



Nederlandse Voedsel- en  
Warenautoriteit  
*Ministerie van Landbouw,  
Natuur en Voedselkwaliteit*

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

**Aan de Minister van VWS en  
de inspecteur-generaal van NVWA**

**Advies van de directeur van bureau  
Risicobeoordeling & onderzoek**

**Referentiewaarden voor allergenen in  
voedingsmiddelen**

**bureau Risicobeoordeling &  
onderzoek**

Catharijnesingel 59  
3511 GG Utrecht  
Postbus 43006  
3540 AA Utrecht  
www.nvwa.nl

**Contactpersoon**

T 088 223 33 33  
F 088 223 33 34  
risicobeoordeling@vwa.nl

**Onze referentie**

TRCVWA/2022/6656

Datum 20 september 2022

**Aanleiding**

De prevalentie van voedselallergieën in Europa wordt geschat op 3% van de bevolking van de Europese Unie (EU) van ongeveer 500 miljoen burgers (EFSA NDA Panel, 2014). Voedselallergie betreft dus ongeveer 15 miljoen mensen in de EU. De verschillen in symptomen zijn groot. En ook de dosis waarop iemand reageert verschilt aanzienlijk tussen personen. Symptomen kunnen variëren van mild tot ernstig en betreffen een of meerdere organen zoals huid of luchtwegen. In een ernstig geval treedt anafylactische shock op met een mogelijk fatale afloop.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) heeft op 2 juni 2016 een advies uitgebracht over voorlopige referentiewaarden voor allergenen in voedingsmiddelen. Dit advies had betrekking op de aanwezigheid van allergenen als ingrediënten in voedingsmiddelen en beperkte zich tot de twaalf allergenen en twee niet-allergenen (gluten en sulfieten) die zijn opgenomen in bijlage II van Verordening (EU) nr. 1169/2011 betreffende de verstrekking van voedselinformatie aan consumenten. De voorgestelde referentiewaarden waren voorlopig omdat de beschikbaarheid van informatie beperkt was en er onduidelijkheid was over de berekening van de beschikbare referentiewaarden en de mogelijke gezondheidseffecten bij de keuze van een bepaalde drempelwaarde. Het BuRO-advies van 2016 was gebaseerd op de publiek toegankelijke informatie die ten grondslag lag aan het Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL-)systeem. Dit systeem is ontwikkeld door het VITAL Scientific Expert Panel (VSEP), samengesteld door het Allergen Bureau van Australië en Nieuw-Zeeland. De informatie betrof analyse van gegevens over allergische reacties verzameld in een database door een consortium van onderzoekers van TNO en het Food Allergy Research & Resource Program (FARRP) van de Universiteit van Nebraska-Lincoln in de VS.

In Europa bestaat wetgeving voor het verplicht etiketteren van veertien stoffen en producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, wanneer die voorkomen als ingrediënt in voedingsmiddelen. Echter er bestaat geen wetgeving voor allergenen die als verontreiniging (kruisbesmetting) in voedingsmiddelen aanwezig kunnen zijn. In de afgelopen jaren hebben op het gebied van allergenen binnen de Codex Alimentarius (Food Hygiene en Food Labelling) discussies plaatsgevonden over PAL (precautionary allergen labelling) en referentiewaarden. Zo heeft Codex Food Hygiene (CCFH) in 2020 een Codex-standaard opgesteld waarin hygiënemaatregelen zijn opgenomen met het oog op de beheersing van allergenen en voorkoming van kruisbesmetting. Door een internationale expertgroep binnen JEMRA (Joint Expert Group on Microbiological Risk



Assessment) wordt gewerkt aan het opstellen van referentiewaarden. Deze referentiewaarden kunnen door bedrijven worden gebruikt om de allergenenbeheersing te meten en maatregelen te nemen bij overschrijding van deze waarden. Ook kunnen de referentiewaarden een hulpmiddel zijn bij het vaststellen van een ondergrens waarboven bij mogelijke kruisbesmetting moet worden geëtiketteerd. Dit FAO/WHO Expert Committee heeft inmiddels een eerste rapport uitgebracht over de referentiewaarden. Deze referentiewaarden zullen binnen Codex-verband door het comité voor Food Hygiene (en eventueel Labelling) worden besproken en mogelijk worden vastgesteld in een Codex-standaard.

**bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**  
20 september 2022

**Onze referentie**  
TRCVWA/2022/6656

### Gebruik van referentiewaarden

Wettelijk gezien, bestaan er twee situaties voor allergenen.

- 1) Stoffen of producten die allergieën of intoleranties veroorzaken en bij de vervaardiging of bereiding van een voedingsmiddel worden gebruikt en nog in het eindproduct aanwezig zijn, moeten volgens de Europese Verordening (EU) nr. 1169/2011 altijd verplicht worden geëtiketteerd. Referentiewaarden kunnen worden gebruikt om na te gaan wanneer een allergeen ingrediënt niet is gedeclareerd, of er sprake is van een wettelijk, schadelijk voedingsmiddel voor een allergische consument (conform artikel 14 van Verordening (EG) nr. 178/2002).
- 2) Kruisbesmetting kan optreden als gevolg van een onvoldoende beheerst productieproces. Als sprake is van kruisbesmetting, kan de relevante referentiewaarde worden gebruikt voor het beoordelen van het gezondheidsrisico van de allergische consument (en de schadelijkheid van het voedingsmiddel) en het gebruik van PAL. De PAL-bewoording moet voldoende en juiste informatie geven aan de allergische consument en handelsperspectief bieden.

Er is geen reden om voor beide situaties verschillende uitgangspunten of referentiewaarden te gebruiken.

De referentiewaarden van BuRO uit 2016 zijn in Nederland door de NVWA sindsdien toegepast.

### **De vraag**

Op 15 november 2021 heeft het ministerie van VWS BuRO gevraagd het advies over referentiewaarden uit 2016 te evalueren en na te gaan of de referentiewaarden die door FAO/WHO worden voorgesteld, leiden tot een ander niveau van bescherming van de volksgezondheid.

### **Achtergrond en aanpak**

Er hebben bijeenkomsten (online) plaatsgevonden in de periode november 2020 tot en met november 2021 van een ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens (hierna: FAO/WHO Expert Committee). Samenvattingen en conclusies van deze bijeenkomsten zijn gepubliceerd op respectievelijk 10 mei 2021, 20 augustus 2021 en 13 december 2021. De te bespreken onderwerpen (agenda) en vertalingen van de conclusies zijn opgenomen in Bijlage 1. Op 29 maart 2022 is het eerste rapport gepubliceerd<sup>1</sup>.

BuRO heeft de samenvattingen en conclusies van deze bijeenkomsten bestudeerd en literatuuronderzoek gedaan naar nieuwe informatie over drempelwaarden en gezondheidseffecten van allergenen sinds 2014. Verder is in de wetenschappelijke literatuur gezocht naar informatie over de ernst van allergische reacties. De zoektermen zijn opgenomen in Bijlage 2. BuRO heeft het RIVM Front Office Food

<sup>1</sup> Risk assessment of food allergens: part 1: review and validation of Codex Alimentarius priority allergen list through risk assessment: meeting report (who.int).



and Product Safety gevraagd om de methode van Stacked Model Averaging die is gebruikt bij de analyse van de gegevens door het FAO/WHO Expert Committee, te beoordelen (Front Office Food and Product Safety, 2022).

**bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

20 september 2022

**Onze referentie**

TRCVWA/2022/6656

## **Bevindingen**

In Europa bestaat wetgeving voor het verplicht etiketteren van veertien stoffen en producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, wanneer die voorkomen als ingrediënten in voedingsmiddelen. Echter er bestaat geen wetgeving voor allergenen die als verontreiniging (kruisbesmetting) in voedingsmiddelen aanwezig kunnen zijn.

### Gevarenidentificatie

- Allergische consumenten worden enigszins beschermd door de Europese Verordening (EU) nr. 1169/2011 die de vermelding van veertien stoffen en producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, verplicht stelt wanneer die voorkomen als ingrediënt in voorverpakte of niet-voorverpakte voedingsmiddelen.
- In de EU veroorzaakten pinda en noten het vaakst voedselanafylaxie, gevolgd door tarwe, ei, melk, schaaldieren, vis, selderij, fruit, weekdieren, sojaboon, overige peulvruchten, sesamzaad en lupine (Baseggio Conrado et al., 2021b). Het jaarlijkse sterftecijfer door voedselgeïnduceerde anafylaxie was 0,009 per 100.000 bevolking in 1998 en 0,008 per 100.000 bevolking in 2018 in VK (Baseggio Conrado et al., 2021a).
- Allergenen kunnen zijn toegevoegd als ingrediënt aan een voedingsmiddel of voorkomen in een voedingsmiddel ten gevolge van kruisbesmetting (contaminatie of verontreiniging) tijdens productie, vervoer of opslag. Fabrikanten gebruiken het zogenaamde 'precautionary allergen labelling' (PAL) bij onzekerheid over het voorkomen van een allergeen in een voedingsmiddel.

### Gevarenkarakterisatie

- Er zijn geen wettelijk vastgelegde referentiewaarden om een risicobeoordeling uit te voeren voor een allergeen in een voedingsmiddel.
- Voor onbedoelde aanwezigheid van allergenen is wettelijk niets specifiek geregeld. Wel stelt Verordening (EG) nr. 852/2004 inzake levensmiddelenhygiëne dat apparatuur, vervoermiddelen en/of recipiënten die worden gebruikt voor het verwerken, omgaan met, vervoeren of opslaan van een van de stoffen of producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, als bedoeld in bijlage II bij Verordening (EU) nr. 1169/2011, niet mogen worden gebruikt voor het verwerken, omgaan met, vervoeren of opslaan van levensmiddelen die deze stof of dat product niet bevatten, tenzij de apparatuur, vervoermiddelen en/of recipiënten zijn gereinigd en ten minste gecontroleerd op de afwezigheid van zichtbare resten van die stof of dat product.
- Het gebruik van PAL is niet duidelijk voor de consument. Voedingsmiddelen die misschien helemaal geen allergenen bevatten, dragen soms een waarschuwing. Dit beperkt de voedselkeuze van allergische personen onnodig en kan leiden tot een grotere kans op het ontstaan van deficiënties van voedingsstoffen. Anderzijds kan het zijn dat voedingsmiddelen die geen waarschuwing bevatten, wel allergenen bevatten. Er zijn geen wettelijke referentiewaarden vastgelegd voor de besluitvorming om PAL op een etiket te vermelden.

### Blootstellingsschatting

- De eliciting dose (ED) is de dosis waarbij een allergische reactie wordt opgewekt. ED's worden afgeleid van individuele NOEL's en LOEL's van klinische provocaties van allergische personen met behulp van statistische dosis-verdelingsmodellen. Bij een ED<sub>p</sub> wordt verwacht dat in p% van de allergene populatie een reactie optreedt. De keuze van de p is een



risicomanagementkeuze, die zou kunnen worden onderbouwd met gegevens over de ernst van de verwachte reactie. Als referentiewaarde wordt meestal voor de ED<sub>01</sub>- of ED<sub>05</sub>-waarde gekozen, al of niet met inachtneming van de onderste 95%-betrouwbaarheids grens.

- Er zijn geen publiek toegankelijke databases met informatie over reacties op allergenen. Wel zijn in 2020 de volledige analyseresultaten van de door TNO/FARRP ontwikkelde database gepubliceerd; dat wil zeggen een volledige set ED-waarden met bijbehorend 95%-betrouwbaarheidsinterval. Eerder was slechts een beperkt deel van de analyseresultaten beschikbaar.
- De hoeveelheid van een allergeen (dosis) die een allergische consument binnenkrijgt, hangt af van de concentratie van het allergeen in het voedingsmiddel en de hoeveelheid die van dat voedingsmiddel wordt geconsumeerd. Om de dosis te berekenen (in mg) wordt de allergene eiwitconcentratie (mg/kg, verkregen uit analyse) vermenigvuldigd met de portiegrootte (in kg).
- Blom et al. (Blom et al., 2019) vonden dat de P75 van de innameverdeling de meest geschikte portiegrootte weergeeft. Consumptiegegevens zijn niet altijd bekend. De NVWA gebruikt voor portiegroottes voornamelijk de informatie over portiegroottes van RIVM (<https://www.rivm.nl/portiegrootte-voedingsmiddelen>). Hierbij moet worden opgemerkt dat een portiegrootte niet altijd een (gebruikelijke) portie weergeeft. Bijvoorbeeld de portiegrootte van een snee volkorenbrood is 35 gram; een portie brood kan uit meerdere sneeën bestaan.

#### Risicokarakterisatie

- Op basis van de gepubliceerde informatie over allergenen in voedingsmiddelen kan worden geconcludeerd dat het aannemelijk is dat bij toepassing van de in 2020 gepubliceerde ED<sub>01</sub>-waarden als referentiedoses het gezondheidsrisico voor de allergische populatie beperkt is. Een nulrisico kan niet worden gerealiseerd. Bij toepassing van de ED<sub>01</sub>-waarden zal maximaal 4% van de allergische populatie mogelijk klachten ondervinden.
- Bij keuze van de ED<sub>05</sub> als referentiedosis, zal tot 15% van de voor een voedingsmiddel allergische populatie mogelijk klachten ondervinden.
- Het FAO/WHO Expert Committee acht de ED<sub>05</sub>-waarden een veilig startpunt. Het FAO/WHO Expert Committee heeft een aantal voedingsmiddelen gegroepeerd en daarvoor één referentiewaarde afgeleid, waarbij de referentiewaarde zo nodig verder naar beneden werd afgerond. De referentiewaarden die worden aanbevolen door het FAO/WHO Expert Committee zijn niet altijd goed herleidbaar; de uitgebreide rapportage is nog niet beschikbaar. Ook is niet bekend of FAO/WHO deze referentiewaarden gaat overnemen.
- Voor een allergische consument maakt het niet uit of een allergeen bewust of onbewust aanwezig is in een voedingsmiddel. Van belang is de hoeveelheid allergeen in een portie en of dit tot gezondheidseffecten leidt. Dit vraagt om een duidelijke en eenduidige etikettering van ingrediënten en/of verontreinigingen.

#### **Beantwoording van de vraag**

BuRO heeft in 2016 geadviseerd de laagste, gepubliceerde ED<sub>01</sub>-waarden te gebruiken of, indien deze niet beschikbaar waren voor enkele allergenen, de laagste waarde van de onderste betrouwbaarheids grens van de ED<sub>05</sub> (BuRO, 2016). BuRO koos voor deze waarden op basis van voorzorg en de beperkt beschikbare openbare informatie over de ED-waarden. Inmiddels zijn er voor verschillende allergenen nieuwe gegevens. De door het FAO/WHO Expert Committee voorgestelde referentiewaarden zijn een factor 3,8-33,3 hoger dan de ED<sub>01</sub>-waarden. Dat komt omdat het FAO/WHO Expert Committee de ED<sub>05</sub>-waarden een veilig startpunt acht. Het FAO/WHO Expert Committee geeft aan

**bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**  
20 september 2022

**Onze referentie**  
TRCVWA/2022/6656



voedingsmiddelen te hebben gegroepeerd en daarvoor één referentiewaarde te hebben afgeleid, waarbij in sommige gevallen de referentiewaarde verder naar beneden werd afgerond. De resulterende referentiewaarden (in mg eiwit) en de onderliggende ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden (95% betrouwbaarheidsinterval) zijn in onderstaande tabel samengevat.

**bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**  
20 september 2022

**Onze referentie**  
TRCVWA/2022/6656

	<b>ED<sub>01</sub></b>	<b>ED<sub>05</sub></b>	<b>In concept voorgestelde referentiewaarden FAO/WHO Expert Committee</b>
	mg eiwit		
Cashewnoot	0,05	0,8 (0,2-5,0)	1,0 (incl. pistachenoot)
Selderij	0,05	1,3 (0,2-7,9)	-
Ei	0,2	2,3 (1,2-4,7)	2,0
Vis	1,3	12,1 (4,5-43,9)	5,0
Hazelnoot (amandel en noten)	0,1	3,5 (1,3-12,2)	1,0 (amandel); 3,0 (hazelnoot)
Lupine	2,6	15,3 (7,7-47,0)	-
Melk	0,2	2,4 (1,3-5,0)	2,0
Mosterd	0,05	0,4 (0,1-3,6)	-
Pinda	0,2	2,1 (1,2-4,6)	2,0
Sesam	0,1	2,7 (0,4-33,6)	2,0
Garnaal	26,2	280 (69,3-880)	200
Soja(meel)	0,5	10,0 (2,2-54,6)	-
Walnoot (en pecannoot)	0,03	0,8 (0,1-8,9)	1,0
Graan/tarwe	0,7	6,1 (2,6-15,6)	5,0

-: geen voorgestelde referentiewaarde

Bij keuze van de ED<sub>05</sub> als referentiedosis, zal tot maximaal 15% van de voor een voedingsmiddel allergische populatie klachten ondervinden.

De keuze voor toepassing van ED<sub>01</sub> of ED<sub>05</sub> is een risicomanagementkeuze. Bij keuze voor de ED<sub>05</sub> als referentiewaarde zal de populatie met klachten groter zal zijn dan bij keuze voor ED<sub>01</sub>.

### **Advies van BuRO**

#### Aan de Minister van VWS

- Stel referentiewaarden vast die het mogelijk maken een risicobeoordeling uit te voeren voor allergenen in voedingsmiddelen. Wanneer sprake is van kruisbesmetting kan de risicobeoordeling leiden tot gebruik van PAL.
- Leg deze referentiewaarden vast in nationale beleidsregels totdat er Europese wetgeving op dit gebied komt.
- Beperk de ruimte van voedingsmiddelenfabrikanten om zelf te bepalen welke niet verplichte waarschuwing (PAL) voor (mogelijke) allergenen op het etiket wordt gezet omdat dit verwarrend en onduidelijk is voor de consument. Kies voor één PAL-bewoording die informatief is en de allergische consument handelingsperspectief biedt.

Hoogachtend,

Prof. dr. Antoon Opperhuizen  
Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

## ONDERBOUWING

Voor personen met een voedselallergie is er geen andere optie dan het vermijden van voedingsmiddelen met het betreffende allergeen. Consumenten worden enigszins beschermd door de Europese Verordening (EU) nr. 1169/2011 die de vermelding van veertien stoffen en producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, verplicht stelt wanneer die voorkomen als ingrediënt in voorverpakte of niet-voorverpakte voedingsmiddelen (zie Bijlage 3).

De prevalentie van voedselallergieën in Europa wordt geschat op 3% van de bevolking van de Europese Unie (EU) van ongeveer 500 miljoen burgers (EFSA NDA Panel, 2014). Voedselallergie betreft dus ongeveer 15 miljoen mensen in de EU. Voedselallergieën en voedselintoleranties kunnen gepaard gaan met verschillende symptomen die zich binnen enkele minuten tot uren na inname kunnen voordoen. Een typische allergische reactie na inname van voedsel met een allergeen treedt op wanneer het immuunsysteem reageert via immunoglobuline E (IgE)-antilichamen (IgE-gemedieerd) in reactie op een specifiek allergeen bestanddeel (eiwit) in het voedsel. De ernstigere allergische reacties, waaronder anafylaxie, kunnen levensbedreigende gevolgen hebben. Pinda's, noten, melk, ei, sesamzaad, vis en schaaldieren zijn de meest betrokken voedingsmiddelen bij anafylaxie (FSAI, 2019). Pinda's zijn de meest voorkomende oorzaak van ernstige of dodelijke door voedsel veroorzaakte anafylaxie (EFSA NDA Panel, 2014). Bij niet-immuun (IgE)-gemedieerde reacties (voedselintolerantie), bijvoorbeeld ten gevolge van inname van gluten of sulfieten, is het immuunsysteem in principe niet betrokken.

