

ADVIES 08-2022

Betreft:

**Referentiedosissen voor allergenen
(actualisatie SciCom advies 24-2017)**

(SciCom 2021/22, eigen initiatief)

Wetenschappelijk advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 29 april 2022

26/04/2024: Toevoeging van de referentiedosissen van de FAO/WHO; waaronder de aanpassing van de voorheen voorgestelde referentiedosissen voor lupine en soja. Toevoeging van de referentiedosissen voorgesteld door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Nederland).
Bijkomende argumentatie betreffende de voorgestelde referentiedosis voor weekdieren.

Sleutelwoorden:

referentiedosis, uitlokkende dosis, allergenen

Key terms:

reference dose, eliciting dose, allergen

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	4
1. Referentietermen	6
1.1. Vraagstelling	6
1.2. Relevante wetgeving	6
1.3. Methode	6
2. Definities & Afkortingen	6
3. Inleiding	7
4. Advies 8	
4.1. Allergisch potentieel (uitlokkende dosis)	8
4.2. Referentiedosissen aanbevolen door de FAO/WHO	9
4.3. VITAL® referentiedosissen	11
4.4. Voorgestelde referentiedosissen	11
5. Onzekerheden	15
6. Conclusies	16
Referenties	17
Leden van het Wetenschappelijk Comité	2019
Belangenconflict	2019
Dankbetuiging	2019
Samenstelling van de werkgroep	2120
Wettelijk kader	2120
Disclaimer	2120
Bijlage 1. Uitlokkende dosis of 'Eliciting Dose' (ED) voor 14 allergene levensmiddelen waarbij 1% (ED01) of 5% (ED05) van de allergische populatie naar verwachting een allergische reactie zal ontwikkelen (ED01 en ED05 met hun 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI); mg eiwit van het allergene levensmiddel, bron: Houben <i>et al.</i> , 2020 ; Remington <i>et al.</i> , 2020) ⁽¹⁾	2221
Bijlage 2. Tropomyosin as a seafood allergen	2322
Bijlage 3. Eiwitgehalten om drempeldosissen om te zetten naar het levensmiddel	2928
Bijlage 4. Voorbeelden van beschikbare methodes en bijhorende kwantificeringslimieten (LOQ)	3029
Bijlage 5. E-mail van prof. G. Houben gericht aan het Wetenschappelijk Comité (kopie)	3332
Bijlage 6. Referentiedosis voor weekdieren: antwoord op de bezorgdheid van prof. G. Houben	3433

Samenvatting

Referentiedosissen voor allergenen (actualisatie SciCom advies 24-2017)

Context & Referentietermen

Bij gebrek aan wettelijke meldingsdrempels of referentiedosissen voor voedselallergenen werd in 2017 aan het Wetenschappelijk Comité advies gevraagd over de te hanteren referentiedosissen in het kader van de controle van de etikettering van allergenen. Sindsdien zijn er bijkomende klinische gegevens en nieuwe informatie beschikbaar. Naar aanleiding hiervan heeft het Wetenschappelijk Comité besloten om op eigen initiatief de referentiedosissen die het Comité in 2017 voorstelde voor allergenen, te actualiseren. Het betreft de referentiedosissen voor de allergenen van schaaldieren, eieren, vis, ~~aardnoten~~pinda's, soja, melk, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine, weekdieren en bepaalde noten, vermeld in Verordening (EU) nr. 1169/2011.

Methode

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

Conclusies & Aanbevelingen

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan om de door de FAO/WHO aanbevolen referentiedosissen (RDs) toe te passen. De RDs werden bepaald door een FAO/WHO adviesgroep van deskundigen voor acht allergenen die vanuit mondiaal perspectief als prioritair worden beschouwd. Het betreft glutenbevattende granen (bv. tarwe, rogge, gerst en aanverwante soorten), schaaldieren, eieren, vis, melk, pinda's, sesam en specifieke noten (amandel, cashew, hazelnoot, pecannoot, pistache en walnoot). Voor de overige volgens Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht te etiketteren allergenen volgt het Comité voor de afleiding van een RD dezelfde benadering als de FAO/WHO adviesgroep, namelijk:

- (1) selectie van de laagste gemiddelde uitlokkende dosis die theoretisch een reactie veroorzaakt bij 5% van de allergische populatie of de ED05-waarde,
- (2) afronding van ED05-waarde tot op één significant cijfer, en
- (3) groepering van ED05-waarden tot één RD voor levensmiddelen met dicht bij elkaar liggende ED05-waarden, met waar nodig een verdere afronding naar beneden.

Volgende referentiedosissen worden door het Wetenschappelijk Comité voorgesteld voor de risicobeoordeling:

Allergene levensmiddel	Voorgestelde referentiedosis (mg eiwit van het allergene levensmiddel)
ei	2
melk	2
selder	1
mosterd	1
aardnoten (pinda)	2
hazelnoot	3
amandel, cashew, pecannoot, pistache, walnoot, paranoten en macadamia	1

Allergene levensmiddel	Voorgestelde referentiedosis (mg eiwit van het allergene levensmiddel)
lupine	5 10
sesamzaad	2
schaaldieren	200
weekdieren	200
vis	5
soja	5 10
tarwe (en andere glutenbevattende granen)	5

Om het risico van de aanwezigheid van een allergeen in een voedingsproduct voor een gevoelig persoon te evalueren, wordt in de praktijk veelal het product van de aangetroffen concentratie allergeen en de portiegrootte vergeleken met een referentiedosis.

Er wordt m.b.t. de glutenbevattende granen opgemerkt dat onderscheid dient te worden gemaakt tussen granenallergie en glutenintolerantie. Volgens de Uitvoeringsverordening (EU) nr. 828/2014 kunnen de vermeldingen “glutenvrij” en “met zeer laag glutengehalte” worden gebruikt voor producten met een maximaal glutengehalte van respectievelijk 20 mg/kg en 100 mg/kg. Echter, Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht altijd de etikettering van glutenbevattende granen wanneer deze als ingrediënt in het product worden gebruikt. Met het oog op de bescherming van consumenten met een allergie voor deze granen, stelt het Comité voor om de voor tarwe afgeleide RD bij de risicobeoordeling toe te passen.

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

Summary

Reference doses for allergens (update SciCom opinion 24-2017)

Background & Terms of reference

In the absence of legal notification thresholds or reference doses for food allergens, the Scientific Committee has been asked in 2017 to give an opinion on the reference doses to be used in the context of the surveillance of allergen labelling. Since then, additional clinical data and new information have become available. As a result, the Scientific Committee decided, on its own initiative, to update the reference doses for allergens it proposed in 2017. It concerns the reference doses for the allergens of crustaceans, eggs, fish, groundnuts, soy, milk, celery, mustard, sesame seed, lupine, molluscs and certain nuts, listed in Regulation (EU) n° 1169/2011.

Method

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

Conclusions & Recommendations

The Scientific Committee recommends to apply the reference doses (RDs) recommended by the FAO/WHO. The RDs were determined by an FAO/WHO consultation group of experts for eight allergens considered to be priorities from a global perspective. These are grains containing gluten (e.g.

wheat, rye, barley and related species), crustaceans, eggs, fish, milk, peanuts, sesame and specific nuts (almond, cashew, hazelnut, pecan, pistachio and walnut). For the other allergens required to be labelled under Regulation (EU) No 1169/2011, the Committee follows the same approach as the FAO/WHO consultation group for the derivation of a RD, namely:

- (1) selection of the lowest mean eliciting dose that theoretically causes a reaction in 5% of the allergic population or the ED05 value,
- (2) rounding of the ED05 value to one significant figure, and
- (3) grouping of ED05 values into a single RD for foods with close ED05 values, with further rounding down if necessary.

Following reference doses are proposed by the Scientific Committee for risk assessment:

Allergenic commodity	Proposed reference dose (mg protein of the allergenic commodity)
egg	2
milk	2
celery	1
musterd	1
peanut	2
hazelnut	3
almond, cashew, pecan, pistachio, walnut, brazil nut and macadamia nuts	1

Allergenic commodity	Proposed reference dose (mg protein of the allergenic commodity)
lupine	5 10
sesame	2
crustaceans	200
molluscs	200
fish	5
soybean	5 10
wheat (and all other cereals containing gluten)	5

In practice, the value obtained by multiplying the detected allergen concentration by the portion size is usually compared to the reference dose in order to assess the risk of the presence of an allergen in a food product for a sensitive person.

With regard to gluten-containing cereals, it is noted that a distinction must be made between grain allergy and gluten intolerance. According to Commission Implementing Regulation (EU) n° 828/2014, the statements “gluten-free” and “very low gluten” are allowed on products that contain no more than 20 mg/kg and 100 mg/kg of gluten respectively. Nevertheless, Regulation (EU) n° 1169/2011 always requires labeling of cereals containing gluten when they are used as an ingredient. In view of protecting consumers with an allergy to these cereals, the Committee proposes to apply for risk assessment the RD derived for wheat.

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

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

Dit advies, dat het Wetenschappelijk Comité op eigen initiatief geeft, heeft als doel de referentiedosisen die het Comité in 2017 voorstelde (SciCom, 2017), te actualiseren. Het betreft de referentiedosisen voor de allergenen van schaaldieren, eieren, vis, ~~aardnoten~~ pinda's, soja, melk, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine, weekdieren en bepaalde noten, vermeld in Verordening (EU) nr. 1169/2011.

1.2. Relevante wetgeving

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, aangeduid als de "etiketteringsverordening".

1.3. Methode

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

2. Definities & Afkortingen

Allergeen	De term "allergeen" verwijst in dit advies naar het allergene levensmiddel en niet naar het allergene eiwit of epitoot (i.e. deel van een macromolecule dat herkend kan worden door het immuunsysteem en een reactie kan uitlokken)
DBPCFC	'Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge'; dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatiestudie
ED	'Eliciting Dose'; uitlokkende dosis of populatie drempelwaarde met EDp de hoeveelheid eiwit van een allergeen levensmiddel, die een allergische reactie veroorzaakt bij een bepaald percentage p van de gesensibiliseerde of allergene populatie
FAO	'Food and Agricultural Organization'; Voedsel- en landbouworganisatie van de Verenigde Naties
HACCP	'Hazard Analysis and Critical Control Points'
LOAEL	'Lowest Observed Adverse Effect Level', i.e. de laagste hoeveelheid van een component die bij consumptie een nefast gezondheidseffect veroorzaakt, wat in de context van allergenen wordt vertaald naar de laagste dosis van een allergeen waarbij een allergisch persoon een reactie vertoont
NRL	Nationaal ReferentieLabo
NOAEL	'No Observed Adverse Effect Level', i.e. de grootste hoeveelheid van een component die een persoon kan consumeren zonder dat dit een nefast gezondheidseffect veroorzaakt, wat in de context van allergenen wordt vertaald naar de hoogst geteste dosis van een allergeen die geen reactie veroorzaakt bij een allergisch persoon
PAL	'Precautionary Allergen Labeling'; preventieve of voorzorgsetikettering
RD	'Reference Dose'; referentiedosis
TNO	Nederlandse organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek

VITAL®	'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling'
WAO	'World Allergy Organization'; Wereld allergie organisatie
WHO	'World Health Organization'; Wereldgezondheidsorganisatie

Overwegende de raadpleging op 28 januari 2022 van experts van TNO, tevens leden van de FAO/WHO adviesgroep m.b.t. de risicobeoordeling van voedselallergenen, de besprekingen tijdens de werkgroepvergadering van 10 februari 2022, en de plenaire zittingen van het Wetenschappelijk Comité van 26 november 2021 en van 29 april 2022,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend advies:

