

ADVIES 24-2017

Betreft:

**Referentiedosissen voor de allergenen die
zijn opgenomen in bijlage II van de
Verordening (EU) nr. 1169/2011 van 25
oktober 2011**

(SciCom 2017/01)

Wetenschappelijk advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 17 november 2017.

Sleutelwoorden:

referentiedosis, uitlokkende dosis, allergenen

Key terms:

reference dose, eliciting dose, allergens

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	5
1. Referentietermen	9
1.1. <i>Vraagstelling</i>	9
1.2. <i>Wettelijke bepalingen</i>	9
1.3. <i>Methodologie</i>	9
2. Definities & Afkortingen	9
3. Inleiding	10
4. Wetenschappelijke argumentatie	11
4.1. <i>Specificiteit van de problematiek</i>	11
4.2. <i>Risicobeoordeling van allergenen</i>	13
4.2.1. <i>Uitlokkende dosis of ED-waarde voor een populatie</i>	14
4.2.1.1. <i>Allergene populatiedrempelwaarden (EDp)</i>	14
4.2.1.2. <i>VITAL® referentiedosissen</i>	18
4.2.1.3. <i>NVWA referentiedosissen</i>	19
4.2.1.4. <i>Voorstel van referentiedosissen</i>	19
4.2.2. <i>Portiegrootte</i>	21
5. Onzekerheden	22
6. Aandachtspunten	23
7. Conclusies	23
Referenties	25
Leden van het Wetenschappelijk Comité	27
Belangenconflict	27
Dankbetuiging	27
Samenstelling van de werkgroep	28
Wettelijk kader	28
Disclaimer	28

Bijlagen

Bijlage 1. VITAL® 2.0 en NVWA (2016) referentiedosissen en populatie drempelwaarden (mg eiwit van het allergene levensmiddel) vermeld in de literatuur voor de belangrijkste voedselallergenen	29
Bijlage 2. Eiwitgehalten om drempeldosissen om te zetten naar het levensmiddel	34
Bijlage 3. Voorbeelden van beschikbare methodes en bijhorende kwantificeringslimitieten (LOQ)	35

Samenvatting

Referentiedosisen voor de allergenen die zijn opgenomen in bijlage II van de Verordening (EU) nr. 1169/2011 van 25 oktober 2011

Context & Vraagstelling

Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht de etikettering van veertien stoffen die een intolerantie of allergie kunnen veroorzaken, wanneer ze bij de productie of de bereiding van een levensmiddel gebruikt worden.

Bij gebrek aan wettelijke meldingsdrempels of referentiedosisen voor voedselallergenen, is de risico-evaluatie van allergenen binnen het FAVV momenteel gebaseerd op de 'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling' (VITAL® 2.0) referentiedosisen, ontwikkeld door het Allergen Bureau van de Australische voedingsindustrie. Vrij recent echter, stelde het Nederlandse Bureau voor Risicobeoordeling & Onderzoeksprogrammering (BuRO) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) alternatieve (voorlopige) referentiedosisen voor die voor de meeste allergenen een factor 10 lager zijn dan de VITAL® 2.0 referentiedosisen.

Aan het Wetenschappelijk Comité wordt advies gevraagd over de te hanteren referentiedosisen voor de allergenen van schaaldieren, eieren, vis, aardnoten, soja, melk, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine, weekdieren en bepaalde noten, vermeld in Verordening (EU) nr. 1169/2011. Op basis van deze referentiedosisen zou het merendeel (95 tot 99%) van de allergische populatie beschermd moeten zijn en zullen gepaste maatregelen genomen kunnen worden bij het opsporen van niet-vermelde allergenen.

Methodologie

Het advies is gebaseerd op gegevens uit de wetenschappelijke literatuur in combinatie met de opinie van experts.

Wetenschappelijke argumentatie

Voor de risicobeoordeling van allergenen kunnen gelijkaardige principes gebruikt worden als voor de 'klassieke' contaminanten. Desalniettemin zijn er een aantal belangrijke verschillen. Allergenen zijn vaak courante ingrediënten, die slechts voor een beperkte groep van consumenten een gevaar vormen. Bij gevoelige personen zullen allergenen vrij snel na inname een reactie veroorzaken, gaande van jeuk, over diarree of braken tot een levensbedreigende anafylactische shock. De ernst van de reactie is afhankelijk van de aard en de eigenschappen van het allergeen, de ingenomen dosis allergeen en de fysiologische toestand en genetische achtergrond van de persoon. Anders dan de 'klassieke' contaminanten, wordt de drempelwaarde waarbij een allergeen een nefaste reactie uitlokt, niet uitgedrukt als een hoeveelheid per kg lichaamsgewicht, maar als een absolute hoeveelheid eiwit van het allergene levensmiddel.

De allergene drempelwaarde voor een populatie of de uitlokkende dosis (EDp) die bij een bepaald percentage p van de gevoelige populatie een reactie veroorzaakt, wordt afgeleid via statistische modellering van individuele drempelwaardedistributies. In het advies wordt een overzicht gegeven van de EDp-waarden die voor verschillende allergenen in de literatuur gegeven worden.

De VITAL® 2.0 referentiedosisen zijn gebaseerd op expertopinie en komen overeen met de ED01, de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ED05, of beiden die door Remington (2013) en Taylor *et al.* (2014) via een Weibull, een log-logistische of een log-normale distributie gemodelleerd werden. De door het BuRO voorgestelde referentiedosisen komen overeen met de

laagste, via de Weibull modellering bekomen ED01-waarden van dezelfde studies waarop de VITAL® 2.0 referentiedosissen gebaseerd zijn.

Er zijn echter indicaties dat een referentiedosis op basis van een ED01 in de praktijk vrij laag is. Bij blootstelling van een grote, gevoelige testpopulatie aan een pinda-dosis gelijk aan de ED05 werd nl. bij minder dan 5% van de geteste populatie een reactie waargenomen. Bovendien blijkt het Weibull-model bij lagere dosissen in de distributie veelal af te wijken van de werkelijke datagegevens en de populatiegevoeligheid voor de meeste allergenen aldus te overschatten. Als referentiedosis voor de evaluatie van het risico van de inname van allergene levensmiddelen, stelt het Comité daarom de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ED05 voor. De voorkeur wordt gegeven aan de laagste waarde bekomen via log-logistische of log-normale modellering van de grootst, beschikbare dataset.

Volgende referentiedosissen (uitgedrukt als mg eiwit van het allergene levensmiddel) worden door het Wetenschappelijk Comité voorgesteld voor de risicobeoordeling:

Allergene levensmiddelen	Voorgestelde referentiedosis (mg eiwit)
Aardnoten (pinda)	1,1
Melk	1,2
Ei	0,3
Hazelnoot	0,5
Walnoot	0,5
Cashew	0,6
Overige noten	0,5
Soja	2,9
Tarwe (en alle glutenbevattende granen)	1,3
Mosterd	0,1
Lupine	4,5
Sesamzaad	0,4
Garnalen	12,1
Overige schaaldieren	-
Weekdieren	-
Vis	-
Selder	-

Momenteel zijn er in de literatuur onvoldoende drempeldosisgegevens beschikbaar om een referentiedosis voor andere noten dan hazelnoot, walnoot en cashew, af te leiden. De resultaten voor hazelnoot, walnoot en cashew geven evenwel aan dat de drempelwaarden, en bijgevolg de referentiedosis voor hazelnoot overwogen kunnen worden als (voorlopig) alternatief voor de risicobeoordeling van noten waarvoor drempeldosissen ontbreken (amandelen, pecannoten, paranoten, pistachenoten, macadamianoten).

Een gelijkaardige extrapolatie van de voorgestelde referentiedosis voor garnaal naar andere schaaldieren zoals kreeft en krab, is daarentegen niet mogelijk omdat er momenteel onvoldoende gegevens zijn om dergelijke veralgemening te ondersteunen. De beschikbare kennis in de wetenschappelijke literatuur is thans eveneens ontoereikend om een referentiedosis af te leiden voor de allergenen van weekdieren, vis en selder.

Ofschoon niet expliciet vermeld in de vraagstelling, wenst het Comité nog te wijzen op het dualisme van glutenbevattende granen (tarwe, rogge, gerst, haver, spelt, kamut). Dergelijke granen moeten

geweerd worden door personen met een glutenintolerantie, maar ook door personen met een granenallergie. Volgens de Uitvoeringsverordening (EU) nr. 828/2014 kunnen de vermeldingen “glutenvrij” en “met zeer laag glutengehalte” gebruikt worden voor producten met een maximaal glutengehalte van respectievelijk 20 mg/kg en 100 mg/kg. Echter, Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht altijd de etikettering van glutenbevattende granen wanneer deze als ingrediënt in het product gebruikt worden. Met het oog op de bescherming van consumenten met een allergie voor deze granen, stelt het Comité voor om de voor tarwe afgeleide referentiedosis bij de risicobeoordeling toe te passen.

Conclusie

Het Wetenschappelijk Comité stelt (voorlopige) allergene referentiedosissen voor met betrekking tot aardnoten (pinda's), melk, ei, noten (hazelnoot, walnoot, cashew en overige noten), soja, mosterd, lupine, sesamzaad, garnaal en tarwe (en bij uitbreiding ook andere glutenbevattende granen). Deze referentiedosissen zijn voornamelijk gebaseerd op de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de dosis die een allergische reactie veroorzaakt bij 5% van de gevoelige populatie (ED05) die in de wetenschappelijke literatuur gerapporteerd wordt. Op basis van de beschikbare informatie en rekening houdend met de onzekerheden, kan aangenomen worden dat deze referentiedosissen voldoende laag zijn om het merendeel (97 à 98%) van de allergische consumenten te beschermen. Voor de allergenen van schaaldieren, weekdieren, vis en selder is de beschikbare informatie momenteel ontoereikend om een referentiedosis te kunnen voorstellen.

De voorgestelde referentiedosissen zijn gebaseerd op de huidige kennis en zijn ‘tijdelijk’ van aard. Bij verdere ontwikkelingen op het vlak van kennis en data, zouden ze opnieuw geëvalueerd moeten worden.

De in dit advies weergegeven informatie kadert in de context van het beheersen van het risico dat zich kan stellen door de aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen. Los van de controle van de mogelijke aanwezigheid van niet-geëtiketteerde allergenen, hebben de voorgestelde referentiedosissen in principe geen betrekking op allergenen die als ingrediënt aan voedingsproducten werden toegevoegd, aangezien deze deel uitmaken van de receptuur van een product en volgens de wetgeving steeds dienen geëtiketteerd te worden. De voorgestelde referentiedosissen zouden niet gebruikt mogen worden als basis voor de bewering dat een product “vrij” is van een specifieke allergene. Bovendien zou een proactief allergenenmanagementsysteem het gebruik van voorzorgsetikettering voor de mogelijke, sporadische aanwezigheid van een allergene via kruiscontaminatie tot een minimum moeten beperken. Het gebruik van dergelijke etikettering zou steeds gelinkt moeten zijn aan een reëel risico op basis van het toegepaste productieproces zoals beschreven in de context van het HACCP – ‘Hazard Analysis and Critical Control Points’ systeem.

Summary

Reference doses for the allergens mentioned in Annex II of Regulation (EU) N° 1169/2011 of 25 October 2011

Background & Terms of reference

Regulation (EU) N° 1169/2011 requires labeling of fourteen intolerance or allergy causing substances when they are used in the production or preparation of a food.

In the absence of legal notification thresholds or reference doses for food allergens, risk evaluation of allergens within the FASFC is currently based on the ‘Voluntary Incidental Trace Allergy Labeling’

(VITAL® 2.0) reference doses, developed by the Allergen Bureau of the Australian food industry. Recently, however, the Dutch Bureau for Risk Assessment and Research Programming (BuRO) of The Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA) proposed alternative (provisional) reference doses that are for most allergens a factor of 10 lower than the VITAL® 2.0 reference doses. The Scientific Committee has been asked to propose reference doses for the allergens of crustaceans, eggs, fish, peanuts, soybeans, milk, celery, mustard, sesame seeds, lupin, molluscs and certain nuts, listed in Regulation (EU) n° 1169/2011. Based on these reference doses, the majority (95 to 99%) of the allergic population should be protected and appropriate measures may be taken when undeclared allergens are detected.

Methodology

The opinion is based on information from the scientific literature in combination with the opinion of experts.

Scientific argumentation

For the risk assessment of allergens, similar principles can be used as for 'classic' contaminants. Nevertheless, there are some important differences. Various allergens are common ingredients, which only represent a danger to a limited group of consumers. In susceptible persons, allergens will cause a reaction very quickly after ingestion, varying from itching, over diarrhea or vomiting to life-threatening anaphylactic shock. The severity of the reaction depends on the nature and the properties of the allergen, the ingested allergen dose and the physiological condition and genetic background of the person. Unlike 'classic' contaminants, the threshold at which an allergen provokes an adverse reaction is not expressed as an amount per kg body weight but as an absolute amount of protein of the allergenic commodity.

