

Animaliska livsmedel och allergi samt allergier vid ett förändrat klimat

Denna rapport har beställts av Livsmedelsverket i syfte att ge ett vetenskapligt underlag som kan användas som stöd i myndighetens arbete.

Livsmedelsverket har inte tagit ställning till innehållet i rapporten, författarna svarar själva för rapportens innehåll och slutsatser.



Denna titel kan laddas ner från: [Livsmedelsverkets sida för att beställa eller ladda ner material](#).

Denna rapport har beställts av Livsmedelsverket i syfte att ge myndigheten ett underlag som kan användas som stöd i myndighetens arbete.

Livsmedelsverket har inte tagit ställning till innehållet i rapporten, författarna svarar själva för rapportens innehåll och slutsatser.

© Livsmedelsverket, 2024.

Författare: Anna Bergström, Nanna Fyhrquist, Mikael Adner (samtliga vid Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet)

Rekommenderad citering:

Bergström A, Fyhrquist N, Adner M. 2024. Animaliska livsmedel och allergi samt allergier vid ett förändrat klimat. Livsmedelsverkets externa rapportserie. Livsmedelsverket, Uppsala.

E 2024 nr 01

ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

Detta vetenskapliga underlag har tagits fram i syfte att besvara frågeställningar om allergi mot animaliska livsmedel samt allergier vid ett förändrat klimat som är viktiga för Livsmedelsverkets arbete inom allergiområdet. Underlaget sammanställer befintlig kunskap och kommer att användas vid översyn av Livsmedelsverkets informationstexter om allergi och intolerans mot animaliska livsmedel samt utgöra underlag till annat arbete med riskhantering, planering och klimatanpassning. Underlaget riktar sig därför främst till medarbetare på Livsmedelsverket. Det kan även läsas av andra med intresse att fördjupa sig i frågeställningarna och vetenskapen. Rapporten är en sammanställning av vetenskaplig information och innehåller inte råd om allergier eller beskrivningar av åtgärder som kan behöva vidtas med anledning av allergisjukdomar. Vanligtvis är det sjukvården som ger råd till patienter med allergi och överkänslighet utifrån deras sjukdom och individuella känslighet.

Rapporten har tagits fram av Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska institutet på beställning av Livsmedelsverket. Ansvariga författare på IMM är Anna Bergström (PhD, docent, lektor) (kapitel 1–3), Nanna Fyhrquist (PhD, docent, forskargrupsledare) (kapitel 4) och Mikael Adner (PhD, docent, lektor) (kapitel 5). Rapporten har granskats av Sanna Lignell (toxikolog) och Jakob Ottosson (mikrobiolog) vid Livsmedelsverkets Risk- och nyttovärderingsavdelning samt av Ylva Sjögren Bolin (nutritionist och immunolog) och Peter Wallenberg (miljöstrateg) vid Livsmedelsverkets enhet för Hållbar livsmedelskonsumtion. Sanna Lignell och Ylva Sjögren Bolin har fört dialog med IMM under arbetets gång och arbetat med rapportens utformning.

Carolina Åkerblom

Enhetschef

Februari 2024

Innehåll

Förord.....	3
Bakgrund	8
Kapitel 1. Förekomst av IgE-förmedlad allergi mot komjölk, ägg, fisk och skaldjur.....	9
Frågeställning från Livsmedelsverket	9
Metod.....	9
Resultat.....	10
Förekomst av allergi mot komjölk.....	12
Förekomst av allergi mot ägg	13
Förekomst av allergi mot fisk	15
Förekomst av allergi mot skaldjur	16
Den atopiska marschen	17
Diskussion.....	17
Referenser	18
Kapitel 2. Olika typer av köttallergi	22
Frågeställning från Livsmedelsverket	22
Metod	22
Resultat.....	22
Primär nötköttallergi	22
”Pork-cat syndrome”	23
Alfa-gal syndrom	24
Allergi mot fågelkött.....	25
Allergi mot viltkött.....	25
Allergi mot exotiskt kött.....	25
Allergi mot framodlat kött.....	26
Diskussion.....	26
Referenser	26
Kapitel 3. Fiskprotein och sojaprotein i foder	28
Frågeställning från Livsmedelsverket	28
Metod.....	28
Resultat.....	28
Diskussion.....	30
Referenser	30
Kapitel 4. Opastöriserad mjölk och utveckling av IgE-förmedlad allergi.....	31
Frågeställning från Livsmedelsverket	31

Metod.....	31
Resultat.....	31
Hygienhypotesen.....	31
Bondgårdsmiljö och risk för IgE-förmedlad allergi.....	32
Opastöriserad komjölk och risk för IgE-förmedlad allergi.....	34
Diskussion.....	40
Referenser	40
Kapitel 5. Klimatförändringar och allergi	44
Frågeställning	44
Metod.....	44
Resultat.....	44
Klimatförändringarna i dagsläget.....	44
Förbränning av fossila bränslen, luftföroreningar och skogsbränder	46
Högre temperaturer och ökad nederbörd	47
Extremväder	48
Förändrad konsumtion.....	48
Diskussion.....	48
Referenser	49

Bakgrund

Detta vetenskapliga underlag har tagits fram av Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska institutet, på uppdrag av Livsmedelsverket. Frågeställningarna i Livsmedelsverkets beställning beskrivs i detalj i respektive kapitel (1–5). I korthet sammanfattar underlaget nuvarande kunskap inom följande områden:

- Förekomst av allergi mot komjölk, ägg, fisk och skaldjur (kapitel 1).
- Olika typer av köttallergi samt kopplingen mellan fästingbett och köttallergi (alfa-gal) (kapitel 2).
- Om kyckling/ägg kan orsaka allergi hos fisk- eller sojaallergiker om djuren fötts upp på foder innehållande fisk eller soja (kapitel 3).
- Samband mellan exponering för opastöriserad mjölk tidigt i livet och risken för utveckling av IgE-förmedlad allergi (kapitel 4).
- Klimatförändringarnas eventuella påverkan på utveckling och förekomst av allergisjukdomar (kapitel 5).

Kapitel 1. Förekomst av IgE-förmedlad allergi mot komjolk, ägg, fisk och skaldjur

Frågeställning från Livsmedelsverket

- Beskriv förekomsten av allergi mot komjolk, ägg, fisk och skaldjur.

Specifikation:

Utgå från Efsas opinion från 2014¹ samt sammanställningen från FAO/WHO:s expertgrupp från 2022². Vid behov görs kompletterande sökningar mellan år 2014 och 2022.

Presentera förekomsten som intervall för olika åldersgrupper (små barn ca 0–4 år, barn ca 5–17 år och vuxna ca 18+). Det är viktigt att eventuella skillnader mellan olika åldersgrupper beskrivs och om viss allergi växer bort.

Enbart studier där utfallet (allergi) definieras utifrån födoämnesprovokationer eller doktorsdiagnostiserad allergi inklusive påvisade IgE-antikroppar/positivt pricktest ska medtas. Förklara orsaken till denna gradering av data samt hur FAO/WHO:s expertgrupp har graderat data.

Fokus ska vara studier från Europa men även studier från andra länder med liknande kostvanor och exponering för mikroorganismer kan inkluderas (till exempel USA, Kanada och Australien/Nya Zeeland). Förklara även att det kan skilja sig geografiskt gällande prevalens.

Den atopiska marschen ska beskrivas.

Metod

Förekomsten av allergi mot komjolk, ägg, fisk och skaldjur beskrivs utifrån Efsa:s opinion från 2014 (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014) samt sammanställningen från FAO/WHO:s expertgrupp från 2022 (FAO and WHO, 2022). En kompletterande litteratursökning gjordes i databasen PubMed (Tabell 1). Fokus lades på att hitta översiktsartiklar om matallergi publicerade 2014–2023. Titlarna för de identifierade artiklarna gick igenom och systematiska översiktsartiklar om förekomst av matallergi (generellt eller specifika livsmedelsgrupper till exempel skaldjur eller nötter) valdes ut. Totalt identifierades 9 översiktsartiklar. Den senast publicerade översiktsartikeln med europeiska data är en uppdaterad litteraturgenomgång och meta-analys från European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (Spolidoro et al., 2023). Denna har i huvudsak använts i sammanfattningen nedan tillsammans med Efsas:s utlåtande och

¹ EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). 2014. Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. EFSA Journal 12:3894.

² FAO and WHO. 2022. Risk Assessment of Food Allergens. Part 1 – Review and validation of Codex Alimentarius priority allergen list through risk assessment. Meeting Report. Food Safety and Quality Series No. 14. Rome.

sammanställningen från FAO/WHO:s expertgrupp. Utöver systematiska litteratursökningar användes artiklar som påträffades i referenslistorna. Därutöver gjordes en riktad sökning för att identifiera översiktsartiklar om den atopiska marschen. Sökningarna inkluderar artiklar publicerade till och med augusti 2023. Vid rapporteringen av förekomst av matallergi presenteras prevalenssiffrorna med en värdesiffra.

Tabell 1. Litteratursökningar som gjordes för att hitta information om förekomsten av IgE-förmedlad allergi mot komjölk, ägg, fisk och skaldjur, samt om den atopiska marschen.

Databas	Information söktes om	Söksträng	Sökträffar	Urval
PubMed	Översiktsartiklar om förekomst av matallergi	"food allergy" and "prevalence" Systematic reviews, English, publicerade 2014-01-01—2023-08-28	48	1
PubMed	Artiklar om den allergiska marschen	"allergic march"[Title] or "atopic march"[Title], reviews, systematic reviews, English	48	3
PubMed	Artiklar om den allergiska marschen	"natural course"[Title] or "natural history"[Title] and allergy and birth cohort, English	32	4

Resultat

Allergi mot födoämnen kan vara IgE-förmedlad eller icke IgE-förmedlad. IgE-förmedlad allergi är den vanligaste formen av allergi och innebär att man har IgE-antikroppar mot det man inte tål. Vid matallergi kan symptomen komma från huden (eksem eller nässelutslag), mag-tarmkanalen (illamående, magont, diarré), andningsvägarna (astma), ögonen och/eller näsan. Men även systemiska reaktioner (så kallad anafylaxi eller allergisk chock) förekommer och kan vara livshotande.

Matallergi diagnostiseras vanligen genom en kombination av anamnes och ett eller flera tester för att påvisa IgE-antikroppar. IgE-antikroppar kan påvisas genom pricktest eller blodprov där nivån av IgE-antikroppar mäts. Förekomst av IgE-antikroppar mot ett allergen kallas för sensibilisering. Alla som är sensibiliserade får dock inte symptom när de äter livsmedlet i fråga. Diagnosen IgE-förmedlad matallergi ställs därför om man har IgE-antikroppar samt får symptom när man äter detta livsmedel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014). Födoämnesprovokationer är dock det bästa sättet att ställa en diagnos. Då ger man under kontrollerade former en ökande dos av livsmedlet samtidigt som man kontrollerar om någon allergisk reaktion uppstår (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

I vetenskapliga studier har förekomsten av matallergi definierats på olika sätt, vilket kan ha stor betydelse för studiens resultat. I dessa studier vill man dels kunna identifiera de som har IgE-förmedlad matallergi (och inte de som reagerar på livsmedlet av andra orsaker), dels kunna nå en stor andel av befolkningen och erhålla en hög svarsfrekvens (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

Ett stort antal studier baseras på självrapporterad (för barn föräldrapporterad) information om förekomst av symptom och/eller läkardiagnos av matallergi. Dessa studier är relativt enkla att genomföra, men löper stor risk att överskatta förekomsten eftersom det inte är möjligt att skilja på IgE-förmedlad allergi och icke IgE-förmedlade reaktioner. Det kan även förekomma att individer

rapporterar att symtom beror på allergi när de kan ha flera andra orsaker, till exempel celiaki (glutenintolerans), laktosintolerans eller någon annan överkänslighetsreaktion. En fördel med dessa studier (som ofta bygger på frågeformulär) är dock att man kan inkludera ett stort antal studiedeltagare och nå en stor andel av befolkningen (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

Förekomsten av allergi kan även definieras som sensibilisering, antingen mätt som positivt pricktest eller som förekomst av IgE-antikroppar mot ett eller flera allergen. Av praktiska och ekonomiska skäl omfattar dessa studier vanligen färre studiedeltagare än de som endast bygger på enkätdata. Det är dock en fördel att ha ett objektiva mått på förekomsten av sensibilisering. Men eftersom inte alla som är sensibiliserade får symtom då de äter det aktuella livsmedlet kommer även dessa studier att överskatta förekomsten av IgE-förmedlad matallergi. Ett flertal studier kombinerar därför information från pricktest eller mätning IgE-antikroppar i blod med självrapporterad information om symtom mot det aktuella livsmedlet och/eller läkardiagnos av matallergi, vilket ger en bättre uppskattning av förekomsten av IgE-förmedlad matallergi (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

En positiv födoämnesprovokation är den mest pålitliga basen för diagnos. Dessa studier utförs dock vanligen endast bland personer med misstänkt matallergi och det finns därför få studier där deltagarna rekryterats från den allmänna befolkningen som inkluderar födoämnesprovokationer (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014). En del av data som redovisas nedan kommer dock från en europeisk födelsekohort (EuroPrevall) där drygt 12 000 barn i nio deltagande länder har följts från födseln för att identifiera förekomst av födoämnesallergi. Barn med misstänkt födoämnesallergi undersöktes i flera steg, bland annat med födoämnesprovokationer för att bekräfta förekomsten av födoämnesallergi (Grabenhenrich et al., 2020, Keil et al., 2010, Schoemaker et al., 2015, Xepapadaki et al., 2016).

I sammanställningen från FAO/WHO:s expertgrupp graderas de inkluderade studierna i tre grupper utifrån kvaliteten, där grade 1 har högst kvalitet och grade 3 lägst (FAO and WHO, 2022). Till grade 1 (bekräftad matallergi) räknas studier där IgE-förmedlad matallergi har definierats utifrån en positiv födoämnesprovokation (där symtom uppträtt inom 2 timmar) i kombination med klinisk historik av födoämnesreaktion samt sensibilisering uppmätt med pricktest (>3 mm) och/eller IgE-antikroppar (>0,35 kU/L) för specifikt IgE. Till grade 2 (trolig matallergi) räknas studier där IgE-förmedlad matallergi definieras utifrån en trolig allergisk reaktion mot ett specifikt födoämne i kombination med sensibilisering uppmätt med pricktest (>3 mm) och/eller IgE-antikroppar (>0,35 kU/L) för specifikt IgE. Till grade 3 (självrapporterad matallergi) räknas studier där IgE-förmedlad matallergi definieras utifrån enbart självrapporterad information på symtom i linje med en IgE-förmedlad reaktion och rapporterad doktorsdiagnos av matallergi. Endast studier som uppfyller grade 1 eller grade 2 inkluderas i sammanställningen från FAO/WHO:s expertgrupp eftersom grade 3 kommer att visa på en alltför hög förekomst av matallergi (FAO and WHO, 2022).

I denna sammanställning redovisas förekomst av IgE-förmedlad matallergi mot komjölk, ägg, fisk och skaldjur. Enbart studier där allergi definieras utifrån födoämnesprovokationer eller doktorsdiagnostiserad allergi i kombination med påvisade IgE-antikroppar eller positivt pricktest har inkluderats nedan (det vill säga motsvarande grade 1 respektive grade 2 i FAO/WHO:s sammanställning). Sammanfattningen av prevalenser i Tabell 2 och 3 baseras på resultat från meta-analysen från EAACI (Spolidoro et al., 2023) eftersom den grundar sig på europeiska studier

(publicerade januari 2000-juni 2021) och är den senast publicerade översiktsartikeln. Det kan dock finnas data från andra länder och från studier som publicerats tidigare än de som inkluderats i Spolidoro et al. som är relevanta att beakta (se texten om respektive allergen).

Tabell 2. Förekomst av allergi mot animaliska livsmedel i alla åldersgrupper baserat på data från EAACIs meta-analys (Spolidoro et al., 2023) (procent och 95% konfidensintervall, CI). Förekomst i olika åldersgrupper separat presenteras i tabell 3.

Livsmedel	Förekomst baserat på			
	Födoämnesprovokation		Symptom samt påvisade IgE-antikroppar	
	Procent (95% CI)	Antal studier	Procent (95% CI)	Antal studier
Komjök	0,3 (0,1–0,5)	10	0,1 (0,05–0,2)	2
Ägg	0,1 (0,0–0,1)	15	0,1 (0,0–0,2)	2
Fisk	0,02 (0,0–0,1)	8	0,03 (0,0–0,1)	2
Skaldjur	0,1 (0,0–0,2)	4	0,1 (0,0–0,2)	1

Tabell 3. Förekomst av allergi mot animaliska livsmedel i olika åldersgrupper baserat på data från EAACIs meta-analys (Spolidoro et al., 2023) av studier med födoämnesprovokationer (procent och 95% CI).

Livsmedel	Åldersgrupp			
	Spädbarn (0–1 år)	Små barn (2–5 år)	Barn (5–17 år)	Vuxna (18+)
	Procent (95% CI)	Procent (95% CI)	Procent (95% CI)	Procent (95% CI)
Komjök	2,1 (-1,9–6,1)	0,3 (0,1–0,5)	0,14 (0,01–0,27)	0,2 (-0,1–0,4)
Ägg	0,8 (0,1–1,6)	0,2 (0,1–0,5)	0,03 (0,00–0,06)	0,1 (0,07–0,1)
Fisk	0,1 (0,1–0,2)	0,01 (-0,2–0,2)	0,02 (-0,1–0,1)	0,02 (0,0–0,1)
Skaldjur	-1	-1	-1	0,02 (0,0–0,2)

¹Värden ej tillgängliga per åldersgrupp. Förekomst för åldersgruppen 0–17 år 0,1 (0,03–0,2).

Förekomst av allergi mot komjök

Studier av allergi mot mjök avser vanligen komjök (FAO and WHO, 2022). I denna sammanställning inkluderas endast studier av allergi mot komjök eftersom det är vanligare att konsumera mjök från kor jämfört med mjök från andra djurslag.

