



**WETENSCHAPPELIJK COMITE
VAN HET FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR DE VEILIGHEID
VAN DE VOEDSELKETEN**

ADVIES 18-2013

Betreft: Detectie van voedselallergenen (dossier Sci Com 2012/13, eigen initiatief)

Advies goedgekeurd op de plenaire zitting van het Wetenschappelijk Comité van 20/09/2013

Samenvatting

Terwijl het Wetenschappelijk Comité in advies 37-2006 reeds de aandacht vestigde op de problematiek rond voedselallergenen, behandelt het voorliggende advies specifiek de problematiek m.b.t. de detectie van de via Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht te etiketteren allergenen (schaaldieren, eieren, vis, pinda, soja, melk, noten, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine en weekdieren). De intolerantie veroorzakende ingrediënten (bv. gluten, lactose, sulfiet) worden in dit advies niet behandeld.

Vanuit praktische overwegingen, betreft de reglementering de etikettering van ingrediënten en niet van allergene proteïnen of epitopen. De reglementering verplicht een zekere informatieverschaffing in geval van onverpakte levensmiddelen, maar gaat niet dieper in op de problematiek rond de incidentele aanwezigheid van allergenen (kruiscontaminatie) en vermeldt geen maximale gehalten (normen of actielimieten). Vooral dit laatste samen met een aantal knelpunten op het vlak van allergenendetectie bemoeilijken het operationeel beleid van zowel overheid als voedingsproducenten.

Hoewel er reeds detectiemethodes met een goede gevoeligheid en selectiviteit voor verschillende voedselallergenen ontwikkeld en commercieel beschikbaar zijn (methodes gebaseerd op proteïnebinding, methodes gebaseerd op DNA detectie en fysicochemische methodes), zijn deze methodes nog steeds onderhevig aan grote variabiliteit en onnauwkeurigheden als gevolg van onder andere matrixeffecten (bv. interferentie met andere componenten, extractierendement), staalname (bv. heterogene verdeling), het niet-uniforme gebruik van standaarden en eenheden, etc. Aangezien voedingsproducten veelal meerdere allergenen bevatten, is vooral de verdere ontwikkeling van methodes die de gelijktijdige detectie van meerdere allergenen toelaten, belangrijk.

Omdat voedselallergieën afhankelijk zijn van individuele en regionale variabelen (bv. kruisallergeniciteit, voedingsgewoontes) en van de voedingsmatrix (bv. verwerking van levensmiddelen kan de allergeniciteit veranderen), is het onmogelijk om een minimale, uitlokkende dosis te bepalen. Een pragmatische benadering is om een 'default' drempelwaarde vast te leggen, die als actielimiet gebruikt kan worden.

Het Comité meent dat het controlebeleid in eerste instantie proactief gericht dient te zijn op de controle van de performantie van het allergenenmanagementsysteem bij de operatoren in de volledige agro-voedingssector (GAP, GMP, HACCP). Met betrekking tot de controle van producten, wordt voorgesteld om groepen van levensmiddelen/-matrices (bv. koekjes met/zonder chocolade) te identificeren waarvoor (i) betrouwbare methodes, (ii) methodes die een betwistbaar resultaat geven, en (iii) geen methodes beschikbaar zijn, en dit voor de verschillende voedselallergenen, met specifieke aandacht voor de voor België belangrijkste allergenen. De prioriteit van voedselallergenen voor de volksgezondheid wordt hoofdzakelijk

bepaald door hun prevalentie, hun allergisch potentieel en de ernst van de allergische reactie (incidentie van de effecten). Echter, dergelijke Belgische gegevens zijn zeer schaars tot onbestaand. Op basis van de beschikbare informatie wordt volgende relatieve rangschikking voorgesteld:

- eerste prioriteit: noten (hazelnoot in het bijzonder), pinda, melk en eieren;
- tweede prioriteit: schaaldieren en vis;
- derde prioriteit: soja, selderij, weekdieren, mosterd, lupine en sesamzaad.

Rekening houdend met de detectielimieten van beschikbare en geschikte methodes, kunnen de VITAL ('Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling') allergene drempelwaarden (of gelijkaardige dosis-responsgegevens) als basis dienen voor het vastleggen van actielimieten bij de controle van producten.

Op basis van de geïdentificeerde lacunes en knelpunten formuleert het Comité tot slot nog een aantal aanbevelingen voor onderzoek, industrie en beleid.

Summary

Advice 18-2013 of the Scientific Committee of the FASFC on the detection of food allergens

Although the Scientific Committee already drew the attention to the issue of food allergens in its opinion 37-2006, the present opinion deals specifically with the issue of the detection of the allergens whose labeling is mandatory by Regulation (EU) n° 1169/2011 (crustaceans, eggs, fish, peanuts, soybeans, milk, nuts, celery, mustard, sesame, lupin and molluscs). Ingredients causing food intolerance (e.g. gluten, lactose, sulfite) are not considered in this opinion.

For practical reasons, the regulation concerns the labeling of ingredients and not of allergenic proteins or epitopes. The regulation imposes a certain provision of information in case of unpackaged food, but does not dilate upon the problem of the incidental presence of allergens (cross-contamination), nor does it indicate maximum levels (standards or action limits). Particularly the latter, together with a number of bottlenecks regarding allergen detection complicate the operational policy of both government and food producers.

Even though detection methods with a good sensitivity and selectivity have already been developed and are commercially available for a variety of food allergens (methods based on protein binding, methods based on DNA detection and physico-chemical methods), they are still subject to variability and inaccuracies due to amongst others matrix effects (e.g. interference with other components, extraction efficiency), sampling (e.g. heterogeneous distribution), the non-uniform use of standards and units, etc. As food products often contain multiple allergens, further development of methods allowing the simultaneous detection of different allergens, is particularly important.

Because food allergies depend on individual and regional variables (e.g. cross allergenicity, nutritional habits) and on the food matrix (e.g. food processing may change the allergenicity), it is impossible to determine an absolute minimum eliciting dose. A pragmatic approach is to determine a 'default' threshold, which can be used as action limit.

The Committee is of the opinion that the control policy should in the first instance be proactively aimed at controlling the performance of the operators' allergen management system in the whole agro-food sector (GAP, GMP, HACCP). Concerning the control of products, it is proposed to identify food / matrix groups (e.g. cookies with / without chocolate) for which (i) reliable methods, (ii) methods giving a disputable result, and (iii) no methods are available, and this for the various food allergens, with a particular attention to the major allergens for Belgium. The priority of food allergens to public health is primarily determined by their prevalence, their allergic potency and the severity of the allergic reaction (incidence of

effects). However, such Belgian data are very scarce to nonexistent. On the basis of the available information, following relative order is proposed:

- first priority: tree nuts (hazelnut in particular), peanuts, milk and eggs;
- second priority: crustaceans and fish;
- third priority: soybeans, celery, molluscs, mustard, lupin and sesame seeds

Taking the detection limits of the available and appropriate methods into account, the VITAL ('Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling') allergen threshold values (or similar dose-response data) can be used as a basis for the determination of action limits for the control of products.

Based on the identified gaps and bottlenecks, the Committee formulates finally a number of recommendations for research, industry and policy.

Sleutelwoorden

voedselallergenen, reglementering, detectie, prioritering

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

Dit advies wordt op eigen initiatief van het Wetenschappelijk Comité uitgebracht, en behandelt volgende referentietermen:

1. Welke zijn de praktische belemmeringen m.b.t. de reglementering van voedselallergenen?
2. Welke allergenen zijn voor België klinisch relevant?
3. Welke mogelijkheden bestaan er op het vlak van detectie?
4. Welke pistes zijn mogelijk op het niveau van operationeel beheer / beleid (controle)?

Het advies betreft specifiek de problematiek m.b.t. de detectie van de via Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht te etiketteren allergenen (schaaldieren, eieren, vis, pinda, soja, melk, noten, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine en weekdieren). Het advies betreft niet de ingrediënten die intolerantiereacties veroorzaken bij bepaalde consumenten (bv. gluten, lactose, sulfiet) en die verschillen van een allergische reactie.

1.2. Wettelijke context

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

1.3. Afkortingen & Definities

CICBAA	Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire
DBPCFC	dubbelblinde placebogecontroleerde voedsel provocatietest ('double-blind, placebo-controlled food challenge')
ED	uitlokkende dosis (eliciting dose)
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FAVV	Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen
FCA	Flow-cytometry Assay
GAP	Good Agricultural Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma massaspectrometrie
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LFD	Lateral Flow Device
MED	minimale uitlokkende dosis (minimal eliciting dose)
MS	massaspectrometrie
NIST	National Institute of Standards and Technology
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
nsLTPs	niet-specifieke lipidentransfer proteïnen
PCR	Polymerase Chain Reaction
Sci Com	Wetenschappelijk Comité van het FAVV
SPR	Surface Plasmon Resonance
VITAL	Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling

Een voedselallergie (ook wel 'overgevoeligheid' genoemd) wordt veroorzaakt door een specifieke immunologische respons op bepaalde voedingscomponenten. Bij een primaire

voedselallergie (klasse I) is het allergeen hittestabiel en ongevoelig voor vertering. De sensitisatie vindt plaats ter hoogte van het gastro-intestinaal systeem. Bij een secundaire voedselallergie (klasse II) is het allergeen wel gevoelig voor een hittebehandeling en vertering, en vindt de sensitisatie plaats t.g.v. inhalatie van allergenen of kruisreactie met andere voedselallergenen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde allergische reacties. De eerste soort reacties worden gekarakteriseerd door een acuut optreden van symptomen (< 2 uur na inname) ter hoogte van de huid of van het cardiovasculair, het spijsverterings- of het ademhalingsstelsel. Niet-IgE-gemedieerde immunologische reacties (i.e. cel gemedieerd) betreffen proteïne geïnduceerde enterocolitis, proctocolitis en enteropathie (Burks *et al.*, 2012).

De term “allergenen” verwijst in dit advies naar de allergene levensmiddelen en niet naar de allergene proteïnen of epitopen (i.e. deel van een macromolecule dat herkend kan worden door het immuunsysteem en een reactie kan uitlokken).

Om de “drempelwaarden” te definiëren, worden in dit advies de volgende begrippen gehanteerd (gebaseerd op CNA, 2011):

- Klinische of allergene drempelwaarde: de minimale hoeveelheid van een bepaald levensmiddel die een allergische reactie veroorzaakt bij een gevoelig persoon.
- Allergene drempelwaarde voor de volksgezondheid of “actielimiet”: de hoeveelheid van een bepaald levensmiddel die een allergische reactie veroorzaakt bij een bepaald percentage, bv. 1%, 5% of 10%, van de gesensibiliseerde populatie. Deze drempelwaarde is gebaseerd op een beleidsbeslissing en garandeert de bescherming van respectievelijk 99%, 95% of 90% van de patiënten. (Merk op dat door gebrek aan dosis-respons relaties bij allergische personen en door het feit dat zelfs minimale dosissen zeer ernstige reacties kunnen veroorzaken bij bepaalde personen, het fixeren van een lage drempelwaarde niet de garantie biedt dat geen enkel blootgestelde persoon het slachtoffer kan worden van een ernstige reactie.)
- Technologische drempelwaarde of “detectielimiet”: de grenswaarden die door de operatoren worden toegepast in het kader van het beheersen van allergenen bij toepassing van HACCP (‘Hazard Analysis and Critical Control Points’). Deze zijn onder meer afhankelijk van de nauwkeurigheid van de detectiemethode (analytische grenswaarde), de betreffende voedingsmatrix en de toegepaste productieprocessen.