3. Inleiding

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

Verordening (EU) nr. 1169/2011 verplicht de etikettering van veertien groepen van levensmiddelen die een allergie of intolerantie kunnen veroorzaken, nl. schaaldieren, eieren, vis, **aardnotenpinda's**, soja, melk, selderij, mosterd, sesamzaad, lupine, weekdieren, bepaalde noten, glutenbevattende granen en sulfiet. Deze allergie of intolerantie veroorzakende ingrediënten en/of voedingsstoffen dienen op het etiket vermeld te worden wanneer ze bij de productie of de bereiding van een levensmiddel gebruikt worden en nog in het eindproduct aanwezig zijn, zelfs in een gewijzigde vorm. In geval van twijfel over de mogelijke risico's op de aanwezigheid van sporen van allergenen door kruiscontaminatie of versleping, kan een producent de vermelding "kan sporen bevatten van ..." op het etiket aanbrengen (zogenaamde 'precautionary allergen labelling' of PAL). Een waarschuwende tekst op de verpakking wanneer er een reëel risico bestaat op kruiscontaminatie met productvreemde allergenen, heeft in dit geval als voordeel dat wordt voorkomen dat er een vorm van schijnzekerheid ontstaat en er onverwachte allergische reacties optreden. Eén van de nadelen echter is dat het (bijna standaard) hanteren van waarschuwende teksten zonder dat er echte risico's zijn, tot een verminderde waarde van de vermelding op het etiket leidt en dat de kans bestaat dat consumenten de waarschuwing steeds minder ernstig nemen. Een ander nadeel van een te ruim toegepaste voorzorgsetikettering is dat het tot een gereduceerde keuzevrijheid van de consument met een voedselovergevoeligheid leidt. Tot slot is er de mogelijkheid dat dergelijke voorzorgsetikettering wordt aangewend om een suboptimale allergeencontrole binnen een bedrijf te maskeren, wat niet de bedoeling kan zijn. Het gebruik van PAL zou slechts op basis van een risicobeoordeling gerechtvaardigd mogen zijn (i.e. in de context van een HACCP – 'Hazard Analysis and Critical Control Points' systeem) en niet als substituuut voor goede productiepraktijken mogen worden gebruikt (FAO/WHO, 2021a; SciCom, 2017 & 2006).

Bij gebrek aan wettelijke meldingsdrempels of referentiedosisen voor voedselallergenen werd in 2017 aan het Wetenschappelijk Comité advies gevraagd over de te hanteren referentiedosisen in het kader van de controle van de etikettering van allergenen (SciCom, 2017). Momenteel worden deze door het Comité voorgestelde referentiedosisen door het FAVV toegepast om bij het opsporen van niet-vermelde allergenen gepaste maatregelen te kunnen nemen (FAVV, 2022).

Sindsdien zijn er bijkomende klinische gegevens en nieuwe informatie beschikbaar. Zo werden nieuwe 'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling' (VITAL®) referentiedosisen gepubliceerd door het Allergen Bureau van de Australische voedingsindustrie (Allergen Bureau, 2019) en heeft een

adviesgroep van deskundigen van de FAO/WHO m.b.t. de risicobeoordeling van voedselallergenen recent nieuwe referentiedosisen aanbevolen op basis van een geactualiseerde, uitgebreidere klinische dataset en een nieuwe modelleringsbenadering (FAO/WHO, 2021b). Naar aanleiding hiervan heeft het Wetenschappelijk Comité besloten om op eigen initiatief de referentiedosisen die het Comité in 2017 voorstelde voor allergenen, te actualiseren.

4. Advies

Een allergische reactie is een reactie van het immuunsysteem op bepaalde eiwitten in allergene levensmiddelen. Ofschoon er voor de risicobeoordeling van allergenen dezelfde principes en benaderingen kunnen worden gebruikt als voor de ‘klassieke’ contaminanten, zijn er toch een aantal wezenlijke verschillen. Zo zijn de meeste allergenen alomtegenwoordige ingrediënten van voedingsproducten, bestaat het risico slechts voor een beperkte groep van consumenten en veroorzaken allergenen bij een gevoelig persoon relatief snel na inname een reactie, die kan variëren van mild tot zeer ernstig. Het allergisch potentieel of de dosis van een allergeen die een allergische reactie kan uitlokken, wordt uitgedrukt als de absolute hoeveelheid allergeen die opgenomen wordt (als totaal mg eiwit van een bepaald ingrediënt), zonder rekening te houden met het lichaamsgewicht van een desbetreffend persoon.

Om het risico van de aanwezigheid van een allergeen in een voedingsproduct voor een gevoelig persoon te evalueren, wordt in de praktijk veelal het product van de aangetroffen concentratie allergeen en de portiegrootte (vgl. 1) vergeleken met een referentiedosis. Het doel van de risicobeoordeling (bv. niet etiketteren van allergene stoffen die onbedoeld aanwezig zouden kunnen zijn in het voedingsproduct) en het risico dat kan worden aanvaard (bv. de fractie van de allergische populatie die tot op zekere hoogte beschermd dient te worden) zijn in principe beslissingen op het vlak van risicobeheer.

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

Een uitgebreide omschrijving van de specificiteit van de problematiek rond allergenen en van de risicobeoordeling van allergenen wordt in de SciCom adviezen 24-2017 en 37-2006 gegeven (SciCom, 2017 & 2006).

4.1. Allergisch potentieel (uitlokkende dosis)

Het allergisch potentieel van een proteïne wordt uitgedrukt via de uitlokkende dosis (ED of ‘eliciting dose’). De populatiedrempelwaarde of uitlokkende dosis ED_p wordt gedefinieerd als de hoeveelheid allergeen die een reactie veroorzaakt in een gesensibiliseerde of allergene populatie of bij een klein percentage van deze populatie. M.a.w., een ED₀₅ is de dosis waarbij er theoretisch een kans van 5 op 100 is dat een gevoelig persoon reageert of, anders gesteld, die bescherming biedt aan 95% van de allergische populatie.

De allergene populatiedrempelwaarde wordt afgeleid via statistische modellering van individuele drempelwaardedistributies voor een populatie, namelijk distributies van individuele NOAEL- of LOAEL-waarden. Individuele NOAEL- of LOAEL-waarden worden bepaald op basis van dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatiestudies (‘double-blind, placebo-controlled food challenges’ of DBPCFCs) bij allergische personen. De NOAEL (‘No Observed Adverse Effect Level’) is in deze context de hoogst geteste dosis van een allergeen die geen reactie veroorzaakt bij een allergisch persoon en de LOAEL (‘Lowest Observed Adverse Effect Level’) de laagst geteste dosis van een allergeen waarbij een allergisch persoon een reactie vertoont in een provocatiestudie. In provocatiestudies wordt met korte tussenpozen (gewoonlijk tussen 15 en 30 min) een toenemende dosis toegediend om de NOAEL en de LOAEL van een allergisch persoon vast te stellen. Daarom zijn er twee manieren om individuele

NOAEL- of LOAEL-waarden uit te drukken, namelijk hetzij op discrete hetzij op cumulatieve wijze. Discrete waarden vertegenwoordigen de eiwithoeveelheid voor elke dosis toegediend in het provocatieschema, ongeacht alle eerdere tijdens de voedselprovocatiestudie ingenomen doses. Bij cumulatieve waarden wordt daarentegen rekening gehouden met de hoeveelheid eiwit van alle voorafgaande doses in de provocatiestudie. Een eenvoudig 4-staps doseringsschema met afzonderlijke doses van 1, 3, 10 en 30 mg eiwit bijvoorbeeld, wordt gerapporteerd als cumulatieve doses van 1, 4, 14 en 44 mg eiwit. Omdat in de provocatiestudie niet kan worden uitgesloten dat in sommige gevallen een eerdere dosis bijdroeg aan de totale dosis die allergische symptomen veroorzaakte bij de geteste persoon, kunnen cumulatieve dosisreeksen meer aangewezen zijn voor het vaststellen van de NOAEL- en LOAEL-waarden. Allergische symptomen kunnen zich echter al binnen enkele minuten na de inname van een allergeen ontwikkelen, waardoor discrete dosisreeksen eveneens geschikt kunnen zijn. Er wordt aanbevolen om voor de risicobeoordeling zowel de discrete als cumulatieve dosisreeksen in aanmerking te nemen. Men zou kunnen veronderstellen dat een dosis-responscurve op basis van discrete doses conservatiever is dan op basis van cumulatieve doses, maar in de praktijk wordt er weinig verschil waargenomen tussen discrete of cumulatieve ED01- of ED05-waarden (Houben *et al.*, 2020; Westerhout *et al.*, 2019).

4.2. Referentiedosisen aanbevolen door de FAO/WHO

Op basis van gegevens m.b.t. prevalentie, de allergene potentie en de ernst van de reacties worden door de FAO/WHO vanuit mondiaal perspectief volgende allergenen als prioritair beschouwd: granen die gluten bevatten (d.w.z. tarwe en andere *Triticum*-soorten, rogge en andere *Secale*-soorten, gerst en andere *Hordeum*-soorten en de hybride soorten daarvan), schaaldieren, eieren, vis, melk, pinda's, sesam, en een aantal noten (amandel, cashew, hazelnoot, pecannoot, pistache en walnoot) (FAO/WHO, 2021c).

Door gebrek aan gegevens of verschillen in regionale consumptie, zijn sommige allergenen, zoals selderij, lupine, mosterd, haver, soja en bepaalde noten (paranoten, macadamia's, pijnboompitten) niet opgenomen in deze mondiale lijst van prioritaire allergenen, ofschoon ze in bepaalde landen evenwel als belangrijk worden beschouwd. In de context van de huidige voedingstendensen met een verhoogde consumptie van plantaardige levensmiddelen en alternatieve eiwitbronnen, beveelt de FAO/WHO bovendien aan om peulvruchten, insecten en andere voedingsmiddelen zoals kiwi's op een "watch list" te plaatsen en hun belangrijkheid opnieuw te evalueren wanneer gegevens over prevalentie, ernst en allergisch potentieel beschikbaar komen (FAO/WHO, 2021c).

Ofschoon vis, schaal- en weekdieren gekende allergene levensmiddelen zijn, worden wereldwijd steeds meer gevallen gemeld van een allergische reactie na de consumptie van met *Anisakis* besmette visserijproducten (Rahmati *et al.*, 2020). *Anisakis* of haringworm is een parasitaire rondworm die door vissen, schaal- en weekdieren worden overgedragen. Ook na invriezen of verhitten behouden ze hun allergeenpotentieel en kan bij gesensibiliseerde personen een allergische reactie worden opgewekt door de accidentele consumptie van dode larven in bevroren of gekookte vis of sporen die aanwezig zijn in sterk verwerkte visserijproducten (Polimeno *et al.*, 2021; Ivanović *et al.*, 2017).

Voor de acht allergenen opgenomen in de prioritaire lijst beveelt de FAO/WHO referentiedosisen (RDs) aan (FAO/WHO, 2021b). Deze RDs zijn gebaseerd op de ED05-waarden die door Remington *et al.* (2020) en Houben *et al.* (2020) worden gerapporteerd (**bijlage 1**). De ED05-waarden werden afgeleid op basis van klinische gegevens bekomen via DBPCFCs, met uitzondering van de data voor zuigelingen en zeer jonge kinderen en voor tarwe.

Bij het modelleren van drempelwaardedistributies worden verschillende statistische modellen gebruikt, waarbij de geschatte of geselecteerde populatiedrempelwaarde modelafhankelijk is. Aangezien er vaak geen biologische of statistische basis is om het ene model boven het andere te verkiezen, is de selectie van een EDp-waarde voor het afleiden van een RD gebaseerd op expertopinie waarbij de fit van de verschillende modellen met de feitelijke provocatiedata wordt beoordeeld, in het bijzonder het gebied dat de ED01 en ED05 omvat. Om dergelijke subjectiviteit en onzekerheid bij de

selectie van een EDp en bijgevolg RD uit één statistisch model te reduceren, pasten Remington *et al.* (2020) en Houben *et al.* (2020) de ‘model averaging’ benadering toe. Dit is een statistische benadering om één enkele uitkomst af te leiden op basis van verschillende modellen rekening houdend met de mate waarin de verschillende modellen passen bij de feitelijke datapunten (EFSA, 2017).