Studier baserade på födoämnesprovokationer

Det finns få studier där förekomst av allergi mot komjök påvisas med hjälp av födoämnesprovokationer. Efsa:s sammanställning visar på en förekomst i Europa på 0,3–4,7 procent hos små barn (0–4 år) (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Eller et al., 2009, Høst et al., 2002, Kucukosmanoglu et al., 2008, Saarinen et al., 1999) och 0,2 procent hos barn (5 och 10 år) (Høst et al., 2002). Den enda studien hos vuxna visade på en förekomst på 0,3 procent (Høst et al., 2002). Studier från Kanada, Australien och USA visar på en högre förekomst av allergi hos små barn (2,2 procent, 6,1 procent, respektive 13,1 procent) (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014). Liknande siffror ses för vuxna i dessa länder (1,9 procent i Kanada, 1,9–4,8 procent i Australien, 10,5 procent i USA) (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

I FAO/WHO:s sammanställning inkluderas en meta-analys som visar på en sammantagen förekomst av allergi mot komjölk baserat på födoämnesprovokationer på 0,6 procent i Europa (FAO and WHO, 2022, Nwaru et al., 2014). En kohortstudie bland europeiska barn (EuroPrevall) visar på en sammantagen förekomst på 0,7 procent vid 2 års ålder (Schoemaker et al., 2015), medan en högre förekomst (1,5 procent) sågs i Australien (Peters et al., 2017). Däremot sågs en lägre förekomst (0,2 procent) hos 10–14 år gamla australiensiska barn (Sasaki et al., 2018). Inga studier bland vuxna uppfyllde inklusionskriterierna (FAO and WHO, 2022).

I översiktsartikeln från EAACI görs en meta-analys av 10 studier där allergi mot komjölk definierats baserat på födoämnesprovokationer (Spolidoro et al., 2023). Sammantaget visar de på en förekomst på 0,3 procent (Tabell 2). Förekomsten var högre hos spädbarn (0–1 år) (2,1 procent), barn 2–5 år (0,3 procent) jämfört med äldre barn (0,1 procent) och vuxna (0,2 procent) (Tabell 3).

Studier baserade på doktorsdiagnostiserad allergi inklusive påvisade IgE-antikroppar/positivt pricktest

Då allergi mot komjölk definieras utifrån doktorsdiagnostiserad allergi samt positivt pricktest visar EFSA:s sammanställning på en prevalens på 0,3-0,6 procent vid 18 månaders ålder och 0,4 procent vid 6-9 års ålder (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Kristjansson et al., 1999, Orhan et al., 2009). Studier där förekomsten definieras utifrån doktorsdiagnostiserad allergi samt påvisade IgE-antikroppar visar på en förekomst på 0,2 procent vid 8-18 månaders ålder och 1,8 procent vid 4 års ålder (Kucukosmanoglu et al., 2008, Östblom et al., 2008).

I FAO/WHO:s sammanställning inkluderas inga studier av små barn, men en studie av europeiska barn i skolåldern (7–10 år) visar på en förekomst av symptom på allergi mot komjölk i kombination med IgE-sensibilisering på 0,0–1,7 procent (FAO and WHO, 2022, Lyons et al., 2020). På motsvarande sätt visar en europeisk studie bland vuxna (medianålder 36 år) på en förekomst på mellan 0,0–0,2 procent (Lyons et al., 2019).

I översiktsartikeln från EAACI görs en meta-analys av 2 studier där allergi mot komjölk definieras som symptom i kombination med IgE-sensibilisering. Denna visar på en sammantagen förekomst på 0,1 procent (Tabell 2). Stratifierade analyser visar att förekomsten är högre hos barn (0,6 procent) än hos vuxna (0,1 procent) (Spolidoro et al., 2023).

Naturalhistoria

Allergi mot komjölk är vanligast under det första levnadsåret och för många växer allergin bort till skolåldern (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, FAO and WHO, 2022). Detta stärks av resultaten från den nyligen publicerade meta-analysen (Spolidoro et al., 2023).

Förekomst av allergi mot ägg

Hönsägg är de ägg som oftast äts av människor. Studier av allergi mot ägg avser vanligen hönsägg. I sammanställningen nedan inkluderas endast studier av allergi mot ägg från höns.

Studier baserade på födoämnesprovokationer

Ett fåtal studier inkluderas i EFSA:s sammanställning av studier där förekomst av allergi mot ägg har definierats utifrån födoämnesprovokationer (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies

(NDA), 2014). En dansk studie visar på en förekomst på 0,2 procent vid 6 månaders ålder, 2,6 procent vid 18 månaders ålder och 2,3 procent vid 3 års ålder och 0,6 procent vid 6 års ålder (Eller et al., 2009). En turkisk studie visar på en förekomst på 0,1 procent vid 6–9 års ålder (Orhan et al., 2009) och en finsk studie visar på en förekomst på 1 procent vid 1–6 års ålder (Kajosaari, 1982).

I FAO/WHO:s sammanställning inkluderas 7 studier där allergi mot ägg definieras utifrån födoämnesprovokationer (FAO and WHO, 2022). En meta-analys visar på en sammantagen förekomst på 0,2 procent hos både barn och vuxna i Europa (Nwaru et al., 2014). En kohortstudie bland europeiska barn (EuroPrevall) visar på en förekomst på 0,8 procent vid 2 års ålder (Xepapadaki et al., 2016), medan en högre förekomst sågs i Australien (9,5 procent vid 1 års ålder och 1,2 procent vid 4 års ålder) (Peters et al., 2017). I såväl Europa som Australien var förekomsten lägre hos barn i skolåldern (0,05 procent respektive 0,5 procent) (Grabenhenrich et al., 2020, Peters et al., 2017), medan inga studier bland vuxna uppfyllde inklusionskriterierna (FAO and WHO, 2022).

I översiktsartikeln från EAACI görs en meta-analys av 15 studier där allergi mot ägg definierats baserat på födoämnesprovokationer (Spolidoro et al., 2023). Sammantaget visar de på en förekomst på 0,1 procent (Tabell 2). Förekomsten var högre hos spädbarn (0–1 år) (0,8 procent), barn 2–5 år (0,2 procent) jämfört med äldre barn (0,03 procent) och vuxna (0,1 procent) (Tabell 3).

Studier baserade på doktorsdiagnostiserad allergi inklusive påvisade IgE-antikroppar/positivt pricktest.

Då allergi mot ägg definieras utifrån doktorsdiagnostiserad allergi samt positivt pricktest visar EFSA:s sammanställning på en prevalens på 1,5 procent vid 18 månaders ålder i Sverige (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Kristjansson et al., 1999) och 0,1 procent hos vuxna i Turkiet (Gelincik et al., 2008). I studier där förekomsten definieras utifrån doktorsdiagnostiserad allergi samt påvisade IgE-antikroppar sågs den högsta förekomsten hos 4-åringar i Sverige (0,6%) (Östblom et al., 2008) och den lägsta hos vuxna i Turkiet (0,1%) (Gelincik et al., 2008).

I FAO/WHO:s sammanställning inkluderas inga studier av små barn, men en studie av europeiska barn i skolåldern (7–10 år) visar på en förekomst av doktorsdiagnos av allergi mot ägg i kombination med IgE-sensibilisering på 0,0–3,1 procent (FAO and WHO, 2022, Lyons et al., 2020). På motsvarande sätt visar en europeisk studie bland vuxna (medianålder 36 år) en förekomst på 0,0–0,2 procent (Lyons et al., 2019).

I översiktsartikeln från EAACI görs en meta-analys av 2 studier där allergi mot ägg definieras som symptom i kombination med IgE-sensibilisering. Denna visar på en sammantagen förekomst på 0,1 procent (Tabell 2), med en högre förekomst hos barn (0,3 procent, 0–17 år) än hos vuxna (0,04 procent), dock endast baserat på en studie per åldersgrupp (Spolidoro et al., 2023).

Naturalhistoria

Som för mjölk är förekomsten av allergi mot ägg högst i spädbarnsåldern, och många växer ur sin allergi till skolåldern (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, FAO and WHO, 2022).

Förekomst av allergi mot fisk

Många studier som studerat allergi mot fisk med hjälp av födoämnesprovokationer eller rapporterad doktorsdiagnos i kombination med i påvisade IgE-antikroppar och/eller positivt pricktest har studerat allergi mot torsk (FAO and WHO, 2022). Även om allergi mot torsk förefaller vara vanligast förekommer även IgE-sensibilisering mot andra fiskar, exempelvis lax (Sørensen et al., 2017).

Studier baserade på födoämnesprovokationer

Det finns få studier där allergi mot fisk har definierats utifrån födoämnesprovokationer och i många av dem identifieras inga fall (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Gelincik et al., 2008, Osterballe et al., 2005). Ett undantag är en studie bland 6-åriga finska barn där förekomsten var upp till 1 procent (Kajosaari, 1982).

FAO/WHO:s sammanställning inkluderar en brittisk studie där förekomsten av allergi mot fisk baserat på födoämnesprovokationer var 0,1 procent i åldern 0–1 år, medan inga fall identifierades vid 2 och 3 års ålder (FAO and WHO, 2022, Venter et al., 2008). I en europeisk födelsekohort var förekomsten vid 6-10 års ålder 0,1 procent (Grabhenrich et al., 2020) medan en australiensisk studie bland 10-14 år gamla barn visade en förekomst på 0,2 procent (Sasaki et al., 2018). En systematisk översiktsartikel visade på en förekomst på 0,0–0,3 procent hos barn (Moonesinghe et al., 2016).

I översiktsartikeln från EAACI görs en meta-analys av 8 studier där allergi mot fisk definierats baserat på födoämnesprovokationer (Spolidoro et al., 2023). Sammantaget visar de på en förekomst på 0,02 procent (Tabell 2). Förekomsten var högre hos spädbarn (0,07 procent) än hos små barn (0,01 procent), barn (0,02 procent) och vuxna (0,02 procent) (Tabell 3).

Studier baserade på doktorsdiagnostiserad allergi inklusive påvisade IgE-antikroppar/positivt pricktest

Det finns få studier där förekomst av allergi mot fisk definieras från doktorsdiagnostiserad allergi i kombination med påvisade IgE-antikroppar eller positivt pricktest. I EFSA:s sammanställning inkluderas inga sådana studier (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Gelincik et al., 2008, Osterballe et al., 2005).

I FAO/WHO:s sammanställning inkluderas inga europeiska studier där förekomst av allergi mot fisk hos små barn definieras utifrån doktorsdiagnos i kombination med påvisade IgE-antikroppar eller positivt pricktest (FAO and WHO, 2022). En studie av europeiska barn i skolåldern (7–10 år) visar på en förekomst av doktorsdiagnos av allergi mot fisk i kombination med IgE-sensibilisering på 0,0–0,5 procent (Lyons et al., 2020). På motsvarande sätt visar en europeisk studie bland vuxna (medianålder 36 år) på en förekomst på 0,0–0,4 procent (Lyons et al., 2019).

I översiktsartikeln från EAACI görs en meta-analys av 2 studier där allergi mot fisk definieras som symptom i kombination med IgE-sensibilisering. Denna visar på en sammantagen förekomst på 0,03 procent (Tabell 2), 0,07 procent hos barn (0–17 år) och 0,02 procent hos vuxna (Spolidoro et al., 2023).

Naturalhistoria

Till skillnad mot allergi mot komjölk och ägg som vanligen debuterar under det första levnadsåret och sedan växer bort, är allergi mot fisk ofta livslång (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and

Allergies (NDA), 2014). Förekomsten av allergi mot fisk är därför ofta högre hos vuxna än hos barn (FAO and WHO, 2022), detta kan dock inte ses i meta-analysen från EAACI, men det skulle kunna förklaras av att det är få studier i varje åldersgrupp.

Förekomst av allergi mot skaldjur

Skaldjur kan delas in i kräftdjur (t.ex. räkor, krabba, hummer och kräftor) och blötdjur (t.ex. musslor, snäckor och bläckfiskar). Sammanställningarna från EFSA och FAO/WHO redovisar förekomst av allergi mot kräftdjur och blötdjur var för sig (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, FAO and WHO, 2022), medan de i översiktsartikeln från EAACI redovisas tillsammans (Spolidoro et al., 2023).

Studier baserade på födoämnesprovokationer

Det finns få studier där förekomst av allergi mot kräftdjur eller blötdjur rapporteras baserat på resultat från födoämnesprovokationer. I rapporten från EFSA inkluderas en dansk studie där inga fall identifieras hos dem som är under 22 år, medan förekomsten är 0,3 procent bland dem över 22 år (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Osterballe et al., 2005). Samma studie rapporterade en förekomst av allergi mot bläckfisk på 0,4 procent där 0,1 procent kunde bekräftas av födoämnesprovokation (Osterballe et al., 2005).

FAO/WHO:s sammanställning inkluderar en meta-analys som visar på en förekomst av allergi mot kräftdjur baserat på födoämnesprovokationer på 0,1 procent hos både spädbarn och den totala populationen (FAO and WHO, 2022, Nwaru et al., 2014). Därtill visar en dansk studie på en förekomst på 0,1 procent hos små barn, och samma förekomst hos äldre barn (Osterballe et al., 2005). Samma förekomst rapporteras av en europeisk födelsekohort (Grabhenrich et al., 2020). I den danska studien rapporteras en förekomst av allergi mot kräftdjur hos vuxna på 0,3 procent (Osterballe et al., 2005). I FAO/WHO:s sammanställning rapporteras inga resultat för förekomst av allergi mot blötdjur (FAO and WHO, 2022).

I översiktsartikeln från EAACI rapporteras 4 studier där allergi mot skaldjur definierats baserat på födoämnesprovokationer (Spolidoro et al., 2023). Sammantaget visar de på en förekomst på 0,1 procent (Tabell 2), 0,1 procent hos barn (0-17 år) och 0,2 procent hos vuxna (Tabell 3).

Studier baserade på doktorsdiagnostiserad allergi inklusive påvisade IgE-antikroppar/positivt pricktest

Det finns få studier där förekomst av allergi mot kräftdjur eller blötdjur rapporteras baserat på doktorsdiagnostiserad allergi i kombination med IgE-sensibilisering. En tysk studie visar på en förekomst av allergi mot kräftdjur i populationen på 0,2 procent, medan inga fall av allergi mot blötdjur identifierades (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, Zuberbier et al., 2004).

I FAO/WHO:s sammanställning rapporteras inga data för förekomst av allergi mot kräftdjur hos små barn baserat på doktorsdiagnostiserad allergi i kombination med IgE-sensibilisering (FAO and WHO, 2022). En studie av europeiska barn i skolåldern (7–10 år) visar på en förekomst på 0,0–0,7 procent (Lyons et al., 2020). På motsvarande sätt visar en europeisk studie bland vuxna (medianålder 36 år) på

en förekomst på 0,0–1,5 procent (Lyons et al., 2019), medan en kanadensisk studie visar på en förekomst på 0,7 procent (Ben-Shoshan et al., 2010).

I översiktsartikeln från EAACI rapporteras en studie där allergi mot skaldjur definieras som symptom i kombination med IgE-sensibilisering. Denna visar på en sammantagen förekomst på 0,1 procent (Tabell 2), 0,1 procent hos barn (0–17 år) och 0,3 procent hos vuxna (Spolidoro et al., 2023).

Naturalhistoria

Allergi mot skaldjur (kräftdjur och blötdjur) förekommer framför allt hos vuxna, men dess naturalhistoria är ofullständigt beskriven (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

Den atopiska marschen

Utvecklingen av allergiska sjukdomar beskrivs ofta som den atopiska marschen, där eksem och födoämnesallergi startar tidigt i livet och sedan följs av astma och till sist rinit (Gabryszewski and Hill, 2021, Hill and Spergel, 2018). Alla kommer dock inte att växa ur sitt eksem eller sin födoämnesallergi, utan för några består dessa symptom upp i vuxen ålder, vilket också kan ses i den svenska födelsekohorten BAMSE (Johansson et al., 2022, Melén et al., 2020, Protudjer et al., 2016). Med ökande ålder ökar också graden av samsjuklighet mellan de olika allergiska sjukdomarna (Ballardini et al., 2012).

Resultat från den europeiska födelsekohorten EuroPrevall visar att 69 procent av barnen med komjölksallergi under det första levnadsåret hade växt ur sin allergi ett år senare (Schoemaker et al., 2015). Liknande resultat sågs för barn med allergi mot ägg under det första levnadsåret, där 49 procent hade växt ur sin allergi ett år senare (Xepapadaki et al., 2016). Bland individer med allergi mot komjolk under det första levnadsåret (diagnostiserade med hjälp av födoämnesprovokation) hade 87 procent växt ur sin komjölksallergi vid 3 års ålder enligt en dansk kohort (Hansen et al., 2021). Vid 26 års ålder hade 97 procent växt ur sin komjölksallergi, men de hade en högre förekomst av astma (30 procent mot 8 procent), och eksem (21 procent mot 6 procent) än de som inte hade komjölksallergi som spädbarn (Hansen et al., 2021).

På senare år har dock begreppet den atopiska marschen ifrågasatts (Custovic et al., 2020). Det har bland annat föreslagits att det finns en stor heterogenitet i utvecklingen av allergi, där genetik, miljöfaktorer och socioekonomiska faktorer tros påverka förloppet (Gabryszewski and Hill, 2021).

Diskussion

Det finns skillnader mellan förekomsten av självrapporterad allergi och förekomsten av allergi bekräftad av födoämnesprovokationer eller doktorsdiagnos i kombination med IgE-sensibilisering. Studier baserade på självrapporterade symptom visar vanligen på en högre förekomst av allergi mot dessa födoämnen (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2014, FAO and WHO, 2022, Spolidoro et al., 2023). I denna sammanfattning inkluderas därför endast studier där förekomsten av matallergi baserats på födoämnesprovokationer eller doktorsdiagnos i kombination med påvisade IgE-antikroppar eller positivt pricktest.

I sammanställningen av FAO/WHO har rapportförfattarna gjort en sammanfattning av förekomsten globalt av allergi mot respektive födoämne (FAO and WHO, 2022). Förekomsten av allergi mot komjölk bedömdes som hög (>1 procent i mer än en region) för små barn (0–4 år) medan den var låg (<0,5 procent i alla regioner) hos barn och mycket låg (<0,5 procent i endast en region eller <0,1 procent i alla regioner) hos vuxna. Förekomsten av allergi mot ägg bedömdes som hög hos små barn, blandad (>1 procent i en region och 0,5–1 procent i minst en annan region) hos barn och låg hos vuxna. Förekomsten av allergi mot fisk bedömdes som låg i samtliga åldersgrupper. Förekomsten av allergi mot kräfdjur bedömdes som blandad, men låg bland små barn. För allergi mot blötdjur var underlaget otillräckligt för att förekomsten av allergi skulle kunna bedömas. Dessa resultat stämmer överens med översiktsartikeln från EAACI som visar liknande tendenser (Spolidoro et al., 2023).