Overwegende de besprekingen tijdens de vergaderingen van de werkgroep op 11 mei en 16 oktober 2012, op 15 april 2013 en tijdens de plenaire zitting van 20 september 2013,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies:

2. Inleiding

Bij een voedselallergie reageert het immuunsysteem op voedingscomponenten, meestal eiwitten, die normaal gezien onschadelijk zijn. De symptomen van voedselallergieën variëren sterk, en treden vooral op in de mond (zwellen van de lippen of tong, mucosale jeuk), het maag-darmkanaal (maagkrampen, braken, diarree), de huid (netelroos, huiduitslag of eczeem), en de luchtwegen (piepende ademhaling of ademhalingsproblemen). Soms veroorzaakt een voedselallergie ernstige systemische reacties zoals een anafylactische shock. De enige mogelijkheid voor een persoon met voedselallergie is om de consumptie van allergene levensmiddelen te vermijden. Bijgevolg is relevante informatie en duidelijke etikettering van allergenen voor deze consumenten zeer belangrijk om een veilige voedingskeuze te kunnen maken.

Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht producenten om 14 stoffen die allergieën of intoleranties kunnen veroorzaken, te vermelden op het etiket van hun producten wanneer

deze als ingrediënt gebruikt worden. Uit de controles van het Agentschap in 2011 m.b.t. de etikettering van deze allergenen blijkt dat 6,6% van de 1418 controles in de transformatiesector en 7,7% van de 2744 controles in de distributiesector niet conform waren (FAVV Activiteitenverslag 2011¹). Dit is relatief veel, gezien de ernst van de allergische reacties. Bovendien zijn deze controleresultaten enkel gebaseerd zijn op een verificatie van het etiket in functie van de beschreven receptuur en houden ze geen rekening met een mogelijke incidentele aanwezigheid van allergenen in de voedingsproducten als gevolg van kruiscontaminatie of versleping.

In 2006 bracht het Wetenschappelijk Comité advies 37-2006 uit m.b.t. de aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen², waar in de context van de verplichte etikettering van allergenen reeds gewezen werd op een aantal aandachtspunten (onder meer op het risico op kruiscontaminatie en de problematiek van waarschuwende of voorzorgsetikettering ("kan allergenen bevatten"), het belang van goede praktijken ('Good Manufacturing Practices' of GMP), voorlichting en receptuur, de nood aan gegevens over prevalentie en reactiedrempelwaarde, etc.). Het voorliggende advies betreft specifiek de problematiek m.b.t. de detectie van voedselallergenen, aangezien een adequate screening van deze allergenen essentieel is, zowel voor het beleid als voor de voedingsindustrie en de consument.

3. Advies

3.1. Reglementering van de voedselallergenen

Sinds 2003 dienen een aantal allergenen verplicht geëtiketteerd te worden. De belangrijkste wijzigingen van Richtlijn 2000/13/EG m.b.t. de etikettering van allergenen zijn Richtlijnen 2003/89/EG, 2006/142/EG en 2007/68/EG (cfr. KB 13/09/1999 betreffende de etikettering van voorverpakte levensmiddelen en de wijzigingen daarop: KB van 13/2/2005, KB van 27/10/2008 en KB van 5/11/2008). Recent werd een nieuwe Verordening m.b.t. voedselinformatieverstrekking gepubliceerd, nl. Verordening (EU) nr. 1169/2011, die bovenstaande Richtlijnen vervangt. Met deze Verordening zijn vanaf december 2014 (2^e fase december 2016) nieuwe regels voor de etikettering van levensmiddelen en de voedingswaarde-etikettering van kracht. Het gebruik van voedings- en gezondheidsclaims wordt aldus op Europees niveau geharmoniseerd. De belangrijkste wijziging m.b.t. voedselallergenen betreft de verplichte informatieverstrekking aan consumenten over de aanwezigheid van allergenen in niet voorverpakte levensmiddelen (zie verder). Daarnaast benadrukt deze Verordening het belang van een heldere, begrijpelijke en leesbare etikettering (bv. m.b.t. lettertype, kleur en contrast).

De 14 verplicht te etiketteren levensmiddelen (met inbegrip van alle daarvan afgeleide producten) zijn glutenbevattende granen (tarwe, rogge, gerst, haver, spelt, kamut), schaaldieren, eieren, vis, pinda, soja, melk (incl. lactose), noten (amandelen, hazelnoten, walnoten, cashewnoten, pecannoten, paranoten, pistachenoten en macadamianoten), selderij, mosterd, sesamzaad, zwaveldioxide en sulfiet (bij concentraties > 10 mg SO₂/kg of l), lupine en weekdieren.

Deze 14 levensmiddelen (en hun derivaten) moeten op het etiket vermeld worden wanneer ze gebruikt worden bij de bereiding van voedingsproducten, ongeacht in welke vorm (bv. als ingrediënt of als technologische hulpstof). Hierop zijn slechts enkele uitzonderingen (zie Bijlage II van Verordening (EU) nr. 1169/2011). Dit advies betreft de verplicht te etiketteren allergenen (schaaldieren, eieren, vis, pinda, soja, melk, noten, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine en weekdieren), maar niet de intolerantie veroorzakende ingrediënten (bv. gluten, lactose, sulfiet).

¹ <http://www.favv-afcsa.fgov.be/jaarverslagen/>

² dossier Sci Com 2005/67, http://www.favv-afcsa.be/home/com-sci/doc/avis06/ADVIES37-2006_NL_DOSSIER2005_67.pdf

Bij toepassing van de regelgeving, kunnen een aantal praktische obstakels geïdentificeerd worden:

- Vanuit noodzakelijk pragmatisme, betreft de regelgeving de etikettering van ingrediënten en niet van allergene proteïnen of allergene epitopen, terwijl een allergische reactie gekoppeld is aan de herkenning van een epitooop. Deze epitopen kunnen bovendien tijdens de verwerking van voedingsproducten gemaskeerd, blootgesteld of gevormd worden.³
- De meeste voorvallen in verband met voedselallergieën zouden terug te voeren zijn tot een incidentele of onverwachte blootstelling via niet-voorverpakte levensmiddelen zoals bv. producten bij de slager, de bakker, de traiteur, in restaurants en horecazaken. Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht informatie over allergenen te verschaffen voor dergelijke onverpakte levensmiddelen. Deze informatie moet toegankelijk zijn voor de consument, bv. via een mededeling op een zichtbare plaats, maar hoeft niet noodzakelijk op een etiket of menukaart te staan. Het is aan de Lidstaten om al dan niet voorschriften vast te stellen over de gebruikte uitdrukings- of presentatievorm.
- Met uitzondering van sulfiet, lactose en gluten⁴, vermeldt de regelgeving geen actielimieten (of maximale gehalten). Een stof (of afgeleiden) die op de lijst staat van Verordening (EU) nr. 1169/2011 (bijlage II), moet altijd geëtiketteerd worden, ongeacht de gebruikte hoeveelheid of procesbewerking. Actielimieten kunnen niet garanderen dat een levensmiddel “vrij van allergenen” is, maar bieden o.a. meer veiligheid aan de consument (tot op heden houdt “vrij van allergenen” in dat volgens een ‘bepaalde’ detectiemethode met een ‘bepaalde’ detectielimiet geen allergenen werden aangetroffen), rechtszekerheid aan de industrie en duidelijkheid op het vlak van beleid.
- Verordening (EU) nr. 1169/2011 gaat niet in op het vermelden van de incidentele aanwezigheid van allergenen veroorzaakt door kruiscontaminatie of versleping. Ook in deze context scheidt de afwezigheid van actielimieten onduidelijkheid. Tot op heden kan de producent vrijblijvend op het etiket de vermelding “kan sporen bevatten” aanbrengen. Voor de consument leidt het verkeerd gebruik van waarschuwend etikettering in vele gevallen onterecht tot een beperktere keuzevrijheid aan producten. Bovendien kan dergelijke beperktere keuzevrijheid risicogedrag van de (allergische) consument in de hand werken.

Actielimieten en standaard detectiemethodes die een betrouwbare controle van producten (door het beleid, maar ook door de operatoren) mogelijk moeten maken, zouden de praktische toepassing van de reglementering sterk verbeteren. Deze twee aspecten worden verder uitgewerkt onder **3.2.** en **3.3.**

³ Bij de verwerking van voedingsmiddelen kan de allergeniciteit verminderen, maar ook verhogen door denaturatie, chemische omzetting of door een verandering van de proteïnestructuur waarbij epitopen kunnen vrijkomen of gevormd worden. Vbn. van hittestabiele proteïnen zijn deze van melk, vis, schaaldieren, pinda en soja. Andere allergene proteïnen worden meer labiel na verhitten of worden afgebroken in het spijsverteringsstelsel, zoals de aan pollen gerelateerde allergenen die in selderij aanwezig zijn en sommige fruitallergenen.

⁴ Sulfiet, lactose en gluten vallen buiten de scope van dit advies. Sulfiet moet verplicht geëtiketteerd worden als het gehalte in het eindproduct hoger is dan 10 mg/kg of 10 mg/l (Verordening (EU) nr. 1169/2011). Voor ‘lactosevrije’ zuigelingenvoeding geldt een drempelwaarde van 10 mg/100 kcal (Richtlijn 2006/141/EG van de Commissie van 22 december 2006 inzake volledige zuigelingenvoeding en opvolgzuigelingenvoeding en tot wijziging van Richtlijn 1999/21/EG). Voedingsmiddelen ‘met zeer laag glutengehalte’ en ‘glutenvrije’ voedingsmiddelen mogen respectievelijk maximaal 100 mg/kg gluten en 20 mg/kg gluten bevatten (Verordening (EG) nr. 41/2009 van de Commissie van 20 januari 2009 betreffende de samenstelling en de etikettering van levensmiddelen die geschikt zijn voor personen met een glutenintolerantie). Echter, de limiet van 20 mg/kg mag niet gebruikt worden als richtwaarde om ingrediënten van glutenbevattende granen niet te vermelden in de ingrediëntendeclaratie.

3.2. Klinisch relevante allergenen

In principe kunnen alle eiwitten in de voeding allergische reacties uitlokken. Het aantal levensmiddelen dat een allergische reactie bij gevoelige personen kan veroorzaken, is bijgevolg groot. In het door de EU gefinancierde project EuroPrevall⁵, waar meer dan 900 gepubliceerde studies geëvalueerd werden om het percentage personen met een voedselallergie in te schatten, bleken meer dan 120 levensmiddelen beschreven te zijn als mogelijke oorzaak van een voedselallergie. Echter, slechts een klein aantal van deze levensmiddelen zijn verantwoordelijk voor de grote meerderheid van de gedocumenteerde allergische reacties (van Bilsen *et al.*, 2011; Nørhede, 2008). De frequentie van bepaalde voedselallergieën toont een geografische variatie (o.a. door verschillen in nationale en zelfs lokale voedingsgewoontes en de mate aan blootstelling aan mogelijk kruisreactieve allergenen zoals bv. pollen en bepaalde groenten en fruit) en is afhankelijk van de beschouwde leeftijdsgroep.

Voor Nederland (en ook te gebruiken voor België) bestaat er een uitgebreide allergenedatabank, de LeDa-lijst (i.e. de vroegere ALBA-lijst, nu opgenomen in de Levensmiddelendatabank) waarin producenten op vrijwillige basis allergeneninformatie over hun producten kunnen ingeven. De databank is gebaseerd op een lijst van 24 levensmiddelen die een voedselallergie of -overgevoeligheid kunnen veroorzaken. Naast de 14 verplicht te etiketteren levensmiddelen van de Europese Verordening, bevat de lijst ook lactose, cacao, glutamaat (E620-E625), koriander, maïs, peulvruchten, wortel, rund-, varkens- en kippenvlees (LeDa-lijst, V2.0 – 2011; <http://www.allergenenconsultancy.nl>). Deze levensmiddelen werden geselecteerd op vraag van patiënten, artsen, etc. en op basis van wetenschappelijke informatie. Echter, om een zo efficiënt mogelijk beleid te kunnen voeren (bv. bij het opstellen van het controleprogramma), is een zekere prioritering van deze 24 allergenen nodig.

