



> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Aan de staatssecretaris van Economische Zaken

Aan de Inspecteur Generaal van de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Advies over voorlopige referentiedoses voor allergenen in voedingsmiddelen

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

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

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie

NVWA/BuRO/2016/150

Datum

2 juni 2016

Aanleiding

De Gezondheidsraad heeft in 2007 een advies uitgebracht aan de Minister van VWS over voedselallergie. De Gezondheidsraadcommissie stelde vast dat voedselallergie een groot probleem is voor een beperkte groep mensen. Een potentieel levensbedreigende vorm komt voor bij naar schatting 4000-6000 Nederlanders, onder wie 1000-1500 kinderen (Gezondheidsraad 2007). De Gezondheidsraad concludeerde dat vermijding van consumptie van allergenen cruciaal is en dat daarvoor goede productinformatie nodig is (Gezondheidsraad 2007).

Er zijn nog geen populatiedrempelwaarden vastgesteld voor allergene voedingsmiddelen, behalve in Zwitserland en Japan. Er is wel wetgeving over verplichte etikettering van veertien allergene stoffen of voedingsmiddelen die allergieën of intoleranties veroorzaken (EC nr. 1169/2011). In sommige gevallen is de aanwezigheid van een allergeen niet op het etiket vermeld. Dit kan gaan om de omissie van de vermelding van een ingrediënt of om onbedoelde bijmenging van allergenen, bijvoorbeeld tijdens het productieproces. Bij (onbedoelde) besmetting van allergenen ging de NVWA bij de handhaving tot nu toe uit van een nulrisico: bij het aantreffen van allergene stoffen, die niet zijn geëtiketteerd, in een voedingsmiddel, wordt deze als een onveilig product beschouwd voor allergische consumenten.

In Australië en Nieuw-Zeeland heeft het Allergen Bureau, een samenwerkingsverband van industriële leden, een systeem ontwikkeld voor etikettering: het Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL-)systeem. Het Allergen Bureau heeft een VITAL Scientific Expert Panel (VSEP) samengesteld voor de wetenschappelijke onderbouwing. Gegevens zijn verzameld in een database door onderzoekers van TNO en het Food Allergy Research & Resource Program (FARRP) van de Universiteit van Nebraska. Het systeem ondersteunt de voedingsmiddelenindustrie bij het vaststellen van het beleid om etiketten van voedingsmiddelen (uit voorzorg) te voorzien van een waarschuwing voor de aanwezigheid van voedselallergenen.

Onderzoeksvragen

Naar aanleiding van bovengenoemde situatie heeft bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) de volgende vragen onderzocht.

1. Is het hanteren van een nulrisico voor allergenen in voedingsmiddelen terecht of kan dit uitgangspunt worden versoepeld?



2. Kan het VITAL-systeem worden toegepast voor het handhaven van voedingsmiddelen die (sporen) van allergenen bevatten?

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Het onderzoek

Voor het onderzoek heeft BuRO geen toegang gekregen tot de gegevens waarvan de VITAL-referentiedoses zijn afgeleid. Voor het onderzoek heeft het VSEP geen (additionele) statistische berekeningen beschikbaar gesteld, zoals betrouwbaarheidsintervallen of goodness of fit-analyses van de gebruikte modellen. BuRO was daarom aangewezen op de gepubliceerde gegevens in de literatuur.

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Onderzoekresultaten

- Er bestaan voor allergenen verschillende analysetechnieken. De uitkomsten van verschillende kits zijn niet vergelijkbaar omdat er, behalve voor pinda, geen referentiemateriaal beschikbaar is.
- Bij personen die allergisch zijn voor voedsel kunnen kleine hoeveelheden van een allergeen een allergische reactie oproepen; 2-3% van de zuigelingen, 1-3% van de (oudere) kinderen en 1-2% van de volwassenen heeft een IgE-gemedieerde voedselallergie. Van alle voedselallergenen is pinda het meest frequent de oorzaak van ernstige allergische reacties.
- Er ontbreken richtlijnen voor het vaststellen van risico's van voedingsmiddelen met sporen van niet-geëtiketteerde allergenen.
- De kans op overmatig gebruik van etikettering uit voorzorg ('may contain labelling') is aanwezig.
- Het VITAL-systeem gaat ervan uit dat beneden een bepaalde referentiedosis van een allergeen een voedingsmiddel veilig is voor de allergische consument. De referentiedoses zijn vastgesteld op basis van drempelwaarden. Daarbij werd in de meeste gevallen uitgegaan van 1% restrisico. Dit houdt in dat een allergische reactie bij 1% van de allergische populatie te verwachten is (de eliciting dose, ED₀₁). De reacties die dan nog kunnen ontstaan zijn, vanwege de lage concentraties van het allergeen, waarschijnlijk mild. De drempelwaarden zijn wetenschappelijk afgeleid op basis van gegevens over NOAEL's en LOAEL's van klinische provocaties van allergische personen. De ED₀₁ werd bepaald voor pinda, melk, ei en hazelnoot en, vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens, het onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ED₀₅ voor sojaboon, tarwe, cashewnoot, mosterd, lupine, sesamzaad en garnaal.
- Toepassing van het VITAL-systeem, dat wil zeggen de ED₀₁- en ED₀₅-waarden, betekent dat mogelijk 2-3% van de allergische populatie kans loopt op een (milde) reactie.
- EFSA heeft een opinie uitgebracht waarin minimal (observed) eliciting doses (M(O)ED) zijn beschreven. EFSA heeft geen referentiedoses afgeleid.

Conclusies

- Voedingsmiddelen kunnen sporen allergenen bevatten.
- De huidige 'may contain labelling' leidt tot een niet-consequente wijze van etiketteren van (sporen) allergenen.
- Een klein restrisico voor zeer gevoelige allergische personen is onvermijdelijk, maar deze personen kunnen zichzelf beschermen door gebruik te maken van een epinefrine-autoinjector (epipen).
- De aanpak die is toegepast om VITAL-referentiedoses af te leiden voor de industrie voor vrijwillige etikettering van onbedoelde allergenen in voedingsmiddelen is op zich een valide aanpak. Hoewel de VITAL-database geschikt lijkt om te worden toegepast voor het handhaven van voedingsmiddelen die (sporen) van allergenen bevatten, zorgt de ontoegankelijkheid er voor dat dit momenteel niet volledig kan worden beoordeeld.



- De bepaling van de referentiedoses uit de drempelwaarden is niet gebeurd conform de aanwijzingen van EFSA (EFSA 2009) en resulteert niet in de meest conservatieve waarden.
- Er bestaat geen Europees referentie laboratorium voor allergenen in voedingsmiddelen. De oprichting ervan is belangrijk met het oog op harmonisering en standaardisatie van de methoden voor allergenendetectie en het ontwikkelen van referentiemateriaal.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Afgaande op deze conclusies luidt het antwoord op de onderzoeksvragen als volgt.

Ad 1. Het uitgangspunt van het nulrisico van besmetting van voedingsmiddelen met allergenen kan worden losgelaten. De risico's van allergenen in voedingsmiddelen kunnen kwantitatief worden geschat. Hierdoor kan het beleid dat een voedingsmiddel met een niet-vermeld allergeen in alle gevallen een onveilig voedingsmiddel is voor allergische consumenten, worden versoepeld.

