

## Actiegrenswaarden voor een mogelijke kruisbesmetting van een levensmiddel met allergenen

Action limits for the potential cross-contamination of a food product with allergens

**Auteurs:** W.M. Blom, G.F. Houben

**Trefwoorden:** actiegrenswaarden, allergenen, klinische drempelwaarden, kruiscontaminatie, 'may contain'-etikettering, referentiedosering

**Keywords:** action limits, allergens, clinical thresholds, cross contamination, 'may contain' labelling, reference dose

### Samenvatting

De onbedoelde aanwezigheid van allergenen in levensmiddelen als gevolg van kruiscontaminatie is een probleem voor voedselallergische patiënten en levensmiddelenproducenten. Het etiketteren van producten met een zogeheten 'kan mogelijk sporen bevatten van ...' ('may contain')-etikettering blijkt een slechte correlatie te vertonen met de aan- of afwezigheid van een voedselallergeen door kruiscontaminatie. Dit heeft geleid tot een verminderde waarde van de waarschuwing voor allergische patiënten met mogelijke gezondheidsrisico's. In internationaal verband wordt daarom gewerkt aan het ontwikkelen van een kwantitatieve richtlijn voor de 'may contain'-vermelding op basis van wetenschappelijk gefundeerde actiegrenswaarden. Een herziening van de huidige 'may contain'-vermelding betekent een verbetering van de productkeuze voor allergische patiënten en een betere basis voor de advisering door artsen en diëtisten.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:74-80)*

### Summary

The unintentional presence of allergens in prepacked foods caused by cross contact is a problem for food allergic patients and food producers. The labelling of products with a precautionary label such as 'May contain traces of ...' shows a poor correlation with the actual presence or absence of food allergens due to cross contact of products. This has led to a reduced information value of the warning for the food allergic patient and subsequent possible health risks. International stakeholders are working towards quantitative guidelines

**Auteur:** mw. dr. ir. W.M. Blom, risicobeoordelaar, portfoliomanager voedselallergie, en dhr. dr. G.F. Houben, businesslijnmanager Voedselveiligheid, TNO, Zeist.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. ir. W.M. Blom, risicobeoordelaar, portfoliomanager voedselallergie, TNO, Utrechtseweg 48, 3704 HE Zeist; e-mail: marty.blom@tno.nl.

**Belangenconflict:** geen gemeld.

**Financiële ondersteuning:** het werk van TNO is mede mogelijk gemaakt door onderhoudssubsidie van VWS.

for the precautionary statement based on science based action limits. Improving may contain label practice should improve product choices for allergic patients and give a better basis for the advice by doctors and dieticians.

## **Kruiscontaminatie van een levensmiddel**

### **Belangrijke voedselallergenen**

Voor voedselallergische consumenten is het vermijden van voedingsmiddelen met een bepaald allergeen de enige manier om een allergische reactie te voorkomen. Het belangrijkste hulpmiddel hierbij is de allergie-informatie op het etiket. Een allergeen dat volgens receptuur in het levensmiddel aanwezig is, dient op de verpakking vermeld te worden. Deze verplichting geldt voor dertien bekende allergenen of allergeengroepen: glutenhoudende granen, schaaldieren, ei, vis, pinda, soja, melk, noten, sesamzaad, selderie, lupine, weekdieren, en mosterdzaad (EU directie 2003/89/EC en 2006/142/EC). Een allergeen kan ook onbedoeld in een product aanwezig zijn als gevolg van kruiscontaminatie, bijvoorbeeld wanneer de productielijn onvoldoende schoongemaakt kan worden na verwerken van allergene ingrediënten in een vorig product.

### **Kruiscontaminatie en 'may contain'-etikettering**

Voedselproductie is een complex proces en vaak betekent dit dat apparatuur gedeeld wordt tijdens alle stadia van het productieproces, zoals tijdens het transport van de ruwe materialen, het produceren van het levensmiddel tot en met het verpakken. Kleine hoeveelheden van allergene ingrediënten die geen onderdeel zijn van de receptuur kunnen daardoor aanwezig zijn in het uiteindelijke eindproduct. Voor allergenen die zo onbedoeld via kruiscontaminatie in het levensmiddel terechtkomen, hebben fabrikanten de mogelijkheid om de voedselallergische patiënt te waarschuwen met een 'kan mogelijk sporen bevatten van ...'-vermelding. Voor de vermelding van allergene ingrediënten bestaan duidelijke regels: als het allergeen een ingrediënt is, moet dit vermeld worden. Voor de 'may contain'-etikettering zijn de regels allermint helder. Een duidelijk wettelijk kader inclusief grenswaarden waarboven een allergeencontaminatie vermeld moet worden – ook wel actiegrenswaarden genoemd – ontbreekt namelijk. In diverse landen, waaronder in Nederland, België en Engeland,