The allergenic threshold for a population or the eliciting dose (EDp) that causes a response in a certain percentage of the susceptible population, is derived through statistical modeling of individual threshold distributions. An overview of EDp values reported in the literature for various allergens, is given in the opinion.

The VITAL® 2.0 reference doses are based on expert opinion and correspond to the ED01, the lower limit of the 95% confidence interval of the ED05, or both that are modeled by Remington (2013) and Taylor *et al.* (2014) by means of a Weibull, a log-logistic or a log-normal distribution. Reference doses proposed by the BuRo correspond to the lowest ED01 values obtained by the Weibull model of the same studies on which VITAL® 2.0 reference doses are based.

There are however, indications that a reference dose based on an ED01 is quite low in practice. It was shown that when a large, sensitive test population was exposed to a peanut dose corresponding to the ED05, a reaction was observed in less than 5% of the tested population. In addition, the Weibull model appears to deviate from the actual data and thus to overestimate the population sensitivity for most allergens at the lower dose-end of the distribution.

Therefore the Committee proposes the lower limit of the 95% confidence interval of the ED05 to be used as reference dose for the risk assessment of allergens. Preference is given to the lowest value obtained by means of a log-logistic or a log-normal model on the largest dataset available.

Following reference doses (expressed as mg protein of the allergenic commodity) are proposed by the Scientific Committee for risk assessment:

Allergenic commodities	Proposed reference dose (mg protein)
Peanut	1.1
Milk	1.2
Egg	0.3
Hazelnut	0.5
Walnut	0.5
Cashew	0.6
Other nuts	0.5
Soybean	2.9
Wheat (and all cereals containing gluten)	1.3
Mustard	0.1
Lupine	4.5
Sesame seed	0.4
Shrimps	12.1
Crustaceans	-
Molluscs	-
Fish	-
Celery	-

At present, insufficient threshold dose data are available in literature for deriving a reference dose for nuts other than hazelnut, walnut and cashew. Results for hazelnut, walnut and cashew however, indicate that the threshold doses, and consequently the reference dose, of hazelnut may be considered as (provisional) alternative for the risk assessment of other nuts, for which threshold doses are lacking (almonds, pecan nuts, Brazil nuts, pistachio nuts, macadamia or Queensland nuts).

A similar extrapolation of the proposed reference dose for shrimp to other crustaceans, such as lobster and crab, is currently not possible as the current, available data are insufficient to support such generalization. Available knowledge in the scientific literature is currently also too scarce to allow the derivation of a reference dose for the allergens of molluscs, fish and celery.

Although not specifically mentioned in the question, the Committee wishes additionally to point out the dualism of gluten-containing cereals (wheat, rye, barley, oats, spelt, kamut). Such grains must be avoided by persons suffering gluten intolerance, but also by persons with a cereal allergy. According to Commission Implementing Regulation (EU) n° 828/2014, the statements “gluten-free” and “very low gluten” are allowed on products that contain no more than 20 mg/kg and 100 mg/kg of gluten respectively. Nevertheless, Regulation (EU) n° 1169/2011 always requires labeling of cereals containing gluten when they are used as an ingredient. In view of protecting consumers with an allergy to these cereals, the Committee proposes to apply for risk assessment the reference dose derived for wheat.

Conclusion

The Scientific Committee proposes (provisional) allergen reference doses for the allergens of peanuts, milk, eggs, nuts (hazelnut, walnut, cashew and other nuts), soybeans, mustard, lupin, sesame seeds, shrimp and wheat (and with extension, for other cereals containing gluten as well). These reference doses are mainly based on the lower limit of the 95% confidence interval of the dose that elicits an allergic reaction in 5% of the susceptible population (ED05) reported in the scientific literature. Based on available information and taking uncertainties into account, it can be assumed that these reference

doses are sufficiently low to protect the majority of allergic consumers (97 to 98%). For the allergens of crustaceans, molluscs, fish and celery, the available information is currently insufficient for proposing a reference dose.

The proposed reference doses are based on current knowledge and are of a 'temporary' nature. With further developments in terms of knowledge and data, reference doses should be reevaluated.

The information presented in this scientific opinion fits in the context of managing the risk that may arise from the presence of allergens in foods. Regardless of the control of the possible presence of undeclared allergens, the proposed reference doses do not, in principle, concern allergens which have been added as an ingredient to food products, as they are part of the product recipe and should always be labeled according to legislation. The proposed reference doses should not be used as a basis for claiming a product to be "free" of a specific allergen. Furthermore, the use of precautionary allergen labeling (PAL) for the potential, sporadic presence of an allergen through cross contamination should be minimized by a proactive allergen management system. Application of such labeling should always be linked to a real risk based on the applied manufacturing process as described in the context of the HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points' system.

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

In het kader van het controleprogramma wordt aan het Wetenschappelijk Comité advies gevraagd over de te hanteren referentiedosissen voor de allergenen vermeld in bijlage II van Verordening (EU) nr. 1169/2011 van 25 oktober 2011. Het betreft allergenen van schaaldieren, eieren, vis, aardnoten, soja, melk, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine, weekdieren en bepaalde noten (amandelen, hazelnoten, walnoten, cashewnoten, pecannoten, paranoten, pistachenoten, macadamianoten). Op basis van deze referentiedosissen zou het merendeel (95 tot 99%) van de allergische populatie beschermd dienen te zijn en zullen gepaste maatregelen genomen kunnen worden bij het detecteren van niet-vermelde allergenen.

1.2. Wettelijke bepalingen

Verordening (EU) nr. 1169/2011 van het Europees Parlement en de Raad van 25 oktober 2011 betreffende de verstrekking van voedselinformatie aan consumenten, tot wijziging van Verordeningen (EG) nr. 1924/2006 en (EG) nr. 1925/2006 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van Richtlijn 87/250/EEG van de Commissie, Richtlijn 90/496/EEG van de Raad, Richtlijn 1999/10/EG van de Commissie, Richtlijn 2000/13/EG van het Europees Parlement en de Raad, Richtlijnen 2002/67/EG en 2008/5/EG van de Commissie, en Verordening (EG) nr. 608/2004 van de Commissie, i.e. de “etiketteringsverordening”.

1.3. Methodologie

Dit advies is gebaseerd op gegevens uit de wetenschappelijke literatuur in combinatie met expertopinie.

2. Definitie & Afkortingen

allergeen	De term “allergeen” verwijst in dit advies naar het allergene levensmiddel en niet naar het allergene eiwit of epitop (i.e. deel van een macromolecule dat herkend kan worden door het immuunsysteem en een reactie kan uitlokken).
BMD	‘benchmark dose’, een gestandaardiseerd referentiepunt dat bekomen wordt door mathematische modellering van experimentele data uit dierproeven. De BMD schat de dosis die een lage, maar meetbare respons induceert (meestal 5 of 10% incidentie boven de controle).
drempelwaarde	Volgend onderscheid wordt gemaakt: <ul style="list-style-type: none"> • klinische of individuele drempelwaarde: de minimale hoeveelheid van een bepaald levensmiddel die een allergische reactie veroorzaakt bij een gevoelig persoon. • populatie drempelwaarde: de hoeveelheid van een bepaald levensmiddel die een allergische reactie veroorzaakt bij een bepaald percentage van de gesensibiliseerde populatie; zie ED
ED	Uitlokkende dosis of ‘eliciting dose’, populatie drempelwaarde met EDp de hoeveelheid eiwit van een allergeen levensmiddel, die een allergische reactie veroorzaakt bij een bepaald percentage p van de gesensibiliseerde populatie.
HACCP	‘Hazard Analysis and Critical Control Points’
LOAEL	‘Lowest Observed Adverse Effect Level’, i.e. de laagste hoeveelheid van een component die bij consumptie een nefast gezondheidseffect veroorzaakt.

MED	'minimum eliciting dose' of minimale uitlokkende dosis, i.e. de laagste allergeendosis die een effect uitlokt bij een individu in een provocatiestudie - vergelijkbaar met een LOAEL
MOE	'margin of exposure', de ratio tussen een bepaald punt op de dosis-respons curve en de blootstelling. De MOE geeft een indicatie over de mogelijke omvang van het risico; hoe groter de MOE, hoe kleiner het risico van de blootstelling aan de betreffende verbinding.
NOAEL	'No Observed Adverse Effect Level', i.e. de grootste hoeveelheid van een component die een persoon kan consumeren zonder dat dit een nefast gezondheidseffect veroorzaakt.
NRL	Nationaal Referentielabo
OAS	oraal allergie syndroom; De klachten ontstaan reeds na contact met het slijmvlies van lippen, mond of slokdarm, dus voor dat als het allergeen in de bloedsomloop is opgenomen. De reactie treedt dan ook zeer snel op, doorgaans binnen een paar minuten.
PAL	'precautionary allergen labeling'; preventieve of voorzorgsetikettering
referentiedosis	In de context van dit advies komt de referentiedosis overeen met een geselecteerde populatie drempelwaarde EDp die de bescherming garandeert van (100-p)% van voedselallergische consumenten.
VITAL®	Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergadering van 9 mei 2017 en de plenaire zittingen van het Wetenschappelijk Comité van 13 januari, 19 mei en 17 november 2017,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend advies:

3. Inleiding

De etikettering van de aanwezigheid van allergenen is zeer belangrijk voor personen met een voedselallergie, aangezien allergische reacties enkel voorkomen kunnen worden door risicovolle producten uit het dieet te weren.

Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht de etikettering van veertien (groepen van) levensmiddelen die een allergie of intolerantie kunnen veroorzaken, nl. schaaldieren, eieren, vis, aardnoten, soja, melk, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine, weekdieren, bepaalde noten, glutenbevattende granen en sulfiet. Deze allergie of intolerantie veroorzakende stoffen dienen op het etiket vermeld te worden wanneer ze bij de productie of de bereiding van een levensmiddel gebruikt worden en nog in het eindproduct aanwezig zijn, zelfs in een gewijzigde vorm.

De allergenen moeten altijd vermeld worden, ongeacht hun gehalte. Alleen voor sulfiet legt Verordening (EU) nr. 1169/2011 meldingsdrempels vast. Zo dient sulfiet op het etiket vermeld te worden wanneer het gehalte hoger is dan 10 mg/kg of 10 mg/l (uitgedrukt als totaalgehalte aan SO₂). Daarnaast mogen voor gluten de labels "glutenvrij" en "met zeer laag glutengehalte" op producten vermeld worden wanneer het glutengehalte lager is dan respectievelijk 20 mg/en 100

mg/kg.¹ Zuigelingenvoeding tot slot, kan het label 'lactosevrije' dragen wanneer het gehalte lager is dan de drempelwaarde van 10 mg/100 kcal.²

In geval van twijfel over de mogelijke risico's op de aanwezigheid van sporen allergenen door kruiscontaminatie of versleping, kan een producent de vermelding "kan sporen bevatten" op het etiket aanbrengen (zogenaamde 'precautionary allergen labelling' of PAL).

Een waarschuwende tekst op de verpakking wanneer er een reëel risico bestaat op kruiscontaminatie met productvreemde allergenen, heeft in dit geval als voordeel dat wordt voorkomen dat er een vorm van schijnzekerheid ontstaat en er onverwachte allergische reacties optreden. Eén van de nadelen echter is dat het (bijna standaard) hanteren van waarschuwende teksten zonder dat er echte risico's zijn, tot een verminderde waarde van de vermelding op het etiket leidt en dat de kans bestaat dat consumenten de waarschuwing steeds minder ernstig nemen. Zo worden er allergische reacties beschreven die te wijten zijn aan het negeren van dergelijke labels (Hefle *et al.*, 2007). Een ander nadeel van een te ruim toegepaste voorzorgsetikettering is dat het tot een gereduceerde keuzevrijheid van de consument met een voedselovergevoeligheid leidt. Het vermijden van bepaalde voedingsproducten legt bovendien niet alleen een aanzienlijke last op allergische consumenten, maar ook op hun gezin. Tot slot is er de mogelijkheid dat dergelijke voorzorgsetikettering aangewend wordt om een suboptimale allergeencontrole binnen een bedrijf te maskeren, wat niet de bedoeling kan zijn (SciCom, 2006). Het gebruik van PAL zou slechts op basis van een risicobeoordeling gerechtvaardigd mogen zijn (i.e. in de context van een HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points' systeem) en niet als substituuut voor goede productiepraktijken gebruikt mogen worden.