Ad 2. De VITAL-database is uniek. In het onderzoek heeft BuRO geen toegang gekregen tot de VITAL-database en geen informatie ontvangen over de binnen het VITAL-systeem gehanteerde analyses of methoden om tot de referentiedoses te komen. De beschrijving van de afleiding van de referentiedoses door de VITAL Scientific Expert Panel bevat onduidelijkheden voor BuRO.

Advies

Aan de Minister van VWS

Ik adviseer u:

- het uitgangspunt van het nulrisico in de huidige wetgeving betreffende voedingsmiddelen die (sporen) allergenen kunnen bevatten, te herzien;
- initiatief te nemen om binnen Europa te komen tot gelijke normering;
- indien er geen Europese regelgeving op dit gebied tot stand komt, de nationale regelgeving aan te passen;
- initiatief te nemen een database beschikbaar te maken zodat referentiedoses voor allergenen kunnen worden afgeleid. Op deze wijze kan ook de opkomst van nieuwe allergenen tijdig worden gesignaleerd;
- initiatief te nemen om een Europees referentielaboratorium voor voedselallergenen op te zetten.

Aan de inspecteur-generaal van de NVWA

Ik adviseer u:

- vanwege het ontbreken van informatie hoe binnen het VITAL-systeem de referentiedoses zijn afgeleid, tijdelijk, lagere, meer conservatieve, referentiedoses te gebruiken. Deze zijn gebaseerd op de informatie van de ED₀₁- en ED₀₅-waarden van allergenen zoals door VITAL gepubliceerd (Remington 2013). Er wordt dan nog geen rekening gehouden met de onbetrouwbaarheid van de waarde voor de ED₀₁ zoals EFSA wel adviseert te doen. De ED₀₁ is echter een redelijk streng criterium. Waar deze ED₀₁ niet beschikbaar is, is de onderste betrouwbaarheidsgrens van de ED₀₅ een acceptabele waarde;



	Voorlopige referentiedosis, mg eiwit
Pinda	0,015
Melk	0,016
Ei	0,0043
Hazelnoot	0,011
Sojameel	0,078
Tarwe	0,14
Cashewnoot	1,4
Mosterd	0,022
Lupine	0,83
Sesam	0,10
Garnaal	3,7

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Opmerkingen:

- Voor vis en selderij zijn geen referentiedoses te geven.
- De referentiedoses liggen vaak onder de detectielimiet van de analysemethoden.
- het gebruik van de voorlopige referentiedoses na een jaar te evalueren op basis van een overzicht van alle gevallen die bij de NVWA zijn gemeld. Op basis van deze evaluatie of het beschikbaar komen van nieuwe gegevens kunnen, indien nodig, de referentiedoses worden aangepast.

Ten slotte, de Engelse vertaling van het onderhavige advies zal ik aan de European Food Safety Authority sturen. Ik zal aan EFSA vragen een opinie uit te brengen over referentiedoses voor allergenen in voedingsmiddelen.

Hoogachtend,

Prof.dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering



ONDERBOUWING

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Allergie

Onder voedselallergie wordt een reactie verstaan van het immuunsysteem van de mens op een voedingsmiddel waar doorgaans immunoglobuline E (IgE) bij betrokken is. Bij sommige mensen wordt het immuunsysteem gestimuleerd tot het aanmaken van specifieke (IgE-)antilichamen tegen eiwitten (allergenen) in voedingsmiddelen. Dit type antistoffen kan binden aan specifieke receptoren op mestcellen, die vooral aanwezig zijn in de mucosale oppervlakken. Nadat allergeenspecifiek IgE is gevormd in de sensibilisatiefase kan bij hernieuwd contact van het allergeen met aan mestcellen gebonden allergeenspecifiek IgE, degranulatie van deze gesensibiliseerde mestcellen optreden, waarbij stoffen (onder andere histamine) vrijkomen die klinische symptomen kunnen induceren. De aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE is dus een belangrijke graadmeter voor het bestaan van allergische overgevoeligheid. Het aantonen van allergeenspecifiek IgE kan op verschillende manieren: *in vivo* door middel van de huidtest, gebaseerd op allergeenspecifieke mestceldegranulatie in de huid, en *in vitro* met een RAST/CAP-test of immunoblots, waarbij allergeenspecifiek IgE in het serum wordt aangetoond. De (in)directe basofiele histaminereleasetest (BHR) is een combinatie van deze twee (Zuidmeer en van Ree 2006). De aanwezigheid van IgE-antilichamen hoeft niet te betekenen dat ze altijd klinische symptomen veroorzaken. Maar vooral allergenen die resistent zijn tegen verhitte en enzymatische vertering, kunnen de darm in intacte vorm bereiken en daar leiden tot ernstige gezondheidsklachten.

Onze referentie

NVWA/BuRO/2016/150

Datum

2 juni 2016

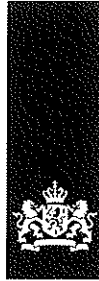
Prevalentie

De systematische review van Nwaru et al. (2014) geeft actuele schattingen van prevalenties in Europa voor alle leeftijdsgroepen. De zelf gerapporteerde, levenslange allergieprevalenties voor koemelk, ei, tarwe, soja, pinda, noten, vis, en schaal- en schelpdieren waren respectievelijk 6,0%, 2,5%, 1,5%, 1,5%, 0,4%, 1,3%, 2,2% en 1,3%. De prevalenties van met behulp van voedselprovocaties gedefinieerde allergie voor koemelk, ei, tarwe, soja, pinda, noten, vis, en schaal- en schelpdieren waren respectievelijk 0,6%, 0,2%, 0,1%, 0,3%, 0,2%, 0,5%, 0,1% en 0,1%. De prevalenties van de objectief¹ vastgestelde voedselallergieën waren dus tot een factor tien lager dan de subjectieve prevalenties (Nwaru et al. 2014). Twee tot drie procent van de zuigelingen, een tot drie procent van de (oudere) kinderen en een tot twee procent van de volwassenen heeft een IgE-gemedieerde voedselallergie (Gezondheidsraad 2007, RIVM Nationaal Kompas Volksgezondheid). Het EuroPrevall-consortium schatte dat in Europa ongeveer 4-6% van de kinderen en 1-3% van de volwassenen zijn gediagnosticeerd met voedselallergie (EuroPrevall 2010). Bij zuigelingen verdwijnen de symptomen van voedselallergie meestal binnen enkele jaren, terwijl voedselallergieën die later ontstaan doorgaans blijvend zijn (Gezondheidsraad 2007). Van alle voedselallergenen is pinda het meest frequent de oorzaak van zeer ernstige allergische reacties (Peeters 2007). Meer dan 120 voedingsmiddelen kunnen een voedselallergie veroorzaken. De voedingsmiddelen die de meeste ernstige allergieën veroorzaken zijn: melk, ei, noten, pinda's, sojabonen, vis, schaal- en schelpdieren en granen die gluten bevatten.

