



Amandel Allergie: een overzicht van prevalentie, drempelwaarden, voorschriften en detectie van allergenen

Giuseppina Mandalari 1, * en Alan R. Mackie 2

1 Afdeling Chemische, biologische, farmaceutische en milieuwetenschappen, Universiteit van Messina, Viale SS, Annunziata, 98168 Messina, Italië

2 School voor voedingswetenschap en voeding, Universiteit van Leeds, Woodhouse Lane, Leeds LS2 9JT, UK;

Gepubliceerd: 8 november 2018

Samenvatting:

Voedselallergie komt al in de loop van jaren steeds meer voor. De prevalentie van verschillende voedselallergieën varieert sterk, afhankelijk van het soort voedsel, de frequentie van het gebruik en de geografische locatie.

Gegevens uit de literatuur suggereren dat de prevalentie van allergie voor noten in de algemene populatie in de orde van grootte van 1% ligt.

Amandel is zo'n noot die vaak in veel delen van de wereld wordt gegeten en die een potentieel allergeen gevaar vertegenwoordigt. Gezien de noodzaak om producten met allergenen te labelen, zijn een aantal verschillende methoden voor directe en indirecte detectie ontwikkeld.

Bij afwezigheid van op de bevolking gebaseerde drempelwaarden (*een drempelwaarde is de hoeveelheid allergeen waarbij een voor dat allergeen allergisch persoon een allergische reactie krijgt*) en gezien het feit dat amandelallergie zeldzaam is, is de gevoeligheid van de betreffende detectie niet bekend en is het doel om zo laag mogelijke waarde te meten.

Dit is meestal gelijk aan 1 ppm, wat overeenkomt met de drempelwaarden die zijn weergegeven voor andere allergenen. Deze beoordeling benadrukt het gebrek aan kwantitatieve gegevens over de prevalentie en drempelwaarden voor amandelen, wat de vooruitgang op het gebied van consumentenbescherming beperkt.

1. Inleiding

Voedselallergie wordt gedefinieerd als "een schadelijk gezondheidseffect als gevolg van een specifiek immuunrespons die reproduceerbaar optreedt bij blootstelling aan een bepaald levensmiddel," door het 2010 National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health (NIAID / NIH) ondersteunde richtlijnen voor de diagnose en het beheer van voedselallergie ^[1-3]. De "Blootstelling" aan voedselallergenen kan zijn door inslikken, contact met de huid of via deeltjes in de lucht. Noten kunnen ernstige reacties veroorzaken, gekenmerkt door Multi systemische en respiratoire symptomen. Aangezien voedselallergie als een probleem voor de volksgezondheid wordt beschouwd, is een nauwkeurige beoordeling van de ware prevalentie ervan nodig. Sicherer en Sampson ^[4] hebben de schijnbare toename van voedselgerelateerde aangetoond met gedocumenteerde aantallen met tot wel 10% stijging. Deze stijging schijnt gerelateerd te zijn aan een



aantal genetische, epigenetische en omgevingsrisicofactoren. Pinda's, noten, vissen, schaaldieren, eieren, melk, tarwe, soja en zaden vertegenwoordigen op dit moment de meest belangrijke voedingsmiddelen, voornamelijk heeft dit effect in personen in geïndustrialiseerde / verwesterde landen, en frequenter bij kinderen dan de volwassen bevolking [2,3].

Er zijn een aantal hypothesen voorgesteld met betrekking tot de verhoogde prevalentie van voedselallergie, waaronder de volgende risicofactoren: atopische dermatitis, verhoogde hygiëne / reinheid met geassocieerde reductie van blootstelling aan pathogenen (ziekte makende stoffen, zoals bacteriën), veranderingen in het microbioom, vermijding van allergenen in het vroege leven evenals blootstelling aan dubbele allergieën, voedingsfactoren, zoals vitamine D-insufficiëntie, verminderde consumptie van antioxidanten en obesitas [3,5-7].

Het doel van deze beoordeling is om het gebrek aan betrouwbare gegevens over amandelallergie te benadrukken, gedeeltelijk vanwege het feit dat amandelallergie zeldzaam is.

We beschrijven de gegevens over de prevalentie van allergieën voor noten met bijzondere aandacht voor amandelallergie, met aandacht voor detectiemethoden voor amandelallergenen, beschikbare wettelijke richtlijnen en beperkingen van beschikbare drempelwaarden.

2. Prevalentie

Allereerst moet worden opgemerkt dat nauwkeurige gegevens over de prevalentie (*van amandelallergie*) zeer beperkt zijn en dit is zelfs nog meer het geval met individuele notensoorten.

De allergiepercentages voor noten verschillen per geografisch gebied en zijn afhankelijk van de typen noot die binnen die regio wordt geconsumeerd, met etnische verschillen die worden gemeld in de prevalentie van cashewnoten, pistachenoten en amandelallergie in het VK [8].

De echte prevalentie van notenallergieën is onbekend, maar in de VS wordt het percentage geschat op respectievelijk 0,2% en 0,5% voor kinderen en volwassenen [9].

Een recente recensie door McWilliam et al.^[10] schatte in dat een noot ongeveer 0-0,19% van de voedselallergieën wereldwijd veroorzaakt. Van de 36 onderzoeken die in dat overzicht werden geïdentificeerd, waren de meeste gevallen bij kinderen (n = 24) en uit Europa (n = 18), het VK (n = 8) of de VS (n = 5).

De prevalentie van zelfgerapporteerde allergieën voor noten in Canada was 1,2% in de algemene populatie en 1,1% bij volwassenen [11].

Lagere percentages werden waargenomen bij Australische volwassenen [12].



Vanwege kruisreactiviteit zijn de gegevens voor individuele noten beperkter, hoewel Wan en Chiu ^[13] rapporteerden dat 2,2% van de Taiwanese kinderen (6 tot 8 jaar) allergisch waren voor pistachenoten.

In de VS zijn amandelen de derde meest voorkomende noot die allergie veroorzaakt na walnoten en cashewnoten ^[14,15].

In Europa werd de prevalentie van zelfgerapporteerde allergie voor noten geschat op 1,7% in de algemene bevolking (VK) ^[16], variërend van 0,1% bij kinderen (Turkije) ^[17] tot 1,3% (Nederland). ^[18] en 6,9% (Spanje) ^[19] bij kinderen. Hazelnootallergie was de meest voorkomende allergie voor noten ^[20].

Prevalentiegegevens voor amandelallergie zijn vrijwel uitsluitend alleen van kinderen beschikbaar. Het lijkt duidelijk dat de allergiepercentages van noten verschillen per geografische regio en afhankelijk zijn van de mix van noten die gewoonlijk wordt geconsumeerd ^[21]. Geografische vergelijkingen zijn moeilijk te maken omdat op land gebaseerde studies verschillen in het type noot, leeftijdsgroep en diagnosemethode ^[22].