De door de FAO/WHO aanbevolen RDs en de door Remington *et al.* (2020) en Houben *et al.* (2020) gerapporteerde ED05-waarden worden in tabel 1 weergegeven. In het algemeen werd door de FAO/WHO volgende benadering gevolgd voor de bepaling van RDs:

(1) *Selectie van de laagste gemiddelde ED05 waarde*

Op basis van de door Remington *et al.* (2020) en Houben *et al.* (2020) gemodelleerde waarden bleek dat alle symptomen die zich voordoen tot een dosis gelijk aan de ED05-waarde tot een milde of matige categorie te behoren. Ofschoon uit de analyse van klinische gegevens bleek dat tot 5% van de reacties bij een dosis gelijk aan zowel de ED01 als de ED05 als anafylaxie kan worden geclassificeerd, was geen van de reacties ernstig volgens de definitie van de Wereld Allergie Organisatie, de ‘World Allergy Organization’ of WAO (WAO, 2020). Anafylaxie kent verschillende gradaties, gaande van lichte bronchospasmen (bv. hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid) tot anafylactisch shock, en de meeste anafylactische reacties zijn op zichzelf niet levensbedreigend (WAO, 2020). Fatale voedsel anafylaxie is het meest extreme effect dat kan optreden, maar dat zeer zeldzaam is en zich voordoet bij minder dan 1 per 100.000 persoonsjaren bij voedsel allergische personen (Turner *et al.*, 2022a). Door meta-analyse¹ van meer dan 3000 voedselprovocaties die werden uitgevoerd volgens klinische onderzoeksprotocollen met vooraf bepaalde objectieve criteria, werd voor pinda aangetoond dat ongeveer 5% van de personen die reageren op een dosis gelijk aan de ED01 of de ED05, anafylaxie kan ontwikkelen als reactie op dergelijke dosis. Dit komt overeen met respectievelijk 1 tot 6 anafylaxiegevallen per 2500 personen die aan een ED01 of ED05 blootgesteld worden in de bredere populatie van personen met een pinda-allergie (Patel *et al.*, 2021). Ofschoon dit werd aangetoond voor pinda, is het aannemelijk dat dit ook voor andere voedselallergenen geldt. Op basis van een ‘snelle beoordeling van het bewijs’ (‘rapid evidence assessment’²) en meta-analyse voor het risico op anafylaxie bij een blootstelling aan een lage dosis van de overige door de FAO/WHO prioritair bevonden allergenen, bleken er geen indicaties te zijn dat blootstelling rond een dosis gelijk aan de ED05 van deze allergenen tot meer anafylactische reacties zouden leiden dan voor pinda het geval is (Turner *et al.*, 2022a). Bij deze lage blootstellingsniveaus werd de kans op anafylaxie 0,25% geschat en zouden ten minste 80% van deze reacties zonder behandeling verdwijnen, terwijl meer dan 97% van de overige reacties met eerstelijns behandeling verholpen zou kunnen worden. Het risico van een fatale reactie bij blootstelling aan een ED05 werd 1 op een miljoen geschat en tot op heden zijn er geen meldingen in de literatuur van fatale reacties op dit niveau van blootstelling voor enig voedselallergeen.

Het Comité merkt op dat ook in het SciCom advies 24-2017 de voorgestelde RDs op ED05-waarden gebaseerd zijn (SciCom, 2017).

(2) *Afronding van ED05-waarden tot op één significant cijfer (i.e. ter vereenvoudiging)*

(3) *Groepering van afgeronde ED05-waarden tot één RD*

De levensmiddelen met dicht bij elkaar liggende afgeronde ED05-waarden werden gegroepeerd en voor elke groep werd één RD afgeleid, nl. een RD gelijk aan 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg of 200 mg. Waar nodig, werd verder naar beneden afgerond tot één van de groep-RD-waarden.

¹ onderzoeksmethode waarbij de resultaten van verschillende studies samen worden genomen om een preciezer uitspraak te doen over een bepaald fenomeen of theorie

² methode van bewijsonderzoek dat tot doel heeft een geïnformeerde conclusie over de omvang en kenmerken van een bewijsbasis, een synthese van wat dat bewijsmateriaal aangeeft en een kritische beoordeling van dat bewijsmateriaal te geven (Collins *et al.*, 2015)

Deze groepering werd doorgevoerd met het oog op een meer pragmatisch risicobeheer door de stakeholders. Er zijn geen wetenschappelijke argumenten voor deze groepering.

Volgende bijkomende toelichting wordt gemaakt met betrekking tot de door de FAO/WHO aanbevolen RD voor:

- amandelen: Omdat de gegevens te beperkt waren om de dosis-respons curve te evalueren, werd de laagste RD voor noten geselecteerd in de veronderstelling dat de allergene potentie van amandelen niet hoger is dan van andere noten.
- pecan- en pistachenoten: Een allergie voor pecan- of pistachenoten is meestal geen individuele allergie, maar het gevolg van een kruisallergie met respectievelijk walnoot en cashew. Pecan- en pistachenoten worden geacht geen hogere allergene potentie dan walnoot en cashew te hebben. Daarom werden voor de selectie van een RD pecannoot samen met walnoot en pistachenoten samen met cashew geëvalueerd.
- melk en sesam: De selectie van een RD door de FAO/WHO is gebaseerd op een geactualiseerde analyse van Blom *et al.* (2022) en Turner *et al.* (2022 b & c). In deze analyse werd de dataset die door Houben *et al.* (2020) en Remington *et al.* (2020) werd gemodelleerd, aangevuld met bijkomende klinische data.

Na de goedkeuring van dit wetenschappelijk advies werden door de FAO/WHO RDs voor lupine en soja aanbevolen (FAO/WHO, 2023). De aanbevolen RD is 10 mg voor zowel lupine als soja.

4.3. VITAL® referentiedosisen

Het 'Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling' (VITAL®) systeem werd in 2007 ontwikkeld door het Allergen Bureau van de Australische voedingsindustrie, met als doel om een formele en transparante basis te introduceren voor de toepassing van de voorzorgsetikettering of PAL. Een belangrijk kenmerk van het systeem was de ontwikkeling van de VITAL®-matrix, waarin actieniveaus werden gedefinieerd voor belangrijke allergene voedingsmiddelen. Door de toename in beschikbare gegevens en kennis over drempelwaarden en de risicobeoordeling van allergenen, werden de VITAL®-RDs herzien. In de laatste versie, VITAL® 3.0, zijn de RDs gebaseerd op de meest conservatieve ED01-waarden bekomen via de 'model averaging' benadering van discrete en cumulatieve doses, en gerapporteerd door Remington *et al.* (2020). De keuze voor de ED01-waarde is voornamelijk gebaseerd op het minimaliseren van het percentage van de allergische bevolking dat een risico kan lopen in geval van niet geëtiketteerde allergenen (Allergen Bureau, 2019). De VITAL® 3.0 RDs worden in [Tabel 1](#) gegeven.

4.4. Voorgestelde referentiedosisen

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan om de door de FAO/WHO aanbevolen RDs toe te passen. Deze RDs werden bepaald door een FAO/WHO adviesgroep van deskundigen ter zake op basis van de meest recente data en kaders binnen een mondiale context (FAO/WHO, 2021b; [FAO/WHO, 2023](#)).

Voor de overige verplicht te etiketteren allergenen vermeld in Verordening (EU) nr. 1169/2011 volgt het Comité voor de afleiding van een RD dezelfde benadering als de FAO/WHO adviesgroep, namelijk: (1) selectie van de laagste gemiddelde ED05-waarde gerapporteerd door Remington *et al.* (2020) en Houben *et al.* (2020), (2) afronding van de ED05 naar beneden, en (3) groepering van ED05-waarden tot één RD voor levensmiddelen met dicht bij elkaar liggende ED05-waarden, met waar nodig een verdere afronding naar beneden (zie 4.2).

De door het Wetenschappelijk Comité voorgestelde RDs worden in [Tabel 1](#) gegeven.

Tabel 1. Overzicht van aanbevolen referentiedosissen (RD; mg eiwit van het allergene levensmiddel)

Allergene levensmiddelen	door het SciCom voorgestelde RD	door de FAO/WHO aanbevolen RD ⁽¹⁾ (FAO/WHO, 2022 & 2021b; 2023)	door VITAL® 3.0 aanbevolen RD ⁽³⁾ (Allergen Bureau, 2019)	RD voorgesteld in SciCom advies 24-2017 volgens het nieuwe Nederlandse allergenenbeleid ⁽⁴⁾ (SciCom, 2017; Allergenen Consultancy, 2023)	opmerking
Aardnoten (pPinda's)	2	2	0,2	1,12,0	
Amandelen	1	1 *	0,1 **	0,5 {andere noten}/	* voorlopige FAO/WHO RD ** op basis van hazelnoot
Hazelnoot	3	3	0,1	0,53,0	
Walnoot	1	1	0,03	0,5/	
Pecannoot	1	1 *	0,03 *	0,5 {andere noten}/	* samen met walnoten beschouwd
Paranoten	1 *	<u>1</u>	0,1 **	0,5 {andere noten}/	* zie andere noten ** op basis van hazelnoot
Cashew	1	1	0,05	0,6/	
Pistachio	1	1 *	0,05 *	0,5 {andere noten}/	* samen met cashew beschouwd
Macadamia	1 *	<u>1</u>	0,1 **	0,5 {andere noten}/	* zie andere noten ** op basis van hazelnoot
Ei	2	2	0,2	0,32,0	
Melk	2	2 ⁽²⁾	0,2	1,22,0	
Selder	1	<u>1</u>	0,05	/1,0	
Mosterd	1	<u>1</u>	0,05	0,10,40	
Lupine	510	<u>10</u>	2,6	4,515,0	
Sesamzaad	2	2 ⁽²⁾	0,1	0,42,0	
Schaaldieren	200	200 *	25 *	12,1200,0	* op basis van garnalen
Weekdieren	200 *	/	/	/20,0	* op basis van sequentiehomologie met schaaldieren voor tryptomyosine
Vis	5	5	1,3	/5,0	
Soja	510	<u>10</u>	0,5	2,910,0	
Tarwe (en andere glutenbevattende granen)	5	5 *	0,7	1,35,0; met als maximale actielimiet 20 mg gluten/kg	* op basis van tarwe

Allergene levensmiddelen	door het SciCom voorgestelde RD	door de FAO/WHO aanbevolen RD ⁽¹⁾ (FAO/WHO, 2022 & 2021b; 2023)	door VITAL® 3.0 aanbevolen RD ⁽³⁾ (Allergen Bureau, 2019)	RD voorgesteld in SciCom advies 24-2017 volgens het nieuwe Nederlandse allergenenbeleid ⁽⁴⁾ (SciCom, 2017 Allergenen Consultancy, 2023)	opmerking
<u>Noten (cashew, amandelen, walnoot, pecannoot, pistache, paranoten, macadamia)</u>	L	L	L	1,0	

⁽¹⁾ gebaseerd op de ED05 zoals gerapporteerd door Remington *et al.* (2020) en Houben *et al.* (2020) (bijlage 1), met afronding van de ED05-waarden naar beneden tot op één significant cijfer (met enkele uitzonderingen voor allergenen met beperkte gegevens); de levensmiddelen met dicht bij elkaar liggende ED05-waarden werden vervolgens gegroepeerd en voor elke groep werd één RD afgeleid, nl. een RD gelijk aan 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg of 200 mg, waarbij de waarde zo nodig verder naar beneden werd afgerond;

⁽²⁾ gebaseerd op de ED05 bekomen via een geactualiseerde analyse van Blom *et al.* (2022) en Turner *et al.* (2022 b & c);

⁽³⁾ gebaseerd op de meest conservatieve ED01-waarden gerapporteerd door Remington *et al.* (2020) (bijlage 1);

⁽⁴⁾ Vanaf 1 januari is een nieuw Nederlands allergenenbeleid van toepassing. Dit beleid werd vastgesteld door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, en wordt uiterlijk op 1 januari 2026 van kracht. voorgesteld op basis van de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van de op dat moment gerapporteerde ED05-waarden. Bij de keuze van de RD werd de voorkeur gegeven aan een cumulatieve dosisverdeling, de laagste waarde voor de onderste 95% betrouwbaarheidsgrens van de ED05 verkregen in de studie met het grootste aantal patiënten en berekend via log-logistische of log-normale modellering.