Voor voorgestelde definities door EC en lidstaten, zie Bijlage 4.

### **Ingrediënt of kruisbesmetting**

Volgens artikel 7 van Verordening (EU) nr. 1169/2011 over eerlijke informatiepraktijken, mag voedselinformatie niet misleidend zijn en onder andere met name niet ten aanzien van de kenmerken van het levensmiddel, en vooral niet ten aanzien van de aard, identiteit, eigenschappen, samenstelling, hoeveelheid, houdbaarheid, land van oorsprong of plaats van herkomst en wijze van vervaardiging of productie. Overeenkomstig artikel 9 van Verordening (EU) nr. 1169/2011 is de vermelding van elk van de genoemde veertien stoffen en producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, verplicht wanneer zij bij de vervaardiging van een voedingsmiddel worden gebruikt en in het eindproduct aanwezig zijn<sup>2</sup>. Verplichte vermelding van voedselallergenen overeenkomstig deze Verordening is niet vereist wanneer een voedselallergeen in een voedingsmiddel aanwezig is als gevolg van kruisbesmetting (contaminatie of verontreiniging).

Kruisbesmetting treedt op wanneer een allergeen onbedoeld of onopzettelijk in een lage concentratie in een voedingsmiddel aanwezig is. Dit kan gebeuren tijdens de verwerking, de productie, de behandeling, het vervoer of de opslag van voedingsmiddelen. Verontreiniging (kruisbesmetting) moet (zoveel mogelijk) worden voorkomen. In Verordening (EG) nr. 852/2004 inzake levensmiddelenhygiëne wordt verontreiniging gedefinieerd als "de aanwezigheid of de introductie van een gevaar" (Artikel 2, 1f). Verder wordt de beheersing van kruisbesmetting van allergenen specifiek geregeld in Bijlage II, Hoofdstuk IX, punt 9 van Verordening (EG) nr. 852/2004: "Apparatuur, vervoermiddelen en/of recipiënten die worden gebruikt voor het verwerken, omgaan met, vervoeren of opslaan van een van de stoffen of producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, als bedoeld in bijlage II bij Verordening (EU) nr. 1169/2011, mogen niet worden gebruikt voor het verwerken, omgaan met, vervoeren of opslaan van levensmiddelen die deze stof of dat product niet bevatten, tenzij de apparatuur, vervoermiddelen en/of recipiënten zijn gereinigd en ten minste gecontroleerd op de afwezigheid van zichtbare resten van die stof of dat product."

Ook een lage concentratie van een allergeen kan een gezondheidsrisico betekenen voor een gevoelige allergische persoon. Heel lage concentraties kunnen niet of lastig worden gedetecteerd. Onzekerheid over de risico's van sporen allergenen en onbedoelde kruisbesmetting voor allergische personen hebben ertoe geleid dat voedingsmiddelenfabrikanten hun toevlucht nemen tot 'may contain'-waarschuwingen op het etiket van voedingsmiddelen als

<sup>2</sup> Definitie van 'Ingrediënt': elke stof of product, waaronder aroma's, levensmiddelenadditieven en voedingsenzymen, en elk bestanddeel van een samengesteld ingrediënt, die/dat bij de vervaardiging of de bereiding van een levensmiddel wordt gebruikt en nog in het eindproduct aanwezig is, zelfs in een veranderde vorm; residuen worden niet als ingrediënten beschouwd (Verordening (EU) nr. 1169/2011).

een vorm van voorzorgetikettering, het zogenaamde 'precautionary allergen labelling' (PAL) (Allen et al., 2014). Voedingsmiddelen die misschien helemaal geen allergenen bevatten, dragen soms een waarschuwing. Dit beperkt de voedselkeuze van allergische personen onnodig en kan leiden tot een grotere kans op het ontstaan van deficiënties van voedingsstoffen. Anderzijds kan het zijn dat voedingsmiddelen die geen waarschuwing bevatten, wel allergenen bevatten.

### **Het VITAL-systeem en de TNO/FARRP-database (BuRO, 2016)**

Het Allergen Bureau (ABA) van Australië en Nieuw-Zeeland<sup>3</sup> is een coöperatie met industriële leden. ABA heeft het Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL)-systeem in 2007 ontwikkeld. Het doel van het VITAL-systeem is om het gebruik van voorzorgetikettering te beperken door het gebruik van 'action levels'. De eerste VITAL action levels waren vastgesteld op basis van de drempelwaardendoses van eiwit van allergene voedingsmiddelen en subjectieve en objectieve reacties. Vanwege de onzekerheid in de schattingen werd een veiligheidsfactor van tien gehanteerd en werd uitgegaan van een portiegrootte van het voedingsmiddel van een theelepel (5 gram). In 2010 besloot ABA het VITAL-programma te herzien op basis van nieuwe gegevens. In 2011 werd een VITAL Scientific Expert Panel (VSEP) samengesteld om de referentiedoses voor allergenen in voedingsmiddelen vast te stellen als onderdeel van het VITAL-programma. Individuele NOAEL's en LOAEL's<sup>4</sup> van klinische provocaties van allergische personen zijn verzameld door onderzoekers van het Food Allergy and Research and Resource Program (FARRP) van de University of Nebraska-Lincoln in de VS en door TNO in Nederland volgens daarvoor vastgestelde criteria (Taylor et al., 2009; Remington, 2013). Een criterium was dat resultaten afkomstig moesten zijn van orale provocaties met lage doseringen. Ook niet gepubliceerde gegevens werden verkregen van klinieken in Nederland en in Berlijn (Duitsland) en van FARRP. De eerste objectieve symptomen van een allergische reactie in een individu werden gebruikt voor de LOAEL (in mg totaal eiwit van het voedingsmiddel); de NOAEL was dan hierop volgende, lagere dosis in het klinische protocol. De ware drempelwaarde van een individu ligt dan per definitie tussen de NOAEL en LOAEL. Statistische, parametrische dosis-verdelingsmodellen (log-normaal, log-logistisch en Weibull) werden toegepast op de individuele NOAEL's en LOAEL's voor elk allergeen voedingsmiddel om de referentiedoses te bepalen. Deze aanpak gebruikt het concept van een population eliciting dose (ED)<sup>5</sup> waarbij ED<sub>p</sub> betrekking heeft op de dosis van een allergeen(eiwit) waarbij wordt verwacht dat in p% van de allergische populatie een reactie optreedt. Op basis van de bovenste en onderste grens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval, bepaalde VSEP dat datasets van drempelwaarden met meer dan 200 datapunten geschikt waren voor het afleiden van referentiedoses gebaseerd op de ED<sub>01</sub>-waarde. De 95%-betrouwbaarheidsintervallen waren veel groter voor datasets met 80 of minder personen (en vooral in het gebied van de curve van de lage doseringen). VSEP koos in die gevallen de onderste waarde van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ED<sub>05</sub>-waarde. Zo werd de ED<sub>01</sub> bepaald voor pinda, melk, ei en hazelnoot en de onderste waarde van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ED<sub>05</sub> voor sojaboon, tarwe, cashewnoot, mosterd, lupine, sesamzaad en garnaal. Daarbij werd gebruik gemaakt van alle passend en relevant geachte statistische modellen (log-logistisch, log-normaal en Weibull) (Taylor et al., 2014). Op basis hiervan zijn de VITAL-waarden afgeleid en werd versie 2.0 in 2012 gepubliceerd.

BuRO heeft in 2016 geadviseerd de laagste, gepubliceerde ED<sub>01</sub>-waarden te gebruiken of, indien deze niet beschikbaar waren voor enkele allergenen, de laagste waarde van de onderste betrouwbaarheidsgrens van de ED<sub>05</sub> (BuRO, 2016). BuRO koos voor deze waarden op basis van voorzorg en de beperkt beschikbare openbare informatie over de ED-waarden. Deze waarden zijn door NVWA-Handhaven vervolgens toegepast.

### **Bijeenkomsten van het FAO/WHO Expert Committee**

In 2020 en 2021 hebben drie sessies, ieder met verschillende bijeenkomsten (online), plaatsgevonden van de ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens (hierna: FAO/WHO Expert Committee). De bijeenkomsten waren respectievelijk: 1) 30 november–11 december 2020, 28 januari 2021 en 8 februari 2021, 2) 15 maart–2 april 2021,

<sup>3</sup> <http://allergenbureau.net/vital/>

<sup>4</sup> NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level.

<sup>5</sup> Eliciting dose (ED) is de dosis waarbij een allergische reactie wordt opgewekt. Eliciting doses (ED's) van allergene voedingsmiddelen kunnen worden gedefinieerd aan de hand van de verdeling van de drempeldoses voor personen binnen een specifieke populatie. De ED<sub>05</sub> bijvoorbeeld betekent een restrisico van 5%, dat wil zeggen de dosis waarbij bij 5% van de allergische populatie een reactie kan worden verwacht. Of, in andere woorden, ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden voorspellen het optreden van objectieve allergische symptomen bij respectievelijk 1% en 5% van de allergische bevolking (Houben et al., 2020).

en 3) 18-29 oktober 2021 en 3 november 2021. Samenvattingen en conclusies van deze bijeenkomsten zijn gepubliceerd op respectievelijk 10 mei 2021, 20 augustus 2021 en 13 december 2021<sup>6</sup>. De vertalingen van te bespreken onderwerpen en conclusies zijn opgenomen in Bijlage 1. Het volledige rapport van de bijeenkomsten van de ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens zal worden gepubliceerd in de Food Safety and Quality Series. Daarin zal ook het wetenschappelijk bewijs dat ter beschikking stond van het FAO/WHO Expert Committee worden beschreven. Op 29 maart 2022 is het eerste rapport gepubliceerd<sup>7</sup>.

Het doel van de eerste bijeenkomst was om de lijst met voedingsmiddelen en ingrediënten zoals opgenomen in sectie 4.2.1.4 van de General Standard for the Labelling of Packaged Foods (GSLPF)<sup>8</sup> te valideren en, indien nodig, te actualiseren, gebaseerd op een risicobeoordeling. De volgende voedingsmiddelen en ingrediënten die hypersensitiviteit veroorzaken, zijn momenteel in sectie 4.2.1.4 van GSLPF opgenomen en moeten worden gedeclareerd.

- Glutenbevattende granen, dat wil zeggen tarwe, rogge, gerst, haver, spelt of de hybride soorten daarvan en producten op basis van deze granen;
- Schaaldieren en producten op basis van schaaldieren;
- Eieren en eierproducten;
- Vis en visproducten;
- Pinda's, sojabonen en producten op basis van pinda's en sojabonen;
- Melk en melkproducten (inclusief lactose);
- Noten en producten op basis van noten; en
- Sulfiet in concentraties van 10 mg/kg of meer.

In de Europese Verordening (EU) nr. 1169/2011, bijlage II, zijn veertien stoffen of voedingsmiddelen opgenomen. Het verschil tussen de Europese Verordening en de 'big 8' voedselallergenen in de Codex Standaard (GSLPF) is dat de Europese verordening additionele voedingsmiddelen bevat, te weten: selderij, mosterd, sesamzaad, lupine en weekdieren en producten van deze voedingsmiddelen. Verder zijn de uitzonderingen, die worden genoemd in Verordening (EU) nr. 1169/2011 bij een aantal stoffen of producten die allergieën of intoleranties veroorzaken, niet opgenomen in de Codex Standaard.

#### Belangrijkste conclusies van de drie bijeenkomsten (op basis van de samenvattingen) van de ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens (FAO/WHO Expert Committee)

- Het FAO/WHO Expert Committee vindt dat alleen voedingsmiddelen of ingrediënten die immuungemedieerde overgevoeligheden veroorzaken op de lijst van voedingsmiddelen en ingrediënten onder punt 4.2.1.4 van de GSLPF moeten worden opgenomen.
- De prevalentie van immuungemedieerde overgevoeligheid voor een bepaald voedingsmiddel, de ernst en de werkzaamheid van het voedingsmiddel of ingrediënt zijn de drie belangrijkste criteria om de lijst van prioritaire allergenen op te stellen.
- Het FAO/WHO Expert Committee beveelt aan de volgende allergenen op de lijst van prioritaire allergenen te plaatsen: glutenbevattende granen (i.e. tarwe en andere *Triticum*-soorten, rogge en andere *Secale*-soorten, gerst en andere *Hordeum*-soorten en hun gehybridiseerde stammen), schaaldieren, ei, vis, melk, pinda, sesam en specifieke noten (amandel, cashewnoot, hazelnoot, pecannoot, pistachenoot en walnoot).
- Aanbevolen wordt om bijvoorbeeld peulvruchten en insecten op een 'watch list' te plaatsen en te evalueren voor plaatsing op de lijst van prioritaire allergenen wanneer gegevens over prevalentie, ernst en potentie beschikbaar zijn.
- Doelstelling is "het minimaliseren van de waarschijnlijkheid van een klinisch relevante objectieve allergische respons, zoals gedefinieerd door dosisverdelingsmodellen van 'minimal eliciting doses' (MED's) en ondersteund door gegevens over de ernst van de symptomen in het waarschijnlijke bereik van de voorziene referentiedoses (RfD's), tot een punt waarop verdere verfijning de gevolgen voor de gezondheid niet zinvol vermindert".
- Afleiding van de ED<sub>p</sub>: het FAO/WHO Expert Committee merkt op dat de gegevens in de publicaties van Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020) de meest uitgebreide en best beschreven, beschikbare bron zijn.

<sup>6</sup> <https://www.fao.org/3/cb4653en/cb4653en.pdf>;

<https://www.fao.org/3/cb6388en/cb6388en.pdf>; <https://www.fao.org/3/cb7971en/cb7971en.pdf>

<sup>7</sup> Risk assessment of food allergens: part 1: review and validation of Codex Alimentarius priority allergen list through risk assessment: meeting report (who.int).

<sup>8</sup> <https://www.fao.org/3/y2770e/y2770e02.htm>



- Een belangrijke factor die van invloed is op de gezondheid van allergische personen is de ernst van de reactie. Twee gegevensbronnen werden onderzocht: 1) bewijs van anafylactische reacties in klinische gegevens bij gedefinieerde doses, en 2) gegevens over symptomen geassocieerd met reacties bij ED<sub>01</sub>, ED<sub>05</sub> en ED<sub>10</sub> zoals gerapporteerd door Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020). Alle symptomen tot ED<sub>05</sub> bleken mild of matig te zijn, terwijl analyse van klinische gegevens aangaf dat tot 5% van de reacties bij zowel ED<sub>01</sub> als ED<sub>05</sub> als anafylaxie konden worden geclassificeerd. Fatale voedselanafylaxie is zeldzaam (1 per 100.000 persoonsjaren in de allergische populatie) en er zijn geen fatale reacties waargenomen (bij de proefpersonen) na blootstelling aan doses die gelijk zijn aan of lager zijn dan doses die in aanmerking komen als referentiedoses (ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub>). Rekening houdend met zowel het aantal mogelijk getroffen personen als de ernst van de reacties bij ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub>, is het FAO/WHO Expert Committee van mening dat voor alle prioritair allergenen de veiligheidsdoelstelling wordt gehaald door de referentiedoses vanaf de ED<sub>05</sub> (zoals geëvalueerd aan de hand van de gegevens van Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020)).
- Het FAO/WHO Expert Committee heeft de aanbevelingen vereenvoudigd door de ED<sub>05</sub>-waarden naar beneden af te ronden op één significant cijfer (met enkele uitzonderingen voor allergenen met beperkte gegevens). Voedingsmiddelen met dicht bij elkaar liggende ED<sub>05</sub>-waarden werden vervolgens gegroepeerd en daarvoor werd één referentiewaarde afgeleid, waarbij de referentiewaarde zo nodig verder naar beneden werd afgerond. De resulterende referentiedoses (RfD's) in mg eiwit van de allergene bron zijn in onderstaande tabel samengevat.

Aanbevolen RfD's (mg totaal eiwit van de allergene bron)

Walnoot (en pecannoot*)	1,0
Cashewnoot (en pistachenoot*)	1,0
Amandel**	1,0
Pinda	2,0
Ei	2,0
Hazelnoot	3,0
Graan	5,0
Vis	5,0
Garnaal	200
Melk <sup>9</sup>	[besluit in afwachting van verdere gegevensanalyse]
Sesam <sup>9</sup>	[besluit in afwachting van verdere gegevensanalyse]

\* zie volledig rapport

\*\* voorlopig

- Het FAO/WHO Expert Committee heeft actiedrempels opgenomen in de aanbevelingen. De actiedrempels zijn berekend voor verschillende innames van een voedingsmiddel (dat mogelijk onbedoeld een allergeen bevat), variërend van 10 g tot 510 g in stappen van 10 g.
- De huidige gegevens wijzen op een voorkeur voor formuleringen die duidelijk maken dat een voedingsmiddel "niet geschikt" is voor consumenten met een bepaalde allergie<sup>10</sup>.
- Het FAO/WHO Expert Committee adviseert het besluit om al dan niet een PAL-vermelding te gebruiken, deel te laten uitmaken van een regelgevingskader dat producenten ertoe verplicht PAL te vermelden wanneer UAP (unintended allergen presence) de desbetreffende RfD overschrijdt en geen PAL te gebruiken wanneer UAP de desbetreffende RfD niet overschrijdt.

### Nieuwe eliciting doses (ED's)

In Scopus en PubMed is door BuRO gezocht naar reviews over allergie en eliciting doses sinds 2014. Voor een overzicht van de zoektermen, zie Bijlage 2.

De eliciting doses (ED's) die zijn gebruikt voor het advies van BuRO uit 2016 waren gebaseerd op gepubliceerde informatie van de analyses van de TNO/FARRP-database (Taylor et al., 2014). Deze database is uitgebreid (2011-2018) en bevat nu meer dan 3400 datapunten (Remington et al., 2020) en de eliciting doses zijn opnieuw berekend voor veertien allergene voedingsmiddelen. Hierbij is een nieuw ontwikkelde statistische methode gebruikt voor interval-

<sup>9</sup> Voor melk en sesam zijn op 15 maart 2022 de volgende aanbevelingen gedaan: respectievelijk 2,0 en 2,0 mg (extension://elhekieabhbkmfcefcoobjddigjcaadp/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fcdn.who.int%2Fmedia%2Fdocs%2Fdefault-source%2Ffood-safety%2Fjemra%2F2nd-allergen-summary-report-milk-and-sesame-apr2022.pdf).