zijn richtlijnen ontwikkeld voor het omgaan met kruiscontaminatie inclusief het etiketteren met 'may contain'. Dit zijn kwalitatieve richtlijnen zonder een kwantitatieve grenswaarde voor allergenen; dit betekent dat een maat ontbreekt waarboven een mogelijke concentratie van het allergeen als gevolg van kruiscontaminatie op het etiket moet worden vermeld. Veel levensmiddelenproducenten lijken er daarom voor te kiezen om hun producten te voorzien van een 'may contain'-vermelding wanneer ze de totale afwezigheid van het allergeen niet kunnen garanderen, ook al lijkt de kans op een kruiscontaminatie en/of het potentiële gezondheidsrisico klein. Dit leidt tot een onnodige beperking van de productkeuze voor de allergische consument en verminderde waarde van de allergeeninformatie op het etiket.<sup>1</sup>

Recent onderzoek door de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), en studies van Pele et al. en Spanjersberg et al. tonen aan dat er een slechte correlatie is tussen de 'may contain'-informatie op het etiket en de aan- of afwezigheid van een voedselallergeen door kruiscontaminatie.<sup>2-4</sup> Een groot aantal producten met een 'may contain'-vermelding bevatte inderdaad meetbare concentraties van het betreffende allergeen, echter producten zonder deze vermelding bevatten eveneens vaak dit allergeen.

### **Onverwachte allergische reacties**

Het is verder onduidelijk hoe groot het risico is voor de voedselallergische patiënten als gevolg van kruiscontaminatie. Hoewel het moeilijk is om de grootte van de problemen in te schatten, is in divers retrospectief onderzoek aangetoond dat allergische consumenten een soms ernstige allergische reactie hebben als gevolg van onbedoelde allergeenconsumptie en dat dit deels te wijten is aan kruiscontaminatie. Malmheden Yman van de Zweedse Nationale Voedsel Administratie registreerde gedurende tien jaar 171 patiënten met allergische reacties op levensmiddelen. Hierbij bleek dat in 64 van de 171 gevallen (37,4%) producten gecontamineerd waren met verborgen allergenen, en in de overige situaties producten verkeerd geëtiketteerd waren of patiënten het label verkeerd

hadden geïnterpreteerd.<sup>5</sup> Anibarro et al. rapporteerden in totaal 530 allergische reacties bij 436 allergische consumenten gedurende vijf jaar, waarvan 22,4% als gevolg van onbedoelde allergeenconsumptie.<sup>6</sup> In een ander Spaans onderzoek bleken van de 88 onderzochte koemelkallergische kinderen er 35 (39,7%) een allergische reactie te hebben gehad in het voorgaande jaar, van wie zestien (45%) als gevolg van kruiscontaminatie.<sup>7</sup> Verschillende onderzoeken wijzen uit dat in toenemende mate de 'may contain'-vermelding wordt genegeerd.<sup>8,9</sup> Dit kan inderdaad leiden tot allergische reacties, zoals werd bevestigd in een recent Canadees onderzoek door Sheth et al.<sup>10</sup> In dat onderzoek werd gevonden dat 47,8% van de 1454 allergische consumenten een allergische reactie had gehad als gevolg van onbedoelde allergeenconsumptie. Hierbij gaf 47% van de consumenten aan dat er sprake was van onjuiste etikettering, 28,6% een slecht leesbare etikettering en 8,3% gaf aan de 'may contain'-vermelding te negeren.

Uit deze verschillende onderzoeken blijkt dat er geen specifieke levensmiddelen categorie of allergenen of combinaties aan te wijzen zijn die tot onverwachte allergische reacties leiden.<sup>2-6</sup> De producten waarvoor allergische reacties werden gemeld variëren aanzienlijk en betreffen verschillende soorten broodbeleg, een grote variëteit aan bakkerijproducten, vlees en vleeswaren, snoepjes, snacks, desserts en pizza's en verder wordt een grote variatie in het betreffende verborgen allergeen gerapporteerd.