De volgende kanttekeningen worden gemaakt met betrekking tot de voorgestelde RD voor:

- mosterd: Een RD van 1 mg wordt voorgesteld om in overeenstemming te zijn met de door de FAO/WHO gevolgde benadering van 'groep'-RDs, ofschoon deze waarde hoger is dan de door Houben *et al.* (2020) en Remington *et al.* (2020) gemodelleerde ED05-waarden;
- lupine en soja: Afronding van de ED05 naar beneden, zou resulteren in een RD van 10 mg. Tijdens de redactie van het advies in 2022 en Echter, in overeenstemming met de groepering van afgeronde ED05-waarden, en naar analogie van de door de FAO/WHO aanbevolen RD voor vis wordt werd gekozen voor de 'groep'-RD van 5 mg. Het in 2023 uitgebracht rapport van het FAO/WHO heeft een ander licht op de zaak gebracht (FAO/WHO, 2023), de RD werd aangepast voor lupine en soja, en vastgesteld op 10 mg;
- weekdieren: Er zijn geen gemodelleerde dosis-respons data beschikbaar. Net zoals schaaldieren en vissen bevatten weekdieren tropomyosine. Tropomyosine is een hittestabiel eiwit dat verantwoordelijk is voor allergische reacties. Op basis van kruisreactiviteit en homologie in aminozuursequentie van tropomyosine tussen weekdieren en schaaldieren (**bijlage 2**), wordt werd in het advies van 2022 voorgesteld dezelfde RD toe te passen op schaaldieren en weekdieren.

Voor weekdieren wordt geen RD aanbevolen in het FAO/WHO rapport dat werd bekendgemaakt in 2023 (FAO/WHO, 2023). Een lid van de FAO/WHO adviesgroep m.b.t. de risicobeoordeling van voedselallergenen, Prof. G. Houben, contacteerde begin 2023 evenwel het Wetenschappelijk Comité met aanbevelingen voor RDs voor lupine, soja en weekdieren (**bijlage 5**). Voor lupine en soja werden echter de later in 2023 door het FAO/WHO aanbevolen RDs gekozen door het Wetenschappelijk

Comité (FAO/WHO, 2023). Voor weekdieren stelt G. Houben een referentiedosis van 20 mg eiwit van het allergene levensmiddel voor, resulterend van de toepassing van een onzekerheidsfactor van 10 op de RD van schaaldieren van 200 mg om de interspecies verschillen in rekening te brengen.

Het Wetenschappelijk Comité houdt rekening met deze bezorgdheid van professor G. Houben (bijlage 6) en concludeert dat de RD van 200 mg eiwit van het allergene levensmiddel kan worden behouden voor weekdieren, met als argument dat de verteerbaarheid van tropomyosine van weekdieren dichter bij die van schaaldieren ligt dan bij die van vis (Xu et al., 2023).

Als praktische illustratie worden de voorgestelde RDs (uitgedrukt in mg eiwit) (Tabel 1) omgezet naar een allergeengehalte op basis van een innamescenario van een snack (portie = 25 g) en een innamescenario van een maaltijd (portie = 400 g) (Tabel 2). Voor lupine en soja werden de allergeengehaltes aangepast omwille van de door het Wetenschappelijk Comité aangepaste voorgestelde referentiedosisen naar aanleiding van de in 2023 door het FAO/WHO aanbevolen RDs voor lupine en soja (FAO/WHO, 2023). Dit allergeengehalte komt overeen met de allergene dosis waaraan een gevoelig persoon tijdens een maaltijd blootgesteld kan worden en waarbij, op basis van de voorgestelde RD, een risico niet uitgesloten kan worden. De vergelijking van deze allergeengehaltes met de kwantificeringslimieten (LOQ) van de analysemethodes, die gebruikt worden door het Belgisch Nationaal Referentielabo (NRL) voor allergenen (i.e. CER en ILVO) (bijlage 4), toont aan dat de hoeveelheden allergeen detecteerbaar zijn.

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

Allergeen	Voorgestelde referentiedosis (mg eiwit van het allergene levensmiddel) ^(a)	[allergeen] op basis van de voorgestelde referentiedosis (mg eiwit van het allergene levensmiddel/kg voedingsproduct)		analytische LOQ ^(b) (mg eiwit/kg)
		portie 1 = 25g	portie 2 = 400g	
Aardnoten (pinda's)	2	80	5	0,2 - 0,3
Amandelen	1	40	2,5	0,5
Hazelnoot	3	120	7,5	0,4 - 0,5
Walnoot	1	40	2,5	0,3
Pecannoot	1	40	2,5	0,2
Paranoten	1	40	2,5	0,2 - 0,5
Cashew	1	40	2,5	0,2 - 0,5
Pistachio	1	40	2,5	0,3
Macadamia	1	40	2,5	0,3
Ei	2	80	5	0,3 - 0,5
Melk	2	80	5	0,3 - 2,5
Selder	1	40	2,5	0,02
Mosterd	1	40	2,5	0,3
Lupine	510	200400	12,525	1 - 2,5
Sesamzaad	2	80	5	0,1 - 0,4
Schaaldieren	200	8.000	500	0,5 (garnalen) – 4,6 (overige schaaldieren)
Weekdieren	200	8.000	500	-

Vis	5	200	12,5	0,7 ^(c)
Soja	5 ¹⁰	200 ⁴⁰⁰	12,5 ²⁵	2,5
Tarwe (en andere glutenbevattende granen)	5	200	12,5	8,3 - 16,7

^(a) zie ~~Tabel 1~~^{Tabel 1}; ^(b) indicatieve waarde, zie bijlage 34; ^(c) i.e. afhankelijk van het type vis, hier voor kabeljauw

Tarwe-eiwitten bestaan uit verschillende proteïnen, waaronder voor ongeveer 60% gluten (i.e. gliadine en glutenine) (SciCom, 2017). De voorgestelde RD voor tarwe (en andere glutenbevattende granen) is van toepassing voor tarwe- of granenallergie en niet voor glutenintolerantie. Een tarwe- of granenallergie is niet hetzelfde als een glutenintolerantie of coeliakie. Coeliakie is een levenslange auto-immuunsysteemstoornis die wordt veroorzaakt door gluten en soortgelijke opslagproteïnen, die niet alleen aanwezig zijn in tarwe, maar bv. ook in rogge en gerst. In tegenstelling tot een allergie, spelen IgE-antistoffen geen rol, maar een ander deel van het afweersysteem. Bij patiënten met coeliakie wordt het darmslijmvlies aangetast waardoor voedingsstoffen slecht worden opgenomen. De ziekte is voornamelijk chronisch van aard en uit zich in diverse klachten. Voor de vermelding “glutenvrij” op het etiket legt de regelgeving een limiet van 20 mg gluten/kg op. Dit kan evenwel leiden tot enige verwarring voor personen die allergisch zijn voor granen. Ter illustratie; toepassing van deze limiet op een portiegrootte van een snack (25 g), komt overeen met een dosis van 0,5 mg gluten of ongeveer 0,8 mg tarwe-eiwit. Op basis van de voorgestelde referentiedosis voor tarwe van 5 mg tarwe-eiwit zou het merendeel van de personen met een IgE-gemedieerde tarwe-allergie m.a.w. beschermd zijn bij het selecteren van deze glutenvrije snacks. Echter, wanneer een portiegrootte van 400 g beschouwd wordt (bv. lasagne waarbij meel gebruikt werd bij de bereiding van de witte saus), komt de limiet van 20 mg gluten/kg overeen met een dosis van 8 mg gluten of ongeveer 13,3 mg tarwe-eiwit. In dit geval houdt het selecteren van een product met de vermelding “glutenvrij” wél een risico in voor personen met een tarwe-allergie, en bij uitbreiding voor personen met een granen-allergie. Het is wettelijk verplicht om alle glutenbevattende granen die als ingrediënt in het product aanwezig zijn, op het etiket te vermelden.

5. Onzekerheden

De afleiding van RDs op basis van een EDP gaat met verschillende onzekerheden gepaard. Deze onzekerheden houden voornamelijk verband met de dataset waarop de modellering van de EDP gebaseerd is, de factoren die het allergene potentieel van een specifieke levensmiddel beïnvloeden (bv. graad van verwerking, levensmiddelenmatrix, patiëntinvloeden...) en de hieraan gekoppelde ernst van de allergische reactie (zie SciCom, 2017). Rekening houdend met deze onzekerheden, kan evenwel aangenomen worden dat op basis van de beschikbare informatie de voorgestelde referentiedosisen voldoende conservatief zijn om het merendeel (97 à 98%) van de allergische consumenten te beschermen (zie 4.2. en SciCom, 2017).

De etiketteringswetgeving en RDs hebben betrekking op de aanwezigheid van allergenen als ingrediënt of omwille van kruiscontaminatie, maar niet op het effect van verwerking van levensmiddelen dat de allergene eigenschappen van voedingseiwitten kan veranderen. De meeste provocatietesten worden uitgevoerd met behulp van modellevensmiddelen, ontworpen om de biologische beschikbaarheid van het te testen allergeen te maximaliseren. In de praktijk kan de beschikbaarheid van allergenen in voedingsproducten lager zijn omwille van effecten van voedselverwerking, zoals koken, en interacties van het allergeen met componenten van de levensmiddelenmatrix, zoals vetten (Verhoeckx *et al.*, 2015; Hattersley *et al.*, 2014).

6. Conclusies

Naar aanleiding van nieuwe informatie, waaronder een geactualiseerde, uitgebreidere klinische dataset en een nieuwe modelleringsbenadering, stelt het Wetenschappelijke Comité op eigen initiatief nieuwe referentiedosissen voor allergenen voor. Deze referentiedosissen zijn allen hoger dan de referentiedosissen die het Comité in 2017 voorstelde. Desalniettemin kan op basis van de beschikbare informatie en rekening houdend met de onzekerheden, nog steeds aangenomen worden dat deze referentiedosissen voldoende conservatief zijn om het merendeel van de allergische consumenten te beschermen.