<sup>10</sup> Deze conclusie is opgenomen zonder referentie naar de onderliggende gegevens.

censored data - Stacked Model Averaging, een Bayesiaanse aanpak ontwikkeld voor de analyse van interval-censored data waarbij meerdere parametrische overlevingsschattingen door middel van gewogen gemiddelden tot één enkele overlevingsschatting worden gecombineerd (Wheeler et al., 2021). Eerder werden drie modellen toegepast (log-normaal, log-logistisch en Weibull; met Interval-Censoring Survival Analysis (ICSA)) om een ED<sub>p</sub> te schatten. Zowel discrete als cumulatieve ED<sub>p</sub>-waarden<sup>11</sup> zijn opgenomen in de database. De eerste objectieve symptomen van een allergische reactie zijn gebruikt als LOAEL van die persoon; de volgende, lagere dosis is dan de NOAEL (Westerhout et al., 2019).

De volgende discrete en cumulatieve ED's (ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub>) en hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen van voedselallergische populaties zijn berekend (Houben et al., 2020; Remington et al., 2020) (Tabel 1).

**Tabel 1.** Discrete en cumulatieve<sup>11</sup> waarden voor ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub> en hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen van voedselallergische populaties in mg (totaal) eiwit van het voedingsmiddel (Houben et al., 2020; Remington et al., 2020).

Allergeen	n	Discrete doses en hun 95%-betrouwbaarheidsinterval				Cumulatieve doses en hun 95%-betrouwbaarheidsinterval			
		ED <sub>01</sub>		ED <sub>05</sub>		ED <sub>01</sub>		ED <sub>05</sub>	
Cashewnoot	245	0,05	0,02-0,3	0,8	0,2-5,0	0,09	0,04-0,5	1,6	0,4-9,4
Selderij	82	0,07	0,02-1,9	1,5	0,3-11,8	0,05	0,02-0,5	1,3	0,2-7,9
Ei	431	0,2	0,1-0,5	2,3	1,2-4,7	0,2	0,1-0,5	2,4	1,3-5,3
Vis	82	2,6	1,0-12,0	12,1	4,5-43,9	1,3	0,4-12,7	15,6	4,6-102
Hazelnoot	411	0,1	0,07-0,6	3,5	1,3-12,2	0,2	0,09-0,7	4,7	1,7-15,7
Lupine	25	2,9	1,3-9,1	15,3	6,7-47,0	2,6	0,5-14,8	16,8	4,7-70,0
Melk	450	0,2	0,1-0,5	2,4	1,3-5,0	0,3	0,2-0,6	3,1	1,6-6,6
Mosterd	33	0,07	0,009-1,1	0,4	0,1-3,6	0,05	0,006-0,9	0,5	0,09-3,9
Pinda	1306	0,2	0,1-0,4	2,1	1,2-4,6	0,7	0,5-1,3	3,9	2,8-7,1
Sesam	40	0,1	0,03-2,7	2,7	0,4-33,6	0,2	0,04-4,8	4,2	0,6-57,7
Garnaal	75	26,2	2,7-166	280	69,3-880	30,8	3,4-326	429	94,0-1854
Soja	87	0,5	0,2-3,5	10,0	2,2-54,6	0,7	0,3-4,5	14,1	3,1-76,2
Walnoot	74	0,03	0,01-0,5	0,8	0,1-8,9	0,04	0,02-0,6	1,2	0,1-13,0
Graan	99	0,7	0,3-2,5	6,1	2,6-15,6	1,1	0,4-3,8	9,3	3,9-24,9
	3440								

BuRO merkt op dat er niet langer verschillende ED's worden gerapporteerd voor verschillende leeftijdsgroepen. Verder resulteert de keuze voor een laagste waarde voor vis (ED<sub>01</sub> van 1,3 mg eiwit) in een breder betrouwbaarheidsinterval dan keuze voor de hogere waarde van de discrete ED<sub>01</sub>. De ED<sub>01</sub> voor vis bij discrete dosering is 2,6 mg eiwit (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,0-12,0) en de cumulatieve ED<sub>01</sub> is 1,3 mg eiwit (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,4-12,7). Hetzelfde is te zien voor lupine: de ED<sub>01</sub> bij discrete dosering is 2,9 mg eiwit (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,3-9,1) en bij cumulatieve dosering 2,6 mg eiwit (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,5-14,8). Bij de keuze voor de laagste ED-waarde en de laagste onderste betrouwbaarheidsgrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval is de discrete ED<sub>05</sub> voor lupine 15,3 mg eiwit (95%-betrouwbaarheidsinterval 6,7-47,0) en de cumulatieve ED<sub>05</sub> 16,8 mg eiwit (95%-betrouwbaarheidsinterval 4,7-70,0).

De laagste waarde voor de ED<sub>01</sub> van ei op basis van de drie toegepaste modellen in Taylor et al. (Taylor et al., 2014) was 0,03 mg ei-eiwit. In de analyse met Stacked Model Averaging met vijf statistische verdelingen (Weibull, log-normaal, log-logistisch, Generalized Pareto en log-Laplace (log-dubbel exponentieel)) is één gemiddelde ED<sub>01</sub> berekend van 0,2 mg ei-eiwit voor zowel discrete als cumulatieve doseringen (Houben et al., 2020; Remington et al., 2020).

Remington et al. geven aan dat een populatiegrootte (n) van 60 of meer nodig is om een betrouwbare schatting van de ED<sub>p</sub> te krijgen. Voor boekweit (niet in de tabel), lupine, mosterd en sesam waren minder dan 60 datapunten beschikbaar. Voor lupine, mosterd en sesam waren

<sup>11</sup> NOAEL's en LOAEL's kunnen gebaseerd zijn op discrete of cumulatieve doseringsschema's. Discrete waarden geven de hoeveelheid eiwit weer van een individuele dosis in een voedselprovocatieschema (NOAEL of LOAEL), ongeacht eerdere doses die tijdens de voedselprovocatie zijn ingenomen. Bij cumulatieve NOAEL's en LOAEL's wordt rekening gehouden met de hoeveelheid eiwit van de voorafgaande doses in de voedselprovocatie. Bijvoorbeeld, een doseringsschema met vier stappen met discrete doses van 1, 3, 10 en 30 mg eiwit wordt gerapporteerd als cumulatieve doses van 1, 4, 14 en 44 mg eiwit (FAO/WHO, 2022).

wel voldoende gegevens beschikbaar voor het onderste deel van de verdeling (onder de ED<sub>15</sub>). Onvoldoende of geen gegevens waren beschikbaar voor noten (amandel, pecannot, pistachenoot, paranoot, macadamianoot), andere schaal- en schelpdieren (krab, kreeft) en alle weekdieren (Remington et al., 2020).

Remington et al. tekenden verder aan dat berekende ED<sub>p</sub>-waarden van discrete doseringen gevoeliger zullen zijn dan cumulatieve ED<sub>p</sub>-waarden. Echter de door hen berekende ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden laten zien dat dit niet altijd zo is (Tabel 1). In dergelijke gevallen kan de laagste waarde worden gebruikt (Remington et al., 2020).

### **Precautionary Allergen Labelling (PAL)**

De ED<sub>01</sub>-waarden zoals vermeld in de publicaties van Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020) zijn overgenomen door het Allergen Bureau of Australia & New Zealand (ABA) in VITAL versie 3.0, gepubliceerd in 2021<sup>12</sup>. VITAL is primair bedoeld voor toepassing als PAL en de gepubliceerde ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden zijn gepresenteerd en besproken in de context van het vaststellen van referentiedoses voor allergenenmanagement en de berekening van action levels (AL's) voor PAL (Houben et al., 2020). In Houben et al. worden naast de ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden ook de berekende ED-waarden gegeven voor ED<sub>02</sub> tot en met ED<sub>10</sub>, ED<sub>15</sub>, ED<sub>20</sub>, ED<sub>25</sub> en ED<sub>50</sub> en hun 95% betrouwbaarheidsintervallen (Houben et al., 2020).

De 'action level' (AL) voor PAL wordt als volgt berekend (Houben et al., 2020):

$$AL \text{ (in mg totaal eiwit van het allergene voedingsmiddel/kg voedingsmiddel)} = \frac{\text{Reference Dose (RD, in mg totaal eiwit van het allergene voedingsmiddel)}}{\text{consumptiehoeveelheid van het voedingsmiddel (in kg)}}$$

Voor een risicobeoordeling moeten de AL's worden vergeleken met de uitkomst van de berekening van de vermenigvuldiging van de concentratie van een allergeen (in mg totaal eiwit in het allergene voedingsmiddel/kg voedingsmiddel) met de hoeveelheid van het voedingsmiddel dat (eenmalig) wordt gegeten (Houben et al., 2020).

De allergene potentie van allergene voedingsmiddelen is verschillend. Uit de publicatie van Houben et al. is af te leiden dat mosterd het meest potente voedingsmiddel is en soja en garnaal de minst potente voedingsmiddelen zijn. De allergene potenties van eiwitten van voedingsmiddelen kunnen het best worden vergeleken op basis van de ED<sub>50</sub>-waarden (Houben et al., 2020).

### **Ernst van allergische reacties en validatie van de ED-waarden**

Allergische reacties op voedingsmiddelen worden veroorzaakt door de inname van een allergeen. De dosis van het allergeen waarop een individu reageert (de 'eliciting dose' (ED)) en de ernst van de reactie zijn afhankelijk van een groot aantal factoren zoals de aard en hoeveelheid van het voedingsmiddel dat het allergeen bevat (matrix, bereiding, dosis, concentratie van het allergeen) en factoren die specifiek zijn voor de persoon (zoals genetische achtergrond, sport/activiteit, alcoholinname, medicatie, infectie, medicijngebruik) (EFSA NDA Panel, 2014; Niggemann & Beyer, 2014). De meest genoemde factoren in een Nederlands onderzoek die de ernst van een allergische reactie verhoogden, waren fysieke inspanning/beweging en alcoholconsumptie (Brockow et al., 2015; Versluis et al., 2016). Lichamelijke inspanning vergrootte de darmdoorlaatbaarheid voor pinda-allergenen bij gezonde, niet-allergische mensen (JanssenDuijghuijsen et al., 2017). Verder bleek bij 47 pinda-allergische kinderen dat een zekere tolerantie<sup>13</sup> werd ontwikkeld bij herhaalde voedselprovocaties bij 28% van de kinderen. Bij 80 melkallergische en 55 ei-allergische kinderen werd tolerantie ontwikkeld in respectievelijk 55% en 66% van de kinderen. De tolerantie-ontwikkeling was geassocieerd met de ED (op basis van DBPCFC's<sup>14</sup>) voor pinda- en koemelkallergie, maar niet voor ei-allergie. De groep kinderen met tolerantie bij pinda- en koemelkallergie hadden een (veel) hogere ED (Nitsche et al., 2019). Er wordt nog gewerkt aan gestandaardiseerde protocollen voor het uitvoeren van een DBPCFC en dit zou de selectie en analyse van beschikbare gegevens kunnen beïnvloeden (Mills et al., 2019).

<sup>12</sup> [https://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2021/04/Food\\_Industry\\_Guide\\_VITAL\\_Program\\_Version\\_April\\_2021\\_VF1.pdf](https://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2021/04/Food_Industry_Guide_VITAL_Program_Version_April_2021_VF1.pdf)

<sup>13</sup> Tolerantie was gedefinieerd als een negatieve provocatie (DBPCFC of open FC) na een initiële positieve DBPCFC. DBPCFC = double-blind placebo-controlled food challenge; FC = food challenge.

<sup>14</sup> DBPCFC = double-blind placebo-controlled food challenge (dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie).

Hourihane et al. onderzochten de ED<sub>05</sub>-waarde voor pinda (1,5 mg pinda-eiwit<sup>15</sup>; 6 mg hele pinda) door toediening van deze dosis eenmalig aan kinderen met een pinda-allergie (n=378). Tweehonderdvijfveertig kinderen (65%) vertoonden geen reactie op de eenmalige dosis pinda. Zevenenzestig kinderen (18%) meldden een subjectieve reactie zonder objectieve bevindingen en 58 kinderen (15%) hadden symptomen van milde en voorbijgaande aard die niet voldeden aan de vooraf bepaalde criteria. Acht kinderen (2,1%; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,6-3,4%) voldeden aan de vooraf bepaalde criteria voor een objectieve en waarschijnlijk allergische reactie. Geen enkel kind had een ernstige reactie of kreeg als gevolg van een reactie epinefrine toegediend. Dus een eenmalige toediening van 1,5 mg pinda-eiwit lokte objectieve reacties uit bij minder dan de verwachte 5% van de kinderen met een pinda-allergie (Hourihane et al., 2017).

Patel et al. voerden een systematische review en meta-analyse uit van onderzoeken met tenminste 50 pinda-allergische deelnemers die reageerden op pinda tijdens een DBPCFC, en gepubliceerd tussen januari 2010 en september 2020. In totaal werden 19 onderzoeken geïnccludeerd met in totaal 3151 deelnemers, van wie er 534 vervolgens nog een pinda-provocatie ondergingen. Meta-analyse van gegevens van individuele deelnemers liet zien dat 4,5% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,9-10,1%) van de deelnemers op 2,1 (1,2-4,6) mg pinda-eiwit met anafylaxie reageerde. In totaal tolereerden 2,4% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,1-5,0%) van de deelnemers aanvankelijk 5 mg pinda-eiwit maar reageerden vervolgens op deze dosis bij een latere provocatie (zonder anafylaxie) (Patel et al., 2021).

Haber et al. (2021) hebben dosis-responsrelaties, gecorrigeerd voor placebo-responsen, gemodelleerd voor gestandaardiseerde DBPCFC's met pinda bij pinda-allergische Amerikaanse volwassenen en kinderen. Het betrof 548 provocaties (en 67 herhaalttesten) bij 481 personen. Een Bayesiaanse hiërarchische analyse werd toegepast om modellering te ondersteunen en rekening te kunnen houden met interindividuele variatie en variatie tussen onderzoeklocaties. Echter, het Weibull-model overheerste zo sterk dat 'model averaging' niet nodig was. De berekende ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden en hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen waren respectievelijk 0,052 (0,021-0,13) en 0,49 (0,22-0,97) mg pinda-eiwit. De vijf modellen met een goede fit op de gegevens waren: Generalized Pareto, Log-Laplace, Logistisch, Lognormaal en Weibull. Leeftijdseffecten werden niet gevonden. Een 'back-one-down'-analyse die rekening houdt met ernstige reacties op de LOAEL, resulteerde in een ED<sub>01</sub> van 0,029 (0,014-0,074) mg pinda-eiwit (Haber et al., 2021). Haber et al. hebben analyses uitgevoerd gebaseerd op cumulatieve doses omdat ze concludeerden dat de cumulatieve dosis stabielere was dan de discrete dosis en biologisch betekenisvoller (Haber et al., 2021). De onderzoekers merkten op dat de verschillen tussen hun resultaten en die van Remington et al. (2020) (voor ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub> respectievelijk 0,2 en 2,1 mg eiwit bij discrete dosering en respectievelijk 0,7 en 3,9 mg eiwit bij cumulatieve dosering) waarschijnlijk zijn gerelateerd aan verschillen in dosis-responsgegevens, alhoewel methodologische verschillen ook mogelijk worden geacht, waaronder beoordelingen van artsen, onderzochte doses en afstanden tussen doses. Minder waarschijnlijk is dat de verschillen zijn toe te schrijven aan verschillen in de onderzochte populatie. Ze merkten verder op dat zonder specifieke details van de onderliggende dosis-responsgegevens zoals geanalyseerd door Remington et al. (2020), een verdere evaluatie van de verschillen niet mogelijk is. Zoals ook aangegeven door het Front Office (Front Office Food and Product Safety, 2022) is niet duidelijk exact welke data door Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020) zijn gebruikt voor hun berekeningen.

Anafylaxie is gedefinieerd als een "ernstige, levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische overgevoelighedsreactie" (Turner et al., 2016). Gebleken is volgens Turner et al. dat de overgrote meerderheid van door voedsel veroorzaakte anafylactische reacties niet levensbedreigend zijn. Maar ernstige levensbedreigende reacties komen voor en zijn onvoorspelbaar. Een aanzienlijk deel van de kinderen met voedselallergie heeft bijvoorbeeld ook astma, maar astma bleek geen sterke voorspeller van fatale anafylaxie. De relatie tussen de dosis van blootstelling aan een allergeen en de ernst van de symptomen is onduidelijk. Hoewel de dosis een risicofactor lijkt te zijn in tenminste een subgroep van allergische personen, meldden andere onderzoeken dat personen met eerdere anafylaxie geen lagere ED hadden dan personen die melding maakten van eerdere milde reacties (Turner et al., 2016).

<sup>15</sup> Deze ED<sub>05</sub> is opgenomen in Allen et al. (2014) voor verpulverde, geroosterde pinda's: 2,1 mg eiwit met als 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,5-2,9 mg eiwit. Voor pindameel: 1,4 (0,9-2,2) mg eiwit.

Zhu et al. ontwikkelden een methode met drie gradaties van ernst van allergische reacties (mild, matig, ernstig). Pinda-allergische personen die ernstige reacties kregen, hadden significant hogere MED's (minimal eliciting doses) dan personen met milde en matige reacties. Voor melk, ei en soja werden geen significante verschillen gevonden in de drempelwaarden en gradatie van ernst van de reacties (Zhu et al., 2015).

Pettersson et al. onderzochten kinderen met een DBPCFC-bevestigde voedselallergie voor melk, ei, pinda, cashewnoot en/of hazelnoot (n=734). Onafhankelijke voorspellers van de ernst van een DBPCFC-reactie waren leeftijd, skin prick test ratio, ED, concentratie van specifiek immunoglobuline E, reactietijd, en ernst van de reactie. Deze factoren verklaarden echter slechts 23,5% van de variantie van het model, waarbij de ED maar 4,4% bijdroeg. De onderzoekers concludeerden dat de ernst van DBPCFC's en reacties op voedsel grotendeels onvoorspelbaar zijn. Verder stelden ze dat het gebruik van ED's verkregen uit een 'graded food challenge' niet geschikt is voor het nemen van risicogerelateerde managementbeslissingen (Pettersson et al., 2018). Ook Dubois et al. concludeerden dat de relatie tussen de dosis allergeen voedsel en de ernst van de reactie complex is, zelfs onder relatief gecontroleerde omstandigheden (Dubois et al., 2018).

Turner et al. rekruteerden 172 kinderen met een koemelkallergie en een mediane leeftijd van 6,0 jaar en allen  $\geq 1$  jaar. Na provocatie met 0,5 mg koemelkeiwit (ongeveer 0,015 ml verse koemelk) hadden twaalf kinderen (7,0%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 3,7-11,9%) objectieve symptomen die voldeden aan de vooraf vastgestelde criteria. Eén deelnemer (0,6%) had milde anafylaxie die reageerde op een enkele dosis adrenaline; de rest had milde symptomen die niet hoefden te worden behandeld. Er werden geen voorspellers van sensibilisatie gevonden die konden worden geassocieerd met een objectieve reactie op de eenmalige dosis met 0,5 mg koemelkeiwit (Turner et al., 2021).