Al met al kan worden geconcludeerd dat kruiscontaminatie een oorzaak is van onverwachte allergische reacties, maar dat door ontbreken van gericht onderzoek de mate waarin dit voorkomt nog onvoldoende kan worden geschat. Recent is daartoe in een samenwerking tussen de NVWA, TNO en het Universitair medisch centrum Utrecht (UMCU) een onderzoek gestart onder voedselallergische patiënten om gedurende een jaar niet alleen het aantal onverwachte allergische reacties door het consumeren van producten te registreren, maar ook de betreffende producten te analyseren op de aanwezigheid van allergenen.

Duidelijk is wel dat in de huidige situatie de 'may contain'-etikettering de keuzevrijheid van de allergische consument beperkt, terwijl de informatiewaarde en betrouwbaarheid van deze waarschuwing snel terrein verliezen. Dit leidt ertoe dat het in de huidige situatie voor de allergische consument en voor advi-

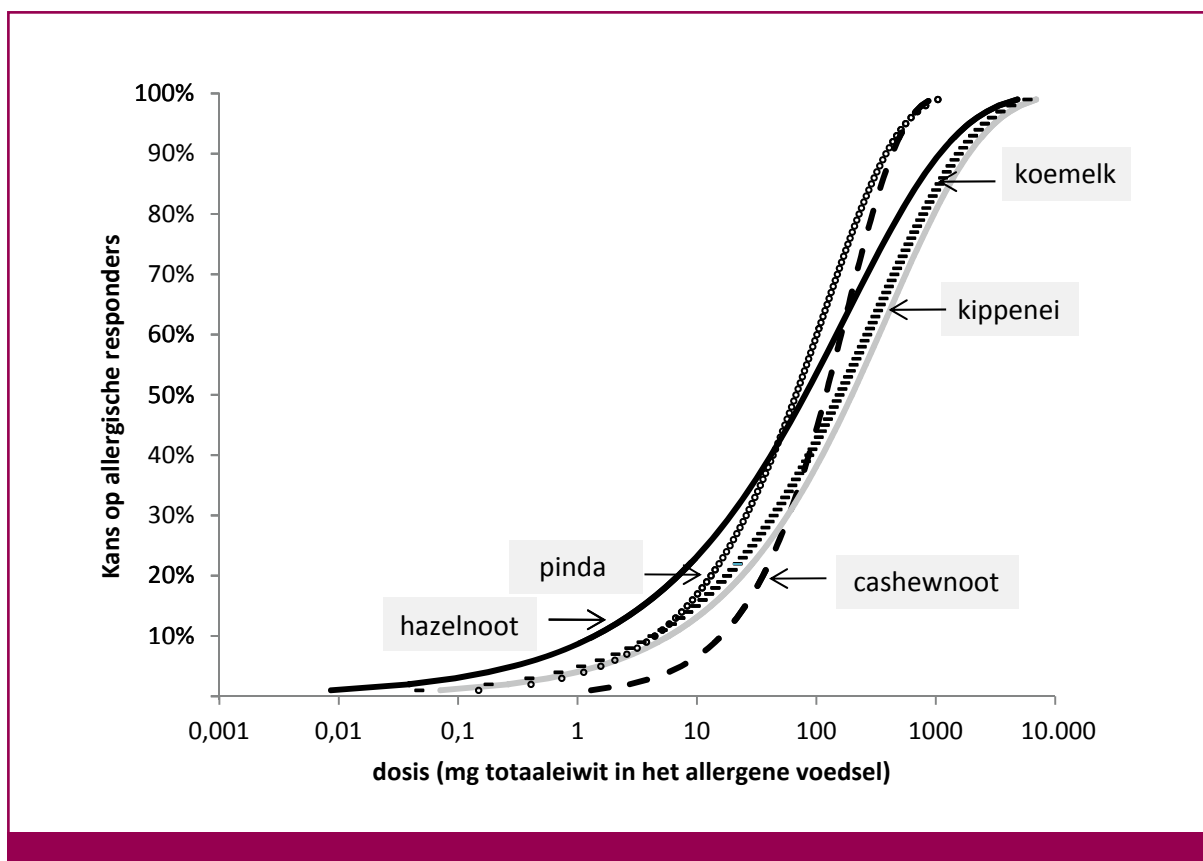
serende deskundigen moeilijk is om een goede productkeuze te maken.

