

Endelig udgave opdateret efter samtale med Syral

Charlotte B. Madsen 7.10.10

## Risikovurdering: allergiske reaktioner i forbindelse med 'Bag let' produkter med hvedeprotein

### Fødevareallergi

Fødevareallergi er en IgE medieret lidelse hvor symptomerne kommer hurtigt efter man har spist den allergene fødevare. Symptomerne kan være alt fra lette, fx kløe i munden til livstruende anafylaksi. Der er typisk dosis-respons det vil sige at lave doser giver lettere symptomer end højere doser, men der er ekstrem stor variation (faktor 10.000) mellem hvor følsomme patienterne er.

Fødevareallergi har to 'ben': sensibilisering og elicitering. Man skal først gøres allergisk (sensibiliseres) overfor en fødevare før man kan udvikle en allergisk reaktion (elicitering). Sensibiliseringsvejen kan være oralt, men man kan også sensibiliseres via luftvejene eller sjældnere huden. Det er muligt at være sensibiliseret d.v.s. have specifik IgE over for en fødevare uden at det giver anledning til klinisk fødevareallergi. Derfor kan diagnosen ikke stilles blot ved at påvise specifikke IgE antistoffer i blodet eller ved en såkaldt Skin Prick Test (SPT). Det vil sige at den endelige diagnose bør stilles ved, at patienten provokeres med den mistænkte fødevare. Ofte bruger man dog i praksis at stille diagnosen ved en kombination af en overbevisende sygehistorie med forekomsten af specifikke antistoffer, specielt hvis patienten har haft en alvorlig, livstruende reaktion. Det specifikke IgE dannes overfor proteiner. Det er specielle områder af proteinet på 6-10 aminosyrer, epitoper, der dannes antistoffer overfor.

### Sagen kort

Fem personer er beskrevet at have alvorlige allergiske reaktioner efter at have spist et 'bag let' produkt. De er alle udredt på Odense Universitetshospital af prof. Overlæge Carsten Bindlev-Jensen. CBJ får henvist patienter fra hele landet. Den første case er fra april 2008 og den sidste fra marts 2010 (som fik en reaktion igen i september?)

### Produktet

Personerne har reageret på en række bag selv produkter fra AMO: letbagt chokoladecake, letbagt krydderecake, fuldkornstærtedej, yoghurtboller, chokoladetærte. Ingrediensliste for fuldkornstærtedej (Amo let bagt): Hvedemel, hvedefuldkornsmel (22%), vegetabilsk palmeolie, hvedestivelse, salt, hævemiddel E575, E500.

Den vegetabiliske palmeolie indgår i produktet Vana Grasa 80W med følgende sammensætning: Refined palm oil (80%), Glucose sirup (17%), Wheat protein (2,5 %), Free flowing agent (E341) (0,5%). Vana grassa indgår i tærtejejen med 25%. (I øvrigt er produktet fejldeklareret da glucosesirup og hvedeprotein ikke fremgår af deklARATIONEN. Hvis E341 (calciumfosfat) har en teknologisk funktion i det færdige produkt skal det også deklarereres).

Vi ved fra Carsten Bindlev-Jensens (CBJ) meget grundige undersøgelser, at patienternes reaktion skyldes Vana grasa og mere præcist protein produktet Meripro 711. Ifølge producentens egne oplysninger (brochure om Meripro 711 og samtale med Syral) består produktet af gluten der er gjort opløseligt ved en ikke beskrevet teknik. Det har gjort, at produktet kan anvendes som emulgator fordi det har en hydrofil og en hydrofob del. Forandringen af gluten er sket ved en delvis nedbrydning (hydrolyse) af proteinet enten v.h.a. syre en såkaldt syrehydrolyse. Man kan også hydrolysere v.h.a. enzymer. Producenten angiver selv at det i USA skal deklarereres som 'hydrolysed wheat protein'.

AMO har i 2010 brugt mange forskellige batch Vana Grasa i deres produktion (mail fra Lantmännen). De allergiske tilfælde kan føres tilbage til fire forskellige batches. Vi ved ikke om de indeholder samme eller forskellig batch Meripro 711. Syral, der producerer Meripro 711 oplyser at de ikke mistænker at der er batch forskelle.

Der eksisterer mange udgaver af hydrolyserede hvedeproteiner (HHV) hvor hydrolyseringsgraden afhænger af hvilke egenskaber man ønsker produktet skal have.

Ifølge prof. Steve Taylor fra Nebraska, som jeg har forelagt brochuren, ligner Meripro 711 de produkter der er beskrevet at have givet allergisk reaktioner i Frankrig og i USA. Steve Taylor har tidligere fortalt, at han mener at det kun er nogle HHV der giver anledning til de beskrevne allergiske reaktioner og at det sandsynligvis er afhængigt af produktionsmetoden, der er en fabriks-hemmelighed. Jeg har senere fået oplyst af Steve Taylor at det produkt der blev taget af markedet i USA var fra Australske Manildra og at det var et syre hydrolysat.