Tweeënzestig van de 72 kinderen (86%), met verdenking op pinda-allergie werden getest met serumspecifiek IgE en/of huidpriektesten en specifiek IgE voor verschillende componenten van pinda (Ara h 1, 2, 3, 6, 8, 9). Vervolgens werden dubbelblinde voedselprovocaties uitgevoerd. De pinda-provocatie was positief bij 33 van de 62 kinderen (53%). Er bleek geen relatie te zijn tussen de ED en de ernst van de reactie (van Veen et al., 2016).

Purinton et al. onderzochten ED-verdelingen en voorspellers van ernstige reacties tijdens blinde orale voedselprovocaties (OFC's) bij personen (n=428) die allergisch waren voor meerdere voedingsmiddelen. Ze berekenden ED-curven met interval-censored overlevingsanalyse voor een voedingsmiddel. Gegevens kwamen van door Stanford geïnitieerde klinische protocollen met gestandaardiseerde screening-OFC's voor elf voedselallergenen op zeven locaties. Er waren 1445 gestandaardiseerde OFC's met 1054 positieve provocaties. Deelnemers die werden geprovoceerd met pinda hadden de hoogste ED<sub>50</sub> (29,9 mg), terwijl deelnemers die werden geprovoceerd met ei en pistachenoet de laagste ED<sub>50</sub> hadden (respectievelijk 7,07 en 1,7 mg). De meest voorkomende reacties waren gerelateerd aan de huid (54%), gevolgd door maagdarmlaatsen (33%). Astmatische deelnemers hadden een significant hoger risico op een ernstige reactie (hazard ratio van 2,37; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,36-4,13). Hogere waarden van allergeenspecifiek IgE (sIgE) en de ratio tussen sIgE en totaal IgE (sIgEr) waren ook geassocieerd met een hoger risico op een ernstige reactie (respectievelijk 1,49 (1,19-1,85) en 1,84 (1,30-2,59)). Deelnemers die cashewnoot-, pinda-, pecannoot-, sesam- en walnoottesten ondergingen, vertoonden ernstigere reacties naarmate de ED toenam. Bij deelnemers met herhaalde provocaties veranderde de ED niet maar waren de reacties ernstiger. De onderzoekers concludeerden dat personen met astma, hoge sIgEr en/of hoge waarden van sIgE een hoger risico liepen op ernstige reacties tijdens voedselprovocaties (Purinton et al., 2018).

Turner et al. (Turner et al., 2022a) hebben literatuuronderzoek gedaan naar meldingen van fatale reacties voor een inname op de ED<sub>05</sub> of eronder. Er werd in Medline gezocht naar publicaties, gepubliceerd tussen januari 1988 en juni 2021, gebruik makend van de zoektermen 'double-blind', 'allergy', 'challenge' en de allergenen: 'tree nuts, cashew, hazelnut, walnut, cow's milk, egg, wheat, sesame, soy, soya'. Voor de meta-analyse waren de inclusiecriteria: 1) deelnemers: kinderen en volwassenen met een voedselallergie voor het relevante allergeen, 2) interventie: DBPCFC of open FC met een minimum van tien proefpersonen met objectieve symptomen bij FC en een startdosis gelijk aan of lager dan het gerapporteerde bovenste 95%-betrouwbaarheidsinterval voor ED<sub>05</sub>, en 3) uitkomsten: door het onderzoek bepaalde

cumulatieve ED (ofwel maximaal getolereerde dosis of reactiedrempeldosis, in overeenstemming met de PRACTALL-consensuscriteria) of lowest-observed adverse effect level (LOAEL) en het optreden van anafylaxie. De onderzoeken moesten aan alle drie inclusiecriteria voldoen om te worden meegenomen. Voor elk onderzoek werd het aantal deelnemers bepaald met objectieve symptomen en/of deelnemers die voldeden aan de gedefinieerde criteria voor 'challenge-stopping' tot een cumulatieve dosis gelijk aan of lager dan het gerapporteerde bovenste 95%-betrouwbaarheidsinterval voor ED<sub>05</sub> voor het desbetreffende allergeen, en het aandeel van de deelnemers met anafylaxie (zoals gedefinieerd door de auteurs van het onderzoek). Turner et al. vonden dat de meerderheid van de in de literatuur gerapporteerde fatale reacties te wijten was aan pinda, noten, zeevruchten en koemelk. Vaak betrof het niet-voorverpakte voedingsmiddelen. Het risico op een fatale afloop, bij alle blootstellingen bij allergische personen, werd geschat op <1:10.000 (1,81 op 1.000.000 persoonsjaren, Umasunthar et al., 2013). Het is aannemelijk dat dit risico kleiner wordt bij blootstellingen aan ≤ED<sub>05</sub>. De verwachte kans op een fatale reactie na een blootstelling aan ED<sub>05</sub> bij een allergisch persoon werd geschat op <1:1.000.000 (Turner et al., 2022a). De resultaten laten de percentages anafylaxie zien voor inname van eiwit op het niveau van de ED<sub>05</sub>. Dit is overgenomen in Tabel 2. Voor pinda is ook het percentage personen met anafylaxie uitgerekend bij ED<sub>01</sub>: 4,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,7-22,3%). In de gehele pinda-allergische populatie reageerde 0,04% van de allergische personen met anafylaxie (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,01-0,22%); voor ED<sub>05</sub> was dit 0,23% (0,1-0,5%) (Turner et al., 2022a). Voor garnaal waren er onvoldoende gegevens voor een meta-analyse van de incidentie van anafylaxie. In 19% van de onderzochte gevallen traden symptomen op bij inname 280 mg (ED<sub>05</sub>). Voor lupine en mosterd zijn deze gegevens niet beschikbaar (Turner et al., 2022a). In Tabel 2 kan worden afgelezen dat bij blootstelling tot aan de bovenste betrouwbaarheidsgrens van de ED<sub>05</sub> van 8% (voor pinda) tot 25% (voor vis) van de allergische personen objectieve symptomen hadden. Helaas is deze informatie niet beschikbaar, ter vergelijking, voor de ED<sub>01</sub>.

Turner et al. (2022b) hebben een meta-analyse uitgevoerd van 34 onderzoeken met DBPCFC (afkomstig uit 27 landen van 5 werelddelen) in voor koemelk allergische personen (n>1000). De cumulatieve ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden waren respectievelijk 0,3 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,2-0,5) en 2,9 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,6-5,4) mg. Anafylaxie trad op ten gevolge van inname van respectievelijk ≤5 mg en ≤0,5 mg koemelkeiwit bij respectievelijk 4,8% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 2,0-10,9%) en 4,8% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,7-27,1) van de allergische personen. Het is niet bekend hoeveel kinderen, tieners of volwassenen betrokken waren. De onderzoekers gaven aan dat 5% anafylaxie resulteert in 5 en 24 gevallen per 10.000 voor koemelk allergische consumenten blootgesteld aan respectievelijk een ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-dosis. Een ED<sub>05</sub>-dosis koemelk staat gelijk aan 2,9 mg koemelkeiwit (0,1 ml verse melk). En dat de meeste van de anafylactische reacties van milde aard zullen zijn en reageren op een enkele dosis epinefrine (Turner et al., 2022b). In dit onderzoek waren de gevonden discrete doses behorend bij ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub> respectievelijk 0,2 (0,1-0,3) en 2,1 (1,2-3,8) mg koemelkeiwit (Turner et al., 2022b). Ter vergelijking: de ED<sub>01</sub> voor discrete en cumulatieve doses komen overeen met die van Houben et al. (2020); de ED<sub>05</sub>-waarden zijn lager.

Baseggio Conrado et al. (2021b) voerden een systematische review uit van voedselanafylaxie en vonden 65 publicaties, gepubliceerd tussen januari 2010 en november 2020 die alle zes door FAO gedefinieerde regio's van de wereld omvatten. Ze concludeerden dat er significante verschillen waren tussen regio's in allergenen die leidden tot anafylaxie. In de EU was de prevalentie van veroorzakers van voedselanafylaxie het hoogst voor pinda en noten, gevolgd door 1) tarwe, ei, melk, schaaldieren en vis, 2) selderij en fruit, 3) weekdieren, sojaboon en overige peulvruchten, en 4) sesamzaad en lupine (Baseggio Conrado et al., 2021b).

Baseggio Conrado et al. analyseerden het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen door voedselanafylaxie en het aantal voorgeschreven adrenaline-autoinjectoren in Groot Brittannië in de periode 1998-2018 (Baseggio Conrado et al., 2021a). In deze periode werden 101.891 personen opgenomen in een Brits ziekenhuis voor anafylaxie. Hiervan werden 30.700 gevallen (30%) veroorzaakt door voedsel. Een jaarlijkse toename van 5,7% werd waargenomen, van 1,23 tot 4,04 gevallen per 100.000 personen per jaar in de onderzoeksperiode. De grootste toename in ziekenhuisopnames betrof kinderen onder 15 jaar met een jaarlijkse toename van 6,6%. Er waren 152 sterfgevallen waarvan 120 bevestigde en 32 waarschijnlijke voedselgeïnduceerde anafylaxie. Het aantal sterfgevallen nam af in de onderzoeksperiode van 0,70% in 1998 tot 0,19% (vermoede voedselanafylaxie) en 0,30% (bevestigde

**Tabel 2.** Samenvattende tabel overgenomen uit Turner et al. (2022a) over anafylaxie bij ED<sub>05</sub>-inname van allergische personen (Turner et al., 2022a)\*.

Allergeen	n	Discrete ED <sub>05</sub> (95%-btbhi)	Bovenste grens 95%-btbhi van cumulatieve ED <sub>05</sub>	Verwacht % anafylaxie bij een inname ≤bovenste 95%-btbhi voor de cumulatieve ED <sub>05</sub>	
				Personen die reageren op ED <sub>05</sub> met objectieve symptomen	Alle personen met allergie voor dit voedingsmiddel
		mg eiwit			
Pinda	3151 DBPCFC's	2,1 (1,2-4,6)	7,1	4,5% (95%-btbhi: 1,9-10%)	2,3 per 1000 (95%-btbhi: 1,0-5,1 per 1000)
Cashew-noot	323 DBPCFC's, 421 open FC's	0,8 (0,2-5,0)	9,4	4,9% (95%-btbhi: 2,2-10,5%)	2,5 per 1000 (95%-btbhi: 1,1-5,3 per 1000)
Hazelnoot	391 DBPCFC's 43 open FC's	3,5 (1,3-12,1)	15,7	2,5% (95%-btbhi: 0,3-15,8%)	1,2 per 1000 (95%-btbhi: 0,2-7,9 per 1000)
Walnoot	194 DBPCFC's 156 open FC's	0,8 (0,1-8,9)	13,0	5,3% (95%-btbhi: 2,0-13%)	2,7 per 1000 (95%-btbhi: 1,0-6,7 per 1000)
Sesam	59 DBPCFC's 214 open FC's	2,7 (0,4-34)	58	3,0% (95%-btbhi: 0,8-11%)	1,5 per 1000 (95%-btbhi: 0,4-5,7 per 1000)
Koemelk	728 DBPCFC's 317 other FC's	2,4 (1,3-5,0)	6,6	4,9% (95%-btbhi: 2,1-11%)	2,5 per 1000 (95%-btbhi: 1,1-5,5 per 1000)
Ei	637 DBPCFC's	2,3 (1,2-4,7)	5,3	1,5% (95%-btbhi: 0,02-55%)	0,8 per 1000 (95%-btbhi: 0-27 per 1000)
Tarwe	543 other FC's	6,1 (2,6-15,6)	25	2,2% (95%-btbhi: 0,02-75%)	1,1 per 1000 (95%-btbhi: 0-38 per 1000)
Vis	59 DBPCFC's	12,1 (4,5-44)	102	Onvoldoende gegevens voor meta-analyse	
Garnaal	12 DBPCFC's	280 (69-880)	1850	Onvoldoende gegevens voor meta-analyse	
Soja	89 DBPCFC's 51 open FC's	10,0 (2,2-55)	76	0% (95%-btbhi: 0-16,8%)	0 per 1000 (95%-btbhi: 0-8,4 per 1000)

\* btbhi: betrouwbaarheidsinterval; DBPCFC: double-blind, placebo-controlled food challenge (dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie); FC: food challenge (voedselprovocatie).

voedselanafylaxie) in 2018. Het jaarlijkse sterftcijfer door voedselgeïnduceerde anafylaxie was 0,009 per 100.000 bevolking in 1998 en 0,008 per 100.000 bevolking in 2018 (Baseggio Conrado et al., 2021a). Tenminste 46% van de sterfgevallen werden toegeschreven aan pinda of noot, gevolgd door koemelk (26%) in schoolgaande kinderen. Hoewel koemelkallergie veel minder vaak voorkomt bij volwassenen, was het verantwoordelijk voor 5% van de sterfgevallen van volwassenen. In de onderzoeksperiode nam het aantal recepten voor adrenaline-autoinjectoren toe met 336%, een toename van 11% per jaar. De onderzoekers merkten op dat, hoewel tieners het grootste risico lopen op een fatale reactie vanwege hun mogelijk minder risicomijdend gedrag, het sterftcijfer bleef stijgen tot ver in de volwassen leeftijd (Baseggio Conrado et al., 2021a).

Geconcludeerd kan worden dat de relatie tussen de dosis van het allergeen in voedsel en de ernst van de allergische reactie complex is; meerdere factoren kunnen een rol spelen.

### Overige aspecten van allergenen

Remington et al. hebben drempelwaarden (ED's) geanalyseerd van 352 kinderen met een open voedselprovocatietest voor ei of koemelk, zowel in verse als verhitte vorm in een muffin. Er trad geen verschuiving op in de dosis-verdelingscurven ten gevolge van het bakproces. De onderzoekers concludeerden dat de drempelwaarden voor deze allergenen ook kunnen worden toegepast wanneer de allergenen zijn verhit (Remington et al., 2017).

De voorkeursmethode voor het determineren van allergenen is een immunoassay (ELISA). De verwerking en vorm van het allergene ingrediënt (poeder, vloeistof) kan leiden tot variatie in de metingen (Mills et al., 2019).

Holzhauser et al. hebben onderzocht of met de huidige analytische methoden de gepubliceerde VITAL 2.0- en 3.0-doses kunnen worden bepaald in portiegroottes tussen 5 en 500 g. Ze concludeerden dat de beschikbare analysemethoden in staat zijn om pinda-, soja-, hazelnoot- en tarweallergenen redelijk betrouwbaar te detecteren voor concentraties op of onder de VITAL 2.0- en 3.0-doses. Voor koemelk en kippenei is dit lastiger. Er blijft behoefte bestaan aan referentiematerialen en bijvoorbeeld ringonderzoeken van methoden om validatie en vergelijkbare meetresultaten mogelijk te maken (Holzhauser et al., 2020).

Blom et al. vergeleken de voedselconsumptie van een steekproef van de Nederlandse bevolking (gegevens uit de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016) met die van een groep volwassenen met een koemelk- en/of kippeneiallergie (n=38) en met een pinda- en/of notenallergie (n=35). Er waren geen statistische verschillen tussen de consumptie van de twee allergische populaties en de algemene bevolking. De onderzoekers concludeerden dat voedselconsumptiegegevens van de algemene bevolking kunnen worden gebruikt voor de risicobeoordeling van voedselallergenen (Blom et al., 2020).

Blom et al. (Blom et al., 2019) onderzochten welke schatting van de consumptie het best kan worden gebruikt zonder het risico te onder- of overschatten. Een gevoeligheidsanalyse werd uitgevoerd om het optimale percentiel van voedselconsumptie van alle voedselgroepen te bepalen. De in het EU-project iFAAM ontwikkelde voedselconsumptiedatabase werd hiervoor gebruikt. Deze database bevat voedselconsumptiegegevens van Denemarken, Frankrijk en Nederland. De inname werd berekend voor allergenenconcentraties van 1 tot 1000 ppm en vervolgens vergeleken met de referentiedoses zoals voorgesteld door Taylor et al. in 2014 (Taylor et al., 2014). De analyse liet zien dat voor 99% van de voedselgroepen de P50 van de consumptieverdeling voldeed aan de gestelde criteria (inname onder de relevante referentiedosis en een acceptabel risiconiveau bevestigd door probabilistische risicobeoordelingen). Dit was 100% voor de P75 (Blom et al., 2019). Blom et al. (Blom et al., 2019) vonden dat de P75 van de innameverdeling de meest geschikte portiegrootte weergaf.

De NVWA gebruikt voor portiegroottes voornamelijk de informatie over portiegroottes van RIVM (<https://www.rivm.nl/portiegrootte-voedingsmiddelen>). Hierbij moet worden opgemerkt dat een portiegrootte niet altijd een (gebruikelijke) portie weergeeft. Bijvoorbeeld de portiegrootte van een snee volkorenbrood is 35 gram; een portie brood kan uit meerdere sneeën bestaan.

### **Samenvatting referentiewaarden**

In Tabel 3 zijn de verschillende recent afgeleide ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden (Houben et al., 2020; Remington et al., 2020), VITAL 2.0- en VITAL 3.0-waarden en aanbevolen referentiedoses door het ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens, opgenomen. Alle waarden zijn gegeven in mg eiwit.

Zoals uit Tabel 3 blijkt, is voor VITAL 3.0 gekozen voor de (laagste) ED<sub>01</sub>-waarden. Deze waarden zijn lager dan de onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens van de ED<sub>05</sub>. De keuze voor toepassing van ED<sub>01</sub> of ED<sub>05</sub> is een risicomangementkeuze. Wetenschappelijk gezien, zou de keuze het best kunnen worden gemaakt op basis van gegevens van ernst van de reacties en vervolgens zou de onderste betrouwbaarheidsgrens moeten worden aangehouden. Gezien de grote variatie in reacties tussen allergische personen, lijkt een keuze voor de ED<sub>01</sub>-waarde gerechtvaardigd.



**Tabel 3.** Overzicht van recent afgeleide ED<sub>01</sub>- en ED<sub>05</sub>-waarden (Houben et al., 2020; Remington et al., 2020), VITAL 2.0- en VITAL 3.0-waarden en aanbevolen referentiedosis door het ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens. Alle waarden zijn gegeven in mg eiwit.