Referenser

- BALLARDINI, N., KULL, I., LIND, T., HALLNER, E., ALMQVIST, C., OSTBLOM, E., MELEN, E., PERSHAGEN, G., LILJA, G., BERGSTROM, A. & WICKMAN, M. 2012. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy*, 67, 537-44.
- BEN-SHOSHAN, M., HARRINGTON, D. W., SOLLER, L., FRAGAPANE, J., JOSEPH, L., ST PIERRE, Y., GODEFROY, S. B., ELLIOTT, S. J. & CLARKE, A. E. 2010. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 1327-35.
- CUSTOVIC A, CUSTOVIC D, KLJAIĆ BUKVIĆ B, FONTANELLA S, HAIDER S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. 2020. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020, 16, 873-881.
- DUBAKIENE, R., RUDZEVICIENE, O., BUTIENE, I., SEZAITE, I., PETRONYTE, M., VAICEKAUSKAITE, D. & ZVIRBLIENE, A. 2012. Studies on early allergic sensitization in the Lithuanian birth cohort. *Scientific World Journal*, 2012, 909524.
- EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS NUTRITION AND ALLERGIES (NDA) 2014. Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal*, 12, 3894.
- EGGESBO, M., BOTTEN, G., STIGUM, H., NAFSTAD, P. & MAGNUS, P. 2003. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 112, 420-6.
- ELLER, E., KJAER, H. F., HØST, A., ANDERSEN, K. E. & BINDSLEV-JENSEN, C. 2009. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*, 64, 1023-9.
- FAO AND WHO 2022. Risk Assessment of Food Allergens. Part 1 – Review and validation of Codex Alimentarius priority allergen list through risk assessment. Rome.
- GABRYSZEWSKI, S. J. & HILL, D. A. 2021. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 127, 293-300.
- GELINCIK, A., BUYUKOZTURK, S., GUL, H., ISIK, E., ISSEVER, H., OZSEKER, F., COLAKOGLU, B., DAL, M., AYVAZ, O., GUNGOR, G. & AKKOR, A. 2008. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *Clin Exp Allergy*, 38, 1333-41.
- GRABENHENRICH, L., TRENDELENBURG, V., BELLACH, J., YUREK, S., REICH, A., FIANDOR, A., RIVERO, D., SIGURDARDOTTIR, S., CLAUSEN, M., PAPADOPOULOS, N. G., XEPAPADAKI, P., SPRIKELMAN, A. B., DONTJE, B., ROBERTS, G., GRIMSHAW, K., KOWALSKI, M. L., KUROWSKI, M., DUBAKIENE, R., RUDZEVICIENE, O., FERNANDEZ-RIVAS, M., COUCH, P., VERSTEEG, S. A., VAN REE, R., MILLS, C., KEIL, T. & BEYER, K. 2020. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*, 75, 2294-2308.

- HANSEN MM, NISSEN SP, HALKEN S, HØST A. The natural course of cow's milk allergy and the development of atopic diseases into adulthood. 2021. *Pediatr Allergy Immunol*, 32, 727-733.
- HILL, D. A. & SPERGEL, J. M. 2018. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 120, 131-137.
- HØST, A., HALKEN, S., JACOBSEN, H. P., CHRISTENSEN, A. E., HERSKIND, A. M. & PLESNER, K. 2002. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 13, 23-8.
- JOHANSSON, E. K., BERGSTROM, A., KULL, I., MELEN, E., JONSSON, M., LUNDIN, S., WAHLGREN, C. F. & BALLARDINI, N. 2022. Prevalence and characteristics of atopic dermatitis among young adult females and males-report from the Swedish population-based study BAMSE. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36, 698-704.
- KAJOSAARI, M. 1982. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand*, 71, 815-9.
- KARAKOC, G., KARAGOZ, D., ALTINTAS, D., YILMAZ, M., DUYULER, G. & KONT, A. 2015. Natural course of food allergy at the end of the 4 years of age: results of birth cohort study from Turkey. *Allergy*, 70, 601-601.
- KEIL T, MCBRIDE D, GRIMSHAW K, NIGGEMANN B, XEPAPADAKI P, ZANNIKOS K, SIGURDARDOTTIR ST, CLAUSEN M, RECHE M, PASCUAL C, STANCZYK AP, KOWALSKI ML, DUBAKIENE R, DRASUTIENE G, ROBERTS G, SCHOEMAKER AF, SPRIKKELMAN AB, FIOCCHI A, MARTELLI A, DUFOUR S, HOURIHANE J, KULIG M, WJST M, YAZDANBAKHS M, SZÉPFALUSI Z, VAN REE R, WILLICH SN, WAHN U, MILLS EN, BEYER K. 2010. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy*, 65, 482-90.
- KRISTINSDOTTIR, H., CLAUSEN, M., RAGNARSDOTTIR, H. S., HALLDORSDOTTIR, I. H., MCBRIDE, D., BEYER, K. & SIGURDARDOTTIR, S. T. 2011. [Prevalence of food allergy in Icelandic infants during first year of life]. *Laeknabladid*, 97, 11-8.
- KRISTJANSSON, I., ARDAL, B., JONSSON, J. S., SIGURDSSON, J. A., FOLDEVI, M. & BJORKSTEN, B. 1999. Adverse reactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. *Scand J Prim Health Care*, 17, 30-4.
- KUCUKOSMANOGLU, E., YAZI, D., YESIL, O., AKKOC, T., GEZER, M., OZDEMIR, C., BAKIRCI, N., BAHCECILER, N. N. & BARLAN, I. B. 2008. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and questionnaire. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 36, 254-8.
- LYONS, S. A., BURNEY, P. G. J., BALLMER-WEBER, B. K., FERNANDEZ-RIVAS, M., BARREALES, L., CLAUSEN, M., DUBAKIENE, R., FERNANDEZ-PEREZ, C., FRITSCHKE, P., JEDRZEJCZAK-CZECHOWICZ, M., KOWALSKI, M. L., KRALIMARKOVA, T., KUMMELING, I., MUSTAKOV, T. B., LEBENS, A. F. M., VAN OSMEDENDORP, H., PAPADOPOULOS, N. G., POPOV, T. A., SAKELLARIOU, A., WELSING, P. M. J., POTTS, J., MILLS, E. N. C., VAN REE, R., KNULST, A. C. & LE, T. M. 2019. Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7, 1920-1928 e11.
- LYONS, S. A., CLAUSEN, M., KNULST, A. C., BALLMER-WEBER, B. K., FERNANDEZ-RIVAS, M., BARREALES, L., BIELI, C., DUBAKIENE, R., FERNANDEZ-PEREZ, C., JEDRZEJCZAK-CZECHOWICZ, M., KOWALSKI, M. L., KRALIMARKOVA, T., KUMMELING, I., MUSTAKOV, T. B., PAPADOPOULOS, N. G., POPOV, T. A., XEPAPADAKI, P., WELSING, P. M. J., POTTS, J., MILLS, E. N. C., VAN REE, R., BURNEY, P. G. J. & LE, T. M. 2020. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8, 2736-2746 e9.
- MELÉN, E., BERGSTROM, A., KULL, I., ALMQVIST, C., ANDERSSON, N., ASARNOJ, A., BORRES, M. P., GEORGELLIS, A., PERSHAGEN, G., WESTMAN, M., VAN HAGE, M. & BALLARDINI, N. 2020. Male sex is

strongly associated with IgE-sensitization to airborne but not food allergens: results up to age 24 years from the BAMSE birth cohort. *Clin Transl Allergy*, 10, 15.

MOONESINGHE, H., MACKENZIE, H., VENTER, C., KILBURN, S., TURNER, P., WEIR, K. & DEAN, T. 2016. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 117, 264-272 e4.

NWARU, B. I., HICKSTEIN, L., PANESAR, S. S., MURARO, A., WERFEL, T., CARDONA, V., DUBOIS, A. E., HALKEN, S., HOFFMANN-SOMMERGRUBER, K., POULSEN, L. K., ROBERTS, G., VAN REE, R., VLIEG-BOERSTRA, B. J. & SHEIKH, A. 2014. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69, 62-75.

ORHAN, F., KARAKAS, T., CAKIR, M., AKSOY, A., BAKI, A. & GEDIK, Y. 2009. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy*, 39, 1027-35.

OSTERBALLE, M., HANSEN, T. K., MORTZ, C. G., HØST, A. & BINDSLEV-JENSEN, C. 2005. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*, 16, 567-73.

PETERS, R. L., KOPLIN, J. J., GURRIN, L. C., DHARMAGE, S. C., WAKE, M., PONSONBY, A. L., TANG, M. L. K., LOWE, A. J., MATHESON, M., DWYER, T., ALLEN, K. J. & HEALTHNUTS, S. 2017. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 140, 145-153 e8.

PROTUDJER, J. L., VETANDER, M., KULL, I., HEDLIN, G., VAN HAGE, M., WICKMAN, M. & BERGSTROM, A. 2016. Food-Related Symptoms and Food Allergy in Swedish Children from Early Life to Adolescence. *PLoS One*, 11, e0166347.

SAARINEN, K. M., JUNTUNEN-BACKMAN, K., JARVENPAA, A. L., KUITUNEN, P., LOPE, L., RENLUND, M., SIIVOLA, M. & SAVILAHTI, E. 1999. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*, 104, 457-61.

SASAKI, M., KOPLIN, J. J., DHARMAGE, S. C., FIELD, M. J., SAWYER, S. M., MCWILLIAM, V., PETERS, R. L., GURRIN, L. C., VUILLERMIN, P. J., DOUGLASS, J., PEZIC, A., BREWERTON, M., TANG, M. L. K., PATTON, G. C. & ALLEN, K. J. 2018. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. *J Allergy Clin Immunol*, 141, 391-398 e4.

SCHOEMAKER, A. A., SPRIKKELMAN, A. B., GRIMSHAW, K. E., ROBERTS, G., GRABENHENRICH, L., ROSENFELD, L., SIEGERT, S., DUBAKIENE, R., RUDZEVICIENE, O., RECHE, M., FIANDOR, A., PAPADOPOULOS, N. G., MALAMITSI-PUCHNER, A., FIOCCHI, A., DAHDAH, L., SIGURDARDOTTIR, S. T., CLAUSEN, M., STANCZYK-PRZYLUKKA, A., ZEMAN, K., MILLS, E. N., MCBRIDE, D., KEIL, T. & BEYER, K. 2015. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*, 70, 963-72.

SØRENSEN, M., KUEHN, A., MILLS, E. N. C., COSTELLO, C. A., OLLERT, M., SMABREKKE, L., PRIMICERIO, R., WICKMAN, M. & KLINGENBERG, C. 2017. Cross-reactivity in fish allergy: A double-blind, placebo-controlled food-challenge trial. *J Allergy Clin Immunol*, 140, 1170-1172.

SPOLIDORO, G. C. I., ALI, M. M., AMERA, Y. T., NYASSI, S., LISIK, D., IOANNIDOU, A., ROVNER, G., KHALEVA, E., VENTER, C., VAN REE, R., WORM, M., VLIEG-BOERSTRA, B., SHEIKH, A., MURARO, A., ROBERTS, G. & NWARU, B. I. 2023. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*.

VENTER, C., PEREIRA, B., VOIGT, K., GRUNDY, J., CLAYTON, C. B., HIGGINS, B., ARSHAD, S. H. & DEAN, T. 2008. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*, 63, 354-9.

XEPAPADAKI, P., FIOCCHI, A., GRABENHENRICH, L., ROBERTS, G., GRIMSHAW, K. E., FIANDOR, A., LARCO, J. I., SIGURDARDOTTIR, S., CLAUSEN, M., PAPADOPOULOS, N. G., DAHDAH, L., MACKIE, A., SPRIKKELMAN, A. B., SCHOEMAKER, A. A., DUBAKIENE, R., BUTIENE, I., KOWALSKI, M. L., ZEMAN, K., GAVRILI, S., KEIL, T. & BEYER, K. 2016. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*, 71, 350-7.

ZUBERBIER, T., EDENHARTER, G., WORM, M., EHLERS, I., REIMANN, S., HANTKE, T., ROEHR, C. C., BERGMANN, K. E. & NIGGEMANN, B. 2004. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy*, 59, 338-45.

ÖSTBLOM, E., WICKMAN, M., VAN HAGE, M. & LILJA, G. 2008. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children. *Acta Paediatr*, 97, 85-90.

Kapitel 2. Olika typer av köttallergi

Frågeställning från Livsmedelsverket

- Beskriv kopplingen mellan fästingbett och köttallergi (alfa-gal).

Specifikation:

Beskrivningen ska innehålla symtom, vilka sorters kött som orsakar köttallergi samt vilka som inte gör det.

Beskriv hur vanlig denna typ av allergi är och om förekomsten har ökat de senaste åren.

Fokus ska vara studier från Europa men även studier från andra länder med liknande kostvanor och exponering för mikroorganismer kan inkluderas (exempelvis USA, Kanada och Australien/Nya Zeeland).

- Beskriv kortfattat andra sorters köttallergi än alfa-gal syndrom inklusive allergi mot fågelkött. Hur ser det ut med allergi mot viltkött och exotiskt kött som till exempel krokodilkött? Vilken kunskap finns det om allergi mot framodlat kött?

Metod

Litteratursökning gjordes i databasen PubMed (Tabell 4). Fokus lades på att hitta översiktsartiklar om köttallergi. Riktade sökningar gjordes för att hitta publikationer om allergi mot fågelkött, viltkött och exotiskt kött som krokodilkött. Utöver systematiska litteratursökningar användes artiklar som påträffades i referenslistor samt artiklar som identifierades i sökningar om förekomst av matallergi. Det gjordes även sökningar av originalpublikationer om förekomst av köttallergi i Sverige. Sökningarna inkluderar artiklar publicerade till och med augusti 2023.

Resultat

Allergi mot kött har tidigare setts som ovanligt, men ett ökande antal fall har rapporterats det senaste decenniet, delvis beroende på ökad kunskap (Tedner et al., 2022). Det finns tre dominerade typer av IgE-förmedlad köttallergi; primär nötköttallergi, ”pork-cat” syndrom och alfa-gal syndrom (Tedner et al., 2022, Wilson and Platts-Mills, 2019).

Primär nötköttallergi

Primär nötköttallergi har framför allt beskrivits hos allergiska småbarn. Förekomsten är osäker, men beräknas kunna vara upp till 20 procent bland barn med komjölksallergi (Martelli et al., 2002, Wilson and Platts-Mills, 2019). Dessa data bygger dock på relativt små studier av patienter där nötköttallergi definierats på olika sätt, ibland genom föräldrapport och ibland genom födoämnesprovokation, vilket gör att förekomsten kan vara överskattad. Det bäst karakteriserade allergenet i nötköttallergi är bovint serumalbumin (Bos d 6), men även bovint immunoglobulin (Bos d 7) förekommer (Wilson and Platts-Mills, 2019). Eftersom dessa proteiner finns både i muskler och mjölk hos däggdjur, kan

individer med nötköttallergi också reagera mot mjölk. Reaktionerna kommer vanligen inom 2–3 timmar efter intag av nötkött (Tedner et al., 2022). Vanliga symptom är illamående, kräkningar, urtikaria (nässelutslag) och anafylaxi (allergisk chock). Många barn med nötköttallergi växer ur sin sjukdom efter några år.

Tabell 4. Litteratursökningar som gjordes för att hitta information om köttallergi

Databas	Information söktes om	Söksträng	Sökträffar	Urval ¹
PubMed	Översiktsartiklar om köttallergi	"red meat allergy"[Title] or "mammalian meat allergy"[Title] or "beef allergy"[Title]reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	16	10
PubMed	Översiktsartiklar om köttallergi	"alpha-gal syndrome" [Title]reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	20	5
PubMed	Översiktsartiklar om allergi mot fågelkött	"chicken meat allergy" [Title] or "Poultry meat allergy" [Title]reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	1	1
PubMed	Artiklar om allergi mot viltkött	"venison allergy", English	9	0
PubMed	Allergi mot exotiskt kött	"exotic foods" and "allergy", English	4	2
PubMed	Allergi mot exotiskt kött	"novel foods" and "allergy", reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	24	1
PubMed	Allergi mot exotiskt kött	"crocodile meat" and "allergy", English	3	2
PubMed	Artiklar om förekomst av köttallergi i Sverige	("red meat allergy" or "mammalian meat allergy" or "beef allergy") and "Sweden", English	26	1
PubMed	Artiklar om förekomst av köttallergi i Sverige	"alpha-gal syndrome" and "Sweden", English	11	0
PubMed	Artiklar om allergi mot framodlat kött	("cell-cultivated meat" or "cultivated meat" or "cell-cultured meat" or "cultured meat" or "cell-based meat" or "novari meat" or "lab-grown meat" or "artificial meat") and "allergy", English	3	1
PubMed	Artiklar om primär nötköttallergi	Primary beef allergy and Sweden, English	2	0

¹Unika publikationer med relevant information. Endast unika publikationer som inte identifierats i någon av sökningarna ovan i tabellen har valts.

"Pork-cat syndrome"

Individer som är allergiska mot katt kan få symptom efter intag av fläskkött (Wilson and Platts-Mills, 2019). Denna typ av allergi kan utvecklas hos individer som är sensibiliserade mot kattens serumalbumin (Fel d 2) eftersom detta allergen kan korsreagera med grisalbumin (Sus s 1). I sällsynta fall kan Fel d 2 även korsreagera med albumin från nötkött (Bos d 6), vilket ger reaktioner även mot nötkött. Allergi mot fläskkött ger ofta symptom inom en timme efter att individen ätit fläskkött och kan vara milda till svåra (Tedner et al., 2022).

Allergi mot fläskkött är ovanligt hos spädbarn och småbarn, eftersom dessa sällan har kattallergi. Denna allergi förekommer framför allt hos tonåringar och unga vuxna. Eftersom flertalet studier

bygger på fallstudier är förekomsten av allergi mot fläskkött osäker, men 1-3 procent av individerna med kattallergi uppskattas reagera på fläskkött och bland patienter med IgE mot Fel d 2 kan upp till en tredjedel reagera mot fläskkött (Wilson and Platts-Mills, 2019).