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

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitster,

Dr. Lieve Herman (Get.)
11/05/2022

Referenties

Allergen Bureau (2019). Summary of the 2019 VITAL Scientific Expert Panel Recommendations. https://vital.allergenbureau.net/wp-content/uploads/2021/03/VSEP-2019-Summary-Recommendations_FINAL_Sept2019.pdf

Allergenen Consultancy (2023). Dutch allergen policy adjusted and new reference doses. [Blom, W. M., Westerhout, J., Baumert, J. L., Meima, M. Y., Turner, P.J., Ebisawa, M., Yanagida, N., Remington, B. C., & Houben G. F. \(2022\). Updated milk full range population Eliciting Dose values for use in risk characterization of priority food allergens. Submitted to: *Food and Chemical Toxicology*](https://www.allergenenconsultancy.nl/en/nieuws/nederlands-allergenenbeleid-aangepast-en-nieuwe-referentiedosissen#:~:text=A%20new%20Dutch%20allergen%20policy,later%20than%20January%201%2C%202026.[geraadpleegd op 28/03/2024]</u></p></div><div data-bbox=)

Collins, A.M., Coughlin, D., Miller, J., & Kirk, S. (2015). The production of quick scoping reviews and rapid evidence assessments: a how to guide. NERC, Science of the Environment, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/560521/Production_of_quick_scoping_reviews_and_rapid_evidence_assessments.pdf

EFSA (2017). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 15, 1–41. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658>

FAO/WHO (2021a). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 3: Review and establish precautionary labelling in foods of the priority allergens. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/3rd-allergen-summary-report-13dec2021.pdf?sfvrsn=5415608_7

FAO/WHO (2021b). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/2nd-allergen-summary-report-20aug2021.pdf?sfvrsn=915a8417_8

FAO/WHO (2021c). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 1: Review and validation of Codex priority allergen list through risk assessment. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jemra/1st-allergen-summary-report-10may2021.pdf?sfvrsn=c505375a_7

FAO/WHO (2022). Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens; Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens. Virtual follow-up meeting on milk and sesame. <https://www.fao.org/3/cb9312en/cb9312en.pdf>

FAO/WHO (2023). Risk Assessment of Food Allergens – Part 5: Review and establish threshold levels for specific tree nuts (Brazil nut, macadamia nut or Queensland nut, pine nut), soy, celery, lupin, mustard, buckwheat and oats. Meeting report. Food Safety and Quality Series, No. 23. Rome. <https://doi.org/10.4060/cc8387en>

FAVV (2022). Deel 1 - Actiegrenzen voor chemische contaminanten (versie 16, februari 2022). <https://www.favv-afscab.be/professionelen/publicaties/thematisch/actiegrenzen/>

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

Houben, G.F., Baumert, J.L., Blom, W.M., Kruizinga, A.G., Meima, M.Y., Remington, B.C., Wheeler, M.W., Westerhout, J. & Taylor, S.L. (2020). Full range of population eliciting dose values for 14 priority allergenic foods and recommendations for use in risk characterization. *Food Chem. Toxicol.* 146, 111831. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111831>

Ivanović, J., Baltić, M. Ž., Bošković, M., Kilibarda, N., Dokmanović, M., Marković, R., Janjić, J., & Baltić, B. (2017). *Anisakis* allergy in human. *Trends in Food Science & Technology* 59, 25-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2016.11.006>

Patel, N., Adelman, D.C., Anagnostou, K., Baumert, J.L., Blom, W.M., Campbell, D.E., *et al.* (2021). Using data from food challenges to inform management of consumers with food allergy: a systematic review with individual participant data meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 147, 2249-2262.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.025>

Polimeno, L., Lisanti, M.T., Rossini, M., Giacobazzo, E., Polimeno, L., Debellis, L., Ballini, A., Topi, S., & Santacroce, L. (2021). *Anisakis* Allergy: Is aquacultured fish a safe and alternative food to wild-capture fisheries for *Anisakis simplex*-sensitized patients? *Biology* 10, 106. <https://doi.org/10.3390/biology10020106>

Rahmati, A. R., Kiani, B., Afshari, A., Moghaddas, E., Williams, M., & Shamsi, S. (2020). World-wide prevalence of *Anisakis* larvae in fish and its relationship to human allergic anisakiasis: a systematic review. *Parasitology Research* 119, 3585–3594. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06892-0>

Remington, B.C., Westerhout, J., Meima, M.Y., Blom, W.M., Kruijzinga, A.G., Wheeler, M.W., Taylor, S.L., Houben, G.F., & Baumert, J.L. (2020). Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. *Food Chem. Toxicol.* 139: 111259. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111259>

SciCom (2006). Advies 37-2006: Aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen. <https://www.favv-afscs.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/>

SciCom. (2017). Advies 24-2017: Referentiedosissen voor de allergenen die zijn opgenomen in bijlage II van de Verordening (EU) nr. 1169/2011 van 25 oktober 2011. <https://www.favv-afscs.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/>

Turner, P.J., Patel, N., Ballmer-Weber, B., Baumert, J., Blom, M., Brooke-Taylor, S., *et al.* (2022a). Peanut can be used as a reference allergen for hazard characterization in food allergen risk management: A rapid evidence assessment and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 10(1), 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.008>

Turner, P.J., Patel, N., Campbell, D.E., Sampson, H., Maeda, M., Katsunuma, T., Westerhout, J., Blom, W.M., Baumert, J.L., Houben, G.F., & Remington, B.C. (2022b). Reproducibility of food challenge to cow's milk: a systematic review with individual participant data meta-analysis. Accepted in: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*

Turner, P.J., Gretzinger, M., Patel, N., Brough, H., Chinthrajah, S., Ebisawa, M., Elizur, A., Koplin, J.J., Peters, R.L., Purington, N., Nowak-Wegrzyn, A., Saf, S., Sampson, H.A., Westerhout, J., Blom, W.M., Baumert, J.L., Houben, G.F., & Remington, B.C. (2022c). Updated threshold dose-distribution data for sesame. Accepted in: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*

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

WAO (2020). World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. Cardona, V., Ansotegui, I.J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., *et al.* *World Allergy Organization Journal* 13(10), 100472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>

Westerhout, J., Baumert, J.L., Blom, W.M., Allen, K.J., Ballmer-Weber, B., Crevel, R.W.R., Dubois, Fernández-Rivas, M., Greenhawt, M.J., Hourihane, J.O'B., *et al.* (2019). Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 144, 1290-1309.

[Xu, L., Zhang, X. M., Wen, Y. Q., Zhao, J. L., Xu, T. C., Yong, L., Lin, H., Zhang, H. W., & Li, Z. X. \(2023\). Comparison of tropomyosin released peptide and epitope mapping after in vitro digestion from fish \(*Larimichthys crocea*\).](#)

[shrimp \(*Litopenaeus vannamei*\) and clam \(*Ruditapes philippinarum*\) through SWATH-MS based proteomics. *Food Chemistry* 403, 134314. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134314>](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134314)

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het FAVV

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

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

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

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

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

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

A. Clinquart ¹, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, J. Dewulf, L. De Zutter, A. Geeraerd, N. Gillard, L. Herman, K. Houf, N. Korsak, L. Maes, M. Mori, A. Rajkovic, N. Roosens, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, K. Van Hoorde, Y. Vandenplas, F. Verheggen, P. Veys ², S. Vlaeminck

¹ lid tot december 2021; ² lid vanaf 1 januari 2022

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 ontwerpadvies, de twee deep readers A. Rajkovic en F. Verheggen, alsook A.-C. Huet en M. Gavage van de CER Groupe en G. Houben en M. Blom, experts van TNO en tevens lid van de FAO/WHO adviesgroep m.b.t. de risicobeoordeling van voedselallergenen, voor de verstrekte informatie.

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité:	N. Gillard (verslaggever), P. Delahaut, B. De Meulenaer, M.-L. Scippo, Y. Vandenplas
Externe experts:	M. De Loose (ILVO)
Dossierbeheerder:	W. Claeys

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door volgend lid van de administratie (als waarnemer): L. Rasschaert (FAVV)

Wettelijk kader

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

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

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 24 september 2020.

Disclaimer

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

Bijlage 1. Uitlokkende dosis of ‘Eliciting Dose’ (ED) voor 14 allergene levensmiddelen waarbij 1% (ED01) of 5% (ED05) van de allergische populatie naar verwachting een allergische reactie zal ontwikkelen (ED01 en ED05 met hun 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI); mg eiwit van het allergene levensmiddel, bron: Houben *et al.*, 2020 ; Remington *et al.*, 2020) ⁽¹⁾

Allergene levensmiddelen	ED01		ED05	
	Discreet [95% BI]	Cumulatief [95% BI]	Discreet [95% BI]	Cumulatief [95% BI]
Aardnoten (Pinda's)	0,2 [0,1-0,4]	0,7 [0,5-1,3]	2,1 [1,2-4,6]	3,9 [2,8-7,1]
Hazelnoot	0,1 [0,07-0,6]	0,2 [0,09-0,7]	3,5 [1,3-12,1]	4,7 [1,7-15,7]
Walnoot	0,03 [0,01-0,5]	0,04 [0,02-0,6]	0,8 [0,1-8,9]	1,2 [0,1-13,0]
Cashew	0,05 [0,02-0,3]	0,09 [0,04-0,5]	0,8 [0,2 – 5,0]	1,6 [0,4 – 9,4]
Ei	0,2 [0,1-0,5]	0,2 [0,1-0,5]	2,3 [1,2 – 4,7]	2,4 [1,3 – 5,3]
Melk	0,2 [0,1-0,5]	0,3 [0,2-0,6]	2,4 [1,3-5,0]	3,1 [1,6-6,6]
Selder	0,07 [0,02-1,9]	0,05 [0,02-0,5]	1,5 [0,3 – 11,8]	1,3 [0,2-7,9]
Mosterd	0,07 [0,009-1,1]	0,05 [0,006-0,9]	0,4 [0,1-3,6]	0,5 [0,09-3,9]
Lupine	2,9 [1,3-9,1]	2,6 [0,5-14,8]	15,3 [6,7-47,0]	16,8 [4,7-70,0]
Sesamzaad	0,1 [0,03-2,7]	0,2 [0,04-4,8]	2,7 [0,4-33,6]	4,2 [0,6-57,7]
Garnalen	26,2 [2,7-166]	30,8 [3,4-326]	280 [69,3-880]	429 [94,0-1854]
Vis	2,6 [1,0-12,0]	1,3 [0,4-12,7]	12,1 [4,5-43,9]	15,6 [4,6-102]
Soja	0,5 [0,2-3,5]	0,7 [0,3-4,5]	10,0 [2,2-54,6]	14,1 [3,1-76,2]
Tarwe	0,7 [0,3-2,5]	1,1 [0,4-3,8]	6,1 [2,6-15,6]	9,3 [3,9-24,9]

⁽¹⁾ bekomen via “Model averaged interval-censored survival analysis” met inclusie van willekeurige effecten om rekening te houden met heterogeniteit tussen studies. Discrete doseringsschema's worden gerapporteerd als de hoeveelheid (mg) eiwit van elke afzonderlijke dosis en cumulatieve doseringsschema's worden gerapporteerd als de cumulatieve som van alle voorafgaande doses binnen een voedselprovocatie bij het bepalen van de individuele NOEL- en LOEL-waarden

Bijlage 2. Tropomyosin as a seafood allergen

Tropomyosin is an α -helical structural protein that is found in both muscle and non-muscle cells and is highly conserved across the animal kingdom. Tropomyosin was identified as a food allergen in different groups of edible aquatic animals including fish, crustaceans and molluscs. However, limited information is available concerning mollusc tropomyosin and mollusc allergy.

To determine if food allergy to molluscs via tropomyosin is associated to fish or to crustacean allergy, information from literature was combined with a study of the alignment of reported tropomyosin allergenic sequences from fish, crustaceans and molluscs and of sequence alignments of specific allergenic regions of tropomyosin.

(1) Cross-reactivity

Ruethers *et al.* (2018)³ published an extensive review regarding fish and shellfish allergens. A section of this review was dedicated to the immunoreactivity, biology and biochemistry of fish, crustacean and mollusc allergens. The review states the following regarding molluscs:

*The molecular heterogeneity of allergenic mollusc tropomyosins (70–97% sequence identity, see Fig. 4) poses a challenge for clinicians to identify the species responsible for allergic reactions. There are many cases of patients with IgE reactivity to only a very narrow range of mollusc species (Carrillo *et al.*, 1992; Jimenez *et al.*, 2005; Martin-Garcia *et al.*, 2007; Rodriguez-Del Rio *et al.*, 2009). Another study demonstrated the utility of this diversity for phylogenetic analysis of molluscs (Wang *et al.*, 2011c). There are 56 tropomyosins from 41 different mollusc species listed by UniProt (www.uniprot.org), while only five are registered as allergens with the WHO/IUIS (Table 4). Few studies have comprehensively investigated cross-reactivities among mollusc species. The largest studies demonstrated serum IgE reactivity to ten cephalopods, seven bivalves, and four gastropods for ten shellfish-allergic patients (Motoyama *et al.*, 2006; Emoto *et al.*, 2009). In a clinical study with 17 patients, only ten were co-sensitised to abalone and snail as shown by RAST (Lopata *et al.*, 1997).*

*Tropomyosins from molluscs share only 55–65% amino acid sequence identity with allergenic tropomyosins from crustacean, insects, mites, and fish (Fig. 4). However, it was demonstrated that tropomyosin is responsible for clinical cross-reactivity between molluscs, crustaceans, cockroach, and house dust mite (Leung *et al.*, 1996; Bessot *et al.*, 2010).*

*The other reported mollusc allergens have only been identified and characterised in abalone (paramyosin) (Carrillo *et al.*, 1992; Jimenez *et al.*, 2005; Martin-Garcia *et al.*, 2007; Rodriguez-Del Rio *et al.*, 2009) and octopus (arginine kinase and triosephosphate isomerase) (Shen *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2017) and the cross-reactivity of these allergens has only been investigated in crustaceans. However, a recent study demonstrated the presence of multiple allergens in Pacific oyster that are common in various allergen sources including fish, mites, pollen, plant, and fungi (Nugraha *et al.*, 2018). This suggests the possibility of cross-reactivity between molluscs and other allergen sources.*

³ Ruethers, T., Taki, A.C., Johnston, E.B., Nugraha, R., Le, T.T.K., Kalic, T., McLean, T.R., Kamath, S.D., & Lopata, A.L. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol. Immunol.* 100:28-57. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.04.008>

Table 4
 WHO/IUIS registered mollusc allergens. Mollusc allergens registered with the WHO/IUIS (www.allergen.org) are listed in alphabetical order of given allergen names. Note: "*" reference is not directly linked to the WHO/IUIS allergen entry. MW = molecular weight in kDa and '-' = no details available.