	Advies BuRO 2016	Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020)			VITAL 2.0	VITAL 3.0	Aanbevolen referentiedosis FAO/WHO*
		ED <sub>01</sub>	ED <sub>05</sub>	Onderste grens 95%-betrouwbaarheidsinterval ED <sub>01</sub>			
Cashewnoot	1,4	0,05 (0,02-0,3)	0,8 (0,2-5,0)	0,02	0,1	0,05	1,0 (incl. pistache)
Selderij		0,05 (0,02-0,5)	1,3 (0,2-7,9)	0,02		0,05	
Ei	0,0043	0,2 (0,1-0,5)	2,3 (1,2-4,7)	0,1	0,03	0,2	2,0
Vis		1,3 (0,4-12,7)	12,1 (4,5-43,9)	0,4	0,1	1,3	5,0
Hazelnoot (amandel en noten)	0,011	0,1 (0,07-0,6)	3,5 (1,3-12,2)	0,07	0,1	0,1	1,0 (amandel), 3,0 (hazelnoot)
Lupine	0,83	2,9 (1,3-9,1) OF 2,6 (0,5-14,8)	15,3 (7,7-47,0) OF 16,8 (4,7-70,0)	0,5	4,0	2,6	-
Melk	0,016	0,2 (0,1-0,5)	2,4 (1,3-5,0)	0,1	0,1	0,2	2,0
Mosterd	0,022	0,05 (0,006-0,9)	0,4 (0,1-3,6)	0,006	0,05	0,05	
Pinda	0,015	0,2 (0,1-0,4)	2,1 (1,2-4,6)	0,1	0,2	0,2	2,0
Sesam	0,1	0,1 (0,03-2,7)	2,7 (0,4-33,6)	0,03	0,2	0,1	2,0
Garnaal	3,7	26,2 (2,7-166)	280 (69,3-880)	2,7	10	25	200
Soja(meel)	0,078	0,5 (0,2-3,5)	10,0 (2,2-54,6)	0,2	1,0	0,5	
Walnoot (en pecannoot)	-	0,03 (0,01-0,5)	0,8 (0,1-8,9)	0,01	0,1	0,03	1,0
Graan/tarwe	0,14	0,7 (0,3-2,5)	6,1 (2,6-15,6)	0,3	1,0	0,7	5,0

\* Voorgestelde referentiedoses zoals opgenomen in de samenvatting van de bijeenkomst van het ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens. Deze referentiedoses zijn gebaseerd op de ED<sub>05</sub>. De uit de ED<sub>05</sub>-waarden afgeleide referentiedoses zijn, vanwege een verondersteld groter gebruiksgemak, afgerond en gegroepeerd. In *italic* de in maart 2022 toegevoegde referentiedoses voor melk en sesam. -: niet opgenomen.

**Tabel 4.** Overzicht van de ED<sub>01</sub>-waarden voor allergene voedingsmiddelen en de onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens van ED<sub>02</sub>, ED<sub>03</sub> en ED<sub>04</sub>, in mg eiwit.

	Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020)	Onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens (Houben et al., 2020)		
		ED <sub>01</sub>	ED <sub>02</sub>	ED <sub>03</sub>
Cashewnoot	0,05	0,04	0,08	
Selderij	0,05	0,04	0,07	
Ei	0,2	0,3		
Vis	1,3	1,0	1,8	
Hazelnoot (amandel en noten)	0,1	0,2		
Lupine	2,6	1,4	2,4	3,5
Melk	0,2	0,3		
Mosterd	0,05	0,02	0,04	0,06
Pinda	0,2	0,2	0,5	
Sesam	0,1	0,07	0,1	0,2
Garnaal	26,2	10,9	24,8	44,3
Soja(meel)	0,5	0,4	0,7	
Walnoot (en pecannoot)	0,03	0,02	0,04	
Graan/tarwe	0,7	0,7	1,3	

Op basis van de beschikbare gegevens in Houben et al. (2020) over de ED's en hun onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens, is nagegaan welke 95%-onderste betrouwbaarheidsgrens van een ED > ED<sub>01</sub> gelijk is aan de ED<sub>01</sub> (Tabel 4). Het doel hiervan is om een indruk te krijgen van het mogelijk optreden van symptomen en een gezondheidsrisico in te schatten wanneer wordt gekozen voor de ED<sub>01</sub>. Bijvoorbeeld voor lupine is de onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens van ED<sub>03</sub> lager dan de ED<sub>01</sub> en de onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens van ED<sub>04</sub> ligt iets boven de ED<sub>01</sub>. Er is dan een mogelijk risico bij keuze van de ED<sub>01</sub> voor 4% van de lupine-allergische populatie.

Op basis van deze gegevens zullen bij keuze van de ED<sub>01</sub> als referentiewaarde, minder dan 5% van de voor een voedingsmiddel allergische populatie symptomen hebben.

De door het ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens voorgestelde referentiedoses zijn een factor 3,8-33,3 hoger dan de ED<sub>01</sub>-waarden. Dat komt omdat het FAO/WHO Expert Committee de ED<sub>05</sub>-waarden een veilig startpunt achtte. In Tabel 5 wordt een overzicht gegeven van de ED<sub>05</sub>-waarden en de onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens van daarop volgende ED-waarden.

**Tabel 5.** Overzicht van de ED<sub>05</sub>-waarden voor allergene voedingsmiddelen en de onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens van ED<sub>06</sub>, ED<sub>07</sub>, ED<sub>08</sub>, ED<sub>09</sub>, ED<sub>10</sub> en ED<sub>15</sub>, in mg eiwit.

	Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020)	Onderste 95%-betrouwbaarheidsgrens (Houben et al., 2020)					
		ED <sub>05</sub>	ED <sub>06</sub>	ED <sub>07</sub>	ED <sub>08</sub>	ED <sub>09</sub>	ED <sub>10</sub>
Cashewnoot	0,8	0,3	0,4	0,6	0,7	0,9	
Selderij	1,3	0,4	0,5	0,7	0,9	1,2	3,1
Ei	2,3	1,6	2,0	2,4			
Vis	12,1	5,6	6,6	7,8	9,0	10,2	17,6
Hazelnoot (amandel en noten)	3,5	1,8	2,5	3,3	4,3		
Lupine	15,3	6,0	7,4	8,9	10,4	12,0	21,0
Melk*	2,4	1,7	2,1	2,7			
Mosterd	0,4	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4
Pinda	2,1	1,7	2,2				
Sesam	2,7	0,6	0,8	1,1	1,5	1,9	4,7
Garnaal	280	99,5	135	175	219	268	560
Soja(meel)	10,0	3,3	4,6	6,3	8,3	10,6	
Walnoot (en pecannoot)	0,8	0,2	0,2	0,3	0,4	0,6	1,5
Graan/tarwe	6,1	3,4	4,2	5,1	6,1		

\* Op 19 augustus 2022 zijn opnieuw berekende ED-waarden voor koemelk gepubliceerd, gebaseerd op 697 NOAEL's en LOAEL's. De ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub> en 95%-betrouwbaarheidsintervallen waren respectievelijk 0,3 (0,2-0,7) en 3,2 (1,8-6,4) mg melkeiwit voor de discrete dosisverdeling en respectievelijk 0,4 (0,3-0,9) en 4,3 (2,4-9,0) mg melkeiwit voor de cumulatieve dosisverdeling (Blom et al., 2022).

Op basis van deze gegevens zullen dus bij keuze van de ED<sub>05</sub> als referentiewaarde, mogelijk tot 15% van de voor een voedingsmiddel allergische populatie symptomen hebben.

### Communicatieaspecten

Blom et al. (2021) onderzochten communicatieaspecten van allergeneninformatie op 301 etiketten van zeven groepen verpakte voedingsmiddelen (huismerken), gekocht bij drie supermarkten in Nederland in mei en juni 2018. Op 288 etiketten was informatie te vinden voor een allergische consument. Iets meer dan de helft van de etiketten (52%) bevatte een PAL-waarschuwing voor mogelijke onbedoelde aanwezigheid van allergenen. In 76% van de gevallen was de waarschuwing: "kan sporen bevatten van ...". Deze waarschuwing werd door twee van de drie fabrikanten gebruikt; de derde fabrikant hanteerde ook de waarschuwing: "gemaakt in een fabriek waarin ook ... wordt verwerkt". Van alle PAL-waarschuwing was 58% "kan sporen bevatten van ...", 36% "kan ... bevatten" en 6% "gemaakt in een fabriek waarin ook ... wordt geproduceerd". Door gebrek aan standaardisatie is het voor een allergische consument lastig de informatie op het etiket juist te interpreteren (Blom et al., 2021).

Holleman et al. (2021) onderzochten de interpretatie en begrijpelijkheid van allergie-informatie door consumenten in gecontroleerde experimenten. Met 18 verpakte (niet daadwerkelijk

bestaande) voedingsmiddelen werden twee experimenten uitgevoerd bij personen van 16 jaar en ouder: een vergelijking van voedingsmiddelen zonder geëtiketteerd allergeen met allergeen geëtiketteerd als ingrediënt en als PAL; en een vergelijking tussen drie varianten van PAL. De risicobeoordeling van PAL varieerde en werd beoordeeld als groter door niet-allergische consumenten vergeleken met allergische consumenten (82% vs. 58%). Hierbij speelde 'gezondheidsgeletterdheid' een rol. Gezondheidsgeletterdheid ('health literacy') was bepaald met een aangepaste test voor gezondheidsgeletterdheid (NVS-D) en op basis van de resultaten was de onderzoeksgroep in tweeën gedeeld. De meest gerapporteerde allergieën van de deelnemers waren voor noten (48%) en pinda (43%).

In het ingrediënten-experiment (n=102, 48 niet-allergische en 54 consumenten met een zelf gerapporteerde voedselallergie of -intolerantie), hadden zes voedingsmiddelen (van de 18) pinda als ingrediënt, zes voedingsmiddelen hadden een PAL ("kan pinda bevatten") en op zes voedingsmiddelen stond geen vermelding van pinda als ingrediënt of als PAL. De risico's werden hoger beoordeeld wanneer een allergeen werd gedeclareerd als ingrediënt vergeleken met een declaratie als PAL (Holleman et al., 2021).

In het PAL-experiment (n=99, 57 niet-allergische en 42 consumenten met een zelf gerapporteerde voedselallergie of -intolerantie) werden beoordelingen gevraagd voor dezelfde 18 voedingsmiddelen maar met drie verschillende PAL-formuleringen die het vaakst op Nederlandse verpakte voedingsmiddelen worden gebruikt ("kan pinda bevatten", "kan sporen van pinda bevatten", "geproduceerd in een fabriek waar ook pinda's worden verwerkt"). De deelnemers beoordeelden de risico's van de voedingsmiddelen significant verschillend waarbij de risico's van een waarschuwing "geproduceerd in een fabriek waar ook pinda's worden verwerkt" als kleiner werden beschouwd dan voor de beide andere waarschuwingen. De risicobeoordelingen waren hetzelfde voor allergische en niet-allergische personen maar waren wel afhankelijk van de gezondheidsgeletterdheid. Voor consumenten met een lage gezondheidsgeletterdheid was het verschil tussen "kan ... bevatten" en "kan sporen bevatten van ..." klein, terwijl personen met een hoge gezondheidsgeletterdheid lagere risico's toekenden aan "kan sporen bevatten van ..." dan aan "kan ... bevatten". De verschillen tussen deelnemers in beoordeling was groot en de begripelijkheid van elke PAL was laag. De deelnemers hadden een duidelijke voorkeur voor "kan ... bevatten" (Holleman et al., 2021).

Meer dan de helft van de allergische en niet allergische consumenten beoordeelden alle vormen van allergie-informatie als onduidelijk. Samenvattend (Holleman et al., 2021):

- Allergische consumenten beoordeelden risico's van voedingsmiddelen met PAL lager dan niet-allergische consumenten.
- Verschillende risico's werden toegeschreven aan verschillende PAL's, vooral door personen met een relatief hoge gezondheidsgeletterdheid: voedingsmiddelen met een PAL "gemaakt in een fabriek waar ook ... wordt verwerkt" werden beoordeeld als minder riskant dan "kan ... bevatten" of "bevat sporen van ...".
- Veel deelnemers vonden een PAL lastig om te begrijpen; ze hadden een voorkeur voor het gebruik van "kan ... bevatten" (may contain).
- Niet-allergische deelnemers (die werden gevraagd in gedachten boodschappen te doen voor een allergische consument) waren voorzichtiger in de interpretatie van allergie-informatie dan deelnemers met een voedselallergie of -intolerantie.
- Voedingsmiddelen met PAL werden beoordeeld als minder riskant dan voedingsmiddelen met een allergeen gedeclareerd als ingrediënt.

Food Standards Agency (FSA) in VK heeft in de periode tussen 6 december 2021 en 14 maart 2022 stakeholders in Engeland (86% van de respondenten), Wales en Noord-Ierland geconsulteerd om inzicht te krijgen in hun kijk op het gebruik van PAL. Tegelijkertijd zijn in de periode tussen 25 januari en 17 maart 2022 dertien workshops gehouden voor stakeholders met in totaal 125 deelnemers. Het onderzoek omvatte een online consultatie maar ook enkele reacties werden per email ontvangen. In totaal reageerden 2459 respondenten (Food Standards Agency (FSA), 2022). De belangrijkste bevindingen waren:

- Er is veel steun voor het standaardiseren van de formulering van PAL.
- De voorkeur ging uit naar de vermelding "Niet geschikt voor mensen met een allergie voor [allergeen]".
- Een PAL-vermelding zou alleen mogen worden gebruikt na een risicobeoordeling.
- PAL mag alleen worden gebruikt als er een onvermijdelijk risico van kruisbesmetting met allergenen bestaat.

Aan respondenten werd gevraagd hoe doeltreffend een bepaalde PAL-bewoording was. De meerderheid van de respondenten vond de volgende PAL-uitspraken effectief, gescoord op een

schaal van vijf van zeer effectief tot niet effectief: "Niet geschikt voor mensen met een allergie voor [allergeen]" (68%), "Gemaakt/geproduceerd in een fabriek waar [allergeen] wordt gebruikt" (59%). Meer dan de helft van de respondenten vond de volgende PAL-uitspraken niet effectief: "Kan aanwezig zijn: [allergeen]" (57% niet effectief); "Kan niet gegarandeerd [allergeen]-vrij zijn" (65% niet effectief). Er waren verschillende meningen over de bewoording "Kan [allergeen] bevatten" (47% effectief versus 49% niet effectief).

De voorkeur ging uit naar de volgende vermeldingen: "Kan [allergeen] bevatten wegens risico op kruisbesmetting" (74%), "Risico op kruisbesmetting, want gemaakt/geproduceerd in een fabriek waar [allergeen] wordt gebruikt" (73%), "Niet geschikt voor mensen met een allergie voor [allergeen] wegens kruisbesmetting" (71%). Hoewel de beperkingen ervan werden erkend, werd "kan ... bevatten" (may contain) door de meerderheid van de bij de workshops betrokken fabrikanten en detailhandelaren als voldoende beschouwd, ook al omdat het in de sector algemeen werd gebruikt. De toevoeging van woorden zoals "wegens risico op kruisbesmetting" werd als te lang beschouwd en met weinig toegevoegde waarde. Voedselproducenten meenden dat consumenten willen weten of een voedingsmiddel veilig is of niet en daarom vonden ze de bewoording "niet geschikt voor" duidelijker. Dit vond brede steun (Food Standards Agency (FSA), 2022).

### **Recente adviezen en beoordelingen in andere Europese landen**

Madsen et al. (2020) stelden dat nul risico niet haalbaar is en dat het vaststellen van een passend niveau van bescherming voor de risico's van consumenten met voedselallergie als gevolg van de onbedoelde aanwezigheid van een of meerdere allergenen in voedingsmiddelen een dringende prioriteit is. Het gebrek aan regelgeving leidt tot onzekerheid en verwarring bij mensen met een voedselallergie en ze zijn beperkt in het maken van veilige voedselkeuzes (Madsen et al., 2020).

EFSA heeft recent een opinie gepubliceerd over allergeniciteit en veiligheid van eiwitten en de benodigde ontwikkelingen op dit terrein (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms et al., 2022). Het EFSA-Panel stelde dat geen enkel gegeven of experimentele methode voldoende bewijs levert om allergeniciteit te voorspellen en daarom moet een risicobeoordeling worden gebaseerd op een 'weight-of-evidence'-benadering. Rekening moet worden gehouden met onder andere klinische relevantie, blootstellingsroutes en mogelijke drempelwaarden van voedselallergenen (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms et al., 2022).

Livsmedelsverket (Swedish Food Agency) in Zweden heeft onlangs een 'risk assessment guide' gepubliceerd over niet gedeclareerde allergenen in voedingsmiddelen, waarin informatie wordt gegeven over het beoordelen van risico's van allergische reacties (Livsmedelsverket et al., 2022). Deze gids geeft geen advies over drempelwaarden, te nemen acties of risicomangementbesluiten.

Ook het Britse Food Standards Agency (FSA) heeft op haar website<sup>16</sup> een gids gepubliceerd voor voedingsmiddelenfabrikanten over het gebruik van PAL. FSA geeft aan dat PAL niet mag worden gebruikt ter vervanging van goede levensmiddelenhygiëne en -veiligheidspraktijken. Overmatig en onnodig gebruik van waarschuwingen van allergenen op etiketten kan de keuze van de consument onnodig beperken en de waarschuwing voor consumenten met een voedselallergie of -intolerantie ondermijnen. Daarom, zo stelt FSA, mag PAL alleen worden gebruikt na een risicobeoordeling waaruit blijkt dat er een risico van allergenenkruisbesmetting in de keten kan worden geïdentificeerd dat niet kan worden weggenomen door risicomangementacties. PAL moet dus niet worden gebruikt als een vervanger van Good Manufacturing Practices.

Het Wetenschappelijk Comité van FAVV (Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen) in België heeft in juni 2022 een advies uitgebracht en adviseert de door het FAO/WHO Expert Committee aanbevolen referentiedoses (RD's) toe te passen. Hierin wordt gesteld dat de voorgestelde RD's niet gebruikt mogen worden als basis voor de bewering dat een voedingsmiddel vrij is van een bepaald allergeen. En dat een proactief allergenenmanagementsysteem het gebruik van voorzorgetikettering voor de mogelijke, sporadische aanwezigheid van een allergeen via kruiscontaminatie tot een minimum moet beperken (SciCom, 2022). Voor de door het FAO/WHO Expert Committee niet meegenomen maar volgens Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht te etiketteren allergenen volgt het Comité voor de afleiding van een RD dezelfde benadering als het FAO/WHO Expert Committee, namelijk: 1) selectie van de ED<sub>05</sub>-waarde, 2) afronding van ED<sub>05</sub>-waarde tot op één significant

<sup>16</sup> <https://www.food.gov.uk/business-guidance/allergen-guidance-for-food-businesses>; 14 juni 2022.

cijfer, en 3) groepering van ED<sub>05</sub>-waarden tot één RD voor voedingsmiddelen met dicht bij elkaar liggende ED<sub>05</sub>-waarden, met waar nodig een verdere afronding naar beneden (SciCom, 2022).

### **Conclusie**

Op basis van de gepubliceerde informatie over allergenen in voedingsmiddelen, kan worden geconcludeerd dat het aannemelijk is dat bij toepassing van de in 2020 berekende ED<sub>01</sub>-waarden als referentiewaarden het gezondheidsrisico voor de allergische populatie beperkt is. Een nul risico kan niet worden gerealiseerd en bij toepassing van de ED<sub>01</sub>-waarden zal mogelijk maximaal 4% van de allergische populatie mogelijk klachten kunnen hebben. Bij een keuze van de ED<sub>05</sub> als referentiewaarden, zal maximaal 15% van de voor een voedingsmiddel allergische populatie mogelijk klachten ondervinden.

### *Onzekerheden*

De volgende onzekerheden kunnen worden benoemd in relatie tot de ED-waarden zoals gepubliceerd in 2020 en de toepassing ervan.