Alfa-gal syndrom

Alfa-gal syndrom (också kallat köttallergi) är en överkänslighetsreaktion kopplat till IgE för galaktos-alfa-1,3-galaktos (alfa-gal), en oligosakarid som finns i celler och vävnad hos däggdjur. Denna typ av köttallergi beskrevs för första gången i USA år 2009 (Commins et al., 2009), och identifierades strax därefter i Sverige (Apostolovic et al., 2016). Sedan dessa har fler än 200 individer diagnostiserats i Sverige (Apostolovic et al., 2016). Idag känner vi till fall av köttallergi från såväl USA, Australien, Sverige och många andra Europiska länder (Wilson and Platts-Mills, 2019).

Alfa-gal förekommer hos flertalet däggdjur som ko, gris, får och älg (Macdougall Thomas and Iweala, 2022, Wilson and Platts-Mills, 2019). Alfa-gal finns i många födoämnen från dessa djur, exempelvis kött, mjölk och inälvor, men även i gelatin (Macdougall Thomas and Iweala, 2022, Wilson and Platts-Mills, 2019). Personer med denna typ av köttallergi kan därför reagera på både nötkött, fläskkött, lammkött och viltkött och livsmedel där dessa ingår (Macdougall Thomas and Iweala, 2022). Däremot kan många med köttallergi tolerera en viss mängd mjölk. Kyckling innehåller inte alfa-gal och orsakar därför inte denna typ av allergi.

Till skillnad från primär nötköttallergi uppträder symptomen med 2-24 timmars fördröjning, vilket försvårar upptäckten av sjukdomen (Tedner et al., 2022). Symptom som rapporteras inkluderar urtikaria, klåda, angioödem, gastrointestinala symptom (magkramper, diarré), symptom från luftvägarna, svullnad och klåda i mun/svalg samt anafylaxi (Macdougall Thomas and Iweala, 2022). I en svensk studie rapporterade nästan hälften av patienterna anafylaxi (Hamsten et al., 2013). Köttallergi är vanligast hos vuxna, men även fall hos barn har identifierats (Tedner et al., 2022).

Specifikt för denna typ av köttallergi är att fästingbett spelar en avgörande roll för sensibiliseringen (Apostolovic et al., 2016, Wilson and Platts-Mills, 2019). Allergin uppstår då man blir biten av en fästing då dess saliv innehåller alfa-gal. Kroppen kan därefter utveckla IgE-antikroppar mot alfa-gal, vilka kan leda till allergiska reaktioner mot däggdjurskött (Apostolovic et al., 2016, Wilson and Platts-Mills, 2019). Alla som sensibiliserats mot alfa-gal blir inte allergiska mot kött. Det är ännu oklart vilka faktorer som styr detta, men studier från bland annat Sverige tyder på att personer med blodgrupp B och AB drabbas mer sällan (Apostolovic et al., 2016).

Förekomsten av sensibilisering mot alfa-gal och köttallergi tycks variera över världen (Macdougall Thomas and Iweala, 2022). Många studier bygger på fall-studier av köttallergiska patienter och det finns få populationsbaserade studier, vilket gör det svårt att uppskatta förekomsten i populationen. En studie med knappt 2300 danska kvinnor och män visade på en förekomst av sensibilisering ($\geq 0,10$ kU/L) på 5,5 procent (Gonzalez-Quintela et al., 2014). I samma studie undersöktes också förekomsten av sensibilisering bland drygt 440 spanska kvinnor och män. Bland dessa var 8,1 procent sensibiliserade mot alfa-gal (Gonzalez-Quintela et al., 2014). En nyligen genomförd svensk studie av 2200 unga vuxna visade att 5,9 procent var sensibiliserade mot alfa-gal ($\geq 0,10$ kU/L) (Westman et al., 2022). Majoriteten av deltagarna i studien (81,4 procent) hade blivit fästingbitna. De som hade blivit fästingbitna flera gånger hade högre odds att vara sensibiliserade mot alfa-gal. Bland dem som var sensibiliserade mot alfa-gal, rapporterade 2,3 procent allergiska symptom efter intag av rött kött (se även Kapitel 1 om förekomst av IgE-förmedlad allergi mot komjölk, ägg, fisk och skaldjur). Det

motsvarar en förekomst i befolkningen på 0,1 procent (Westman et al., 2022). Förekomsten kan dock variera mycket beroende på vilken grupp som studeras. En studie bland 300 tyska skogsarbetare och jägare visade att 35,0 procent hade IgE-antikroppar mot alfa-gal ($\geq 0,10$ kU/L), medan förekomsten var 15,0 procent i en kontrollgrupp av patienter som genomgick allergitest av medicinska skäl (Fischer et al., 2017). I gruppen med skogsarbetare och jägare hade 19,3 procent en nivå av IgE-antikroppar $\geq 0,35$ kU/L, men endast 8,6 procent av dessa hade symptom på köttallergi (Fischer et al., 2017), vilket motsvarar en förekomst på 1,7 procent i hela gruppen av skogsarbetare och jägare.

Antalet fall av diagnostiserad köttallergi har ökat i Sverige det senaste decenniet (Apostolovic et al., 2016), men det är svårt att veta om detta speglar en ökad förekomst av köttallergi, eller om det endast beror på ökad kunskap om sjukdomen och möjlighet att ställa en diagnos. Det finns dock en farhåga att förekomsten av fästingbett som leder till IgE sensibilisering mot alfa-gal och köttallergi kan komma att öka till följd av klimatförändringar (Wilson et al., 2021). Detta beskrivs närmare i kapitel 5 om klimatförändringar och allergi.

Allergi mot fågelkött

Allergi mot fågelkött finns hos både barn och vuxna men är ovanligt (HemmerKlug and Swoboda, 2016). Det finns ingen koppling mellan allergi mot kyckling och allergi mot rött kött. Allergi mot kyckling kan vara primär eller ett resultat av korsallergi.

Primär allergi mot fågel förekommer framför allt hos tonåringar och unga vuxna, som oftast inte är allergiska mot ägg (Hemmer Klug and Swoboda, 2016). Vanliga symptom är angioödem, symptom från mag-tarmkanalen, urtikaria, andnöd och svullnad och klåda i mun och svalg. Svår anafylaxi är ovanligt, men har rapporterats. Kyckling och kalkonkött är det vanligaste utlösande livsmedlen, medan anka och gås ofta ger mildare symptom. Individer med primär allergi mot fågelkött är ofta också allergiska mot fisk, och ibland mot räkor (Hemmer Klug and Swoboda, 2016, Kuehn et al., 2016).

Sekundär allergi mot fågelkött förekommer framför allt hos vuxna som har blivit sensibiliserade av luftburna allergener genom exponering för sällskapsfåglar (Hemmer Klug and Swoboda, 2016). På engelska kallas detta för bird-egg-syndrome. De ansvariga allergenen i denna allergi är serumalbuminer som finns i många vävnader inklusive muskelvävnad och äggula (HemmerKlug and Swoboda, 2016). Eftersom serumalbuminer är värmekänsliga får många milda symptom efter intag av tillagat fågelkött eller hårdkokt ägg, men kan reagera på löskokt äggula. Sekundär allergi mot fågelkött kan även förekomma hos äggallergiska barn (HemmerKlug and Swoboda, 2016).

Allergi mot viltkött

Personer med köttallergi kopplat till alfa-gal sensibilisering (se ovan) kan få symptom av flera sorters däggdjurskött, även viltkött. Svenska data har bland annat visat att flera reagerar på älgkött (Apostolovic et al., 2016).

Allergi mot exotiskt kött

Exotiska livsmedel som krokodilkött blir allt vanligare. Detta kan dock innebära en risk för personer med födoämnesallergi (Hoffmann-Sommergruber, 2021). En svensk fallstudie rapporterade ett fall av anafylaxi hos en trettonårig pojke som för första gången åt krokodilkött (Ballardini et al., 2017). Pojken var allergisk mot kyckling och kalkon och forskarna kunde visa att reaktionen berodde på korsallergi

mot dessa livsmedel. Sedan dess har en annan fallstudie visat på korsallergi mellan krokodil och fisk (Haroun-Diaz et al., 2018).

Allergi mot framodlat kött

Framodlat kött kan komma att bli verklighet för konsumenter också i Sverige. Samtidigt som framodlat kött skulle kunna medföra en risk för allergi (till exempel från proteiner i köttet eller cellkultur-medium), finns också möjligheten att minska risken för allergi, exempelvis genom att försöka producera kött utan alfa-gal (Ong et al., 2021).

Diskussion

Allergi mot kött är relativt ovanligt i alla åldersgrupper, men ett ökande antal fall har rapporterats det senaste decenniet, framför allt av köttallergi kopplat till sensibilisering mot alfa-gal (vilket framför allt drabbar vuxna). Det är dock oklart om detta speglar en ökad förekomst, eller om det endast beror på ökad kunskap och möjlighet att ställa diagnos. Dock finns en farhåga att förekomsten av fästingbett och därmed av IgE sensibilisering mot alfa-gal och köttallergi kan komma att öka till följd av klimatförändringar (Wilson et al., 2021). Exotiska livsmedel som krokodilkött blir allt vanligare och kan innebära en risk för personer med födoämnesallergi, då det kan förekomma korsallergi mellan dessa exotiska livsmedel och andra livsmedel, exempelvis kyckling eller fisk (Ballardini et al., 2017, Hoffmann-Sommergruber, 2021).

Referenser

- APOSTOLOVIC, D., TRAN, T. A., STARKHAMMAR, M., SANCHEZ-VIDAURRE, S., HAMSTEN, C. & VAN HAGE, M. 2016. The red meat allergy syndrome in Sweden. *Allergo J Int*, 25, 49-54.
- BALLARDINI, N., NOPP, A., HAMSTEN, C., VETANDER, M., MELEN, E., NILSSON, C., OLLERT, M., FLOHR, C., KUEHN, A. & VAN HAGE, M. 2017. Anaphylactic Reactions to Novel Foods: Case Report of a Child With Severe Crocodile Meat Allergy. *Pediatrics*, 139.
- BANACH, J. L., VAN DER BERG, J. P., KLETER, G., VAN BOKHORST-VAN DE VEEN, H., BASTIAAN-NET, S., POUVREAU, L. & VAN ASSELT, E. D. 2022. Alternative proteins for meat and dairy replacers: Food safety and future trends. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1-18.
- COMMINS, S. P., SATINOVER, S. M., HOSEN, J., MOZENA, J., BORISH, L., LEWIS, B. D., WOODFOLK, J. A. & PLATTS-MILLS, T. A. 2009. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*, 123, 426-33.
- FISCHER, J., LUPBERGER, E., HEBSAKER, J., BLUMENSTOCK, G., AICHINGER, E., YAZDI, A. S., REICK, D., OEHME, R. & BIEDERMANN, T. 2017. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy*, 72, 1540-1547.
- GONZALEZ-QUINTELA, A., DAM LAURSEN, A. S., VIDAL, C., SKAABY, T., GUDE, F. & LINNEBERG, A. 2014. IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership. *Clin Exp Allergy*, 44, 1061-8.
- HAMSTEN, C., TRAN, T. A. T., STARKHAMMAR, M., BRAUNER, A., COMMINS, S. P., PLATTS-MILLS, T. A. E. & VAN HAGE, M. 2013. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol*, 132, 1431-1434.

- HAROUN-DIAZ, E., BLANCA-LOPEZ, N., VAZQUEZ DE LA TORRE, M., RUANO, F. J., SOMOZA ALVAREZ, M. L., LABRADOR HORRILLO, M., BARTOLOME, B., BLANCA, M. & CANTO DIEZ, G. 2018. Severe anaphylaxis due to crocodile-meat allergy exhibiting wide cross-reactivity with fish allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6, 669-670 e1.
- HEMMER, W., KLUG, C. & SWOBODA, I. 2016. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int*, 25, 68-75.
- HOFFMANN-SOMMERGRUBER, K. 2021. Rare food allergens. *Allergol Select*, 5, 29-32.
- KUEHN, A., CODREANU-MOREL, F., LEHNERS-WEBER, C., DOYEN, V., GOMEZ-ANDRE, S. A., BIENVENU, F., FISCHER, J., BALLARDINI, N., VAN HAGE, M., PEROTIN, J. M., SILCRET-GRIEU, S., CHABANE, H., HENTGES, F., OLLERT, M., HILGER, C. & MORISSET, M. 2016. Cross-reactivity to fish and chicken meat - a new clinical syndrome. *Allergy*, 71, 1772-1781.
- MACDOUGALL, J. D., THOMAS, K. O. & IWEALA, O. I. 2022. The Meat of the Matter: Understanding and Managing Alpha-Gal Syndrome. *Immunotargets Ther*, 11, 37-54.
- MALERICH, M. & BRYANT, C. 2022. Nomenclature of cell-cultivated meat & seafood products. *NPJ Sci Food*, 6, 56.
- MARTELLI, A., DE CHIARA, A., CORVO, M., RESTANI, P. & FIOCCHI, A. 2002. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 89, 38-43.
- ONG, K. J., JOHNSTON, J., DATAR, I., SEWALT, V., HOLMES, D. & SHATKIN, J. A. 2021. Food safety considerations and research priorities for the cultured meat and seafood industry. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 20, 5421-5448.
- TEDNER, S. G., ASARNOJ, A., THULIN, H., WESTMAN, M., KONRADSEN, J. R. & NILSSON, C. 2022. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults-A review. *J Intern Med*, 291, 283-302.
- WESTMAN, M., ASARNOJ, A., BALLARDINI, N., ANDERSSON, N., KIEWIET, M. B. G., BORRES, M. P., APOSTOLOVIC, D., KULL, I., BERGSTROM, A., MELEN, E. & VAN HAGE, M. 2022. Alpha-gal sensitization among young adults is associated with male sex and polysensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 10, 333-335 e2.
- WILSON, J. M., KESHAVARZ, B., RETTERER, M., WORKMAN, L. J., SCHUYLER, A. J., MCGOWAN, E. C., LANE, C., KANDEEL, A., PURSER, J., RONMARK, E., LARUSSA, J., COMMINS, S. P., MERRITT, T. & PLATTS-MILLS, T. A. E. 2021. A dynamic relationship between two regional causes of IgE-mediated anaphylaxis: alpha-Gal syndrome and imported fire ant. *J Allergy Clin Immunol*, 147, 643-652 e7.
- WILSON, J. M. & PLATTS-MILLS, T. A. E. 2019. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 19, 229-235.

Kapitel 3. Fiskprotein och sojaprotein i foder

Frågeställning från Livsmedelsverket

- Kan fiskprotein och sojaprotein i foder orsaka allergiska reaktioner hos personer med allergi mot fisk respektive soja när de äter kyckling/ägg där kycklingarna/hönorna är uppfödda på foder med fiskprotein/sojaprotein?

Specifikation:

Finns det studier som har undersökt detta, till exempel provokationsstudier? Beskriv i så fall resultaten från dessa. Finns det studier där allergen från soja och fisk har analyserats i ägg och kycklingkött med exempelvis enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)? Beskrivs i så fall resultaten från dessa studier?

Metod

Litteratursökning gjordes i databasen PubMed för att hitta artiklar om allergen från soja och fisk i foder till höns och möjlig påverkan på dem som äter kyckling eller ägg (Tabell 5). Utöver systematiska litteratursökningar användes artiklar som påträffades i referenslistorna. Sökningarna inkluderar artiklar publicerade till och med september 2023.

Resultat

Vid litteratursökningen identifierades två studier som undersökt om sojaprotein i hönsfoder förs över till äggen och/eller kycklingköttet och därigenom skulle kunna orsaka allergiska reaktioner hos konsumenten (Tomczak Misiak and Zielinska-Dawidziak, 2021, Toomer et al., 2020). De identifierade studierna undersökte även om protein från jordnöt (Toomer et al., 2020) respektive lupin (Tomczak Misiak and Zielinska-Dawidziak, 2021) i hönsfoder kan föras över till ägg eller kycklingkött. Då resultatet från litteratursökningen gick igenom med fokus på studier om jordnötsprotein i hönsfoder identifierades ytterligare en studie (Toomer et al., 2019).

Toomer och kollegor genomförde en studie där 99 höns och 300 kycklingar fick olika foder under 8 veckor (Toomer et al., 2020). Därefter undersöktes förekomst av sojaprotein eller jordnötsprotein med hjälp av SDS-PAGE analys och ELISA-test. Forskarna kunde inte påvisa förekomst av sojaprotein eller jordnötsprotein i ägg eller kött från dessa höns och kycklingar. Resultaten är i linje med dem från en tidigare studie där forskarna inte kunde detektera jordnötsprotein i ägg från höns som fått jordnötter i fodret under 10 veckor (Toomer et al., 2019).

Tomczak och kollegor genomförde en studie där höns fick tre olika foder under 21 dagar (kontrollfoder, tillägg av soja, tillägg av lupin) (Tomczak Misiak and Zielinska-Dawidziak, 2021). Därefter analyserades 10 ägg från varje fodergrupp för att undersöka potentiell påverkan på bland annat proteinsammansättningen. Proteiner i äggvita respektive äggula undersöktes med hjälp av SDS-

PAGE gelelektrofores och resultaten indikerar att tillägget av soja eller lupin i hönsfodret påverkar proteinsammansättningen i äggen. Flera proteiner identifierades, några kända och några oidentifierade. Analyser med Western blot visade ett protein med molekylvikt på cirka 13 kDa som reagerade med sera från barn med allergi mot ägg men också med sera från barn med allergi mot soja. Forskarna drog därför slutsatsen att detta protein skulle kunna orsaka allergi hos barn som är allergiska mot soja (TomczakMisiak and Zielinska-Dawidziak, 2021).

Tabell 5. Litteratursökningar som gjordes för att hitta information om soja och fisk i foder och allergi vid konsumtion av kyckling eller ägg.