Er wordt aangenomen dat allergie voor één type noot een risicofactor is voor het ontwikkelen van allergie voor andere soorten noten. Meer allergie voor noten werden gevonden bij 19% van de 2-jarige kinderen en 86% van de kinderen van 5 tot 14 jaar ^[23]. Evenzo werd de reactie op meerdere noten geregistreerd bij 2% van de 2-jarige kinderen en bij 47% van de 14-jarigen ^[24]. Een recent onderzoek toonde aan dat een van kersenpit afgeleid kruid, mahleb, wordt herkend door anti-amandel antistoffen, waaronder amandelallergische patiënt-IgE ^[25].

De kruisreactiviteit tussen amandel en mahleb, die wordt bereid uit de korrels van een kersensoort, moet van bijzonder belang zijn voor amandelallergische patiënten en behandelend medisch personeel. Uotila et al. ^[26] meldde dat berk-gesensibiliseerde individuen vaak worden gesensibiliseerd voor de Bet v 1 - homologen (PR10-eiwitten) in hazelnoot, amandel en pinda, hoewel de prevalentie daalt van de vroege kinderjaren tot de adolescentie.

Cashew en pistache, en pecannoten en walnoten waren de meest voorkomende kruisreacties. Nootprovocaties slagen ook vaak bij patiënten met sensibilisatie van noten en bijna alle patiënten met pinda-allergie en co-sensitisatie met noten zijn voor de provocatie geslaagd, waardoor de klinische relevantie van kruisreactiviteit in twijfel wordt getrokken ^[27].

Een recente studie meldde dat de gezinsconsumptie van amandel en pinda's verband hield met de ontwikkeling van overgevoeligheid voor pinda's ^[28].

Volgens de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Molecular Allergology User's Guide ^[29] zijn vijf soorten klinische patronen en relevantie beschreven bij personen die gevoelig zijn voor of allergisch zijn voor noten en zaden van bomen:

(1). Primaire allergie en sensibilisatie voor één noot of zaadallergeen (laag op het niveau van het IgE-niveau, meestal jonge patiënten, d.w.z. allergie voor cashewnoten);

(2). Co-sensibilisatie voor ten minste 2 primaire boomnoten en / of zaad-allergenen (relatief hoge IgE-niveaus);



- (3). Primaire sensibilisatie en allergie voor ten minste één noot of -zaad geassocieerd met kruisreactief IgE aan een andere botanisch verwante boomnoot of zaad (d.w.z. patiënten gevoelig voor zowel cashew en pistache of voor walnoot en pecannoot met gelijke IgE-niveaus);
- (4). Primaire sensibilisatie en allergie voor ten minste één noot of zaad en kruisreactief IgE aan een andere botanisch niet nauw verwante noot of zaad (d.w.z. patiënt met allergie voor een paar noten met hoog IgE en met IgE voor andere noten 10 keer minder of meer);
- (5). Primaire sensibilisatie voor pollen en kruisreactieve met IgE berkenpollen gerelateerde voedselallergie.

De hierboven geschetste studies benadrukken de diversiteit van prevalentiegegevens en de beperkingen van sensitisatie als een maat voor allergie. Beide zijn factoren die risicofactoren voor amandelallergie erg moeilijk maken om te berekenen.

3. Amandelallergieën

Amandelproteïnen, waaronder het belangrijkste opslagproteïne amandine, zijn geïdentificeerd als allergenen. Acht inheemse amandel (*Prunus dulcis*) allergenen zijn gekarakteriseerd volgens hun biochemische functie zoals samengevat in Tabel 1 [30-33]. Echter, slechts vier, Pru du 3, Pru du 4, Pru du 5, en Pru du 6 (amandine) worden herkend en opgenomen in de WHO-IUS-lijst van allergenen [34].

Pru du 6, een 11S-globuline ook bekend als amandine, was een van de eerste allergenen die in amandelen werd onderzocht en is zowel als een belangrijk opslageiwit en als een belangrijk allergeen gedefinieerd, goed voor 65% van het totale amandelproteïnegehalte. Pru du 6 is in verband gebracht met ernstige reacties op amandel na inname [35].

Van de Pru du 6-isovormen is de sequentie bepaald, gekloond en gescreend op IgE-binding in amandelallergische bloedmonsters van patiënten [36].

De resultaten van deze isovormstudies toonden aan dat van de twee isovormen Pru du 6.01 meer algemeen wordt herkend dan Pru du 6.02 bij amandelallergische patiënten en dat denatureren van Pru du 6-isovormen weinig effect heeft op de IgE-bindende intensiteit bij sommige gevoelige personen, wat wijst op een belangrijke rol voor sequentiële epitopen op de sub eenheden van Pru du 6 [36]. Andere conformationele epitooptop-mappingstudies van Pru du 6 zijn uitgevoerd met een murine monoklonaal antilichaam (mAb) 4C10 [37]. Polypeptiden van Pru du 6 zijn zeer goed bestand tegen verschillende hittebehandelingen tijdens de voedselverwerking en de besmetting van voedsel met dit allergeen kan leiden tot een aanzienlijk risico voor zeer gevoelige patiënten [38]. Pru du 6 bleek gevoelig te zijn voor pepsine tijdens gesimuleerde gastrische digestie met behulp van een in vitro model van het maagdarmkanaal [39]. De opname van amandelmeel in een voedingsmatrix, zoals chocolade mouse of sponscake-biscuit, verlaagde echter de afbraak van Pru du 6

door pepsine. Immunoreactiviteit van amandelpolypeptiden gedetecteerd met dot-blots en sandwich-enzym gekoppelde immunosorbent assay (ELISA) behield betere reactiviteit [39]. In een onderzoek van Holden et al. [40], werd gesuggereerd dat Pru du 6 mogelijk zou kunnen kruisreageren met α -conglutine uit lupine, aangezien dit eiwit ook een 11S-globuline is. De zaadopslagproteïnen 2S-albumine en γ -conglutine werden gekarakteriseerd als IgE-bindende eiwitten [41].

Bloedmonsters (Sera) van amandelallergische patiënten, reactief op huidpriktests en positief reagerend op amandelen in orale provocatietests, maakte de isolatie van de twee amandelallergenen mogelijk (2Salbumin and γ -conglutine).

Echter, de IgE binding en de serologische reactiviteit voor deze proteïnen impliceerden geen klinische symptomen, en verdere studies zijn nodig.

Ten gevolge zijn geen van deze allergenen opgenomen in de standaard klinische nomenclatuur.

Pru du 5, ook bekend als 60S Acidic Ribosomal Protein P2, is beschreven als een amandelallergeen [42]. De immunoreactiviteit met ELISA met samengevoegd en individueel serum van amandelallergische personen toonde aan dat de tot expressie gebrachte Pru du 5-eiwitten het vermogen hadden om IgE-antilichamen te binden. Er is echter nader onderzoek nodig om Pru du 5 als een belangrijk allergeen te classificeren.