- Er wordt niet langer onderscheid gemaakt tussen volwassenen en kinderen. Het is niet duidelijk of kinderen mogelijk een groter gezondheidsrisico lopen.
- De gezondheidseffecten behorend bij een bepaalde ED-waarde zijn onvoldoende onderzocht of gepubliceerd. Bovendien is het niet duidelijk hoe de ernst van bijvoorbeeld lichte klachten zoals gezwollen oogleden, tinteling van de tong of vlekken op de huid, moet worden beoordeeld in relatie tot etikettering.
- Meetmethoden en onderzoeksprotocollen worden steeds verbeterd; validatie en kwaliteit van de verzamelde gegevens is niet bekend.
- In Houben et al. (2020) en Remington et al. (2020) zijn ED-waarden berekend met behulp van een methode van Stacked Model Averaging. Het RIVM Front Office geeft aan dat de toepassing van dit model niet goed kan worden beoordeeld omdat de keuze voor en (goodness of) fit van de verschillende verdelingen niet zijn gepubliceerd (Front Office Food and Product Safety, 2022).
- De referentiewaarden die worden aanbevolen door het FAO/WHO Expert Committee zijn niet goed herleidbaar. Echter, de uitgebreide rapportage is nog niet beschikbaar. Ook is niet bekend of FAO/WHO deze referentiewaarden gaat overnemen.

### *Zekerheden*

- De onduidelijkheid over het etiketteren van allergenen leidt tot vragen van voedselproducenten en allergische personen. Bescherming van de allergische populatie is momenteel niet geborgd.

### *Overweging*

De keuze voor de ED-waarde is een risicomanagementkeuze: welk deel van de allergische populatie dient te worden beschermd?

Voorbeeld: pinda. Pinda heeft een ED<sub>01</sub>-waarde (allergische reactie verwacht bij 1% van de allergische populatie) van 0,2 mg eiwit en een ED<sub>05</sub>-waarde (allergische reactie verwacht bij 5% van de allergische populatie) van 2,1 mg eiwit. Wanneer pinda als ingrediënt in een voedingsmiddel wordt gebruikt, moet dit worden gedeclareerd op het etiket. Bij onbewuste toevoeging van pinda (bijvoorbeeld door versleping bij de productie) zal de fabrikant een waarschuwing op het etiket opnemen. Voor de allergische persoon is dan niet duidelijk of er daadwerkelijk pinda in het voedingsmiddel zit en hoeveel dat maximaal kan zijn.

Stel een eierkoek zou pinda-eiwit kunnen bevatten. Volgens portie-online<sup>17</sup> weegt een eierkoek 50 g. 100 g pinda bevat ongeveer 25 g eiwit. Wanneer als referentiewaarde de ED<sub>01</sub> wordt gekozen (inname van maximaal 0,2 mg pinda-eiwit), dan mag een eierkoek van 50 g maximaal 4 mg/kg pinda-eiwit bevatten en bij keuze voor ED<sub>05</sub> (2,1 mg pinda-eiwit) 42 mg/kg. Op basis van de voorlopige referentiewaarden uit 2016 (0,015 mg pinda-eiwit) mag de eierkoek 0,3 mg/kg pinda-eiwit bevatten. De voorlopige referentiewaarden uit 2016 waren streng en gebaseerd op de toen beschikbare informatie. Deze referentiewaarden waren moeilijk te gebruiken voor PAL omdat de maximale concentratie eiwit (in het voorbeeld 0,3 mg pinda-eiwit/kg voedingsmiddel) slecht meetbaar was. De rapportagegrens voor pinda-eiwit ligt op 0,75 mg/kg<sup>18</sup>.

<sup>17</sup> <https://portie-online.rivm.nl/>

<sup>18</sup> <https://www.allergenenconsultancy.nl/analyse-overzicht>

Op basis van de nu voorgestelde ED-waarden kan wel worden geanalyseerd of deze leiden tot een gezondheidsrisico voor een allergische persoon.

## Referenties

- Allen KJ, Turner PJ, Pawankar R, Taylor S, Sicherer S, Lack G, Rosario N, Ebisawa M, Wong G, Mills ENC, Beyer K, Fiocchi A & Sampson HA, 2014. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *World Allergy Organ J*, 7 (1), 10. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-10>
- Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ & Turner PJ, 2021a. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ*, 372, n251. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1136/bmj.n251>
- Baseggio Conrado A, Patel N & Turner PJ, 2021b. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148 (6), 1515-1525.e1513. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.048>
- Blom WM, Remington BC, Baumert JL, Bucchini L, Crépet A, Crevel RWR, Madsen CB, Taylor SL, Houben GF & Kruizinga AG, 2019. Sensitivity analysis to derive a food consumption point estimate for deterministic food allergy risk assessment. *Food Chem Toxicol*, 125, 413-421. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.025>
- Blom WM, van Dijk LM, Michelsen-Huisman A, Houben GF, Knulst AC, Linders YFM, Verhoeckx KCM, Holleman BC & Lentz LR, 2021. Allergen labelling: Current practice and improvement from a communication perspective. *Clinical & Experimental Allergy*, 51 (4), 574-584. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/cea.13830>
- Blom WM, van Os-Medendorp H, Bijlsma S, van Dijk A, Kruizinga AG, Rubingh C, Michelsen-Huisman AD, Knulst AC & Houben GF, 2020. Allergen risk assessment: Food intake levels of the general population represent those of food allergic patients. *Food and Chemical Toxicology*, 146, 111781. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111781>
- Blom WM, Westerhout J, Baumert JL, Meima MY, Turner PJ, Ebisawa M, Yanagida N, Remington BC & Houben GF, 2022. Updated full range of Eliciting Dose values for Cow's milk for use in food allergen risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 168, 113381. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113381>. Epub 2022 Aug 19.
- Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, Werich M, Darsow U, Matsuo H, Morita E & Ring J, 2015. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 135 (4), 977-984.e974. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.024>
- BuRO, 2016. Advies over voorlopige referentiedoses voor allergenen in voedingsmiddelen. Utrecht. Beschikbaar online: <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/allergenen/publicaties/aanbiedingsbrief-advies-buro-allergenen-vws-pdf>
- Dubois AEJ, Turner PJ, Hourihane J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Chan CH, Gowland MH, O'Hagan S, Regent L, Remington B, Schnadt S, Stroheker T & Crevel RWR, 2018. How does dose impact on the severity of food-induced allergic reactions, and can this improve risk assessment for allergenic foods?: Report from an ILSI Europe Food Allergy Task Force Expert Group and Workshop. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73 (7), 1383-1392. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/all.13405>
- EFSA NDA Panel, 2014. Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal*, 12 (11), 3894. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3894>
- EFSA Panel on Genetically Modified Organisms, Mullins E, Bresson J-L, Dalmy T, Dewhurst IC, Epstein MM, George Firbank L, Guerche P, Hejatko J, Naegeli H, Nogué F, Rostoks N, Sánchez Serrano JJ, Savoini G, Veromann E, Veronesi F, Fernandez Dumont A & Moreno FJ, 2022. Scientific Opinion on development needs for the allergenicity and protein safety assessment of food and feed products derived from biotechnology. *EFSA Journal*, 20 (1), e07044. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7044>
- Food Standards Agency (FSA), 2022. Precautionary Allergen Labelling (PAL) & Precautionary Allergen Information: the 'may contain' consultation. Report on findings and summary of stakeholder responses. FSA, 113 pp. Beschikbaar online: [https://www.food.gov.uk/news-alerts/consultations/precautionary-allergen-labelling-pal-the-may-contain-consultation;extension://elhekieabhbkpmcefcobjddigjcaadp/https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/PAL\\_Consultation%20report\\_Final\\_May%202022%201.pdf](https://www.food.gov.uk/news-alerts/consultations/precautionary-allergen-labelling-pal-the-may-contain-consultation;extension://elhekieabhbkpmcefcobjddigjcaadp/https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/PAL_Consultation%20report_Final_May%202022%201.pdf)
- Front Office Food and Product Safety, 2022. Assessment of the method of Stacked Model Averaging from the point of view of its application in determining minimal eliciting doses of food allergens. RIVM, Front Office Food and Product Safety, Bilthoven. Beschikbaar online: <https://www.rivm.nl/documenten/assessment-of-method-of-stacked-model-averaging-from-point-of-view-of-its-application-in>

- FSAI, 2019. Information required for the risk assessment of undeclared food allergens in Ireland. Report of the Scientific Committee of the Food Safety Authority of Ireland. Food Safety Authority of Ireland (FSAI), Dublin, Ireland.
- Haber LT, Reichard JF, Henning AK, Dawson P, Chinthrajah RS, Sindher SB, Long A, Vincent MJ, Nadeau KC & Allen BC, 2021. Bayesian hierarchical evaluation of dose-response for peanut allergy in clinical trial screening. *Food and Chemical Toxicology*, 151, 112125. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112125>
- Holleman BC, van Os-Medendorp H, van den Bergh H, van Dijk LM, Linders YFM, Blom WM, Verhoecx KCM, Michelsen-Huisman A, Houben GF, Knulst AC & Lentz LR, 2021. Poor understanding of allergen labelling by allergic and non-allergic consumers. *Clinical & Experimental Allergy*, 51 (10), 1374-1382. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/cea.13975>
- Holzhauser T, Johnson P, Hindley JP, O'Connor G, Chan CH, Costa J, Fæste CK, Hirst BJ, Lambertini F, Miani M, Robert MC, Röder M, Ronsmans S, Bugyi Z, Tömösközi S & Flanagan SD, 2020. Are current analytical methods suitable to verify VITAL® 2.0/3.0 allergen reference doses for EU allergens in foods? *Food Chem Toxicol*, 145, 111709. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111709>
- Houben GF, Baumert JL, Blom WM, Kruijzinga AG, Meima MY, Remington BC, Wheeler MW, Westerhout J & Taylor SL, 2020. Full range of population Eliciting Dose values for 14 priority allergenic foods and recommendations for use in risk characterization. *Food Chem Toxicol*, 146, 111831. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111831>
- Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, Dunngalvin A, Gurrin LC, Baumert JL & Taylor SL, 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. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.030>
- JanssenDuijghuijsen LM, van Norren K, Grefte S, Koppelman SJ, Lenaerts K, Keijer J, Witkamp RF & Wichers HJ, 2017. Endurance Exercise Increases Intestinal Uptake of the Peanut Allergen Ara h 6 after Peanut Consumption in Humans. *Nutrients*, 9 (1), 84. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3390/nu9010084>
- Livsmedelsverket, Sjögren Bolin Y & Warensjö Lemming E, 2022. Undeclared allergens in food guide on how to assess the risk of allergic reactions in the population, version 2 (2022). Livsmedelsverket, Uppsala, 72 pp.
- Madsen CB, van den Dungen MW, Cochrane S, Houben GF, Knibb RC, Knulst AC, Ronsmans S, Yarham RAR, Schnadt S, Turner PJ, Baumert J, Cavandoli E, Chan CH, Warner A & Crevel RWR, 2020. Can we define a level of protection for allergic consumers that everyone can accept? *Regul Toxicol Pharmacol*, 117, 104751. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104751>
- Mills ENC, Adel-Patient K, Bernard H, De Loose M, Gillard N, Huet AC, Larré C, Nitride C, Pilolli R, Tranquet O, Pouke CV & Monaci L, 2019. Detection and Quantification of Allergens in Foods and Minimum Eliciting Doses in Food-Allergic Individuals (ThRAII). *J AOAC Int*, 102 (5), 1346-1353. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0063>
- Niggemann B & Beyer K, 2014. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*, 69 (12), 1582-1587. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/all.12532>
- Patel N, Adelman DC, Anagnostou K, Baumert JL, Blom WM, Campbell DE, Chinthrajah RS, Mills ENC, Javed B, Purington N, Remington BC, Sampson HA, Smith AD, Yarham RAR & Turner PJ, 2021. Using data from food challenges to inform management of consumers with food allergy: A systematic review with individual participant data meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 147 (6), 2249-2262.e2247. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.025>
- Petterson ME, Koppelman GH, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ & Dubois AEJ, 2018. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73 (7), 1532-1540. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/all.13423>
- Purington N, Chinthrajah RS, Long A, Sindher S, Andorf S, O'Laughlin K, Woch MA, Scheiber A, Assa'ad A, Pongracic J, Spergel JM, Tam J, Tilles S, Wang J, Galli SJ, Desai M & Nadeau KC, 2018. Eliciting Dose and Safety Outcomes From a Large Dataset of Standardized Multiple Food Challenges. *Front Immunol*, 9, 2057. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02057>
- Remington BC, 2013. Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods (Degree of Doctor of Philosophy Thesis). University of Nebraska, Lincoln, Nebraska, 281 pp. Beschikbaar online: <https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1032&context=foodscidiss>

- Remington BC, Westerhout J, Campbell DE & Turner PJ, 2017. Minimal impact of extensive heating of hen's egg and cow's milk in a food matrix on threshold dose-distribution curves. *Allergy*, 72 (11), 1816-1819. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/all.13198>
- Remington BC, Westerhout J, Meima MY, Blom WM, Kruizinga AG, Wheeler MW, Taylor SL, Houben GF & Baumert JL, 2020. Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. *Food Chem Toxicol*, 139, 111259. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111259>
- SciCom WCibhFAvdVvdV, 2022. ADVIES 08-2022. Referentiedosissen voor allergenen (actualisatie SciCom advies 24-2017). Brussel, 30 pp.
- Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RW, Brooke-Taylor S, Allen KJ & Houben G, 2014. Establishment of Reference Doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel. *Food Chem Toxicol*, 63, 9-17. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.032>
- Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, Kabourek J & Baumert J, 2009. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*, 47 (6), 1198-1204. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.02.011>
- Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, Crevel RWR, DunnGalvin A, Fernández-Rivas M, Gowland MH, Grabenhenrich L, Hardy S, Houben GF, O'B Hourihane J, Muraro A, Poulsen LK, Pyrz K, Remington BC, Schnadt S, van Ree R, Venter C, Worm M, Mills ENC, Roberts G & Ballmer-Weber BK, 2016. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 71 (9), 1241-1255. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/all.12924>
- Turner PJ, d'Art YM, Duca B, Chastell SA, Marco-Martin G, Vera-Berrios RN, Alvarez O, Bazire R, Rodríguez Del Río P, Vazquez-Ortiz M, Baumert JL, van Ree R, Mills CEN, Fernandez-Rivas M & Hourihane JO, 2021. Single-dose oral challenges to validate eliciting doses in children with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 32 (5), 1056-1065. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/pai.13482>
- Turner PJ, Patel N, Ballmer-Weber BK, Baumert JL, Blom WM, Brooke-Taylor S, Brough H, Campbell DE, Chen H, Chinthrajah RS, Crevel RWR, Dubois AEJ, Ebisawa M, Elizur A, Gerds JD, Gowland MH, Houben GF, Hourihane JOB, Knulst AC, La Vieille S, López MC, Mills ENC, Polenta GA, Purington N, Said M, Sampson HA, Schnadt S, Södergren E, Taylor SL & Remington BC, 2022a. Peanut Can Be Used as a Reference Allergen for Hazard Characterization in Food Allergen Risk Management: A Rapid Evidence Assessment and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 10 (1), 59-70. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.008>
- Turner PJ, Patel N, Campbell DE, Sampson HA, Maeda M, Katsunuma T, Westerhout J, Blom WM, Baumert JL, Houben GF & Remington BC, 2022b. Reproducibility of food challenge to cow's milk: Systematic review with individual participant data meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.035>
- van Veen LN, Heron M, Batstra M, van Haard PMM & de Groot H, 2016. The diagnostic value of component-resolved diagnostics in peanut allergy in children attending a Regional Paediatric Allergology Clinic. *BMC Pediatr*, 16, 74. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0609-7>
- Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, Blom WM, Houben GF & Knulst AC, 2016. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflamm Dis*, 4 (4), 392-400. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/iid3.120>
- Westerhout J, Baumert JL, Blom WM, Allen KJ, Ballmer-Weber B, Crevel RWR, Dubois AEJ, Fernández-Rivas M, Greenhawt MJ, Hourihane JO, Koplin JJ, Kruizinga AG, Le TM, Sampson HA, Shreffler WG, Turner PJ, Taylor SL, Houben GF & Remington BC, 2019. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 144 (5), 1290-1309. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.046>
- Wheeler MW, Westerhout J, Baumert JL & Remington BC, 2021. Bayesian Stacked Parametric Survival with Frailty Components and Interval-Censored Failure Times: An Application to Food Allergy Risk. *Risk Analysis*, 41 (1), 56-66. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/risa.13585>
- Zhu J, Pouillot R, Kwegyir-Afful EK, Luccioli S & Gendel SM, 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. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.023>



## **Bijlage 1**

**Summary Report of the Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens:** Annex 2. Meeting plan of the Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens

### **Meeting 1: Review and validation of Codex priority allergen list through risk assessment (November – December 2020)**

- I. Whether the published criteria for assessing additions and exclusions to the list is still current and appropriate.
- II. Subject to the advice on the criteria above:
  - Whether there are foods and ingredients that should be added to or deleted from the list.
  - Clarification of the groupings of foods and ingredients in the list.
  - Whether certain foods and ingredients, such as highly refined foods and ingredients, that are derived from the list of foods known to cause hypersensitivity can be exempted from mandatory declaration.

### **Meeting 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens (March – April 2021)**

- I. What are the threshold levels for the priority allergens below which the majority of allergic consumers would not suffer an adverse reaction?
- II. How can thresholds be used by FBOs to determine:
  - the extent to which a cleaning procedure removes an allergen to a level that prevents or minimises the risk to the majority of allergic consumers from allergen cross-contact; and
  - whether an ingredient that contains a low level of an allergen (e.g. an ingredient with a precautionary allergen label) warrants control of its use to prevent or minimise allergen cross-contact?
- III. What are appropriate analytical methods for testing food and surfaces?

### **Meeting 3: Review and evaluate the evidence in support of precautionary labelling (October 2021)**

- I. What methods/tools are available for FBOs to determine:
  - whether allergen cross-contact is reasonably likely to occur in a food after a cleaning procedure;
  - whether allergen cross-contact is reasonably likely to occur from equipment used for foods with different allergen profiles; and
  - the level of allergen in a food resulting from cross-contact?
- II. Guidance on precautionary labelling.
  - The use of scientifically based threshold levels to evaluate risk for consumers with food allergies.
  - Determine the conditions for using the precautionary allergen labelling.