Databas	Information söktes om	Söksträng	Sökträffar	Urval	Referens
PubMed	Allergener i hönsfoder	"poultry feed" and allergens, English	1	1	Toomer et al., 2020
PubMed	Allergener i hönsfoder	poultry feed allergens, English	22	3	Toomer et al., 2019; Toomer et al., 2020; Tomczak et al., 2021;
PubMed	Allergener i djurfoder	"animal feed" and allergens, Sökning i titel, English	1	0	
PubMed	Soja eller fisk i djurfoder (översiktsartiklar)	"animal feed"[Title] and (soy or fish), reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	8	1	Lee et al., 2022
PubMed	Anafylaxi orsakat av innehåll i hönsfoder	poultry feed anaphylaxis, English	1	0	Armentia et al., 2006
PubMed	Anafylaxi orsakat av innehåll i hönsfoder	chicken feed anaphylaxis, English	2	1	Armentia et al., 2006
PubMed	Anafylaxi orsakat av innehåll i hönsfoder	fishmeal anaphylaxis, English	1	1	Armentia et al., 2006
PubMed	Allergi orsakat av fiskmjöl i hönsfoder	fishmeal allergy, English	10	1	Armentia et al., 2006
PubMed	Anafylaxi efter att ha ätit kyckling	anaphylaxis chicken case report, English	18	0	
PubMed	Anafylaxi efter att ha ätit ägg	anaphylaxis egg case report, English	52	0	

Vid sökningen identifierades inga studier som undersökt om protein från fisk i hönsfoder förs över till äggen och/eller kycklingköttet. Inte heller identifierades några fallrapporter eller andra studier som beskrivit patienter med allergi eller anafylax kopplat till exponering för protein från soja eller fisk via ägg eller kyckling. Däremot rapporterar en spansk studie att patienter med allergi mot Anisakis simplex fått allergiska symptom efter att ha ätit kyckling (Armentia et al., 2006). Anisakis simplex är en spiralmask, en parasit som finns i salta vatten och kan infektera fisk och ge upphov till symptom som illamående, och i sällsynta fall allergi, hos den som äter fisken. Med hjälp av pricktest, analys av IgE i sera, bronkiell provokationstest, födoämnesprovokation och immunoblott kunde forskarna koppla reaktionen till Anisakis simplex. Med hjälp av immunoblott kunde de även påvisa protein från Anisakis simplex i kött från kyckling som fått hönsfoder med fiskmjöl.

Diskussion

Sammanfattningsvis är det få studier som undersökt om fiskprotein eller sojaprotein i fodret kan orsaka allergiska reaktioner hos personer med allergi mot dessa födoämnen. Av de två identifierade studierna indikerar en att sojaprotein möjligen kan överföras (Tomczak Misiak and Zielinska-Dawidziak, 2021) medan den andra inte indikerar detta (Toomer et al., 2020). Vi hittade inga studier av möjlig överföring av fiskprotein i foder till ägg eller kycklingkött eller fallrapporter av allergi eller anafylaxi i relation till protein från soja eller fisk från ägg eller kycklingkött. Däremot indikerar en studie att kontaminering av parasiten *Anisakis simplex* i fiskmjöl som används till hönsfoder kan överföras till kycklingköttet och orsaka allergiska reaktioner hos den som är allergisk mot *Anisakis simplex* (Armentia et al., 2006). Det behövs fler studier som undersöker om proteiner kan överföras från djurfodret till köttet som konsumeras.

Referenser

- ARMENTIA, A., MARTIN-GIL, F. J., PASCUAL, C., MARTIN-ESTEBAN, M., CALLEJO, A. & MARTINEZ, C. 2006. *Anisakis simplex* allergy after eating chicken meat. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 16, 258-63.
- LEE, J. H., KIM, T. K., CHA, J. Y., JANG, H. W., YONG, H. I. & CHOI, Y. S. 2022. How to develop strategies to use insects as animal feed: digestibility, functionality, safety, and regulation. *J Anim Sci Technol*, 64, 409-431.
- TOMCZAK, A., MISIAK, M. & ZIELINSKA-DAWIDZIAK, M. 2021. Soybean and Lupine Addition in Hen Nutrition-Influence on Egg Immunoreactivity. *Molecules*, 26.
- TOOMER, O. T., HULSE-KEMP, A. M., DEAN, L. L., BOYKIN, D. L., MALHEIROS, R. & ANDERSON, K. E. 2019. Feeding high-oleic peanuts to layer hens enhances egg yolk color and oleic fatty acid content in shell eggs. *Poult Sci*, 98, 1732-1748.
- TOOMER, O. T., SANDERS, E., VU, T. C., LIVINGSTON, M. L., WALL, B., MALHEIROS, R. D., CARVALHO, L. V., LIVINGSTON, K. A., FERKET, P. R. & ANDERSON, K. E. 2020. Potential Transfer of Peanut and/or Soy Proteins from Poultry Feed to the Meat and/or Eggs Produced. *ACS Omega*, 5, 1080-1085.

Kapitel 4. Opastöriserad mjölk och utveckling av IgE-förmedlad allergi

Frågeställning från Livsmedelsverket

- Beskriv hygienhypotesen med tonvikt på hur den mekanistiskt skulle kunna påverka utveckling av allergi.
- Minskar exponering för opastöriserad mjölk tidigt i livet (de första två åren) risken för utveckling av IgE-förmedlad allergi? Beskriv även om uppväxt på bondgård minskar risken för utveckling av IgE-förmedlad allergi jämfört med uppväxt i stadsmiljö.

Specifikation:

Underlaget ska svara på om det går att säga att opastöriserad mjölk tillsammans med ”bondgårdsmiljön” påverkar utveckling av allergi alternativt om opastöriserad mjölk har en särställning för att påverka utveckling av allergi.

Enbart studier där utfallet IgE-förmedlad allergi definieras utifrån födoämnesprovokationer eller doktorsdiagnostiserad allergi inklusive påvisade IgE-antikroppar/positivt pricktest ska medtas.

Fokus ska vara studier från Europa men även studier från andra länder med liknande kostvanor och exponering för mikroorganismer kan inkluderas (exempelvis USA, Kanada och Australien/Nya Zeeland).

Metod

För sammanställningen har vetenskaplig litteratur, översikter, meta-analyser och originalstudier sökts i databaserna PubMed och Web of Science (Tabell 6). Sökningen har vidgats med hjälp av MeSH termer, och sökresultatet har begränsats genom att använda aspektord i kombination med andra MeSH-termer. De studier som refereras till är av varierande typ och återspeglar den aktuella litteraturen på området. En stor del är epidemiologiska studier, inklusive tvärsnittsstudier och longitudinella studier, samt kohorter. Därtill inkluderas experimentella studier samt översiktsartiklar.

Resultat

Hygienhypotesen

Enligt hygienhypotesen föreslås den minskade förekomsten av infektioner bland befolkningen i olika länder ha bidragit till ökad förekomst av allergier (Perkin and Strachan, 2006). Allt eftersom hygienstandarden i olika länder förbättrats under 1800- och 1900-talen, har allvarliga infektioner minskat i prevalens, men allergier samtidigt ökat. Högst är prevalensen av IgE-förmedlade allergier i

rika, industrialiserade länder, medan den är lägst i fattiga länder med fortsatt hög förekomst av infektioner.

Tabell 6. Litteratursökning som gjordes för att hitta information om hygienhypotesen, samt konsumtion av opastöriserad mjölk och IgE-förmedlad allergi.

Information söktes om	Söksträng	Sökträffar	
		PubMed	Web of Science
Hygienhypotesen, samt underliggande mekanismer som påverkar utvecklingen av allergi	((hygiene hypothesis) AND (mechanisms)) AND (allergy)	226	289
Hygienhypotesen, samt underliggande mekanismer som påverkar utvecklingen av allergi under ett tidigt skede i livet	((((hygiene hypothesis) AND (early life)) AND (mechanisms)) AND (allergy)	31	37
Vetenskapliga artiklar om opastöriserad mjölk och dess påverkan på allergiutveckling	(farm milk) AND (allergy)	123	235
Vetenskapliga artiklar om opastöriserad mjölk och dess påverkan på utveckling av IgE-förmedlad allergi eller sensibilisering mot allergen	(farm milk) AND (atopy)	31	58
Vetenskapliga artiklar om opastöriserad mjölk och dess påverkan på utveckling av väsende andning hos småbarn	(farm milk) AND (wheeze)	7	13
Vetenskapliga artiklar om opastöriserad mjölk och dess påverkan på utveckling av symtom av astma	(farm milk) AND (asthma)	70	166

De underliggande mekanismerna är oklara, men en hypotes är att både patogen och normalflora som koloniserar våra epitelytor (i tarm, hud, och lunga), samt andra bakterier, virus och parasiter, stimulerar och reglerar människans immunförsvar (Bach, 2018). Exponering för en lägre mångfald av mikroorganismer antas ha lett till brist på immuntolerans i form av känsligare epitelbarriärer och ett ökat antal reaktiva immunceller (Haspeslagh et al., 2018). Livsstilsförändringen i samband med att befolkningen urbaniserats samt tillbringar allt mera tid inomhus (Platts-Mills, 2015), har sannolikt bidragit till minskad exponering för mikroorganismer. Även vissa kostfaktorer och användning av antibiotika, kan ha bidragit till den nuvarande allergiepidemin bland barn, genom att påverka sammansättningen av mikroorganismer i vår tarm (Tan et al., 2023). Av särskild betydelse för utveckling av immunförsvaret föreslås växelverkan mellan värd och mikroorganismer under det första levnadsåret vara. Även fostertiden, då barnets utveckling påverkas av moderns miljöexponeringar kan ha betydelse för barnets utveckling av tolerans för de ämnen som orsakar allergi (Ege et al., 2006). Barn förlösta med kejsarsnitt skulle kunna ha högre risk för att utveckla allergier och astma (Sevelsted et al., 2015), samtidigt som de har en tarmflora med lägre mångfald jämfört med barn som förlösts den naturliga vägen (Stokholm et al., 2016).

Bondgårdsmiljö och risk för IgE-förmedlad allergi

Epidemiologiska studier

Intensiv exponering för en mångfald av mikroorganismer har föreslagits påverka utvecklingen av IgE-förmedlade allergier. Bondgårdar utgör en sådan mikrobrik miljö, och barn som vuxit upp på bondgårdar, har visat sig ha lägre risk att utveckla IgE-förmedlade allergier jämfört med barn som inte

vuxit upp på bondgårdar, enligt flera studier (Von Ehrenstein et al., 2000, Riedler et al., 2000). Risken för allergier bland barn på bondgårdar var signifikant lägre jämfört med barn som växte upp på landsbygd, men inte på bondgård (Perkin and Strachan, 2006, Midodzi et al., 2007). Man har dock inte klarlagt exakt vilka faktorer i bondgårdsmiljön som bidrar till den minskade risken för allergier, samt om de bidrar enskilt, eller om de behöver förekomma i kombination för att effekten ska uppnås.

Flera studier har syftat till att undersöka hur allergier påverkas av att barn eller gravida kvinnor exponeras för stallmiljö, boskap, eller opastöriserad mjölk. En del av studierna har visat på ett eventuellt samband mellan exponeringstiden och risken för utveckling av allergi. Exempelvis hade barn, vars mammor jobbade heltid i stall under graviditeten, lägre prevalens av allergier, jämfört med barn vars mammor jobbade halvtid i stall under graviditeten enligt en studie utförd i Tyskland (Von Ehrenstein et al., 2000). Barn som regelbundet exponerades för stall, boskap och/eller opastöriserad mjölk, men som inte växt upp på bondgårdar, förekom i en mellankategori av risk för allergier, enligt GABRIELA studien som inkluderade 80 000 skolbarn i Tyskland, Österrike och Schweiz. De barn som vuxit upp på bondgård hade lägst risk för allergier. Högst risk för allergier hade referensbarn i samma område som inte regelbundet exponerades för bondgårdsmiljö eller opastöriserad mjölk (Illi et al., 2012). Samma studie utforskade olika typer av bondgårdar, där barn uppväxta på traditionella bondgårdar med mjölkkor kombinerat med odling av foder, hade den lägsta förekomsten av allergi. Allergier förekom inte lika ofta bland barn i GABRIELA studien som exponerats för kor och halm i stallet, samt bland barn som konsumerat opastöriserad mjölk jämfört med barn som vuxit upp i andra typer av bondgårdar och som inte konsumerat opastöriserad mjölk. Enligt PASTURE studien, som är en födelsekohortstudie, hade bondgårdsmiljön samband med minskad allergirisk endast hos barn som exponerades tidigt under sitt första levnadsår, och sambandet blev varaktigt enbart vid kontinuerlig exponering under de fem följande levnadsåren (Pechlivanis et al., 2023). Prevalensen för allergisk rinit (hösnuva) var 3,1 procent hos barn som vuxit upp på bondgård, jämfört med 10,3 procent hos barn som inte vuxit upp på bondgård enligt ALEX studien (Riedler et al., 2001). Motsvarande siffror för allergisk astma var 1,1 procent jämfört med 3,9 procent. För sensibilisering, mot åtminstone ett vanligt allergen enligt pricktest, var siffrorna 18,8 procent jämfört med 32,7 procent.

Mekanism

Flera studier tyder på att riklig exponering för endotoxiner från bakterier kan vara en viktig faktor i bondgårdsmiljön för att förklara eventuell minskad risk för utveckling av IgE-förmedlade allergier och allergisk astma (Braun-Fahrlander et al., 2002, Schram et al., 2005). Detta gäller inte icke-allergisk astma, som förmedlas främst av neutrofiler och förvärras av intensiv endotoxinexponering (Radon, 2006).

Barn i bondgårdsmiljö exponerades för betydligt mer endotoxiner, mögel och svamp jämfört med barn som bodde i samma område, men utan kontakt med bondgårdsmiljö (Schram et al., 2005). Exponering för endotoxiner oralt, via andningsvägarna eller via huden har i djurmodeller påvisats ha en effekt som motverkar både sensibilisering (bildning av IgE-antikroppar mot antigen) såväl som utveckling av allergisk inflammation. Detta föreslås ske genom att immunreglerande mekanismer i epitel- och immunceller i hud, tarm och lunga stimuleras (Schuijs et al., 2015, Fyhrquist et al., 2014, Ottman et al., 2019). Analys av data från två europeiska studier (PARSIFAL och GABRIELA) visade att barn på bondgårdar exponerades för betydligt större mångfald av bakterier, som var omvänt proportionell med risken att utveckla astma (Ege et al., 2011). Enligt en analys som endast inkluderade de österrikiska barnen i GABRIELA studien, var bakteriemångfalden i madrassdamm högre i bondgårdsmiljö och

bakteriemångfalden i madrassen var kopplad till minskad risk att utveckla astma (Birzele et al., 2017). I en studie i Finland, påvisades att ju mer "bondgårdslikt" dammet i hemmen var, desto mindre risk hade barnet att utveckla IgE-förmedlade allergier (Kirjavainen et al., 2019). Mer "bondgårdslikt" innebar en rikligare uppsättning av mikroorganismer, inklusive arter som påträffas i samband med boskap. Resultaten kunde upprepas i GABRIELA studien i Tyskland. Sammantaget tyder detta på att en viss uppsättning av mikroorganismer (särskilda släkten och arter) är typisk för bondgårdar.

I en studie av två genetiskt närstående jordbrukarfolk i USA, Amish och Hutterites, var prevalensen av allergier betydligt lägre hos Amish barn jämfört med Hutterites barn. Amish folket använder traditionella metoder i sitt jordbruk, medan Hutterites övergått till mera industriellt jordbruk. I analys av dammprover insamlade från båda typerna av hem, visade det sig att nivån av endotoxiner var högre hos Amish jämfört med Hutterites. Enligt analys av blodprover, hade Amish barn färre eosinofiler, som bidrar till allergisk inflammation, jämfört med Hutterites. I en djurmodell för astma, resulterade exponering för Amish damm i mildare inflammation i lungorna jämfört med djur som inte exponerades för något damm, medan inflammationen förvärrades av exponering för damm från Hutterites hem (Stein et al., 2016).

Sammanfattningsvis innebär bondgårdsmiljön en riklig exponering för mikroorganismer via närkontakt med stallmiljö och boskapsdjur. Exponeringen för mikroorganismer och endotoxiner har föreslagits kunna påverka immunsystemet och leda till immuntolerans och minskad risk för utveckling av allergi. Mikroorganismerna som koloniserar alla epitelytor i vår kropp bidrar till många fysiologiska funktioner så som nedbrytning av födoämnen som vi inte förmår bryta ner själva, syntes av vitaminer, samt till utvecklingen och kalibreringen av vårt immunsystem. Särskilt viktig verkar interaktionen mellan mikroorganismer och immunsystemet vara i ett tidigt skede av livet, då immunförsvaret utvecklas.

Opastöriserad komjolk och risk för IgE-förmedlad allergi

En del barn utvecklar allergi mot komjolk. De flesta mjölkallergikerna är sensibiliserade mot flera olika proteiner/allergener i mjölken (van Neerven and Savelkoul, 2019). De vanligaste orsakerna till mjölkallergier är allergener inom beta-laktoglobulin samt alpha-S2-kasein, som förekommer rikligt i komjolk.

Trots komjolkens allergena egenskaper, finns vissa epidemiologiska data som tyder på att konsumtion av opastöriserad komjolk under de fem första levnadsåren leder till minskad risk att utveckla olika sorters IgE-förmedlade allergier (Braun-Fahrlander and von Mutius, 2011). De underliggande mekanismerna är oklara.

Mjölakens beståndsdelar

Mjolk är en olja i vattenemulsion, som innehåller ungefär 86 procent vatten, 5 procent laktos, 4 procent fett, 4 procent proteiner, och 1 procent mineraler (Abbring et al., 2019). Mjölkfett består av triglycerider, di- och monoglycerider, fettsyror, steroler, karoten och vitaminer. Dessa utgör mjölakens fettpartiklar, som omges av ett tunt membran av fosfolipider, lipoproteiner, enzymer, proteiner och bundet vatten. Fettpartiklarna har lägst densitet i mjolk, och i opastöriserad mjolk stiger därför fett upp till ytan och bildar ett gräddlager. Inom livsmedelsindustrin används homogenisering för att ge konsumtionsmjolk en bättre stabilitet och för att undvika gräddsättning. Vid homogenisering sönderdelas mjölakens fettpartiklar, varvid mycket av fettpartiklarnas membran slås bort. De nybildade

membranerna är till största delen sammansatta av kaseinmiceller. Därtill pastöriseras mjölken för att avlägsna patogener och förlänga hållbarheten. I Sverige används normalt lågpastörisering för vanlig mjölk. Den innebär att mjölken hettas upp till minst 72°C i 15 sekunder innan mjölken snabbt kyls ner. Därefter filtreras mjölken för avlägsna bland annat celler och cellväggar. De huvudsakliga proteinerna i komjölk är kasein (80 procent) samt vassleproteinerna albumin, globulin, laktoferrin, immunglobuliner och enzymer. Pastörisering av mjölk leder till att vassleproteinerna aggregeras och mister sin tertiärstruktur.