Health Canada werkte een aantal objectieve criteria uit om de prioriteit van allergene levensmiddelen voor de volksgezondheid te bepalen (Health Canada, 2010), waaronder het bestaan van een geloofwaardige oorzaak-effect relatie, gebaseerd op positieve dubbelblinde placebogecontroleerde voedsel provocatietesten (DBPCFC) of eenduidige rapporteringen, meldingen van ernstige systemische reacties na blootstelling aan het levensmiddel, en beschikbare prevalentiegegevens bij kinderen en volwassenen, die ondersteund worden door passende klinische studies. Bijkomend houden de Canadese criteria ook rekening met de allergene potentie van het levensmiddel en de potentiële (Canadese) blootstelling aan het levensmiddel. Het levensmiddel wordt tevens onderworpen aan de voorgestelde, Canadese definitie van een voedselallergeen, waarin wordt benadrukt dat de eiwitproportie van het levensmiddel verantwoordelijk is voor het opwekken van een allergische reactie.

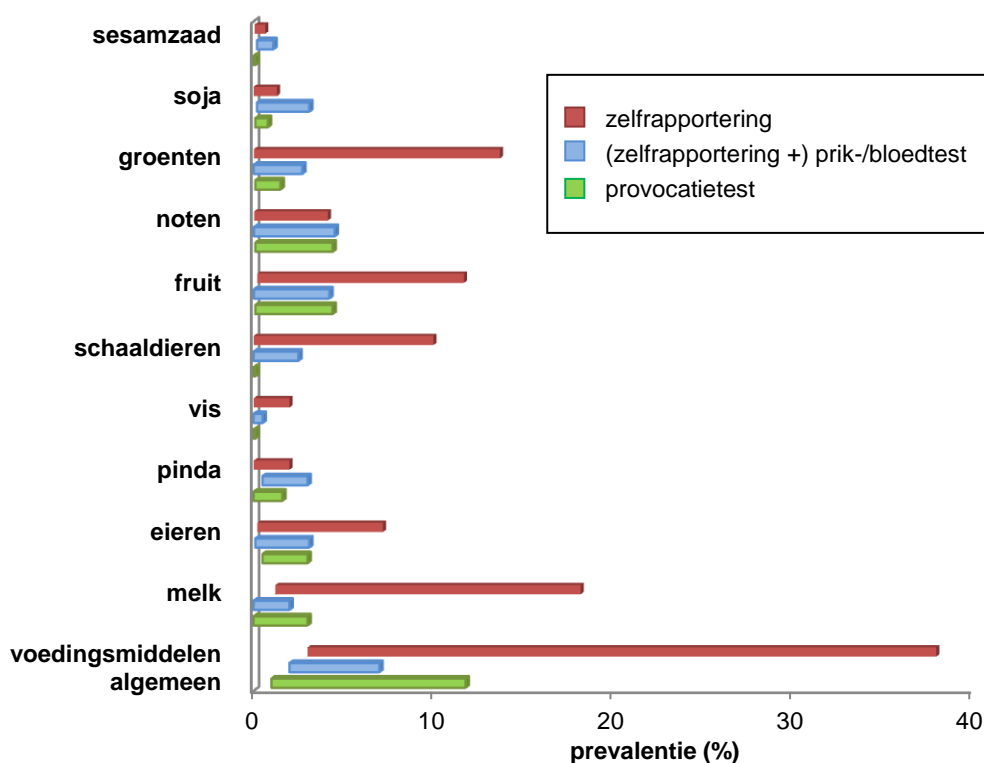
Gelijkaardig ontwikkelde het 'ILSI Europe Food Allergy Task Force'⁶ een reeks van wetenschappelijke criteria als praktische benadering voor de classificatie van voedselallergenen (van Bilsen *et al.*, 2011; Björkstén *et al.*, 2008). Deze criteria omvatten de klinische karakterisering (IgE-gemedieerde reactie), de potentie van het allergeen, de ernst van de reactie en de prevalentie in een populatie. De betrouwbaarheid of de kwaliteit van de beschikbare data (hoeveelheid wetenschappelijke publicaties) voor elk criterium wordt in deze benadering beoordeeld op basis van een score ('levels of evidence'). Dergelijke criteria en scores laten toe om na te gaan of er voldoende, kwaliteitsvolle gegevens zijn om het relatieve belang van allergene levensmiddelen voor de volksgezondheid te evalueren. In wat volgt, zal dieper ingegaan worden op de prevalentie van voedselallergenen (**3.2.1.**), de ernst van de reactie (**3.2.2.**) en hun allergene potentie (**3.2.3.**) om -met het oog op het Belgisch beleid- te komen tot een zekere prioritering van voedselallergenen (**3.2.4.**). De lijst van verplicht te etiketteren allergenen wordt hierbij als startpunt genomen (voedselintolerantie veroorzakende ingrediënten vallen niet onder de referentietermen van dit advies).

⁵ <http://www.euoprevall.org/>

⁶ http://www.ilsio.org/Europe/Pages/TF_FoodAllergy.aspx

3.2.1. Prevalentie van personen met een voedselallergie

Algemeen kan gesteld worden dat de prevalentie van voedselallergieën meer bedraagt dan 1-2%, maar minder dan 10%. Voor Europa wordt een prevalentie van 4,7% bij kinderen en van 3,2 à 3,7% bij volwassenen geschat. De prevalentie van voedselallergieën (of ernstige voedselallergische reacties) lijkt echter toe te nemen (Burks *et al.*, 2012; Cochrane *et al.*, 2009; Moneret-Vautrin, 2008).



Figuur 1. Prevalentie van een aantal voedselallergieën (indicatieve waarden; spreiding tussen laagste en hoogste % van personen met een voedselallergie vermeld in gepubliceerde prevalentiestudies die beschouwd werden in de meta-analyse uitgevoerd binnen het EuroPrevall project; kinderen + volwassenen) (gebaseerd op Zuidmeer *et al.*, 2008 en Rona *et al.*, 2007; Nørhede, 2008)

De prevalentie van voedselallergieën is moeilijk exact te bepalen en wordt bij voorkeur uitgedrukt als de absolute prevalentie in een populatie of als de relatieve (%) prevalentie bij voedselallergische patiënten (Chung *et al.*, 2012). Om de prevalentie van een voedselallergie te schatten (i.e. aantal allergische personen in een populatie over een bepaalde periode), zijn een aantal gegevens noodzakelijk, zoals: (i) een studie van de algemene bevolking, (ii) klinische detectie van reacties op het allergeen, en (iii) klinische documentatie van een IgE-gemedieerd mechanisme voor de reactie (van Bilsen *et al.*, 2011).

Een voedselallergie kan klinisch aangetoond worden via anamnese, huidpriktesten, bloedonderzoek of een provocatietest. Gegevens op basis van zelfrapportering overschatten veelal de prevalentie, terwijl dubbelblinde placebogecontroleerde voedsel provocatietesten (DBPCFC) een correcter beeld geven, maar arbeidsintensief en duur zijn (Burks *et al.*, 2012).

Figuur 1 illustreert de grote variatie in prevalentiegegevens die gerapporteerd werden op basis van zelfrapportering, prik- en bloedtesten alsook op basis van provocatietesten. De figuur is gebaseerd op gepubliceerde resultaten van een meta-analyse van prevalentiestudies binnen het EuroPrevall project (Zuidmeer *et al.*, 2008; Rona *et al.*, 2007). Op basis van zelfrapportering bleek gemiddeld 12% van de kinderen en 13% van de volwassenen een

voedselallergie te hebben, terwijl dit voor alle leeftijden slechts voor gemiddeld 3% klinisch aangetoond kon worden (Rona *et al.*, 2007). De prevalenties varieerden sterk tussen de verschillende studies die in de meta-analyse beschouwd werden, wat niet enkel te wijten is aan de gevolgde methodologie, maar ook aan onder meer de gekozen populatie (kinderen, vrouwen, etc.) en geografische verschillen. Zo bleek de zelfgerapporteerde prevalentie van voedselallergieën te variëren tussen 3% en 35%, met een variatie tussen 1,2 en 17% voor melk- en tussen 0,2 en 7% voor ei-allergie, tot 2% voor pinda- en visallergie, tot 10% voor schaaldierallergie, tot 11,5% voor fruit- en tot 13,7% voor groenteallergie, en tot 4,1% voor notenallergie. De prevalentie van fruit- en groenteallergie bedroeg respectievelijk tot 11,5% (8,5% voor appels en 6,8% voor appelsien en/of limoen) 13,7% (voor tomaten) bij kinderen, en respectievelijk tussen 0,4 en 3,5% en tot 2,5% bij volwassenen. Er wordt evenwel opgemerkt dat op basis van zelfrapportering de prevalentie voor een specifieke fruitsoort bij volwassenen < 1% bedroeg. Op basis van provocatietesten (6 studies) werden prevalenties tussen 1% en 10,8% gerapporteerd voor voedselallergieën in het algemeen, tot 3% voor melk- en tot 1,7% voor ei-allergie, tussen 0,1% en 4,3% voor fruit- en notenallergie, tussen 0,1% en 1,4% voor groenteallergie, en minder dan 1% voor tarwe-, soja- en sesamallergie (Zuidmeer *et al.*, 2008; Rona *et al.*, 2007).

Tabel 1. Voorkomen van een aantal voedselallergieën bij allergische patiënten in Frankrijk (prevalentie, %) (bron: Moneret-Vautrin, 2008; op basis van gegevens CICBAA)

allergeen	0-1 jaar (n=147)	1-3 jaar (n=359)	3-15 jaar (n=468)	Volwassenen (n=287)
eieren	77,5	69,6	24,3	6,3
melk	29,2	25,6	7	3,5
pinda	19,7	37,6	49,3	10,1
noten	2,7	4,4	10,2	15,7
peulvruchten	0,6	4,4	13,4	5,9
vis	0,6	5	10	3,1
prunoïden	0	0	0	31,3
avocado, banaan, paranoot, kiwi	0,6	1,3	5,3	22,6
apiaceae ¹	0	0	1,7	16,4

¹ schermbloemigen, waaronder bv. selderij, wortel, kervel

Er wordt geschat dat in België 6-8% van de kinderen jonger dan 3 jaar en 2-3% van de volwassenen allergisch is aan bepaalde levensmiddelen (HGR, 2009). De Astma & Allergiekoepel vzw schat dat het cijfer in België bij kinderen schommelt rond 4,7% en bij volwassenen rond de 3,2% (interne communicatie). Woods *et al.* (2001) vermelden een prevalentie van ~13% voor de volwassen Belgische bevolking op basis van zelfrapportering van voedselallergie/-intolerantie.

In een retrospectieve Belgische studie bij 156 kinderen (1 maand – 14 jaar oud) bleken slechts 4 levensmiddelen verantwoordelijk te zijn voor 78,4% van de voedselallergieën, nl. eieren (31%), noten (18,1%, inclusief hazelnoten 12,3%), koemelk (16,1%) en pinda (13,2%). Vis (4,5%) en fruit uit de latex-groep (4,5%) droegen minder bij. Ofschoon er multipel voedselallergieën werden waargenomen (16,7% bleek allergisch te zijn voor 3 levensmiddelen en slechts 4,4% voor 4 à 5 levensmiddelen), bleek een grote meerderheid van de kinderen slechts voor 1 levensmiddel allergisch te zijn (78,9%) (Mulier *et al.*, 2006). Daar waar in België notenallergie relatief veel voorkomt bij kinderen, bleek in Frankrijk naast ei, pinda, koemelk, en vis, ook mosterd een belangrijk voedselallergeen bij kinderen te zijn (Rancé *et al.*, 1999). De verschillen tussen beide landen zijn deels te verklaren door verschillen m.b.t. leeftijd en klinische achtergrond van de onderzochte populatie, maar ook door nationale en zelfs regionaal verschillende voedingsgewoonten.