Bij gebrek aan wettelijke meldingsdrempels of referentiedosissen voor voedselallergenen, is de risicoevaluatie met betrekking tot de aanwezigheid van allergenen binnen het FAVV momenteel gestoeld op de referentiedosissen gebruikt in het 'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling' (VITAL® 2.0) systeem, zoals ook aanbevolen werd in het SciCom advies 18-2013 (SciCom, 2013). Het VITAL® systeem werd in 2007 ontwikkeld door het Allergen Bureau van de Australische voedingsindustrie, met als doel om een formele en transparante basis te introduceren voor de toepassing van de voorzorgsetikettering of PAL (Australian Allergen Bureau, 2011) (zie 4.2.1.2).

Vrij recent echter, stelde het Nederlandse Bureau voor Risicobeoordeling & Onderzoeksprogrammering (BuRO) voorlopige referentiedosissen voor aan de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) m.b.t. de etikettering van allergenen (NVWA, 2016). Deze referentiedosissen zijn voor de meeste allergenen een factor 10 lager dan de VITAL® 2.0 referentiedosissen (zie 4.2.1.3).

Het is in deze context dat aan het Wetenschappelijk Comité advies gevraagd wordt over de te hanteren referentiedosissen in het kader van de controle van de etikettering van allergenen.

4. Wetenschappelijke argumentatie

4.1. Specificiteit van de problematiek

Een allergische reactie is een reactie van het immuunsysteem op bepaalde voedselbestanddelen, nl. bepaalde eiwitten van allergene levensmiddelen. Ofschoon er voor de risicobeoordeling van

¹ Uitvoeringsverordening (EU) nr. 828/2014 van de Commissie van 30 juli 2014 betreffende de voorschriften voor de voorlichting van de consument over de afwezigheid of de verminderde aanwezigheid van gluten in levensmiddelen

² Richtlijn 2006/141/EG van de Commissie van 22 december 2006 inzake volledige zuigelingenvoeding en opvolgzuigelingenvoeding en tot wijziging van Richtlijn 1999/21/EG

allergenen dezelfde principes en benaderingen gebruikt kunnen worden als voor de ‘klassieke’ contaminanten (zie 4.2), zijn er toch een aantal wezenlijke verschillen. De belangrijkste verschillen zijn de volgende:

- *allergenen levensmiddelen zijn alomtegenwoordige ingrediënten van voedingsproducten*

In tegenstelling tot chemische contaminanten (bv. residuen van bestrijdingsmiddelen, zware metalen, opzettelijke adulteranten zoals melamine, enz.) of microbiële verontreinigingen (bv. *Salmonella*, *Listeria*) zijn verschillende allergene levensmiddelen belangrijke bronnen van nutriënten voor de overgrote meerderheid van consumenten (vb. melk, eieren, granen, ...). Terwijl chemische en microbiële contaminaties zo veel mogelijk uit de voedselproductie geëlimineerd of geweerd worden, zijn allergenen moeilijker te weren omdat het veelal functionele ingrediënten zijn, die belangrijke kenmerken leveren aan de eindproducten (vb. structuur, textuur, smaak, ...).

- *het risico bestaat slechts voor een beperkte groep van consumenten*

Terwijl ‘klassieke’ contaminanten een risico kunnen inhouden voor alle consumenten, veroorzaken allergenen slechts bij een beperkte groep van gevoelige consumenten een nefaste reactie.

Er is veel onzekerheid over de prevalentie van voedselallergieën, met een hoge heterogeniteit tussen de verschillende studies (SciCom, 2013). Op basis van provocatietesten, wordt bij zowel volwassenen als kinderen een prevalentie van ongeveer 3% geschat wanneer gegevens uit Europa, de VS en Australië/Nieuw-Zeeland beschouwd worden, en van ongeveer 1% wanneer enkel Europese studies in overweging genomen worden (EFSA, 2014).

De meest frequente voedselallergieën bij kinderen zijn koemelk- en ei-allergie, allergieën die kinderen vaak ontgroeien. Een allergie voor pinda's daarentegen blijft ook op volwassen leeftijd. Volwassenen kunnen op latere leeftijd een (nieuwe) voedselallergie ontwikkelen, zoals bv. het geval is voor schaal- en weekdieren (Ballmer-Weber *et al.*, 2015).

- *allergenen veroorzaken bij een gevoelig persoon relatief snel na inname een reactie, die kan variëren van mild tot zeer ernstig*

Een voedselallergie (ook wel ‘overgevoeligheid’ genoemd) wordt veroorzaakt door een specifieke immunologische respons op bepaalde voedingscomponenten. Er wordt onderscheid gemaakt tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde allergische reacties. De eerste soort reacties worden gekarakteriseerd door een acuut optreden van symptomen (< 2 uur na inname) ter hoogte van de huid of van het cardiovasculair, het spijsverterings- of het ademhalingsstelsel. Niet-IgE-gemedieerde immunologische reacties (i.e. celgemedieerd) betreffen eiwit geïnduceerde enterocolitis, proctocolitis en enteropathie (Burks *et al.*, 2012). Verschillend van de meeste contaminanten, kan bijgevolg gesteld worden dat het effect en aldus het risico van blootstelling aan allergenen voornamelijk acuut is.

Allergische reacties kunnen variëren van nauwelijks waarneembare subjectieve symptomen, zoals jeuk of tintelingen in de mond, over milde tot matige, objectieve symptomen, zoals netelroos, opzwellen van de lippen, verstopte neus, diarree of braken, tot ernstige ademhalingsproblemen en levensbedreigende anafylactische shock. De ernst van de symptomen varieert m.a.w. aanzienlijk, afhankelijk van de aard en de eigenschappen van het allergeen, de ingenomen dosis allergeen, de fysiologische toestand en genetische achtergrond van de persoon, het type levensmiddel waarin het allergeen aanwezig is.

- *de dosis wordt uitgedrukt in termen van een hoeveelheid totaal eiwit van het allergene levensmiddel*

Klassiek wordt bij stoffen die een schadelijk effect kunnen veroorzaken bij orale inname een dosis-respons relatie vastgelegd op basis van de hoeveelheid ingenomen component per kilogram lichaamsgewicht (mg/kg lichaamsgewicht). Voor een allergene stof echter wordt een andere benadering gevolgd bij het opstellen van dosis-respons relaties; er wordt uitgegaan van de absolute hoeveelheid allergeen die opgenomen wordt (uitgedrukt als mg eiwit), zonder rekening te houden met het lichaamsgewicht van een desbetreffend persoon. Aangezien verschillende eiwitten binnen één bepaald levensmiddel allergeen kunnen zijn, wordt hierbij ook de totale hoeveelheid eiwit van het

levensmiddel als referentie gebruikt, waarbij dus abstractie wordt gemaakt van de fractie van de verschillende eiwitten die effectief allergeen zijn.

De klinische of individuele drempelwaarde wordt gedefinieerd als de minimale hoeveelheid eiwit van een bepaald allergeen levensmiddel die een allergische reactie veroorzaakt bij een gevoelig persoon in één voedselinname.

4.2. Risicobeoordeling van allergenen

De EFSA beschrijft drie verschillende benaderingen die gevolgd kunnen worden voor de risicobeoordeling van allergenen (EFSA, 2014). Samengevat:

1. op basis van een 'no observed adverse effect level' (NOAEL);

De NOAEL is de hoogst geteste dosis van een allergeen die geen reactie veroorzaakt bij een allergisch persoon. De termen 'lowest observed adverse effect level (LOAEL) en 'minimum eliciting dose' (MED of minimale uitlokkende dosis) worden gebruikt om de laagste dosis van een allergeen weer te geven waarbij een allergisch persoon een reactie vertoont in een provocatiestudie.

Deze benadering is gebaseerd op één enkel gegevenspunt uit één studie, nl. een individuele NOAEL/LOAEL-waarde.

2. volgens de 'margin of exposure' (MOE) benadering;

Bij de MOE benadering wordt een 'benchmark dose' (BMD) voor een allergeen gedeeld door een schatting van de blootstelling aan het allergeen. Hoe groter de MOE, hoe lager de kans dat een allergische reactie optreedt in een allergische populatie. De BMD is in de context van allergenen, gelijk aan de uitlokkende dosis of ED ('eliciting dose'); het is de dosis van een allergeen die een allergische reactie uitlokt bij een bepaald percentage van de allergische populatie. De BMD of ED wordt berekend via statistische modellering van individuele drempelwaardendistributie (bv. NOAEL's) (zie 4.2.1).

3. toepassing van probabilistische modellen;

Bij deze benadering wordt de geschatte probabiliteitsverdeling van de inname vergeleken met de geschatte probabiliteitsverdeling van de drempelwaarden voor een allergeen om zo de kans op een allergische reactie bij blootstelling aan het allergene voedingsmiddel te voorspellen.

De tweede benadering op basis van een BMD- of ED-waarde heeft wetenschappelijk gezien, een hogere waarde dan de eerste benadering, aangezien deze gebaseerd is op alle beschikbare, individuele allergeen drempelwaarden en een betere kwantificering geeft van de onzekerheden m.b.t. deze gegevens. De NOAEL, LOAEL of MED waarop de eerste benadering gebaseerd is, varieert nl. sterk van persoon tot persoon, en kan zelfs voor eenzelfde persoon met de tijd veranderen. De werkelijke, allergene drempelwaarde voor een gevoelig persoon is gelegen tussen de NOAEL en de LOAEL/MED en kan voor sommige allergische patiënten zeer laag zijn. Het is bijgevolg quasi onmogelijk om dergelijke dosis te bepalen voor de allergische populatie als geheel. Dit vereist internationale samenwerking en harmonisatie van de werkwijze en de interpretatie van de data. De derde benadering is gelijkaardig aan de tweede benadering, maar minder pragmatisch omdat een grotere hoeveelheid gegevens m.b.t. de inname of blootstelling aan het allergeen vereist is (cf. deterministische versus probabilistische benadering).

Om het risico van de aanwezigheid van een allergeen in een voedingsproduct voor een gevoelig persoon te evalueren, wordt in de praktijk bijgevolg veelal het product van de aangetroffen concentratie allergeen en de portiegrootte (vgl. 1) vergeleken met een referentiedosis (i.e. een geselecteerde ED-waarde). Het doel van de risicobeoordeling (bv. vrijstelling van etikettering, etikettering van allergene stoffen die onbedoeld aanwezig zijn in het voedingsproduct) en het risico

dat kan worden aanvaard (bv. de fractie van de allergische populatie die minimaal en in hoeverre beschermd dient te worden) zijn in principe beslissingen op het vlak van risicobeheer.

$$\text{dosis allergeen [mg]} = \text{concentratie} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right] \times \text{portiegrootte [kg]} \quad (\text{vgl. 1})$$

4.2.1. Uitlokkende dosis of ED-waarde voor een populatie

Via statistische modellering van individuele drempelwaardedistributies (NOAEL, LOAEL/MED) kan een allergene drempelwaarde voor een populatie afgeleid worden. De allergene populatiedrempelwaarde wordt gedefinieerd als de hoeveelheid van een levensmiddel die een reactie veroorzaakt in een gevoelige populatie of bij een klein percentage van deze populatie (EDp; 'eliciting dose' of uitlokkende dosis voor een percentage p van de populatie). M.a.w., een populatiedrempelwaarde ED01 is de dosis waarbij er theoretisch een kans van 1 op 100 is dat een gevoelig persoon reageert of, anders gesteld, die bescherming biedt aan 99% van de allergische populatie.

In **Bijlage 1** wordt een overzicht gegeven van de EDp-waarden die voor verschillende allergenen in de literatuur gerapporteerd worden samen met de referentiedosissen die in VITAL® 2.0 en door de NVWA (2016) voor de verschillende allergenen voorgesteld worden.

4.2.1.1. Allergene populatiedrempelwaarden (EDp)

In wat volgt, worden de EDp-waarden die in **Bijlage 1** gegeven worden, kort besproken. Dit voornamelijk om te illustreren dat de selectie van een EDp-waarde als referentiedosis met verschillende aannames en onzekerheden gepaard gaat. Voor bijkomende details wordt verwezen naar de betreffende studies.

De modelleringen van de in **Bijlage 1** vermelde EDp-waarden zijn in een aantal gevallen gebaseerd op dezelfde en/of overlappende provocatiestudies m.b.t. individuele allergene drempelwaarden. Variabelen die de uitlokkende dosis kunnen beïnvloeden, zijn onder meer de ernst van de allergische aandoening, de symptomen die worden gebruikt als klinisch uitleessysteem (subjectieve versus objectieve reacties en hun bijbehorende ernst³), de toedieningsprotocollen, de voorwaarden en voedingsmiddelenpreparaten die bij de provocatietesten gebruikt worden, rauwe versus verwerkte levensmiddelen, het effect van co-factoren (bv. sport, alcohol, medicatie), en de beschouwde populatie van patiënten (bv. regionale verschillen, genetische achtergrond, etc.).