Epidemiologiska studier

I studierna som inkluderas i denna översikt, är utfallet IgE-förmedlad allergi definierat utifrån doktorsdiagnostiserad allergi, inklusive påvisade IgE-antikroppar och/eller positivt pricktest. I samtliga studier justerades resultaten för störfaktorer så som exempelvis förekomsten av allergier hos någondera föräldern, moderns tobaksrökning under graviditet, med flera.

ALEX studien i sydöstra Tyskland var den första som visade lägre förekomst av astma, hösnuva respektive sensibilisering mot de vanligaste allergenerna (gräs, hund, katt, dammkvalster) hos barn som konsumerat opastöriserad mjölk under det första levnadsåret (Riedler et al., 2001) (Tabell 7) jämfört med barn som ej konsumerat opastöriserad mjölk. Studien inkluderade 901 barn uppvuxna på bondgårdar, samt slumpmässigt utvalda referensbarn. I studien var den lägre förekomsten av astma, hösnuva respektive sensibilisering, oberoende av om barnet växte upp på bondgård eller ej. Liknande resultat observerades i andra tvärsnittsstudier, däribland PARSIFAL studien, som inkluderade nästan 15 000 barn i fem länder i Europa (Waser et al., 2007). Andra tvärsnittsstudier var utförda i England (Perkin and Strachan, 2006), Grekland (Barnes et al., 2001), Nya Zeeland (Wickens et al., 2002) och i Polen (Sozanska et al., 2013).

Medan möjligheten att identifiera samband mellan exponering och hälsoutfall är begränsad i tvärsnittsstudier, har den longitudinella kohortstudien PASTURE, som inkluderar 1100 gravida mammor och barn i rurala områden i fyra länder i Europa, visat att konsumtion av opastöriserad mjölk över tid minskar risken att utveckla allergier. Både tidig och fortsatt konsumtion av opastöriserad mjölk upp till skolåldern (10 år) var en förutsättning för att risken för sensibilisering eller utveckling av allergisk hösnuva skulle minska, och för att riskminskningen skulle bestå (Pechlivanis et al., 2023).

Inga publicerade interventionsstudier påvisades vid sökningen. För tillfället pågår dock interventionsstudien MARTHA (Milk Against Respiratory Tract Infections and Asthma) i Tyskland där en interventionsgrupp med små barn får komjölk som upphettats varsamt och som har naturlig fetthalt (så kallad MARTHA mjölk) och kontrollgruppen får vanlig lågpastöriserad lättmjölk från butikshyllan. Gravida mammor rekryteras till studien, interventionen påbörjas genast då amningen avslutats, och uppföljning av barnen för utfallet allergi sker vid 3-5 års ålder (Brick et al., 2020). Inga resultat har än så länge publicerats från studien.

Det finns även tvärsnittsstudier och en kohortstudie som inte observerade signifikanta samband mellan konsumtion av opastöriserad mjölk och allergier (tabell 7). Enligt en tvärsnittsstudie från Finland var risken för IgE-förmedlade allergier lägre bland barn som vuxit upp på bondgårdar, jämfört med barn som inte vuxit upp på bondgårdar, men studien kunde inte påvisa en enskild effekt av opastöriserad mjölk (Remes et al., 2003). Likaså påvisade inte heller en kohortstudie i Sverige samband mellan konsumtion av opastöriserad mjölk med minskad risk för allergier. Studiematerialet var sannolikt för litet (n=65) för att bekräfta eller förkasta ett möjligt samband (Jonsson et al., 2016). Enligt studien var

dock prevalensen av allergier lägre bland barnen som växte upp på bondgårdar, jämfört med de som inte växte upp på bondgårdar, och endast barnen som växt upp på bondgårdar hade konsumerat opastöriserad mjölk.

Tabell 7. Beskrivning av studier med avseende på konsumtion av opastöriserad mjölk och förekomst av sensibilisering eller symtom av IgE-förmedlad allergi. I de fyra kolumnerna längst till höger presenteras resultat av regressionsanalys av samband mellan konsumtion av opastöriserad mjölk och följande utfall: sensibilisering mot allergen, väsande andning, astma och atopiskt hudseksem. Resultaten presenteras som OR (95% konfidensintervall).

Författare, år	Studiedesign; studiens namn	Land	Definition av IgE-förmedlad allergi	Studie-personer	Exponering	Sensibilisering	Väsande andning	Astma	Atopiskt hudseksem
Riedler et al., 2000	Tvårsnittsstudie; ALEX	Österrike, Tyskland, Schweiz	Allergen specifikt IgE-test, enkät med frågor om symtom enligt ISAAC	barn 6–13 år, n=2618	Konsumtion av opastöriserad mjölk direkt från bondgård under det första levnadsåret, samt för närvarande	0,81 (0,58–1,14) ¹	0,60 (0,32–1,14) ¹	0,38 (0,17–0,86) ¹	
Waser et al., 2007	Tvårsnittsstudie, multicenterstudie; PARSIFAL	Österrike, Tyskland, Nederländerna, Sverige, Schweiz	Allergen specifikt IgE-test, enkät med frågor om symtom enligt ISAAC	barn 5–13 år, n= 15137	Konsumtion av opastöriserad mjölk direkt från bondgård under det första levnadsåret, samt för närvarande	0,93 (0,74–1,17) ¹	0,74 (0,57–0,95) ¹	0,61(0,47–0,77) ¹	
Perkin & Strachan, 2006	Tvårsnittsstudie; Study of asthma and allergy in Shropshire	Shropshire, England	Pricktest	5–10 år, n=4767	Konsumtion av opastöriserad mjölk för närvarande eller inte	0,24 (0,10–0,53)			0,59 (0,40–0,87)
Barnes et al., 2001	Tvårsnittsstudie	Iraklion, Kreta	Pricktest	barn 11–19 år, n=997	Konsumtion av opastöriserad mjölk under de fem första levnadsåren eller inte	0,32 (0,13–0,78) ²			
Wickens et al., 2002	Jämförande studie	Nya Zealand	Pricktest	barn 7–10 år, n=293	Konsumtion av opastöriserad mjölk någonsin, eller aldrig under de två första levnadsåren	0,60 (0,19–1,85) ¹	0,60 (0,30–1,20) ¹	0,70 (0,20–2,42) ¹	
Illi et al., 2012	Multicenterstudie; GABRIEL	Österrike, Tyskland, Schweiz	Allergen specifikt IgE-test, enkät med frågor om symtom enligt ISAAC. Bred astmadefinition: symtom, diagnos, behandling någonsin	barn 6–12 år, n=34491 (fas I), n= 9668 (fas II), n=895 (fas III)	Konsumtion av opastöriserad mjölk direkt från bondgård under det första levnadsåret, samt för närvarande (stratifiering enligt konsumtion minst en gång i veckan, eller mer sällan, eller inte alls)	0,68 (0,57–0,80) ¹	0,54 (0,42–0,69) ¹	0,56 (0,43–0,74) ¹	
Sozanska et al., 2013	Tvårsnittsstudie	Polen	Hudpricktest	barn 5–18 år, n=450	Konsumtion av opastöriserad mjölk (aldrig, någon gång, regelbundet) under det första levnadsåret.	0,21 (0,04–1,04) ¹	0,61 (0,18–2,04) ¹	0,41 (0,15–1,13) ¹	
Brick et al., 2016	Multicenterstudie, prospektiv födelsekohortstudie; PASTURE	Tyskland, Österrike, Schweiz, Finland, Frankrike	FEV1 och BDR respons, allergen specifikt IgE-test, pricktest,	Kvinnor i tredje trimestern rekryterades till studien,	Konsumtion av opastöriserad mjölk direkt från bondgård under det första levnadsåret, samt för närvarande (stratifiering enligt	0,83 (0,53–1,30) ¹	0,67 (0,41–1,11) ¹	0,53 (0,29–1,02) ¹	

Författare, år	Studiedesign; studiens namn	Land	Definition av IgE-förmedlad allergi	Studie-personer	Exponering	Sensibilisering	Väsande andning	Astma	Atopiskt hudseksem
			doktorsdiagnos av astma och hösnuva	uppföljning av barn under 1–6 års ålder	konsumtion minst en gång i veckan, eller mer sällan, eller inte alls)				
Pechlivanis et al., 2023	Prospektiv födelsekohortstudie, longitudinell studie; PASTURE	Tyskland, Österrike, Schweiz, Finland, Frankrike	FEV1 och BDR respons, allergen specifikt IgE-test, pricktest, doktorsdiagnos av astma och hösnuva	barn 0–5 år, n=769	Konsumtion av opastöriserad mjölk direkt från bondgård (stratifiering enligt konsumtion minst en gång i veckan under de fem första levnadsåren, det första levnadsåret men inte senare, endast under fjärde-femte levnadsåren, eller inte alls).	0,35 (0,17–0,72)			
Remes et al., 2003	Tvärsnittsstudie	Finland	Hudpricktest	Skolbarn 6-15 år, n= 710	Konsumtion av opastöriserad mjölk (aldrig, mindre än 1 ggr/vecka, 1–6 ggr/vecka, dagligen)	1,16 (0,59–2,29)			
Jonsson et al., 2016	Kohortstudie	Sverige	Doktorsdiagnos av hösnuva, astma och matallergier, allergen specifikt IgE test	barn 1 år, n=65	Konsumtion av mjölkprodukter med naturlig fetthalt, opastöriserad mjölk, samt fläsk, fisk och skaldjur.		<i>OR ej beräknat</i>		

¹Värden hämtade från meta-analys gjord 2020 (Brick et al., 2020) av samband mellan konsumtion av opastöriserad mjölk och följande utfall (OR, 95 procent konfidensintervall)

²Det givna värdet hämtat från modellen som inkluderar opastöriserad mjölk, och exkluderar exponering för bondgård

Underliggande mekanismer

Då hygienhypotesen ursprungligen formulerades, spekulerade man att reducerat antal allvarliga infektioner kunde leda till ett försvagat Th1 immunsvaret, som är aktivt i försvaret mot bakterier och virus. Detta i sin tur leder till att det så kallade Th2 immunsvaret, som aktiveras vid allergier och leder till produktion av IgE-antikroppar, blir mer aktivt. Senare har man föreslagit att tolerans mot allergen byggs upp genom att barnet i ett tidigt skede av livet, eller barnets mor under graviditeten, exponeras för en mångfald av mikroorganismer, vilket i sin tur leder till att immunsystemet stimuleras på ett ändamålsenligt sätt (Haspeslagh et al., 2018). De underliggande mekanismerna inkluderar både en aktivering av Th1 immunsvaret, samt av regulatoriska komponenter i immunförsvaret.

Kohortstudien PASTURE indikerar att konsumtion av opastöriserade mjölkprodukter under graviditet kan modifiera produktionen av allergipåverkande cytokiner uppmätt i navelsträngsblod vid födseln (Pfefferle et al., 2010). Gravida mammor som konsumerade smör tillverkat av opastöriserad mjölk, hade högre halter av Th1-cytokinet IFN-gamma samt det pro-inflammatoriska TNF-alfa i navelsträngsblod, medan yoghurt tillverkad av opastöriserad mjölk sänkte dessa halter. Enligt en annan studie av gravida mammor (Schaub et al., 2009) fanns ett tydligt samband mellan bondgårdsexponering och mängden, samt funktionen av, T regulatoriska celler i navelsträngsblod. Bondgårdsexponeringen ledde till flera och mer effektiva T regulatoriska celler. Vidare observerade man epigenetiska förändringar i form av demetylering av regioner i DNA som är involverade i utveckling av T regulatoriska celler, hos de barn vars mammor konsumerat opastöriserad mjölk under graviditeten (Schaub et al., 2009). Demetylering av DNA i en viss kromosomregion innebär att gener som ligger i det området är mer tillgängliga för transkription, det vill säga översättning av gen till biologiskt aktivt protein.

I PASTURE studien visade man ett samband mellan tarmfloras sammansättning tidigt i livet och risken för allergier, där en större mångfald i tarmfloran vid ett års ålder korrelerade med minskad risk för allergier vid 10 års ålder (Pechlivanis et al., 2023). Enligt studien ökade tarmfloras mångfald till följd av konsumtion av opastöriserad mjölk.

Komponenter i opastöriserad mjölk som kan bidra till att minska risken för utveckling av allergi

I ALEX och PARSIFAL studierna noterades ett samspel mellan gener och miljö, där variationer i gener tillhörande det medfödda immunsystemet, särskilt receptorn CD14, påverkade utfallet vid konsumtion av opastöriserad mjölk (Bieli et al., 2007). Hos barn med en viss kombination av alleler för CD14, hade konsumtion av opastöriserad mjölk inte samma effekt på allergier som hos barn med andra kombinationer. CD14 är en typ av mönsterigenkännande receptor, som binder särskilda strukturer på ytan av mikroorganismer och främmande molekylkomplex. CD14 deltar sålunda i igenkänning av mikroorganismer och även av andra molekyler, så som fosfolipider. Opastöriserad komjölk innehåller bakterier som kan interagera med CD14, och detta i sin tur kan leda till aktivering av immunsystemet och produktion av immunreglerande cytokiner.

Alternativt kan andra komponenter i mjölk så som fleromättade fettsyror eller konjugerade linolsyror ligga bakom effekten av opastöriserad mjölk. I PASTURE studien observerade man att högre halter av fleromättade fettsyror i mjölken hade samband med lägre risk för allergier (Brick et al., 2016). Särskilt

halten av omega-3 fettsyror, som korrelerar med mjölkens fetthalt, visade sig ha ett samband med minskad risk att utveckla allergier.

Vilka komponenter i opastöriserad mjölk som eventuellt kan bidra till minskad risk för allergiutveckling samt mekanismerna för detta förblir dock en tills vidare olöst fråga. Några komponenter som diskuteras utifrån en bioaktiv/immunostimulerande effekt är immunglobuliner, laktoferrin, alkalinfosfataser samt anti-inflammatoriska cytokiner så som IL-10 och TGF-beta (Abbring et al., 2019, Ando et al., 2007). Det har också spekulerats i att upphettning och homogenisering av konsumtionsmjölk kan leda till att mjölkproteinerna får mer allergena egenskaper. Vid homogenisering blir fettpartiklarna i mjölken mindre, varvid mjölkproteiner kan inkorporeras i fettpartiklarnas ytstruktur för att kompensera för den ökade ytan. Detta har visat sig öka på mjölkens allergena egenskaper i djurmodeller (Poulsen et al., 1987), men samma effekt har dock inte kunnat påvisas i kliniska studier (Host and Samuelsson, 1988).

Diskussion

Sammantaget tyder resultaten från flera epidemiologiska studier på att konsumtion av opastöriserad mjölk tillsammans med uppväxt i bondgårdsmiljö skulle kunna minska risken att utveckla IgE-förmedlad allergi och astma. Studierna skiljer sig dock åt både gällande exponering (typ av opastöriserad mjölk, hur mycket/länge mjölken konsumerats) och hälsoutfall (olika allergiska symptom, sensibilisering). De flesta studier har varit tvärsnittsstudier som generellt värderas lågt när det gäller att identifiera samband mellan exponering och hälsoutfall (Livsmedelsverket, 2020). Enstaka studier visar även att förekomsten av allergi, och särskilt astma, varit lägre även bland barn som inte vuxit upp i bondgårdsmiljö men konsumerat opastöriserad mjölk. Detta skulle kunna tyda på att opastöriserad mjölk enskilt, utan att kombineras med andra bondgårdsexponeringar, kan ha effekt på utvecklingen av allergier.

Ur vetenskaplig synvinkel behöver dock sambanden undersökas vidare, och underliggande mekanismer behöver utredas. Interventionsstudier är på gång bland annat inom MARTHA studien, och resultat väntas inom de närmaste åren. Kohortstudier och interventionsstudier värderas högre när det gäller samband mellan nutrition och hälsa.

Referenser

- ABBRING, S., HOLS, G., GARSSSEN, J. & VAN ESCH, B. 2019. Raw cow's milk consumption and allergic diseases - The potential role of bioactive whey proteins. *Eur J Pharmacol*, 843, 55-65.
- ANDO, T., HATSUSHIKA, K., WAKO, M., OHBA, T., KOYAMA, K., OHNUMA, Y., KATOH, R., OGAWA, H., OKUMURA, K., LUO, J., WYSS-CORAY, T. & NAKAO, A. 2007. Orally administered TGF-beta is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol*, 120, 916-23.
- BACH, J. F. 2018. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol*, 18, 105-120.
- BARNES, M., CULLINAN, P., ATHANASAKI, P., MACNEILL, S., HOLE, A. M., HARRIS, J., KALOGERAKI, S., CHATZINIKOLAOU, M., DRAGONAKIS, N., BIBAKI-LIAKOU, V., NEWMAN TAYLOR, A. J. & BIBAKIS, I. 2001. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy*, 31, 1822-8.