Ziektebelasting

Per persoon zijn aanzienlijke kosten gemoeid met voedselgeïnduceerde allergische reacties (Patel et al. 2011). Een manier om inzicht te krijgen in het relatieve gezondheidsprobleem van voedselallergie in vergelijking met andere chronische en acute ziekten is het berekenen van de ziektebelasting in DALY's (Disability Adjusted

¹ Een objectieve allergische reactie wordt gekarakteriseerd door tenminste één symptoom dat door een clinicus kan worden waargenomen.



Life Years), een kwantitatieve maat voor gezondheidsverlies. De DALY is opgebouwd uit twee componenten: de jaren verloren door vroegtijdige sterfte en de jaren geleefd met ziekte, gewogen naar de ernst van de ziekte. Uitgaande van een prevalentie van klinisch bewezen pinda-allergie van 1% in Nederland, betekende dat 166.000 mensen leidden aan pinda-allergie en de ziektelast van pinda-allergie rond de 12.450 DALY's per jaar lag (Janssen en Ezendam 2012). Voor de berekening van de prevalentie van koemelkallergie werd gerekend met een prevalentie van 2% in kinderen van 0-4 jaar en een prevalentie van 0,3% in de rest van de populatie en zodoende werd in Nederland de prevalentie van koemelkallergie geschat op 68.035 personen. Met een geschatte weegfactor van 0,075, bedraagt de ziektelast dan 5178 DALY per jaar. Voor bijvoorbeeld astma kan zo 36.600 DALY's en voor gastro-enteritis door *Campylobacter* 635 DALY's worden berekend (Janssen en Ezendam 2013). Deze schattingen van RIVM geven aan dat voedselallergieën een substantiële ziektelast betekenen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Wetgeving

In 1995 heeft FAO de volgende acht voedselgroepen geïdentificeerd als de meest voorkomende oorzaken van allergie wereldwijd met een belang voor de volksgezondheid: melk, ei, pinda, noten, tarwe, soja, vis en schaal- en schelpdieren. Deze allergenen zijn opgenomen in wetgeving. Het belangrijkste criterium voor opname in de FAO-lijst was de frequentie van gerapporteerde reacties (McClain et al. 2014). In Verordening EU nr. 1169/2011 zijn in Bijlage II stoffen of voedingsmiddelen vermeld die allergieën of intoleranties veroorzaken en verplicht moeten worden gedeclareerd op het etiket, als volgt.

1. Glutenbevattende granen, namelijk tarwe, rogge, gerst, haver, spelt en kamut of de hybride soorten daarvan en producten op basis van glutenbevattende granen (er zijn enkele uitzonderingen).
2. Schaaldieren en producten op basis van schaaldieren.
3. Eieren en producten op basis van eieren.
4. Vis en producten op basis van vis (er zijn enkele uitzonderingen).
5. Aardnoten en producten op basis van aardnoten.
6. Soja en producten op basis van soja (er zijn enkele uitzonderingen).
7. Melk en producten op basis van melk (inclusief lactose) (er zijn enkele uitzonderingen).
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.
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.
13. Lupine en producten op basis van lupine.
14. Weekdieren en producten op basis van weekdieren.

Vanaf 13 december 2014 moet ook allergeneninformatie beschikbaar zijn van niet-voorverpakte voedingsmiddelen. Op 1 januari 2012 is EC nr. 41/2009 voor glutenvrije producten van kracht geworden. Hierin is geregeld dat glutenvrije voedingsmiddelen een glutengehalte beneden 20 mg/kg en producten met een zeer laag glutengehalte een glutengehalte tussen 20 en 100 mg/kg mogen hebben. Op voedingsmiddelen die zijn bestemd voor gewone consumptie mag alleen de term 'glutenvrij' worden gebruikt. De term 'met zeer laag glutengehalte' is alleen toegelaten voor dieetproducten.

Analysetechnieken voor allergenen

Er bestaan voor allergenen verschillende analysetechnieken (Diaz-Amigo en Popping 2010). Allergenen kunnen na bewerking van voedingsmiddelen worden



gedenatureerd, gehydrolyseerd, geaggregeerd of gebonden aan andere voedingsmiddelen. Assays kunnen eiwit of DNA detecteren. Er zijn drie gangbare analysetechnieken: PCR, ELISA en MS. Voor de meeste allergenen zijn analytische testen ontwikkeld die allergenen kunnen detecteren tot concentraties onder 10 µg/l. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-methoden worden het meest gebruikt omdat ze gevoelig zijn en specifiek voor het detecteren van allergene eiwitten en gemakkelijk te gebruiken. Echter, commerciële kits gebruiken verschillende extractiebuffers en kalibratieprocedures en de uitkomsten van verschillende kits, mede vanwege het ontbreken van referentiemateriaal, zijn dan niet vergelijkbaar. Er bestaat alleen gecertificeerd referentiemateriaal voor pinda. Het eipoeder (NIST RM-8445) en magere melkpoeder (NIST RM-1549) van het National Institute of Standards and Technology (NIST) worden als referentiematerialen voor de detectiemethoden ei- en melkallergenen geopperd (FAVV 2013). DNA-methoden detecteren het allergene voedingsmiddel en niet het allergene eiwit en zijn complementair aan immunologische assays. Wanneer ELISA-kits (immunologische methode) niet beschikbaar zijn of niet specifiek genoeg (bijvoorbeeld voor selderij) dan wordt DNA-analyse de voorkeursmethode (EFSA 2014).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Kruisbesmetting

Voedingsmiddelen kunnen worden besmet met residuen van allergene voedingsmiddelen op verschillende punten in de voedselketen. Onzekerheid over de risico's van sporen allergenen en onbedoelde kruisbesmetting voor allergische personen hebben ertoe geleid dat levensmiddelenfabrikanten hun toevlucht nemen tot 'may contain'²-waarschuwingen op het etiket van voedingsmiddelen als een vorm van etikettering, het zogenaamde 'precautionary allergen labelling' (PAL) (Allen et al. 2014b). 'May contain labelling' is niet wettelijk verplicht maar kan een belangrijke voorzorgsmaatregel zijn wanneer de afwezigheid van allergenen niet kan worden gegarandeerd. Gevolg is wel dat ook voedingsmiddelen die misschien helemaal geen allergenen bevatten, soms een waarschuwing bevatten. Dit beperkt de voedselkeuze van allergische personen onnodig en kan leiden tot een groter risico op het ontstaan van deficiënties van voedingsstoffen. Anderzijds kan het zijn dat voedingsmiddelen die geen waarschuwing bevatten, wel allergenen bevatten. Het gebruik van PAL is momenteel wettelijk geregeld in vier landen: Zwitserland, Japan, Argentinië en Zuid Afrika. Zwitserland was het eerste land dat een drempelwaarde gebruikte voor het gebruik van PAL. Het is in Zwitserland verplicht allergenen te declareren bij concentraties van 1 gram allergeen per kilogram of liter voedingsmiddel. Uitzonderingen gelden voor sulfiet (10 mg/kg of l) en granen die gluten bevatten (10 mg gliadine/100 g drooggewicht). Voor plantaardige oliën en vetten met volledig geraffineerde pindaolie geldt: 10 g pindaolie per kg of liter gereed voedingsmiddel (EDI 2014). Echter, bij deze concentratie wordt voorspeld dat bij tot 50% van de pinda-allergische personen een reactie wordt veroorzaakt. Deze drempelwaarden zijn niet vastgesteld op basis van NOAEL's en LOAEL's. In Japan is het declareren van de voedselallergenen tarwe, boekweit, ei, melk en pinda verplicht bij een waarde van 10 mg allergeen eiwit/kg voedingsmiddel (10 ppm) en het declareren van twintig andere potentieel allergische stoffen wordt aanbevolen. In Japan is bovendien vastgelegd dat officiële referentiematerialen moeten worden gebruikt bij de analyse van allergenen (Allen et al. 2014b). In Argentinië is het gebruik van PAL verboden. In Zuid-Afrika is PAL verboden tenzij de producent met een gedocumenteerde risicobeoordeling de potentiële aanwezigheid van een allergeen kan aantonen (Allen et al. 2014b).