Naam/Proteïne familie	Moleculair gewicht / Structurele details	Biologische functie	Voedselbewerking effecten	Klinische relevantie
Pru du 1 (PR-10 Proteïne	17 kDa (160 amino acids); verschillende isovormen met verschillende IgE binding capaciteiten	Beschermt tegen pathogenen en adaptie aan een stressvol milieu	Natte hitte bewerking verandert epitooop conformatie om IgE reactiviteit te reduceren	Milde immuun reactie; Ernstige allergische reactiviteit met berkenpollen allergie
Pru du 2 (PR-5 Proteïne / thaumatin-gelijklend proteïne	23–27 kDa (246 amino acids)	Response op pathogeen infectie, osmotische stressor fungal proteins	Zeer resistent voor protease, pH, or hitte behandeling	Herkend als een potentieel potent allergeen, maar het klinische bewijs is nog niet onderzocht
Pru du 2S albumine (prolamine super familie)	12 kDa (28 amino acids)	Noten opslag proteïne voor zaad ontwikkeling	Stabiel voor hitte behandeling	Specifieke allergische symptomen zijn nog niet gedefinieerd, er is meer onderzoek nodig
Pru du 3 (prolamine super familie)	9 kDa (116–123 amino acids)	Lipid transfer proteïne en verdediging systeem tegen bacteriën en schimmels	Zeer resistent tegen pH, warmte en enzym behandelingen	Systemische en levensbedreigende symptomen; kruisreactiviteit met Rosacea fruit
Pru du 4 (profiline-specifiek IgE)	14 kDa (131 amino acids)	Actine-binding proteïne voor cellulaire functie	Labiël proteïne gedurende hitte behandeling	Symptomen zijn mild en beperkt tot mondgebied
Pru du 5 (r60sRP auto-immuun reacties tegen mensen P2)	10 kDa (113 amino acids)	Betrokken in proteïne synthese	Onbekend	Specifieke allergische symptomen nog niet gedefinieerd, er is meer onderzoek nodig
Pru du 6 (amandine; amandel groot allergeen (AMP)) De meest bestudeerde amandelallergeen betreffende moleculaire structuur en biochemistry	360 kDa (1055 amino acids); 11S globuline hexameric amandine polypeptides subunits van 40–42 kDa acidketen en een small chain link door een disulfide verbinding.	Belangrijk opslag proteïne (ongeveer 65% van de amandel proteïne)	Thermaal stabiel voor droge hitte zoals roosteren maar het kan gedenatureerd worden door koken	Er is rapporteerd dat het Ernstige IgE allergische reacties kan uitlokken
Pru du (-conglutin)	45 kDa voor elk subunit (25 amino acids)	7S vicilin opslag proteïne	Onbekend	Specifieke allergische symptomen nog niet gedefinieerd, er is meer onderzoek nodig



3.1. Detectie van amandelallergieën

Er zijn verschillende methoden ontwikkeld voor amandelallergeendetectie, voornamelijk gebaseerd op immunochemische, op DNA gebaseerde technieken en massaspectrometrie (MS)^[30].

3.1.1. Immunochemische werkwijzen

Immunochemische werkwijzen zijn gebruikt om allergenen in voedsel te detecteren door precieze binding tussen epitopen die aanwezig zijn op het doeleiwit en een immunoglobuline.

Deze methoden, voornamelijk ELISA's, zijn inmiddels het meest geschikt voor kwalitatieve en kwantitatieve detectie van allergeen voedselproducten ^[43,44].

ELISA detecteert eiwit(ten) en is voldoende gevoelig (detectielimieten van parts per miljoen), waardoor snelle beoordelingen mogelijk zijn ^[43].

Een aantal immunochemische methoden zijn gebruikt voor detectie van amandelallergeen, waaronder ELISA, laterale flow devices (LFD) en immunoblotting.

ELISA-methoden

Deze tests bieden snelle, veelzijdige en betrouwbare testen van amandelallergenen met een detectielimiet (LOD) van tot 0,1 mg / kg (ppm) van amandelproteïne in voedselmonsters binnen 30-35 minuten ^[45-47].

Dit komt omdat Pru du 6 in water oplosbaar is en een hoge thermische stabiliteit heeft in voedingsmiddelen ^[30,35,47,48]. ELISA heeft met succes amandel Pru du 6-residuen in een groot aantal testvoedingen gedetecteerd, waaronder pure, melk en witte chocolade, pindakaas, specerijen, granen, kaas, ijs, zout, bloemkool, mango in poedervorm en anderen ^[49].

Het detectiebereik van Pru du 6 was 116-198 µg / 100 µg (zuivel), 110-292 µg / 100 µg (noten), 43-304 µg / 100 µg (peulvruchten), 106-183 µg / 100 µg (meest granen - met uitzondering van gerst, volkoren dolfijn, wilde rijst en mix van krenten en rozijnen). Pru du 6 detectie in specerijen was meestal laag (2-85 µg / 100 µg) met een paar uitzonderingen waar hogere detecties werden waargenomen (121-334 µg / 100 µg). In zout (zwart en wit), thee, suikerwerk (suiker, cacao, donkere chocolade) en fruit (1-83 µg / 100 µg) worden over het algemeen kleinere hoeveelheden terug gevonden.

Het is een goed idee dat voedingsmatrix en extractie-omstandigheden invloed hebben op immuno assays ^[50], in dit geval voor Pru du 6-detectie en -kwantificering. Onderzoek door het Amerikaanse ministerie van landbouw (USDA) toonde aan dat gepulseerd UV-licht op vloeibare pindakaas ELISA-pinda-allergeenbinding ongeveer zeven keer kan verminderen ^[51].

Deze behandeling met gepulseerd licht kan een toepassing hebben voor het verminderen van de allergeniciteit van amandelmelkproducten, zoals amandelmelk.



Indirect sandwich ELISA is gebruikt voor de detectie van amandel proteïne (8 µg) spectro-fotometrische op 405 nm: Pru du 6 werd geïdentificeerd in amandelmeel gedispergeerd in water of opgenomen in een voedselmatrix zoals chocolademousse en Victoria-sponscake [39]. Een op muis-monoklonaal antilichaam (mAb) gebaseerde ELISA voor amandeldetectie is recent ontwikkeld [52]. Pru du 6-aanwezigheid in 108 amandel-genotypen / hybriden en 80 amandelmarketingvariëteiten die op verschillende locaties zijn gegroeid, werd bepaald met murine-mAb 4C10-gebaseerde sandwich-ELISA. De resultaten gaven aan dat Pru du 6 aanwezig was in alle geteste monsters. De ELISA-immunoreactiviteitsvariaties waren tot 8-voudig onder genotypen / hybriden en 2,5-voudig onder de amandelmarketingvariëteiten.

Een andere studie meldde de ontwikkeling van een sandwich-ELISA met behulp van anti-amandel oplosbare eiwit-konijnen-polyklonale antilichamen als invangantilichamen en muizen-mAb als detectie-antilichamen [53]. Het assay was specifiek en gevoelig (3-200 n amandelproteïne / ml) voor detectie van amandelen. Het gestandaardiseerde assay is nauwkeurig (<15% CV) en reproduceerbaar (intra- en inter assay-variabiliteit <15% CV).