Pinda

Voor de modellering van de EDp waarden combineerden Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) de individuele drempelwaarden voor pinda van volwassenen en kinderen om voldoende basisdata te hebben. Ofschoon de distributies voor volwassenen en kinderen met pinda-allergie significant verschilden, waarbij kinderen gevoeliger voor pinda leken te zijn dan volwassenen, bleken de geschatte ED05 en ED10 niet significant verschillend te zijn. Omdat voor de afleiding van een referentiedosis de primaire focus op de meer conservatieve ED-waarden ligt, kan verwacht worden dat bij combinatie van beide datasets zowel volwassenen als kinderen voldoende beschermd zijn (Allen *et al.*, 2014;

³ Een objectieve allergische reactie wordt gekenmerkt door tenminste één symptoom dat door een klinische waarnemer geobserveerd kan worden (bv. braken, urticaria, uitslag, angio-oedeem), terwijl een subjectieve allergische reactie gedefinieerd wordt als het voorkomen van symptomen (bv. buikpijn, hoofdpijn, tintelingen in de keel) die niet door een klinische waarnemer waar te nemen zijn.

Remington, 2013). Klemans *et al.* (2015) maakten een gelijkaardige observatie en kwamen tot eenzelfde conclusie.

Alle drie de statistische modellen bleken in de studie van Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) een goede fit van de (gepoolde) cumulatieve data te geven. Voor elke statistische distributie, was er geen overlapping tussen de 95% betrouwbaarheidsintervallen van de ED01, ED05 en ED10, wat de kwaliteit van de gegevens van de pinda-dataset illustreert. Het Weibull-model resulteerde in de meest conservatieve EDp schattingen, maar wijkt af van de werkelijke datagegevens en overschat de populatiegevoeligheid bij lagere dosissen in de distributie. Daarom stellen de auteurs in het geval van pinda voor om de log-normale en log-logistische verdelingen te gebruiken voor de bepaling van een populatiereferentiedosis. Voor pinda zijn er voldoende individuele drempeldata beschikbaar om de ED01 waarde als populatie drempelwaarde of referentiedosis te gebruiken (Remington *et al.*, 2013).

De ED10 gemodelleerd door Ballmer-Weber *et al.* (2015), is gebaseerd op dezelfde basisgegevens als de EDp-waarden gerapporteerd door Defernez *et al.* (2013; geciteerd door EFSA, 2014), nl. op basis van individuele drempelwaarden voor objectieve symptomen uit de pan-Europese cohortstudies van het EuroPrevall project⁴. Deze ED10-waarden zijn van eenzelfde grootteorde als de ED10-waarden die door Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) en Blom *et al.* (2013) berekend werden. De ED10-waarde van 2,8 mg eiwit komt op basis van een eiwitgehalte van 25% overeen met 11,2 mg pinda (droog gewicht) (zie conversiefactoren Bijlage 2).

De ED10 gemodelleerd door Zhu *et al.* (2015) zijn lager dan deze gerapporteerd in de overige studies (Bijlage 1). Dit verschil is vermoedelijk een gevolg van het feit dat de beschouwde dataset ook gegevens bevatte van patiënten met subjectieve symptomen (zoals bv. oraal allergie syndroom of OAS), wat niet het geval is in de meeste andere studies. De ED10 waarden van Zhu *et al.* (2015) zijn gelijkaardig aan de ED10 van 0,52 mg eiwit die Blom *et al.* (2013) rapporteerden op basis van individuele drempelwaarden voor patiënten met zowel subjectieve als objectieve symptomen. Het feit dat Zhu *et al.* (2015) alle rechts-gecensureerde data uit de analyse hebben uitgesloten, kan een bijkomende reden zijn voor de lagere ED10-schatting.

De EDp gemodelleerd door Eller *et al.* (2012) voor pinda (maar ook voor melk, ei en hazelnoot) op basis van een continue, log-normale drempelwaardedistributie voor objectieve reacties, zijn hoger in vergelijking met de EDp waarden gerapporteerd door andere auteurs. De dataset bevatte evenwel patiënten die reeds op de laagste dosis van pinda (maar ook van melk, ei en hazelnoot) reageerden en de laagste toegediende dosis was relatief hoog in vergelijking met andere studies.

Melk

Omwille van het natuurlijke verloop van melkallergie (ongeveer 85% van de allergische kinderen ontgroeit hun melkallergie op schoolleeftijd), hebben volwassenen relatief zelden een melkallergie.

Net als voor pinda, kan aangenomen worden dat de dataset voor melk waarop de modelleringen van Taylor *et al.* (2014) en Remington *et al.* (2013) gebaseerd zijn, representatief is gezien de grootte van de beschouwde allergische populatie, de goede verdeling van individuele drempelwaarden en het feit dat de data uit meerdere klinische centra afkomstig zijn. Een mogelijke zwakte in de dataset is het beperkte aantal melk-allergische volwassenen. Er kan evenwel aangenomen worden dat de data een goede weerspiegeling zijn van de leeftjidsverdeling van de melk-allergische populatie. Ook voor melk fitten de drie statistische modellen de cumulatieve gegevens redelijk goed, ofschoon het Weibull-model opnieuw enige afwijking vertoonde bij de lagere distributiedosisen. Daarom geven Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) de voorkeur aan de log-normale en log-logistische verdelingen voor de selectie van drempelwaarden voor melk. De studie bevatte voldoende individuele drempelgegevens voor melk om de ED01-waarde te gebruiken voor de bepaling van een referentiedosis die voor risicobeoordeling gebruikt kan worden.

De geschatte ED10 waarden van Zhu *et al.* (2015) voor melk zijn gelegen tussen de geschatte ED10 waarden van Taylor *et al.* (2014), Remington (2013), Defernez *et al.* (2013) en Blom *et al.* (2013) en

⁴ Multidisciplinair onderzoeksproject gefinancierd door de EU m.b.t. "De prevalentiekosten en de basis van voedselallergie in Europa" ("The prevalence cost and basis of food allergy in Europe", 2009)

deze van Eller *et al.* (2012). Zhu *et al.* (2015) suggereren dat dit zou kunnen wijzen op substantieel verschillende drempeldosissen voor verschillende melk-allergische populaties.

Ei

Net zoals voor melk, is de prevalentie van ei-allergie bij volwassenen zeer laag omdat een groot deel van de kinderen de allergie ontgroeit naarmate ze volwassen worden.

In de studie van Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) werd de beste fit, maar werden ook de meest conservatieve schattingen waargenomen voor het Weibull-model. Daarom dienen voor de bepaling van een referentiedosis voor de risico-evaluatie van het ei-allergeen de drie verdelingen in overweging te worden genomen, waarbij iets meer gewicht aan de Weibull-verdeling gegeven wordt. Omdat het aantal beschouwde patiënten (206) net op de grens ligt voor gebruik van de ED01 voor het vaststellen van een referentiedosis, wordt door de auteurs aanbevolen de ED01 en de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05-waarden te gebruiken om een geschikte referentiedosis voor de risicobeoordeling te bepalen.

Bij provocatietesten worden vaak ernstigere reacties, waaronder relatief frequent anafylaxie, waargenomen op gebakken ei of verhitte koemelk in vergelijking met de reacties op het rauwe allergeen. Allergische personen die ei of koemelk in verhitte levensmiddelen niet kunnen tolereren, kunnen een ernstiger fenotype hebben en reageren op lagere blootstellingsniveaus in vergelijking met personen die het gebakken allergeen wel tolereren (Remington *et al.*, 2017).

Op basis van een populatie van 352 allergische kinderen, werd er echter geen significante impact van verhitten waargenomen op de distributies van de individuele drempelwaarden voor ei- of koemelkeiwit (Remington *et al.*, 2017). Dit impliceert dat personen die allergisch zijn voor sterk verhitte allergenen vermoedelijk geen lagere uitlokkende dosis hebben dan allergische personen die het allergeen in verhitte/gebakken voedingsproducten wel tolereren. Op basis van deze resultaten lijkt het bijgevolg aanvaardbaar om de bestaande drempelwaarden voor eieren en koemelk te gebruiken voor de risicobeheersing van deze allergenen in gebakken voedingsproducten, zoals taart, ofschoon bijkomende gegevens over personen die reageren op zeer lage dosissen van een verhit allergeen wenselijk zijn om deze conclusie verder te staven (Remington *et al.*, 2017).

Noten: hazelnoot, walnoot/okkernoot, cashew

Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) bevelen aan om voor hazelnoot de ED01 en de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05 te gebruiken voor de bepaling van een referentiedosis, omdat de 202 patiënten waarop de modellering gebaseerd is, vermoedelijk onvoldoende zijn om enkel de ED01 te beschouwen. Net zoals voor pinda, werd voor hazelnoot het verschil in drempeldosisdistributies tussen kinderen en volwassenen nagegaan. De geschatte ED05 varieerde van 1,2 mg voor hazelnoot-allergische kinderen tot 4,0 mg voor volwassenen, maar er werd geen statistisch verschil tussen beide populaties waargenomen. Het combineren van beide datasets bleek aldus aanvaardbaar, in het bijzonder voor de lagere waarden van de distributie (Allen *et al.*, 2014; Remington, 2013).

Blankestijn *et al.* (2017) modelleerden voor walnoten een ED05 van 3,1 - 4,1 mg eiwit. In het algemeen zijn de gemodelleerde EDp voor walnoot hoger (met uitzondering van de EDp-waarden gerapporteerd door Eller *et al.*, 2012) dan deze die voor hazelnoot gerapporteerd worden en geven aan dat personen met een allergie voor walnoot in het algemeen niet gevoeliger zijn dan personen met een allergie voor hazelnoot (Blankestijn *et al.*, 2017). De EDp-waarden voor walnoot blijken lager te zijn dan de EDp-waarden voor cashew die door Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) en Blom *et al.* (2013) gemodelleerd werden, maar hoger dan de EDp-waarden voor cashew die van der Valk *et al.* (2016) rapporteerden (Bijlage 1).

De EDp-waarden, die door van der Valk *et al.* (2016) op basis van objectieve symptomen voor cashew gemodelleerd werden (ED05 van 0,8-1,6 mg eiwit) zijn een grootteorde lager dan deze die Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) en Blom *et al.* (2013) modelleerden. Het aantal patiënten waarop de

modellerings van Taylor *et al.* (2014), Remington (2013) en Blom *et al.* (2013) gebaseerd zijn, is echter vrij laag (31 kinderen).

Merk op dat de beschikbare data allen afkomstig zijn van kinderen, terwijl een cashew-allergie ook bij volwassenen kan voorkomen.

De resultaten voor hazelnoot, walnoot en cashew geven aan dat de EDp-waarden voor hazelnoot overwogen kunnen worden als (voorlopig) conservatief alternatief voor de risicobeoordeling van walnoot, cashew en andere noten waarvoor drempeldosissen ontbreken, tot er meer drempelwaardegegevens beschikbaar zijn om de statistische analyse te versterken (Blankestijn *et al.*, 2017; Remington, 2013). Hierbij wordt er dan wel vanuit gegaan dat alle andere noten een soortgelijke reactiviteit als hazelnoot hebben. Momenteel zouden er geen gepubliceerde of anekdotische klinische rapporten zijn die suggereren dat andere noten potenter (of ernstiger) zouden zijn dan hazelnoot (Remington, 2013).

Soja

De resultaten van Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) voor soja zijn gebaseerd op 51 provocaties met ofwel sojameel ofwel een op soja gebaseerde zuigelingenvoeding. Omdat de resultaten op onvoldoende soja-allergische patiënten gebaseerd zijn om een statistisch verantwoorde ED01 te schatten, wordt aanbevolen om de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05-waarden te gebruiken voor de bepaling van een referentiedosis.

Sommige soja-allergische patiënten die reageren op bepaalde merken van sojamelk, zouden echter veilig sojameel en andere vormen van soja kunnen consumeren (Taylor *et al.*, 2014). Deze patiënten, voornamelijk volwassenen en oudere kinderen, hebben een zeer lage minimale uitlokkende dosis voor soja in de vorm van sojamelk en lijken een subset van de soja-allergische populatie te zijn. Dit dient evenwel verder onderzocht te worden.

Met het oog op beheersmaatregelen, zou(den) m.a.w. idealiter de vorm(en) van het allergene ingrediënt overwogen dienen te worden. Wat de aanwezigheid van sporen van soja door kruiscontaminatie betreft, zijn de meest waarschijnlijk gebruikte vormen van soja sojameel, -concentraten en -isolaten. Voor de bepaling van een referentiedosis beveelt Remington (2013) daarom aan om enkel de personen die allergisch zijn voor sojameel te beschouwen. Dergelijke referentiedosis zou dan voldoende bescherming bieden tegen deze vormen van soja voor sojamelk-allergische personen. Personen met een allergie voor sojamelk dienen dan wel producten die sojamelk (kunnen) bevatten, te weren.

Tarwe

Omwille van de beperkte dataset van tarwe-allergische patiënten, bevelen Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) aan om de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05 van de 3 statistische modellen in overweging te nemen voor de bepaling van een referentiedosis.