² Voorbeelden van 'may contain labelling' zijn: Dit product kan sporen van ... bevatten; Dit product is gemaakt op een locatie waar ook ... wordt verwerkt.



Eliciting dose

Het risico voor de allergische consument die een voedingsmiddel eet dat een allergeen kan bevatten door kruiscontaminatie is niet alleen gerelateerd aan de hoeveelheid allergeen maar ook aan de hoeveelheid geconsumeerd voedingsmiddel en de hoeveel allergeen die nodig is om een reactie op te roepen in dat individu. Dit laatste is de 'eliciting dose' (ED). De dosis van het allergeen waarop een individu reageert, is afhankelijk van een groot aantal factoren zoals de aard en hoeveelheid van het voedingsmiddel dat het allergeen bevat (matrix, bereiding, dosis, allergeeninhoud) en factoren die specifiek zijn voor de persoon (genetische achtergrond, sport, alcoholinname, medicatie) (EFSA 2014). De individuele minimal eliciting dose (MED)-concentraties worden bepaald met DBPCFC's³.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Het VITAL-systeem

Hoewel er grote verschillen zijn in individuele gevoeligheid van voedselallergische individuen, is een aantal initiatieven genomen om drempelwaarden vast te stellen. Een rapport uit 2006 van de Threshold Working Group van de US Food & Drug Administration (FDA 2006) vermeldt vier manieren om drempelwaarden te kunnen vaststellen:

- drempelwaarden gebaseerd op analytische methoden: deze worden bepaald door de sensitiviteit van de analytische methode die wordt gebruikt om naleving te controleren;
- drempelwaarden gebaseerd op veiligheidsbeoordelingen: een veilig niveau wordt berekend met behulp van een NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), die wordt afgeleid van provocatieonderzoek bij de mens, en toepassing van een onzekerheidsfactor;
- drempelwaarden gebaseerd op risicobeoordelingen: onderzoeken van een bekend of potentieel nadelig gezondheidseffect na blootstelling aan een gevaar en kwantificeren van het risico;
- statutair afgeleide drempelwaarden: betreffen een uitzondering beschreven in een relevante wet en kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere, vergelijkbare situaties.

De Threshold Working Group concludeerde dat de veiligheidsbeoordeling een haalbare manier is om drempelwaarden voor de belangrijkste voedselallergenen af te leiden. LOAEL's of NOAEL's gebaseerd op de eerste objectieve symptomen moeten worden gebruikt en voor elk allergeen moet een drempelwaarde worden vastgesteld. Als het niet mogelijk is om een individuele drempelwaarde voor elk allergeen te bepalen, dan dient een drempelwaarde te worden vastgesteld op basis van de meest potente voedselallergenen. Wanneer een LOAEL wordt gebruikt, moet een geschikte onzekerheidsfactor worden toegepast. De werkgroep concludeerde verder dat een kwantitatieve risicobeoordeling de sterkste, meest transparante wetenschappelijke analyses zal leveren om drempelwaarden voor de belangrijkste voedselallergenen te bepalen. De werkgroep achtte in 2006 de beschikbare gegevens onvoldoende om te voldoen aan alle eisen van deze aanpak. Ongeacht de toegepaste methode, adviseerde de werkgroep drempelwaarden periodiek opnieuw te evalueren wanneer nieuwe gegevens en instrumenten beschikbaar komen (FDA 2006).

Het Allergen Bureau (ABA) van Australië en Nieuw Zeeland is een coöperatie met industriële leden zoals Heinz, Kellogg's, Kraft Foods, Nestlé en Aldi. Het Allergen Bureau heeft het Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling (VITAL)-systeem in 2007 ontwikkeld. Het doel van het VITAL-systeem is om het gebruik van voorzorgsetikettering te beperken door het gebruik van 'action levels'. Deze action

³ DBPCFC: double-blind, placebo-controlled food challenge (dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie). Deze test wordt beschouwd als de beste manier (gouden standaard) om een voedselallergie aan te tonen.



levels zijn gebaseerd op risicoboordelingsprincipes van de potentiële blootstellingsdosis en leiden tot een gestandaardiseerde waarschuwing op het etiket. In eerste instantie werd een zogenaamd VITAL-grid opgezet met drie action levels: groen (laag risico, geen etiketteringswaarschuwing nodig); geel (mogelijk risico, uit voorzorg etiketteren met "may be present: ...") en rood (hoger risico, etiketteren met "contains ..." vereist). Deze 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 een theelepel (5 gram). Veel groene action levels werden gezet op <2 ppm eiwit; uitzonderingen waren vis, melk, soja en gluten. In 2010 besloot ABA het VITAL-programma te herzien op basis van nieuwe gegevens.

Bureau Riscoboordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

In 2011 werd een VITAL Scientific Expert Panel (VSEP) samengesteld om de referentiedoses voor allergene voedingsmiddelenresiduen vast te stellen als onderdeel van het VITAL-programma. Individuele NOAEL's en LOAEL's werden verkregen van klinische provocaties van allergische personen. 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) waarbij ED_p betrekking heeft op de dosis van een allergeen(eiwit) waarbij wordt verwacht dat in p% van de allergene populatie een reactie wordt veroorzaakt. Er wordt dus geen dosis bepaald waaronder geen enkel allergeen individu reageert. Gegevens over individuele NOAEL's en LOAEL's zijn verzameld door onderzoekers van het Food Allergy and Research and Resource Program (FARRP) van de University of Nebraska en door TNO volgens daarvoor vastgestelde criteria (Remington 2013, Taylor et al. 2009). Een belangrijk criterium was dat resultaten afkomstig moesten zijn van orale provocaties met lage doseringen. Ook niet eerder 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 werd bepaald bij de hierop volgende dosis in het klinische protocol. De ware drempelwaarde van een individu ligt dan per definitie tussen de NOAEL en LOAEL. Er waren voldoende provocatiegegevens van lage doses voor het modelleren van de gegevens en het bepalen van ED's. Behalve voor cashewnoot (alleen kinderen) en garnaal (alleen volwassenen) bevatten de datasets individuele drempelwaarden voor zowel kinderen als volwassenen (Remington 2013, Taylor et al. 2014).