## **Conclusies (vertalingen van rapportage)**

### **Part 1: Review and validation of Codex priority allergen list through risk assessment**

- Het Expert Committee heeft bepaald dat alleen voedingsmiddelen of ingrediënten die immuungemedieerde overgevoeligheden veroorzaken, zoals IgE-gemedieerde voedselallergieën en coeliakie, op de lijst van voedingsmiddelen en ingrediënten onder punt 4.2.1.4 van de GSLPF moeten worden opgenomen. Daarom werd aanbevolen levensmiddelen of ingrediënten zoals lactose, sulfiet en levensmiddelenadditieven die eerder voedselintoleranties dan immuungemedieerde reacties veroorzaken, van deze lijst uit te sluiten.
- Het Expert Committee stelde vast dat de prevalentie van immuungemedieerde overgevoeligheid voor een bepaald levensmiddel, de ernst (dat wil zeggen het aantal ernstige objectieve reacties op een levensmiddel/ingrediënt, zoals anafylaxie) en de werkzaamheid van het levensmiddel/ingrediënt (dat wil zeggen de hoeveelheid van het levensmiddel/ingrediënt die nodig is om objectieve symptomen te veroorzaken) de drie belangrijkste criteria zijn die moeten worden gebruikt om de lijst van prioritaire allergenen op te stellen.
- Subgroepen van het Expert Committee werden opgericht om de literatuur te bestuderen over de prevalentie, de ernst en de werkzaamheid van immuungemedieerde overgevoeligheid van elk levensmiddel dat momenteel op de GSLPF-lijst staat. alsook van andere levensmiddelen

- die voorkomen op lijsten van prioritair allergenen die in afzonderlijke landen of regio's zijn opgesteld (bijvoorbeeld weekdieren, mosterd, selderij, sesam, boekweit, lupine, en andere).
- Op basis van systematische en grondige evaluaties waarbij alle drie criteria (prevalentie, ernst en potentie) werden gehanteerd, heeft het Expert Committee aanbevolen de volgende allergenen op de lijst van prioritair allergenen te plaatsen: Glutenbevattende granen (i.e. tarwe en andere *Triticum*-soorten, rogge en andere *Secale*-soorten, gerst en andere *Hordeum*-soorten en hun gehybridiseerde stammen), schaaldieren, eieren, vis, melk, pinda's, sesam, specifieke noten (amandel, cashew, hazelnoot, pecannoot, pistache en walnoot).
  - Wegens het gebrek aan gegevens over prevalentie, ernst en/of potentie, of wegens de regionale consumptie van sommige levensmiddelen, heeft het Expert Committee aanbevolen sommige allergenen, zoals boekweit, selderij, lupine, mosterd, haver, soja en noten (paranoot, macadamia, pijnboompit), niet als mondiale prioritair allergenen op te nemen, maar te overwegen om ze in afzonderlijke landen op een lijst van prioritair allergenen te plaatsen.
  - Aangezien de huidige voedingstrends een verhoogde consumptie van plantaardige voedingsmiddelen en voedingen bestaande uit alternatieve eiwitbronnen omvatten, werd aanbevolen om peulvruchten, insecten en andere voedingsmiddelen zoals kiwi's op een 'watch list' te plaatsen en te evalueren voor plaatsing op de lijst van prioritair allergenen wanneer gegevens over prevalentie, ernst en potentie beschikbaar zijn.
  - Ten slotte heeft het Expert Committee aanbevolen dat voedingsmiddelen en ingrediënten die zijn afgeleid van de lijst van voedingsmiddelen waarvan bekend is dat zij immuun-gemedieerde overgevoeligheden veroorzaken, per geval moeten worden beoordeeld met het oog op uitsluiting van vermelding op de lijst van ingrediënten en/of op de verpakking van voedingsmiddelen.

## **Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens**

- Na bespreking van vier mogelijke benaderingen kwam het Expert Committee tot de conclusie dat het beginsel van de vaststelling van een benchmarkdosis (zonder toepassing van een blootstellingsmarge) en de benadering van de probabilistische gevarenbeoordeling het beste aansloten bij de opdracht.
- Op basis van de gedefinieerde aanpak heeft het Expert Committee de doelstelling omschreven als "het minimaliseren van de waarschijnlijkheid van een klinisch relevante objectieve allergische respons, zoals gedefinieerd door dosisverdelingsmodellen van 'minimal eliciting doses' (MED's) en ondersteund door gegevens over de ernst van de symptomen in het waarschijnlijke bereik van de voorziene referentiedoses (RfD's), tot een punt waarop verdere verfijning de gevolgen voor de gezondheid niet zinvol vermindert".
- Voorts heeft het Expert Committee een aantal belangrijke overwegingen voor de besluitvorming geformuleerd. Deze omvatten een duidelijke definitie van de criteria waaraan de kwantitatieve gegevens moeten voldoen waarop de referentiedoses (RfD's) worden gebaseerd, ondersteunende gegevens over gezondheidsverschijnselen (ernst) bij de voorgestelde RfD, kwaliteit, kwantiteit, beschikbaarheid en toegankelijkheid van gegevens (voor prioritair allergenen), alsmede de vraag hoe moet worden omgegaan met prioritair allergenen waarvoor informatie ter ondersteuning van een of meer van deze overwegingen ontbreekt.
- Het Expert Committee heeft zich vervolgens gebogen over de vorm van de resultaten, uitgaande van de waarden voor de uitlokkende dosis (ED) waarvan wordt voorspeld dat ze leiden tot objectieve reacties bij niet meer dan 1% (ED<sub>01</sub>) en 5% (ED<sub>05</sub>) van de allergische populatie voor de prioritair allergenen. Deze ED-waarden zijn reeds beschermend gebleken in challenge-studies met één dosis voor pinda en melk, maar ook door algemene ervaring met VITAL 2.0/3.0, en evaluaties door comités van deskundigen zoals het Belgisch Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV). Zij waren het er als algemeen principe over eens dat de RfD-waarden in een context moeten worden geplaatst, rekening houdend met de ruimere en onbedoelde gevolgen. Belangrijk is dat zij tot de conclusie kwamen dat een leidend beginsel moet zijn of de keuze van een stringenter (lagere) RfD-waarde het effect op de volksgezondheid wezenlijk zou verbeteren.
- Aangezien de beschikbaarheid en de kwaliteit van de gegevens van cruciaal belang zijn voor een correcte afleiding van de ED<sub>p</sub><sup>19</sup> werden potentiële gegevensbronnen besproken. Het Expert Committee merkte op dat de gegevens in de publicaties van Remington, et al. (2020)

<sup>19</sup> ED<sub>p</sub> geeft een bevolkingsdrempel aan, waarbij p het aandeel (%) aangeeft waarvan wordt voorspeld dat het bij die drempel (dosis) zal reageren.

- en Houben, et al. (2020) de meest uitgebreide en best beschreven beschikbare bron waren, zowel wat betreft inhoud als uitleg, met ondersteunende peer-reviewed publicaties. Ook de methodologie voor de analyse van de dosisverdeling was in deze dataset goed beschreven. Het Expert Committee beoordeelde de gegevensbronnen voor elk prioritair allergeen, rekening houdend met zowel de opgenomen publicaties als de publicaties die wel waren verzameld maar niet waren opgenomen, en de mate en het type vertekening in de gegevens.
- Het karakteriseren van het gevaar vormt een cruciaal onderdeel van de risicobeoordeling en houdt rekening met zowel het aantal mensen met de relevante allergie die getroffen zullen worden door blootstelling aan een bepaalde hoeveelheid allergeen als de kenmerken van elke reactie die kan optreden. Het eerste element wordt bestreken door dosisverdelingsmodellen, die nu goed begrepen en ontwikkeld zijn. Het tweede element is een evaluatie van de waarschijnlijke gevolgen voor de gezondheid. Een belangrijke factor die van invloed is op de gezondheid van allergische personen is de ernst van de reactie. Ernst is een complex en multidimensionaal concept met een slecht gedefinieerde relatie tot dosis; daarom zijn de gegevens over de ernst van de reactie die geschikt zijn voor modellering, beperkt. Twee belangrijke gegevensbronnen werden onderzocht: 1) bewijs van anafylactische reacties in klinische gegevens bij gedefinieerde doses en 2) gegevens over symptomen geassocieerd met reacties bij ED<sub>01</sub>, ED<sub>05</sub> en ED<sub>10</sub> gerapporteerd door Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020). Uit deze laatste bleek dat alle symptomen tot ED<sub>05</sub> in een milde of matige categorie vielen, terwijl analyse van klinische gegevens aangaf dat tot 5% van de reacties bij zowel ED<sub>01</sub> als ED<sub>05</sub> als anafylaxie konden worden geclassificeerd, hoewel geen van beide ernstig was, op basis van de definitie van de Wereld Allergie Organisatie. Bovendien heeft het Expert Committee nota genomen van de extreme zeldzaamheid van fatale voedselanafylaxie (1 per 100.000 persoonsjaren in de allergische populatie) en geconstateerd dat er geen fatale reacties zijn waargenomen na blootstelling aan doses die gelijk zijn aan of lager zijn dan die welke voor de RfD in aanmerking worden genomen (de ED<sub>01</sub> en de ED<sub>05</sub>). Rekening houdend met zowel het aantal mogelijk getroffen personen als de ernst van de reacties bij ED<sub>01</sub> en ED<sub>05</sub>, met inbegrip van het ontbreken van meldingen van ernstige anafylaxie, was het Expert Committee van mening dat voor alle prioritaire allergenen de veiligheidsdoelstelling zou worden gehaald door de definitie van RfD te laten beginnen bij ED<sub>05</sub> (zoals geëvalueerd aan de hand van de gegevens van Remington et al. (2020) en Houben et al. (2020)).
  - Om de toepassing te vereenvoudigen, heeft het Expert Committee zijn aanbevelingen verder vereenvoudigd door de ED<sub>05</sub>-waarden naar beneden af te ronden op één significant cijfer (met enkele uitzonderingen voor allergenen met beperkte gegevens). De levensmiddelen met dicht bij elkaar liggende ED<sub>05</sub>-waarden werden vervolgens gegroepeerd en er werd één waarde voor de RfD afgeleid, waarbij de waarde zo nodig verder naar beneden werd afgerond. De resulterende RfD's in mg eiwit van de allergene bron worden in de onderstaande tabel samengevat.

RfD aanbeveling (mg totaal eiwit van de allergene bron)

Walnoot (en pecan*)	1,0
Cashewnoot (en pistache*)	1,0
Amandel**	1,0
Pinda	2,0
Ei	2,0
Hazelnoot	3,0
Graan	5,0
Vis	5,0
Garnaal	200
Melk	[besluit in afwachting van verdere gegevensanalyse]
Sesam	[besluit in afwachting van verdere gegevensanalyse]

\* zie overwegingen in volledig rapport

\*\* voorlopig

- Voorts heeft het Expert Committee in zijn aanbevelingen actiedrempels opgenomen, waarbij het gebruik heeft gemaakt van benaderingen voor andere gevaren van levensmiddelen. De actiedrempels werden berekend voor verschillende innames van het betrokken levensmiddel (dat mogelijk onbedoeld allergeen bevat), variërend van 10 g tot 510 g in stappen van 10 g. Bij het onderzoek van de testcapaciteit in verband met de aanbevolen RfD heeft het Expert Committee geconstateerd dat de RfD's kunnen worden uitgevoerd en bewaakt met de huidige analysemogelijkheden, maar erkende dat er aanzienlijke beperkingen in de prestaties van de methode bestaan. Zij bevelen met klem aan dat de uitdrukking van de

analyseresultaten gestandaardiseerd worden als mg totaal eiwit van het allergene levensmiddel per kg geanalyseerd levensmiddel om de interpretatie van de resultaten en de vergelijking met een RfD en een actiedrempel voor gebruikers van analysediensten te vergemakkelijken.

- Om tekortkomingen in de analysemethoden aan te pakken, bevelen zij de ontwikkeling aan van criteria voor de prestaties van methoden, alsmede een uitgebreidere verstrekking van toegankelijke referentiematerialen voor de prioritair allergenen. Deskundigen wezen ook op de noodzaak van een beter inzicht in de assayprestaties in verschillende voedselmatrices en meer transparantie over testspecifieke reagentia, zoals antilichamen die worden gebruikt in ELISA, die van cruciaal belang zijn voor de assayprestaties. Ook werd aangedrongen op verbetering van de bemonstering voor analyse en de curatie van monsters van oorsprong tot laboratorium.

### **Part 3: Review and establish precautionary labelling in foods of the priority allergens**

- Voorzorgsmaatregelen bij de etikettering van allergenen (PAL), die gebaseerd zijn op een alomvattend risicobeheersingsprogramma voor allergenen en uitgevoerd worden met één duidelijke ondubbelzinnige adviesverklaring, ondersteund door doeltreffende risicocommunicatie, zijn een doeltreffende strategie om de consument te beschermen tegen de onbedoelde aanwezigheid van allergenen (UAP).
- Het huidige gebruik van PAL is vrijwillig en maakt vaak geen deel uit van een gestandaardiseerd risicobeoordelingsproces. Dit leidt tot een niet-uniforme en ongedifferentieerde toepassing van PAL (met een veelheid van verschillende formuleringen) en/of het ten onrechte ontbreken van PAL. De consumenten vinden de informatie die momenteel door PAL wordt verstrekt verwarrend. Dit leidt tot slechte communicatie en verkeerde interpretatie van de risico's van UAP, waardoor het vertrouwen van de consument in de allergenenetikettering afneemt en de allergische consument een bewezen gezondheidsrisico loopt.
- Uit de beschikbare gegevens blijkt dat sommige fabrikanten, consumenten en andere belanghebbenden de huidige strategieën om voorzorgsmaatregelen in verband met de risico's van UAP's in producten mee te delen, niet begrijpen. De huidige gegevens wijzen op een voorkeur voor formuleringen die duidelijk maken dat een levensmiddel "niet geschikt" is voor consumenten met een bepaalde allergie. De opleiding van consumenten, verstrekkers van gezondheidszorg, exploitanten van levensmiddelenbedrijven, risicobeoordelaars en risicomangers is van cruciaal belang voor het PAL-management.
- Overwegingen in verband met individueel allergiebeheer:
  - Het gebruik van een PAL-systeem dat gebaseerd is op op risico's gebaseerde referentiedoses (RfD's) zou voor de overgrote meerderheid van de personen met een voedselallergie een goede bescherming bieden.
  - In dit kader voor PAL wordt aanbevolen dat alle personen met een bepaalde voedselallergie voedingsmiddelen vermijden wanneer een PAL voor dat voedingsmiddel aanwezig is. Dit systeem kan echter te beschermend/beperkend zijn voor sommige van de minder gevoelige personen met een voedselallergie.
  - Met afwijkingen van deze aanbeveling moet rekening worden gehouden bij individuele adviezen inzake allergiebeheer, zoals besproken tussen een allergisch persoon en zijn zorgverleners.
- De RfD's die in de tweede vergadering werden aanbevolen, zijn niet bedoeld om te worden gebruikt om te beweren dat een levensmiddel vrij is van specifieke allergenen.
- Een risicobeoordeling voor het overwegen van vrijstellingen voor ingrediënten van prioritair allergenenetikettering wordt voorgesteld voor een toekomstige vergadering.

### **Aanbevelingen**

De veiligheid van consumenten met voedselallergieën is een gedeelde verantwoordelijkheid van alle belanghebbenden, met inbegrip van maar niet beperkt tot consumenten, exploitanten van levensmiddelenbedrijven (FBO's), zorgverleners en regelgevende instanties.

- Het Expert Committee beveelt aan dat het besluit om al dan niet een PAL-vermelding te gebruiken, deel uitmaakt van een regelgevingskader dat de FBO's ertoe verplicht PAL te vermelden wanneer UAP de desbetreffende RfD overschrijdt en geen PAL te gebruiken wanneer UAP de desbetreffende RfD niet overschrijdt. Bovendien moeten de FBO's op het etiket vermelden (bijvoorbeeld met een symbool) dat een gekwalificeerde risicobeoordeling (RA) heeft plaatsgevonden om uit te maken of een PAL al dan niet nodig is, ongeacht of de uitkomst van de RA aangeeft dat een PAL moet worden gebruikt of niet.

- Indien voor een bepaald prioritair allergeen levensmiddel geen RfD is vastgesteld, kan een geschatte RfD worden gebruikt, mits deze wordt bepaald overeenkomstig de leidende beginselen die tijdens bijeenkomst 2 van het FAO/WHO-overleg zijn uitgewerkt.
- Naleving van bestaande Codex-praktijkcodes, goed allergenenbeheer en programma's voor allergenencontrole zijn een eerste vereiste voor FBO's. Het gebruik van PAL is niet aangewezen wanneer van deze programma's kan worden afgeweken, zoals UAP ten gevolge van productiefouten.
- Besluiten over het al dan niet gebruiken van PAL moeten gebaseerd zijn op gevarenidentificatie en risicokarakterisering (zie onderstaand schema). Naleving van de gedragscode voor het beheer van allergenen voor exploitanten van levensmiddelenbedrijven (FAO en WHO, 2020c), GMP (goede productiepraktijken), HACCP (risicoanalyse en kritische controlepunten), in combinatie met een passende risicobeoordeling van UAP, moet ervoor zorgen dat het niveau en de frequentie van UAP tot een minimum worden beperkt, overeenkomstig de beginselen die voor PAL zijn uitgewerkt. Het gebruik van PAL moet worden beperkt tot situaties waarin UAP niet kan worden voorkomen en kan leiden tot een blootstelling die de RfD voor een prioritair allergeen levensmiddel overschrijdt.
- De presentatie van PAL aan de consument moet eenvoudig, duidelijk en ondubbelzinnig zijn en mag niet onjuist of misleidend zijn:
  - Een consistente en geharmoniseerde aanpak is het meest doeltreffende gebruik van PAL om aan consumenten met voedselallergie te communiceren over het risico van UAP.
  - Dit omvat het gebruik van één enkele eenduidige en geharmoniseerde formulering, die de consument duidelijk moet maken dat het product met PAL een gezondheidsrisico inhoudt voor personen met een allergie voor dat specifieke levensmiddel, en dus "niet geschikt" voor hen is.
  - De precieze formulering van de enkele zin voor PAL moet door het CCFL in overleg met alle belanghebbenden worden vastgesteld. Bij de formulering van de PAL-zin moet rekening worden gehouden met plaatselijke taalkundige nuances.
  - Het is van cruciaal belang dat allergische consumenten (of diegenen die voedsel voor hen verstrekken, met inbegrip van FBO's) en andere relevante belanghebbenden (bv. risicobeoordelaars, risicomangers, gezondheidszorgverstrekkers) worden voorgelicht, zodat zij de toegepaste beginselen en de implicaties van de gekozen formulering begrijpen.

De exploitanten van levensmiddelenbedrijven moeten gedocumenteerde bewijzen bewaren van de naleving van het COP/HACCP-systeem en hun UAP-risicobeoordeling, indien een dergelijke indicator op het etiket wordt gebruikt.

- De analysemethoden die worden gebruikt om de risicobeoordeling uit te voeren en de reinigingsprocessen te valideren/verifiëren, moeten aantoonbaar geschikt zijn voor het beoogde doel (met inbegrip van bijvoorbeeld validering van een assay met matrix-matching met een bepaalbaarheidsgrens die ten minste driemaal lager ligt dan de actiedrempel voor het specifieke levensmiddel dat wordt geanalyseerd) en worden gerapporteerd in eenheden van mg totaal eiwit uit de allergeen bron/kg geanalyseerd levensmiddel (ppm totaal eiwit uit de allergeen bron).