Het assay registreerde geen enkele kruisreactiviteit met de geteste voedingsmatrices, wat suggereert dat de bepaling amandel Pru du 6-specifiek is. De test kon de aanwezigheid van verklaarde amandel in de geteste gematchte commerciële monsters detecteren. Verder detecteerde de test op betrouwbare wijze de aanwezigheid van amandelen in door het laboratorium bereide voedselmonsters waaraan amandelschil was toegevoegd. Een recente publicatie van Su et al. [54] rapporteerde het gebruik van een murine-mAb verbonden met ELISA om Pru du 6 immunoreactiviteit in verwerkte en langdurige opgeslagen amandelen te bepalen. De resultaten toonden aan dat Pru du 6 immunoreactiviteit stabiel is in bewerkte amandelzaden en kon worden gedetecteerd in geheel onbewerkte en bewerkte (geblancheerde, in plakjes gesneden, droog geroosterde, gevloeide en ontvette vlokken) amandelen gedurende meerdere jaren.

Laterale stromingstoepassingen of dipsticktests Deze zijn op basis van het oorspronkelijke principe gelokaliseerd, maar ze zijn eenvoudiger en sneller (ongeveer 10 minuten) en worden door de industrie gebruikt voor snelle screening op allergenen [30]. De resultaten zijn voornamelijk kwalitatief of semi-kwantitatief, dus de nadelen van deze methode zijn het potentieel voor valse negatieven en het ontbreken van kwantitatieve gegevens. Deze tests bieden echter een snelle on-site detectie van amandelallergenen binnen enkele minuten. Bijvoorbeeld detectie tot 1 ppm in 10 minuten.

Immunoblotting

Dit is ook gebaseerd op ELISA-principes en is zeer betrouwbaar, maar niet voor routinematige analyse [30]. Immunoblotting vormt een bevestigende test voor de aanwezigheid van amandelallergenen in voedsel. Immunoblotting kan amandelproteïne in chocolade detecteren met een LOD van 5 ppm [55].



Er is een nieuw immunoassay testsysteem ontwikkeld om gemodificeerde allergeenresiduen te detecteren die aanwezig zijn in amandel-, cashewnoten, kokosnoot-, hazelnoot- en soja-gebaseerde niet-zuiveldranken ^[56]. De tests toonden robuuste detectiemogelijkheden, een gevoeligheid van 1 ppm en selectiviteitswaarden van 3-5 ppm.

3.1.2. Op DNA gebaseerde methoden

Deze werkwijzen richten zich niet direct op eiwitallergenen maar amplificeren eerder het gen fragment dat codeert voor het allergeeneiwit door middel van polymerasekettingreactie (PCR), ofwel als kwalitatieve eindpunt-PCR of als kwantitatieve real-time PCR-assays. Op DNA gebaseerde methoden profiteren van de grotere thermische stabiliteit van DNA-moleculen in vergelijking met eiwitten. Deze methode maakt de detectie van lage hoeveelheden amandel-DNA mogelijk (5 pg), met een LOD van 1 tot 100 mg / kg amandel in gepekeld koekjes ^[57]. Methoden waarbij zowel PCR als ELISA worden gecombineerd, zijn ontwikkeld voor de detectie van voedselallergenen volgens de normen voor mogelijke etiketteringsvereisten ^[58]. Omdat PCR-tests de eiwitten echter niet uit hun bron detecteren, is het gebruik ervan bij de beoordeling van de voedselallergierisico's beperkt ^[59].

3.1.3. Massaspectrometrie (MS) - Basismethoden

De MS-methoden bieden specifieke informatie over de identificatie van allergene eiwitten in amandelen ^[60]. Deze methoden zijn gebaseerd op de primaire sequentie van eiwitten en peptiden met gegevens over moleculaire massa en eiwitidentificatie-algoritmen. De LOD voor specifieke amandelallergenen is 3 ppm in brood ^[30]. Geavanceerde MS-technieken zijn recentelijk gebruikt voor de isolatie en karakterisering van een potentieel allergeen Pru du 3 (lipide transfer proteïne) in amandel: de resultaten zijn geïdentificeerd met LC-ESI-Orbitrap-MS en bestaan uit 92 aminozuren, met een versmolten molecuulgewicht van 9579,0 ^[61]. Het gebruik van MS-methoden voor de kwalitatieve en kwantitatieve detectie van allergene voedingseiwitten is onlangs verder onderzocht ^[62]. Net als ELISA kunnen MS-methoden de allergene eiwitten identificeren, waardoor ze een directe evaluatie voor risicobeoordeling bieden. MS-methoden kunnen ook gelijktijdig meerdere voedselallergenen detecteren ^[63], met een gevoeligheid die vergelijkbaar is met ELISA-methoden. MS is echter niet zo breed beschikbaar als ELISA, maar zal waarschijnlijk in de toekomst meer worden gebruikt.

3.1.4. Allergeen-microarrays

Allergeen-microarrays bevatten een grote verscheidenheid aan allergeenmoleculen en maken het gelijktijdig detecteren van antilichaam-activiteitsprofielen van



allergieën voor elk van de allergeenmoleculen mogelijk met slechts zeer kleine hoeveelheden serum.

Vooruitgang in de allergeen-microarray-technologie voor de diagnose en bewaking van allergie is onlangs besproken door het gebruik van een MeDALL-allergeen-chip [64]. De MeDALL-allergeen-chip is ontwikkeld voor de specifieke en gevoelige bewaking van IgE- en IgG-activiteitsprofielen naar meer dan 170 allergeenmoleculen in sera verzameld in Europese geboortecohorten. MeDALL is een Europees onderzoeksprogramma waarin alle microarray technologie wordt gebruikt voor de bewaking van de ontwikkeling van allergische aandoeningen in de kindertijd, om een geografische kaart te maken van de herkenning van klinisch relevante allergenen in verschillende populaties en om activiteitsprofielen vast te stellen, die geassocieerd zijn met en voorspellen van bepaalde ziekten.

3.1.5. Adenosine-tri-fosfaat en totale proteïnemethoden

Andere methoden, zoals de Adenosine Tri-Phosphate (ATP) -test en de totale eiwittest, worden gebruikt door de voedingsmiddelenindustrie [43]. Deze methoden zijn nuttige hulpmiddelen voor het bewaken van het reinigingsproces, maar bieden geen kwantitatieve detectie voor risicobeoordeling.

4. Drempelverdelingsdistributie en voorzorgs-allergeen-etikettering

Drempelwaarden zijn minimale allergeenconcentraties die aanwezig zijn in een levensmiddel dat een reactie opwekt bij een gevoelig persoon. Het is zeer uitdagend om de hoeveelheid van een allergene proteïne vast te stellen die een gezondheidsrisico vormt. Niveaus variëren afhankelijk van het allergeen en de gevoeligheid van een persoon [65].

Significante hoeveelheden van dergelijke gegevens zijn nodig om op de bevolking gebaseerde drempelgegevens te leveren. Sinds 2005 zijn er verschillende klinische onderzoeken uitgevoerd met lage dosisuitdagingen om gegevens te verschaffen die de formulering van deugd [66,67] beïnvloeden.