Op basis van het smalle bovenste en onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval, bepaalde het VSEP dat datasets van drempelwaarden met meer dan 200 datapunten geschikt waren voor het afleiden van referentiedoses gebaseerd op de ED_{01} -waarde. De bovenste en onderste 95%-betrouwbaarheidsintervallen waren veel groter voor datasets met 80 of minder personen (en vooral in de gebied van de curve van de lage doseringen) en daarom bestond er minder statistisch vertrouwen voor het afleiden van referentiedoses op basis van de ED_{01} -waarde. Het VSEP koos in die gevallen het onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ED_{05} -waarde. De ED_{01} werd bepaald voor pinda, melk, ei en hazelnoot en het onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ED_{05} 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). Het VSEP leidde referentiedoses af voor elf allergene voedingsmiddelen variërend van 0,03 mg voor ei-eiwit tot 10 mg voor garnaaleiwit. Voor vis en selderij konden geen referentiedoses worden vastgesteld vanwege het ontbreken van voldoende gegevens (Taylor et al. 2014, VITAL Scientific Expert Panel 2011). De gegevens waren niet significant beïnvloed door de heterogeniteit van de onderzoeksmethodologie (Allen et al. 2014a). Voor de resultaten zie tabel 1



(Taylor et al. 2014). Voor pinda paste de log-normale verdeling het beste (Taylor et al. 2010a; Taylor et al. 2010b). Op basis van het Weibull-model worden de laagste ED-waarden verkregen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Tabel 1. Referentiedoses volgens het VITAL Expert Panel voor elf allergene voedingsmiddelen gebaseerd op parametrisch modelleren van MED's van voedselallergische populaties (Taylor et al. 2014)

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Table 3
Reference Doses for 11 allergenic foods based parametric modeling of minimal eliciting doses from food-allergic populations.

Allergen	Distribution model		ED01 (mg protein)		95% Lower confidence interval of ED05 (mg protein)		Reference Dose (mg protein)
			Discrete dosing	Cumulative dosing	Discrete dosing	Cumulative dosing	
Peanut	LogLogistic	Children	0.14	0.18			0.2 mg
		Adults	0.21	0.26			
		Pooled	0.1	0.13			
	LogNormal	Children	0.27	0.34			
		Adults	0.57	0.72			
		Pooled	0.22	0.28			
Milk	LogLogistic	Children	0.083	0.14			0.1 mg
		Adults	4.2	4.7			
		Pooled	0.081	0.14			
	LogNormal	Children	0.22	0.35			
		Adults	5.4	5.9			
		Pooled	0.21	0.34			
Egg	LogLogistic	Children	0.13	0.12	0.69	0.66	0.03 mg
	LogNormal	Children	0.21	0.2	0.62	0.62	
	Weibull	Children	0.045	0.03	0.38	0.31	
Hazelnut	LogLogistic	Children	0.15	0.17	0.49	0.55	0.1 mg
		Adults	0.087	0.23	0.51	1.2	
		Pooled	0.11	0.21	0.69	1.3	
	LogNormal	Children	0.15	0.16	0.32	0.35	
		Adults	0.32	0.69	0.92	1.9	
		Pooled	0.25	0.42	0.84	1.4	
	Weibull	Children	0.047	0.053	0.99	0.26	
		Adults	0.011	0.033	0.48	0.36	
		Pooled	0.017	0.038	0.23	0.46	
Soy flour/infant formula	LogLogistic	Pooled			1.0	2.9	1.0 mg
	LogNormal	Pooled			2.3	5.5	
	Weibull	Pooled			0.15	0.5	
Wheat	LogLogistic	Pooled			1.5	1.3	1.0 mg
	LogNormal	Pooled			1.6	1.4	
	Weibull	Pooled			0.44	0.41	
Cashew	LogLogistic	Children			3	3.3	Provisional 2.0 mg
	LogNormal	Children			2.6	3	
	Weibull	Children			1.9	2.1	
Mustard	LogLogistic	Pooled			0.09	0.1	0.05 mg
	LogNormal	Pooled			0.11	0.12	
	Weibull	Pooled			0.046	0.052	
Lupin	LogLogistic	Pooled			4.8	4.5	4.0 mg
	LogNormal	Pooled			6.5	6.1	
Sesame seed	LogLogistic	Pooled			0.45	0.56	0.2 mg
	LogNormal	Pooled			0.49	0.61	
	Weibull	Pooled			0.13	0.18	
Shrimp	LogLogistic	Adults			17.6	19.1	10 mg
	LogNormal	Adults			10.4	12.3	
	Weibull	Adults			13.1	13.9	

De ED₀₁ van een voedingsmiddel beschermt 99% van de allergische populatie voor een objectieve reactie van dat voedingsmiddel. Bovendien zal het gebruik van deze dosis de kans op ernstige reacties in de overgebleven 1% van de allergische populatie verkleinen. Echter, de kans op een ernstige reactie in deze overgebleven 1% kan niet volledig worden uitgesloten. In het ideale geval zou deze 1% van de bevolking klinisch geïdentificeerd moeten worden en extra advies moeten krijgen om hun allergie te beheersen (Taylor et al. 2014). De Gezondheidsraadcommissie achtte het maken van een richtlijn over het juiste voorschrijfgedrag van de epinefrine-autoinjector gewenst. De autoinjector moet worden gebruikt door mensen die een levensbedreigende reactie kunnen krijgen;



bij milde reacties kunnen antihistaminica worden gebruikt (Gezondheidsraad 2007).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Wanneer er minder dan 200 gegevens waren, werd het onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval gebruikt van de ED₀₅ als basis voor de referentiedosis. Deze dosis zal 97-98% van de betrokken populatie beschermen. Het VSEP merkte op dat onder bepaalde omstandigheden zoals infecties, suboptimaal gebruik van medicatie of inspanning, bepaalde patiënten een lagere minimum eliciting dosis zouden kunnen hebben (Taylor et al. 2014). Taylor et al. (2014) stellen dat een vergelijkbare situatie bestaat voor hypoallergene babyvoeding. Op basis van klinische onderzoeken kan met 95% zekerheid worden gesteld dat 90% van de baby's met een melkallergie niet zullen reageren op de flesvoeding (het onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval van de ED₁₀).

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Voor bijna alle onderzochte allergenen zijn de gegevens van kinderen en volwassenen samengevoegd. Voldoende gegevens waren beschikbaar voor pinda en hazelnoot om vergelijking tussen ED-schattingen voor kinderen en volwassenen mogelijk te maken. De ED-schattingen laten zien dat de groep pinda-allergische kinderen gevoeliger is dan pinda-allergische volwassenen maar het verschil is klein. Voor hazelnoot werd geen verschil tussen volwassenen en kinderen gevonden (Allen et al. 2014a, Crevel et al. 2014, Taylor et al. 2014).