## Een kwantitatieve richtlijn voor 'may contain'

Om deze situatie te verbeteren zou er voor de 'may contain'-etikettering een kwantitatieve richtlijn moeten worden ontwikkeld met actiegrenswaarden voor de allergeencontaminatie, zodat het duidelijk is wanneer een dergelijke waarschuwing wél en wanneer deze niet op het etiket hoort te staan. Een voorwaarde om tot kwantitatieve richtlijnen te komen is het identificeren van de grenswaarden en het accepteren van een zeker risico.

## Klinische drempelwaarden

Niet iedere voedselallergische patiënt reageert bij dezelfde dosering en met dezelfde symptomen. De gevoeligheid van individuele patiënten voor bepaalde allergenen oftewel de individuele drempelwaarde, kan worden vastgesteld door middel van dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties. Recent onderzoek door Taylor et al. van het Food Allergy Research and Resource Program (FARRP) van de Amerikaanse Universiteit van Nebraska toont aan dat uit de informatie van publicaties met dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties een drempelwaardedistributie kan worden afgeleid voor de pinda-allergische populatie.<sup>11,12</sup> Hieruit blijkt dat objectieve allergische reacties zoals urticaria, diarree, dyspneu, overgeven, lipzwellen, rinoconjunctivitis en bronchoconstrictie in een populatie van 450 pinda-allergische patiënten optreedt bij een dosis variërend van enkele honderden nanogrammen pinda-eiwit tot het consumeren van honderden milligrammen van het pinda-eiwit. Uit deze drempelwaardegegevens kan een distributie worden gemodelleerd waardoor het mogelijk is om te bepalen wat de hoeveelheid allergeeneiwit is waarbij een bepaald deel van de populatie een allergische reactie zal hebben. Uit de studie van Taylor et al. bleek dat voor pinda de eliciterende dosis (ED) waarbij 5% van de allergische populatie met een milde objectieve reactie had gereageerd, de ED<sub>05</sub>, voor objectieve reacties 3,6 mg pinda-eiwit was.<sup>12</sup> In het onderzoek van Blom et al. uit 2013 blijkt verder dat de distributie van de drempelwaarden voor enkele belangrijke voedselallergenen verschillend is en dat er variatie is in de ED<sub>05</sub> voor deze allergenen (*Figuur 1*).<sup>13</sup>



Figuur 1. Kansdistributie van drempelwaarden voor objectieve allergische symptomen van vijf verschillende allergenen (uitgedrukt in doseringen in mg totaaleiwit van het allergene voedsel) in de allergische pediatrische populatie. De figuur en de distributies zijn gepubliceerd in Blom et al. 2013.<sup>13</sup>