Op basis van gegevens van het Franse netwerk voor de bewaking van allergenen CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire) (**tabel 1**) blijken prunoïden, fruit uit de latex-groep, apiaceae (bv. selderij), noten en pinda de meest voorkomende voedselallergenen bij de Franse volwassen bevolking te zijn (Moneret-Vautrin,

2008). De prevalentie van allergische reacties op koemelk- en kippenei is hoger bij kinderen dan bij volwassenen omdat deze laatste groep deze voedselallergieën kan ontgroeien. Zo zouden 11 tot 50% van de kinderen met een ei-allergie rond 4 à 4,5 jaar, en zelfs 82% rond 16 jaar, een tolerantie voor eieren ontwikkelen (Alvarez & Boye, 2012).

Met de wijzigende voedingsgewoontes en de internationale markt, lijkt niet alleen de prevalentie van voedselallergieën toe te nemen, maar worden ook bepaalde “nieuwe”, mogelijk belangrijke allergene levensmiddelen gerapporteerd. Zo signaleerde het CICBAA in 2007 de eerste gevallen van anafylactische reacties op quinoa en groene gerstscheuten (een product gekwalificeerd als “gezondheidsvoeding”). Echter, ook andere levensmiddelen, die voorheen geen ernstige reacties leken uit te lokken, zoals wortel, appelsien en nectarine, worden nu gekoppeld aan anafylactische reacties, en ook eiwitten van schapen- en geitenmelk en boekweit kunnen beschouwd worden als opkomende voedselallergenen (Moneret-Vautrin, 2008).

Lupine en weekdieren, voedselallergenen die later aan de lijst van verplicht te etiketteren allergene levensmiddelen van Verordening (EU) nr. 1169/2011 werden toegevoegd, zijn in zekere zin ook een soort van opkomende voedselallergenen.

3.2.2. Ernst van voedselallergische reacties

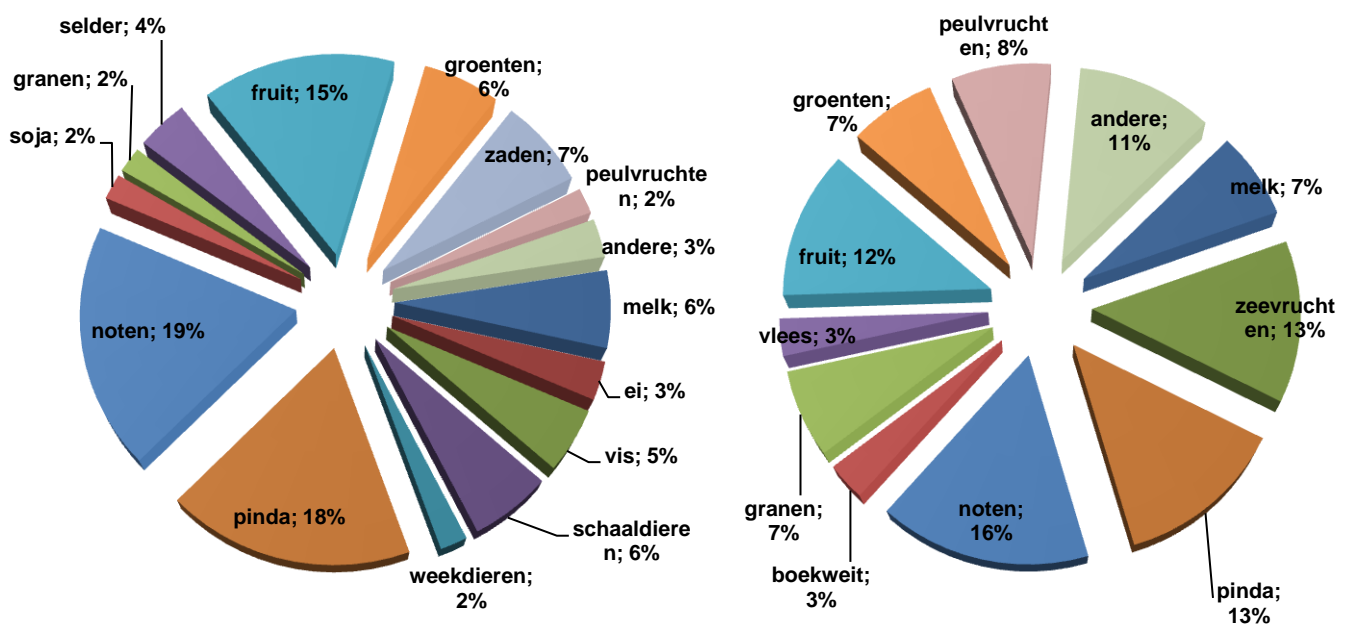
Voedselallergische reacties of symptomen kunnen zeer uiteenlopend zijn, gaande van milde symptomen tot levensbedreigende anafylaxie. Ze kunnen optreden ter hoogte van de huid, de mond, het maag-darmkanaal, de luchtwegen, de ogen en/of het centrale zenuwstelsel (**tabel 2**). Bovendien kan een patiënt een combinatie aan klinische verschijnselen of symptomen vertonen. Het voorkomen en de ernst van de klinische reactie wordt beïnvloed door complexe interacties tussen omgevingsfactoren (blootstelling) en persoonlijke gevoeligheid (genetische factoren).

De blootstelling aan een allergeen is afhankelijk van het gehalte van het allergeen in het levensmiddel en de hoeveelheid geconsumeerd voedsel, twee factoren waarover zowel variabiliteit als onzekerheid bestaat. Bovendien kan ook het tijdstip waarop het allergene levensmiddel geconsumeerd wordt, bepalend zijn (bv. bij bepaalde personen manifesteert een allergische reactie zich enkel wanneer het allergeen geconsumeerd wordt na het sporten) (van Bilsen *et al.*, 2011). Categorisering van de effecten als mineur, matig of ernstig is mogelijk, maar verdere ontwikkeling van definities is nodig. Overigens kan bv. (chronische) diarree zeer ernstig zijn bij kinderen, maar eerder als “matig ernstig” omschreven worden voor volwassenen. Bovendien dient de ernst van de effecten van een voedselallergie te worden aangegeven in combinatie met de frequentie van deze effecten in de populatie. Er wordt gesuggereerd de ernst uit te drukken als de incidentie (%) van effecten in een populatie (Chung *et al.*, 2012).

Tabel 2. Klachtenpatroon bij allergische reacties

Optreden na inname voeding	Symptomen voedselallergie
< 15 minuten	Jeuk (mond, keel, verhemelte, oren)
	Angio-oedeem van lippen, tong, mond
	Zwelling keel, heesheid, hoesten, moeilijk slikken
15 – 60 minuten	Rhinitis/conjunctivitis
	Urticaria
	Astma (hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid)
30-60 minuten	Anafylactische shock (hypotensie, bewustzijnsverlies)
	Nausea, braken, diarree, buikkrampen,
Lange termijn	G-O (gastro-oesofageale) reflux, eosinofiele gastro-enteropathie, eczeem

Als er al gegevens beschikbaar zijn over de incidentie van allergene effecten, dan betreffen deze anafylaxis. Anafylaxis kent zowel milde (dermatologische en bovenste-luchtwegsymptomen), ernstige (slik- en ademlast) als zeer ernstige vormen (cardiovasculaire en cardiorespiratoire symptomen). Anafylactische shock is de meest ernstige vorm, verloopt zeer snel en is levensbedreigend. Deze zeer ernstige voedselallergische reactie gaat gepaard met muco-cutane symptomen (jeuk, urticaria, angio-oedeem, conjunctivitis) en één of meerdere respiratoire (rhinitis, zwelling van tong, farynx, uvula, stridor, dyspnoe, wheezing), cardiovasculaire ((pre)syncope, bewustzijnsverlies, hypotensie) en/of gastro-intestinale (nausea, braken, buikpijn, diarree) symptomen (Riziv, 2010). Er zijn verschillende uitlokkende factoren voor een anafylactische reactie, zoals medicatie of insectensteken, maar voedselallergie blijkt de belangrijkste oorzaak te zijn (in 25 tot 35 % van de gevallen bij volwassenen en in 25 tot 75% van de gevallen bij kinderen). Naar schatting zouden er in België jaarlijks 1.000 tot 3.000 gevallen van ernstige anafylaxis zijn, met een tiental dodelijke gevallen per jaar. Exacte gegevens in België ontbreken echter, omdat er geen registratienetwerk is, de diagnose moeilijk te bevestigen is, alsook omwille van de moeilijkheid om de ernst van anafylactische reacties in stadia onder te brengen. De prevalentie van anafylaxie is het hoogst in de eerste levensjaren (0-3 jaar), gevolgd door de adolescentiejaren (12-15 jaar). Vooral bij adolescenten is voeding een zeer frequente oorzaak van anafylaxie omdat deze leeftijdsgroep meer zelfstandig wordt maar nog een beperkt ziekte-inzicht heeft. In alle pediatrie studies komt anafylaxie frequenter voor bij jongens dan bij meisjes, wat overeenkomt met het feit dat op kinderleeftijd allergische aandoeningen in het algemeen frequenter zijn bij jongens (Riziv, 2010; De Swert *et al.*, 2008). In **figuur 2** wordt een indicatie gegeven van de frequentie waarmee verschillende voedselallergenen anafylaxis kunnen veroorzaken, en dit voor Europa (a) en Frankrijk (b). Noten, pinda, zeevruchten en fruit blijken het meest te leiden tot anafylactische reacties. Echter, de groepen “noten” (bv. amandelen, hazelnoten, walnoten, cashewnoten, etc.) en “fruit” (bv. bananen, appels, kersen, peren, kiwi, etc.) omvatten verschillende soorten in vergelijking met bv. “melk”. Bij kinderen lijken vooral pinda, ei, noten, koemelk en in mindere mate ook kiwi, appel, vis, tarwe, lupine anafylaxis te veroorzaken (Riziv, 2010; De Swert, 2008). Bij jonge kinderen (0-2 jaar) is anafylaxis het frequentste op koemelk en dit frequenter dan bij oudere kinderen.



(a) 'out-patient' klinische cross-sectionele Europese studie EuroPrevall – preliminaire resultaten (bron: Montserrat Fernández Rivas, 2012)

(b) Franse studie bij volwassenen; Réseau Allergo Vigilance (november 2010) (bron: Riziv, 2010)

Figuur 2. Frequentie (%) waarmee anafylaxie door voedselallergenen veroorzaakt wordt

3.2.3. Allergene potentie van levensmiddelen – klinische drempelwaarden & actielimieten

De meeste levensmiddelen zijn complexe producten, maar slechts enkele proteïnen in de voeding hebben een mogelijke, allergene werking. Slechts een deel van deze proteïnen is reactief. Allergische personen kunnen reageren op verschillende proteïnen en/of op verschillende epitopen van hetzelfde proteïne in eenzelfde levensmiddel. Binnen één levensmiddel kunnen bepaalde epitopen van een eiwit aanleiding geven tot mildere symptomen, terwijl anderen tot ernstigere symptomen kunnen leiden. Daarnaast kunnen verschillende variëteiten van bv. appels of vissoorten, verschillende hoeveelheden allergene proteïnen bevatten, en kunnen verschillende factoren, zoals groeicondities, rijpheid, bewaarcondities en verwerking, de allergeniciteit van een levensmiddel wijzigen. Ook de samenstelling van een maaltijd kan de allergische reactie of de gevoeligheid beïnvloeden. Er is bijgevolg een grote inter- en intravariatie tussen personen, maar ook tussen levensmiddelen (Björkstén *et al.*, 2008), wat de karakterisering van de allergene potentie en van een drempelwaarde of minimale dosis bemoeilijkt. Bovendien zijn de allergeengehaltes van levensmiddelen niet altijd gekend, vooral wanneer de aanwezigheid van het allergeen het resultaat is van kruiscontaminatie. Zelfs in zeer gecontroleerde klinische studies, bestaat er onzekerheid over het allergeengehalte als gevolg van verschillen in de gevolgde methoden voor het verwerken en bereiden van het testmateriaal, onvolledige karakterisering van dit testmateriaal, variabiliteit in allergeengehaltes tussen de verschillende voedselproducten, en verschillen in de analysemethoden die gebruikt worden om de allergeengehaltes te kwantificeren. Ofschoon de klinische blootstelling aan voedselallergenen wordt uitgedrukt als dosis (bv. g, mg of µg), worden voedselallergenen in levensmiddelen gemeten als concentratie (bv. ppm, percentage of mg/kg). Door een standaard portie, meestal 100 g te definiëren, kan een dosis vertaald worden naar een concentratie in een levensmiddel. Desalniettemin is de werkelijke portie die door de consument geconsumeerd wordt, een bron van variabiliteit en onzekerheid bij de beoordeling van de blootstelling en de risico's.