Het huidige VITAL-systeem kent twee actieniveaus: als een voedingsmiddel in actieniveau 1 valt (inname van het allergeen per eetmoment is lager dan de referentiedosis die geldt voor die hoeveelheid van het voedingsmiddel), is er geen waarschuwing nodig en kan het voedingsmiddel worden beschouwd als veilig voor de allergische consument. Als het voedingsmiddel in actieniveau 2 valt (inname meer dan of gelijk aan de referentiedosis), wordt de VITAL-waarschuwing "may be present" gebruikt. Het VITAL-programma bevat procedures, een VITAL-calculator (Excel), besluitboom, rapportagemodules, etc. (Allergen Bureau of Australia and New Zealand). De VITAL-calculator is in de zomer van 2015 vervangen door VITAL Online, een tool om kruisbesmetting van ingrediënten en processen door te rekenen en te toetsen tegen de VITAL-referentiedoses.

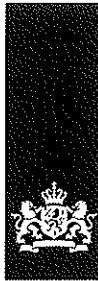
Afgeleide initiatieven

EU-VITAL meldt te voorzien in een aanpassing van het VITAL-concept zodat aan alle eisen van de Europese voedselwetgeving wordt voldaan (EU-VITAL). Dit is verwarrend want er is geen Europese wetgeving voor PAL. EU-VITAL gebruikt drie action levels (in mg allergeen/kg voedingsmiddel, ppm) met voor elk action level een voorschrift voor de etikettering en de bijbehorende tekst. Het is niet duidelijk wie achter EU-VITAL staat en hoe de action levels zijn bepaald.

SimplyOK heeft een beeldmerk ontwikkeld zodat de consument in één oogopslag kan zien welke allergenen er in een voedingsmiddel aanwezig zijn. Het beeldmerk is aanvullend op de ingrediëntendeclaratie en gaat uit van de 14 wettelijke allergenen als ingrediënt. Elk allergeen wordt weergegeven als een uniek icoon dat telkens op dezelfde plaats staat. Aanwezig betekent dat het allergeen als ingrediënt gebruikt is. Mogelijk aanwezig wordt alleen aangegeven bij risico's op kruisbesmetting die niet kunnen worden voorkomen. Dit wordt aan de hand van het VITAL 2-systeem beoordeeld. Voedingsmiddelenbedrijven mogen het beeldmerk pas voeren na een uitgebreide controle. Hiervoor is een toetsingsschema ontwikkeld, waarbij het allergenenbeheersysteem van het productiebedrijf in de praktijk wordt beoordeeld (SimplyOK).

EFSA-opinie

Een EFSA supporting publication uit 2013 beschrijft de prevalentie van voedselallergie in Europa en laat zien dat er witte vlekken zijn in de bewijsdatabank voor de prevalentie van allergieën voor sommige voedingsmiddelen, bijvoorbeeld lupine en selderij, en in specifieke



leeftijdsgroepen en landen (University of Portsmouth 2013). EFSA heeft in 2014 een opinie uitgebracht over de evaluatie van allergene voedingsmiddelen en voedselingrediënten voor etikettering (EFSA 2014). EFSA geeft aan dat ongeveer 75% van de allergische reacties bij kinderen wordt veroorzaakt door ei, pinda, koemelk, vis en verschillende noten. Ongeveer 50% van de allergische reacties bij volwassenen wordt veroorzaakt door fruit (van de latexgroep, zoals kiwi en banaan, en de *Rosaceae*-familie, zoals, appel, peer en pruim), groenten uit de *Apiaceae*-familie (zoals wortel, selderie) en verschillende noten en pinda's. Het EFSA-panel schatte het dodental in het Verenigd Koninkrijk ten gevolge van anafylaxie (van alle oorzaken) op basis van nationale registers op 0,33 doden per jaar per miljoen tussen 1992 en 2003 (n=202). In 31% van de gevallen (n=63) werd als mogelijke oorzaak voedsel genoemd; dit komt overeen met ongeveer 0,1 doden per jaar per miljoen mensen. Noten en pinda's droegen 50% bij aan de fatale voedselanafylaxie. In de Verenigde Staten werden 31 doden (5-50 jaar) ten gevolge van voedselanafylaxie tussen 2001 en 2006 gerapporteerd; 17 gevallen werden veroorzaakt door pinda, acht door noten, vier door melk en twee door garnalen. In de Duitssprekende landen werden 197 anafylactische reacties gerapporteerd tussen 2006 en 2009 (EFSA 2014).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

Het EFSA-Panel beschrijft drie verschillende methoden voor de risicobeoordeling van allergenen: de traditionele risicobeoordeling op basis van de No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) en onzekerheidsfactoren; het toepassen van de Bench Mark Dose (BMD) en Margin of Exposure (MoE); en het toepassen van probabilistische modellen. De Margin of Exposure (MoE) is de $BMDL_{10}$ van de individuele drempelwaardeverdeling voor een allergeen voedingsmiddel of ingrediënt gedeeld door een schatting van de blootstelling aan het allergene voedingsmiddel of ingrediënt. Hoe hoger de MOE hoe lager de kans dat een allergische reactie optreedt in de allergische populatie.

De minimum eliciting dose (MED) die EFSA gebruikt voor de evaluatie van allergene voedingsmiddelen voor etiketteringsdoelen is gelijk aan de LOAEL die wordt gebruikt voor chemische stoffen. Een minimum observed eliciting dose (MOED) wordt gedefinieerd als de laagste dosis van een allergeen waarbij een objectieve allergische reactie is opgetreden en waaronder een objectieve nadelige reactie niet wordt verwacht in dat individu. MED is de laagste dosis van een allergeen die een objectieve of subjectieve allergische reactie oproept in een individu. De term allergische reactie is in deze context beperkt tot IgE-gemedieerde nadelige effecten, die meestal binnen twee uur na toediening van het allergeen optreden.

De Bench Mark Dose (BMD) is de dosis van een allergeen die waarschijnlijk een allergische reactie oproept in een bepaald percentage van de allergische populatie. De BMD lower limit (BMDL) is het onderste 95%-betrouwbaarheidsinterval van de BMD. ED_p geeft de dosis weer van een allergeen waarbij p% van de allergische populatie waarschijnlijk reageert. De ED_{10} is gelijk aan de BMD_{10} . De BMD en ED_p kunnen worden beschouwd als populatiedrempelwaarden (EFSA 2014). Het EFSA-rapport besteedt veel aandacht aan specifieke allergene voedingsmiddelen en ingrediënten en legt de nadruk op het beschrijven van minimal (observed) eliciting doses voor individuen. Deze zijn samengevat in tabel 2. EFSA heeft geen referentiedoses afgeleid.