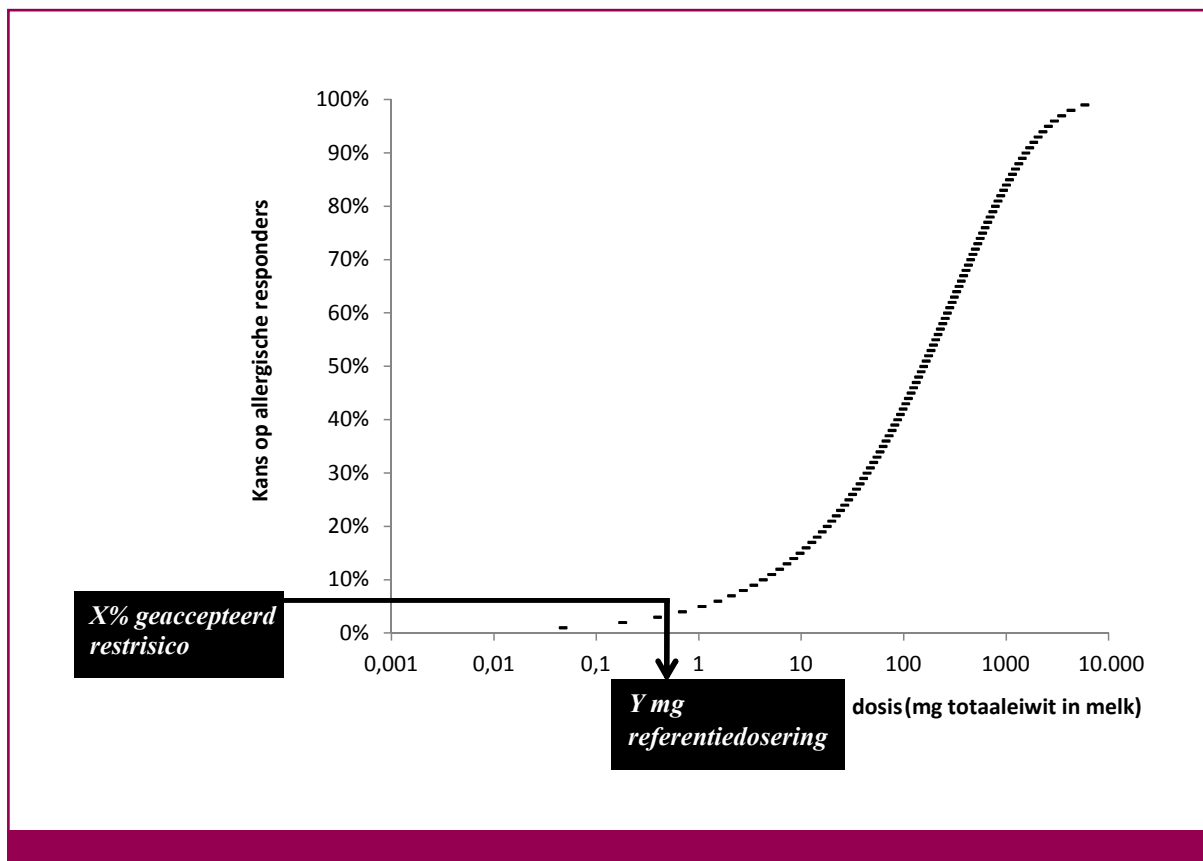
TNO heeft op basis van literatuuronderzoek en intensieve (inter)nationale samenwerking met klinische centra zoals het UMC Utrecht, het UMC Groningen, het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch, de Universiteit van Berlijn en FARRP uit de VS zeer veel drempelwaardedata verzameld voor verschillende belangrijke voedselallergenen. Deze data worden gebruikt om inzicht te krijgen in de verdeling van de drempelwaarden voor de verschillende voedselallergenen in de allergische populatie. Dit is van groot belang voor het onderbouwen van een kwantitatieve ‘may contain’-richtlijn met actiegrenswaarden voor een ‘may contain’-waarschuwing.

#### Actiegrenswaarden en risicoacceptatie

Wereldwijd werken de verschillende belanghebbende groepen, zoals de patiënten, fabrikanten, overheden, klinici en diëtisten samen om tot een oplossing te komen voor de ‘may contain’-etikettering en om meer uniforme en transparante informatie te geven. De belangrijkste doelstelling is het vaststellen van een

vrijwillige internationaal geharmoniseerde richtlijn met actiegrenswaarden voor het etiketteren van onbedoelde allergenen.<sup>14-17</sup> Een voorbeeld is VITAL dat staat voor *Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling* en dat is ontwikkeld door het Australisch-Nieuw-Zeelandse Allergen Bureau. VITAL is een kwantitatief risicomangementsysteem om voedselproducenten te ondersteunen bij de beoordeling van de gevolgen van de allergeenkruiscontaminatie en bij het adviseren over etikettering van allergenen. Onlangs is in samenwerking met internationale voedselallergie-experts van onder andere TNO en FARRP dit systeem geactualiseerd met de laatste stand van wetenschap (<http://www.allergenbureau.net/>). De herziening in 2012 heeft geleid tot een richtlijn waarbij op basis van een gedegen wetenschappelijke onderbouwing actiegrenswaarden kunnen worden vastgesteld voor het toepassen van een ‘may contain’-etiket op producten.

