för att utgöra den vetenskapliga bakgrunden till eventuella nya råd/riktlinjer/information. Rapporten baseras på en litteraturgenomgång rörande studier kring tidig introduktion av jordnöt, ägg, mjölk och fisk i relation till utveckling av allergi mot dessa födoämnen. I denna rapport definieras tidig introduktion som introduktion som har skett under barnets första levnadsår.

I den vetenskapliga granskningen av studier kring tidig introduktion av jordnötter, ägg, mjölk och fisk konstaterades att det finns relativt få publicerade studier kring betydelsen av tidig introduktion av de allergena födoämnen jordnöt, mjölk, ägg och fisk, framför allt interventionsstudier om tidig introduktion av fisk.

Genomgången visar att det finns en tendens för att tidig introduktion och regelbundet intag av jordnöt minskar risken för att utveckla jordnötsallergi. Data tyder på att detta också gäller ägg i tillagad form. Resultaten ska dock värderas utifrån att den sammantagna evidensen och för samtliga födoämnen bedömdes evidensen som ”otillräcklig” eller möjligen ”begränsad”. Detta berodde främst på att det totala antalet studier i risk- respektive normalriskpopulationer var begränsat samt att de inkluderade studierna bedömdes ha låg kvalitet. Genomgången visar också att det är svårt att jämföra studier då ålder för introduktion skiljde sig åt, olika former av födoämnet gavs samt olika definitioner av utfall och högriskpopulationer använts.

Överlag förekom inga allvarliga hälsoeffekter i form av anafylaxier kopplat till tidig introduktion av allergena livsmedel. Undantaget var för ägg, och då äggpulver som motsvarar rått ägg i allergenicitet.

Det saknas en nationell svensk studie om små barns matvanor. Jordnötter, ägg, mjölk, fisk, nötter och baljväxter konsumeras av svenska fyra-åringar och vuxna. De olika livsmedlen konsumeras dock olika frekvent. Majoriteten av fyra-åringar och vuxna konsumerar dagligen mjölk och ägg, eller livsmedel som innehåller dessa. Ungefär hälften av vuxna och drygt hälften av fyra-åringar konsumerar fisk någon gång under en fyra-dagars period. Knappt 5 % av fyra-åringar och var fjärde vuxen konsumerar nötter och fröer någon gång under en fyra-dagars period.

Bakgrund

Allergi mot mat

Överkänslighet är ett övergripande begrepp och allergi, celiaki (glutenintolerans) och laktosintolerans är exempel på olika överkänslighetsreaktioner mot mat. Vid allergi är immunförsvaret inblandat. IgE-förmedlad matallergi är vanligast. Det betyder att den allergiske individen producerar IgE-antikroppar mot det som individen är allergisk mot. IgE-antikropparna är riktade mot särskilda proteiner, så kallade allergen. Hos en jordnötsallergiker är IgE-antikropparna riktade mot jordnötsallergen och hos en äggallergiker mot äggallergen. Vid en allergisk reaktion utsöndras ämnen (bland annat histamin) från celler i huden och slemhinnor vilket leder till allergiska symtom.

Personer med allergi som får i sig ett livsmedel de inte tål kan drabbas av symtom från magtarmkanalen (t.ex. kräkningar, diarré och/eller magont). De kan också drabbas av symtom från huden (eksem, nässelutslag, svullnad), ögon/näsa (rinnande eller kliande ögon/näsa) och även andningsvägarna kan drabbas (astma, heshet, svullnad i andningsvägarna). Många får endast lindriga symtom med kliande munhåla och svalg. Ett mycket allvarligt tillstånd, anafylaxi, kan inträffa. En anafylaxi kan vara livshotande och innebär en påverkan på allmäntillståndet och/eller andningsvägarna och/eller cirkulationen. Anafylaxi kan inträffa mot nötter och jordnötter men även mot andra livsmedel såsom mjölk, ägg, vete, fisk och skaldjur.

Enligt den Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten, Efsa, har 4-6 % av alla barn och 1-3 % av den vuxna befolkningen i Europa en IgE-förmedlad allergi mot något livsmedel (EFSA, 2004). Utöver detta korsreagerar en stor andel av ungdomar och vuxna med björkpollenallergi mot exempelvis äpple eller hasselnötter.

Diagnos av IgE-förmedlad allergi

Förekomst av specifika IgE-antikroppar är en förutsättning för att bli allergisk (IgE-förmedlad allergi). En person med IgE-antikroppar mot ägg är sensibiliserad mot ägg. Alla som är sensibiliserade får dock inte allergiska symtom. Vid IgE-förmedlad allergi kan de specifika IgE-antikropparna analyseras i blodprov och utgör tillsammans med sjukdomshistorien bas för diagnos. Sjukdomshistorien, där patienten berättar om sina symtom för läkaren är därför en viktig del i diagnosen (Glaumann et al., 2014). Ett pricktest (Skin Prick Test; SPT) är ett annat sätt att testa om individer är sensibiliserade. Födoämnesprovokationer är dock det bästa sättet för att ställa en diagnos. Då ger man på sjukvårdsinrättning födoämnet i ökande mängd under några timmars tid för att kontrollera ifall någon allergisk reaktion uppstår. Provokationer är också det bästa sättet att undersöka om en allergi har vuxit bort.

Förekomst av olika matallergier

Ungefär 75 % av allergier hos barn beror på allergi mot mjölk, ägg, jordnötter, olika nötter samt fisk (EFSA, 2014). Allergi mot mjölk förekommer hos cirka 1 % av barn och 0,1 till 0,5 % av vuxna. Siffrorna baseras på flera olika studier som definierat allergi utifrån födoämnesprovokationer eller sjukdomshistoria samt specifika IgE-antikroppar alternativt SPT. Allergi mot ägg förekommer hos cirka 0,6 till 2,6 % av barn och cirka 0,1 % av vuxna. Skillnaderna mellan förekomst av allergi mot mjölk och ägg hos barn respektive vuxna beror på att allergi mot mjölk och ägg ofta växer bort.

Allergi mot jordnöt förekommer hos cirka 0,1 till 1,8 % i den Europeiska befolkningen (EFSA, 2014). Det stora spannet beror bland annat på ålder på individerna i studierna samt i vilket land studierna är utförda i. Jordnötsallergi är mindre vanligt hos små barn men mer vanligt hos äldre barn och vuxna. Allergin växer sällan bort. Jordnötsallergi är också vanligare i Storbritannien jämfört med t.ex. Turkiet.

Allergi mot hasselnöt är särskilt vanligt bland äldre barn och vuxna och i norra Europa (EFSA, 2014). Det beror delvis på att IgE-antikroppar mot björkpollenallergent *Bet v1* kan korsreagera mot hasselnötsallergen *Cor a 1*. Allergi mot björkpollen är mycket vanligt i norra Europa. Ungefär 2,2 till 4,5 % i norra Europa är allergiska mot hasselnöt. Dock förekommer allergin enbart hos cirka 0,1 % av barnbefolkningen.

Allergi mot fisk är ovanligt och få studier har undersökt förekomsten utifrån födoämnesprovokationer eller sjukdomshistoria samt specifika IgE-antikroppar alternativt SPT (EFSA, 2014). När även sensibilisering inkluderas blir förekomsten 0,0-0,3 %.

Som ovan nämns växer allergi mot mjölk och ägg ofta bort. Dock är risken att barnet senare drabbas av en luftburen allergi, t.ex. allergi mot björkpollen, stor eftersom barnet har en benägenhet att bilda IgE-antikroppar. Att vissa barn först får en matallergi som sedan växer bort men efterföljs av en luftburen allergi brukar kallas ”den atopiska marschen”. Bland 7-8-åringar har 6-7% astma, 12-15 % rinit (hösnuva) och 13-15 % eksem (Ronmark et al., 2016).

Incidensen av anafylaxi är 32 per 100 000 personår enligt en svensk studie (Vetander et al., 2012). De livsmedel som är den vanligaste orsaken till anafylaxi hos barn är trädnötter, jordnötter, ägg och mjölk.

Utveckling av allergisjukdom

IgE-förmedlad allergi är en multifaktoriell sjukdom. Ett samspel mellan olika genetiska faktorer och olika omgivningsfaktorer påverkar utvecklingen av sjukdomen (du Toit et al., 2016c). Barn med allergiska föräldrar eller syskon har högre risk för att utveckla sjukdomen. Särskilt stor är risken om båda föräldrarna är allergiska (Westman et al., 2013). Barn definieras därför ofta som högriskbarn om det finns IgE-förmedlad allergi i den närmaste familjen. Det är inte säkert att föräldrar och barn får samma allergiska sjukdom. Föräldrarna kan t.ex. ha en IgE-förmedlad allergi mot pollen eller pälsdjur och barnet kan utveckla en tidig allergi mot ägg.

Förutom genetiska faktorer, har många olika omgivningsfaktorer föreslagits som orsaker till utveckling av allergi (du Toit et al., 2016c). En förklaringsmodell är den s.k. Hygienhypotesen (du Toit et al., 2016c). Den innebär, något förenklat, att en lägre mikrobiell påverkan under barnets första tid skulle öka risken för allergi eftersom immunförsvaret, på grund av reducerad mikrobiell stimulering, inte mognar på rätt sätt. Flera olika sorters mikrobiella stimuli har beskrivits som viktiga för immunförsvarets mognad. Dessa är till exempel en artrik tarmflora och vissa infektioner, inklusive parasitinfektioner. Andra omgivningsfaktorer som har föreslagits är att en låg D-vitamin status ökar risken för utveckling av allergi (du Toit et al., 2016c).

En annan hypotes är den så kallade ”dual-barrier hypothesis” (du Toit et al., 2016c). Den tar hänsyn till hur barn exponeras för födoämnesallergener. Hypotesen innebär att risken för att utveckla allergi är lägre om barn exponeras för allergen genom mag-tarmkanalen än om de exponeras för allergenen genom huden (du Toit et al., 2016c). Barn med eksem har en skadad hudbarriär som skulle kunna

göra att de lättare blir sensibiliserade genom huden. Barn som har eksem definieras därför som högriskbarn.

En ytterligare hypotes är att risken för en framtida matallergi är lägre om barnet får födoämnet i tidig ålder. Detta uppmärksammades 2008 i en studie som jämförde förekomsten av jordnötsallergi hos israeliska barn och barn i Storbritannien (Du Toit et al., 2008). I Israel får barnen jordnöt tidigt och ofta medan det i Storbritannien (och många andra västerländska länder) har varit vanligt att barnen undviker jordnötter under sina första år. Förekomsten av jordnötsallergi bland skolbarn var 0,17 % i Israel jämfört med 1,85 % i Storbritannien.

Om uppdraget

Rapporten har beställts av Livsmedelsverket och Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin för att utgöra bakgrunden till råd/riktlinjer/information om introduktion av ”allergena livsmedel”. I uppdraget (rapporten) har det inte ingått att ge åtgärdsförslag/råd/information för hur maten ska introduceras. I uppdraget ingick att sammanställa ett detaljerat faktaunderlag om forskningsläget gällande betydelsen av tidig introduktion av jordnötter, mjölk, ägg och fisk, i relation till utveckling av allergi. Vid beställningen av uppdraget inkluderades betydelsen av tidig introduktion av fler livsmedel (trädnötter, soja, skaldjur och vete) i relation till allergiutveckling men eftersom det fanns för lite forskningsunderlag om dessa inkluderades de inte i rapporten.

Livsmedelsverket uppdaterade 2011 råden om bra mat för spädbarn och småbarn. Råden bygger på vetenskapliga underlag från Livsmedelsverket (Livsmedelsverket, 2011) och EFSA (EFSA, 2009) samt även på ESPGHANs och dåvarande råd (Agostoni et al., 2008). Råd/information avseende introduktion av allergena livsmedelsedan 2011 beskrivs nedan:

- Tidigare trodde man att allergi kunde förebyggas om man väntade med att ge barnet fisk, ägg, mjölk och nötter tills det var ett år, men nyare forskning visar att det inte är så. Eftersom fisk och ägg bidrar med viktiga näringsämnen är det bra om barnet får sådan mat tidigt. Även för barn till allergiker gäller samma råd som för övriga barn: det vill säga att det är bra att introducera alla livsmedelsgrupper under barnets första levnadsår.
- Tidigare trodde man att allergi kunde förebyggas om man väntade med att ge barn nötter och jordnötter tills de var ett år, men nyare forskning visar att det inte är så. Däremot finns det risk att barn sätter hela nötter och jordnötter i halsen, men små bitar går bra.