Tabel 2. Prevalentie en minimal (observed) eliciting doses (M(O)ED) uit de EFSA-opinie (EFSA 2014)

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

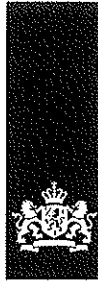
Allergeen voedingsmiddel	Prevalentie	(Laagst gerapporteerde) MED/MOED ^a	Opmerkingen
Tarwe	0,4% in jonge kinderen (verdwijnt vaak gedurende adolescentie)	2,6 mg eiwit	
Koemelk	1% (kinderen) en 0,5% (volwassenen)	0,2 mg	Reacties bij lagere doses niet uit te sluiten; fatale reactie bij 60 mg caseïne en 9 µg/ml wei-eiwit ^b
Ei	1,5-2,5% in kinderen <3 jaar en 0,1-1% in oudere kinderen en volwassenen	0,2 mg heel ei; 14 µg spray-droog ei-eiwit; 0,05 g rauw, vloeibaar ei	Geen effect van behandeling van eieren op allergeniciteit; EFSA vat het samen dat meeste allergische personen 'are likely to react at a low mg level'
Noten	Afhankelijk van het type noot; hazelnoot: 2,2%	MOED alleen voor hazelnoot (1 mg) en cashewnoot (2,3 mg)	
Pinda	0,1-0,8%	100 µg met NOAEL van 30 µg	
Soja	Laag	MED: 4 mg; MOED: 88 mg; NOAEL: 2 mg sojameel (1,1 mg eiwit)	Behandeling leidt tot reductie van allergeniciteit
Vis	<1%	MED: 5 mg vis (mede afhankelijk van soort vis); 1,1 mg eiwit (kabeljauw)	Meest vaak sprake van ernstige anafylaxie
Weekdieren	0,2-0,3%	14 g garnaal; 32 mg garnaalextract (komt overeen met 16 g garnaal); 100 g oesters. Waarde zal rond 120 mg liggen	Drie slakken leidden tot een fatale reactie
Selderij	2,7% (Duitsland)	0,7 g selderijwortel; 0,16 g selderijspecerij	
Lupine		MED: 50 mg eiwitten (265 mg meel)	Data voornamelijk afkomstig van pinda-allergische personen
Sesamzaad		30 mg zaad; olie: anafylactische shock bij 1 ml	Koken, drogen, roosteren verhoogde IgE-bindingscapaciteit; magnetron en hoge drukbehandeling verlaagde IgE-bindingscapaciteit
Mosterd		0,8 mg eiwitten (komt overeen met 13,5 mg zaadjes)	
Sulfiet (eq.)	Zeldzaam bij niet-astmatische personen	3,7 mg SO ₂ echter laagste concentratie onbekend	

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

^a Vaak zijn de zeer gevoelige individuen niet getest. M(O)ED: minimal (observed) eliciting dose.

^b 0,1 ml melk komt overeen met 3 mg eiwit.



Voorstel voor referentiedoses

Het afleiden van drempelwaarden en referentiedoses moet gebaseerd zijn op een wetenschappelijk oordeel. Daarna volgt een risicomanagementbesluit over welke risico's als acceptabel kunnen worden beschouwd. EFSA heeft de sterkten en zwakten van de BMD- en NOAEL-methoden voor het afleiden van referentiewaarden voor risicobeoordeling vergeleken (EFSA 2009). Het Scientific Committee van EFSA concludeerde dat de BMD-aanpak een wetenschappelijk meer geavanceerde methode is dan het gebruik van de NOAEL, omdat er beter gebruik wordt gemaakt van de beschikbare dosis-responsgegevens en de BMD-aanpak een betere kwantificering geeft van de onzekerheden van de dosis-responsgegevens. EFSA achtte de BMD-methode met name van grote waarde in situaties waarin de NOAEL moeilijk is te bepalen (EFSA 2009).

In een EFSA Guidance (EFSA 2009) wordt geadviseerd verschillende modellen te gebruiken bij de BMD-aanpak (voor niet-continue gegevens: logistisch, probit-, log-logistisch, log-probit-, Weibull-, gamma- en linearized multistage (LMS) family-modellen) voor elk eindpunt en de BMD met het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval te berekenen voor elk geaccepteerd model. Dit zal een aantal BMDL's opleveren. EFSA adviseerde vervolgens de laagste BMDL, met andere woorden de meest conservatieve waarde, te kiezen als overall BMDL (EFSA 2009).

De VITAL-database is uniek. Echter, bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) van de NVWA heeft geen toegang tot de gegevens waarvan de VITAL-referentiedoses zijn afgeleid en het VSEP stelt geen (additionele) statistische berekeningen, bijvoorbeeld betrouwbaarheidsintervallen of goodness of fit-analyses van verschillende modellen, beschikbaar. Er zijn onduidelijkheden in de beschrijving van de afleiding van de referentiedoses door het VSEP. BuRO is daarom aangewezen op de gepubliceerde gegevens in de literatuur. BuRO stelt voor voorlopige referentiedoses te gebruiken gebaseerd op de laagste waarde van de toegepaste modellen voor de ED_{01} (Remington 2013). Er wordt dan nog geen rekening gehouden met de onbetrouwbaarheid van de waarde voor de ED_{01} zoals EFSA wel adviseert te doen. De ED_{01} is echter een redelijk streng criterium. Waar de ED_{01} niet beschikbaar is, is de onderste betrouwbaarheidsgrens van de ED_{05} een acceptabele waarde. De op deze wijze door BuRO voorgestelde, tijdelijk te hanteren referentiedoses, liggen voor de belangrijkste allergenen ongeveer een factor tien lager dan de VITAL-referentiedoses. BuRO sluit niet uit dat deze tijdelijke referentiedoses worden aangepast als inzage in de VITAL-database mogelijk is of op basis van gegevens die in de toekomst mogelijk in Europa worden verzameld en vastgelegd in een toegankelijke database.

De door BuRO voorgestelde, tijdelijk te gebruiken referentiedoses, gebaseerd op Remington 2013 en Taylor et al. 2014^a, zijn als volgt.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016



Allergeen	Laagste ED ₀₁ , mg eiwit	Laagste ED ₀₅ , mg eiwit	95% onderste betrouwbaarheids-grens van ED ₀₅ , mg eiwit	Voorgestelde referentiedosis voor handhaving, mg eiwit	VITAL referentiedosis, mg eiwit
Pinda	0,015	0,5		0,015	0,2
Melk	0,016	0,57		0,016	0,1
Ei	0,0043/0,03 ^b	0,21	0,31	0,0043	0,03
Hazelnoot	0,038/0,011	1,2	0,23	0,011	0,1
Sojameel	0,078	4,7	0,15	0,078	1,0
Tarwe	0,14	2,0	0,41	0,14	1,0
Cashew	1,4	8,9	1,9	1,4	2,0
Mosterd	0,022	0,32	0,046	0,022	0,05
Lupine	0,83	7,8	4,5 ^c	0,83	4,0
Sesam	0,10	2,1	0,13	0,10	0,2
Garnaal	3,7	73,6	10,4	3,7	10

Bureau Riscobecoördinatie & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016

^a In rood: Remington 2013; in zwart: Taylor et al. 2014.

^b Er bestaat een opmerkelijke discrepantie tussen Remington 2013 en Taylor et al. 2014. Remington (2013) merkt op dat voor ei alle drie de verdelingen in aanmerking moeten worden genomen met nadruk op de Weibull-verdeling voor het afleiden van een referentiedosis. De gegevens van 206 personen zijn marginaal voldoende voor het gebruik van ED01 bij het bepalen van een referentiedosis.

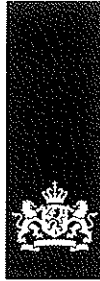
^c Het Weibull-model is buiten beschouwing gelaten.

Opgemerkt moet worden dat de referentiedoses in principe onder de detectiegrens liggen van de meeste commerciële analysekits, terwijl de VITAL-referentiedoses rond of iets boven de detectielimieten lijken te liggen. De detectielimieten van de gebruikelijke toegepaste meetmethoden zijn in de orde van 0,02 tot 1 (en hoger) ppm.