Mollusc species	Allergen	Protein type	MW	Genbank protein accession number of isoform		References	
				1.0101	1.0102		
Pacific Oyster	<i>Crassostrea gigas</i>	Cra g 1	Tropomyosin	38	KY549366.1	AB444943.1	(Nugtna et al., 2018)*
Jade tiger abalone	<i>Haliotis laevigata x H. rubra</i>	Hal 1 1	Tropomyosin	33	KX961689	-	-
Abalone	<i>Haliotis midae</i>	Hal m 1	Unknown	49	-	-	(Lopata et al., 1997)
Brown garden snail	<i>Helix aspersa</i>	Hel as 1	Tropomyosin	36	Y14855	-	(Asturias et al., 2002)
Sydney Rock Oyster	<i>Saccostrea glomerata</i>	Sac g 1	Tropomyosin	38	MF996471	-	-
Japanese flying squid	<i>Todarodes pacificus</i>	Tod p 1	Tropomyosin	38	-	-	(Miyazawa et al., 1996)

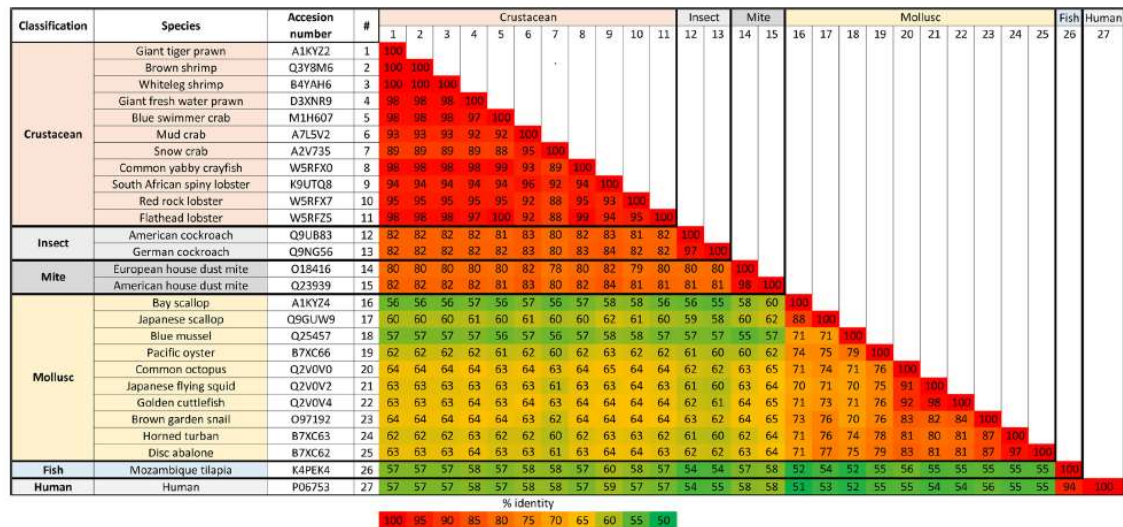


Fig. 4. Comparison of amino acid sequence identities (%) of tropomyosins. The sequence identities were calculated using Multiple Sequence Alignment in Clustal Omega (EMBL-EBI).

Despite the lack of data related to mollusc, the authors indicated that different studies reported cross-reactivity between molluscs and crustaceans. Additional information in a section dedicated to crustacean leads to the same conclusion:

Crustacean allergens exhibit a high degree of conservation and amino acid sequence identity among their member species as well as between molluscs, insects, mites and other invertebrates. This is the primary reason for clinical and immunological cross-reactivity among these species due to the presence of shared IgE epitopes. Moreover, the high frequency of cross-reactivity presents a challenge in identifying the primary sensitising source during routine allergy diagnosis and differentiation from other cross-reacting allergens. Tropomyosin is the major allergen implicated in clinical and IgE antibody cross-reactivity, and several studies have investigated the role of crustacean tropomyosin in cross-reactivity to other invertebrate sources (Table 3). Cross-reactivity among crustaceans and molluscs is frequently observed due to tropomyosin’s potential to sensitise via occupational exposure in addition to exposure by ingestion (Goetz and Whisman, 2000; Zhang et al., 2006).

Interestingly, crustacean tropomyosin shares a lower sequence identity with mollusc tropomyosin (55–65%) as well as with vertebrate tropomyosin (54–60%).

(2) Alignment of tropomyosin sequences

Tropomyosin is recognized as a food allergen in different species of fish, crustacean and mollusc. These different tropomyosin allergens were collected on www.allergen.org website (table 1). Allergen.org is the official site for the systematic allergen nomenclature that is approved by the World Health Organization and International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature

Sub-committee. A total of 16 tropomyosin allergens from crustacean, 5 from mollusc and 3 from fish were identified. When available (14/16 for crustacean, 5/5 for mollusc and 2/3 for fish), the protein sequences of these different tropomyosin allergens were collected from UniProt database to perform multiple sequence alignment. This alignment allows to define the degree of homology between species and between the different groups of edible aquatic animals (fish, crustacean and mollusc).

Table 1. Allergens identified as tropomyosin on allergen.org website in different species of crustacean, mollusc and fish. When available, the sequences are associated to their identifier in UniProt database.

	Species	Allergen Name	UniProt identifier
Crustacean	Crangon crangon (north sea shrimp)	Cra c 1	D7F1J4
	Charybdis feriatus (crucifix crab)	Cha f 1	Q9N2R3
	Exopalaemon modestus (White legged freshwater shrimp)	Exo m 1	Not available
	Homarus americanus (American lobster)	Hom a 1	O44119
	Litopenaeus vannamei (White shrimp)	Lit v 1	B4YAH6
	Macrobrachium rosenbergii (giant freshwater prawn)	Mac r 1	D3XNR9
	Melicertus latisulcatus (King prawn) synonym of Penaeus latisulcatus	Mel l 1	M4M2H6
	Metapenaeus ensis (Shrimp)	Met e 1	Q25456
	Pandalus borealis (Northern shrimp)	Pan b 1	P86704
	Panulirus stimpsoni (Spiny lobster)	Pan s 1	O61379
	Penaeus aztecus (Brown shrimp)	Pen a 1	Q3Y8M6
	Penaeus indicus (Shrimp)	Pen i 1	Not available
	Penaeus monodon (Black tiger shrimp)	Pen m 1	E1A682
	Portunus pelagicus (Blue swimmer crab)	Pro p 1	M1H607
	Procambarus clarkii (Red swamp crayfish)	Pro c 1	COLU07
Scylla paramamosain (Mud crab)	Scy p 1	A7L5V2	
Mollusc	Crassostrea gigas (Pacific oyster)	Cra g 1	Q95WY0
	Haliotis laevigata x Haliotis rubra (Jade tiger abalone)	Hal l 1	A0A1L3HSS7
	Helix aspersa [Cornu aspersum] (Brown garden snail)	Hel as 1	O97192
	Saccostrea glomerata (Sydney rock oyster)	Sac g 1	A0A2L1FDX2
	Todarodes pacificus (Japanese flying squid)	Tod p 1	Q2V0V2
Fish	Oreochromis mossambicus (Mozambique tilapia)	Ore m 4	K4PEK4
	Salmo salar (Atlantic salmon)	Sal s 4	Q91472
	Pangasianodon hypophthalmus (Striped catfish)	Pan h 4	Not available

The different identified and available tropomyosin sequences were aligned using the multiple sequence alignment tool “Align” on UniProt website. The result was then transferred to Jalview software for multiple sequence alignment editing and visualisation.

The result of the alignment of the considered tropomyosin sequences for crustacean, mollusc and fish is presented in figure 1. In this figure, the amino acid conservation between the different sequences is depicted by shades of blue. The amino acids highlighted in deep blue are highly conserved between the different considered tropomyosin sequences whereas those in light blue are only conserved between a part of the sequences. Based on this visualisation, it can be easily observed that some regions of proteins are conserved between the different species and between the different groups of edible aquatic animals.

The results of the alignment can also be visualized using a phylogenetic tree as presented in figure 2. In this tree, the leaves correspond to the different tropomyosin proteins. The lengths of the branches are proportional to the amount of evolutionary change (estimated number of mutations) along the branches. Three main branches forming three groups of proteins are observed in figure 2. These three groups correspond to the different groups of edible aquatic animals (fish, crustacean and mollusc). It can be seen that there is a high homology in tropomyosin sequences between fish species and also between crustacean species. Mollusc species seem to have a higher variability in tropomyosin sequences. Based on this tree it can also be concluded that there is a higher homology between tropomyosin proteins from molluscs and crustaceans than from fish. This is in agreement with the frequently observed clinical cross-reactivity between crustaceans and molluscs as reported by Ruethers *et al.* (2018).

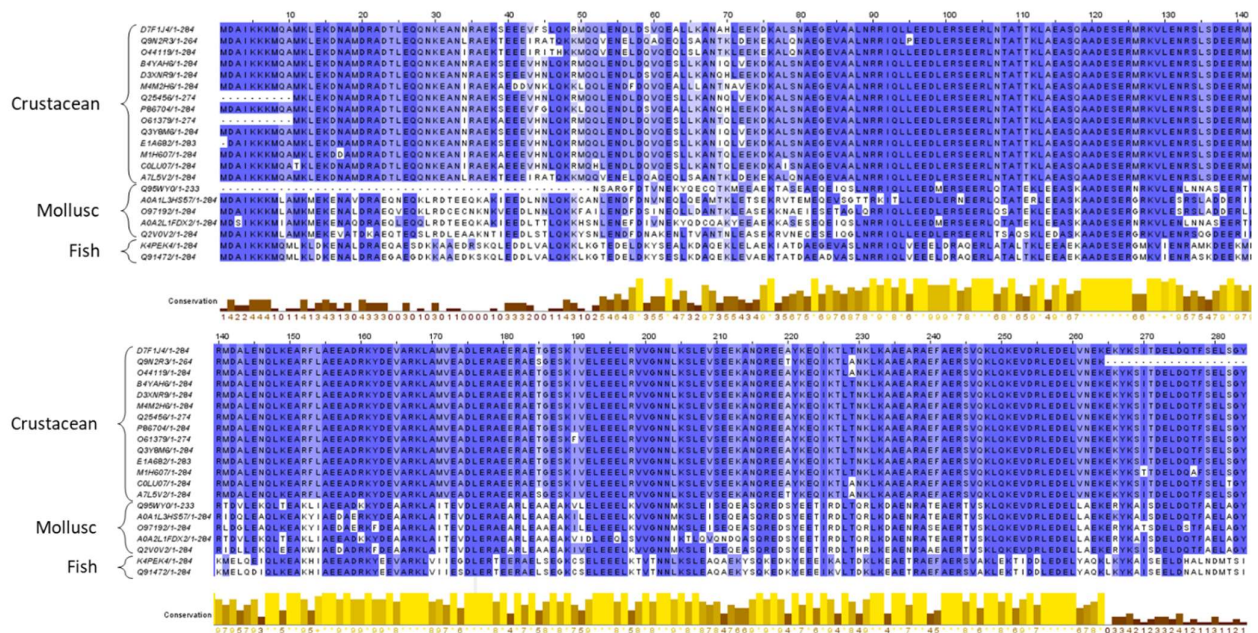


Figure 1. Alignment of the tropomyosin allergens sequences from crustacean, mollusc and fish that were identified on allergen.org website and available in UniProt database. In this alignment, the amino acids are highlighted in blue according to conservation between the different sequences. Amino acid in deep blue are highly conserved between the different sequences whereas those in light blue are only conserved between a part of the sequences.