De senaste åren har interventionsstudier som undersökt aktiv introduktion av livsmedel, som jordnötter och ägg i relation till allergiutveckling, publicerats. De populationer som har undersökts har dels varit barn med eksem och dels barn i normalpopulationen. Som underlag för en eventuell revidering av råden har behov funnits av att kvalitetsgranska och sammanfatta dessa studier samt tidigare publicerade observationsstudier.

Syfte

Syftet med uppdraget var att utföra och sammanställa en kvalitetssäkrad genomgång av aktuell och relevant litteratur kring betydelsen av tidig introduktion av allergena livsmedel och utveckling av matallergi. De senaste åren har interventionsstudier publicerats som undersökt aktiv tidig introduktion av livsmedel, som jordnötter och ägg i relation till allergiutveckling. Som underlag för en översyn av råden behövde dessa studier kvalitetsgranskas och sammanfattas. Även tidigare studier på området behövde granskas. I rapporten har det inte ingått att ge åtgärdsförslag/råd för hur maten ska introduceras. Detta beskrivs istället i Hanteringsrapporten som utgör del två av denna rapport (se Förord).

Syftet har också varit att beskriva hur ofta de allergena livsmedlen mjölk, ägg, jordnötter, nötter, baljväxter, skaldjur och fisk konsumeras av den svenska befolkningen.

Metod

Sökningar, urval och metod för granskning

En granskning av studier som studerat tidig introduktion av allergena livsmedel till barn utfördes av de två personer som Barnläkarförningens delförening för allergi och lungmedicin (BLFA) och Livsmedelsverket utsett: Inger Kull (IK) och Anna Asarnej (AA).

Utgångspunkt för att identifiera relevanta artiklar var den systematiska översiktsartikeln/metaanalysen som gjordes av Ierodiakonou et al 2016 (Ierodiakonou et al., 2016) på uppdrag av UK Food Standards Agency inför utformning av matråd till brittiska barn. Artiklar med relevant exponering och utfall (se nedan) identifierades. Metaanalysen bedömdes och graderades enligt NNR5 working group's guide¹ med NNR-modifierade AMSTAR-kvalitetskriterier (NNR_QAT) som sammanställts av Nordiska ministerrådet (Norden, 2011) och som tillhandahölls av Livsmedelsverket. Granskning av metaanalysartikeln utfördes genom 14 bedömningspunkter och graderade bland annat om tillvägagångssättet har varit systematiskt, om kvalitetsgranskning av originalstudier genomförts samt om kriterier för att genomföra metaanalys var uppfyllda.

Kvalitetsgraden på metaanalysen graderades sedan mellan A-C. För att uppnå högsta kvalitetsgrad A krävdes godkänt på alla 14 punkter (tre av punkterna kunde dock undantas om de inte var relevanta för metaanalysen). För kvalitetsgrad B krävdes godkänt på alla bedömningskriterier förutom fyra kriterier där man accepterade brister: litteratursökningen, huruvida ”grå litteratur” inkluderades (det vill säga exempelvis rapporter som inte publicerats i vetenskaplig tidskrift), hänsynstagande till publikationsbias, deklarerat conflict of interest. Uppfylldes inte kriterierna för A eller B blev kvalitetsgraderingen C.

Kompletterande sökningar inom valda utfall gjordes sedan för att identifiera studier som publicerats efter metaanalysen av Ierodiakonou et al, det vill säga efter 9 mars 2016. Sökningen utformades utifrån fyra söktrådar och utfördes av Livsmedelsverket (Mikaela Bachmann Weiss, bibliotekarie, Risknyttvärderingsavdelningen och Ylva Sjögren Bolin, immunolog, avdelningen för Hållbara matvanor).

¹<http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:716939/FULLTEXT01.pdf>.

Sökningen utfördes den 13 oktober 2017 och resulterade i 873 träffar som delvis överlappade varandra (bilaga 1). Dock innehöll ingen av sökträddarna alla relevanta träffar varför alla sökträddar inkluderades. Ett urval av potentiellt relevanta originalstudier gjordes sedan utifrån titel och i förekommande fall abstrakt. Sökträffarna gick sedan igenom av IK och AA och relevanta originalstudier valdes ut för granskning av IK och AA.

Totalt identifierades 52 potentiellt relevanta originalstudier och dessa laddades ner i sin helhet från den medicinska databasen PubMed. För varje granskat födoämne (jordnöt, ägg, mjölk och fisk) gjordes sedan ett nytt urval: En sökning utfördes i artikelns brödtext för att se om den innehöll det aktuella födoämnen ("peanut, egg, milk respektive fish"). Om texten innehöll respektive födoämnesord på annat ställe än enbart i introduktion/artikelns metoddel inkluderades den i granskningen. På så sätt identifierades 19 artiklar rörande tidig introduktion av jordnöt, sju artiklar om tidig introduktion av ägg, 10 avseende mjölk och en artikel om tidig introduktion av fisk. Dessa artiklar lästes i sin helhet och bedömdes utifrån huruvida de uppfyllde kriterierna formulerade i uppdraget (se nedan).

Slutligen valdes 4 jordnötsartiklar (Du Toit et al., 2016a, Feeney et al., 2016, Greenhawt et al., 2017, Tham et al., 2017), 6 äggartiklar (Tham et al., 2017, Natsume et al., 2017, Wei-Liang Tan et al., 2017, Palmer et al., 2017c, Palmer et al., 2017a, Bellach et al., 2017), 3 mjölkartiklar (Sakihara et al., 2016, Onizawa et al., 2016a, Tham et al., 2017) och 1 fiskartikel (Perkin et al., 2016) ut, utöver (och delvis överlappande med) de artiklar som granskades i metaanalys-artikeln från 2016. Dessa artiklar granskades och graderades enligt Quality assessment tool i NNR5 working group's guide² (NNR_QAT, (Norden, 2011)) för relevant studietyp. Några av dessa studier var uppföljningsstudier av studier som ingick i metaanalysen av Jerodiakonou et al 2016, dessa inkluderades också.

Kvalitetsgranskningen av varje enskild studie resulterade i en gradering mellan A-C. För att uppnå högsta kvalitetsgrad A krävdes godkänt på 25/28 specifika bedömningspunkter för RCT (36/36 för kohort-studier). För kvalitetsgrad B krävdes godkänt på de 8 viktigaste bedömningspunkterna (12 för kohortstudier): forskningsfrågeställning, forskningshypotes, relevant studiepopulation, adekvat rekrytering, väldefinierad intervention, adressering av energiintag, väldefinierat och adekvat utfall och en trolig biologisk mekanism. Uppfylldes inte kriterierna för A eller B blev kvalitetsgraderingen C.

Utfallet allergi (matallergi) definierades som IgE-förmedlad allergi där diagnosen hade ställts genom födoämnesprovokationer eller klinisk diagnos inklusive påvisbara IgE-antikroppar/pricktest. Vid urvalet identifierades även några artiklar som undersökt tidig introduktion av födoämnen men där huvudutfallet inte var klinisk allergi mot livsmedlet utan enbart sensibilisering mot det specifika födoämnet. Dessa inkluderades dock inte i tabellerna men var ibland relevanta att ta upp i löpande text i denna rapport.

Studierna från den kompletterande sökningen kvalitetsgranskades och presenterades i tabeller. Tabellerna strukturerades enligt "PICO": P (definierade populationer), I (definierade interventionsgrupper) C (definierade kontrollgrupper) och O (definierade utfall).

²<http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:716939/FULLTEXT01.pdf> (

Tabellerna delades upp utifrån population, barn i normalpopulation respektive barn med hög risk (vilket definierades som barn med eksem/annan matallergi/ärftlighet för allergi) och allergent livsmedel som introducerades.

Evidensgradering gjordes också utifrån NNR5 working group's guide (Norden, 2011)³ Evidensen av studierna resulterade i en av tre kategorier: "Övertygande (hög)", "Trolig (moderat)" och "Otillräcklig eller Begränsad (låg)". För att uppnå högsta evidensgrad krävdes evidens från flera olika studietyper (RCT, prospektiv kohort, särskilda fall-kontrollstudier, osv), minst två kohortstudier, ingen oförklarlig heterogenitet mellan studierna, flera studier av hög kvalitet, biologisk gradient (oftast dos-respons), starka experimentella bevis. För moderat evidensgrad krävdes minst två kohortstudier och fem RCT-studier, ingen oförklarlig heterogenitet, flera studier av hög kvalitet och plausibel biologisk förklaringsmodell. För begränsande evidensgrad men ändå tydande på ett samband krävdes evidens från två kohortstudier eller fem RCT-studier, viss heterogenitet accepteras, flera studier av moderat kvalitet och biologisk förklaringsmodell.

Samtliga studier som ingick i granskningen hade studerat effekten av tidig introduktion av de allergena livsmedlen jordnöt, ägg, komjölk och fisk. Tid för introduktion, tidpunkt när barn började äta det specifika livsmedlet, definierades efter de uppgifter som författarna till respektive studie angett. Ett kriterium var dock att introduktionen skulle skett inom intervallet 0 månader upp till 1 år.

Resultat

Resultaten från de inkluderade originalstudierna inklusive de i metaanalysen ingående studierna sammanställdes i tabellform (tabell 1-7), uppdelat på normal respektive riskpopulation och utifrån vilket livsmedel som introducerats. Totalt antal studier utförda på normalpopulation var 5 st. Riskpopulationerna omfattade barn med eksem, äggallergi eller ärftlighet för allergi. Totalt antal studier var 9 stycken.

Tidpunkt för introduktion av de allergena livsmedlen skiljde sig åt i de olika studierna, för jordnötter, ägg och fisk mellan 3-11 månader och för mjölk mellan 0-3 månader. Det introducerade födoämnets mängd och tillagningsform skiljde sig också åt mellan studierna.

Kvalitetsgranskning och evidensgradering

Granskning av kvaliteten på metaanalysen av Ierodiakonou et al från 2016 (Ierodiakonou et al., 2016) utfördes enligt de modifierade AMSTAR-kriterierna 1-14 (NNR5 working group's guide³, (Norden, 2011)) och graderades på en skala A-C. Resultatet blev C, den lägsta graden, beroende på avsaknad av information för de dietspecifika granskningskriterierna (12-14). I övrigt visade granskningen att metaanalysen av Ierodiakonou et al var av god kvalitet avseende sökningar, kvalitetsgradering och presentation av data.

För de därefter inkluderade originalstudierna blev kvalitetsgraderingen för samtliga studier C. Vid en sammanvägd granskning av LEAP studien, innefattade originalstudien, uppföljningsstudien och de publicerade delstudierna (Du Toit et al., 2015, Feeney et al., 2016, Greenhawt et al., 2017, Du Toit et

³ <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:716939/FULLTEXT01.pdf>

al., 2016b) uppnåddes kvalitetsnivå B. A-kriteriet uppfylldes inte på grund av att randomiseringsmetoden inte var fullständigt redovisad samt att studiepersoner som avbröt deltagande skiljde sig från övriga studiedeltagare (de som avbröt medverkan hade färre biverkningar och var i lägre grad sensibiliserade mot jordnöt).

Den sammantagna evidensen inklusive metaanalysen och de därefter publicerade originalartiklarna bedömdes som ”otillräcklig” eller möjligen ”begränsad”. Detta berodde främst på att det totala antalet studier i risk- respektive normalpopulationer var begränsat samt att de inkluderade studierna bedömdes ha låg kvalitet.

Slutsatserna i metaanalysen och specifika kommentarer för de inkluderade studierna beskrivs under rubrikerna för de olika livsmedlen längre ner.