De in **Bijlage 1** weergegeven EDp-waarden hebben specifiek betrekking op IgE-gemedieerde voedselallergieën en niet op andere vormen van voedselallergie/-gevoeligheid die met elk van deze levensmiddelen geassocieerd kan worden.

Mosterd

Gezien het lage aantal beschikbare individuele datapunten beveelt Remington (2013) aan om de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05, gemodelleerd op basis van de 3 distributies te beschouwen voor het afleiden van een referentiedosis voor mosterd.

In vergelijking met de andere allergenen, worden voor mosterd (alook voor ei) relatief lage EDp-waarden gerapporteerd.

Lupine

Remington (2013) beveelt aan om de EDp-waarden die via de Weibull distributie gemodelleerd werden niet te beschouwen omdat deze distributie vermoedelijk een overschatting geeft van de algemene gevoeligheid van de lupine-allergische populatie omwille van onvoldoende lage dosisgegevens voor lupine. De onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05 bekomen via de log-logistische en log-normale modelleringen dienen overwogen te worden voor een referentiedosis voor lupine.

Sesamzaad

Ook voor sesamzaad zijn de studies vermeld in **Bijlage 1** gebaseerd op onvoldoende patiënten om de referentiedosis op de ED01 te baseren, en dient de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05 beschouwd te worden (Remington, 2013).

De laagste LOAEL die in de studie van Dano *et al.* (2015) opgenomen is, varieert tussen 1,0 en 2,4 mg sesamzaad eiwit. Op basis van een gewicht van 3,2 mg voor een sesamzaadje (0,544 mg eiwit), komt dit overeen met ongeveer 2 à 4,4 sesamzaadjes (Dano *et al.*, 2015).

Garnaal

Van de in de **Bijlage 1** beschouwde allergenen, worden de hoogste EDp-waarden gerapporteerd voor garnaal. De beschouwde datasets van patiënten voor de modellering van de EDp-waarden voor garnaal bestaan evenwel vnl. uit volwassenen. Bovendien zijn er onvoldoende gegevens om na te gaan of een drempelwaarde voor garnaal ook voor andere schaaldieren zoals kreeft en krab, toegepast kan worden. Gezien de beperkte dataset, bevelen Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) aan om de referentiedosis te baseren op de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05.

De ED-waarden in de **Bijlage 1** zijn gebaseerd op drempeldosissen voor objectieve symptomen. Indien ook subjectieve symptomen beschouwd zouden worden, worden veel lagere EDp-waarden gemodelleerd. Zo is de hoge ED10-waarde van 2504 mg garnaaleiwit die Ballmer-Weber *et al.* (2015) modelleerden op basis van objectieve symptomen meer dan 100 keer hoger dan de ED10 van 10,4 mg eiwit die bekomen wordt wanneer alle drempeldosissen, en dus ook die op basis van subjectieve symptomen, in rekening gebracht worden.

Vis & Selder

Zowel voor vis als voor selder, waren er in de studie van Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) onvoldoende provocatietestgegevens beschikbaar om statistisch voldoende betrouwbare EDp te modelleren.

Ballmer-Weber *et al.* (2015) en Defernez *et al.* (2013, geciteerd door EFSA, 2014) modelleerden op basis van Europese provocatiestudies een ED10 van 25,8-32,6 mg eiwit voor vis en van 1,6-2,8 mg eiwit voor selder.

4.2.1.2. VITAL[®] referentiedosissen

Het 'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling' (VITAL[®]) systeem werd in 2007 ontwikkeld door het Allergen Bureau van de Australische voedingsindustrie, met als doel om een formele en transparante basis te introduceren voor de toepassing van de voorzorgsetikettering of PAL. Een belangrijk kenmerk van het systeem was de ontwikkeling van de VITAL[®]-matrix, waarin actieniveaus werden gedefinieerd voor belangrijke allergene voedingsmiddelen. De initiële VITAL[®]-actieniveaus waren gebaseerd op minimale provocatiedosissen (uitgedrukt als dosis eiwit van het allergene levensmiddel) en de veronderstelling van een portiegrootte van 5 g. Omdat de beschikbare gegevens over de minimale provocatiedosissen vrij beperkt waren, werd een 10-voudige onzekerheidsfactor toegepast om voldoende conservatieve actieniveaus te kunnen garanderen.

Door de toename in beschikbare gegevens en kennis over drempelwaarden en de risicobeoordeling van allergenen, werden de VITAL[®]-actieniveaus herzien, wat resulteerde in VITAL[®] 2.0. Er wordt in

VITAL[®] 2.0 een referentiedosis gegeven voor 11 allergenen, variërend van 0,03 mg voor ei-eiwit tot 10 mg voor garnaal-eiwit (Tabel 1). Deze referentiedosissen zijn gebaseerd op ofwel de ED01 (voor pinda, koemelk), de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05 (voor tarwe, soja, cashew, garnalen, sesamzaad, mosterd en lupine), of beiden (ei, hazelnoot) die door Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) gerapporteerd zijn (zie Bijlage 1). Omwille van onvoldoende individuele drempelwaardegegevens voor vis, selder en andere noten dan hazelnoot en cashew kon er voor deze allergenen geen referentiedosis afgeleid worden (Taylor *et al.*, 2014; Australian Allergen Bureau, 2011).

Omdat er geen biologische basis is om onderscheid te maken tussen de modellen, werd de keuze tussen de log-logistische, de log-normale en de Weibull-modellen die op een gelijkaardige wijze de werkelijke klinische drempelwaarden fitten, gebaseerd op expertopinie. In plaats van één model te kiezen als basis voor de referentiedosis, droegen in geval van kleine verschillen in de voorspelde EDp-waarden meerdere modellen bij tot de afleiding van de uiteindelijke, gemiddelde referentiedosis (Remington, 2013).

4.2.1.3. NVWA referentiedosissen

Omwille van het ontbreken van informatie over hoe binnen het VITAL[®]-systeem de referentiedosissen afgeleid werden, adviseerde het BuRO de NVWA om tijdelijk lagere en meer conservatieve referentiedosissen te gebruiken (Tabel 1). De voorgestelde referentiedosissen liggen voor het merendeel van de allergenen een factor 10 lager dan de VITAL[®] 2.0 referentiedosissen en komen voor een aantal allergenen in de praktijk neer op een 'nultolerantie' (i.e. beneden de te detecteren gehalten) (NVWA, 2016).

De voorgestelde dosissen zijn gebaseerd op de laagste ED01-waarden, die door Remington (2013) en Taylor *et al.* (2014) gepubliceerd werden, nl. de ED01-waarden die via de Weibull modellering bepaald werden (Bijlage 1). Echter, in vergelijking met het log-normale en het log-logistische model bleek het Weibull-model voor de meeste allergenen (pinda en melk in het bijzonder) de werkelijke gegevenspunten in de lagere regio van de distributie, i.e. waar de referentiedosissen afgeleid worden, niet goed te fitten en vrij conservatief te zijn (Taylor *et al.*, 2014; Remington, 2013; zie 4.2.1.1).

4.2.1.4. Voorstel van referentiedosissen

Ofschoon de selectie van een ED05, of zelfs een ED01, de indruk kan wekken dat nog steeds een groot aantal allergische reacties kunnen voorkomen, hoeft dit in de praktijk niet het geval te zijn. Er dient namelijk in het achterhoofd gehouden te worden dat de individuele drempeldosissen waarop de modellering van een EDp is gebaseerd, meestal de laagste dosissen zijn waarbij personen een reactie beginnen waar te nemen. Deze reactie zal in de meeste gevallen een milde, objectieve reactie zijn, waardoor er aangenomen kan worden dat de allergische populatie tegen ernstigere reacties beschermd wordt (Hattersley *et al.*, 2014).

Bovendien blijkt uit een studie van Hourihane *et al.* (2017) dat de keuze van een ED01 waarde als referentiedosis vermoedelijk zeer conservatief is. Bij een enkele orale toediening van 1,5 mg pinda-eiwit (i.e. ED05) aan een gevoelige populatie bleken slechts 8 van de 378 geteste kinderen (i.e. 2,1%) objectieve, gerelateerde symptomen te vertonen. Het betrof telkens een milde reactie, waarbij slechts 4 kinderen orale antihistaminica dienden te krijgen, en geen enkel kind epinefrine.

Het Wetenschappelijk Comité stelt daarom niet de ED01, maar de lagere limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ED05 voor als referentiedosis voor de evaluatie van het risico van de allergenen. Deze dosis biedt naar alle waarschijnlijkheid voldoende bescherming aan 97 à 98% van de gevoelige bevolking (Taylor *et al.*, 2014).

De voorgestelde referentiedosissen, geselecteerd op basis van de literatuurgegevens weergegeven in **Bijlage 1** (aangeduid in het rood), worden in **Tabel 1** gegeven.

Tabel 1. Voorgestelde referentiedosissen (mg eiwit van het allergene levensmiddel) en uitdrukking van deze dosissen in mg eiwit van het allergene levensmiddel/kg product op basis van een snack van 25g (portie 1) en een maaltijd van 400g (portie 2)

Allergeen	Referentiedosissen (mg eiwit allergene levensmiddel)			[allergeen] op basis van de voorgestelde referentiedosis (mg eiwit allergene levensmiddel/kg)		analytische LOQ ^(b) (mg eiwit/kg)
	VITAL® 2.0	NVWA	Voorgestelde referentiedosis ^(a)	portie 1 = 25g	portie 2 = 400g	
Aardnoten (pinda)	0,2	0,015	1,1	44,0	2,8	0,3 - 0,6
Melk	0,1	0,016	1,2	48,0	3,0	0,4 - 2,5
Ei	0,03	0,0043	0,3	12,0	0,8	0,3 - 0,5
Hazelnoot	0,1	0,011	0,5	20,0	1,3	0,4 - 0,5
Walnoot	0,1		0,5	20,0	1,3	0,3
Cashew	0,1	1,4	0,6	24,0	1,5	0,4 - 0,5
overige noten	0,1		0,5	20,0	1,3	0,1 - 0,5
Soja	1	0,078	2,9	116,0	7,3	2,5
Tarwe (glutenbevattende granen)	1	0,14	1,3	52,0	3,3	8,3
Mosterd	0,05	0,022	0,1	4,0	0,3	0,3
Lupine	4	0,83	4,5	180,0	11,3	0,5 - 1
Sesam	0,2	0,1	0,4	16,0	1,0	0,4 - 0,5
Garnalen	10	3,7	12,1	484,0	30,3	0,5
Overige schaaldieren	-	-	-	-	-	4,6
Weekdieren	-	-	-	-	-	-
Vis	0,1	-	-	-	-	0,7 ^(c)
Selder	-	-	-	-	-	-

^(a) onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05; zie **Bijlage 1**; ^(b) indicatieve waarde, zie tabel **Bijlage 3**; ^(c) i.e. afhankelijk van het type vis, hier voor kabeljauw

Bij de selectie van de referentiedosis werd de voorkeur gegeven aan een cumulatieve dosisverdeling, de laagste waarde voor de onderste 95% betrouwbaarheidslimiet van de ED05 bekomen in de studie gebaseerd op de meeste patiënten en bekomen via log-logistische of log-normale modellering. Uitzonderingen zijn ei en walnoot. M.b.t. ei geven Taylor *et al.* (2014) en Remington (2013) - de studies waarop de selectie van de voorgestelde referentiedosis voor ei gebaseerd is - aan dat voor ei de beste fit met het Weibull-model bekomen werd en er voor de bepaling van een referentiedosis voor de risico-evaluatie van het ei-allergeen, bijgevolg meer gewicht aan de Weibull-verdeling gegeven kan worden (zie 4.2.1.1). Omdat op basis van de beschikbare data de EDp-waarden voor hazelnoot overwogen kunnen worden als (voorlopig) conservatief alternatief voor de risicobeoordeling van noten waarvoor drempeldosissen ontbreken (zie 4.2.1.1), geeft het Comité de voorkeur aan de lagere waarde voor de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval die via het Weibull model bekomen werd. Voor de allergenen van schaaldieren (uitgezonderd garnaal), weekdieren, vis en selder is er momenteel geen wetenschappelijke basis voor de modellering van voldoende lage EDp-waarden, en is het bijgevolg niet mogelijk om een referentiedosis af te leiden.

Om na te gaan of de voorgestelde referentiedosisen (i.e. mg eiwit) in de praktijk gedetecteerd kunnen worden (i.e. mg eiwit/kg product), worden de referentiedosisen van **Tabel 1** omgezet naar een allergeengehalte op basis van een innamescenario van een snack (portie = 25 g) en een innamescenario van een maaltijd (portie = 400 g). Dit allergeengehalte komt overeen met de allergene dosis waaraan een gevoelig persoon tijdens een maaltijd blootgesteld kan worden en waarbij, op basis van de voorgestelde referentiedosis, een risico niet uitgesloten kan worden. De vergelijking van deze allergeengehaltes met de kwantificeringslimieten (LOQ) van de analysemethodes gebruikt door het Belgisch Nationaal Referentielabo (NRL) voor allergenen (i.e. CER en ILVO) (tabel Bijlage 3), toont aan dat de hoeveelheden allergeen in theorie detecteerbaar zijn, met uitzondering van tarwe (glutenbevattende granen) in geval van een grote portiegrootte (zie verder).