Coeliakie of glutenintolerantie is niet hetzelfde als tarweallergie. Bij tarweallergie zijn IgE-antistoffen betrokken en reageert het afweersysteem op een of meer tarwe-eiwitten maar niet op de andere glutenbevattende granen. Bij coeliakie zijn geen IgE-antistoffen betrokken (SDU). Tarwe-eiwit bestaat uit een aantal verschillende eiwitten, die in eigenschappen sterk kunnen verschillen. Gliadine en glutenine worden samen gluten genoemd en vormen ongeveer 60% van de tarwe-eiwitten (Žilić et al. 2011); de overige eiwitten zijn albumine en globuline (SDU). Met ingang van 20 juli 2016 vervangt Verordening EU nr. 828/2014 Verordening EC nr. 41/2009. De verordening betreft de voorschriften voor de voorlichting van de consument over de afwezigheid of de verminderde aanwezigheid van gluten in levensmiddelen. Bijvoorbeeld voor de claim 'glutenvrij' geldt dat het voedingsmiddel maximaal 20 ppm gluten mag bevatten.

In de Europese lijst met verplicht te vermelden allergene ingrediënten zijn, met uitzondering van sulfiet, geen drempelwaarden genoemd. Bewust aan een voedingsmiddel toegevoegde allergene ingrediënten moeten altijd worden geëtiketteerd. Dit advies gaat over het vaststellen van (tijdelijke) drempelwaarden voor onbewust toegevoegde allergene ingrediënten of besmettingen. Bijvoorbeeld koekjes gemaakt van tarwemeel moeten als zodanig worden geëtiketteerd. Maar koekjes gemaakt van haver kunnen in aanraking zijn gekomen met tarwe. Voor dit laatste geval is een (theoretische) drempelwaarde voor etikettering afgeleid. In beide gevallen kan de claim 'glutenvrij' van toepassing zijn.

Prof. dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Riscobecoördinatie & onderzoeksprogrammering



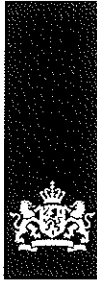
Referenties

- Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RWR, Houben GF, Brooke-Taylor S, Kruizinga AG, Taylor SL. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014a;133:156-164.
- 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. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *World Allergy Org J* 2014b;7:10-23.
<http://www.waojournal.org/content/pdf/1939-4551-7-10.pdf>.
- Allergen Bureau of Australia and New Zealand.
<http://allergenbureau.net/vital/vital-downloads/>.
- Crevel RWR, Baumert JL, Baka A, Houben GF, Knulst AC, Kruizinga AG, Luccioli S, Taylor SL, Madsen CB. Development and evolution of risk assessment for food allergens. *Food Chem Toxicol* 2014;67:262-276.
- Diaz-Amigo C, Popping B. Analytical testing as a tool for the enforcement of future regulatory thresholds for food allergens. *J AOAC Int* 2010;93:434-441.
- EDI. 817.022.21 Verordnung des EDI über die Kennzeichnung und Anpreisung von Lebensmitteln (LKV) vom 23. November 2005 (Stand am 1. Januar 2014).
<https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20050161/201403250000/817.022.21.pdf>, Artikel 8.
- EFSA. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. Scientific Opinion. Question No EFSA-Q-2005-232. Adopted on 26 May 2009. *EFSA J* 2009;1150:1-72.
- EFSA. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA J* 2014;12(11):3894.
- EuroPrevall. The prevalence, cost, and basis of food allergy across Europe. EuroPrevall Final Activity Report, 2010. Project no. FOOD-CT-2005-514000.
http://cordis.europa.eu/publication/rcn/12837_en.html.
- EU-VITAL. Website: <http://www.eu-vital.org/en/actionlevels.html>;
<http://www.eu-vital.org/en/home.html>.
- FAVV. Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen. Detectie van voedselallergenen (dossier Sci Com 2012/13, eigen initiatief). Advies 18-2013. Antwerpen: FAVV, 20 september 2013.
- FDA (Food and Drug Administration), The Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Department of Health and Human Services. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. Prepared by The Threshold Working Group. Revised March 2006.
<http://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/UCM192048.pdf>.
- Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
- Janssen R, Ezendam J. Ziektebelasting en maatschappelijke kosten van voedselallergie. Bilthoven: RIVM, december 2012. Project: V/340007.
- Janssen R, Ezendam J. Ziektebelasting en maatschappelijke kosten van koemelkallergie. Bilthoven: RIVM, december 2013. Project: V/09041142.
- McClain S, Bowman C, Fernández-Rivas M, Ladics G, van Ree R. Allergic sensitization: food- and protein-related factors. *Clin Transl Allergy* 2014;4:11.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
- Patel DA, Holdford DA, Edwards E, Carroll NV. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):110-115.
- Peeters KABM. Clinical relevance of sensitization to peanut and lupine. Proefschrift Universiteit Utrecht, 2007.
- Remington BC. Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods. Dissertations & Theses in Food Science and Technology. Food Science

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016



- and Technology Department. University of Nebraska – Lincoln. Paper 32, 5-1-2013.
- RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/allergie/>.
 - SDU. Praktijkgidsen Waar&Wet. 02 Allergenen en 04. Drempelwaarden en claims. SDU Uitgevers. http://opmaatnieuw.sdu.rijksweb.nl/opmaat/show.do?&type=gen&key=TF_PG WALL-02#firsthit;
http://opmaatnieuw.sdu.rijksweb.nl/opmaat/show.do?&type=gen&key=TF_PG WALL-04#firsthit.
 - SimplyOK. <http://www.simplyok.eu/>.
 - Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RWR, Brooke-Taylor S, Allen KJ, The Allergen Bureau of Australia & New Zealand, Houben G. Establishment of Reference Doses for residues of allergenic foods: Report of the VITAL Expert Panel. *Food Chem Toxicol* 2014;63:9–17.
 - Taylor SL, Crevel RWR, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2009;47:1198-1204.
 - Taylor SL, Crevel RWR, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Corrigendum to: "Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals" [*Food and Chemical Toxicology* 47 (2009) 1198–1204]. *Food Chem Toxicol* 2010b;48(3):1002.
 - Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RWR, Sheffield D, Morisset M, Dumont P, Remington BC, Baumert JL. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010a;48(3):814-819.
 - University of Portsmouth. Literature searches and reviews related to the prevalence of food allergy in Europe. External scientific report. EFSA supporting publication 2013:EN-506, 343 pp.
 - VITAL Scientific Expert Panel. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel Recommendations. Allergen Bureau, 25 October 2011. <http://allergenbureau.net/wp-content/uploads/2013/11/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>.
 - Žilić S, Barać M, Pešić M, Dodig D, Ignjatović-Micić D. Characterization of proteins from grain of different bread and durum wheat genotypes. *Internat J Molec Sci* 2011;12 (9):5878–5894.
 - Zuidmeer L, van Ree R. Kruisreactiviteit. *Ned Tijdschr Clin Chem Labgeneesk* 2006;33:29-34.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/150

Datum
2 juni 2016