Een belangrijk element in de herziene versie van VITAL zijn referentiedoseringen: hoeveelheden (in



**Figuur 2. Het afleiden van een referentiedosering.** In het voorbeeld wordt de drempelwaardedistributie voor melk weergegeven.<sup>13</sup> Op basis van de drempelwaardedistributie in de allergische populatie wordt bij het accepteren van een zeker restrisico, X% objectieve reacties, de dosering Y mg melkeiwit afgeleid. Onder deze actiegrenswaarde zullen de meeste patiënten in de melkallergische populatie geen reactie vertonen. Slechts in X% van de melkallergische populatie is er een kans op milde allergische reacties.

mg) eiwit van het allergeen voedsel die bij een maaltijd maximaal geconsumeerd mogen worden zonder een van tevoren vastgesteld risiconiveau te overschrijden. *Figuur 2* geeft het principe van het afleiden van een referentiedosering weer. Deze referentiedoseringen zijn vastgesteld op basis van de bij TNO en FARRP aanwezige informatie over de relaties tussen de ingenomen hoeveelheid allergeen en allergische reacties op allergenen, de drempelwaardedistributies in de allergische populatie. Uitgangspunt was een met de stakeholders afgestemd maximaal risiconiveau van 1% milde objectieve reacties in de allergische populatie. Een incidentele reactie in 1% of minder van de gevallen zal over het algemeen mild en van voorbijgaande aard zijn en gewoonlijk geen medische ingreep vereisen. Voor de meeste belangrijke allergenen zijn referentiedoseringen vastgesteld (*Tabel 1*). Samen met de informatie over de consumptie van levensmiddelen kan de levensmiddelenproducent voor

zijn specifieke producten actiegrenswaarden voor een allergeen vaststellen, dat wil zeggen de maximale concentratie die incidenteel aanwezig mag zijn van het betreffende allergeen als op het etiket niet gewaarschuwd wordt voor de mogelijke aanwezigheid van dat allergeen. Dit biedt de levensmiddelenproducent de mogelijkheid om een gefundeerd besluit te nemen over het wel of niet vermelden op het etiket van incidentele sporen van het allergeen. Voor de allergische consumenten betekent dit dat ze kunnen vertrouwen op de veiligheid van de actiegrenswaarden en geen ernstige reacties zullen hebben mits ze een stabiele gezondheidsstatus hebben, dus geen infectie, instabiele astma-periode, en dergelijke. Het advies van het VITAL-expertpanel is om voor een dergelijke instabiele situatie persoonlijk advies te zoeken bij de behandelend arts. De extreem gevoelige allergische patiënten zullen niet volledig beschermd zijn bij deze VITAL-afgeleide niveaus. Het advies is dan ook dat deze

consumenten geen voorverpakte of verwerkte levensmiddelen moeten gebruiken.

Binnen Europa is door ILSI Europe een werkgroep samengesteld die eveneens werkt aan het vaststellen van actiegrenswaarden voor een kwantitatieve richtlijn voor de 'may contain'-etikettering. Deze werkgroep heeft ervoor gekozen om dezelfde aanpak en gegevens te gebruiken die voor VITAL gehanteerd zijn. Wel heeft deze werkgroep eerst een onafhankelijke validatie uitgevoerd om te verifiëren of de toepassing ook voor de Europese situatie veilig genoeg is. In een recente bijeenkomst in Reading UK (september 2012) met vertegenwoordigers van de verschillende belanghebbende groeperingen, zoals patiëntenorganisaties, levensmiddelenproducenten en overheden van de verschillende continenten, is het werk van deze werkgroep gepresenteerd en is de aanpak unaniem geaccepteerd. Hiermee ligt de weg open voor een internationale uitrol van de oorspronkelijk voor Australië en Nieuw-Zeeland ontwikkelde aanpak. Inmiddels blijken steeds meer voedselproducenten over de hele wereld vrijwillig de VITAL-aanpak te gebruiken of langzaamaan te implementeren.

## Conclusie

Op dit moment beperkt de praktijk van 'may contain'-vermelding de keuzevrijheid en veiligheid van de voedselallergische consument. Er is dan ook een duidelijke noodzaak voor het ontwikkelen van kwantitatieve richtlijnen voor de 'may contain'-etikettering. Klinische gegevens uit diagnostische dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties met drempelwaarden van allergische patiënten vormen de basis voor drempelwaardedistributieverdelingen van allergenen in de allergische populatie. Met de acceptatie van een resterend risico is het mogelijk gebleken om voor VITAL-gefundeerde referentiedoseringen vast te stellen welke cruciaal zijn voor het bepalen van actiegrenswaarden voor het wel of niet vermelden van de incidentele aanwezigheid van allergenen in specifieke voedingsproducten.