Jordnöt:

Metaanalysen av Ierodiakonou et al (Ierodiakonou et al., 2016) omfattade 2 RCT-studier rörande tidig introduktion av jordnöt, en på riskpopulation och en på normalpopulation, totalt 1550 barn. *Sammanvägt riskestimat (högrisk + normalpopulation) 0,29 (95% CI 0,11-0,74).*

Följande två studier ingick i metaanalysen avseende tidig introduktion av jordnöt:

Den så kallade LEAP studien (Du Toit et al., 2015) omfattande 640 barn med måttligt till svårt eksem och/eller med diagnostiserad äggallergi. I studien sågs en signifikant minskad risk för jordnötsallergi vid 5 års ålder (Risk Ratio 0,19, 95% CI 0,10-0,36) associerat med tidig introduktion av jordnöt. Barnen som var mellan 4 och 11 månader randomiserades vid studiestart till kontrollgrupp (undvikande av jordnöt upp till 5 års ålder) eller intervention. Barnen i interventionsgruppen fördelades i två grupper utifrån sensibilisering mot jordnöt mätt med pricktest. En grupp bestod av barn som inte hade någon reaktion vid pricktest. Den andra gruppen var barn med en mindre reaktion (1-4 mm). Barn med en större reaktion (> 4mm) exkluderades ut studien. I varje grupp randomiserades barnen därefter till endera tidig introduktion (mellan 4-11 månaders ålder) eller att undvika jordnötsprodukter upp till 5 års ålder. Samtliga barn som randomiserades till tidig introduktion genomgick en öppen jordnötsprovokation vid studiestart. Barn med negativ pricktest provocerades med 2 gram jordnötsprotein och barn med positivt resultat på pricktest gavs stigande doser upp till 3.9 gram. Barn som reagerade vid jordnötsprovokation instruerades att undvika jordnötter.

I den populationsbaserade EAT-studien (Perkin et al., 2016) inkluderades 1303 helammade spädbarn vid 3 månaders ålder. Barnen randomiserades till att endera följa standardråden i England vid denna tidpunkt eller tidig intervention (från 3 månaders ålder) med sex födoämnen. Komjolk/yoghurt (introducerad först) och därefter i slumpmässig ordning, jordnöt, kokt ägg, sesam, fisk, och vete. Barnen som randomiserats till tidig introduktion pricktestades mot samtliga sex födoämnen innan start av interventionen. Barn som då uppvisade en positiv reaktion genomgick en öppen födoämnesprovokation mot det pricktest-positiva livsmedlet. Barn med en allergisk reaktion vid födoämnesprovokation mot något födoämne råddes att undvika det specifika födoämnet men att fortsätta med de födoämnen som ej givit någon reaktion.

Interventionen bestod i att föräldrarna uppmanades att ge barnen 2 gram av de olika födoämnena två gånger per vecka. I gruppen som randomiserats till tidig introduktion kunde endast 42% följa protokollet. I gruppen som randomiserats till standardkost kunde 93% följa protokollet. Vid uppföljningen vid 1 och 3 års ålder sågs en icke signifikant minskad förekomst av jordnötsallergi vid i

gruppen med tidig introduktion av jordnöt (Risk Ratio 0,49, 95 % CI 0,20–1,19). Bland de barn som kunde följa studieprotokollet (64%) för jordnöt sågs dock en signifikant minskad risk för jordnötsallergi (p=0.003).

Slutsatsen från metaanalysen var att introduktion av jordnötsinnehållande livsmedel vid 4-11 mån var associerad med en lägre risk för jordnötsallergi vid uppföljning vid 1, 3 respektive 5 år. Resultatet ska dock värderas med viss försiktighet eftersom den sammantagna evidensen bedömdes som "otillräcklig" och att resultatet är en sammanslagning av risk- och normalpopulation.

Efter metaanalysen har fyra studier publicerats (tabell 2) (Du Toit et al., 2016a, Feeney et al., 2016, Greenhawt et al., 2017, Pitt et al., 2017, Tham et al., 2017), varav 3 var uppföljningsstudier på LEAP-studien (baserat på en riskpopulation).

Uppföljningsstudierna av LEAP-studien visade att uppnådd tolerans mot jordnöt kvarstod efter 1 års uppehåll av jordnötsintag (mellan 5 och 6 års ålder), samt att bäst effekt erhöles vid introduktion av jordnöt mellan 6 och 11 månaders ålder. Studierna visade också att varken amningslängd eller energiintag påverkades av tidig jordnötsintroduktion, däremot sågs att en högre andel av energiintaget kom från fett och en mindre andel från kolhydrater i interventionsgruppen.

Utöver dessa studier har en observationsstudie publicerats, (Tham et al., 2017) med data från en populationsbaserad kohort. I den studien sågs ingen association mellan tidpunkt för jordnötsintroduktion och senare utveckling av jordnötsallergi.

Sammantaget görs bedömningen att de studier som kommit efter Ierodiakonou inte ger skäl att ändra slutsatsen från metaanalysen. Bedömningen ses i ljuset av de ingående studiernas begränsningar. Den sammantagna evidensen för både metanalysen och de därefter publicerade originalartiklarna bedömdes som "otillräcklig" eller möjligen "begränsad".

Tabell 1. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av jordnöt som ingick i metaanalysen (**Ierodiakonou et al., 2016**).

Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll (K)- och interventionsgrupp (I)	Utfall sensibilisering (jordnöt)	Utfall Jordnötsallergi	Kommentar
(Perkin et al., 2016)	Randomiserad kontrollerad studie.	Barn exklusivt ammande >3 månader "EAT"-studien, N=1303. Normalrisk barn Medelålder vid randomisering 3,4 mån	K: Sen introduktion (från 6 månader). n=651 I: Tidig introduktion: från 3 månader. n=652 Stegvis introduktion av 6 födoämnen, 4g protein/vecka för varje födoämne 1) Mjölk,/yoghurt, 2) jordnöt, 3) kokt ägg 4) sesam 5) fisk och 6) vete	Sensibilisering 3 år K: 34/599, 5,7% I: 22/569, 3,9% P=0,15 Risk Ratio: 0,68 (95% CI 0,40-1,15))	Oral provokation mellan 1 och 3 år: K: 15/597, 2,5% I: 7/571, 1,2% P=0,11 Risk Ratio: 0,49 (95% CI 0,20-1,19).	Svårt att uppnå följsamhet till introduktions-schema Interventionsgruppen pricktestades vid baseline.
(Du Toit et al., 2015)	Randomiserad kontrollerad studie.	"LEAP"-studien, N=640. Högrisk barn 4-11 månader med moderat till svårt eksem och/eller äggallergi. Jordnöts SPT < 4 mm Medelålder randomisering 7,8 mån	K: Undvikande av jordnöt upp till 5 år. n=321 I: 6 g jordnötsprotein/vecka som snacks eller jordnötssmör uppdelat på 3 mål upp till 5 år. n=319		Oral provokation vid 5 år: K: 54/313, 17,3% I: 10/312, 3,2% Risk Ratio 0,19 (0,10-0,36)	Barn med höga nivåer Jordnöts-sensibilisering (SPT≥5 mm) uteslöts. Täta påminnelser krävdes för att uppnå följsamhet
(Ierodiakonou et al., 2016)	Systematisk Review			Sammanvägd risk i Random effects model (1 studie hög- 1 studie normalrisk) RR: 0,56 (0,36-0,87)	Sammanvägd risk Random effects model (1 studie hög- och 1 studie normalrisk) RR: 0,29 (0,11-0,74)	

mån = månader

RR = Risk ratio

Tabell 2. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av jordnöt som publicerats efter metaanalysen

Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll (K)- och interventionsgrupp (I)	Utfall Jordnötsallergi	Kommentar
<i>Fortsättningsstudie (Du Toit et al., 2016b)</i>	Randomiserad kontrollerad studie	”LEAP”-studien, N=640. Högrisk barn 4-11 månader med moderat till svårt eksem och/eller äggallergi. jordnöts SPT < 4 mm Medelålder vid randomisering 7,8 månader. Undvikande till 5 år, n= 321 Tidig introduktion upp till 5 år, n= 319	Alla rekommenderas att undvika jordnötter i 12 månader mellan 5 och 6 år	Allergi mot jordnöt diagnostiserat genom födoämnesprovokation vid 6 års ålder K: 52/280, 18,6% I: 13/270, 4,8% P<0.001	Följsamhet till undvikande av jordnöt: K: 90,4% I: 69,3% Signifikant skillnad även i ”worst case scenario”.
<i>re-analys av LEAP- studien (Greenhawt et al., 2017)</i>	Randomiserad kontrollerad studie	”LEAP”-studien, N=640. Högrisk barn 4-11 månader med moderat till svårt eksem och/eller äggallergi. jordnöts SPT < 4 mm Medelålder randomisering 7,8 mån. Undvikande till 5 år, n=321 Tidig introduktion upp till 5 år, n= 319	Delanalys av resultat avseende ålder vid jordnötsintro och SPT vid inklusion	Allergi mot jordnöt diagnostiserat genom födoämnesprovokation vid 5 år Intro jordnöt 4-6 mån: lägre sannolikhet tolerans (approx. 92-96%) och bredare 95% CI (exakta siffror ej redovisade i artikeln) Intro 6-11 mån: högre sannolikhet tolerans (approx. 97-98%) och smalare 95% CI	Större sannolikhet för tolerans ju lägre SPT var vid inklusion.
<i>re-analys av LEAP studien (Feeney et al., 2016)</i>	Randomiserad kontrollerad studie	”LEAP”-studien, N=640. Högrisk barn 4-11 månader med moderat till svårt eksem och/eller äggallergi. Jordnöts SPT < 4 mm Medelålder randomisering 7,8 mån. Undvikande till 5 år, n=321 Tidig introduktion upp till 5 år, n= 319	K: Undvikande av jordnöt I: 6 g jordnötsprotein/vecka som snacks eller jordnötssmör uppdelat på 3 mål	Amningslängd: K: 4,9 mo I: 4,7 mo P=0,56 Ålder för introduktion av fast föda: 5 mån (range 2,0-7,0 mån)	Ingen skillnad i amningslängd mellan grupperna Ingen skillnad i energiintag mellan grupperna. Högre intag av fett i jordnötsgruppen, högre intag av kolhydrater i kontrollgruppen
<i>(Tham et al., 2017)</i>	Populationsbaserad födelsekohort, observationsstudie	”GUSTO”, Normalpopulation , födelsekohortstudie, Singapore. N=1152.	Introduktion av jordnöt (mängd jordnötsprotein/v ej definierad): <6mån: 0,8% <10mån: 11,8% >10mån: 88,7% Sen introduktion av jordnötter= efter 10 mån ålder	12 mån jordnötsallergi (trovärdig historia+pos IgE) (N=902): 0,1% totalt. Ingen association mellan timing av jordnötsintroduktion och utveckling av senare jordnötsallergi (endast beskrivet i text i resultatdelen) 18 mån sensibilisering jordnöt (SPT>3 mm): Intro före 10 mån: 1/72 1,4% Intro efter 10 mån: 10/709 1,4%, P=0,74	

mån = månader

Ägg

Metaanalysen av Ierodiakonou et al (Ierodiakonou et al., 2016) omfattade 7 RCT-studier avseende tidig introduktion av ägg, fyra på riskpopulation och tre på normalpopulation (se tabell 3). Endast tre av studierna var publicerade i sin slutliga form vid metaanalysen och dessa redovisas i tabell 3. Övriga data var i form av resultat från abstrakt eller andra preliminärt kommunicerade resultat. Fem av studierna, de tre som var publicerade samt två som endast fanns i abstrakt var med i den primära analysen, totalt 1915 barn. De som endast var publicerade i abstrakt men fullständigt publicerade efter metaanalysen anges i tabell 4.

STAR (Palmer et al., 2017c) var en RCT studie där barn med måttligt till svårt eksem utan tidigare intag av ägg eller fast föda randomiserades till intag av en intervention bestående av en tsk äggpulver (0,9 g) eller rismjölpulver (kontroll) dagligen mellan 4-8 månaders ålder. Vid uppföljning vid 12 månaders ålder sågs ingen signifikant minskad risk för äggallergi (RR 0,65, 95% CI 0,38-1,11). Uppföljningen skedde med provokation.