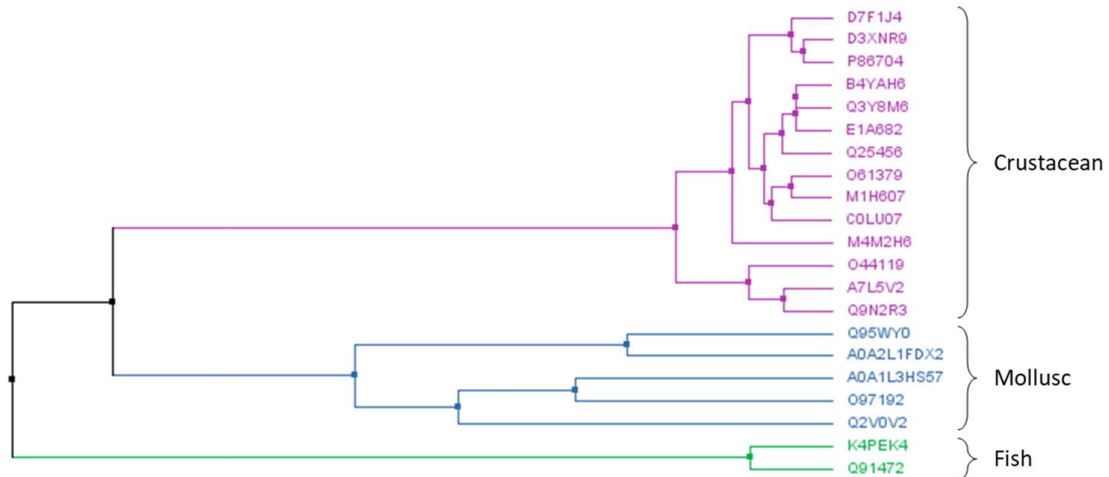


Figure 2. Phylogenetic tree obtained from the sequence alignment of the considered tropomyosin sequence in crustacean, mollusc and fish.

(3) Alignment of tropomyosin allergenic regions

Ayuso *et al.* (2002)⁴ identified five major IgE-binding regions in Pen a 1, the tropomyosin allergen in shrimp. The major IgE-binding regions identified were:

- Region 1: Pen a 1 (43-57)
- Region 2: Pen a 1 (85-105)
- Region 3: Pen a 1 (133-148)
- Region 4: Pen a 1 (187-202)
- Region 5: Pen a 1 (247-284)

Sequence alignments and phylogenetic trees were used to evaluate potential cross reactivity between the different groups of edible aquatic animals (crustacean, mollusc and fish). Separate trees were calculated for each one of the five allergenic regions of Pen a 1. These trees represent the degree of homology between the tropomyosin sequences of the considered species in those specific regions (figure 3).

These results globally indicate a higher homology between crustacean and mollusc tropomyosin in those particular allergenic regions. The only exceptions are for “Region 2” for Jade tiger abalone and “Region 3” for Pacific oyster and Sydney rock oyster. In agreement with previous findings, these results suggest that the risk of clinical cross-reactivity is higher between mollusc and crustacean than between mollusc and fish.

⁴ Ayuso, R., Lehrer, S.B., & Reese G. (2002). Identification of continuous, allergenic regions of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 127(1):27-37. doi: 10.1159/000048166.

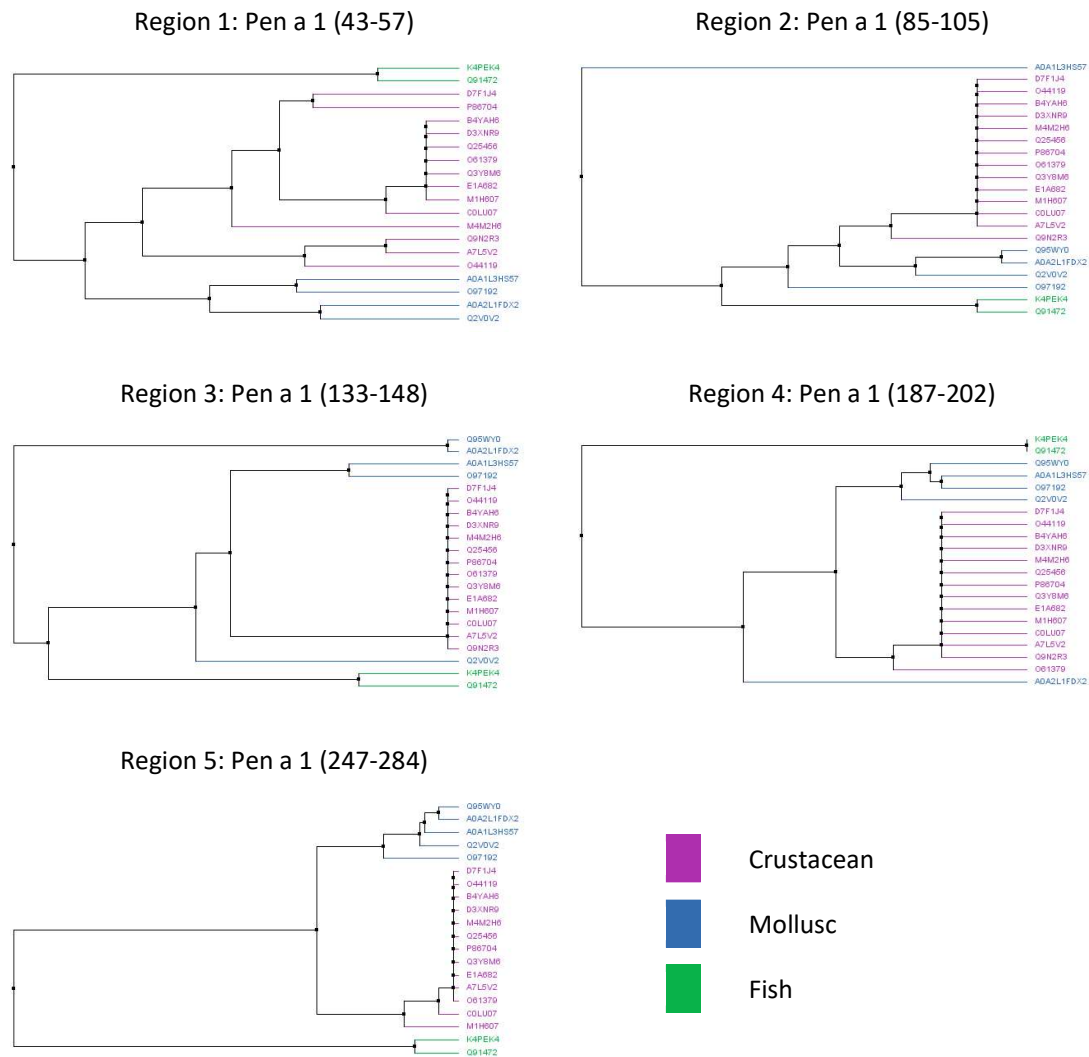


Figure 3 - Phylogenetic trees obtained from the sequence alignments of the homologous regions to the five major IgE-binding regions in Pen a 1 (identified by Ayuso *et al.*, 2002) in the considered tropomyosin sequences of crustaceans, molluscs and fish.

Conclusion

Based on cross-reactivity, whole sequences alignment and allergenic regions alignments it can be concluded that food allergy to molluscs via tropomyosin should preferentially be associated to crustacean allergy.

Bijlage 3. Eiwitgehalten om drempeldosissen om te zetten naar het levensmiddel

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

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

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

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

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

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

Bijlage 4. Voorbeelden van beschikbare methodes en bijhorende kwantificeringslimieten (LOQ)

(bron: interne communicatie, februari 2022)

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

Allergeen	geanalyseerd ingrediënt	methode	LOQ (mg ingrediënt/kg)	Conversiefactor geanalyseerde ingrediënt → allergeen eiwit ^(a)	LOQ (mg allergeen eiwit/kg)	
Pinda	pinda	Ridascreen Peanut	0,7	21,3%*	0,16	pindaproteïne
	pindaproteïne	CER in-house Elisa kit	0,25	100%	0,25	
	pindaproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Melk	β-lactoglobuline	CER in-house Elisa kit	0,25	1/(10%) ^(b)	2,5	melkproteïne
	β-lactoglobuline	Elisa Systems	0,1	1/(10%) ^(b)	1	
	β-lactoglobuline	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
	caseïne	CER in-house Elisa kit	0,5	1/(80%) ^(b)	0,63	
	caseïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	0,5 (LOD)	100%	0,5 (LOD)	
	melkproteïne	Ridascreen FAST Milk	2,5	100%	2,5	
	caseïne en β-lactoglobuline	Elisa Systems	0,25	100%	0,25	
Ei	eipoederproteïne	Elisa Systems	0,48	100%	0,48	eiproteïne
	eipoederproteïne	CER in-house Elisa kit	0,25	100%	0,25	
	eiwitproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	3 (LOD)	100%	3 (LOD)	
	eigeelproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	30 (LOD)	100%	30 (LOD)	
Hazelnoot	hazelnoot	Ridascreen FAST Hazelnut	2,5	15,7%	0,39	hazelnootproteïne
	hazelnootproteïne	CER in-house Elisa kit	0,5	100%	0,5	

	hazelnootproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Walnoot	walnoot	BioKits Walnut Assay Kit	2,4	14%	0,34	walnootproteïne
	walnoot	Walnut ELISA	2	14%	0,28	
	walnoot	AgraQuant® Walnut	2	14%	0,28	
	walnootproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
Cashew	cashewnootproteïne	CER in-house Elisa kit	0,5	100%	0,5	cashewnootproteïne
	cashewnootproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
	cashewnoot (meel)	Ridascreen FAST Cashew	2,5	19%	0,48	
	cashewnoot (meel)	AgraQuant Cashew Romerlabs	1	19%	0,19	
Paranoot	paranootproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	paranootproteïne
	paranoot	SureFood ID Brazil nut (PCR)	1 0,4 (LOD)	100% 14,3%	0,14 ^(c) 0,06 (LOD) ^(c)	
	paranootproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Macadamia	macadamianootproteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	macadamianootproteïne
	macadamianootproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Amandel	amandelproteïne	CER in-house kit	0,5	100%	0,5	amandelproteïne
	amandel	Ridascreen FAST Almond	2,5	20%	0,5	
	amandelproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
Pistache	pistachenoot proteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	pistachenoot proteïne
	pistachenoot	Agraquant Pistachio Romerlabs	1	23,8%	0,24	
	pistachenoot	SureFood Quant Pistache (PCR)	1 0,4 (LOD)	23,8%	0,24 ^(c) 0,1 (LOD) ^(c)	
	pistachenoot proteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	2,5 (LOD)	100%	2,5 (LOD)	
Pecannoot	pecannoot proteïne	SENSISpec ELISA Pecan nut	2	9%*	0,18	pecannoot proteïne
	protéine de pécan	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	