Vana Grasa har været på markedet siden 2002 med Meripro som ingrediens. Det er uklart hvor længe Meripro 711 har været på markedet. Det har tidligere heddet SWP 100, der trods det forskellige navn skulle være produceret efter samme metode. Det skulle have været på markedet i ca. 15 år.

Syral laver 3 forskellige syrehydrolyserede hvedeproteiner: Meripro 705, 707 og 711. Disse produkter ligner hinanden. De bruges også i kosmetik. Disse produkter er nu taget ud af markedet. De har ikke nogen indikation på at der er batch forskelle.

De har andre hydrolyserede hvedeproteiner, men de er hydrolyseret med enzymer.

Produktionen af de syrehydrolyserede hvedeproteiner blev stoppet i 2000 da der var frygt for at de, på grund af deamidering (samme proces som sker i vævet hos mennesker med cøliaki) kunne udløse cøliaki hos mennesker der i forvejen ikke havde klinisk cøliaki. På baggrund af en risikovurdering der konkluderede at der ikke var problemer, blev produktionen genoptaget i 2004.

Meripro 700 serien anvendes typisk i 1-2% i fedtpulvere fx i kaffe 'creamers' og andre 'non-diary' produkter.

EU's videnskabelige komite for forbrugersikkerhed (SCCS) har taget problematikken med de hydrolyserede hvedeproteiner i kosmetik op. Det behandles i en arbejdsgruppe, mere vides ikke p.t.

### **Hydrolyseret hvedeprotein og allergi**

Hydrolyseret hvedeprotein (HHV) er ikke en veldefineret størrelse da hydrolyseringsgraden varierer afhængig af hvilke (emulgerende) egenskaber man ønsker. Der dannes sandsynligvis ikke nye epitoper men hydrolyseringen gør at peptider aggregeres og at de 'almindelige' hvedeepitoper præsenteres for immunsystemet på en anden måde. De ændrede (emulgerende) egenskaber medfører også at proteinet sandsynligvis kan passere membraner på en anden måde end naturligt hvedeprotein.

Der er beskrevet allergiske reaktioner på HHV der har været brugt som ingrediens i hudcremer. Nogle af disse patienter har også reageret på HHV i mad. Disse mennesker har ikke allergi overfor naturlige hvede proteiner (Leduc et al 2003, Lauriere et al 2006, Bouchez-Mahiout et al 2010).

Prof. Jeanne Duus Johansen fra Gentofte Hospitals hudklinik (Videncenter for allergi) oplyser at de ikke har set hudpatienter der har allergi overfor HHV.

Det er sikkert at man kan sensibiliseres via huden over for HHV, men det er ikke klart om der kan ske en sensibilisering ved oral indtagelse.

Der er beskrevet tilfælde af allergiske reaktioner over for HHV i Frankrig (Leduc et al 2003, Lauriere et al 2006) og i USA (Steve Taylor, personlig meddelelse). Fødevarestyrelsen har også fået oplyst om tilfælde i Finland (se nedenfor). De finske tilfælde skyldes også Vana grasa og dermed Meripro 711.

”Vi har i Finland sedan år 2008 fået information av hud- och allergiläkare om patienter som fått kraftiga allergiska (allt från urticaria till anafylaxi) reaktioner för en ingrediens i en munk (doughnut). Personerna har förut varit friska (icke allergiska), alltså inte vete-allergiska och inte allergi eller överkänslighet för allmänt kända proteiner. Under utredningen kom man till att reaktionerna förorsakades av ett hydrolyserat veteprotein fanns i ett palmoljepulver som användes som ingrediens i munkarna. Slutsatsen var, att man antog att vid tillverkningen av denna specifika ingrediens förändrades proteinstrukturen så, att den förorsakade allvarliga reaktioner för personer som inte är allergiska för ”normalt” veteprotein. Ingrediensen byttes ut.

### **Patienterne**

Fem personer, kvinder i alderen 29-63 år, der i forvejen ikke har en fødevareallergi. Symptomerne efter at have spist 'bag let' produkter var alvorlige systemiske reaktioner: universel urticaria (nældefeber), kløe på krop og i håndflader. Kløe i mund og hals. 3 patienter fik angioødem, astma og synkebesvær. 2 patienter fik kvalme, diarre, rhinokonjunktivit (høfeber) og blodtryksfald. . Personerne har ikke allergi over for de 12 fødevarer på EU listen (de almindelige allergifremkaldende fødevarer, herunder hvede). Patienterne har ikke antistoffer for lagermider, men (nogle?) har lette allergiske lidelser (husstøv, høsnu). De reagerer alle på proteinproduktet Meripro 711. Der er ikke kendskab til evt. hudproblemer ved brug af cremer.