EAT (Perkin et al., 2016) var en studie från en normalpopulation som ingick i metaanalysen. Studien bestod av barn som vid inkludering var 3 månader och helammades. Barnen randomiserades till en intervention bestående av introduktion av kokt ägg motsvarande 4 g protein (dvs 1/3-1/2 ägg) eller till en kontrollgrupp som rekommenderades en äggfri kost. Vid uppföljning vid 1 och 3 års ålder sågs ingen association mellan tidig introduktion av ägg och äggallergi bekräftat med födoämnesprovokation (RR 0,69, 95% CI 0,40-1,18)

I metaanalysen av Ierodiakonou et al nämns en studie av Halpern et al, där data presenterades på ett sådant sätt att resultaten inte kunde ingå i metaanalysen (Halpern et al., 1973).

Det sammantagna riskestimatet i metaanalysen uppvisade en minskad risk för äggallergi i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgruppen (RR; 0,56 95% CI 0,36-0,87).

Slutsatsen från metaanalysen tyder på att en viss minskad risk för äggallergi associerat med tidig introduktion av ägg. Dock är det svårt att dra någon slutsats av de ingående studierna då interventionerna skiljde sig åt, ägg gavs i olika former, vid olika tidpunkter och med olika utfallsdefinitioner. Måttet är en sammanslagning av risk- och normalpopulation. Den sammantagna evidensen för metaanalysen bedömdes som "otillräcklig".

Efter metaanalysen inkluderades sex studier i granskningen (Natsume et al., 2017, Wei-Liang Tan et al., 2017, Palmer et al., 2017c, Palmer et al., 2017a, Bellach et al., 2017, Tham et al., 2017) (beskrivs i tabell 4), varav fyra av dem ingick även i metaanalysen i form av resultat från abstract eller andra preliminärt kommunicerade resultat. Tre av studierna omfattade normalpopulation, två interventionsstudier och en observationsstudie (födelsekohort), övriga tre studier omfattade barn från riskpopulationer.

PETIT-studien (Natsume et al., 2017) omfattade 147 barn (riskpopulation) utan tidigare äggintag. Samtliga barn hade eksem, en del av barnen var också äggsensibiliserade. Barnen inkluderades vid 4-5 månader. Interventionen bestod av upphettat äggpulver i dagliga doser om 0,025g äggprotein mellan 6 och 9 månader och 0,125g mellan 9 och 12 mån ålder. Barnen i kontrollgruppen erhöll placebo. Vid uppföljning vid 12 månader sågs en signifikant minskad risk för äggallergi RR 0,22 (95% CI 0,09-0,54) bekräftat med provokation bland de barn som ingick i interventionsgruppen.

I interventionsgruppen förekom fler sjukhusinläggningar på grund av obstruktiva besvär än i kontrollgruppen.

BEAT studien (Wei-Liang Tan et al., 2017) omfattade 319 barn med minst en allergisk förälder, det vill säga en riskpopulation. Barnen inkluderades vid 4 månaders ålder, samtliga genomgick en pricktest mot ägg och om testen var < 2 mm randomiserades de till endera 0,35 g ägg protein givet som äggvittepulver (motsvarar rått ägg i allergenicitet) dagligen mellan 4 och 8 månader eller placebo upp till 8 månaders ålder. Föräldrarna till barn i bägge grupperna råddes att ge barnen en strikt äggfri kost. Fjorton barn (8.5%) som randomiserades till intervention av äggpulver uppvisade en reaktion under första veckan och kunde därför inte fortsätta med interventionen.

Vid uppföljning vid 12 månaders ålder sågs ingen skillnad mellan grupperna, 6,2% av barnen i interventionsgruppen bedömdes ha en trolig äggallergi jämfört med 10,2% av barnen i kontrollgruppen (p=0,2). Inga svåra reaktioner förekom.

STEP, en RCT (Palmer et al., 2017c), omfattade 820 barn, med hereditet för allergisjukdom men ingen egen allergisjukdom. Barnen randomiserades vid 4-6,5 månaders ålder till intag av endera 0,4 g äggprotein i form av äggvittepulver eller placebo (färgmatchat rispulver) dagligen upp till 10 månaders ålder. En högre andel barn i interventionsgruppen fick avbryta interventionen på grund av en bekräftad allergisk reaktion (25 av 407 (6,5%) jämfört med 6 av 413 (1,3%)). Vid uppföljning vid 12 månaders ålder sågs ingen skillnad mellan grupperna avseende äggallergi (p= 0,20). Utfallet bekräftades genom födoämnesprovokation med rått äggpulver. Vid provokationen uppvisade tre barn i interventionsgruppen anafylaxi.

HEAP-studien (Bellach et al., 2017) är en RCT med 524 barn från en normalpopulation som rekryterades vid födelsen. Vid studiestart då barnen var mellan 4-6 månader analyserades specifika IgE mot ägg. Totalt 383 barn hade ett IgE värde <0,35 kU/l, dessa barn randomiserades till 2,5 gr äggprotein i form av äggvittepulver (motsvarar rått ägg i allergenicitet) alternativt rispulver 3 ggr i veckan upp till 12 månader ålder.

Vid 12 månaders ålder genomgick barnen en provokation med rått ägg för att diagnostisera äggallergi. Inget samband sågs då mellan grupperna. Prevalensen av äggallergi i interventionsgruppen var 2,1% jämfört med 0,6% i placebogruppen (p=0,35) (relativ risk 3,30, 95% CI 0,35-31,32).

Bland de ursprungligt screenade 406 barnen hade 23 stycken IgE nivåer för ägg över 0,35 kU/l, och inkluderades därför inte i den efterföljande studien. Totalt 18 av dessa barn genomgick en födoämnesprovokation med rått ägg, varav 16 bedömdes som allergiska och 11 uppvisade en anafylaxi.

GUSTO (Tham et al., 2017) var en populationsbaserad födelsekohort bestående av 1152 barn. Av dessa barn hade 21 barn introducerats för ägg före 6 månaders ålder, 235 före 10 månaders ålder och 590 barn efter 10 månaders ålder. Vid uppföljning vid 12 månaders ålder sågs ingens skillnad mellan introduktion före 10 månaders ålder (hopslagning av gruppen < 6 månader och < 10 månader) vs senare. Av de barn som introducerats för ägg före 10 månaders ålder bedömdes 3/235 (1,3%) ha äggallergi (trovärdig historia plus positive SPT > 3 mm) i jämfört med 11/590 (1,7 %) i gruppen som introducerats efter 10 månader (p=0.77)

Negativa hälsoeffekter

Anafylaxier förekom i interventionsgruppen med tidig introduktion med rått ägg i HEAP-studien. I STEP-studien inträffade tre fall av anafylaxier vid provokation med äggpulver. Däremot tålde 60 av 65 barn ägg i tillagad form, trots att de reagerat vid provokation med (rått) äggpulver (Palmer et al., 2017b).

Sammantaget görs bedömningen att de studier som publicerats efter metaanalysen inte ger svar på de brister som de i metaanalysen ingående studierna uppvisade. De efterföljande studierna skiljde sig också åt avseende intervention, hur ägget tillagades samt tid för introduktion. I flera av studierna är det tveksamt om de hade tillräckligt antal deltagare (power) för att påvisa se en skillnad mellan studiegrupperna. I flera av studierna uppvisades också biverkningar i form av ökat antal anafylaxier i interventionsgrupperna. Den sammantagna evidensen för de efter metaanalysen publicerade originalartiklarna bedömdes som "otillräcklig".

Tabell 3. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av ägg som ingick i metaanalysen (Ierodiakonou et al., 2016)

Författare, år	Studie-Design	Patient-Population	Behandling i kontroll (K)- och interventionsgrupp (I)	Utfall sensibilisering mot ägg	Utfall Äggallergi	Kommentar
(Palmer et al., 2013)	Randomiserad interventionsstudie	"STAR" Högrisk barn med måttligt-svårt eksem utan tidigare intag av ägg eller fast föda. N=86.	K: en tsk rismjölpulver dagligen mellan 4 mån till 8 mån n=37 I: en tsk heläggspulver dagligen (0.9 g protein) mellan 4 mån till 8 mån. n=49	12 mån sens: K: 22/35 I: 19/42 Risk ratio 0,72 (95% CI 0,47-1,09)	12 må provokation: K:18/35 I:14/42 Risk ratio 0,65 (95% CI 0,38-1,11)	
(Halpern et al., 1973)	Randomiserad interventionsstudie	Normalrisk-barn inkluderade vid födseln. N=1753	K: Äggula givet efter 6 mån ålder. Dos/frekvens ej specificerad I: äggula givet före 3v ålder. Dos/frekvens ej specificerad.		7 mån: karaktäristiska symptom ≥ 3 tillfällen efter intag äggula Inga skillnader mellan grupperna sågs (P <0.20) men inga specifika resultat redovisade	Data rapporterades inte på ett sätt så att de kunde inkluderas i metaanalysen. Resultat saknas.
(Perkin et al., 2016)	Randomiserad interventionsstudie	Normalrisk-barn , helammade första 3 mån. N=1303.	K: Äggfri kost till 6 mån ålder I: Introduktion av kokt ägg motsvarande 4 g protein/vecka från 3 mån ålder	Sensibilisering ägg vid 3 år: K: 37/599, 6,2% I: 29/568, 5,1% P=0,43 Risk ratio: 0,83 (95% CI 0,52-1,33)	Provokaton mellan 1 och 3 år: K: 32/596, 5,4% I: 21/569, 3,7% P=0,17 Risk Ratio: 0,69 (95% CI 0,40-1,18)	
Systematisk översikt (Ierodiakonou et al., 2016)	Systematisk översikt: 7* äggstudier (3 normalrisk, 4 högrisk-population)			Random effects model (normal + högrisk): Risk Ratio 0,77 (0,53-1,11) Heterogeneity: I ² =37%; P=0,19	Random effects model (normal+högrisk): Risk ratio 0,56 (0,36-0,87) Heterogeneity: I ² =35,8%; P=0,18	

*Natsume 2016, Palmer 2016 och Bellach 2016 ingick också i metaanalysen (ref) men de var inte färdigpublicerade artiklar. De beskrivs istället i tabell 4. Tan 2016 citeras i metaanalysen som Tan JW, Valerio C, Barnes EH, Van Asperen PP, Kakakios AM, Campbell DE. Early introduction of dietary egg reduces egg sensitization at 12 months of age in infants at risk of allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(2)(suppl1):AB398. Denna publikation går inte att hitta i pubmed eller WoS. Dock finns artikel nedan från 2017 med samma författare och snarlik data men annan titel.
mån = månader

Tabell 4. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av ägg som publicerats efter metaanalysen