Het EuroPrevall-project, het grootste multicenter Europese onderzoek over voedselallergie voor de voeding, gericht op het ontwikkelen van effectieve managementstrategieën bij voedselallergie via een multidisciplinaire geïntegreerde aanpak [68]. Drempelwaarde doseringsverdeling voor 5 belangrijke allergene voedingsmiddelen in de Europese bevolking [69]. Lage dosis, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocaties (DBPCFC's) werden uitgevoerd met commercieel verkrijgbare voedselingredienten (pinda, hazelnoot, selderij, vis en garnalen) geblindeerd in gemeenschappelijke matrices. Van de 5 voor provocatie gebruikte voedingsmiddelen produceerden 4 (pinda, hazelnoot, selderij en vis) vergelijkbare dosisverdelingen, waarbij bij 10% van de allergische populatie geschatte doses reacties opriepen variërend van 1,6 tot 10,1 mg eiwit voor hazelnoot, pinda en selderij en 27,3 mg proteïne voor vismeel. Gestandaardiseerde DBPCFC werden ook



gebruikt voor de bevestiging van drempelwaarden gegevens voor melk, eieren, vissen, garnalen, pinda's, hazelnoten, knolselderij, appel en perzik [68]. Op dit moment, zijn er geen drempelwaarden beschikbaar voor amandel.

De voedingsmatrix en andere extrinsieke factoren kunnen van invloed zijn op de individuele drempelwaarden. Het wordt duidelijk dat, aangezien het belangrijkste slijmvliesoppervlak in contact komt met het voedsel dat we eten, de slijmvliesbarrière van het maagdarmkanaal een belangrijke rol speelt bij zowel de ontwikkeling van voedselallergie (sensibilisatie) als manifestatie van een allergische reactie (opwekking). Daarom kunnen de effecten van de spijsvertering de effecten van de voedingsmatrix op de levering van allergeen aan het slijmvliesoppervlak verklaren en voorspellen, inclusief hoe de voedingsmatrix allergische reacties kan moduleren^[70,71]. Voedselverwerking beïnvloedt ook het allergene potentieel^[72,73]. De soorten verwerking die betrokken zijn bij het beïnvloeden van allergene eigenschappen zijn de volgende:

- verwarming (thermische verwerking),
- fermentatie inclusief endogene enzymatische hydrolyse,
- enzymatische en zure hydrolyse,
- fysische behandeling (zoals verwerking onder hoge druk of extrusie), het gebruik van conserveermiddelen, pH-veranderingen of een combinatie van twee of meer hiervan^[23,74].

Amandelen, blancheren en braden hadden geen effect op de allergeniciteit van Pru du 6, wat de hittestabiliteit van dit eiwit bevestigt. Echter, door immunoblotting met sera van patiënten met amandelallergie te gebruiken, verminderden blancheren en roosten de IgE-binding van een 15-17 kDa-band, wat Pru du 1 kan zijn^[38,75]. De Leon et al.^[76] vonden geen verschil in IgE-binding (ELISA) tussen geroosterde (180 °C) en ongeroosterde amandelen in het serum van één amandel allergische patiënt. Het verschil kan te wijten zijn aan de kleine omvang van het geteste monster in de onderzoeken. Su et al.^[77] hebben geen veranderingen in de immunoreactiviteit van Pru du 6 na γ -bestraling en γ -bestraling plus thermische behandeling aangetoond. Dhakal et al.^[78] rapporteerde een verminderde immunoreactiviteit van Pru du 6 na hogedrukbehandeling in amandelmelk, terwijl er geen significante verandering werd gedetecteerd na thermische behandeling. De effecten van droge en vochtige warmte, sterilisatie in de autoclaaf en hoge drukbehandeling met de chemische en immunologische eigenschappen zijn ook geëvalueerd^[79]. De resultaten toonden aan dat amandelproteïnen in voedingsproducten stabiel waren tijdens droge warmtebehandeling bij temperaturen onder 250 °C, terwijl het gecombineerde effect van warmte, druk en aanwezigheid van water resulteerde in een significante verandering van oplosbaarheid en immunoreactiviteit van amandelproteïnen. Een ontwerp van een wetenschappelijk advies over de evaluatie van allergene voedingsmiddelen en voedselingrediënten voor etiketteringsdoeleinden dat onlangs is gepubliceerd door de Europese Autoriteit voor voedselstandaard (EFSA) heeft de volgende verklaring afgelegd: "De meeste beschikbare studies rapporteren over de IgE-bindende capaciteit van verwerkte voedingsmiddelen in plaats van hun



allergeniciteit, waaronder systematische onderzoeken naar de gevolgen van de onbewerkte processen tegen allergeniciteit" [23].

Alle belanghebbenden zijn het erover eens dat de uit voorzorg geplaatste waarschuwingen voor de potentiële aanwezigheid van allergenen een reëel risico dient te weerspiegelen en een indicatie zou moeten zijn voor een kenmerkende niet-bestaande aanwezigheid van een totaal vrijgesteld product van een bepaald product dat boven een referentiedosis ligt [80].

Er bestaat algemene zorgplicht voor de levensmiddelenindustrie en de verplichtingen in de EU-wetgeving om de aanwezigheid van allergenen te verminderen en te beheersen. Hoewel er een EU-verordening voor allergenen aanwezig is als ingrediënt, is dit niet het geval voor de onbedoelde aanwezigheid van allergenen [81].

Er is een dringende vereiste voor effectieve communicatie tussen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, patiëntenorganisaties, levensmiddelenindustrie en regelgevers om te komen tot de ontwikkeling van een alfabetische aanpak om consumenten te beschermen tegen voedselallergieën [82].

5. Conclusies

In dit overzicht hebben we gekeken naar het bewijs voor de prevalentie van amandelallergie, wat aantoont dat amandelallergie zeldzaam is.

Hoewel amandel 4 primaire allergenen heeft, waarvan Pru du 6 de meest bestudeerde is, is er weinig bewijs voor de doeltreffendheid van de diagnose van de componenten.

Wat detectie betreft, zijn de op immunoassay gebaseerde methoden nog steeds de meest gebruikte en schijnbaar de meest betrouwbare in producten op basis van voeding, hoewel het potentieel van Massa-Spectrometrie-methoden kan leiden tot veelbelovende gevoeligheden en de aminozuursequenties opnieuw zijn bepaald en de beschikbare database is bijgewerkt overeenkomstig. Onze primaire overeenkomst is gebaseerd op de op de bevolking gebaseerde drempelwaarde die nodig is om een effectieve risicobeoordeling en consumentenadvies te krijgen.

Er moeten dus meer onderzoeken worden uitgevoerd met de relevante allergische groepen, zodat we verder kunnen gaan dan de huidige voorzorgwaarschuwingen voor de potentiële aanwezigheid van allergenen.