## Bijlage 2

### Nieuwe informatie sinds 2016

Literatuuronderzoek in Scopus en PubMed, februari 2022

Zoektermen	Aantal hits
<b>SCOPUS</b>	
TITLE ( allergy OR 'allergic AND reaction' ) AND PUBYEAR > 2014 AND ( EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Drug Hypersensitivity" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Immunology" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "vaccine" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "vaccines" ) ) AND ( EXCLUDE ( DOCTYPE , "le" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "no" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "ed" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "sh" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "ch" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "cp" ) ) AND ( EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Case Report" ) )	375
TITLE ( allergy OR 'allergic AND reaction' ) AND PUBYEAR > 2014 AND TITLE-ABS-KEY ( 'eliciting AND dose' ) AND ( EXCLUDE ( DOCTYPE , "le" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "no" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "ed" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "sh" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "ch" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE , "cp" ) ) AND ( EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Drug Hypersensitivity" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Immunology" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "vaccine" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "vaccines" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , "Case Report" ) )	1
( TITLE ( allergy OR 'allergic AND reaction' ) AND TITLE-ABS-KEY ( eliciting AND dose ) ) AND PUBYEAR > 2014	7
( TITLE-ABS-KEY ( allergic AND reaction ) OR TITLE-ABS-KEY ( allergy ) AND TITLE-ABS-KEY ( threshold AND dose ) ) AND PUBYEAR > 2013	236
( TITLE-ABS-KEY ( allergic AND reaction ) OR TITLE-ABS-KEY ( allergy ) AND TITLE-ABS-KEY ( threshold AND dose ) ) AND PUBYEAR > 2013 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) )	32
<b>PUBMED</b>	
((("allergic"[All Fields] OR "allergical"[All Fields] OR "allergically"[All Fields] OR "allergics"[All Fields] OR "allergization"[All Fields] OR "allergizing"[All Fields] OR "allergy"[Title/Abstract]) AND "threshold"[Title/Abstract]) NOT "therapy"[Title/Abstract]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2014:2022[pdat]))	85
(allergen[Title/Abstract]) AND (eliciting dose[Title/Abstract]) Filters: from 2014 - 2022	37

Van de 32 publicaties (reviews) uit Scopus bleken er een aantal af te vallen met onderwerpen als immunotherapie, niet orale sensibilisatie, nieuwe biomarkers. Er bleven 8 publicaties over. Van de 85 plus 37 publicaties gevonden in PubMed waren er 16 plus 37 relevant. Na samenvoegen en ontdebellen, bleven 39 publicaties over.

### Bijlage 3

Verordening (EU) nr. 1169/2011, stelt in Artikel 21 over etikettering van bepaalde stoffen en producten die allergieën of intoleranties veroorzaken dat deze worden opgenomen in de lijst van ingrediënten. Indien er geen lijst van ingrediënten is, moet de vermelding het woord "bevat" gebruiken, gevolgd door de naam van de stof of het product zoals vermeld in bijlage II.

Bijlage II noemt de volgende stoffen of producten die allergieën of intoleranties veroorzaken.

1. Glutenbevattende granen, namelijk: tarwe (zoals spelt en khorasantarwe), rogge, gerst, haver of de hybride soorten daarvan en producten op basis van glutenbevattende granen, met uitzondering van: a) glucosestroop op basis van tarwe, met inbegrip van dextrose<sup>20</sup>; b) maltodextrinen op basis van tarwe<sup>20</sup>; c) glucosestroop op basis van gerst; d) granen die worden gebruikt voor de vervaardiging van alcoholhoudende distillaten waaronder ethylalcohol uit landbouwproducten.
2. Schaaldieren en producten op basis van schaaldieren.
3. Eieren en producten op basis van eieren.
4. Vis en producten op basis van vis, met uitzondering van: a) visgelatine die wordt gebruikt als drager voor vitamine- of carotenoïdenpreparaten; b) visgelatine of vislijm die wordt gebruikt als klaringsmiddel in bier en wijn.
5. Aardnoten en producten op basis van aardnoten.
6. Soja en producten op basis van soja, met uitzondering van: a) volledig geraffineerd(e) sojaolie en -vet<sup>20</sup>; b) natuurlijke gemengde tocoferolen (E306), natuurlijk D-alfa-tocoferol, natuurlijk D-alfa-tocoferolacetaat en natuurlijk D-alfa-tocoferolsuccinaat van soja; c) fytosterolen en fytosterolesters van plantaardige oliën van soja; d) plantenstanolesters geproduceerd uit sterolen van plantaardige oliën van soja.
7. Melk en producten op basis van melk (inclusief lactose), met uitzondering van: a) wei die wordt gebruikt voor de vervaardiging van alcoholhoudende distillaten waaronder ethylalcohol uit landbouwproducten; b) lactitol.
8. Noten, namelijk amandelen (*Amygdalus communis* L.), hazelnoten (*Corylus avellana*), walnoten (*Juglans regia*), cashewnoten (*Anacardium occidentale*), pecannoten (*Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch), paranoten (*Bertholletia excelsa*), pistachenoten (*Pistacia vera*), macadamianoten (*Macadamia ternifolia*) en producten op basis van noten, met uitzondering van noten die worden gebruikt voor de vervaardiging van alcoholhoudende distillaten waaronder ethylalcohol uit landbouwproducten.
9. Selderij en producten op basis van selderij.
10. Mosterd en producten op basis van mosterd.
11. Sesamzaad en producten op basis van sesamzaad.
12. Zwaveldioxide en sulfieten in concentraties van meer dan 10 mg/kg of 10 mg/l uitgedrukt als totaalgehalte aan SO<sub>2</sub> moeten worden berekend voor producten die worden voorgesteld als klaar voor consumptie of als weer in de oorspronkelijke staat gebracht volgens de instructies van de fabrikanten.
13. Lupine en producten op basis van lupine.
14. Weekdieren en producten op basis van weekdieren.

<sup>20</sup> En producten daarvan, voor zover het proces dat zij hebben ondergaan naar verwachting niet zal leiden tot een grotere allergeniciteit dan de EFSA in het desbetreffende uitgangspunt heeft vastgesteld.

## **Bijlage 4**

### **Brussels, 02 June 2021 WK 5793/2021 REV 3 LIMITE**

De Europese lidstaten stellen de volgende definities voor:

"Adverse reaction to food means any reproducible adverse effect triggered by an allergen or other otherwise harmless substance in food associated with food allergy, food intolerance or coeliac disease (autoimmune adverse reaction to food)."

"Allergen" means an otherwise harmless substance capable of triggering an allergic reaction in certain individuals through the activation of the immune system. In the case of foods, the substance is in most cases a (glyco-) protein capable of triggering a response in individuals sensitised to it.

"Food allergy" means (reproducible) adverse immune-mediated reactions to foods or components thereof, which may be immunoglobulin E (IgE) mediated, non-IgE mediated, or a combination of both.

"Food intolerance" means (reproducible) adverse reactions to food or components thereof that occur through known or unknown non-immune mediated mechanisms.



## Bijlage 5

Uit: (Houben et al., 2020)

**Table 1:**

ED01 to ED10 and ED15, ED20, ED25, and ED50 values from the model averaged population threshold dose distributions for 14 priority allergenic foods, based on discrete (A) and cumulative (B) dose datasets. The 95% confidence interval is represented by the lower confidence interval (LCI) and the upper confidence interval (UCI). ED values are expressed in mg total protein from the allergenic food.

<b>A. Discrete dose datasets</b>																					
ED	Cashew	LCI	UCI	Celery	LCI	UCI	Egg	LCI	UCI	Fish	LCI	UCI	Hazelnut	LCI	UCI	Lupin	LCI	UCI	Milk	LCI	UCI
ED01	0.05	0.02	0.3	0.07	0.02	1.9	0.2	0.1	0.5	2.6	1.0	12.0	0.1	0.07	0.6	2.9	1.3	9.1	0.2	0.1	0.5
ED02	0.1	0.04	0.9	0.3	0.04	4.0	0.6	0.3	1.3	4.8	1.8	20.1	0.6	0.2	2.1	5.9	2.6	18.4	0.6	0.3	1.3
ED03	0.3	0.08	1.9	0.6	0.1	6.4	1.1	0.5	2.3	7.1	2.7	28.0	1.3	0.4	4.5	8.9	4.0	27.8	1.1	0.5	2.4
ED04	0.5	0.1	3.3	1.0	0.2	9.0	1.6	0.8	3.4	9.5	3.6	35.8	2.3	0.8	7.8	12.1	5.3	37.3	1.7	0.9	3.6
ED05	0.8	0.2	5.0	1.5	0.3	11.8	2.3	1.2	4.7	12.1	4.5	43.9	3.5	1.3	12.1	15.3	6.7	47.0	2.4	1.3	5.0
ED06	1.2	0.3	7.1	2.2	0.5	15.0	2.9	1.6	6.1	14.7	5.6	52.2	5.1	1.8	17.2	18.6	8.1	56.9	3.2	1.7	6.6
ED07	1.6	0.4	9.5	2.9	0.6	18.3	3.7	2.0	7.5	17.5	6.6	60.8	6.9	2.5	23.2	21.9	9.6	66.9	4.1	2.1	8.3
ED08	2.1	0.6	12.3	3.8	0.8	22.0	4.5	2.4	9.1	20.4	7.8	69.8	9.0	3.3	30.1	25.4	11.1	77.1	5.0	2.7	10.1
ED09	2.7	0.7	15.5	4.8	1.1	25.9	5.4	2.9	10.8	23.5	9.0	79.0	11.4	4.3	38.0	28.9	12.6	87.5	6.0	3.2	12.1
ED10	3.4	0.9	19.0	5.9	1.4	30.2	6.3	3.4	12.6	26.7	10.2	88.7	14.1	5.3	46.8	32.5	14.1	98.1	7.1	3.8	14.2
ED15	7.8	2.1	42.7	13.0	3.3	55.8	11.8	6.5	22.9	45.5	17.6	143	32.4	12.4	105	51.9	22.2	154	13.8	7.5	26.7
ED20	14.5	3.9	77.5	23.3	6.2	89.9	18.5	10.4	35.5	69.2	27.0	210	59.2	22.8	190	73.8	31.1	215	22.2	12.3	42.5
ED25	23.9	6.3	125	36.9	10.3	134	26.7	15.0	50.5	99.1	38.8	293	95.5	37.0	302	98.4	41.0	283	32.7	18.2	61.8
ED50	139	34.7	666	180	55.2	596	94.5	53.1	173	418	163	1146	489	183	1405	287	113	781	125	70.1	227

ED	Mustard	LCI	UCI	Peanut	LCI	UCI	Sesame	LCI	UCI	Shrimp	LCI	UCI	Soy	LCI	UCI	Walnut	LCI	UCI	Wheat	LCI	UCI
ED01	0.07	0.009	1.1	0.2	0.1	0.4	0.1	0.03	2.7	26.2	2.7	166	0.5	0.2	3.5	0.03	0.01	0.5	0.7	0.3	2.5
ED02	0.1	0.03	1.8	0.4	0.2	1.2	0.4	0.07	7.8	75.6	10.9	336	1.5	0.4	11.2	0.1	0.02	1.6	1.8	0.7	5.4
ED03	0.2	0.05	2.4	0.9	0.5	2.1	1.0	0.1	14.8	137	24.8	512	3.5	0.7	22.4	0.3	0.04	3.4	3.1	1.3	8.6
ED04	0.3	0.07	3.0	1.5	0.8	3.3	1.7	0.2	23.4	205	44.3	693	6.3	1.2	36.9	0.5	0.06	5.8	4.6	1.9	12.0
ED05	0.4	0.1	3.6	2.1	1.2	4.6	2.7	0.4	33.6	280	69.3	880	10.0	2.2	54.6	0.8	0.1	8.9	6.1	2.6	15.6
ED06	0.6	0.1	4.3	2.9	1.7	6.0	3.8	0.6	45.3	360	99.5	1072	14.5	3.3	75.6	1.2	0.2	12.7	7.8	3.4	19.4
ED07	0.7	0.2	5.0	3.8	2.2	7.7	5.1	0.8	58.4	445	135	1271	19.9	4.6	99.8	1.7	0.2	17.2	9.6	4.2	23.3
ED08	0.8	0.2	5.7	4.8	2.8	9.4	6.7	1.1	72.9	534	175	1475	26.3	6.3	127	2.3	0.3	22.4	11.4	5.1	27.4
ED09	0.9	0.2	6.5	5.9	3.4	11.3	8.4	1.5	88.9	627	219	1687	33.6	8.3	158	3.0	0.4	28.3	13.4	6.1	31.6
ED10	1.1	0.3	7.3	7.1	4.1	13.4	10.3	1.9	106	723	268	1903	41.9	10.6	192	3.8	0.6	35.0	15.4	7.1	35.9
ED15	1.9	0.4	11.9	14.6	8.6	26.3	22.8	4.7	214	1258	560	3089	99.1	27.1	419	9.7	1.5	81.1	26.9	12.8	59.6
ED20	2.9	0.7	17.5	24.7	14.8	43.6	40.2	9.0	355	1876	907	4457	186	53.4	748	19.3	3.1	152	40.3	19.7	86.9
ED25	4.2	1.0	24.3	37.7	22.7	65.7	62.9	14.7	530	2583	1289	6031	308	91.1	1197	33.5	5.5	252	55.9	27.6	118
ED50	17.2	3.6	88.4	165	99.0	282	306	66.1	1988	7906	3757	17917	1779	547	6459	235	37.8	>1050	174	87.7	344

**A. Cumulative dose datasets**

<b>ED</b>	<b>Cashew</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>	<b>Celery</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>	<b>Egg</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>	<b>Fish</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>	<b>Hazelnut</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>	<b>Lupin</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>	<b>Milk</b>	<b>LCI</b>	<b>UCI</b>
ED01	0.09	0.04	0.5	0.05	0.02	0.5	0.2	0.1	0.5	1.3	0.4	12.7	0.2	0.09	0.7	2.6	0.5	14.8	0.3	0.2	0.6
ED02	0.3	0.09	1.8	0.2	0.04	1.6	0.6	0.3	1.4	3.9	1.0	29.0	0.7	0.2	2.7	5.8	1.4	28.5	0.7	0.4	1.6
ED03	0.6	0.2	3.7	0.4	0.07	3.2	1.1	0.5	2.5	7.2	1.8	49.7	1.7	0.6	5.8	9.3	2.4	42.2	1.3	0.7	3.0
ED04	1.0	0.3	6.2	0.8	0.1	5.3	1.7	0.9	3.8	11.1	3.1	74.3	3.0	1.1	10.1	13.0	3.5	55.9	2.1	1.1	4.6
ED05	1.6	0.4	9.4	1.3	0.2	7.9	2.4	1.3	5.3	15.6	4.6	102	4.7	1.7	15.7	16.8	4.7	70.0	3.1	1.6	6.6
ED06	2.3	0.6	13.2	1.8	0.4	11.0	3.3	1.7	6.9	20.6	6.4	134	6.8	2.5	22.5	20.8	6.0	84.1	4.1	2.1	8.7
ED07	3.1	0.8	17.6	2.5	0.5	14.6	4.2	2.2	8.7	26.2	8.3	169	9.3	3.4	30.5	25.0	7.4	98.6	5.3	2.8	11.1
ED08	4.0	1.1	22.6	3.4	0.7	18.7	5.2	2.7	10.7	32.2	10.5	206	12.2	4.5	39.8	29.3	8.9	113	6.6	3.5	13.7
ED09	5.0	1.3	28.2	4.3	0.9	23.2	6.2	3.3	12.8	38.7	12.8	247	15.5	5.8	50.4	33.7	10.4	128	8.1	4.2	16.6
ED10	6.2	1.7	34.6	5.4	1.2	28.3	7.4	3.9	15.1	45.6	15.3	290	19.3	7.3	62.4	38.3	12.0	144	9.6	5.1	19.6
ED15	14.0	3.8	76.2	13.0	3.1	61.7	14.4	7.8	28.5	87.6	30.1	545	44.9	17.2	143	63.3	21.0	225	19.1	10.3	38.1
ED25	41.7	11.3	217	41.1	10.5	177	34.6	19.1	66.6	208	71.5	1225	136	52.7	419	126	44.2	419	47.3	25.8	91.7
ED50	232	59.5	1106	246	66.5	957	134	74.5	250	793	267	3822	728	276	2064	402	144	1254	192	106	359
ED20	25.6	7.0	136	24.6	6.1	110	23.4	12.8	45.6	142	48.7	858	83.1	32.1	260	92.3	31.7	316	31.6	17.2	62.0
ED25	41.7	11.3	217	41.1	10.5	177	34.6	19.1	66.6	208	71.5	1225	136	52.7	419	126	44.2	419	47.3	25.8	91.7
ED50	232	59.5	1106	246	66.5	957	134	74.5	250	793	267	3822	728	276	2064	402	144	1254	192	106	359

ED	Mustard	LCI	UCI	Peanut	LCI	UCI	Sesame	LCI	UCI	Shrimp	LCI	UCI	Soy	LCI	UCI	Walnut	LCI	UCI	Wheat	LCI	UCI
ED01	0.05	0.006	0.9	0.7	0.5	1.3	0.2	0.04	4.8	30.8	3.4	326	0.7	0.3	4.5	0.04	0.02	0.6	1.1	0.4	3.8
ED02	0.1	0.02	1.6	1.5	1.1	2.6	0.7	0.09	13.8	98.3	14.3	676	2.0	0.6	15.0	0.1	0.03	2.3	2.8	1.0	8.5
ED03	0.2	0.04	2.3	2.3	1.6	4.0	1.5	0.2	25.8	190	33.1	1047	4.8	1.0	30.5	0.4	0.06	4.9	4.7	1.9	13.6
ED04	0.3	0.06	3.1	3.1	2.2	5.5	2.7	0.3	40.5	301	59.8	1440	8.8	1.7	51.0	0.7	0.09	8.4	6.9	2.8	19.1
ED05	0.5	0.09	3.9	3.9	2.8	7.1	4.2	0.6	57.7	429	94.0	1854	14.1	3.1	76.2	1.2	0.1	13.0	9.3	3.9	24.9
ED06	0.6	0.1	4.8	4.8	3.4	8.8	6.0	0.9	77.3	571	136	2293	20.8	4.7	106	1.7	0.2	18.6	11.9	5.0	31.0
ED07	0.8	0.2	5.8	5.8	4.1	10.6	8.1	1.3	99.1	727	185	2753	28.8	6.7	141	2.5	0.3	25.2	14.7	6.3	37.4
ED08	0.9	0.2	6.9	6.8	4.8	12.6	10.4	1.7	123	895	242	3237	38.2	9.2	181	3.3	0.5	33.0	17.6	7.7	44.0
ED09	1.1	0.2	8.0	7.9	5.5	14.8	13.1	2.3	149	1074	305	3745	49.2	12.2	226	4.4	0.6	41.9	20.7	9.1	50.9
ED10	1.3	0.3	9.2	9.0	6.2	17.3	16.1	2.9	178	1265	376	4274	61.6	15.6	277	5.6	0.8	52.0	23.9	10.6	58.1
ED15	2.5	0.6	16.4	16.8	10.6	34.0	35.1	7.3	350	2377	823	7299	149	41.2	613	14.3	2.2	122	41.9	19.3	97.4
ED20	4.1	0.9	25.8	30.8	17.0	56.8	61.1	13.7	574	3745	1415	11007	284	82.5	1110	28.7	4.6	231	63.3	29.7	143
ED25	6.2	1.4	37.6	48.2	28.2	87.1	94.3	22.1	847	5374	2132	15457	475	143	1801	50.2	8.2	386	88.1	41.9	194
ED50	29.4	5.9	154	236	138	412	443	91.5	2993	18867	7690	52732	2858	903	10140	360	57.0	>1693	279	135	578