Författare år	Studie-Design	Patient-Population	Behandling i kontroll (K)- och interventionsgrupp (I)	Utfall sensibilisering mot ägg	Utfall Äggallergi	Kommentar/Säkerhet
(Natsume et al., 2017)	Randomiserad placebo-kontrollerad studie	PETIT: Högrisk barn utan tidigare äggintag, med eksem, både med och utan äggsensibilisering. Rekruterade vid 4-5 mån ålder. Ingen dietrestriktion förutom kring äggintag N=147.	K: n=61/74 placebo dagligen 6- 12 mån I: n=60/73 pastöriserat upphettat äggvittepulver 0,025g (6-9 mån)-0,125g (9-12mån) protein dagligen 6 till 12 mån	12 mån sensibilisering (medianvärde, IQR): IgE äggvita: K: 5,70(2,30-25,78) I:1,62(0,17-4,67) P<0,0001 IgE ovomucoid: K: 1,05(0,17-5,84) I:0,17(0,17-1,68) P=0,025	12 mån provokation: K: 23/61, 38% I: 5/60, 8% P=0,0001, Risk ratio 0,22 (95% CI 0,09-0,54)	Mer sjukhusinläggningar i interventionsgruppen (moderat obstruktiv episod 3% vs 0%)
(Wei-Liang Tan et al., 2017)	Randomiserad placebo-kontrollerad studie	BEAT: Högrisk (1a grads hereditet) spädbarn rekruterade vid 4 mån ålder. SPT ägg <2mm. N=319	K: n=154 placebo dagligen 4-8 mån I: n=165 äggvittepulver motsv 0.35 g protein dagligen 4 till 8 mån	12 mån sens: K: 25/122, 20% I: 13/122, 11% P=0,03 OR=0,46 (95% CI 0,22-0,95)	12 mån, trolig allergi: K: 13/124, 10,5% I: 8/124, 6,2% P=0,2	Inga svåra reaktioner. 14 st i interventionsgruppen reagerade 1:a veckan
(Palmer et al., 2017c)	Randomiserad placebo-kontrollerad studie	STEP: Riskbarn (hereditet men ingen egen allergi) 4-6,5 mån, IgE ägg < eller ≥0,1 kU/L (>0,35 kU/L vid randomiseringen: 18/357, 5%). N=820	K: n=413 placebo dagligen 4-6 till 10 mån I: n=407 äggvittepulver 0,4 g prot dagligen 4-6 till 10 mån	12 mån sens (SPT): K: 57/377, 15,1% I: 40/371, 10,8% P=0,15 Relative R=0,77 (95% CI 0,54-1,1)	12 mån provokation: K: 39/377, 10,3% I: 26/371, 7% P=0,2, Relative Risk 0,75 (95% CI 0,48-1.17)	3 svåra reaktioner (2 i interventionsgruppen) anafylaxi vid provokation med pastöriserat (rått) äggpulver. 60/65 som hade reaktion vid provokation med rått ägg tolererade ägg som bakat eller kokt.
(Palmer et al., 2017a)	Se ovan	Se ovan	Se ovan			Interventionen hade mer reducerande effekt på äggallergi i familjer med hög SES (aRR: 0,47(0,27-0,84)) och lågt intag av ägg i hushållet (<12 ägg/v)(aRR 0,36 (0,16-0-82))
(Bellach et al., 2017)	Randomiserad placebo-kontrollerad studie	HEAP: Normalriskbarn rekruterade vid födseln, 383 hade ägg-IgE <0.35 vid 4-6 mån. 23 sensibiliserade -> DBPCFC ->16 reagerade. N=524.	K: n=199 placebo (rispulver) 3ggr/v 4-6 till 12 mån I: n=184 past äggvittepulver 2,5 g prot 3ggr/v 4-6 till 12 mån	12 mån sens: K: 4/156, 2,6% I: 8/142, 5,6% P=0,24 RR=2,2 (95% CI 0,68-7,14)	12 mån provokation: K: 1/156, 0,6% I: 3/142, 2,1% P=0,35 Relative risk=3,3 (95% CI 0,35-31,32)	23/406 (5,7%) sensibiliserade vid inklusion, 17 provocerades med past flytande ägg (rått), 16 reagerade, 11 med anafylaxi.
(Tham et al., 2017)	Populations-baserad födelsekohort, observationsstudie	“GUSTO”, Normalpopulation , födelsekohortstudie, Singapore. N=1152.	Introduktion av ägg: <6m: n=21 <10m: n=235 >10m: n=590 Sen introduktion av ägg= efter 10 mån ålder. Mängd protein ej specificerad	18 mån sensibilisering ägg (SPT>3 mm): Intro före 10 mån: 2/206, 1% Intro efter 10 mån: 24/522, 4,6% P=0,01	12 mån äggallergi (trovärdig historia+pos IgE): Intro före 10 mån: 3/235, 1,3% Intro efter 10 mån: 11/590, (1,7%) P=0,77	Inget av barnen som introducerades för ägg före 6 mån ålder (n=21) utvecklade äggallergi

mån = månader
RR = Relativ risk
SES = Socioekonomisk status

Mjök

Granskningen utgick ifrån metaanalysen Ierodiakonou et al (Ierodiakonou et al., 2016). I den ingick två RCT-studier (tabell 5) om samband mellan tidig introduktion av mjök och utveckling av mjölkallergi, en på riskpopulation och en på normalpopulation (totalt 1923barn (Perkin et al., 2016, Kjellman and Johansson, 1979, Lowe et al., 2011). Ytterligare en studie presenteras men ingick inte i metaanalysen Kjellman and Johansson, 1979.

Perkin et al (EAT studien) (Perkin et al., 2016) var en RCT studie omfattande 1303 barn från en normalpopulation där alla helammades vid studiestart. Barnen randomiserades vid > 3 månaders ålder till att endera följa standardråden i England vid denna tidpunkt eller tidig intervention med sex födoämnen, komjök/yoghurt (introducerad först) och därefter i slumpmässig ordning, jordnöt, kokt ägg, sesam, fisk, och vete. Barnen som randomiserats till tidig introduktion av de olika födoämnen genomgick en pricktest innan start av interventionen. Barn som då uppvisade en reaktion av någon storlek genomgick en öppen födoämnesprovokation. Barn med en positiv födoämnesprovokation mot något födoämne rekommenderades att undvika det specifika födoämnet men fortsätta med de födoämnen som ej givit någon reaktion.

Interventionen bestod i att föräldrarna uppmanades att ge barnen 2 gram av de olika allergena födoämnen två gånger per vecka. Vid uppföljning mellan 1-3 års ålder sågs ingen association mellan en tidig introduktion av mjök (>3 månader) jämfört med senare introduktion >6 månader. I gruppen som följt standardråden hade 4/597 (0,7%) en mjölkallergi bekräftat med födoämnesprovokation jämfört med 3/569 (0,5%) i interventionsgruppen RR 0,79, (95% CI 0,18-3,50).

Lowe et al (Lowe et al., 2011) var en RCT omfattande 620 barn med ärftlighet för allergisjukdom som inkluderades vid födelsen. Interventionen bestod av att barnen rekommenderades att få komjök-baserad modersmjölk-ersättning som tillägg under amningsperioden och fortsätta med denna efter amningsperioden. Barnen i kontrollgruppen rekommenderades sojabaserad modersmjölk-ersättning som tillägg, vid behov, under amningen samt efter amningsperioden. Vid uppföljning vid 24 månads ålder sågs ingen association mellan komjök-allergi och ersättning med komjök-baserad ersättning jämfört med sojabaserad. Risk Ratio 0,74, (95% CI 0,26-1,74)

De sammanvägda riskestimatet av de två studierna visade inte på någon skillnad i mjölkallergi mellan interventions och kontrollgrupper, Risk Ratio 0,76 (0,32-1,78). (Ierodiakonou et al., 2016).

Sammantaget ger metaanalysen inget stöd för samband mellan tidig introduktion av mjök och risken för mjölkallergi. Dock är det svårt att dra någon slutsats av de två ingående studierna då interventionerna skiljde sig åt. Den sammantagna evidensen för metaanalysen bedömdes som "otillräcklig".

Efter metaanalysen inkluderades tre studier i granskningen (Sakihara et al., 2016, Onizawa et al., 2016b, Tham et al., 2017) med klinisk mjölkallergi som utfall, två case-control-studier på riskbarn och en observations kohort-studie på normalpopulation (tabell 6).

Sakihara et al (Sakihara et al., 2016) var en fall-kontrollstudie som inkluderade 374 barn från en riskpopulation. Samtliga barn hade en provokationsverifierad äggallergi. Data om intag av komjök-baserad modersmjölk-ersättning samlades in retrospektivt. Barnen delades upp i fyra olika grupper, helammade, ett sporadiskt intag av komjök-ersättning, intag av komjök-ersättning regelbundet men ej dagligen och slutligen barn som dagligen fått komjök-baserad ersättning under de

tre första levnadsmånaderna. Vid uppföljning vid 3-24 månader hade totalt 45,7% av barnen utvecklat mjölkallergi baserat på provokation eller ” trovärdig historia”.

Barnen som fått komjölkbaserad ersättning sporadiskt eller regelbundet hade en lägre förekomst av komjölkallergi jämfört med barn som helammats under de första 3 månaderna, se tabell 6. Det var ingen skillnad i förekomst av komjölkallergi mellan grupperna då barnen var 5 år.

Onizawa et al (Onizawa et al., 2016a), en fall-kontrollstudie där 51 barn med komjölkallergi jämfördes med 102 friska kontroller. Data om komjölkintag samlades in retrospektivt när barnen var ca 5 år. Indelning gjordes utifrån: komjölkintag före 1 månaders ålder, i grupperna dagligen endast första månaden och dagligen från 1 månad och till upp till 6 månaders ålder. Vid uppföljning vid 5 års ålder sågs en ökad förekomst av mjölkallergi hos de barn som fått sen introduktion (>1 månads ålder) justerad OR 23,7 95% CI 5,3-104,5 jämfört med barn som fått tidig introduktion, före en månads ålder. Ingen jämförelse gjordes med barn som helammats.

GUSTO av Tham et al (Tham et al., 2017) var en populationsbaserad födelsekohort bestående av 1152 barn från en normalpopulation. Få barn uppfyllde kriterierna för mjölkallergi, (trolig historia och positivt IgE). Endast 2 av 687 barn som introducerats för komjölk före 10 månader hade en mjölkallergi jämfört med 1 av 183 barn som introducerades efter 10 månaders ålder.

Negativa hälsoeffekter

Ingen ökad förekomst av anafylaxi vid tidig introduktion av komjölk förekom i interventionsstudierna.

Sammantaget ger de studier som publicerats efter metaanalysen visst stöd för att mycket tidig introduktion av komjölk var associerad med minskad risk för komjölkallergi hos högriskbarn . Dock är det svårt att dra någon slutsats av studierna på grund av skillnad i design, tid för introduktion, typ av intervention och kontrollgrupp. Den sammantagna evidensen bedömdes som ”otillräcklig”.

Tabell 5. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av mjölk som ingick i metaanlysen (**Ierodiakonou et al., 2016**)

Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- (K) och interventionsgrupp (I)	Utfall sensibilisering mot komjölk	Utfall komjölkallergi	Kommentar/säkerhet
(Perkin et al., 2016)	Randomiserad kontrollerad studie	"EAT"-studien, Normalrisk barn Medel ålder randomisering 3,4 månader. N=1303.	Barn exklusivt ammande >3 månader K: Sen introduktion (från 6 månader). n=597 I: Tidig introduktion: från 3 månader. n=569 Stegvis introduktion av 6 födoämnen, 4g protein/vecka för varje födoämne 1, Mjölk,/yoghurt, 2 jordnöt, 3, kokt ägg, 4, sesam, 5, fisk, och 6. Vete	Sensibilisering 3 år: K: 11/599, 1,8% I: 6/568, 1,1% Risk Ratio: 0,58 (95% CI 0,21-1,55))	oral provokation mellan 1 och 3 år: K:4/597, 0,7% I: 3/569, 0,5% Risk Ratio: 0,79 (95% CI 0,18-3,50)	Svårt att uppnå följsamhet avseende introduktions-schema Interventionsgruppen pricktestades vid baseline.
(Lowe et al., 2011)	Randomiserad kontrollerad studie	Högrisk barn med hereditet för allergisk sjukdom. Inkluderade vid födseln. N=620.	K: sojamjölk efter amningsperioden, som tillägg. Undvikande av mejeriprodukter, ägg, fisk, jordnöt, nötter till 12 mån. n=191 I: komjölkformula efter amningsperioden, som tillägg. Mängd protein ej specificerat. Undvikande av andra mejeriprodukter, ägg, fisk, jordnöt, nötter till 12 mån. n=193	12 mån sens: K: 12/178, 6,7% I: 9/178, 5,1% Risk ratio 0,75 (95% CI 0,32-1,74)	24 mån, rapporterade reaktioner komjölk: K:8/191, 4,2% I:6/193, 3,1% Risk ratio 0,74 (95% CI 0,26-2,10)	Ca 50% hade introducerats för formula vid 4 mån ålder (båda grupperna)
(Kjellman and Johansson, 1979)	Randomiserad kontrollerad studie	Högriskbarn , biparental hereditet. Inkluderade vid födseln. N=58.	K: Sojamjölk efter amningsperioden till 9 mån ålder. Undvika komjölk, fisk, ägg, choklad, jordgubbar till 9 mån. n=23 I: komjölkformula efter amningsperioden till 9 mån ålder. Mängd protein ej specificerat. Undvika fisk, ägg, choklad, jordgubbar till 9 mån. n=25	K: 4/23, 17.4% I: 4/25, 16.0% Risk ratio 0.92 (95% CI 0.26-3.26)	-	
Systematisk översikt (Ierodiakonou et al., 2016)	Systematisk översikt: 3 mjölkstudier (1 Normalrisk , 2 högrisk -population)			Random effects model (normal+högrisk): Risk Ratio 0,72 (0,40-1,27) Heterogeneity: I ² =0%; P=0,84	Random effects model (normal+högrisk): Risk ratio 0,76 (0,32-1,78) Heterogeneity: I ² =0%; P=0,95	

mån = månader

Tabell 6. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av mjölk som publicerats efter metaanalysen

Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- (K) och interventions-grupp (I)	Utfall komjölksallergi	Kommentar/säkerhet
(Sakihara et al., 2016)	Case control studie	Hög-riskbarn med provokations-verifierad äggallergi < 6 år. Retrospektivt insamlad data kring intag av komjölks-formula de första 3 mån. N=374.	K: Ingen komjölks-formula 0-3 mån. n=75 I: "temporary" sporadiskt intag av komjök 0-3 mån, n=177 "non-daily" komjölksformula regelbundet men ej dagligen 0-3 mån. n=47 "daily" komjölksformula" dagligen 0-3 mån. n=75 Mängd protein ej specificerat.	3-24 mån provokation el convincing history + IgE >0,35 kU/L: K: ref I: "temporary" 95/177 53,6%, "Non-daily" 19/47 40,4%, p=0,02 "Daily" 11/75 0,11, p<0,001	9 barn utvecklade komjölksallergi före 3 mån ålder och exkluderades. Ingen uppgift om deras IgE mot mjölk. Ingen skillnad i persisterande komjölks-allergi (vid 5 år) mellan grupperna.
(Onizawa et al., 2016a)	Case control studie	Hög-risk. 51 fall=KMA (anamnes på symptom <2h efter intag + KM-IgE>0,7 kU/L+DD), 102 kontroller (ingen anamnes på födoämnes-allergi), (32 kontroller med äggallergi, redovisas ej här.) Retrospektivt insamlad data vid 63 resp 65 mån (medel). N=153.	K: komjölksformula introducerad efter 1 mån ålder I: komjölksformula-intag före 1 mån: "early regular" dagligen första månaden "early regular cont" dagligen 1a mån och till 6 mån (eller KMA-debut) Inga dietrestriktioner. Mängd protein ej specificerat	Komjökallergi (ca 5 år): K (exklusiv amning): n=35/51 (KMA: 68,6%) I: "early regular" KMA-(58,8%) p<0.001 "early regular cont" aOR KMA -intro>1 mån kontroll: aOR: 23,74 (95% CI 5,39-104,5)	N=26; 51% av casen var verifierade med OFC
(Tham et al., 2017)	Populationsbaserad födelsekohort, observationsstudie	"GUSTO", Normalpopulation , födelsekohortstudie, Singapore. N=1152.	Introduktion av komjök: <4mån: 66,7% <10mån: n=631 >10mån: n=160 Mängd protein ej specificerat Sen introduktion av mjölk= efter 10 mån ålder	12 mån komjölksallergi (trovärdig historia+pos IgE): N=4/902, 0,44% ej utvärderat i förhållande till timing av intro komjök.	

Mån= månader
KMA = Komjölksallergi
OFC = Oral Food Challenge

Fisk

Granskningen utgick ifrån metaanalysen Ierodiakonou et al (Ierodiakonou et al., 2016) som omfattade fem observationsstudier ((Nwaru et al., 2013, Kull et al., 2006, Alm et al., 2011, Nwaru et al., 2010, Nafstad et al., 2003). Någon sammanvägd riskuppskattning kunde inte presenteras. Dock ses en minskad förekomst av IgE sensibilisering mot vanliga luftvägsallergen associerat med tidig introduktion av fisk i fyra av de fem studierna. Vad som definierats som tidig introduktion skiljer sig åt mellan de olika studierna (mellan 8 och 12 månader).

Sökning efter litteratur som publicerats efter metaanalysen gav en träff, EAT studien (Perkin et al., 2016). Denna var en RCT studie omfattande 569 barn från en normalpopulation som vid inklusion vid över 3 månaders ålder helammades. Barnen randomiserades till att endera följa standardråden i England vid denna tidpunkt eller tidig intervention med sex födoämnen. Komjolk/yoghurt (introducerad först) och därefter i slumpmässig ordning, jordnöt, kokt ägg, sesam, fisk, och vete. Barnen som randomiserats till tidig introduktion genomgick alla en pricktest innan start av interventionen. Barn som då uppvisade en reaktion genomgick en öppen födoämnesprovokation. Barn med en positiv födoämnesprovokation mot något födoämne råddes att undvika det specifika födoämnet men fortsätta med de födoämnen som ej givit någon reaktion.

Interventionen bestod i att föräldrarna uppmanades att ge barnen 2 gram av de olika allergena födoämnena två gånger per vecka. Andelen barn med fiskallergi skiljde sig inte åt mellan de barn som introducerats för fisk vid 3-6 månaders ålder jämfört med kontrollgruppen (0,2% vs 0,2%, p=1,0) i ”intention to treat” -analysen. Ingen skillnad såg heller i per protokoll analysen, (0,3% vs 0,2%)

Sammantaget ger varken metaanalysen och de studier som publicerats därefter något stöd för samband mellan tidig introduktion av fisk och fiskallergi. Dock är det svårt att dra någon slutsats av de inkluderade studierna framför allt på grund av få deltagare med fiskallergi i de olika grupperna samt skillnader i studiedesign. Den sammantagna evidensen för metaanalysen bedömdes också ”otillräcklig”.

Tabell 7. Beskrivning av studier med avseende på tidig introduktion av fisk som medtagits i metaanalysen (Ierodiakonou et al., 2016) samt efter metaanalysen.

Författare, år	Studiedesign	Behandling i kontroll- (K) och interventions- grupp (I)	Sensibilisering fisk 12 månader (ITT)	Fiskallergi 1-3 år (ITT)	Kommentar
(Ierodiakonou et al., 2016)	Systematisk Review Totalt 24 interventions och 69 observationsstudier. Ingen granskad artikel med utfallet fiskallergi	Random-effects model			Ingen studie inkluderad med utfall klinisk fiskallergi
(Perkin et al., 2016)	RCT N= 1303 (normalrisk)	K: Standard ingen fisk < 5 månader I: Introduktion av fisk vid 3-6 månader. 4g protein/vecka	Sensibilisering fisk 12 månader (ITT) K: 1,2% I: 2,0% P=0,25 36 månader K: 0,8% I: 0,7% P=1,0	Fiskallergi 1-3 år ITT K: 0,2% I: 0,2% P=1,0	60 % följde protokollet för fisk

Konsumtion av jordnötter, nötter, mjölk, ägg, fisk och baljväxter i den svenska befolkningen

I tabell 8 och 9 anges resultat från Riksmaten barn 2003 (Livsmedelsverket, 2006) och Riksmaten vuxna 2010-11 (Livsmedelsverket, 2012). Kostregistreringen för dessa båda undersökningar utfördes under fyra dagar. I Riksmaten barn deltog 4-åringar samt barn i årskurs 2 och 5. Endast resultat från 4-åringar presenteras här. Totalt deltog 597 4-åringar. I Riksmaten vuxna deltog 1797 vuxna.

Jordnötter, nötter, mjölk, ägg, fisk, skaldjur och baljväxter kan konsumeras som separata livsmedel samt som sammansatta livsmedel. Detta har det tagits hänsyn till när resultaten har sammanställts (fotnot till tabellerna). Det kan dock finnas en viss överrepresentation gällande konsumtion av mjölk och ägg eftersom vissa sammansatta livsmedel är medtagna som kan tillverkas utan dessa livsmedel t.ex. paj och kakor. På samma sätt kan det finnas en viss underrepresentation gällande konsumtion av nötter och jordnötter eftersom livsmedel som ibland kan innehålla dessa t.ex. bröd och kakor inte ingår i siffrorna.

Nästan alla 4-åringar hade konsumerat mjölk och/eller ägg under de fyra dagar som kostregistreringen pågick. Mjölk eller produkter innehållande mjölk konsumerades dessutom flera gånger varje dag. Detsamma gällde för mjölkkonsumtion hos vuxna. Konsumtion av ägg eller livsmedel innehållande ägg var dock inte riktigt lika vanligt hos vuxna, 89,4 % hade konsumerat dessa. Ungefär 2/3 av barnen hade konsumerat fisk eller skaldjur under de fyra dagar som kostregistreringen pågick. Konsumtion av fisk och skaldjur var något mindre vanligt bland vuxna, knappt hälften hade konsumerat dessa. Dock var det vanligare att vuxna hade konsumerat baljväxter än att 4-åringarna hade gjort det (21 % respektive 11 %). Det var dessutom mycket vanligare att vuxna hade konsumerat nötter och frön jämfört med 4-åringar. Knappt 5 % av 4-åringarna hade konsumerat nötter och frön under de fyra dagar som kostregistreringen pågick jämfört med 27 % av vuxna.

Det finns inte nationella data på barn som är under 4 år gamla. Det finns dock en norsk matvaneundersökning från 2006-2007 som har undersökt matvanor hos spädbarn (6 månader och 12 månader gamla) (Helsedirektoratet, 2006-2007a, Helsedirektoratet, 2006-2007b). Matvanorna har undersökts med enkätfrågor. Svarefrekvensen var 67 respektive 57 % och 1986 respektive 1635 barn deltog. Vid 6 månaders ålder hade 88 % börjat få fast föda. Gröt och frukt/bär/grönsakspuré var de vanligaste livsmedlen. Femtio procent av barnen hade börjat få fast föda före 5 månaders ålder och 11 % före 4 månaders ålder. Vid 6 månaders ålder åt 3 % yoghurt och 8 % åt fisk åtminstone 1 gång per vecka. När barnen var 6 månader angav 34 % av föräldrarna att de inte hade börjat ge viss mat på grund av rädsla för allergiska reaktioner. Det var vanligast att undvika komjölk, nötter, citrusfrukter, fisk/skaldjur samt ägg på grund av rädsla för allergiska reaktioner. Allergi var ett av de områden som flest föräldrar önskade mer information om, 28 % önskade få mer information om matallergi.

Vid 12 månaders ålder åt 64 % yoghurt, 84 % ost, 59 % ägg, 82 % fisk och 51 % fick komjölk som dryck. Tre procent av föräldrarna uppgav att deras barn hade någon form av matallergi/överkänslighet. När barnen var 12 månader angav 45 % av föräldrarna att de inte hade gett viss mat på grund av rädsla för allergiska reaktioner. Det var vanligast att undvika nötter, citrusfrukter, mjölk, ägg samt fisk/skaldjur på grund av rädsla för allergiska reaktioner.

Tabell 8. Konsumtion av "allergena" livsmedel bland 4-åringar under fyra dagar (Riksmaten barn 2003 (Livsmedelsverket, 2006)). För de som konsumerade livsmedlen anges hur ofta livsmedlen konsumerades under de fyra dagarna. En median samt 25:e och 75:e percentilen på frekvensen anges.