Het is onmogelijk om een minimale, uitlokkende dosis of MED ('minimal eliciting dose') te bepalen voor ernstige, allergische reacties (i.e. vergelijkbaar met een NOAEL of 'no observed adverse effect level') (Björkstén *et al.*, 2008). Een pragmatische benadering is om een 'default' drempelwaarde vast te leggen, die als actielimiet gebruikt kan worden. Zo moeten in Zwitserland allergene componenten gedeclareerd worden wanneer hun concentratie in het levensmiddel groter is dan 1 g/kg of liter⁷, en in Japan vanaf 10 mg/kg (Kerbach *et al.*, 2009). Een andere, meer adequate benadering is het afleiden van een actielimiet op basis van de allergene potentie. Deze kan verwijzen naar de hoeveelheid van een allergeen dat vereist is om een persoon te sensibiliseren, of naar de hoeveelheid die nodig is om een reactie op te wekken bij een reeds gesensibiliseerd of allergisch persoon (van Bilsen *et al.*, 2011). In de context van risicobeheer gericht op het verminderen van de kans op allergische reacties, is vooral deze laatste definitie relevant.

De potentie van een voedselallergeen kan beschreven worden als een distributie van dosissen in functie van de frequentie van de respons ('frequency dose–response') of in functie van de graad van de ernst van de respons ('severity dose–response'). Op basis van dergelijke dosis-responsrelaties is het mogelijk om de potentie van een voedselallergeen uit te drukken als de ED05 of de ED01. Deze "uitlokkende dosissen" ('eliciting dose') geven de hoeveelheid weer die nodig is om een reactie uit te lokken in respectievelijk 5% en 1% van een specifieke allergische populatie. Wanneer onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, kan de allergene potentie uitgedrukt worden op basis van de LOAEL waarde ('lowest observed adverse effect level') (Chung *et al.*, 2012).

⁷ Uitzondering zijn sulfiet en gluten waarvoor maximumgrenzen van respectievelijk 10 en 100 mg/l of mg/kg gelden.

Om consumenten meer duidelijkheid te bieden en producenten te ondersteunen bij o.a. hun etiketteringbeleid bij incidentele aanwezigheid van voedselallergenen ('kan sporen bevatten'-etikettering), werd door het Australische 'Allergen Bureau' een gestandaardiseerd risico-evaluatie instrument ontwikkeld, nl. VITAL ('Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling').⁸ In de eerste versie van VITAL werden op basis van de LOAEL waarden vermeld in het FDA Threshold working Group rapport van 2006 (FDA, 2006, **tabel 3**) en met toepassing van een onzekerheidsfactor, actielimieten bepaald voor drie actieniveaus: (i) geen vermelding, (ii) zou het allergeen kunnen bevatten = 'kan bevatten' etikettering en (iii) bevat het allergeen = te vermelden als ingrediënt. Deze actielimieten werden uitgedrukt in concentraties (ppm) eerder dan in hoeveelheid proteïnen (mg) en werden berekend op basis van een portie van 5 g (i.e. een lepel of 'mondvol'). In de meest recente versie van VITAL worden de actielimieten berekend op basis van referentiedosisen of ED waarden (**tabel 3**). De actielimiet wordt uitgedrukt als mg proteïne alsook als gehalte in een bepaalde portie. In deze versie van VITAL worden slechts twee actieniveaus behouden: (i) wel of (ii) geen 'kan bevatten' etikettering⁹ (Grinter, 2012; Allergen Bureau, 2011). Naar dit voorbeeld werd eveneens EU-VITAL opgericht ('European Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling'), een gelijkaardig initiatief ter verbetering en harmonisering van de etikettering van voedselallergenen.¹⁰

Tabel 3. Allergene potentie van levensmiddelen uitgedrukt als drempelwaarden

Allergeen	LOAEL ^(a)	Referentiedosis VITAL ^(b)		kwaliteit v/d databank
	(mg proteïne)	Dosis (mg proteïne)	gebaseerd op	
Pinda	0,25-10	0,2	ED01*	uitstekend
Melk	0,36-3,6	0,1	ED01	uitstekend
Ei	0,13-1,0	0,03	ED01 en ED05* 95% Ici**	uitstekend
Soja	88-522	1,0	ED05 95% Ici Opm.: dit gehalte zal bepaalde personen die gevoelig zijn aan sojamelk, niet beschermen	voldoende
Tarwe		1,0	ED05 95% Ici Opm.: tarwe-allergische consumenten zijn grotendeels beschermd bij levensmiddelen met < 20 ppm gluten	voldoende
Cashew		2,0 (provisorisch)	ED05 95% Ici	marginaal voldoende
Mosterd	1-936	0,05	ED05 95% Ici	voldoende
Lupine		4,0	ED05 95% Ici	voldoende
Sesamzaad	30	0,2	ED05 95% Ici	marginaal voldoende
Garnaal		10	ED05 95% Ici	marginaal voldoende
Selderij		n/a ***		onvoldoende
Vis	1-100	n/a		onvoldoende
Noten (walnoot, pecanoot, amandel, pistache, paranoot, macadamianoten)	0,02-7,5			onvoldoende
Hazelnoot		0,1	ED01 en ED05 95% Ici	goed

^(a): Alvarez & Boye, 2012; FDA, 2006; ^(b): Allergen Bureau, 2011

* ED01, ED05: uitlokkende dosis ('eliciting dose') of de hoeveelheid die nodig is om een reactie uit te lokken in resp. 1% en 5% van een specifieke allergische populatie; ** Ici: 'lower confidence interval'; *** n/a: niet beschikbaar

⁸ <http://www.allergenbureau.net/vital/vital>

⁹ Zeer allergische consumenten worden niet beschouwd; er wordt verondersteld dat zij geen verwerkte levensmiddelen consumeren

¹⁰ <http://www.eu-vital.org/en/home.html>

3.2.4. Evaluatie van het risico: prioritering

Zoals reeds vermeld, wordt de (relatieve) prioriteit van voedselallergenen voor de volksgezondheid hoofdzakelijk bepaald door hun prevalentie, hun allergene potentie en de ernst van de reactie. In **tabel 4** wordt een overzicht gegeven van de beschikbare gegevens die onder **3.2.1.**, **3.2.2.** en **3.3.3.** besproken werden. De lijst van verplicht te etiketteren voedselallergenen (Verordening (EU) nr. 1169/2011) wordt hierbij als startpunt genomen, omdat deze beschouwd kan worden als een eerste selectie van voor Europa belangrijke allergenen (voedselintolerantie veroorzakende voedingsstoffen vallen niet onder de referentier termen van dit advies). “Fruit” en “groenten” worden eveneens opgenomen in de tabel om te benadrukken dat ook deze levensmiddelen vrij frequent voorkomende allergenen en belangrijke veroorzakers van anafylaxie zijn. Echter, verdere opdeling in verschillende soorten fruit- en groentesoorten (allergenen) en meer specifieke gegevens zijn nodig om een prioriteit aan deze allergenen te kunnen toekennen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de prevalentie van voedselallergieën in de Belgische bevolking, enkel over de prevalentie bij Belgische, allergische kinderen. De allergene potentie van levensmiddelen kan uitgedrukt worden d.m.v. de VITAL referentiedosissen. Voedselallergieën gaan gepaard met verschillende, mogelijke reacties of symptomen. Ofschoon het moeilijk is om de impact op de volksgezondheid van voedselallergenen die een relatief milde, maar bij de bevolking frequent voorkomende reactie veroorzaken, te vergelijken met allergenen die ernstige reacties bij slechts een aantal personen veroorzaken, lijkt het aangewezen om prioriteit te verlenen aan die voedselallergenen die de meest ernstige reactie veroorzaken. Bijgevolg wordt er voor geopteerd om in **tabel 4** de ernst van de reactie uit te drukken als de frequentie waarmee anafylaxie in Europa veroorzaakt wordt door de verschillende voedselallergenen.

Op basis van deze beperkte set van (indicatieve) gegevens, wordt volgende relatieve rangschikking voorgesteld:

- 1^e prioriteit: noten (hazelnoot in het bijzonder), pinda, melk en eieren. Deze stoffen zijn belangrijke allergenen bij zowel kinderen als volwassenen (melk en eieren in mindere mate) met een relatief lage referentiedosis. Ze worden in vele voedingsproducten gebruikt, vaak onder gemaskeerde vorm. Bovendien zijn deze allergenen een belangrijk gevaar in de context van kruiscontaminatie van voedingsproducten.
- 2^e prioriteit: schaaldieren en vis. Ofschoon deze voedselallergieën vrij frequent voorkomen en vaak gekoppeld worden aan anafylaxie, kan aangenomen worden dat voedingsproducten die schaaldieren bevatten makkelijker te vermijden zijn in vergelijking met bv. eieren of melk.
- 3^e prioriteit: soja, selderij, weekdieren, mosterd, sesamzaad. Ondanks de lage referentiedosis, lijken deze allergenen t.o.v. de overige verplicht te etiketteren allergenen minder relevant te zijn voor België.

Het Comité wenst echter te benadrukken dat de prioritering van allergenen voortdurend onderhevig is aan veranderingen te wijten aan onder meer regionaal bepaalde epidemiologische veranderingen in allergische subpopulaties. Het is moeilijk, zo niet onmogelijk, om de prevalentie van voedselallergieën en hun symptomen in een populatie nauwkeurig te bepalen. Vergelijkingen of extrapolaties van gegevens dienen met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, onder andere door verschillen in de gevolgde methodologieën en algemene testcriteria.

Tabel 4: Relatieve rangschikking van verplicht te declareren voedselallergenen op basis van indicatieve literatuurgegevens voor prevalentie, allergene potentie en ernst van de reactie (1^e prioriteit: ■; 2^e prioriteit: ■; 3^e prioriteit: ■)

	hoogst gerapporteerde prevalentie (%) ^(a)		prevalentie (%) bij allergische patiënten		Referentiedosis VITAL ^(d) (mg proteïne)	frequentie anafylaxie ^(e) (%)
	Zelf-rapportering	Provocatietest	kinderen (< 14 j; B) ^(b)	Volw. (FR) ^(c)		
schaaldieren	10	< 0,5			10 (garnaal)	6
eieren	7	2,5	31	6,3	0,03	3
vis	2	< 0,5	4,5	3,1		5
pinda	2	1,6	13,2	10,1	0,2	18
soja	1,3	<1			1	2
melk	17	3	16,1	3,5	0,1	6
noten	4,1	4,3	18,1 (12,3: hazelnoot)	15,7	2,0 (cashew) 0,1 (hazelnoot)	19
selderij	(0,04) ^(f)					4
mosterd					0,05	
sesamzaad	0,6	<0,5			0,2	
lupine					4	
weekdieren						2
fruit	11,5 ^(g)	4,3	4,5			15
groenten	13,7	1,4				6

^(a): figuur 1; ^(b): Mulier *et al.* (2006); ^(c): tabel 1; ^(d): tabel 3; ^(e): figuur 2a; ^(f): op basis van huidpriktesten (Zuidmeer *et al.*, 2008); ^(g): 11,5% bij kinderen (8,5% voor appels en 6,8% voor appelsien en/of limoen) en tot 3,5% bij volwassenen (< 1% wanneer fruitsoort gespecificeerd is)

3.3. Detectie van allergenen

Regelmatige screening van voedingsproducten op mogelijke allergenen is niet alleen een essentieel onderdeel van een preventief beleid of een allergenenbeheersysteem binnen bepaalde bedrijven, maar maakt ook deel uit van het controlebeleid van de overheid. Er zijn echter nog steeds een aantal technische knelpunten m.b.t. de detectie van lage niveaus van allergenen in levensmiddelen.