Voor wat de allergenen van melk betreft, wordt opgemerkt dat sommige analysemethodes de melkeiwit in het algemeen detecteren, terwijl andere methodes caseïne of specifiek β -lactoglobuline analyseren. Op basis van een gemiddeld gehalte van 3,3 g eiwit, waarvan 2,6 g caseïne en 0,3 g β -lactoglobuline in 100 ml melk, dient bij analyse van enkel caseïne de referentiedosis met een factor 0,8, en bij analyse van enkel β -lactoglobuline met een factor van 0,09 vermenigvuldigd te worden.

Ofschoon niet expliciet vermeld in de vraagstelling, wordt in **Tabel 1** ook een referentiedosis voor tarwe voorgesteld. Tarwe-eiwitten bestaan uit verschillende proteïnen, waaronder voor ongeveer 60% gluten (i.e. gliadine en glutenine) (Žilić *et al.*, 2011). Een tarwe-allergie is niet hetzelfde als een glutenintolerantie of coeliakie. Coeliakie is een levenslange auto-immuunstoornis die wordt veroorzaakt door gluten en soortgelijke opslagproteïnen, die niet alleen aanwezig zijn in tarwe, maar bv. ook in rogge en gerst. In tegenstelling tot een allergie, spelen IgE-antistoffen geen rol, maar een ander deel van het afweersysteem. Bij patiënten met coeliakie wordt het darmslijmvlies aangetast waardoor voedingsstoffen slecht worden opgenomen. De ziekte is voornamelijk chronisch van aard en uit zich in diverse klachten. Voor de vermelding “glutenvrij” op het etiket legt de regelgeving een limiet van 20 mg gluten/kg op. Dit kan evenwel leiden tot enige verwarring voor personen die allergisch zijn voor granen. Ter illustratie; toepassing van deze limiet op een portiegrootte van een snack (25 g), komt overeen met een dosis van 0,5 mg gluten of ongeveer 0,8 mg tarwe-eiwit. Op basis van de voorgestelde referentiedosis voor tarwe van 1,3 mg tarwe-eiwit zou het merendeel van de personen met een IgE-gemedieerde tarwe-allergie m.a.w. beschermd zijn bij het selecteren van deze glutenvrije snacks. Echter, wanneer een portiegrootte van 400 g beschouwd wordt (bv. lasagne waarbij meel gebruikt werd bij de bereiding van de witte saus), komt de limiet van 20 mg gluten/kg overeen met een dosis van 8 mg gluten of ongeveer 13,3 mg tarwe-eiwit. In dit geval houdt het selecteren van een product met de vermelding “glutenvrij” wél een risico in voor personen met een tarwe-allergie, en bij uitbreiding voor personen met een granen-allergie. Het is wettelijk verplicht om alle glutenbevattende granen die als ingrediënt in het product aanwezig zijn, op het etiket te vermelden.

4.2.2. Portiegrootte

Aangezien een voedselallergie een acute reactie is op de inname van een levensmiddel, moet de risicobeoordeling gebaseerd zijn op consumptiegegevens van één eetmoment of maaltijd. Deze portiegrootte dient de grootst aannemelijke portie te zijn (95^e percentiel of P95 consumptie tijdens een eetmoment), zodat ook voor personen die een grote hoeveelheid consumeren, een zekere veiligheidsmarge in rekening gebracht wordt. Een voorbeeld van dergelijke porties wordt door Bolin (2015) gegeven voor de Zweedse bevolking. Voor de Belgische bevolking zijn dergelijke gegevens beschikbaar in de voedselconsumptiepeiling die in 2014 door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid uitgevoerd werd. Wanneer consumptiegegevens ontbreken, kan de portie volgens dewelke het product verpakt werd, gebruikt worden.

5. Onzekerheden

Zoals reeds geïllustreerd werd onder 4.2.1.1, gaat de afleiding van referentiedosisen op basis van een EDp met verschillende onzekerheden gepaard. Deze onzekerheden houden voornamelijk verband met de dataset waarop de modellering van de EDp gebaseerd is, de factoren die het allergene potentieel van een specifieke levensmiddel beïnvloeden (bv. graad van verwerking, levensmiddelenmatrix, patiëntinvloeden...) en de hieraan gekoppelde ernst van de allergische reactie (zie hieronder). Rekening houdend met deze onzekerheden, kan evenwel aangenomen worden dat op basis van de beschikbare informatie de voorgestelde referentiedosisen voldoende conservatief zijn om het merendeel (97 à 98%) van de allergische consumenten te beschermen.

Onderliggende dataset voor modellering EDp:

De gemodelleerde EDp-waarden worden beïnvloed door het in de onderliggende dataset beschouwde aantal patiënten, het studieontwerp en het binnen het provocatieprotocol aangewende provocatiemateriaal (-matrix) en/of doseringsschema. Om voldoende gegevens te hebben, wordt in de studies veelal geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende mogelijke toedieningsvormen van het allergeen, en worden de individuele drempelwaarden voor kinderen en volwassenen samengevoegd. Ofschoon enige variabiliteit waargenomen werd tussen de dosisdistributies van volwassenen en kinderen voor bv. pinda en hazelnoot (Klemans *et al.*, 2015; Allen *et al.*, 2014), waren de geschatte ED01 en ED05 waarop de referentiedosis bepaald wordt, vergelijkbaar. Het combineren van beide datasets blijkt aanvaardbaar, in het bijzonder voor de lagere waarden van de distributie waarop de bepaling van de referentiedosisen gebaseerd is.

Verscheidene datasets waarop de EDp modellering gebaseerd is, betreffen enkel of voornamelijk kinderen. Er kan verondersteld worden dat kinderen in het algemeen gevoeliger zijn. Bovendien is de prevalentie voor bepaalde allergieën bij volwassenen zeer laag omdat kinderen de allergie kunnen ontgroeien (bv. melk, ei).

Ofschoon het aantal geprovoceerde personen in de dataset voor de modellering van EDp voor pinda, ei, melk en hazelnoot voldoende lijkt om robuuste resultaten te bekomen, zijn toch bijkomende data nodig m.b.t. individuele drempelwaarden voor het merendeel van de allergenen die onder de "etiketteringsverordening" vallen.

Effect van verwerking op allergenen:

De verwerking van levensmiddelen kan de allergene eigenschappen van voedingseiwitten veranderen. In het algemeen zal de verwerking van levensmiddelen het allergene potentieel niet elimineren, maar in sommige gevallen kan verwerking (bv. fermentatie, hydrolyse) de allergeniciteit wel in die mate verminderen dat symptomen niet worden opgewekt (Verhoeckx *et al.*, 2015)

De meeste provocatietesten worden uitgevoerd met behulp van modellevensmiddelen, ontworpen om de 'biologische beschikbaarheid' van het te testen allergeen te maximaliseren. In de praktijk kan de beschikbaarheid van allergenen in voedingsproducten minder zijn omwille van effecten van voedselverwerking, zoals koken, en interacties van het allergeen met componenten van de levensmiddelenmatrix, zoals vetten (Hattersley *et al.*, 2014).

Ernst van de reactie:

Belangrijk voor de risicobeoordeling en de daaruit volgende risicobeheersmaatregelen, is de ernst van een reactie bij een bepaalde allergeendosis. De beperkte hoeveelheid gegevens over de relatie tussen de dosis en de ernst blijft een belangrijke lacune om het risico van blootstelling aan een allergeen te karakteriseren. Tot op heden is er slechts beperkte informatie beschikbaar over de relatie tussen voedselprovocatiegegevens en klinische reacties die in het dagelijks leven optreden. In een provocatietest worden patiënten bij een lage provocatiedosis van nabij opgevolgd en wordt de provocatie stopgezet en de patiënt behandeld (indien nodig) zodra een reactie duidelijk plaatsvindt

(meestal als objectieve symptomen optreden). Gelijkaardig is er geen duidelijke relatie tussen de minimale uitlokkingsdosis en de ernst van een reactie. Echter, er kan aangenomen worden dat wanneer de drempeldosisgegevens afkomstig zijn van een representatieve populatie, deze factoren de drempeldosisverdeling zelf minimaal zullen beïnvloeden (Crevel *et al.*, 2014). Bovendien werd voor pinda aangetoond dat bij een ED05 van 1,5 mg minder dan 5% van de geteste populatie een reactie vertoonde, waarbij een ‘milde’ respons werd waargenomen (Hourihane *et al.*, 2017). Tot slot wordt opgemerkt dat de reacties waargenomen tijdens provocatietesten beïnvloed kunnen worden door voorafgaande dosissen bij toepassing van dosisescalatie. In het dagelijkse leven kunnen drempeldosissen en daaropvolgende reacties ook beïnvloed worden door verscheidene factoren, zoals sport, infectie, stress, etc.

6. Aandachtspunten

Bij de opvolging of de handhaving van de etikettering van allergenen, zijn er een aantal aandachtspunten op het vlak van detectie. Hoewel er reeds detectiemethodes met een goede gevoeligheid en selectiviteit voor verschillende voedselallergenen ontwikkeld en commercieel beschikbaar zijn (methodes gebaseerd op proteïnebinding, detectie van ingrediënt-specifieke DNA fragmenten en fysicochemische methodes), zijn deze methodes nog steeds onderhevig aan grote variabiliteit en onnauwkeurigheden als gevolg van onder andere matrixeffecten (bv. interferentie met andere componenten, extractierendement), staalname (bv. heterogene verdeling – zie hieronder), het niet-uniforme gebruik van standaarden en eenheden, etc. Deze aandachtspunten worden uitgebreid besproken in SciCom advies 18-2013 (SciCom, 2013).

Punt- of verspreide verdeling:

Allergenen die incidenteel aanwezig zijn door kruiscontaminatie, kunnen verspreid (min of meer homogeen verdeeld over de batch van producten) of als ‘lokale’ deeltjes heel sporadisch (heterogeen, bv. sesamzaadjes) aanwezig zijn. Dit heeft implicaties, zowel op het vlak van gezondheidseffect (met één hap zou een belangrijke hoeveelheid allergene eiwitten ingenomen kunnen worden) als op het vlak van analyse.

7. Conclusies

Het Wetenschappelijk Comité stelt voor om de referentiedosis voor de allergenen (die op het etiket van voedingsproducten vermeld dienen te worden) te baseren op de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ED05 populatiedrempelwaarde die in de wetenschappelijke literatuur gerapporteerd wordt. Op basis van de beschikbare informatie en rekening houdend met de onzekerheden, kan aangenomen worden dat dergelijke referentiedosissen voldoende conservatief zijn om het merendeel (97 à 98%) van de allergische consumenten te beschermen. In die zin wordt een referentiedosis tussen 0,1 en 0,6 mg eiwit voorgesteld voor mosterd, ei, sesam, walnoot, cashew en overige noten; tussen 1,1 en 1,3 mg eiwit voor pinda, melk, hazelnoot en tarwe; van 2,9 mg eiwit voor soja; van 4,5 mg eiwit voor lupine en van 12,1 mg eiwit voor garnaal. Omdat er voor vis en selder momenteel onvoldoende klinische drempelwaarden beschikbaar zijn om een populatie drempelwaarde af te leiden, wordt voor deze allergenen aanbevolen om in afwachting van meer gegevens, voorlopig de referentiedosis gelijk te stellen aan de detectielimiet.

De voorgestelde referentiedosissen en de weergegeven populatiedrempelwaarden zijn ‘tijdelijk’ van aard en dienen te worden gezien als een uitgangspunt. Ze zijn gebaseerd op de huidige kennis die verder ontwikkeld en verfijnd zal worden. Wanneer bijkomende resultaten beschikbaar zijn, is m.a.w. een actualisatie van de voorgestelde referentiedosissen aanbevolen.

De in dit advies weergegeven informatie kadert in de context van het beheersen van het risico dat zich kan stellen door de aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen. Los van de controle van de mogelijke aanwezigheid van niet-geëtiketteerde allergenen, hebben de voorgestelde referentiedosissen in principe geen betrekking op allergenen die als ingrediënt aan voedingsproducten werden toegevoegd, aangezien deze deel uitmaken van de receptuur van een product en volgens de wetgeving steeds dienen geëtiketteerd te worden. De voorgestelde referentiedosissen kunnen evenmin gebruikt worden als basis voor de bewering dat een product “vrij” is van een specifieke allergeen.