En patient er provokeret med 1,2 gram tærte og fik alvorlige symptomer (bl.a. besvimelse). De andre er tilsyneladende ikke provokeret.

Hvis vi lidt firkantet antager, at vandindholdet i tærten er 0 svarer 1,2 gram tærte til  $0,25 \times 1,2 = 0,3$  gram Vana Grasa.  $0,3 \times 0,025 = 0,0075$  gram Meripro 711 = 7,5 mg. Patienten har altså reageret med voldsomme symptomer på 7,5 mg hydrolyseret hvedeprotein. Det er en lav, men ikke urealistisk dosis. Der er i litteraturen beskrevet alvorlige reaktioner på mindre end 1 mg protein.

### **Hvad ved vi**

Fem mennesker har fået alvorlige allergiske reaktioner på Meripro 711, der er et hvedeprotein (gluten) der er modificeret. 7,5 mg Meripro kan give alvorlige symptomer.

Det er ikke muligt at identificere proteinet i ingredienslisten. Det vil sige, at selv om disse mennesker havde kendt deres allergi ville de ikke kunne have undgået produktet.

Ingredienslisten er ikke korrekt.

### **Hvad ved vi ikke**

Hvor stor er risikogruppen dvs hvor mange mennesker er sensibiliserede over for Meripro 711/hydrolyserede hvedeproteiner?

Hvordan foregår sensibiliseringen oralt og/eller dermalt?

Antallet af bag let produkter er steget i de senere år – har vi et billede af denne udvikling?

Hvor mange ikke identificerede alvorlige tilfælde er der og hvor mange mindre alvorlige ikke rapporterede tilfælde eksisterer?

### **Konklusion**

Der er en del mennesker, der er allergiske overfor fødevarer. Deres mulighed for at leve et liv uden alvorlige symptomer er baseret på, at de får stillet en korrekt diagnose, dvs ved hvad de ikke kan tåle og på at fødevarer deklarerer korrekt, så mennesker med fødevarerallergi kan undgå det de er allergiske over for.

I denne sag var patienterne ikke klar over deres allergi og selv om de var, ville de ikke kunne undgå Meripro 711, da produkterne ikke var deklareret korrekt.

Hvis vi læner os op ad de amerikanske erfaringer, er det ikke alle hydrolyserede hvedeproteiner der giver disse reaktioner, men Meripro 711 har en profil der svarer til hydrolyserede hvedeproteiner der har givet reaktioner i USA og Frankrig. De finske tilfælde skyldes også Meripro 711. De danske tilfælde falder tidsmæssigt sammen med de finske. Meripro 705 og 707 er også produceret v.h.a. syrehydrolyse og antages at kunne give lignende reaktioner. Vi ved ikke om hvedehydrolysater produceret v.h.a. enzymer giver samme type reaktioner, men det ser ikke åbenlyst sådan ud.

Der er altså her en reel risiko for, at et ukendt antal mennesker kan få alvorlige allergiske reaktioner af Meripro 711 og måske også af Meripro 705 og 707. Disse produkter bør fremgå af ingredienslisten som hydrolyseret hvedeprotein. Hvis der er stillet en korrekt diagnose og deklARATIONERNE er korrekte vil det være muligt for disse mennesker at undgå produkter med hydrolyseret hvedeprotein som ingrediens. De vil dog være tvunget til at undgå alle hydrolyserede hvedeproteiner da det ikke vil være muligt at se forskel.

Vi ved ikke om vi står overfor et problem der kunne være i stigning (større eksponering – flere sensibiliseringer). Det vil være relevant at følge SCCS arbejdsgruppens om hvedehydrolysater i kosmetik for at få et indtryk af hvor meget og hvilke hvedehydrolysater der bruges i kosmetik.

### **Referencer**

ISABELLE BOUCHEZ-MAHIOUT,<sup>\*,†</sup> CATHERINE PECQUET,<sup>‡</sup> STEPHAN KERRE,<sup>§</sup> JACQUES SNE´ GAROFF,<sup>†</sup> NADIA RAISON-PEYRON,<sup>)</sup> AND MICHEL LAURIE`RE High Molecular Weight Entities in Industrial Wheat Protein Hydrolysates Are Immunoreactive with IgE from Allergic Patients J. Agric. Food Chem. 2010, 58, 4207–4215

MICHEL LAURIE`RE 1, CATHERINE PECQUET 2, ISABELLE BOUCHEZ-MAHIOUT 1, JACQUES SNE´ GAROFF 1, OLIVIER BAYROU 2, NADIA RAISON-PEYRON 3 AND MARTINE VIGAN Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities Contact Dermatitis 2006; 54: 283–289

Firmabrochure om Meripro 711

Leduc, V.; Moneret-Vautrin, D. A.; Guerin, L.; Morisset, M.; Kanny, G. Anaphylaxis to wheat isolates: immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 111 (4), 897–899.