3.3.1. Beschikbare methodes

Er zijn verschillende methodes beschikbaar voor de detectie van voedselallergenen. Een zeer algemene methode is het gebruik van eiwitsneltesten. Dit zijn niet-specifieke testen die de aanwezigheid van eiwitten aantoonst. Aangezien de meeste allergenen eiwitten zijn, zullen er bij afwezigheid van eiwitten ook geen allergenen aanwezig zijn. Het zijn zeer eenvoudige en snelle testen, die bv. gebruikt worden voor de controle van gereinigde oppervlaktes van installaties. Voor de specifieke detectie van allergenen kunnen er op basis van het mechanisme drie grote types van methodes onderscheiden worden, nl. (i) methodes gebaseerd op proteïnebinding, (ii) methodes gebaseerd op DNA-detectie, en (iii) fysicochemische methodes. Een algemeen probleem met elke methode is het extractierendement en (zij in mindere mate) de representativiteit van de extractie (sommige proteïnen worden makkelijker geëxtraheerd dan andere) wat de gevoeligheid en de precisie van de resultaten sterk beïnvloedt.

In wat volgt, worden deze methodes summier besproken. Voor meer informatie wordt verwezen naar de literatuur (o.a. Cucu *et al.*, 2013; Kerbach *et al.*, 2009; Kirsch *et al.*, 2009; Monaci & Visconti, 2009; van Hengel, 2007; Ezendam *et al.*, 2005).

3.3.1.1. Testen op basis van proteïnebinding ('protein-binding based tests')

Het principe van deze testen is gebaseerd op een specifieke binding tussen het antigeen (het allergeen) en de receptor. In het geval van immunochemische methoden zijn deze receptoren antilichamen. Momenteel is ELISA ('Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay') de meest gebruikte methode. Het is een eenvoudige, snelle, gevoelige en vrij specifieke techniek, die zowel kwalitatief als semikwantitatief gebruikt kan worden. Er zijn verschillende benaderingen mogelijk voor de ontwikkeling van ELISA technieken. De antilichamen kunnen gericht zijn tegen specifieke proteïnen van het allergeen (zuivere proteïnen worden gebruikt voor de immunisatie) of tegen een set van geëxtraheerde proteïnen. Monoklonale antilichamen zijn gericht tegen één enkel epitoom. ELISA kan eveneens gecombineerd worden met 'Inductively Coupled Plasma' massaspectrometrie (ICP-MS) om de gevoeligheid en de precisie van de detectie te verhogen (Kirsch *et al.*, 2009; Monaci & Visconti, 2009).

LFD ('Lateral Flow Device') sneltesten, ook wel 'dipsticks' genoemd, zijn eigenlijk kwalitatieve, immunochemische testen waarbij een gekleurde streep verschijnt op de dipstick wanneer het allergeen aanwezig is in het staal. Deze testen zijn veelal minder gevoelig dan ELISA, maar goed toepasbaar voor een snelle screening binnen een productieomgeving.

Momenteel richt het onderzoek zich vnl. op de ontwikkeling van receptorgebaseerde methodes die een simultane detectie van meerdere allergenen toelaten, zoals technieken op basis van biosensoren of op basis van 'microsfeer-gebaseerde' flowcytometrische systemen ('Microsphere-based Flow-cytometry Assay' of FCA). Bij deze laatste techniek worden verschillende sets van met antigenen (het allergeen) gecoate microsferen (bolletjes) van verschillende grootte en interne fluorescentie, geïncubeerd met het staal en de specifieke antilichamen. In aanwezigheid van het antigeen (i.e. het allergeen), is er een competitie voor binding met het antilichaam tussen dit antigeen en het op het bolletje gefixeerde antigeen. Hoe meer antigenen in het staal, hoe minder antilichamen zullen binden met het antigeen op het bolletje. De binding met het antilichaam op het bolletje wordt aangetoond door een tweede antilichaam gekoppeld aan een fluorochroom. In de detector zal een eerste laser de verschillende 'bolletjes' identificeren volgens grootte en interne fluorescentie (i.e. detectie), terwijl een tweede laser de binding tussen antilichamen en 'bolletjes' meet. Elk 'bolletje' of elke microsfeer is specifiek voor een allergeen.

Biosensoren zijn vooral gekend voor hun klinisch-diagnostische toepassingen, waaronder de detectie van biomerkers voor bepaalde ziekten of het opsporen van pathogene micro-organismen, maar kunnen ook aangewend worden voor de detectie van voedselallergenen. 'Surface Plasmon Resonance' (SPR)-gebaseerde biosensoren zijn gebaseerd op veranderingen in de brekingsindex van licht dat invalt op het oppervlak van een chip bij binding van op de chip geïmmobiliseerde antilichamen met de corresponderende antigenen. In het geval van 'apta-sensoren' worden aptameer-bioreceptoren geïmmobiliseerd op een nano-plasmonische sensormodule (Tran *et al.*, 2013; Pollet *et al.*, 2009). Aptameren zijn synthetische, enkelstrengige stukjes DNA of RNA die geselecteerd worden uit een grote oligonucleotidenbibliotheek op basis van hun bindingsaffiniteit en specificiteit ten opzichte van de doelmolecule (het allergeen). Het voordeel van het gebruik van aptameren ten opzichte van de antilichamen, die traditioneel als bioreceptor worden gebruikt (bv. ELISA), is dat aptameren makkelijk en goedkoop te produceren, eenvoudig chemisch te modificeren en relatief stabiel zijn. Dergelijke biosensoren werden reeds ontwikkeld voor de detectie van pindanoot- en eiwitallergenen.

Eén van de nadelen van deze op proteïnebinding gebaseerde methodes is dat door de verwerking van levensmiddelen (koken, sterilisatie, fermentatie) eiwitten gedeeltelijk gedegradeerd of omgezet kunnen worden waardoor ze niet meer detecteerbaar zijn door de receptor of het antilichaam, terwijl hun allergene karakter blijft of zelfs toeneemt. Daarnaast kunnen tijdens de verwerking van levensmiddelen neo-allergenen gevormd worden (bv. bij het roosteren van pinda's), die evenmin gedetecteerd worden door een test die de initieel aanwezige proteïnen detecteert. Een ander nadeel is het voorkomen van kruisreactiviteit, nl. dat de receptoren proteïnestructuren herkennen die gelijkaardig zijn aan de allergene proteïnen (bv. bij noten), wat kan leiden tot vals positieve resultaten. Tot slot wordt opgemerkt dat een kwantitatieve bepaling niet altijd mogelijk is doordat het verband tussen de

hoeveelheid gedetecteerd eiwit en de hoeveelheid allergeen dat effectief in het voedingsproduct aanwezig is, niet duidelijk is.

3.3.1.2. Methodes gebaseerd op DNA-detectie

Met behulp van PCR ('Polymerase Chain Reaction') wordt geen eiwit, maar DNA gedetecteerd. Met deze techniek kunnen één of meerdere allergenen in het voedingsproduct geïdentificeerd worden (multiscreening). Het voordeel is dat het een techniek is met grote specificiteit. Een nadeel is dat verwerkte producten die nog het DNA maar niet meer de allergene proteïnen bevatten, een positief resultaat geven. Bovendien zijn producten, zoals melk, eieren en levensmiddelenextracten, die in verhouding tot de potentieel allergene proteïnen zeer lage hoeveelheden DNA bevatten, niet detecteerbaar door middel van PCR.

De techniek kan zowel kwalitatief als semikwantitatief (*real time* PCR, PCR in combinatie met ELISA) gebruikt worden. Een echte kwantitatieve bepaling van de eiwitten is met deze techniek niet mogelijk omdat het verband tussen het gemeten gehalte DNA en de hoeveelheid van het aanwezige allergeen in een bepaald levensmiddel niet gekend is. Er zijn wel een aantal PCR-kits op de markt die een snelle screening van allergenen (i.e. kwalitatief) toelaten.

3.3.1.3. Fysicochemische testen

Terwijl de hierboven besproken technieken eerder "indirecte" methoden zijn voor allergeendetectie (meten van antilichaam-antigen complexen of van allergeen coderende genen), is een "directe" detectie mogelijk via fysicochemische testen zoals fluorescentiespectrometrie en vloeistofchromatografie (HPLC of 'high performance liquid chromatography') al dan niet gecombineerd met massaspectrometrie (MS) (Faeste *et al.*, 2011; Heick *et al.*, 2011; Johnson *et al.*, 2011). Na extractie worden de proteïnen geknipt door een enzym (voornamelijk trypsine) ter vorming van peptiden. Deze peptiden worden vervolgens chromatografisch gescheiden en geïdentificeerd met behulp van een UV- of fluorescentiedetector of een massaspectrometer.

Een nadeel van UV- of fluorescentiedetectie is dat de identificatie van allergene proteïnen belemmerd kan worden door de aanwezigheid van andere matrixproteïnen die co-elueren tijdens de chromatografische scheiding wat kan leiden tot vals-positieve resultaten. Voor een ondubbelzinnige bevestiging van de aanwezigheid van allergenen, is identificatie m.b.v. MS aangewezen.

MS wordt eveneens in combinatie met andere types van technieken (testen op basis van proteïnebinding en DNA-gebaseerde methodes) toegepast, veelal ter bevestiging van de resultaten.

3.3.2. *Bemerkingen m.b.t. de detectie van voedselallergenen*

De keuze van een geschikte methode dient geval per geval beschouwd te worden aangezien er tussen de technieken en binnen eenzelfde groep van technieken grote verschillen kunnen zijn op het vlak van detectietarget (epitopen, eiwitten, ruw extract, DNA), extractie-efficiëntie, detectielimiet, en de nodige analysetijd en –kosten. Resultaten die met verschillende methodes bekomen worden, kunnen niet zonder meer vergeleken worden.

Volgende bemerkingen worden gemaakt m.b.t.:

- de 'target': Levensmiddelen bevatten verschillende proteïnen met een allergeen potentieel (bv. pinda heeft min. 8 allergene proteïnen, en in melk kunnen alle proteïnen een immunologische respons veroorzaken). Gevoelige personen die wensen te weten of de "veroorzaker" van de allergische reactie aanwezig is, hebben dus belang bij de detectie van allergene epitopen. Voor de producent, die geïnteresseerd is of de grondstoffen

allergeenvrij zijn en de versleping onder controle is, is de detectie van allergene proteïnen of van componenten die specifiek zijn voor een allergeen ingrediënt voldoende. Ook voor de overheid volstaat de detectie van het betreffende levensmiddel of de ingrediënt (zoals vereist door de Verordening (EU) Nr. 1169/2011) om een correcte toepassing van de reglementering m.b.t. de etikettering na te gaan. Er dient m.a.w. duidelijk gerapporteerd te worden wat precies gemeten wordt (epitopen, aanwezigheid van proteïne, DNA-detectie, ...).