Tot slot wenst het Comité erop te wijzen dat het gebruik van waarschuwende of voorzorgsetikettering gelinkt zou moeten zijn aan een reëel risico op basis van het toegepaste productieproces zoals beschreven in de context van het HACCP – ‘Hazard Analysis and Critical Control Points’ systeem en niet als substituut voor goede productiepraktijken of als een standaard preventieve maatregel gebruikt kan worden.

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Dr. E. Thiry (Get.)
Brussel, 24/11/2017

Referenties

Allen K.J., Remington B.C., Baumert J.L., Crevel R.W., Houben G.F., Brooke-Taylor S., Kruizinga A.G. & Taylor S.L. (2014). Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133(1), 156-64.

Australian Allergen Bureau. (2011). Summary of the VITAL Scientific Expert Panel Recommendations (p. 8). <http://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2013/11/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>

Ballmer-Weber B.K., Lidholm J., Fernández-Rivas M., Seneviratne S., Hanschmann K.-M., Vogel L., Bures P., Fritsche P., Summers C., Knulst A.C., *et al.* (2015). How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *Allergy* 70(4), 391-407.

Blankestijn M. A., Remington B. C., Houben G.F., Baumert J. L., Knulst A. C., Blom W. M., Klemans R. J.B., & Taylor S. L. (2017). Threshold dose distribution in walnut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5(2), 376-380.

Blom W.M., Vlieg-Boerstra B.J., Kruizinga A.G., van der Heide S., Houben G.F. & Dubois A.E. (2013). Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131, 172-179.

Bolin Y. S. (2015). Undeclared milk, peanut, hazelnut or egg - guide on how to assess the risk of allergic reactions in the population (p. 24). <https://www.livsmedelverket.se/globalassets/rapporter/2015/rapport-17-riskvarderingsguide-allergener.pdf>

Burks A.W., Tang M., Sicherer S., Muraro A., Eigenmann P.A., Ebisawa M., Fiocchi A., Chiang W., Beyer K., Wood R., Hourihane J., Jones S.M., Lack G., Sampson H.A. (2012). ICON: Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129(4), 906-920.

Crevel R., Baumert J., Luccioli S., Baka A., Hattersley S., Hourihane J., Ronsmans S., Timmermans F., Ward R. & Chung Y.-j. (2014). Translating reference doses into allergen management practice: Challenges for stakeholders. *Food and Chemical Toxicology* 67, 277-287.

Dano D., Remington B.C., Astier C., Baumert J.L., Kruizinga A.G., Bihain B.E., Taylor S.L. & Kanny G. (2015). Sesame allergy threshold dose distribution. *Food and Chemical Toxicology* 83, 48-53.

EFSA (2014). Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal* 12(11):3894. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3894>

Eller E., Hansen T. K. & Bindslev-Jensen C. (2012). Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108, 332-336.

Hattersley S., Ward R., Baka & Crevel R.W. (2014). Advances in the risk management of unintended presence of allergenic foods in manufactured food products – An overview. *Food and Chemical Toxicology* 67, 255–261.

Hefle S.L., Furlong T.J., Niemann L., Lemon-Mule H., Sicherer S. & Taylor S.L. (2007). Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120,171-176.

Hourihane J.O., Allen K.J., Shreffler W.G., Dunngalvin G., Nordlee J.A., Zurzolo G.A., Dunngalvin A., Gurrin L.C., Baumert J.L. & Taylor S.L. (2017). Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139(5), 1583-1590.

Klemans R.J., Blom W.M., van Erp F.C., Masthoff L.J., Rubingh C.M., van der Ent C.K., Buijnzeel-Koomen C.A., Houben G.F., Pasmans S.G., Meijer Y. & Knulst A.C. (2015). Objective eliciting doses of peanut-allergic adults and children can be combined for risk assessment purposes. *Clin. Exp. Allergy* 45(7), 1237-1244.

NVWA (2016). Bureau voor Risicobeoordeling & Onderzoeksprogrammering (BuRo): Advies over allergenen in voedingsmiddelen. <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/etikettering-van-levensmiddelen/documenten/risicobeoordeling/diversen/archief/2016m/allergenen-in-voedingsmiddelen-2016-pdf>

Remington B. C., Westerhout J., Campbell D. E. & Turner P. J. (2017). Minimal impact of extensive heating of hen's egg and cow's milk in a food matrix on threshold dose-distribution curves. *Allergy* 2017, 1–4.

Remington B. C. (2013). Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods. Dissertations & Theses in Food Science and Technology, Paper 32. University of Nebraska-Lincoln (p. 300). <http://digitalcommons.unl.edu/foodscidiss/32>

SciCom (2013). Advies 18-2013: Detectie van voedselallergenen. <http://www.favv-afsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/zoeken/>

SciCom (2006). Advies 37-2006: Aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen. <http://www.favv-afsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/zoeken/>

Taylor S.L., Baumert J.L., Houben G.F., Crevel R.W.R., Brooke-Taylor S., Allen K.J., The Allergen Bureau of Australia & New Zealand, & Houben G. (2014). Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL expert panel. *Food Chem. Toxicol.* 63, 9-17.

van der Valk J.P., van Wijk G., Baumert J.L., Nordlee J.A., Vlieg-Boerstra B.J., de Groot H., Dubois A.E. & de Jong N.W. (2016). Threshold dose distribution and eliciting dose of cashew nut allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 117, 703-727.

Verhoeckx K., Vissers Y., Baumert J., Faludi R., Feys M., Flanagan S., Herouet-Guicheney C., Holzhauser T., Shimojo R., van der Bolt N., *et al.* (2015). Food processing and allergenicity. *Food and Chemical Toxicology* 80, 223-240.

Zhu J., Pouillot R., Kwegyir-Afful E. K., Luccioli S. & Gendel S. M. (2015). A retrospective analysis of allergic reaction severities and minimal eliciting doses for peanut, milk, egg, and soy oral food challenges. *Food and Chemical Toxicology* 80, 92-100.

Žilić S., Barać M., Pešić M., Dodig D. & Ignjatović-Mićić D. (2011). Characterization of proteins from grain of different bread and durum wheat genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 12(9), 5878–5894.

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité van het FAVV

Het Wetenschappelijk Comité is een adviesorgaan van het Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) dat **onafhankelijk wetenschappelijk advies** verschaft met betrekking tot risicobeoordeling en risicobeheer in de voedselketen en dit op vraag van de gedelegeerd bestuurder van het FAVV, de Minister die bevoegd is voor de voedselveiligheid of op eigen initiatief. Het Wetenschappelijk Comité wordt administratief en wetenschappelijk ondersteund door de Stafdirectie voor Risicobeoordeling van het Agentschap.

Het Wetenschappelijk Comité bestaat uit 22 leden die benoemd zijn bij koninklijk besluit op basis van hun wetenschappelijke expertise in domeinen die te maken hebben met de veiligheid van de voedselketen. Het Wetenschappelijk Comité kan bij de voorbereiding van een advies beroep doen op externe deskundigen die geen lid zijn van het Wetenschappelijk Comité. Net als de leden van het Wetenschappelijk Comité dienen zij in staat te zijn om onafhankelijk en onpartijdig te kunnen werken. Om de onafhankelijkheid van de adviezen te waarborgen worden potentiële belangenconflicten transparant beheerd.

De adviezen zijn gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling van de vraagstelling. Zij vertolken het standpunt van het Wetenschappelijk Comité dat in consensus is genomen op basis van risicobeoordeling en de bestaande kennis over het onderwerp.

De adviezen van het Wetenschappelijk Comité kunnen **aanbevelingen** bevatten voor het controlebeleid van de voedselketen of voor de belanghebbende partijen. De opvolging van de aanbevelingen voor het beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de risicomangers.

Vragen over een advies kunnen gericht worden aan het secretariaat van het Wetenschappelijk Comité: Secretariaat.SciCom@favv.be.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

S. Bertrand, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau

Belangenconflict

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies.

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité:	B. De Meulenaer (verslaggever), P. Delahaut, M.-L. Scippo
Externe experts:	M. De Loose (ILVO), N. Gillard (Groep CER) H. Lapeere (UGent), B. Dezfoulian (CHU Liège)
Dossierbeheerder:	W. Claeys

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door volgende leden van de administratie (als waarnemers): L. Rasschaert (FAVV)

Wettelijk kader

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 9 juni 2011.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.

Bijlage 1. VITAL® 2.0 en NVWA (2016) referentiedosissen en populatie drempelwaarden (mg eiwit van het allergene levensmiddel) vermeld in de literatuur voor de belangrijkste voedselallergenen

De door het Wetenschappelijk Comité voorgestelde referentiedosissen worden in het rood weergegeven.

Allergeen	Bestaande referentiewaarden VITAL® 2.0 [NVWA]	# patiënten (objectieve symptomen)	ED ₀₁	onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ED ₀₅	ED ₀₅	ED ₁₀	model	Ref.
Pinda	0,2 [0,015]	750 (gepooled) ^(a)	0,13	Nnb ^(b)	1,4	4,1	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
			0,1 ^(c)	-	-	-		
			0,28	1,1	1,5	3,8	Log-normaal	
			0,22 ^(c)	-	-	-		
		257 (vnl. kinderen)	0,015	Nnb	0,5	2,3	Weibull	
			-	-	-	0,7	Log-normaal	Zhu <i>et al.</i> , 2015
		362 (gepooled)	-	-	-	0,4	Weibull	
			-	2,99 ^(c)	5,08 ^(c)	10,8 ^(c)	Log-logistisch / log-normaal	Klemans <i>et al.</i> , 2015
		135 (vnl. kinderen)	0,15	0,7	1,56	4,42	Weibull	Blom <i>et al.</i> , 2013
		149 (vnl. kinderen)	-	13,0	18,9	32,9	Log-normaal	Eller <i>et al.</i> , 2012
5 (vnl. kinderen)	-	-	-	2,8	Log-normaal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015		
51 (gepooled)	-	-	-	2,8-6,6	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)		
Melk	0,1 [0,016]	351 (vnl. kinderen)	0,14	Nnb	1,7	5,1	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
			0,081 ^(c)	-	-	-		
			0,34	1,2	1,9	4,8	Log-normaal	
			0,21 ^(c)	-	-	-		
		167 (vnl. kinderen)	0,016	Nnb	0,57	2,8	Weibull	
			-	-	-	32,9	Log-normaal	Zhu <i>et al.</i> , 2015
		93	-	-	-	25,2	Weibull	
0,05	0,3		1,07	4,24	Weibull	Blom <i>et al.</i> , 2013		

		(kinderen)							
		42 (vnl. kinderen)	-	29,1	59,3	100,2	Log-normaal	Eller <i>et al.</i> , 2012	
		80 (≤ 3,5 jaar)	-	-	-	0,1-0,2	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)	
		13 (> 3,5 jaar)	-	-	-	5,3-7,6			
Ei	0,03 [0,0043]	206 (vnl. kinderen)	0,022-0,12 ^(e)	0,66	0,42	1,6	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
			0,13 ^(c)	0,69 ^(c)	-	-			
			0,056-0,2 ^(e)	0,62	0,44	1,3	Log-normaal		
			0,21 ^(c)	0,62 ^(c)	-	-			
			0,0043-0,03 ^(e)	0,31	0,21	1,2	Weibull		
		0,045 ^(c)	0,38 ^(c)	-	-				
		50 (vnl. kinderen)	-	-	-	3,7	Weibull		Zhu <i>et al.</i> , 2015
		53 (kinderen)	0,07	0,3	1,51	5,82	Weibull		Blom <i>et al.</i> , 2013
		155 (vnl. kinderen)	-	1,1	2,08	5,36	Log-normaal		Eller <i>et al.</i> , 2012
		120 (≤ 3,5 jaar)	-	-	-	0,6-1,3	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)		Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)
21 (> 3,5 jaar)	-	-	-	20,4-27					
Hazelnoot	0,1 ^(*) ^(**) [0,011]	202 (gepooled)	0,21	1,3	2,5	7,9	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
			0,11 ^(c)	0,69 ^(c)	-	-			
			0,42	1,4	2,6	7,0	Log-normaal		
			0,25 ^(c)	0,84 ^(c)	-	-			
			0,038	0,46	1,2	5,2	Weibull		
		0,017 ^(c)	0,23 ^(c)	-	-				
		28 (kinderen)	0,01	0,0	0,29	1,38	Weibull		Blom <i>et al.</i> , 2013
		59 (vnl. kinderen)	-	4,5	8,7	15,9	Log-normaal		Eller <i>et al.</i> , 2012
9 (vnl. volwassenen)	0,055	0,3	1,5	8,5	Log-normaal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015			