- BIELI, C., EDER, W., FREI, R., BRAUN-FAHRLANDER, C., KLIMECKI, W., WASER, M., RIEDLER, J., VON MUTIUS, E., SCHEYNIUS, A., PERSHAGEN, G., DOEKES, G., LAUENER, R., MARTINEZ, F. D. & GROUP, P. S. 2007. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. *J Allergy Clin Immunol*, 120, 1308-15.
- BIRZELE, L. T., DEPNER, M., EGE, M. J., ENGEL, M., KUBLIK, S., BERNAU, C., LOSS, G. J., GENUENEIT, J., HORAK, E., SCHLOTER, M., BRAUN-FAHRLANDER, C., DANIELEWICZ, H., HEEDERIK, D., VON MUTIUS, E. & LEGATZKI, A. 2017. Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. *Allergy*, 72, 109-119.
- BRAUN-FAHRLANDER, C., RIEDLER, J., HERZ, U., EDER, W., WASER, M., GRIZE, L., MAISCH, S., CARR, D., GERLACH, F., BUFE, A., LAUENER, R. P., SCHIERL, R., RENZ, H., NOWAK, D., VON MUTIUS, E., ALLERGY & ENDOTOXIN STUDY, T. 2002. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*, 347, 869-77.
- BRAUN-FAHRLANDER, C. & VON MUTIUS, E. 2011. Can farm milk consumption prevent allergic diseases? *Clin Exp Allergy*, 41, 29-35.
- BRICK, T., HETTINGA, K., KIRCHNER, B., PFAFFL, M. W. & EGE, M. J. 2020. The Beneficial Effect of Farm Milk Consumption on Asthma, Allergies, and Infections: From Meta-Analysis of Evidence to Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8, 878-889 e3.
- BRICK, T., SCHOBER, Y., BOCKING, C., PEKKANEN, J., GENUENEIT, J., LOSS, G., DALPHIN, J. C., RIEDLER, J., LAUENER, R., NOCKHER, W. A., RENZ, H., VAARALA, O., BRAUN-FAHRLANDER, C., VON MUTIUS, E., EGE, M. J., PFEFFERLE, P. I. & GROUP, P. S. 2016. omega-3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*, 137, 1699-1706 e13.
- EGE, M. J., MAYER, M., NORMAND, A. C., GENUENEIT, J., COOKSON, W. O., BRAUN-FAHRLANDER, C., HEEDERIK, D., PIARROUX, R., VON MUTIUS, E. & GROUP, G. T. S. 2011. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 364, 701-9.
- FYHRQUIST, N., RUOKOLAINEN, L., SUOMALAINEN, A., LEHTIMAKI, S., VECKMAN, V., VENDELIN, J., KARISOLA, P., LEHTO, M., SAVINKO, T., JARVA, H., KOSUNEN, T. U., CORANDER, J., AUVINEN, P., PAULIN, L., VON HERTZEN, L., LAATIKAINEN, T., MAKELA, M., HAAHTELA, T., GRECO, D., HANSKI, I. & ALENIUS, H. 2014. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 134, 1301-1309 e11.
- HASPESLAGH, E., HEYNDRIKX, I., HAMMAD, H. & LAMBRECHT, B. N. 2018. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol*, 54, 102-108.
- HOST, A. & SAMUELSSON, E. G. 1988. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy*, 43, 113-8.
- ILLI, S., DEPNER, M., GENUENEIT, J., HORAK, E., LOSS, G., STRUNZ-LEHNER, C., BUCHELE, G., BOZNANSKI, A., DANIELEWICZ, H., CULLINAN, P., HEEDERIK, D., BRAUN-FAHRLANDER, C., VON MUTIUS, E. & GROUP, G. S. 2012. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol*, 129, 1470-7 e6.
- JONSSON, K., GREEN, M., BARMAN, M., SJOBERG, A., BREKKE, H. K., WOLD, A. E. & SANDBERG, A. S. 2016. Diet in 1-year-old farm and control children and allergy development: results from the FARMFLORA birth cohort. *Food Nutr Res*, 60, 32721.
- KIRJAVAINEN, P. V., KARVONEN, A. M., ADAMS, R. I., TAUBEL, M., ROPONEN, M., TUORESMAKI, P., LOSS, G., JAYAPRAKASH, B., DEPNER, M., EGE, M. J., RENZ, H., PFEFFERLE, P. I., SCHAUB, B., LAUENER, R., HYVARINEN, A., KNIGHT, R., HEEDERIK, D. J. J., VON MUTIUS, E. & PEKKANEN, J. 2019. Farm-like

indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat Med*, 25, 1089-1095.

LIVSMEDELSVERKET. Julin, B. och Eneroth, H. 2020. Så arbetar Livsmedelsverket med vetenskapliga underlag inom nutritionsområdet. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

MIDODZI, W. K., ROWE, B. H., MAJAESIC, C. M. & SENTHILSELVAN, A. 2007. Reduced risk of physician-diagnosed asthma among children dwelling in a farming environment. *Respirology*, 12, 692-9.

OTTMAN, N., RUOKOLAINEN, L., SUOMALAINEN, A., SINKKO, H., KARISOLA, P., LEHTIMAKI, J., LEHTO, M., HANSKI, I., ALENIUS, H. & FYHRQUIST, N. 2019. Soil exposure modifies the gut microbiota and supports immune tolerance in a mouse model. *J Allergy Clin Immunol*, 143, 1198-1206 e12.

PECHLIVANIS, S., DEPNER, M., KIRJAVAINEN, P. V., RODUIT, C., TAUBEL, M., FREI, R., SKEVAKI, C., HOSE, A., BARNIG, C., SCHMAUSSER-HECHFELLNER, E., EGE, M. J., SCHAUB, B., DIVARET-CHAUVEAU, A., LAUENER, R., KARVONEN, A. M., PEKKANEN, J., RIEDLER, J., ILLI, S., VON MUTIUS, E. & GROUP, P. S. 2023. Continuous Rather Than Solely Early Farm Exposure Protects From Hay Fever Development. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 11, 591-601.

PERKIN, M. R. & STRACHAN, D. P. 2006. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 117, 1374-81.

PFEFFERLE, P. I., BUCHELE, G., BLUMER, N., ROPONEN, M., EGE, M. J., KRAUSS-ETSCHMANN, S., GENEIT, J., HYVARINEN, A., HIRVONEN, M. R., LAUENER, R., PEKKANEN, J., RIEDLER, J., DALPHIN, J. C., BRUNEKEEF, B., BRAUN-FAHRLANDER, C., VON MUTIUS, E., RENZ, H. & GROUP, P. S. 2010. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 108-15 e1-3.

PLATTS-MILLS, T. A. 2015. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol*, 136, 3-13.

POULSEN, O. M., HAU, J. & KOLLERUP, J. 1987. Effect of homogenization and pasteurization on the allergenicity of bovine milk analysed by a murine anaphylactic shock model. *Clin Allergy*, 17, 449-58.

RADON, K. 2006. The two sides of the "endotoxin coin". *Occup Environ Med*, 63, 73-8, 10.

REMES, S. T., IIVANAINEN, K., KOSKELA, H. & PEKKANEN, J. 2003. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp Allergy*, 33, 427-34.

RIEDLER, J., BRAUN-FAHRLANDER, C., EDER, W., SCHREUER, M., WASER, M., MAISCH, S., CARR, D., SCHIERL, R., NOWAK, D., VON MUTIUS, E. & TEAM, A. S. 2001. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*, 358, 1129-33.

RIEDLER, J., EDER, W., OBERFELD, G. & SCHREUER, M. 2000. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*, 30, 194-200.

SCHAUB, B., LIU, J., HOPPLER, S., SCHLEICH, I., HUEHN, J., OLEK, S., WIECZOREK, G., ILLI, S. & VON MUTIUS, E. 2009. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 123, 774-82 e5.

SCHRAM, D., DOEKES, G., BOEVE, M., DOUWES, J., RIEDLER, J., UBLAGGER, E., VON MUTIUS, E., BUDDE, J., PERSHAGEN, G., NYBERG, F., ALM, J., BRAUN-FAHRLANDER, C., WASER, M., BRUNEKREEF, B. & GROUP, P. S. 2005. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children--the PARSIFAL Study. *Allergy*, 60, 611-8.

SCHUIJS, M. J., WILLART, M. A., VERGOTE, K., GRAS, D., DESWARTE, K., EGE, M. J., MADEIRA, F. B., BEYAERT, R., VAN LOO, G., BRACHER, F., VON MUTIUS, E., CHANEZ, P., LAMBRECHT, B. N. & HAMMAD, H. 2015. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science*, 349, 1106-10.

- SEVELSTED, A., STOKHOLM, J., BONNELYKKE, K. & BISGAARD, H. 2015. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*, 135, e92-8.
- SOZANSKA, B., PEARCE, N., DUDEK, K. & CULLINAN, P. 2013. Consumption of unpasteurized milk and its effects on atopy and asthma in children and adult inhabitants in rural Poland. *Allergy*, 68, 644-50.
- STEIN, M. M., HRUSCH, C. L., GOZDZ, J., IGARTUA, C., PIVNIOUK, V., MURRAY, S. E., LEDFORD, J. G., MARQUES DOS SANTOS, M., ANDERSON, R. L., METWALI, N., NEILSON, J. W., MAIER, R. M., GILBERT, J. A., HOLBREICH, M., THORNE, P. S., MARTINEZ, F. D., VON MUTIUS, E., VERCELLI, D., OBER, C. & SPERLING, A. I. 2016. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*, 375, 411-421.
- STOKHOLM, J., THORSEN, J., CHAWES, B. L., SCHJORRING, S., KROGFELT, K. A., BONNELYKKE, K. & BISGAARD, H. 2016. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*, 138, 881-889 e2.
- TAN, J. K., MACIA, L. & MACKAY, C. R. 2023. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 151, 361-370.
- VAN NEERVEN, R. J. J. & SAVELKOUL, H. F. J. 2019. The Two Faces of Cow's Milk and Allergy: Induction of Cow's Milk Allergy vs. Prevention of Asthma. *Nutrients*, 11.
- VON EHRENSTEIN, O. S., VON MUTIUS, E., ILLI, S., BAUMANN, L., BOHM, O. & VON KRIES, R. 2000. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*, 30, 187-93.
- WASER, M., MICHELS, K. B., BIELI, C., FLOISTRUP, H., PERSHAGEN, G., VON MUTIUS, E., EGE, M., RIEDLER, J., SCHRAM-BIJKERK, D., BRUNEKREEF, B., VAN HAGE, M., LAUENER, R., BRAUN-FAHRLANDER, C. & TEAM, P. S. 2007. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy*, 37, 661-70.
- WICKENS, K., LANE, J. M., FITZHARRIS, P., SIEBERS, R., RILEY, G., DOUWES, J., SMITH, T. & CRANE, J. 2002. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy*, 57, 1171-9.

Kapitel 5. Klimatförändringar och allergi

Frågeställning

- Beskriv generellt om klimatförändringar kan påverka utvecklingen och förekomsten av olika sorters allergisjukdomar och i så fall hur?

Specifikation:

Fokus ska vara på IgE-förmedlad allergi. Luftföroreningar och allergiska symtom som astma kan nämnas kortfattat.

Ta hänsyn till Livsmedelsverkets riskprofil *Mikrobiologiska faror i livsmedel vid ett förändrat klimat*³ och de klimatförändringar som beskrivs i kapitel tre av denna. Ta även hänsyn till rapporter om miljö och klimat från Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet.

Metod

Systematisk litteratursökning gjordes i databasen PubMed (Tabell 8). Basen för sökningarna har initialt baserats på MeSH termer som vidare kompletterats och utvidgats med aspektord. Fokus har legat på översiktsartiklar som inbegriper klimatförändringar och allergi. Utifrån översiktsartiklarna har vissa originalartiklar använts, till exempel för att beskriva förklaringsmodeller för mekanismer. Som en ytterligare bas för sammanställningen har tre rapporter från Livsmedelsverket (Livsmedelsverket, 2021a-c) samt Folkhälsomyndighetens rapport om hälsokonsekvenser av klimatförändringar i Sverige (Folkhälsomyndigheten, 2021) använts. Sökningarna inkluderar artiklar publicerade till och med september 2023.

Resultat

Klimatförändringarna i dagsläget

Klimatet på jorden har alltid växlat på grund av naturliga variationer. Under de senaste 100 åren har människans påverkan på klimatet blivit allt större. Framför allt har förbränningen och utsläpp av fossila bränslen lett till en ökning av växthusgaserna koldioxid, metan, kväveoxid och ozon (Livsmedelsverket, 2021c). Eftersom dessa medverkar till att minska värmeutstrålningen har temperaturen i atmosfären gradvist har ökat. Detta har lett till klimatförändringar med ändrade mönster av temperatur och nederbörd globalt. Det förväntas att den största ökningen av årstemperaturen kommer att ske under vintern och vid de nordliga breddgraderna. Nederbörden riskerar också att öka,

³ Livsmedelsverket. Svanström, Å, Egervärn, M, Nyberg, K, Lindqvist, R. 2021. L 2021 nr 19: Riskprofil – Mikrobiologiska faror i livsmedel vid ett förändrat klimat. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

framför allt i de delar av världen som har god nederbörd, medan torka kan komma att uppstå i de delar som redan har liten nederbörd. Tillgången till sötvatten riskerar att minska i många regioner. Haven kan komma att bli varmare vilket kan medföra att glaciärerna vid polerna kommer att smälta med stigande havsnivåer som följd. Detta kan öka risken för översvämningar vid kusterna. Samtidigt har man sett att permafrosten börjat smälta med ökad frisättning av både koldioxid och metan som följd. Den ökade vattentemperaturen och lagringen av koldioxid innebär också att vattnets förmåga att buffra koldioxid med tiden minskar (Schuur et al., 2015). Alla dessa faktorer tillsammans kan orsaka en ond cirkel som ytterligare kan öka temperaturen. Om inte utsläppen av växthusgaser minskar kraftigt spås en fortsatt ökning av den globala temperaturen med mer än 4°C under de närmaste 85 åren (Folkhälsomyndigheten, 2021)

Tabell 8. Litteratursökningar som gjordes för att hitta information om klimatförändringar och allergi.

Databas	Information söktes om	Söksträng	Sökträffar	Urval
Pub med	Översiktsartiklar om klimatförändringar och allergi	"climate change" and "allergy" reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	74	9
Pub med	Översiktsartiklar om klimatförändringar och födoämnesallergi	"climate change" and "food allergy" reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	11	6
Pub med	Översiktsartiklar om klimatförändringar och växtprotein och allergen	"climate change" and "plant protein allergen" reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	2	0
Pub med	Översiktsartiklar om klimatförändringar och köttallergi	"climate change" and "meat allergy" reviews, systematic reviews, meta-analysis, English	1	1
Pub med	Artiklar om klimatförändringar och växtprotein och allergen	"climate change" and "plant protein allergen" English	9	1
Pub med	Artiklar om klimatförändringar och köttallergi	"climate change" and "meat allergy" English	5	2
Pub med	Artiklar om klimatförändringar och fiskallergi	"climate change" and "fish allergy" English	0	0

Mycket tyder också på att temperaturhöjningen är orsaken till den ökande intensiteten, frekvensen och varaktigheten av extrema väderhändelser som värmeböljor, översvämningar, torka och skogsbränder som setts under de senaste åren (Pacheco et al., 2021). Dessutom utsöndrar skogsbränderna i sig växthusgaser som delvis ytterligare skulle kunna öka den globala uppvärmningen.

Ett förändrat klimat kommer ha effekter på miljö och samhälle vilka i förlängningen kan påverka livsmedelsproduktionen såsom växtodling, animalieproduktion, vattentillgång, infrastruktur och handelsmönster (för detaljerad beskrivning se: Livsmedelsverket, 2021c). Redan nu ser man att klimatförändringar har påverkat hälsoläget i världen och också i Sverige, även om konsekvenserna förväntas bli mildare än i många andra delar av världen (Folkhälsomyndigheten, 2021). Som en del i effekterna av klimatförändringarna förväntas också allergier att öka framför allt genom ökad spridning

av olika allergen. De ökade mängderna av luftföroreningar förväntas också påverka immunförsvaret (Reinmuth-Selzle et al., 2017).

Förbränning av fossila bränslen, luftföroreningar och skogsbränder

Även om de huvudsakliga växthusgaserna koldioxid och metan i sig inte är direkt skadliga, bildas de många gånger tillsammans med luftföroreningar i samband med förbränning av fossila bränslen (Pacheco et al., 2021). Luftföroreningar domineras av kväveoxid, ozon, kvarts, svaveldioxid, kvävgas, fluorgas, och flyktiga organiska partiklar. Dessutom utsöndras många små partiklar som är direkt skadliga för hälsan, speciellt de som är 2,5 µm eller mindre (PM_{2,5}). Dessa små partiklar kan ta sig långt ner i lungorna och nå ut i blodcirkulationen där de kan orsaka systemiska inflammationer som i djurförsök har visat sig skada olika organ som hjärna, lunga, lever och njure (för referenser se Chen et al., 2022).

Luftföroreningar har kopplats till ökad förekomst av akuta symptom, inflammation, medicinförbrukning och nedsatt lungfunktion med påföljande fler akutbesök eller sjukhusvistelser för barn med astma (Zheng et al., 2015). Det finns inga studier som tydligt visar att klimatförändringar ökar sensibilisering mot allergen. Men trafikrelaterade luftföroreningar har kopplats till en ökad risk för allergi i några studier. En svensk kohortstudie där halten av luftföroreningar mättes som bland annat kväveoxid och partiklar mindre än 10 µm (PM₁₀) visade på en ökad risk för sensibilisering för pollen (bedömd med hjälp av blod IgE-mätning) vid 4 års ålder och sensibilisering mot födoämnen vid 8 års ålder (Gruzieva et al., 2012). Barn kan vara särskilt känsliga för luftföroreningar eftersom deras immunsystem och lungor är under utveckling (Biagioni et al., 2023). En meta-analys av publicerade studier visade att barn som exponerats för luftföroreningar i tidig barndom hade en något förhöjd risk att utveckla astma (Han et al., 2021). Därtill visade en kohortstudie med 2600 barn att mammans exponering för luftföroreningar under graviditeten var kopplad till en ökad risk för atopiskt eksem, astma och allergisk rinit hos barnet (Deng et al., 2016). Det finns också ett växande vetenskapligt stöd för att höga temperaturer, som vid till exempel värmeböljor eller skogsbränder, skulle kunna samverka med luftföroreningar så att de ger upphov till större negativa hälsoeffekter än höga temperaturer och luftföroreningar var och en för sig (Lu et al., 2022). Detta skulle kunna förklaras av att hög temperatur gör att lungepitelcellernas permeabilitet ökar och att partiklar då lättare kan penetrera vävnaden (Sampath et al., 2023).

Utöver den potentiella hälsopåverkan av luftburna partiklar, tros även den ökade kväveoxidhalten i luften kunna påverka risken för astma och sensibilisering. Detta skulle kunna förklaras av att kvävgas kan öka produktionen av det specifika allergenet i växternas pollen (Zhao et al., 2017) vilket kan öka mängden allergen som släpps ut i atmosfären. En annan faktor som kan förstärka den allergiska reaktionen är att både kvävgas och ozon stabiliserar allergenet (Zhou et al., 2021).