- **staalname:** De allergenen zijn niet noodzakelijk homogeen verdeeld over verschillende voedingsproducten (bv. risico op kruiscontaminatie zal vermoedelijk groter zijn voor de eerste producten van de productielijn na een productwissel) of binnen eenzelfde voedingsproduct (mogelijke heterogene distributie van allergenen in de voedingsmatrix).
- **voedingsmatrix:** Allergeendetectie is afhankelijk van de voedingsmatrix (mogelijke matrixinterferentie) en is onderhevig aan invloeden van voedselverwerking. Voedselverwerking gaat gepaard met chemische reacties en wijzigingen op het moleculair niveau van eiwitten (bv. stapsgewijze denaturatie, vorming van S-S bruggen, etc.) waardoor allergene epitopen vernietigd, gemaskeerd of gecreëerd kunnen worden. Dit heeft nefaste gevolgen voor de gevoeligheid van de detectie. Dit kan in de praktijk tot een foute etikettering leiden wegens het niet detecteren van aanwezige allergenen met een risico voor de allergische patiënt als gevolg. Daarnaast kunnen ook co-ingrediënten de detectieresultaten beïnvloeden en kan bv. kruisreactiviteit met andere levensmiddelen leiden tot vals positieve resultaten.
- **eenheden:** Om foutieve interpretatie van de resultaten te vermijden, is het belangrijk te weten in welke eenheden gerapporteerd wordt. Meestal is dit mg/kg product (ppm), waarbij het kan gaan om mg allergeen levensmiddel of om mg specifieke allergene proteïnen.
- **meetbereik:** De methode dient een zo laag mogelijke kwantificerings- (LOQ) en detectiemilieu (LOD) te hebben, idealiter beneden de zogenaamde drempelwaarde voor klinische gevoeligheid in een bepaalde portie. De LOQ en LOD, of de gevoeligheid van de detectiemethode zal sterk afhankelijk zijn van het extractierendement (en het test mechanisme).
- **extractie & extractierendement:** Ongeacht welke detectiemethode gebruikt wordt, de extraheerbaarheid van het allergeen uit de voedingsmatrix is een cruciale stap en een kritisch punt dat de gevoeligheid van een methode sterk kan beperken. De extractie en het extractierendement kunnen sterk beïnvloed worden door voorafgaande verwerking van de levensmiddelen. Een warmtebehandeling in het bijzonder, kan de oplosbaarheid van proteïnen sterk reduceren t.g.v. aggregatie en reactie met andere voedselcomponenten (bv. de Maillard reactie) (Heick *et al.*, 2011).
- **standaarden/referentiematerialen:** Referentiematerialen moeten aan een aantal essentiële kenmerken voldoen, zoals homogeniteit en stabiliteit tijdens transport en opslag, en moeten over meetbare eigenschappen met een gekende onzekerheid beschikken. Bij de productie van referentiematerialen dient met verschillende aspecten rekening gehouden te worden, in het bijzonder met de juiste keuze van het analiet. De meetresultaten kunnen nl. beïnvloed worden door zowel intrinsieke (bv. biologische variabiliteit van eiwitgehalte en samenstelling van het levensmiddel door geografische en seizoensgebonden schommelingen) als extrinsieke factoren (bv. effect van verwerking op eiwitdenaturatie; bewaarcondities of oogstcondities i.g.v. groenten en fruitallergenen) (Kerbach *et al.*, 2009).
- **'Recovery' (terugvinding):** De robuustheid van de methoden wordt veelal geëvalueerd op basis van de 'recovery' die bekomen wordt door een product of staal te 'spiken' (i.e. verrijken met het allergeen). Het tijdstip van 'spiken' blijkt echter de 'recovery' te kunnen beïnvloeden. Veelal worden stalen kort vóór de extractiestap 'gespiked'. De 'recovery' van stalen die 24 uur vóór extractie 'gespiked' worden, blijkt echter aanzienlijk lager te zijn,

waarschijnlijk als gevolg van interactie met de matrix. Ook het 'spiken' vóór de verwerking van de stalen (bv. verhitten) zal resulteren in een lagere 'recovery' dan wanneer verwerkte stalen 'gespiked' worden (Cucu *et al.*, 2013).

Het niet-uniforme gebruik van verschillende standaarden en eenheden om de allergeenconcentratie uit te drukken, maakt het moeilijk onderling testen te vergelijken. Het resultaat van een analyse is bijgevolg sterk afhankelijk van de gebruikte test. Bovendien is het bij commerciële testen vaak onduidelijk wat precies gedetecteerd wordt (epitopen, aanwezigheid van proteïne, DNA-detectie ...). Er is m.a.w. nood aan internationale harmonisatie en officiële validatie om de betrouwbaarheid van allergeendetectie te garanderen. Echter, dergelijke validatie dient uniform uitgevoerd te worden (bv. m.b.t. de bepaling van de 'recovery'), vereist de ontwikkeling van welomschreven referentiematerialen voor allergenen en een gestandaardiseerde manier om analytische resultaten uit te drukken. Bovendien zal validatie nodig zijn voor elk type voedingsproduct afzonderlijk gezien de grote variabiliteit ten gevolge van matrixeffecten.

Een voorbeeld is het geharmoniseerde validatieprotocol voor op ELISA gebaseerde detectiekits dat binnen het MoniQA ('Monitoring and Quality Assurance in the Food Supply Chain') netwerk van voedselallergenen ontwikkeld werd (Abbott *et al.*, 2010). Het ei-poeder (NIST RM-8445) en magere melkpoeder (NIST RM-1549) van het 'National Institute of Standards and Technology' (NIST) worden als referentiematerialen voor de detectiemethodes ei- en melkallergenen geopperd. Het protocol werd geïmplementeerd via een validatiestudie voor vijf ELISA kits voor caseïne, en dit in 20 internationale laboratoria.

De detectie van voedselallergenen wordt en werd behandeld in onder meer volgende Belgische projecten (niet-exhaustieve lijst):

- ALLMOD: "Risico-evaluatie van allergenen in functie van proces-, product- en installatie-eigenschappen tijdens verdringing en na reiniging" (Flanders' Food project; 2011 – 2013; promotor: B. De Meulenaer, UGent, in samenwerking met HoGent)
- "Ontwikkeling van generiek en gevalideerd allergenenbeleid met betrekking tot de problematiek van kruiscontaminatie via stoom, water en olie" (IWT-TETRA project 100207; 2011-2013; promotor: B. De Meulenaer, UGent)
- NanosensEU: ontwikkeling van biosensoren, o.a. voor pindanoot allergenen (interreg Vlaanderen – Nederland project; 2010-2013; partners: MeBioS (K.U.Leuven), Biomed (UHasselt), Technische Universiteit Eindhoven (TU/e), IMOMEC (IMEC))
- 'Sensors for Food': ontwikkeling van biosensoren voor toxines, pathogenen en allergenen (IWT-VIS-Traject; 2011-2015; partners: MeBioS (K.U.Leuven), IMEC, VUB, IBBT, Flanders' FOOD)
- DETALL: "Détection des allergènes alimentaires" (FOD Volksgezondheid project RT-06/10; promotor: P. Delahaut, CER, Marloie)
- "Detection and behaviour of a Cor a 9, a major hazelnut allergen as function of processing" (2009-2010; promotors: B. De Meulenaer & B. Devreese, UGent)
- "Normalisation des méthodes d'analyse des allergènes alimentaires" (FOD Volksgezondheid project RT-06/18 ; promotors: G. Maghuin-Rogister, M.-L. Scippo & E. De Pauw, ULg)
- ALLERRISK: "Development of an integrated strategy for controlling the allergen issue in the Belgian food and catering industry" (BELSPO project SD/AF/03A; 2006-2011; promotors: B. De Meulenaer (UGent), E. Daeseleire & M. De Loose (ILVO); Partners: ILVO, UGent, UA, ULg). Resultaten:
<http://www.belspo.be/belspo/SSD/science/Reports/ALLERRISK%20AF03%20NL.pdf>
- ...

4. Algemene conclusies & Operationeel beheer / beleid (controle)

De productie van levensmiddelen is een complex en geglobaliseerd proces, waarbij ingrediënten uit verschillende werelddelen afkomstig kunnen zijn, terwijl de controle van voedselallergenen voornamelijk gericht is op (voor)verpakte levensmiddelen en/of afgewerkte producten. Naast kruiscontaminatie tijdens de secundaire verwerking van levensmiddelen (bv. productlijn, maar ook 'rework'¹¹), is kruiscontaminatie met allergenen ook mogelijk tijdens primaire voedselverwerkingsprocessen van levensmiddelen in bulk, zoals oogsten, transport en stockeren in silo's. Er dient m.a.w. voldoende aandacht besteed te worden aan een 'bottom-up' benadering bij de beheersing van allergenen. De beheersing van allergenen start bij de operatoren aan de hand van GAP ('Good Agricultural Practices'), GMP en HACCP-systemen (Alvarez & Boye, 2012).

Het Comité is bijgevolg van mening dat het controlebeleid in eerste instantie proactief gericht dient te zijn op de controle van de performantie van het allergenenmanagementsysteem bij de verschillende operatoren (inspecties), wat eveneens beklemtoond werd in advies 37-2006 m.b.t. de aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen. Operatoren dienen tijdens elk stadium van de productieketen een gedetailleerde kennis te hebben van de componenten van een product en zouden waar mogelijk, het onnodig gebruik van (belangrijke) allergenen als ingrediënt kunnen proberen te vermijden.

Tevens dienen productcontroles uitgevoerd te worden. Echter, zowel het operationeel beheer binnen een productieomgeving als de controle van voedselallergenen door het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV) worden bemoeilijkt door het ontbreken van actielimieten en betrouwbare detectiemethodes.

Ofschoon er verscheidene methoden of systemen commercieel beschikbaar zijn voor de detectie van voedselallergenen, vertonen de beschikbare methodes nog belangrijke technische problemen (bv. extractierendement, onvoldoende specificiteit en onvoldoende reproduceerbaarheid, etc.). Om de discrepantie tussen de verschillende testen te kunnen wegwerken en te komen tot geharmoniseerde resultaten, zijn gevalideerde detectiemethodes noodzakelijk. De validatie van detectiemethodes vereist echter de beschikbaarheid van referentiematerialen en wordt bemoeilijkt of zelfs haast onmogelijk gemaakt door de grote verscheidenheid aan variabelen (bv. voedingsmatrix, effect van verwerking, etc.), waardoor één methode en/of één referentiemateriaal niet automatisch toepasbaar (of gevalideerd) is voor één voedingsproducttype (bv. verschillende types van koekjes).

Om enigszins een antwoord te kunnen bieden op de problematiek rond de detectie van voedselallergenen, werden in België het ILVO-T&V (Instituut voor Landbouw- en Visserijonderzoek, Eenheid Technologie en Voeding) en de CER groep (Centre d'Economie Rurale) aangesteld als Belgisch nationaal referentielaboratorium voor allergenen. Echter, de problematiek vereist een internationale aanpak, en een Europees referentielaboratorium werd tot op heden nog niet opgericht.

Een voorlopige, praktische benadering is het aftoetsen van de verschillende mogelijkheden op het vlak van detectie door voor de verschillende voedselallergenen groepen van levensmiddelen/-matrices (onder meer chocolade-, azijn- en vetgehalte kunnen de detectiegevoeligheid beïnvloeden waardoor onderscheid gemaakt dient te worden tussen bv. koekjes met/zonder chocolade) te identificeren waarvoor (i) betrouwbare methodes, (ii) methodes die een betwistbaar resultaat geven, en (iii) geen betrouwbare methodes beschikbaar zijn ("allergeen-levensmiddel-detectiemethode matrix").

Hierbij kan de aandacht in een eerste fase gericht worden op de voor België belangrijkste allergenen. De relatieve prioriteit van voedselallergenen voor de volksgezondheid wordt hoofdzakelijk bepaald door hun prevalentie, hun allergene potentie en de ernst van de allergische reactie (incidentie van de effecten). Dergelijke Belgische gegevens zijn zeer schaars tot onbestaand. Op basis van de beschikbare informatie wordt volgende relatieve rangschikking voorgesteld:

- eerste prioriteit: noten (hazelnoot in het bijzonder), pinda, melk en eieren;
- tweede prioriteit: schaaldieren en vis ;
- derde prioriteit: soja, selderij, weekdieren, mosterd, lupine en sesamzaad.