Inmiddels blijken steeds meer levensmiddelenproducenten over de hele wereld vrijwillig de VITAL-aanpak te gebruiken of langzaamaan te implementeren. De verwachting is dat binnen enkele jaren een dergelijke aanpak geïmplementeerd zal zijn in internationale kwantitatieve richtlijnen voor 'may contain'-etikettering van levensmiddelenproducten.

## Tabel 1. De referentiedoseringen voor 'may contain'-etikettering per allergeen voedsel zoals afgeleid door het VITAL Scientific Expert Panel jan 2011.

(<http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>)

Allergeen	mg eiwit per eetmoment
pinda	0,2
koemelk	0,1
kippenei	0,03
hazelnoot	0,1
soja	1,0
tarwe	1,0
cashewnoot	2,0 (voorlopig)
mosterd	0,05
lupine	4,0
sesamzaad	0,2
garnaal	10
schaal- en weekdieren	0,1*
selderij	geen data
vissen	0,1†
andere noten	0,1‡

\* Onvoldoende data beschikbaar, bepaald door VITAL.

† Onvoldoende data beschikbaar, gebaseerd op VITAL 2007-niveau.

‡ Onvoldoende data beschikbaar, gebaseerd op hazelnoot.

## Referenties

1. Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr 2007/07.
2. VWA. Onderzoek naar de declaratie van allergenen op levensmiddelen -fact sheet. 2007 07.
3. Pele M, Brohede M, Anklam E, et al. Peanut and hazelnut traces in cookies and chocolates: Relationship between analytical results and declaration of food allergens on product labels. *Food Addit Contam* 2007;24:1334-44.
4. Spanjersberg MQ, Knulst AC, Kruizinga AG, et al. Concentrations of undeclared allergens in food products can reach levels that are relevant for public health. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27:169-74.
5. Yman IM. Detection of inadequate labelling and contami-



## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Met VITAL is een belangrijke stap gezet in het ontwikkelen van wereldwijde kwantitatieve richtlijnen voor de 'may contain'-vermelding op levensmiddelenproducten.
2. De levensmiddelenproducent kan op basis van referentiedoseringen een actiegrenswaarde voor 'may contain'-etikettering berekenen.
3. De actiegrenswaarde is een concentratie eiwit van het allergene voedsel in een voedingsmiddel die maximaal aanwezig mag zijn zonder een van tevoren vastgesteld risiconiveau te overschrijden en waarvoor niet gewaarschuwd hoeft te worden.
4. Het is de verwachting dat dit principe wordt geïmplementeerd in internationale richtlijnen en resulteert in verbetering van de 'may contain'-vermelding.
5. Voor de allergische consument zal dit leiden tot een grotere keuze van producten en een toenemend vertrouwen in de vermelding van 'may contain'.
6. Artsen en diëtisten zouden in dat geval hun advies aan individuele patiënten over 'may contain'-producten kunnen baseren op een wetenschappelijke onderbouwing.

*nation as causes of allergic reactions to food. Acta Aliment 2004;33:347-57.*

6. *Añíbarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. J Invest Allergol Clin Immunol 2007;17:168-72.*

7. *Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, et al. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. J Allergy Clin Immunol 2009;123:883-8.*

8. *Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. J Allergy Clin Immunol 2007;120:171-6.*

9. *Noimark L, Gardner J, Warner JO. Parents' attitudes when purchasing products for children with nut allergy: A UK perspective. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:500-4.*

10. *Sheth SS, Waserman S, Kagan R, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:60-5.*

11. *Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, et al. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. Food Chem Toxicol 2009;47:1198-204.*

12. *Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, et al. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. Food Chem Toxicol 2010;48:814-9.*

13. *Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. J Allergy Clin Immunol 2013;131:172-9.*

14. *Madsen CB, Hattersley S, Buck J, et al. Approaches to risk assessment in food allergy: Report from a workshop 'developing a framework for assessing the risk from allergenic foods'. Food Chem Toxicol 2009;47:480-9.*

15. *Kerbach S, Alldrick AJ, Crevel R, et al. Managing food allergens in the food supply chain-viewed from different stakeholder perspectives. Quality Assurance and Safety of Crops & Foods 2009;50-60.*

16. *Buck J, Hattersley S, Kimber I. Food allergy--science and policy needs--the UK food standards agency research programme. Toxicology 2010;278:319-25.*

17. *Allergen bureau labelling review survey 2009. Food Aust 2010;62:344-5.*

*Ontvangen 25 februari 2013, geaccepteerd 26 maart 2013.*