Soja	sojameel proteïne	Elisa Systems	2,5	100%	2,5	sojaproteïne
	sojameel proteïne	Ridascreen FAST Soy	2,5	100%	2,5	
	sojaproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	5 (LOD)	100%	5 (LOD)	
Tarwe	gliadine	Ridascreen FAST Gliadin R7002	5	1/(60%)*1/(50%) ^(d)	16,67 ^(e)	tarweproteïne
	gliadine	Ridascreen Gliadin R7001	2,5	1/(60%)*1/(50%) ^(d)	8,33 ^(e)	
Mosterd	mosterdproteïne	CER in-house kit	0,25	100%	0,25	mosterdproteïne
	mosterdzaad	SureFood ID Mustard (PCR)	1 0,4 (LOD)	26,1%	0,26 ^(c) 0,1 (LOD) ^(c)	
Lupine	lupineproteïne	Ridascreen FAST Lupine	1	100%	1	lupineproteïne
	lupinemeel proteïne	Elisa Systems	2,5	100%	2,5	
	lupineproteïne	CER in-house UHPLC-MS/MS (multi-allergenen methode)	1 (LOD)	100%	1 (LOD)	
Sesam	sesamzaadproteïne	CER in-house Elisa kit	0,1	100%	0,1	sesamzaadproteïne
	sesamzaad	Ridascreen FAST Sesame	2,5	17%	0,43	
Garnaal	garnaalproteïne	CER in-house Elisa kit	0,5	100%	0,5	garnaalproteïne
Schaaldier	schaaldierproteïne	Ridascreen FAST Crustacean	20	22,8% ^(f)	4,56	schaaldierproteïne
Vis ^(g)	verse kabeljauw	Fish (Parvalbumin) ELISA	4	17,8%	0,71	kabeljouwproteïne
	verse kabeljauw	AgraQuant Fish Romerlabs	4	17,8%	0,71	
Selder	selder	SureFood Fast celery (PCR)	1 0,4 (LOD)	1,5%	0,015 ^(c) 0,006 (LOD) ^(c)	selderproteïne

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

Bijlage 5. E-mail van prof. G. Houben gericht aan het Wetenschappelijk Comité (kopie)

From: Houben, G.F. (Geert) <geert.houben@tno.nl>
Sent: dinsdag 17 januari 2023 17:11
To: WENDIE.CLAEYS@favv-afscs.be; Bruno De Meulenaer <Bruno.DeMeulenaer@UGent.be>; n.gillard@cergrroupe.be
Cc: Blom, W.M. (Marty) <marty.blom@tno.nl>
Subject: RE: Reference doses for milk and sesame now also available

Dear Wendie, Bruno and Nathalie,

Thanks again for sharing the "advies van het Wetenschappelijk Comité". With pleasure I read the advice and I was pleased to see that you adopted the reference dose (RD) recommendations of the ad hoc FAO/WHO expert consultation. I saw that you also made RD recommendations for allergenic foods that are in the EU legislation for which the ad hoc FAO/WHO expert consultation did not recommend RD's and that, in this, you intended to apply the same principles as used in the ad hoc FAO/WHO expert consultation.

I like to bring to your attention that the full report of the 2nd meeting of the ad hoc FAO/WHO expert consultation has recently been published ([Full 2nd report](#)). In this report, the full details and consideration regarding the proposed RD's are given; these details were not previously provided in the summary reports ([Summary reports](#)).

Regarding your RD recommendations for allergenic foods that are in the EU legislation for which the ad hoc FAO/WHO expert consultation did not recommend reference doses, there are a few choices that you made that are understandable from the information in the summary reports, but on which the full details and consideration regarding the proposed RD's might shed some other light. Shortly after I first saw your advice, I contacted FAO/WHO to ask if they would be ok with me contacting you to share these full details and consideration, but the FAO/WHO secretariat instructed me to wait with disclosing full details and consideration until the full report was published. I thus was not able to reflect on your choices shortly after your advice was prepared.

Now the full details and consideration are published in the full report of the 2nd meeting, I am able to reflect on your advice. It concerns your RD recommendation for Lupin, Soy, Mollusks and Mustard.

Lupin and soy: For lupin and soy, you recommended a RD of 5 mg total protein from the allergenic food. The lowest ED05 for these foods were 15.3 and 10, respectively. I assume that your RD recommendation was based on an intended grouping with fish, for which a lowest ED05 of 12.1 was found, but a RD of 5 was proposed. The choice for lowering the RD for fish down to 5 mg and thus lowering it further than was done for other foods was due to the relatively limited number of fish species tested. This also was the reason for lowering the RD recommendation for shrimp/crustaceans down to 200. Such uncertainty is not similarly applicable for lupin and soy. It therefore would be appropriate to consider RD's for lupin and soy of 15 and 10 mg, respectively.

Mollusks: No data are available for an ED05 elaboration for mollusks. A study by Osterballe et al. 2009 suggests an eliciting dose for octopus in a comparable dose range as for shrimp, but this was based only on 1 patient. Given the fact that tropomyosin is a major allergen in mollusks as well as crustaceans and the finding in the study of Osterballe, it is reasonable to take the RD for crustaceans as a starting point for establishing a RD for mollusks. However, given the very limited information, it may be considered to apply an uncertainty factor of e.g. 10, to account for possible species difference. That would result in a RD provisionally set at 20.

Mustard: The lowest RD's recommended by the ad hoc FAO/WHO expert consultation were 1 mg. From this perspective, your recommendation regarding mustard (1 mg) is understandable. However, mustard really seems to be the most potent in eliciting allergic symptoms. In the report of the 1st meeting of the ad hoc FAO/WHO expert consultation ([Full 1st report](#)), in table 9 on page 40, mustard is the only allergenic food considered to have a high potency of effect elicitation. From this perspective, an RD of 0.5, close the actual ED05 of 0.4 and lower than that for all other foods, might be considered.

I would like to emphasize that none of the above proposed alternative RD's (15, 10, 20 and 0.5 for lupin, soy, mollusks and mustard, respectively) have been discussed in the ad hoc FAO/WHO expert consultation, but I have been in contact with several of the experts involved in the consultation and there was agreement on the proposed alternative RD's. If you wish, I would be willing to see if I can provide a more formal consensus statement involving these experts.

I hope you appreciate my reflection and that you respect and understand that I was not able to disclose the full details and considerations shortly after seeing your advice. I do not intend to persuade you to adapt your recommendations, but I thought it would be good for you to be aware of the details and consideration regarding the proposed RD's and how these may impact RD recommendations for other foods. If you have any questions or would like to talk to me on this matter, please do not hesitate to contact me.

With kind regards,

Prof. dr. G.F. (Geert) Houben
TNO Principal Scientist
Food Allergy and Immunotoxicology

[Fighting allergic and inflammatory diseases | TNO tno.nl](#)



This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. TNO accepts no liability for the content of this e-mail, for the manner in which you use it and for damage of any kind resulting from the risks inherent to the electronic transmission of messages.

Bijlage 6. Referentiedosis voor weekdieren: antwoord op de bezorgdheid van prof. G. Houben

Voor weekdieren wordt geen RD aanbevolen in het FAO/WHO rapport dat werd bekendgemaakt in 2023 (FAO/WHO, 2023). Een lid van de FAO/WHO adviesgroep m.b.t. de risicobeoordeling van voedselallergenen, Prof. G. Houben, contacteerde begin 2023 evenwel het Wetenschappelijk Comité met aanbevelingen voor RDs voor, onder andere, weekdieren (bijlage 5). G. Houben stelt voor weekdieren een referentiedosis van 20 mg eiwit van het allergene levensmiddel voor, resulterend van de toepassing van een onzekerheidsfactor van 10 op de RD van schaaldieren van 200 mg om de interspecies verschillen in rekening te brengen.

Het Wetenschappelijk Comité stelt zich de vraag of de toepassing van een onzekerheidsfactor van 10 noodzakelijk is. Zo wijst de analyse van kruisreactiviteit en homologie in aminozuursequentie van tropomyosine tussen weekdieren en schaaldieren (bijlage 2) erop dat voedselallergie voor weekdieren via tropomyosine bij voorkeur geassocieerd moet worden met allergie voor schaaldieren. Daarnaast besliste het Wetenschappelijk Comité om opzoekingswerk te leveren over een aspect die de keuze voor een referentiedosis van 200 mg voor weekdieren zou kunnen onderbouwen: opzoeken of er gelijkenissen bestaan tussen de verteerbaarheid van tropomyosine van weekdieren en schaaldieren.

In een literatuuronderzoek naar de verteerbaarheid van tropomyosine van weekdieren en schaaldieren, leken vooral de publicaties van Khulal *et al.* (2022), Xu *et al.* (2023) en Zhang *et al.* (2018) relevant te zijn.

Khulal *et al.* (2022) beschrijft dat het tropomyosine van invertebraten (waaronder schaaldieren en weekdieren) met bewezen sterke allergeniciteit, in wezen bestand is tegen vertering in de maag terwijl het tropomyosine van vertebraten niet bestand is tegen maagvertering. Op vlak van vertering in de darm werden er wel verschillen waargenomen tussen de weekdieren zeeoor (EN: *abalone*) en oester enerzijds en garnalen anderzijds. Zeeoor en oester werden volledig verteerd door de darmenzymen trypsine en chymotrypsine terwijl rauwe garnalen bestand bleken te zijn tegen darmvertering.

Xu *et al.* (2023) voerden een verteringsstudie uit van het tropomyosine van garnalen (*Litopenaeus vannamei*), Filipijnse tapijtscHELP (*Ruditapes philippinarum*; een weekdier) en een vis (*Larimichthys crocea*) in gesimuleerde maag-, darm- en maagdarmsappen. De resultaten van de vertering suggereren dat in vergelijking met tropomyosine van vis en tropomyosine van de tapijtscHELP, tropomyosine van de garnalen een hogere weerstand vertoonde tegen pepsine en trypsine. In deze studie werd daarnaast, onder andere, een chemometrische analyse uitgevoerd van de verteringsproducten van de verschillende tropomyosines. Hierover vermelden de auteurs dat (TM = tropomyosine): "*In comparison with digestion products of shrimp-TM, those spots of clam-TM had a similar distribution whereas those of fish-TM had a different distribution.*"

Zhang *et al.* (2018) onderzochten onder andere de *in vitro* verteerbaarheid van het tropomyosine van garnalen (*Exopalaemon modestus*) en vermelden het volgende (SGF = *simulated gastric acid*): "*Compared with previously reported SGF digestibility of other crustacean tropomyosin allergens with 60 min SGF digestion, the TM from Exopalaemon modestus had higher SGF digestion resistance than other TM allergens from shrimp (Solenocera melantho, Gámez et al. (2015)), from squid (Todarodes pacificus, Jin et al. (2015)) and from crab (Scylla serrata, Huang et al. (2010))*".

Op basis van deze drie literatuurbronnen wordt geconcludeerd dat de verteerbaarheid van tropomyosine van weekdieren dichter bij die van schaaldieren ligt dan bij die van vis. Dit rechtvaardigt het aanhouden van een RD van 200 mg eiwit van het allergene levensmiddel voor weekdieren.

Referenties

Khulal, U., Stojadinovic, M., Prodic, I., Rajkovic, A., Cirkovic Velickovic, T. (2023). Comparative digestion of thermally treated vertebrates and invertebrates allergen pairs in real food matrix. *Food Chemistry* 405, part B, 134981. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134981>

Xu, L., Zhang, X. M., Wen, Y. Q., Zhao, J. L., Xu, T. C., Yong, L., Lin, H., Zhang, H. W., & Li, Z. X. (2023). Comparison of tropomyosin released peptide and epitope mapping after in vitro digestion from fish (*Larimichthys crocea*), shrimp (*Litopenaeus vannamei*) and clam (*Ruditapes philippinarum*) through SWATH-MS based proteomics. *Food Chemistry* 403, 134314. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134314>

Zhang, Z., Zhang, X., Chen, W., & Zhou, P. (2018). Conformation stability, *in vitro* digestibility and allergenicity of tropomyosin from shrimp (*Exopalaemon modestus*) as affected by high intensity ultrasound. *Food Chemistry* 245, 997-1009. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.072>