Livsmedel som innehåller följande	Andel som ätit (%)	Median (ggr/dag) *	25:e	75:e
<i>Jordnötter^a</i>	1,0%	0,25	0,25	0,25
<i>Nötter (cashew, hasselnöt, pistasch, valnöt, mandel)^a</i>	1,9%	0,25	0,25	0,5
<i>Nötter och frön^b</i>	4,6%	0,25	0,25	0,38
<i>Mjölk^c</i>	100%	4,75	3,75	5,75
<i>Ägg^d</i>	97,5%	1,25	0,75	1,75
<i>Fisk och skaldjur^e</i>	65,8%	0,25	0,25	0,5
<i>Baljväxter^f</i>	10,5%	0,25	0,25	0,25

a Nötter som ätits som snacks ingår, nötter i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

b Nötter och frön, och livsmedel som klassificerats som nötter ingår t ex jordnötter, sesamfrön, jordnötssmör och kokosflingor eller om deltagaren inte specificerat vilken typ av nötter som ätits. Nötter och frön i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

c Mjölk, fil/yoghurt, ost, matfett, glass/parfait, grädde, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pizza/paj/pirog ingår.

d Ägg, bullar/kakor, glass/parfait, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pajer ingår.

e Fisk och skaldjur, och rätter t ex fiskgratäng ingår.

f Baljväxter i rätter t ex ärtsoppa ingår inte.

*En frekvens på t.ex. 0,25 innebär att livsmedlet äts en av kostregistreringens fyra dagar.

Tabell 9. Konsumtion av "allergena" livsmedel bland vuxna 18-80 år under fyra dagar (Riksmaten vuxna 2010-11 (Livsmedelsverket, 2012)). För de som konsumerade livsmedlen anges hur ofta livsmedlen konsumerades under de fyra dagarna. En median samt 25:e och 75:e percentilen på frekvensen anges.

Livsmedel som innehåller följande	Andel som ätit (%)	Median (ggr/dag)*	25:e	75:e
<i>Jordnötter^a</i>	6,8%	0,25	0,25	0,5
<i>Nötter (cashew, hasselnöt, pistasch, valnöt, mandel)^a</i>	12,5%	0,25	0,25	0,75
<i>Nötter och frön^b</i>	26,8%	0,5	0,5	0,75
<i>Mjölk^c</i>	99,4%	3,25	2,25	4,25
<i>Ägg^d</i>	89,8%	1,0	0,5	1,5
<i>Fisk och skaldjur^e</i>	48,8%	0,25	0,25	0,5
<i>Baljväxter^f</i>	20,0%	0,25	0,25	0,5

a Nötter som ätits som snacks ingår, nötter i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

b Nötter och frön, och livsmedel som klassificerats som nötter ingår t ex jordnötter, sesamfrön, jordnötssmör och kokosflingor eller om deltagaren inte specificerat vilken typ av nötter som ätits. Nötter och frön i sammansatta livsmedel som i t ex kakor och bröd ingår inte.

c Mjölk, fil/yoghurt, ost, matfett, glass/parfait, grädde, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pizza/paj/pirog ingår.

d Ägg, bullar/kakor, glass/parfait, pannkaka/plättar/våfflor/crepes och pajer ingår.

e Fisk och skaldjur, och rätter t ex fiskgratäng ingår.

f Baljväxter i rätter t ex ärtsoppa ingår inte.

*En frekvens på t.ex. 0,25 innebär att livsmedlet äts en av kostregistreringens fyra dagar.

Diskussion

I denna granskning utgick vi från den nyligen publicerade systematiska översiktsartikeln och metaanalysen av Ierodiakonou (Ierodiakonou et al., 2016) som studerat effekten av tidig introduktion av de allergena livsmedlen jordnöt, ägg, komjölk och fisk och som inkluderade studier publicerade mellan januari 1954-mars 2016. Studierna i denna översiktsartikel var baserade på både normalpopulationer och riskpopulationer. I analyserna gjordes ett sammanvägt riskestimat för de olika livsmedlen. Utöver denna översiktsartikel inkluderades originalartiklar med samma frågeställning som publicerats under perioden mars 2016-oktober 2017.

Ägg och jordnöt är de hittills mest studerade födoämnen. När det gäller samband mellan tidig introduktion av de olika allergena födoämnen och utveckling av matallergi var bilden från olika studier inte samstämmig men man kunde se en tendens till en minskad risk vid tidig introduktion av jordnöt och tillagat ägg på utveckling av allergi mot det specifika födoämnet. Resultaten ska dock värderas utifrån att den sammantagna evidensen för samtliga födoämnen. Evidensen bedömdes som ”otillräcklig” eller möjligen ”begränsad”. Detta berodde främst på att det totala antalet studier i risk- respektive normalriskpopulationer var begränsat samt att de inkluderade studierna bedömdes ha låg kvalitet. En svårighet i tolkningen var också att tiden för introduktionen och vad som definierades som tidigt i livet skilde sig åt. Likaså skiljde sig interventionerna åt när det gällde form av födoämnet. Tydligast var detta när det gäller ägg. Interventionen bestod ibland av äggpulver (vars allergenicitet snarare motsvarar rått ägg), ibland av tillagat ägg och i en studie av rått ägg. Det förekom också skillnader i vilken population som studerats. Majoriteten av studierna hade fokuserat på barn med högre risk för att utveckla allergi. Antingen var det barn med ärftlighet för allergi, med redan etablerat eksem och/eller med en tidig matallergi (mot ägg).

Sammantaget kan vi konstatera att det hittills finns relativt få publicerade studier kring betydelsen av tidig introduktion av allergena födoämnen och matallergi, både när det gäller RCT-studier och observationsstudier. Flera av studierna är också baserade på relativt få individer, vilket kan försvåra möjligheten att finna eventuella skillnader mellan grupper (låg power, statistisk styrka). Detta har också betydelse när resultaten ska överföras till befolkningen i stort. En faktor av betydelse är också att i en del av studierna (Perkin et al., 2016, Du Toit et al., 2015)(Wei-Liang Tan et al., 2017) exkluderades de mest allergiska barnen, definierat som en stor pricktestreaktion.

Den mest ambitiösa populationsbaserade studien ”EAT” (Perkin et al., 2016) kunde inte visa några signifikanta samband i ”intention to treat”-analysen. Troligen på grund av att merparten av deltagarna inte kunde genomföra interventionerna enligt protokollet, som visade sig vara mycket krävande att genomföra rent praktiskt. En anledning till det kan vara att det var svårt att få i barnen de föreslagna mängderna. Vid en subanalys inkluderandes endast de barn som fullföljt protokollet och i subanalysen påvisades en minskad risk för allergi mot respektive födoämne vid tidig introduktion av jordnöt och tillagat ägg.

I uppdragsbeskrivningen till denna rapport inkluderades endast utfallet matallergi definierat som positiv provokation eller positiv anamnes inklusive specifik sensibilisering. Dock framkom vid genomgången av den publicerade litteraturen andra hälsoeffekter av betydelse; att det inte sågs någon minskad amningsfrekvens eller önskat ökat energiintag hos barnen. En viss ökad risk för svår allergisk reaktion verkar dock föreligga för ägg där en grupp barn reagerade med anafylaxi vid provokation med rått ägg. Likaså fick den så kallade STAR studien avbrytas i förtid på grund av

problem med anafylaxier. Studien omfattade en högriskpopulation av barn med måttligt-svårt eksem utan tidigare intag av ägg.

När det gäller tidig introduktion av fisk kunde inte denna granskning ge så mycket stöd. Endast en studie hade utfallet fiskallergi (Perkin et al., 2016) och vid uppföljning vid 1-3 år sågs ingen skillnad mellan grupperna. Ett antal studier ((Kull et al., 2006, Nwaru et al., 2010, Nafstad et al., 2003) ej inkluderade i denna granskning) har använt sig av utfallet IgE sensibilisering för fisk. Sammantaget tyder dessa studier på att barn som introducerar fisk före 1 års ålder har en minskad risk för fisk-sensibilisering. En trolig förklaring till att fler studier använder sensibilisering istället för fiskallergi som utfall är att andelen med både sensibilisering mot fisk och fiskallergi är låg i befolkningen.

För att kunna utvärdera tidpunkt för introduktion av allergena födoämnen på ett mer fullständigt sätt kan man konstatera att det finns ett stort behov av fler studier kring tidig introduktion av allergena födoämnen, framför allt interventionsstudier. I framtida studier är det också önskvärt att kvaliteten på kostdata höjs. Det behövs också fler studier med likartad intervention, jämförbar tidpunkt för introduktion samt att allergin redovisas, inte bara sensibilisering som man vet ofta förekommer utan allergiska symtom. En viktig aspekt att ta med i planeringen av kommande studier är att studierna ska ha tillräckligt stor statistisk styrka för att kunna besvara adekvata frågeställningar.

Resultaten från matvaneundersökningarna Riksmaten barn (Livsmedelsverket, 2006) och Riksmaten vuxna (Livsmedelsverket, 2012) visar att olika livsmedel konsumeras olika frekvent. Mjölk och ägg, eller livsmedel som innehåller dessa, konsumeras dagligen av majoriteten av barn och vuxna. Knappt 5 % av fyra-åringar och var fjärde vuxen konsumerar nötter och fröer någon gång under en fyra-dagars period. Riksmaten barn utfördes dock för 15 år sedan och det kan ha skett förändringar i konsumtionsmönster gällande bland annat nötter och baljväxter sedan dess. Dessutom kan en fyra-dagars period vara för kort för att undersöka konsumtion av livsmedel som inte äts så ofta.

Det saknas en svensk nationell studie om små barns matvanor. I en norsk enkätstudie från 2006 till 2007 presenteras matvanorna hos spädbarn som är 6 månader och 12 månader gamla. Studien har dock ett annat upplägg än Riksmaten och det är även oklart hur överensstämmande norska och svenska spädbarns matvanor är. Troligtvis är matvanorna mer lika i de nordiska länderna jämfört med andra europeiska och icke-europeiska länder. De studier om introduktion av allergena livsmedel som har granskats i detta underlag har varit utförda i bland annat Storbritannien, Tyskland och Singapore. Själva exponeringen och matvanorna kan skilja sig mellan dessa länder och därför påverka utfallet i och med att kontrollgruppernas exponering inte är liknande. Det är därför inte säkert att resultaten går att extrapolera till andra befolkningar. Samtidigt var det just skillnader i olika länders kostvanor och förekomst av allergi (Du Toit et al., 2008) som låg till grunden för hypotesen att tidig exponering för allergena livsmedel kan minska risken för utveckling av matallergi.

Sammanfattningsvis kvarstår ett stort behov av fler studier kring tidig introduktion av allergena livsmedel. Kunskapsläget idag pekar mot en tendens till minskad risk för utveckling av allergi vid tidig introduktion av jordnötter och eventuellt tillagat ägg. Det gäller framför allt för barn som klassas ha en högre risk för allergisjukdom eller redan har till exempel eksem. Bedömningen ska dock ses utifrån att den sammantagna evidensen som för samtliga födoämnen bedömdes som ”otillräcklig” eller möjligen ”begränsad”.