Referenties

1. Boyce, J.A.; Assa'ad, A.; Burks, A.W.; Jones, S.M.; Sampson, H.A.; Wood, R.A.; Plaut, M.; Cooper, S.F.; Fenton, M.J.; Arshad, S.H.; et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Report of the niaid-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, S5–S58. [CrossRef] [PubMed]
2. Boyce, J.A.; Assa'ad, A.; Burks, A.W.; Jones, S.M.; Sampson, H.A.; Wood, R.A.; Plaut, M.; Cooper, S.F.; Fenton, M.J.; Arshad, S.H.; et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the niaid-sponsored expert panel report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 1105–1118. [CrossRef] [PubMed]
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Finding a Path to Safety in Food Allergy: Assessment of the Global Burden, Causes, Prevention, Management, and Public Policy*; Stallings, V.A., Oria, M.P., Eds.; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2016.
4. Sicherer, S.H.; Sampson, H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018, 141, 41–58. [CrossRef] [PubMed]
5. Sicherer, S.H.; Allen, K.; Lack, G.; Taylor, S.L.; Donovan, S.M.; Oria, M. Critical issues in food allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics* 2017, 140, e20170194. [CrossRef] [PubMed]
6. Allen, K.J.; Koplin, J.J. Prospects for prevention of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016, 4, 215–220. [CrossRef] [PubMed]
7. Du Toit, G.; Tsakok, T.; Lack, S.; Lack, G. Prevention of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 137, 998–1010. [CrossRef] [PubMed]
8. Luyt, D.K.; Vaughan, D.; Oyewole, E.; Stiefel, G. Ethnic differences in prevalence of cashew nut, pistachio nut and almond allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016, 27, 651–654. [CrossRef] [PubMed]
9. Buchanan, R.; Dennis, S.; Gendel, S.; Acheson, D.; Assimon, S.A.; Beru, N.; Bolger, P.; Carlson, D.; Carvajal, R.; Copp, C.; et al. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. *J. Food Prot.* 2008, 71, 1043–1088. [PubMed]
10. McWilliam, V.; Koplin, J.; Lodge, C.; Tang, M.; Dharmage, S.; Allen, K. The prevalence of tree nut allergy: A systematic review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015, 15. [CrossRef] [PubMed]
11. Ben-Shoshan, M.; Turnbull, E.; Clarke, A. Food allergy: Temporal trends and determinants. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012, 12, 346–372. [CrossRef] [PubMed]
12. Woods, R.K.; Abramson, M.; Raven, J.M.; Bailey, M.; Weiner, J.M.; Walters, E.H. Reported food intolerance and respiratory symptoms in young adults. *Eur. Respir. J.* 1998, 11, 151–155. [CrossRef] [PubMed]
13. Wan, K.S.; Chiu, W.H. Food hypersensitivity in primary school children in Taiwan: Relationship with asthma. *Food Agric. Immunol.* 2012, 23, 247–254. [CrossRef]
14. Sicherer, S.H.; Munoz-Furlong, A.; Sampson, H.A. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: A 5-year follow-up study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112, 1203–1207. [CrossRef]
15. Sicherer, S.H.; Furlong, T.J.; Munoz-Furlong, A.; Burks, A.W.; Sampson, H.A. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: Characteristics of the first 5149 registrants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108, 128–132. [CrossRef] [PubMed]
16. Young, E.; Stoneham, M.D.; Petruckevitch, A.; Barton, J.; Rona, R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994, 343, 1127–1130. [CrossRef]
17. Orhan, F.; Karakas, T.; Cakir, M.; Aksoy, A.; Baki, A.; Gedik, Y. 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* 2009, 39, 1027–1035. [CrossRef] [PubMed]
18. Brugman, E.; Meulmeester, J.F.; Spee-van der Wekke, A.; Beuker, R.J.; Radder, J.J.; Verloove-Vanhorick, S. Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in the Netherlands. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998, 52, 577–581. [CrossRef] [PubMed]
19. Martinez-Gimeno, A.; Del Castillo, P.; Garcia-Hernandez, G.; Luna-Paredes, C.; Garcia-Sanchez, J.A. Prevalence of food allergy/intolerance in children: Results from a population based survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, 105, S130. [CrossRef]
20. Burney, P.; Summers, C.; Chinn, S.; Hooper, R.; van Ree, R.; Lidholm, J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European community respiratory health survey: A Europepreval analysis. *Allergy* 2010, 65, 1182–1188. [CrossRef] [PubMed]
21. Matricardi, P.M.; Kleine-Tebbe, J.; Hoffmann, H.J.; Valenta, R.; Hilger, C.; Hofmaier, S.; Aalberse, R.C.; Agache, I.; Asero, R.; Ballmer-Weber, B.; et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016, 27, 1–250. [CrossRef] [PubMed]
22. Holzhauser, T.; Roder, M. Allergens in tree nuts, sesame seeds, mustard and celery. In *Food Allergens—Analysis, Instrumentation and Methods*; Nollet, L.M.L., van Hengel, A.J., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2010.
23. Yeung, J.M. Criteria to determine priority allergens: Tree nut allergy review. In *Allergen Management in the*



Food Industry; John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, USA, 2010.