Vid stora bränder såsom skogsbränder utsöndras inte bara växthusgaser utan också en mix av oorganiska och organiska partiklar. Dessa kan färdas långt från själva härden (Luschkova et al., 2022). I en meta-analys av epidemiologiska studier har man funnit att skogsbränder är kopplat till en ökad risk för astmaattacker som kräver läkarvård (Noah et al., 2023) men också till en ökad risk för nydebuterad astma (Cherry et al., 2021).

Högre temperaturer och ökad nederbörd

Ökade temperaturer och förändringar i nederbördsmönster påverkar växtligheten, till exempel växternas blomningstider. Många gånger leder detta till en förlängning av pollensäsongen och att vissa arter kan blomma om under samma säsong (Eguiluz-Gracia et al., 2020), vilket ger en ökad exponering för växternas pollen. De högre koldioxidnivåerna i luften ökar också fotosyntesen hos växter, vilket i sin tur även det kan leda till en ökad produktion av pollen (Kim et al., 2018). För personer som är allergiska mot pollen (exempelvis pollen från gräs, träd och ogräs) kan detta resultera i längre och mer intensiva perioder med allergisymtom (Lind et al., 2016). Personer med allergiska sjukdomar som astma eller allergisk rinit kan därför vara särskilt känsliga för de förändrade allergenexponeringarna som orsakas av klimatförändringar. En ytterligare risk med en ökad pollenexponering är att den i samverkan med luftfuktighet och temperatur kan öka risken för virusinfektioner (Damialis et al., 2021).

Epidemiologiska studier har kopplat höga temperaturer till mer symptom och sämre lungfunktion hos astmatiker (Hayes et al., 2012). Forskare har till exempel visat att extrem hetta ökar risken för astmaattacker (Anenberg et al., 2020). En orsak till detta kan vara att epitelcellernas integritet påverkas under hetta, något som kan leda till ökad genomsläpplighet av antigen och mikrober (Bouchama and Knochel, 2002).

Med den stigande temperaturen i haven har algblomningen ökat. Algblomning kan orsaka spridning av olika toxiska organiska och oorganiska ämnen i luften, vilket kan ge upphov till symptom hos personer med astma (Walsh et al., 2017). Forskare har också funnit antigen-specifik IgE mot alger hos allergiker som skulle kunna förklaras av luftburet alg-allergen (Lang-Yona et al., 2018).

Då temperaturen ökar förväntas även vissa växter som trivs bättre i varmare klimat att sprida sig till nya områden (D'Amato and D'Amato, 2023). Detta kan göra att nya allergener introduceras i befolkningen, med en ökad risk för allergiska reaktioner som följd.

Allergi mot kvalster är vanligt globalt men har varit mindre vanlig i Sverige. En stigande temperatur och ett förändrat klimat kan göra att denna allergi blir vanligare även på nordligare breddgrader (Biagioni et al., 2023). Även spridningen av kackerlacka kan bli vanligare i Sverige vid ett varmare klimat. Allergi mot kackerlacka är vanligt i varma delar av världen, exempelvis är förekomsten av IgE sensibilisering upp till 25 procent i Spanien (Madrid) (Sastre et al., 1996). Men detta förekommer även i nordiska länder och en studie i Norge visade att 7,5 procent var sensibiliserade mot kackerlacka utan att det beror på korsreaktion med andra vanliga allergen, till exempel skaldjur (Lodrup Carlsen et al., 2002).

Fuktigt och varmt väder skapar också gynnsamma förhållanden för mögelsvampar att växa och spridas. Dessa mögelsvampar kan i sin tur orsaka astma, andningsbesvär och andra hälsoproblem (Velez-Torres et al., 2022, Saporta and Hurst, 2017). Ett stort antal studier, däribland från en svensk födelsekohort, har visat att barn som exponerats för fukt och mögel i bostaden under de första levnadsåren har en ökad risk för astma och rinit under barndom och tonår (Thacher et al., 2017).

Det har visat sig att sjukdomar som orsakas av fästingbett såsom borrelia har ökat med en ökad spridning norrut av fästingar (Ginsberg et al., 2021). Spridningen av fästingar norrut har kopplats till klimatförändringar. En ökad temperatur gynnar fästingar som trivs i lövskogar. Förändringar i populationen av djur som fungerar som vektor för fästingen påverkar också. Spridningen av fästingar ökar också möjligheten för att allergier mot alfa-gal (köttallergi) kommer att öka, framför allt vid norra

breddgrader (Apostolovic et al., 2016). För en mer heltäckande bild av köttallergi se tidigare översikt i denna rapport (Kapitel 2).

Extremväder

Extremväder består av olika fenomen som kraftiga åskväder, ihållande regn, långvariga värmeböljor, torka samt tornador och cykloner. Kraftiga åskväder kan vara speciellt besvärliga för personer med astma. Ett kraftigt oväder med starka vindar och stor mängd nederbörd i Australien (Melbourne) 2016 orsakade nästan 4 000 sjukhusbesök för astmasymtom och 10 dödsfall (Thien et al., 2018). Förutom ökad spridning av allergen på grund av starka vindar, orsakar den stora nederbörden en osmotisk påverkan på pollen vilket gör att det bryts ner till små fragment som lättare kan komma ner i luftvägarna (D'Amato and D'Amato, 2023). Astmatiker kan därför uppleva ökad svårighet att kontrollera sina symtom och behöva både öka sin medicinering och söka vård vid kraftiga oväder.

Förändrad konsumtion

På senare tid har djuruppfödningens klimateffekter fått en ökad uppmärksamhet. Utbudet av växtbaserade proteinkällor har ökat. Dessa proteinkällor är baserade på exempelvis baljväxter och nötter. Ersättningsprodukter för mjölk gjorda av mandel, ärtor, soja och cashewnötter har också blivit alltmer tillgängliga. Om fler börjar äta dessa livsmedel finns en teoretisk möjlighet att fler blir allergiska mot dessa livsmedel. Individer med allergi mot jordnöt kan även korsreagera mot livsmedel som innehåller andra baljväxter, till exempel ärtor och soja (Livsmedelsverket, 2021b).

Även insekter kan bli ersättning för andra animaliska livsmedel som ett proteinrikt alternativ (Luschkova et al., 2022). Det finns dock en risk att personer med allergi mot skaldjur eller kvalster kan korsreagera mot proteiner hos insekter, vilket kan leda till anafylaktiska reaktioner (Livsmedelsverket, 2021a).

Diskussion

Det är viktigt att notera att sambanden mellan klimatförändringar och allergier fortfarande är ett aktivt forskningsområde, och det finns mycket vi ännu inte vet. Effekterna varierar också beroende på allergen och geografiskt område. Allergenexponeringen som kan uppstå på grund av klimatförändringar är ett av flera komplexa hälsoproblem som kräver ytterligare studier och övervakning. Ändrade matvanor till följd av klimatförändringarna kan också ge upphov till allergier mot nya ämnen eller korsallergi. Tydligt är att luftföroreningar har stor inverkan på lungfunktionen och kan ge upphov till symptom hos personer med astma. Epidemiologiska studier tyder även på att luftföroreningar kan vara kopplade till en ökad risk för nyinsjuknade i astma och sensibilisering. Då denna sammanställning skrevs publicerades en ny undersökning från WHO (Romanello et al., 2023), om att koldioxidnivåerna fortsätter att öka och ligger nu för första gången 50 procent högre än under förindustriell tid, vilket är långt över Parisavtalets nivå. Detta ger ytterligare skäl till behov av forskning om klimatförändringarnas påverkan på allergi och andra aspekter av vår hälsa.

Referenser

ANENBERG, S. C., HAINES, S., WANG, E., NASSIKAS, N. & KINNEY, P. L. 2020. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: a systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health*, 19, 130.

APOSTOLOVIC, D., TRAN, T. A., STARKHAMMAR, M., SANCHEZ-VIDAURRE, S., HAMSTEN, C. & VAN HAGE, M. 2016. The red meat allergy syndrome in Sweden. *Allergo J Int*, 25, 49-54.

BIAGIONI, B., CECCHI, L., D'AMATO, G. & ANNESI-MAESANO, I. 2023. Environmental influences on childhood asthma: Climate change. *Pediatr Allergy Immunol*, 34, e13961.

BOUCHAMA, A. & KNOCHEL, J. P. 2002. Heat stroke. *N Engl J Med*, 346, 1978-88.

CHEN, H., OLIVER, B. G., PANT, A., OLIVERA, A., PORONNIK, P., POLLOCK, C. A. & SAAD, S. 2022. Effects of air pollution on human health - Mechanistic evidence suggested by in vitro and in vivo modelling. *Environ Res*, 212, 113378.

CHERRY, N., BARRIE, J. R., BEACH, J., GALARNEAU, J. M., MHONDE, T. & WONG, E. 2021. Respiratory Outcomes of Firefighter Exposures in the Fort McMurray Fire: A Cohort Study From Alberta Canada. *J Occup Environ Med*, 63, 779-786.

D'AMATO, G. & D'AMATO, M. 2023. Climate change, air pollution, pollen allergy and extreme atmospheric events. *Curr Opin Pediatr*, 35, 356-361.

DAMIALIS, A., GILLES, S., SOFIEV, M., SOFIEVA, V., KOLEK, F., BAYR, D., PLAZA, M. P., LEIER-WIRTZ, V., KASCHUBA, S., ZISKA, L. H., BIELORY, L., MAKRA, L., DEL MAR TRIGO, M., GROUP, C.-P. S. & TRAILD-HOFFMANN, C. 2021. Higher airborne pollen concentrations correlated with increased SARS-CoV-2 infection rates, as evidenced from 31 countries across the globe. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118.

DENG, Q., LU, C., YU, Y., LI, Y., SUNDELL, J. & NORBACK, D. 2016. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med*, 121, 67-73.

EGUILUZ-GRACIA, I., MATHIOUDAKIS, A. G., BARTEL, S., VIJVERBERG, S. J. H., FUERTES, E., COMBERIATI, P., CAI, Y. S., TOMAZIC, P. V., DIAMANT, Z., VESTBO, J., GALAN, C. & HOFFMANN, B. 2020. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 75, 2170-2184.

FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN. 2021. Hälsokonsekvenser av klimatförändringar i Sverige. En risk och sårbarhetsanalys. Solna 2021. 21268.

GINSBERG, H. S., COURET, J., GARRETT, J., MATHER, T. N. & LEBRUN, R. A. 2021. Potential Effects of Climate Change on Tick-borne Diseases in Rhode Island. *R I Med J* (2013), 104, 29-33.

GRUZIEVA, O., BELLANDER, T., ENEROTH, K., KULL, I., MELEN, E., NORDLING, E., VAN HAGE, M., WICKMAN, M., MOSKALENKO, V., HULCHIY, O. & PERSHAGEN, G. 2012. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *J Allergy Clin Immunol*, 129, 240-6.

HAN, K., RAN, Z., WANG, X., WU, Q., ZHAN, N., YI, Z. & JIN, T. 2021. Traffic-related organic and inorganic air pollution and risk of development of childhood asthma: A meta-analysis. *Environ Res*, 194, 110493.

HAYES, D., JR., COLLINS, P. B., KHOSRAVI, M., LIN, R. L. & LEE, L. Y. 2012. Bronchoconstriction triggered by breathing hot humid air in patients with asthma: role of cholinergic reflex. *Am J Respir Crit Care Med*, 185, 1190-6.

- KIM, K. R., OH, J. W., WOO, S. Y., SEO, Y. A., CHOI, Y. J., KIM, H. S., LEE, W. Y. & KIM, B. J. 2018. Does the increase in ambient CO₂ concentration elevate allergy risks posed by oak pollen? *Int J Biometeorol*, 62, 1587-1594.
- LANG-YONA, N., KUNERT, A. T., VOGEL, L., KAMPF, C. J., BELLINGHAUSEN, I., SALOGA, J., SCHINK, A., ZIEGLER, K., LUCAS, K., SCHUPPAN, D., POSCHL, U., WEBER, B. & FROHLICH-NOWOISKY, J. 2018. Fresh water, marine and terrestrial cyanobacteria display distinct allergen characteristics. *Sci Total Environ*, 612, 767-774.
- LIND, T., EKEBOM, A., ALM KUBLER, K., OSTENSSON, P., BELLANDER, T. & LOHMUS, M. 2016. Pollen Season Trends (1973-2013) in Stockholm Area, Sweden. *PLoS One*, 11, e0166887.
- LIVSMEDELSVERKET. Sjögren Bolin, Y. 2021a. L 2021 nr 01: Åtgärder för att hantera allergena risker med insekter. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.
- LIVSMEDELSVERKET. Sjögren Bolin, Y. 2021b. L 2021 nr 05: Allergi och korsallergi mot nötter, fröer, baljväxter, frukter och grönsaker. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.
- LIVSMEDELSVERKET. Svanström, Å, Egervärn, M, Nyberg, K, Lindqvist, R. 2021c. L 2021 nr 19: Riskprofil – Mikrobiologiska faror i livsmedel vid ett förändrat klimat. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.
- LODRUP CARLSEN, K. C., CARLSEN, K. H., BUCHMANN, M. S., WIKSTROM, J., MEHL, R. & GAIN 2002. Cockroach sensitivity in Norway: a previously unidentified problem? *Allergy*, 57, 529-33.
- LU, C., ZHANG, Y., LI, B., ZHAO, Z., HUANG, C., ZHANG, X., QIAN, H., WANG, J., LIU, W., SUN, Y., NORBACK, D. & DENG, Q. 2022. Interaction effect of prenatal and postnatal exposure to ambient air pollution and temperature on childhood asthma. *Environ Int*, 167, 107456.
- LUSCHKOVA, D., TRIDL-HOFFMANN, C. & LUDWIG, A. 2022. Climate change and allergies. *Allergo J Int*, 31, 114-120.
- NOAH, T. L., WORDEN, C. P., REBULI, M. E. & JASPERS, I. 2023. The Effects of Wildfire Smoke on Asthma and Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 23, 375-387.
- PACHECO, S. E., GUIDOS-FOGELBACH, G., ANNESI-MAESANO, I., PAWANKAR, R., G, D. A., LATOUR-STAFFELD, P., URRUTIA-PEREIRA, M., KESIC, M. J., HERNANDEZ, M. L., AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, A., IMMUNOLOGY ENVIRONMENTAL, E. & RESPIRATORY HEALTH, C. 2021. Climate change and global issues in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 148, 1366-1377.
- REINMUTH-SELZLE, K., KAMPF, C. J., LUCAS, K., LANG-YONA, N., FROHLICH-NOWOISKY, J., et al. Air Pollution and Climate Change Effects on Allergies in the Anthropocene: Abundance, Interaction, and Modification of Allergens and Adjuvants. *Environ Sci Technol*, 51, 4119-4141.
- ROMANELLO, M., NAPOLI, C. D., GREEN, C., KENNARD, H., LAMPARD, P., et al. 2023. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *Lancet*, 402, 2346-2394.
- SAMPATH, V., AGUILERA, J., PRUNICKI, M. & NADEAU, K. C. 2023. Mechanisms of climate change and related air pollution on the immune system leading to allergic disease and asthma. *Semin Immunol*, 67, 101765.
- SAPORTA, D. & HURST, D. 2017. Increased Sensitization to Mold Allergens Measured by Intradermal Skin Testing following Hurricanes. *J Environ Public Health*, 2017, 2793820.
- SASTRE, J., IBANEZ, M. D., LOMBARDERO, M., LASO, M. T. & LEHRER, S. 1996. Allergy to cockroaches in patients with asthma and rhinitis in an urban area (Madrid). *Allergy*, 51, 582-6.

- SCHUUR, E. A., MCGUIRE, A. D., SCHADEL, C., GROSSE, G., HARDEN, J. W., HAYES, D. J., HUGELIUS, G., KOVEN, C. D., KUHR, P., LAWRENCE, D. M., NATALI, S. M., OLEFELDT, D., ROMANOVSKY, V. E., SCHAEFER, K., TURETSKY, M. R., TREAT, C. C. & VONK, J. E. 2015. Climate change and the permafrost carbon feedback. *Nature*, 520, 171-9
- THACHER, J. D., GRUZIEVA, O., PERSHAGEN, G., MELEN, E., LORENTZEN, J. C., KULL, I. & BERGSTROM, A. 2017. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy*, 72, 967-974.
- THIEN, F., BEGGS, P. J., CSUTOROS, D., DARVALL, J., HEW, M., et al. 2018. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors. *Lancet Planet Health*, 2, e255-e263.
- VELEZ-TORRES, L. N., BOLANOS-ROSETO, B., GODOY-VITORINO, F., RIVERA-MARIANI, F. E., MAESTRE, J. P., KINNEY, K. & CAVALLIN, H. 2022. Hurricane Maria drives increased indoor proliferation of filamentous fungi in San Juan, Puerto Rico: a two-year culture-based approach. *PeerJ*, 10, e12730.
- WALSH, J. J., LINES, J. M., WEISBERG, R. H., ZHENG, L., HU, C., FANNING, K. A., SNYDER, R. & SMITH, J. 2017. More surprises in the global greenhouse: Human health impacts from recent toxic marine aerosol formations, due to centennial alterations of world-wide coastal food webs. *Mar Pollut Bull*, 116, 9-40.
- YOUNG, I., PREMATUNGE, C., PUSSEGODA, K., CORRIN, T. & WADDELL, L. 2021. Tick exposures and alpha-gal syndrome: A systematic review of the evidence. *Ticks Tick Borne Dis*, 12, 101674.
- ZHAO, F., DURNER, J., WINKLER, J. B., TRIDL-HOFFMANN, C., STROM, T. M., ERNST, D. & FRANK, U. 2017. Pollen of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.): Illumina-based de novo sequencing and differential transcript expression upon elevated NO₂/O₃. *Environ Pollut*, 224, 503-514.
- ZHENG, X. Y., DING, H., JIANG, L. N., CHEN, S. W., ZHENG, J. P., QIU, M., ZHOU, Y. X., CHEN, Q. & GUAN, W. J. 2015. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10, e0138146.
- ZHOU, S., WANG, X., LU, S., YAO, C., ZHANG, L., RAO, L., LIU, X., ZHANG, W., LI, S., WANG, W. & WANG, Q. 2021. Characterization of allergenicity of *Platanus* pollen allergen a 3 (Pla a 3) after exposure to NO₂ and O₃. *Environ Pollut*, 278, 116913.