		90 (vnl. volwassenen)	-	-	-	8,5-10,1	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)	
Walnoot (okkernoot)	0,1 ^{(*) (**)}	33 (volwassenen)	-	0,5	4,1	14,6	Log-logistisch	Blankestijn <i>et al.</i> , 2017	
			-	0,6	3,4	10,6	Log-normaal		
			-	0,3	3,1	13,6	Weibull		
Cashew	2,0 0,1 ^{(*) (**)} [1,4]	31 (kinderen)	2,6	3,3	11,5	22,7	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				3 ^(c)					
			2,8	3	9,0	16,8	Log-normaal		
		1,4	2,1	8,9	20,6	Weibull			
			1,9 ^(c)						
			0,6	1,4	4,3	Log-logistisch			
		137 (kinderen)		0,8	1,6	4,1	Log-normaal	van der Valk <i>et al.</i> , 2016	
				0,3	0,8	3,5	Weibull		
31 (kinderen)	1,30	1,9	7,41	16,0	Weibull	Blom <i>et al.</i> , 2013			
Soja	1,0 [0,078]	51 (gepooled)	0,80	2,9	14,1	51,3	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
			0,27 ^(c)	1,0 ^(c)	5,6 ^(c)	22,4 ^(c)			
			3,1	5,5	22,2	63,4	Log-normaal		
				2,3 ^(c)					
			0,078	0,5	4,7	28,6	Weibull		
			0,15 ^(c)						
		45 (vnl. kinderen)	-	-	-	10,6	Weibull	Zhu <i>et al.</i> , 2015	
Tarwe	1,0 [0,14]	40 (gepooled)	0,63	1,3	4,3	10,2	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				1,5 ^(c)					
			1,1	1,4	4,2	8,7	Log-normaal		
				1,6 ^(c)					
	0,14	0,41	2,0	6,6	Weibull				
		0,44 ^(c)							
Mosterd	0,05 [0,022]	33 (gepooled)	0,055	0,1	0,46	1,2	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013	
				0,09 ^(c)					
			0,097	0,12	0,45	1,0	Log-normaal		
			0,11 ^(c)						

			0,022	0,052	0,32	1,0	Weibull	
				0,046 ^(c)				
Lupine	4,0 [0,83]	24 (gepooled)	3,7	4,5	16,1	31,3	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
				4,8 ^(c)				
			6,9	6,1	19,1	33,0	Log-normaal	
				6,5 ^(c)				
			0,83	Nnb	7,8	20,8	Weibull	
Sesam	0,2 [0,10]	21 (gepooled)	0,41	0,56	3,8	10,6	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
				0,45 ^(c)				
			0,67	0,61	3,4	8,0	Log-normaal	
				0,49 ^(c)				
			0,10	0,18	2,1	7,6	Weibull	
				0,13 ^(c)				
			35 (pooled)	-	0,4	2,1	6,2	Log-logistisch
		-	0,6	2,4	5,9	Log-normaal		
		-	0,1	4,2	4,2	Weibull		
Garnaal	10 [3,7]	48 (volwassenen)	6,1	19,1	127	500	Log-logistisch	Taylor <i>et al.</i> , 2014; Remington, 2013
				17,6 ^(c)				
			5,8	12,1	73,6	284	Log-normaal	
				10,4 ^(c)				
			3,7	13,9	110	492	Weibull	
				13,1 ^(c)				
		28 (vnl. volwassenen)	-	-	-	2504	Log-normaal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015
		28 (vnl. volwassenen)	-	-	-	~2500	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> (2013) ^(d)
Vis	0,1 ^(*) (***)	34 (gepooled)	-	-	-	27,3	Log-normaal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015
		34 (gepooled)	-	-	-	25,8-32,6	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> , 2013 ^(d)
Selder		41 (vnl. volwassenen)	-	-	-	1,6	Log-normaal	Ballmer-Weber <i>et al.</i> , 2015

		41 (vnl.volwassenen)	-	-	-	1,6-2,8	Log-logistisch / log-normaal / Weibull ^(d)	Defernez <i>et al.</i> (2013) ^(d)
--	--	-------------------------	---	---	---	---------	---	---

^(a) gepooled: volwassen en kinderen; ^(b) Nnb: numerisch niet beschikbaar – enkel grafisch gerapporteerd; ^(c) op basis van discrete i.p.v. cumulatieve dosisverdeling; ^(d) geciteerd door EFSA (2014) – gebruikte model kon niet afgeleid worden; op basis van de Europese EuroPrevall studies zoals Ballmer-Weber *et al.* (2015); ^(e) lagere waarden worden gerapporteerd door Remington (2013) in vergelijking met Taylor *et al.* (2014)

^(*) bron: <http://allergiebureau.net/resources/conference-presentations/2017-conference-presentations/>; ^(**) referentiedosis voor noten; ^(***) oorspronkelijk toegepaste VITAL[®] 2.0 waarde

Bijlage 2. Eiwitgehaltenes om drempeldosissen om te zetten naar het levensmiddel

Allergeen	Conversie naar:	Eiwitgehalte (%)	Referentie
Pinda	Hele pinda	25,0 (d.s.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015); Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Ontvette pindameel	50,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Melk	Vloeibare melk	3,3	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	NFDM ('non-fat dried milk')	35,1	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Ei	Rauw ei	12,6	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Rauw eiwit	10,5	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Gekookt ei	12,6	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Gekookt eiwit	10,5	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Gedroogd ei	46,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Gedroogd eiwit	81,1	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Hazelnoot	Hazelnoot	13,7 (d.s.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)
	Hazelnootmeel	15,7	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Walnoot	Walnoot	11,9 – 14,1	Blankestijn <i>et al.</i> (2017)
Cashewnoot	Cashewnoot	21,2	NEVO (2017) (*)
	Cashewnootmeel	19,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Paranoot	Paranoot	14,32 (d.s.)	USDA FCD (2017) (**)
Macadamia noot	Macadamia noot	7,8	NEVO (2017) (*)
Pistachenoot	Pistachenoot	23,8	NEVO (2017) (*)
Soja	Sojaboon	40,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Sojameel	53,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Sojamelk	3,6	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Tarwe	Rauwe of gekookte tarwe	10,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Mosterd	Mosterzaadje	26,1	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Lupine	Lupinemeel	36,2	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Gele lupinemeel	40,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Sesamzaad	Geplette sesamzaden	17,0	Taylor <i>et al.</i> (2014)
	Sesamzaadmeel	30,8	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Garnaal	Rauwe garnaal	20,3 (n.g.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)
	Gekookte garnaal	22,8	Taylor <i>et al.</i> (2014)
Vis	Rauwe kabeljauw	17,8 (n.g.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)
Selder	Rauwe selder	1,5 (n.g.)	Ballmer-Weber <i>et al.</i> (2015)

(*) Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO): <http://nevo-online.rivm.nl/> (geconsulteerd in juli, 2017)

(**) USDA Food Composition Databases: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>

Bijlage 3. Voorbeelden van beschikbare methodes en bijhorende kwantificeringslimitieten (LOQ)

(bron: interne communicatie, juli 2017)

Opmerking: onderstaande tabel is indicatief. Bij het vergelijken van analyseresultaten die met verschillende methoden verkregen zijn, dient met verscheidene aspecten rekening gehouden te worden, waaronder de analytische standaarden, kalibratiecurves, rapporteringséenheden en omrekeningsfactoren, maar ook het type van analytische test (bv. ELISA-testen kunnen gebaseerd zijn op verschillende, specifieke antilichamen) en het type van het geanalyseerde levensmiddel en van het aangetroffen allergeen.

Allergeen	geanalyseerd ingrediënt	methode	LOQ (mg ingrediënt/kg)	Conversiefactor geanalyseerde ingrediënt → allergeen eiwit ^(a)	LOQ (mg allergeen eiwit/kg)	
Pinda	pinda	Ridascreen Fast Peanut	2,5	25%	0,63	pindaproteïne
	pindaproteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	
Melk	β-lactoglobuline	CER in-house kit	0,25	1/(10%) ^(b)	2,5	melkproteïne
	β-lactoglobuline	Elisa systeem	0,1	1/(10%) ^(b)	1	
	caseïne	CER in-house kit	0,5	1/(80%) ^(b)	0,63	
	melkproteïne	Ridascreen FAST Milk	2,5	100%	2,5	
	magere melkpoeder	Elisa systeem	1	35,1%	0,35	
Ei	eipoederproteïne	Elisa systeem	0,48	100%	0,48	eiproteïne
	eipoederproteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	
Hazelnoot	hazelnoot	Ridascreen FAST Hazelnut	2,5	15,7%	0,39	hazelnootproteïne
	hazelnootproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	
Walnoot	walnoot	BioKits Walnut Assay Kit	2,4	14%	0,34	walnootproteïne
	walnoot	Walnut ELISA	2	14%	0,28	
	walnoot	AgraQuant® Walnut	2	14%	0,28	
Cashew	cashewnootproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	cashewnootproteïne
	cashewnoot (meel)	Ridascreen FAST Cashew	2,5	19%	0,48	
	cashewnoot (meel)	agraquant Rommer	2	19%	0,38	
Overige noten	paranootproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	paranootproteïne
	paranoot	SureFood ID Brazil nut (PCR)	0,4 (LOD)	14,3%	0,06 (LOD) ^(c)	

	macadamianootproteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	macadamianootproteïne
	macadamianoot	Ridascreen FAST Macadamia	1	7,8%	0,08	
	amandelproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	amandelproteïne
	amandel	Ridascreen FAST Almond	2,5	20%	0,5	
	pistachenoot proteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	pistachenoot proteïne
	pistachenoot	Agraquant Rommer	1	23,8%	0,24	
	pistachenoot	SureFood Quant Pistache (PCR)	1	23,8%	0,24 ^(c)	
Soja	sojameel proteïne	Elisa systeem	2,5	100%	2,5	sojaproteïne
	sojameel proteïne	Ridascreen FAST Soy	2,5	100%	2,5	
Tarwe	gliadine	Ridascreen FAST Gliadin R7002	2,5	$1/(60\%)*1/(50\%)^{(d)}$	8,33 ^(e)	tarweproteïne
Mosterd	mosterdproteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	mosterdproteïne
	mosterdzaad	SureFood ID Mustard (PCR)	0,4 (LOD)	26,1%	0,1 (LOD) ^(c)	
Lupine	lupineproteïne	Ridascreen FAST Lupine	1	100%	1	lupineproteïne
	lupinemeel proteïne	Elisa systeem	0,5	100%	0,5	
Sesam	sesamzaadproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	sesamzaadproteïne
	sesamzaad	Ridascreen FAST Sesame	2,5	17%	0,43	
Garnaal	garnaalproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	garnaalproteïne
Schaaldier	schaaldierproteïne	Ridascreen FAST Crustacean	20	22,8% ^(f)	4,56	schaaldierproteïne
Vis ^(g)	verse kabeljauw	Fish (Parvalbumin) ELISA	4	17,8%	0,71	kabeljouwproteïne
	verse kabeljauw	AgraQuant® Fish	4	17,8%	0,71	
Selder	selder	SureFood Fast celery (PCR)	0,4 (LOD)	1,5%	0,01 (LOD) ^(c)	selderproteïne

^(a) Conversiefactor gebaseerd op de eiwitgehaltenes gegeven in Bijlage 2; ^(b) i.e. afgeronde factor op basis van een gemiddeld gehalte van 3,3 g proteïnen, waarvan 2,6 g caseïne en 0,3 g β -lactoglobuline in 100 ml melk; ^(c) in de veronderstelling van gemeten proteïne - Met behulp van PCR ('Polymerase Chain Reaction') wordt geen eiwit, maar DNA gedetecteerd. Met deze techniek kunnen één of meerdere allergenen in het voedingsproduct geïdentificeerd worden (multiscreening). Het voordeel is dat het een techniek is met grote specificiteit. Een nadeel is dat verwerkte producten die nog het DNA maar niet meer de allergene proteïnen bevatten, een positief resultaat geven. Bovendien zijn producten, zoals melk, eieren en levensmiddelenextracten, die in verhouding tot de potentieel allergene proteïnen zeer lage hoeveelheden DNA bevatten, niet detecteerbaar door middel van PCR (SciCom, 2013); ^(d) i.e. op basis van 60% gluten in tarweproteïnen (Žilić *et al.*, 2011) en 50% gliadine in gluten; ^(e) in de veronderstelling van tarwe, aangezien gliadine ook een component van andere graansoorten is; ^(f) i.e. op basis van gekookte garnaal; ^(g) Er zijn commerciële ELISA kits beschikbaar met een LOQ variërend tussen 4 en 100 mg/kg en een LOD van 1,4 mg/kg parvalbumine. Echter, deze kits worden niet gebruikt door het NRL voor officiële controles omdat parvalbumine onvoldoende specifiek is om visallergenen te detecteren. De skeletspieren van alle gewervelde dieren, waaronder ook de mens, bevatten parvalbumine. De

spieren van lagere gewervelde dieren, zoals vis, bevatten grotere hoeveelheden parvalbumine. Bovendien hebben bepaalde vissen een hoger parvalbumine gehalte in vergelijking met andere vissen. De gebruikshandleidingen van de vermelde testen bevatten een tabel met conversiefactoren voor andere vissoorten