24. Clark, A.T.; Ewan, P.W. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin. Exp. Allergy* 2003, 33, 1041–1045. [CrossRef] [PubMed]
25. Noble, K.A.; Liu, C.Q.; Sathe, S.K.; Roux, K.H. A cherry seed-derived spice, mahleb, is recognized by anti-almond antibodies including almond-allergic patient IgE. *J. Food Sci.* 2017, 82, 1786–1791. [CrossRef] [PubMed]
26. Uotila, R.; Kukkonen, A.K.; Pelkonen, A.S.; Makela, M.J. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy* 2016, 71, 514–521. [CrossRef] [PubMed]
27. Couch, C.; Franxman, T.; Greenhawt, M. Characteristics of tree nut challenges in tree nut allergic and tree nut sensitized individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 118, 591–596. [CrossRef] [PubMed]
28. Garcia-Boyano, M.; Pedrosa, M.; Quirce, S.; Boyano-Martinez, T. Household almond and peanut consumption is related to the development of sensitization in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 137, 1248–1251. [CrossRef] [PubMed]
29. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA J.* 2014, 12. [CrossRef]
30. Costa, J.; Mafra, I.; Carrapatoso, I.; Oliveira, M. Almond allergens: Molecular characterization, detection, and clinical relevance. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 1337–1349. [CrossRef] [PubMed]
31. Gaur, V.; Sethi, D.K.; Salunke, D.M. Purification, identification and preliminary crystallographic studies of pruduamandin, an allergenic protein from *Prunus dulcis*. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 2008, 64, 32–35. [CrossRef] [PubMed]
32. in, T.C.; Albillos, S.M.; Guo, F.; Howard, A.; Fu, T.J.; Kothary, M.H.; Zhang, Y.Z. Crystal structure of prunin-1, a major component of the almond (*Prunus dulcis*) allergen amandin. *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 8643–8651. [CrossRef] [PubMed]
33. Tawde, P.; Venkatesh, Y.P.; Wang, F.; Teuber, S.S.; Sathe, S.K.; Roux, K.H. Cloning and characterization of profilin (pru du 4), a cross-reactive almond (*Prunus dulcis*) allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 118, 915–922. [CrossRef] [PubMed]
34. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Available online: <http://www.allergen.org> (accessed on 4 September 2018).
35. Roux, K.H.; Teuber, S.S.; Robotham, J.M.; Sathe, S.K. Detection and stability of the major almond allergen in foods. *J. Agric. Food Chem.* 2001, 49, 2131–2136. [CrossRef] [PubMed]
36. Willison, L.N.; Tripathi, P.; Sharma, G.; Teuber, S.S.; Sathe, S.K.; Roux, K.H. Cloning, expression and patient IgE reactivity of recombinant pru du 6, an 11s globulin from almond. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011, 156, 267–281. [CrossRef] [PubMed]
37. Willison, L.N.; Zhang, Q.; Su, M.N.; Teuber, S.S.; Sathe, S.K.; Roux, K.H. Conformational epitope mapping of pru du 6, a major allergen from almond nut. *Mol. Immunol.* 2013, 55, 253–263. [CrossRef] [PubMed]
38. Venkatachalam, M.; Teuber, S.S.; Roux, K.H.; Sathe, S.K. Effects of roasting, blanching, autoclaving, and microwave heating on antigenicity of almond (*Prunus dulcis* L.) proteins. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 3544–3548. [CrossRef] [PubMed]
39. Mandalari, G.; Rigby, N.M.; Bisignano, C.; Lo Curto, R.B.; Mulholland, F.; Su, M.; Venkatachalam, M.; Robotham, J.M.; Willison, L.N.; Lapsley, K.; et al. Effect of food matrix and processing on release of almond protein during simulated digestion. *LWT-Food Sci. Technol.* 2014, 59, 439–447. [CrossRef]
40. Holden, L.; Sletten, G.B.G.; Lindvik, H.; Faeste, C.K.; Dooper, M. Characterization of IgE binding to lupin, peanut and almond with sera from lupin-allergic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008, 146, 267–276. [CrossRef] [PubMed]
41. Poltronieri, P.; Cappello, M.S.; Dohmae, N.; Conti, A.; Fortunato, D.; Pastorello, E.A.; Ortolani, C.; Zacheo, G. Identification and characterisation of the IgE-binding proteins 2s albumin and conglutin gamma in almond (*Prunus dulcis*) seeds. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002, 128, 97–104. [CrossRef] [PubMed]
42. Abolhassani, M.; Roux, K.H. Cdna cloning, expression and characterization of an allergenic 60s ribosomal protein of almond (*Prunus dulcis*). *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2009, 8, 77–84. [PubMed]
43. Jackson, L.S.; Al-Taher, F.M.; Moorman, M.; DeVries, J.W.; Tippett, R.; Swanson, K.M.J.; Fu, T.J.; Salter, R.; Dunaif, G.; Estes, S.; et al. Cleaning and other control and validation strategies to prevent allergen cross-contact in food-processing operations. *J. Food Prot.* 2008, 71, 445–458. [CrossRef] [PubMed]
44. Wang, X.; Young, O.A.; Karl, D.P. Evaluation of cleaning procedures for allergen control in a food industry environment. *J. Food Sci.* 2010, 75, T149–T155. [CrossRef] [PubMed]
45. Blais, B.W.; Gaudreault, M.; Phillippe, L.M. Multiplex enzyme immunoassay system for the simultaneous detection of multiple allergens in foods. *Food Control* 2003, 14, 43–47. [CrossRef]
46. Garber, E.A.E.; Perry, J. Detection of hazelnuts and almonds using commercial elisa test kits. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010, 396, 1939–1945. [CrossRef] [PubMed]
47. Schubert-Ullrich, P.; Rudolf, J.; Ansari, P.; Galler, B.; Fuhrer, M.; Molinelli, A.; Baumgartner, S. Commercialized rapid immunoanalytical tests for determination of allergenic food proteins: An overview. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009, 395, 69–81. [CrossRef] [PubMed]
48. Rejeb, S.B.; Abbott, M.; Davies, D.; Cleroux, C.; Delahaut, P. Multi-allergen screening immunoassay for the detection of protein markers of peanut and four tree nuts in chocolate. *Food Addit. Contam.* 2005, 22, 709–715.



[CrossRef] [PubMed]