¹¹ i.e. herwerking van eerder geproduceerde producten

Het operationele beheer, de controle en het risicobeleid van voedselallergenen worden bijkomend bemoeilijkt door het ontbreken van een overeengekomen set van drempelwaarden of actielimieten die een aanvaardbaar risiconiveau definiëren. De criteria die de industrie toepast, missen nog steeds gebrek aan consistentie, en dit ten koste van de allergische consument die wordt geconfronteerd met een toename van het aantal preventieve etiketteringen (wat zijn keuzevrijheid beperkt en risicogedrag in de hand werkt), alsook de voedingsindustrie die niet duidelijk kan communiceren over de betekenis van een dergelijke etikettering. Een ander gevolg is dat dergelijke preventieve etikettering gedevalueerd wordt. De VITAL allergene drempelwaarden (of gelijkaardige dosis-responsgegevens) waarbij rekening gehouden wordt met de detectielimieten van beschikbare methodes (“allergeen-levensmiddel-detectiemethode” matrix) kunnen als basis dienen voor het vastleggen van actielimieten.

Op basis van de geïdentificeerde lacunes en knelpunten formuleert het Comité tot slot nog een aantal aanbevelingen voor beleid, onderzoek en industrie.

5. Aanbevelingen

Voor het beleid:

- Datacollectie: De oprichting van een Belgisch registratiesysteem m.b.t. het voorkomen van voedselallergenen en de incidentie van voedselallergische reacties bij volwassenen/kinderen is noodzakelijk voor de permanente opvolging van de draagwijdte van de problematiek en de maatschappelijke impact ervan, evenals voor de identificatie van ‘opkomende’ allergenen (bv. vergelijkbaar met de rapportering van voedseltoxicities).
- EU-RL: Momenteel is er nog geen Europees referentielaboratorium voor voedselallergenen. De oprichting ervan is essentieel met het oog op een harmonisering en standaardisatie van de methodes voor allergenendetectie.
- Gezien detectiemethodes nog niet voor alle allergeen-levensmiddel combinaties beschikbaar zijn en voor haast elke combinatie afzonderlijk gevalideerd zouden moeten worden, kan het opstellen van een “allergeen-levensmiddel-detectiemethode matrix” een hulpmiddel zijn om de mogelijkheden op het vlak van controle af te toetsen en de lacunes te identificeren.
- De VITAL reactiedrempels in combinatie met de “allergeen-levensmiddel-detectiemethode” matrix (detectielimieten) kunnen gebruikt worden als basis voor het bepalen van actielimieten.

Voor de agro-voedingsindustrie:

- Allergenenmanagementsysteem: Via procedures m.b.t. grondstoffen, receptuurbeheer, hygiëne, etc. kan rekening gehouden worden met allergenen in het GAP-, het GMP- en het HACCPplan van bedrijven. Dit is normaal opgenomen in de sectorguides voor autocontrole. Operatoren kunnen bv. gebruik maken van het VITAL-model bij de beoordeling van kruiscontaminatie en de etikettering ervan. Recent werd het FP7 project iFAAM (‘Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management’, 2013-2016) opgestart met als belangrijkste doelstellingen de ontwikkeling van een gestandaardiseerd voedselallergeen management proces en van hulpmiddelen voor de uitvoering en handhaving van de wettelijke vereisten voor voedingsoperatoren.
- Communicatie naar de consument: Participeren aan / opstellen van een databank waarin de producten (volgens merknaam) met/zonder allergenen vermeld worden.

Voor het onderzoek:

- Klinische drempelwaarden: Kennis vergroten m.b.t. de distributie van klinische drempelwaarden voor de verplicht te etiketteren allergenen wat als basis kan dienen voor het optimaliseren van actielimieten en/of na te streven technologische limieten.
- Detectiemethodes: Verdere ontwikkeling van snelle, goedkope en nauwkeurigere methodes
- Datacollectie: Onder meer door het uitvoeren van een grootschalige enquête bij allergologen kan een idee verkregen worden over de huidige toestand m.b.t. het voorkomen van voedselallergische reacties in de Belgische bevolking (volwassenen, kinderen). Dergelijke enquête kan dienen als gevalstudie om te komen tot een zekere systematische datacollectie (zoals bv. reeds bestaat voor voedseltoxi-infecties).

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Em. Dr. Pharm. C. Van Peteghem
Brussel, 20/09/2013 (Get.)

Referenties

Abbott M., Hayward S., Ross W., Godefroy S.B., Ulberth F., Van Hengel A.J., Roberts J., Akiyama H., Popping B., Yeung J.M., Wehling P., Taylor S.L., Poms R.E. & Delahaut P. 2010. Validation procedures for quantitative food allergen ELISA methods: Community Guidance and Best Practices. *Journal of AOAC International* 93 (2), 442-450.

Allergen Bureau. 2011. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel Recommendations. <http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>

Alvarez P. & Boye J.I. 2012. Food production and processing considerations of allergenic food ingredients: A review. *Journal of Allergy* 2012, Article ID 746125, pp. 14 (doi:10.1155/2012/746125)

Björkstén B., Crevel R., Hitchenhuber C., Løvik M., Samuels F., Strobel S., Taylor S.L., Wal J.-M. & Ward R. 2008. Criteria for identifying allergenic foods of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51(1), 42–52.

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

Chung Y.J., Ronsmans S., Crevel R.W.R., Houben G.F., Rona R.J., Ward R. & Baka A. 2012. Application of scientific criteria to food allergens of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 64, 315–323.

CNA – Conseil National de l'Alimentation (FR). 2011. Comment mieux cerner et satisfaire les besoins des personnes intolérantes ou allergiques à certains aliments ? Avis n°68 adopté le 3 mars 2011. (pp. 32).

Cochrane S., Beyer K., Clausen M., Wjst M., Hiller R., Nicoletti C., Szepefalusi Z., Savelkoul H., Breiteneder H., Manios Y., Crittenden R. & Burney P. 2009. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 64(9), 1246-1255.

Cucu T., Jacxsens L. & De Meulenaer B. 2013. Analysis to support allergen risk management : Which way to go ? *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61(24), 5624-5633.

De Swert L.F., Bullens D., Raes M. & Dermaux A.-M. 2008. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur. J. Pediatr.* 167, 1251-1261.

Ezendam J., Bremer M. & van Loveren H. 2005. Methoden om allergenen in voedsel te detecteren. RIVM rapport 340330002/2005. Wageningen, The Netherlands. Pp. 42. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/340330002.pdf>

Faeste C. K., Ronning H. T., Christians U. & Granum P. E. 2011. Liquid chromatography and mass spectrometry in food allergen detection. *J. Food Prot.* 74 (2), 316–345.

FDA – U.S. Food and Drug Administration. 2006. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. Prepared by The Threshold Working Group. March 2006. <http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/FoodAllergensLabeling/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm106108.htm>

Grinter K. 2012. VITAL, an initiative of the Allergen Bureau. Presentation at ILSI Europe Food Allergy Workshop on "Food allergy: from threshold to action levels", 13-14 September, 2012, Reading, UK. http://www.ilsi.org/Europe/Pages/ViewEventDetails.aspx?WebId=84D7FA4A-0FD5-40CD-A49A-2DA6CFDFD654&ListId=178B3510-408A-4E59-ADE5-DF09F4E38F03&ItemID=103&utm_source=email&utm_medium=email&utm_campaign=ILSI%20Europe%20Newsletter%20-%20Autumn%202012

Health Canada. 2010. The Canadian criteria for the establishment of new priority food allergens. Pp. 17. Ottawa, Ontario. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/pdf/pubs/label-etiquet/crit/index-eng.pdf

Heick J., Fischer M., Kerbach S., Tamm U. & Pöpping B. 2011. Application of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous detection of seven allergenic foods in flour and bread and comparison of the method with commercially available ELISA test kits. *Journal of AOAC International* 94(4), 1060-1068.

HGR - Hoge Gezondheidsraad. 2009. Voedselallergieën en pseudoallergieën. HGR nr. 8513. 5 augustus 2009.

<http://www.health.fgov.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/17794533.pdf>

Johnson P.E., Baumgartner S., Aldick T., Bessant C., Giosafatto V., Heick J., Mamone G., O'Connor G., Poms R., Popping B., Reuter A., Ulberth F., Watson A., Monaci L. & Mills E.N. 2011. Current perspectives and recommendations for the development of mass spectrometry methods for the determination of allergens in foods. *Journal of AOAC International* 94(4), 1026-1033.

Kerbach S., Alldrick A.J., Crevel R.W.R., Dömötör L., DunnGalvin A., Mills E.N.C., Pfaff S., Poms R.E., Popping B. & Tömösközi S. 2009. Managing food allergens in the food supply chain – viewed from different stakeholders perspectives. *Qual. Assurance & Safety of Crops & Foods* 1(1), 50-60.

Kirsch S., Fourdrilis S., Dobson R., Scippo M.-L., Maghuin-Rogister G. & De Pauw E. 2009. Quantitative methods for food allergens : a review. *Anal. Bioanal. Chem.* 395, 57-67.

Monaci L. & Visconti A. 2009. Mass spectrometry-based proteomics methods for analysis of food allergens. *Trends in Analytical Chemistry* 28(5), 581-591.

Moneret-Vautrin D.-A. 2008. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. [Epidemiology of food allergy.] *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48, 171–178

Montserrat Fernández Rivas M. 2012. Prevalence of allergies around the world : the big eight (ten, thirteen?). Presentation at the Symposium on Sensitizing Properties of Proteins, Prague, 11-13 April 2012.

Mulier S., Hanssens L., Chauat Ph. & Casimir G. 2006. L'allergie alimentaire chez l'enfant : étude d'une cohorte belge. [Children food allergy : results of a Belgian survey.] *Rev. Med. Brux.* 27, 82-86.

Nørhede P. 2008. The percentage of people with food allergy in the community (EuroPrevall). http://www.foodallergens.info/Facts/More/Lay_prevalence_paper_final.pdf

Pollet J., Delpont F., Janssen K.P.F., Jans K., Maes G., Pfeiffer H., Wevers M. & Lammertyn J. 2009. Fiber optic SPR biosensing of DNA hybridization and DNA-protein interactions. *Biosensors and Bioelectronics* 25, 864-869

Rancé F., Kanny G., Dutau G. & Monneret-Vautrin D.A. 1999. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distributions of allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 10, 33-38.

Riziv – Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. 2010. Doelmatige behandeling van allergische aandoeningen (rhinoconjunctivitis, astma, anafylaxie op hymenopteraagif), anafylaxie en angio-oedeem. Jurypapport, 25 november 2010. (pp. 115)

Rona R.J., Keil T., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L., Sodergren E., Sigurdardottir S.T., Lindner T., Goldhahn K., Dahlstrom J., McBride D. & Madsen C. 2007. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 638-646.

Tran T., Knez K., Janssen K., Pollet J., Spasic D. & Lammertyn, J. 2013. Selection of aptamers against Ara h 1 protein for FO-SPR biosensing of peanut allergens in food matrices. *Biosensors & Bioelectronics*, 43, 245-2511.

van Bilsen J.H., Ronsmans S., Crevel R.W., Rona R.J., Przyrembel H., Penninks A.H., Contor L. & Houben G.F. 2011. Evaluation of scientific criteria for identifying allergenic food of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60, 281–289.

Van Hengel A. J. 2007. Food allergen detection methods and the challenge to protect food-allergic consumers. *Anal. Bioanal. Chem.* 389, 111-118.

Woods R.K., Abramson M., Bailey M. & Walters E.H. on behalf of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS.) 2001. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *European Journal of Clinical Nutrition* 55, 298-304.

Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J., Gislason D., Madsen C., Summers C., Sodergren E., Dahlstrom J., Lindner T., Sigurdardottir S.T., McBride D. & Keil T. 2008. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121, 1210-1218.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem

Belangenconflict

Er werden geen belangenconflicten vastgesteld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerp advies. De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité	P. Delahaut, B. De Meulenaer, C. Van Peteghem, M.-L. Scippo
Externe experts	M. De Loose (ILVO), V. Dumont (CER), A. Huyghebaert (UGent), H. Lapeere (UZGent), G. Maghuin-Rogister (ULg)

Het Wetenschappelijk Comité dankt L. Herman (Wetenschappelijk Comité, ILVO) voor de peer review van het advies.

Wettelijk kader van het advies

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

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

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

Disclaimer

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