Referenser

- Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Moreno, L., Puntis, J., Rigo, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., Van Goudoever, J. & Nutrition, E. C. O. 2008. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46, 99-110.
- Alm, B., Goksor, E., Thengilsdottir, H., Pettersson, R., Mollborg, P., Norvenius, G., Erdes, L., Aberg, N. & Wennergren, G. 2011. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol*, 22, 398-404.
- Bellach, J., Schwarz, V., Ahrens, B., Trendelenburg, V., Aksunger, O., Kalb, B., Niggemann, B., Keil, T. & Beyer, K. 2017. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol*, 139, 1591-1599 e2.
- Du Toit, G., Katz, Y., Sasieni, P., Mesher, D., Maleki, S. J., Fisher, H. R., Fox, A. T., Turcanu, V., Amir, T., Zadik-Mnuhin, G., Cohen, A., Livne, I. & Lack, G. 2008. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 122, 984-91.
- Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., Brough, H. A., Phippard, D., Basting, M., Feeney, M., Turcanu, V., Sever, M. L., Gomez Lorenzo, M., Plaut, M., Lack, G. & Team, L. S. 2015. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 372, 803-13.
- Du Toit, G., Sayre, P. H., Roberts, G., Sever, M. L., Lawson, K., Bahnson, H. T., Brough, H. A., Santos, A. F., Harris, K. M., Radulovic, S., Basting, M., Turcanu, V., Plaut, M. & Lack, G. 2016a. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*.
- Du Toit, G., Sayre, P. H., Roberts, G., Sever, M. L., Lawson, K., Bahnson, H. T., Brough, H. A., Santos, A. F., Harris, K. M., Radulovic, S., Basting, M., Turcanu, V., Plaut, M. & Lack, G. 2016b. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, 374, 1435-43.
- Du Toit, G., Tsakok, T., Lack, S. & Lack, G. 2016c. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 137, 998-1010.
- EFSA 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.
- EFSA 2009. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal*, 7, 1423.
- EFSA 2014. Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal*, 12, 3894.
- Feeney, M., Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Lawson, K., Bahnson, H. T., Sever, M. L., Radulovic, S., Plaut, M. & Lack, G. 2016. Impact of peanut consumption in the LEAP Study: Feasibility, growth, and nutrition. *J Allergy Clin Immunol*, 138, 1108-1118.
- Glaumann, S., Roth, A. J., Vetander, M., Ostblom, E. & Nilsson, C. 2014. [Food allergy can be a severe handicap--which is not visible]. *Lakartidningen*, 111, 474-7.
- Greenhawt, M., Fleischer, D. M., Chan, E. S., Venter, C., Stukus, D., Gupta, R. & Spergel, J. M. 2017. LEAPing through the looking glass: secondary analysis of the effect of skin test size and age of introduction on peanut tolerance after early peanut introduction. *Allergy*, 72, 1254-1260.
- Halpern, S. R., Sellars, W. A., Johnson, R. B., Anderson, D. W., Saperstein, S. & Reisch, J. S. 1973. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol*, 51, 139-51.

- Helsedirektoratet, M. O. U. I. O. 2006-2007a. Spedkost – 6 månader. Landsomfattande kostholdsundersökelse blant 6 måneder gamle barn. .
- Helsedirektoratet, M. O. U. I. O. 2006-2007b. Spedkost – 12 månader. Landsomfattande kostholdsundersökelse blant 12 måneder gamle barn. .
- Ierodiakonou, D., Garcia-Larsen, V., Logan, A., Groome, A., Cunha, S., Chivinge, J., Robinson, Z., Geoghegan, N., Jarrold, K., Reeves, T., Tagiyeva-Milne, N., Nurmatov, U., Trivella, M., Leonardi-Bee, J. & Boyle, R. J. 2016. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316, 1181-1192.
- Kjellman, N. I. & Johansson, S. G. 1979. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Allergy*, 9, 347-58.
- Kull, I., Bergstrom, A., Lilja, G., Pershagen, G. & Wickman, M. 2006. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy*, 61, 1009-15.
- Livsmedelsverket 2006. Riksmaten - barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige (Riksmaten - children 2003. Food and nutrient intakes in children in Sweden).
- Livsmedelsverket. 2011. Råd om mat för barn 0-5 år - vetenskapligt underlag med risk- eller nyttovärderingar och kunskapsöversikter [Online].
https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2011/2011_livsmedelsverket_21_rad_om_mat_barn_0_till_5_risk_nyttva_vardering.pdf. [Accessed].
- Livsmedelsverket 2012. Riksmaten - vuxna 2010-11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Riksmaten adults 2010-11. Food and nutrient intakes in adults in Sweden.
- Lowe, A. J., Hosking, C. S., Bennett, C. M., Allen, K. J., Axelrad, C., Carlin, J. B., Abramson, M. J., Dharmage, S. C. & Hill, D. J. 2011. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 128, 360-365 e4.
- Nafstad, P., Nystad, W., Magnus, P. & Jaakkola, J. J. 2003. Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma*, 40, 343-8.
- Natsume, O., Kabashima, S., Nakazato, J., Yamamoto-Hanada, K., Narita, M., Kondo, M., Saito, M., Kishino, A., Takimoto, T., Inoue, E., Tang, J., Kido, H., Wong, G. W., Matsumoto, K., Saito, H. & Ohya, Y. 2017. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 389, 276-286.
- Norden. 2011. A guide for conducting SLR for NNR5 How to undertake a systematic review of nutrition recommendations [Online]. <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:716939/FULLTEXT01.pdf>. [Accessed].
- NWARU, B. I., CRAIG, L. C., ALLAN, K., PRABHU, N., TURNER, S. W., MCNEILL, G., Erkkola, M., Seaton, A. & Devereux, G. 2013. Breastfeeding and introduction of complementary foods during infancy in relation to the risk of asthma and atopic diseases up to 10 years. *Clin Exp Allergy*, 43, 1263-73.
- Nwaru, B. I., Erkkola, M., Ahonen, S., Kaila, M., Haapala, A. M., Kronberg-Kippila, C., Salmelin, R., Veijola, R., Ilonen, J., Simell, O., Knip, M. & Virtanen, S. M. 2010. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*, 125, 50-9.
- Onizawa, Y., Noguchi, E., Okada, M., Sumazaki, R. & Hayashi, D. 2016a. The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4, 481-488 e2.
- Onizawa, Y., Noguchi, E., Okada, M., Sumazaki, R. & Hayashi, D. 2016b. The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4, 481-488.e2.

- Palmer, D. J., Metcalfe, J., Makrides, M., Gold, M. S., Quinn, P., West, C. E., Loh, R. & Prescott, S. L. 2013. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 132, 387-92 e1.
- Palmer, D. J., Sullivan, T. R., Gold, M. S., Prescott, S. L. & Makrides, M. 2017a. Association Between Family Characteristics and the Effect of Timing of Regular Egg Introduction in Infant Egg Allergy. *JAMA Pediatr*, 171, 489-490.
- Palmer, D. J., Sullivan, T. R., Gold, M. S., Prescott, S. L. & Makrides, M. 2017b. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 139, 1600-1607.e2.
- Palmer, D. J., Sullivan, T. R., Gold, M. S., Prescott, S. L. & Makrides, M. 2017c. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 139, 1600-1607 e2.
- Perkin, M. R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., Ayis, S., Peacock, J., Brough, H., Marrs, T., Radulovic, S., Craven, J., Flohr, C. & Lack, G. 2016. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, 374, 1733-43.
- Pitt, T. J., Becker, A. B., Chan-Yeung, M., Chan, E. S., Watson, W. T. A., Chooniedass, R. & Azad, M. B. 2017. Reduced risk of peanut sensitization following exposure through breast-feeding and early peanut introduction. *J Allergy Clin Immunol*.
- Ronmark, E., Backman, H. & Hedman, L. 2016. [Not Available]. *Lakartidningen*, 113.
- Sakihara, T., Sugiura, S. & Ito, K. 2016. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. *Asia Pac Allergy*, 6, 207-212.
- Tham, E. H., Lee, B. W., Chan, Y. H., Loo, E. X. L., Toh, J. Y., Goh, A., Teoh, O. H., Yap, F., Tan, K. H., Godfrey, K. M., Chong, M. F. F., Van Bever, H. P. S., Chong, Y. S. & Shek, L. P. 2017. Low Food Allergy Prevalence Despite Delayed Introduction of Allergenic Foods-Data from the GUSTO Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*.
- Wei-Liang Tan, J., Valerio, C., Barnes, E. H., Turner, P. J., Van Asperen, P. A., Kakakios, A. M. & Campbell, D. E. 2017. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 139, 1621-1628 e8.
- Westman, M., Kull, I., Lind, T., Melen, E., Stjarne, P., Toskala, E., Wickman, M. & Bergstrom, A. 2013. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*, 68, 1571-8.
- Vetander, M., Helander, D., Flodstrom, C., Ostblom, E., Alfven, T., Ly, D. H., Hedlin, G., Lilja, G., Nilsson, C. & Wickman, M. 2012. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*, 42, 568-77.

Bilaga 1

Sökning 13 oktober 2017 efter vetenskapliga artiklar i Pubmed angående introduktion av olika allergena livsmedel och allergiutveckling.

Utfört av: Mikaela Bachmann Weiss (bibliotekarie Risk- och nyttovärderingsavdelningen samt Ylva Sjögren Bolin (nutritionist och PhD immunologi, Avdelningen för Hållbara matvanor).

Datumsträng:

AND ("2016/03/01"[PDAT] : "2017/10/13"[PDAT])

Möjliga sökord:

"Food Hypersensitivity"[Mesh]

"Egg Hypersensitivity"[Mesh]

"Peanut Hypersensitivity"[Mesh]

"Shellfish Hypersensitivity"[Mesh]

"Wheat Hypersensitivity"[Mesh]

"Milk Hypersensitivity"[Mesh]

"Nut Hypersensitivity"[Mesh]

wheat allergy[Title/Abstract]

milk allergy[Title/Abstract]

peanut allergy[Title/Abstract]

egg allergy[Title/Abstract]

fish allergy[Title/Abstract]

soy allergy[Title/Abstract]

nut allergy[Title/Abstract]

infant OR child

AND introduction

Not (review)

Avgränsade Meshtermer:

"Food Hypersensitivity/prevention and control"[Mesh]

"Food Hypersensitivity/diagnosis"[Mesh]

Sökning 1

("Food Hypersensitivity"[Mesh]) AND (egg OR milk OR wheat OR fish OR shellfish OR nut OR nuts OR peanut OR peanuts OR soy OR soya) AND (infant OR introduction) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "2017/10/13"[PDAT]) NOT (review)

("Food Hypersensitivity"[Mesh]) AND (egg OR milk OR wheat OR fish OR shellfish OR nut* OR peanut* OR soy*) AND (introduction) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "2017/10/13"[PDAT]) NOT (review)

111 träffar

Sökning 2

("Food Hypersensitivity"[Mesh] OR "Egg Hypersensitivity"[Mesh] OR "Peanut Hypersensitivity"[Mesh] OR "Shellfish Hypersensitivity"[Mesh] OR "Wheat Hypersensitivity"[Mesh] OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh] OR "Nut Hypersensitivity"[Mesh] OR wheat allergy[Title/Abstract] OR milk allergy[Title/Abstract] OR peanut allergy[Title/Abstract] OR egg allergy[Title/Abstract] OR fish allergy[Title/Abstract] OR soy allergy[Title/Abstract] OR nut allergy[Title/Abstract]) AND (infant OR childhood OR introduction) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "2017/10/13"[PDAT]) NOT (review)

236 träffar (de 40 första träffarna ej relevanta när vi tagit bort sökningen som gav 40 träffar, se nedan.)

Sökning 3

("Food Hypersensitivity"[Mesh]) OR (wheeze [ti/ab] OR eczema [ti/ab] OR allergic rhinitis [ti/ab] OR allergic sensitization[ti/ab] OR "Egg Hypersensitivity"[Mesh] OR "Peanut Hypersensitivity"[Mesh] OR "Shellfish Hypersensitivity"[Mesh] OR "Wheat Hypersensitivity"[Mesh] OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh] OR "Nut Hypersensitivity"[Mesh] OR wheat allergy[Title/Abstract] OR milk allergy[Title/Abstract] OR peanut allergy[Title/Abstract] OR egg allergy[Title/Abstract] OR fish allergy[Title/Abstract] OR soy allergy[Title/Abstract] OR nut allergy[Title/Abstract]) AND (infant OR childhood OR introduction) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "2017/10/13"[PDAT]) NOT (review)

417 träffar

Sökning 4

("Food Hypersensitivity"[Mesh]) OR (wheeze [ti/ab] OR eczema [ti/ab] OR allergic rhinitis [ti/ab] OR allergic sensitization[ti/ab] OR "Egg Hypersensitivity"[Mesh] OR "Peanut

Hypersensitivity"[Mesh] OR "Shellfish Hypersensitivity"[Mesh] OR "Wheat Hypersensitivity"[Mesh] OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh] OR "Nut Hypersensitivity"[Mesh] OR wheat allergy[Title/Abstract] OR milk allergy[Title/Abstract] OR peanut allergy[Title/Abstract] OR egg allergy[Title/Abstract] OR fish allergy[Title/Abstract] OR soy allergy[Title/Abstract] OR nut allergy[Title/Abstract]) AND (infant OR childhood) AND (introduction) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "2017/10/13"[PDAT]) NOT (review)

40 träffar