49. Tiwari, R.S.; Venkatachalam, M.; Sharma, G.M.; Su, M.; Roux, K.H.; Sathe, S.K. Effect of food matrix on amandin, almond (*Prunus dulcis* L.) major protein, immunorecognition and recovery. *LWT-Food Sci. Technol.* 2010, 43, 675–683. [CrossRef]
50. Taylor, S.L.; Nordlee, J.A.; Niemann, L.M.; Lambrecht, D.M. Allergen immunoassays—considerations for use of naturally incurred standards. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009, 395, 83–92. [CrossRef] [PubMed]
51. Chung, S.Y.; Yang, W.; Krishnamurthy, K. Effects of pulsed uv-light on peanut allergens in extracts and liquid peanut butter. *J. Food Sci.* 2008, 73, C400–C404. [CrossRef] [PubMed]
52. Su, M.N.; Venkatachalam, M.; Gradziel, T.M.; Liu, C.Q.; Zhang, Y.; Roux, K.H.; Sathe, S.K. Application of mouse monoclonal antibody (mAb) 4c10-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for amandin detection in almond (*Prunus dulcis* L.) genotypes and hybrids. *LWT-Food Sci. Technol.* 2015, 60, 535–543. [CrossRef]
53. Su, M.N.; Venkatachalam, M.; Liu, C.Q.; Zhang, Y.; Roux, K.H.; Sathe, S.K. A murine monoclonal antibody based enzyme-linked immunosorbent assay for almond (*Prunus dulcis* L.) detection. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61, 10823–10833. [CrossRef] [PubMed]
54. Su, M.N.; Liu, C.Q.; Roux, K.H.; Gradziel, T.M.; Sathe, S.K. Effects of processing and storage on almond (*Prunus dulcis* L.) amandin immunoreactivity. *Food Res. Int.* 2017, 100, 87–95. [CrossRef] [PubMed]
55. Scheibe, B.; Weiss, W.; Rueff, F.; Przybilla, B.; Gorg, A. Detection of trace amounts of hidden allergens: Hazelnut and almond proteins in chocolate. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 2001, 756, 229–237. [CrossRef]
56. Masir, J.; Benoit, L.; Meshgi, M.; Day, J.; Nadala, C.; Samadpour, M. A novel immunoassay test system for detection of modified allergen residues present in almond-, cashew-, coconut-, hazelnut-, and soy-based nondairy beverages. *J. Food Prot.* 2016, 79, 1572–1582. [CrossRef] [PubMed]
57. Pafundo, S.; Gulli, M.; Marmioli, N. Sybr®greener™ real-time PCR to detect almond in traces in processed food. *Food Chem.* 2009, 116, 811–815. [CrossRef]
58. Holzhauser, T.; Stephan, O.; Vieths, S. Detection of potentially allergenic hazelnut (*Corylus avellana*) residues in food: A comparative study with DNA PCR-ELISA and protein Sandwich-ELISA. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 5808–5815. [CrossRef] [PubMed]
59. Van Hengel, A.J. Food allergen detection methods and the challenge to protect food-allergic consumers. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007, 389, 111–118. [CrossRef] [PubMed]
60. Monaci, L.; De Angelis, E.; Montemurro, N.; Pilolli, R. Comprehensive overview and recent advances in proteomics MS based methods for food allergens analysis. *Trends Anal. Chem.* 2018, 106, 1337–1349. [CrossRef]
61. Buhler, S.; Tedeschi, T.; Faccini, A.; Garino, C.; Arlorio, M.; Dossena, A.; Sforza, S. Isolation and full characterisation of a potentially allergenic lipid transfer protein (LTP) in almond. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Cont. Expo. Risk Assess.* 2015, 32, 648–656.
62. Johnson, P.E.; Baumgartner, S.; Aldick, T.; Bessant, C.; Giosafatto, V.; Heick, J.; Mamone, G.; O'Connor, G.; Poms, R.; Popping, B.; et al. Current perspectives and recommendations for the development of mass spectrometry methods for the determination of allergens in foods. *J. AOAC Int.* 2011, 94, 1026–1033. [PubMed]
63. Bignardi, C.; Elviri, L.; Penna, A.; Careri, M.; Mangia, A. Particle-packed column versus silica-based monolithic column for liquid chromatography-electrospray-linear ion trap-tandem mass spectrometry multiallergen trace analysis in foods. *J. Chromatogr. A* 2010, 1217, 7579–7585. [CrossRef] [PubMed]
64. Lupinek, C.; Wollmann, E.; Baar, A.; Banerjee, S.; Breiteneder, H.; Broecker, B.M.; Bublin, M.; Curin, M.; Flicker, S.; Garmatiuk, T.; et al. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The medall allergen-chip. *Methods* 2014, 66, 106–119. [CrossRef] [PubMed]
65. Derr, L.E. When food is poison: The history, consequences, and limitations of the food allergen labeling and consumer protection act of 2004. *Food Drug Law J.* 2006, 61, 65–165. [PubMed]
66. Taylor, S.L.; Baumert, J.L.; Kruijzinga, A.G.; Remington, B.C.; Crevel, R.W.R.; Brooke-Taylor, S.; Allen, K.J.; Houben, G.; Allergen Bur Australia New Zealand. Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: Report of the vital expert panel. *Food Chem. Toxicol.* 2014, 63, 9–17. [CrossRef] [PubMed]
67. Zhu, J.M.; Pouillot, R.; Kwegyir-Afful, E.K.; Luccioli, S.; Gendel, S.M. A retrospective analysis of allergic reaction severities and minimal eliciting doses for peanut, milk, egg, and soy oral food challenges. *Food Chem. Toxicol.* 2015, 80, 92–100. [CrossRef] [PubMed]
68. Fernandez-Rivas, M.; Barreales, L.; Mackie, A.R.; Fritsche, P.; Vazquez-Cortes, S.; Jedrzejczak-Czechowicz, M.; Kowalski, M.L.; Clausen, M.; Gislason, D.; Sinanotis, A.; et al. The europeval outpatient clinic study on food allergy: Background and methodology. *Allergy* 2015, 70, 576–584. [CrossRef] [PubMed]
69. Ballmer-Weber, B.K.; Fernandez-Rivas, M.; Beyer, K.; Defernez, M.; Sperrin, M.; Mackie, A.R.; Salt, L.J.; Hourihane, J.O.; Asero, R.; Belohlavkova, S.; et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 135, 964–971. [CrossRef] [PubMed]
70. Mackie, A.; Knulst, A.; Le, T.M.; Bures, P.; Salt, L.; Mills, E.N.C.; Malcolm, P.; Andreou, A.; Ballmer-Weber, B.K. High fat food increases gastric residence and thus thresholds for objective symptoms in allergic patients. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1708–1714. [CrossRef] [PubMed]



71. Metcalfe, D.D.; Astwood, J.D.; Townsend, R.; Sampson, H.A.; Taylor, S.L.; Fuchs, R.L. Assessment of allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1996, 36, S165–S186. [CrossRef] [PubMed]
72. Lepski, S.; Brockmeyer, J. Impact of dietary factors and food processing on food allergy. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 145–152. [CrossRef] [PubMed]
73. Verhoeckx, K.C.M.; Vissers, Y.M.; Baumert, J.L.; Faludi, R.; Feys, M.; Flanagan, S.; Herouet-Guicheney, C.; Holzhauser, T.; Shimojo, R.; van der Bolt, N.; et al. Food processing and allergenicity. *Food Chem. Toxicol.* 2015, 80, 223–240. [CrossRef] [PubMed]
74. Mills, E.N.C.; Mackie, A.R. The impact of processing on allergenicity of food. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 8, 249–253. [CrossRef] [PubMed]
75. Bargman, T.J.; Rupnow, J.H.; Taylor, S.L. IgE-binding proteins in almonds (*Prunus-Amygdalus*)—Identification by immunoblotting with sera from almond-allergic adults. *J. Food Sci.* 1992, 57, 717–720. [CrossRef]
76. DeLeon, M.P.; Glaspole, I.N.; Drew, A.C.; Rolland, J.M.; O’Hehir, R.E.; Suphioglu, C. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin. Exp. Allergy* 2003, 33, 1273–1280. [CrossRef] [PubMed]
77. Su, M.; Venkatachalam, M.; Teuber, S.S.; Roux, K.H.; Sathe, S.K. Impact of gamma-irradiation and thermal processing on the antigenicity of almond, cashew nut and walnut proteins. *J. Sci. Food Agric.* 2004, 84, 1119–1125. [CrossRef]
78. Dhakal, S.; Liu, C.Q.; Zhang, Y.; Roux, K.H.; Sathe, S.K.; Balasubramaniam, V.M. Effect of high pressure processing on the immunoreactivity of almond milk. *Food Res. Int.* 2014, 62, 215–222. [CrossRef]
79. Zhang, Y.; Zhang, J.Q.; Sheng, W.; Wang, S.; Fu, T.J. Effects of heat and high-pressure treatments on the solubility and immunoreactivity of almond proteins. *Food Chem.* 2016, 199, 856–861. [CrossRef] [PubMed]
80. DunnGalvin, A.; Chan, C.H.; Crevel, R.; Grimshaw, K.; Poms, R.; Schnadt, S.; Taylor, S.L.; Turner, P.; Allen, K.J.; Austin, M.; et al. Precautionary allergen labelling: Perspectives from key stakeholder groups. *Allergy* 2015, 70, 1039–1051. [CrossRef] [PubMed]
81. Remington, B.C.; Baumert, J.L.; Blom, W.M.; Houben, G.F.; Taylor, S.L.; Kruizinga, A.G. Unintended allergens in precautionary labelled and unlabelled products pose significant risks to UK Allergic consumers. *Allergy* 2015, 70, 813–819. [CrossRef] [PubMed]
82. Muraro, A.; Hoffmann-Sommergruber, K.; Holzhauser, T.; Poulsen, L.K.; Gowland, M.H.; Akdis, C.A.; Mills, E.N.C.; Papadopoulos, N.; Roberts, G.; Schnadt, S.; et al. EACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Protecting consumers with food allergies: Understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. *Allergy* 2014, 69, 1464–1472. [CrossRef] [PubMed]