

RIVM rapport 340330001/2005

Drempelwaarden bij voedselallergie

H. van Loveren en J. Ezendam

Contact: H. van Loveren
Laboratory for Toxicology, Pathology and Genetics (TOX)
E-mail: H.van.loveren@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Voedsel en Waren
Autoriteit (VWA/KvW), in het kader van project V340330 Voedselallergie

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 31 30 274 2971

ABSTRACT

Thresholds in food allergy

As yet, it is not well possible to establish the minimal amount of allergenic components of food able to induce allergic reactions in food allergic human. These minimal amounts are called thresholds. The only food component for which a threshold has been established is lactose. At doses below 7 grams no allergic reactions have been noted.

The interest of further research of thresholds stems from EU legislation. From November 1, 2005, labels on each food product need to indicate whether it contains food allergens/ This pertains to the most important food allergens: wheat (including gluten), crustaceans, egg, fish, peanuts, milk (including lactose), soy, nuts, sesame, mustard, and sulphite.

Methods are available to identify food allergens in food. However, as threshold values have not been established, it is currently not well possible to set criteria for these methods in terms of their sensitivity, in other words what are the lowest amounts of the allergens in food that these methods should be able to detect.

Key words: food allergy, thresholds, labeling, detection methods, EU legislation

RAPPORT IN HET KORT

Drempelwaarden bij voedselallergie

Het is nog niet goed mogelijk om van alle bestanddelen in de voeding die allergie kunnen opwekken de minimale hoeveelheid te bepalen waarbij in de mens een allergische reactie kan optreden. Deze minimale hoeveelheden worden ook drempelwaarden genoemd. Het enige voedselallergeen waarbij wel een drempelwaarde is vastgesteld is lactose. Bij doseringen lager dan 7 gram worden geen allergische reacties gemeld.

Het belang van verder onderzoek naar drempelwaarden komt voort uit de wetgeving van de Europese Unie. Vanaf 1 november 2005 moet op elk voedingsproduct worden aangegeven worden of het product voedselallergenen bevat. De verplichting geldt voor de belangrijkste voedselallergenen zoals granen (met inbegrip van gluten), schaaldieren, eieren, vis, pinda, melk (met inbegrip van lactose), soja, noten, sesamzaad, selderie, mosterd en sulfiet.

Er is een heel aantal methoden in omloop om de aanwezigheid van voedselallergenen in voedingsproducten vast te stellen. Door het ontbreken van drempelwaarden is het nog niet goed mogelijk eisen aan deze methoden te stellen voor wat betreft hun gevoeligheid: wat is de laagste hoeveelheid van een allergeen die deze methoden nog in de voeding moet kunnen aangtonen.

Trefwoorden: voedselallergie, drempelwaarden, etikettering, detectie methoden, EU regelgeving

INHOUD

SAMENVATTING	5
1. INTRODUCTIE	7
2. INDIVIDUELE FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DREMPELWAARDEN VOOR VOEDSELALLERGIE	9
<u>2.1. GLUTEN</u>	10
<u>2.2. GRAAN</u>	11
<u>2.3. SCHAALDIEREN</u>	11
<u>2.4. VIS</u>	12
<u>2.5. EI</u>	12
<u>2.6. PINDA</u>	12
<u>2.7. SOJA</u>	13
<u>2.8. MELK</u>	13
<u>2.9. NOTEN</u>	14
<u>2.10. SELDERIJ</u>	14
<u>2.11. MOSTERD</u>	15
<u>2.12. SESAMZAAD EN SESAMOLIE</u>	15
<u>2.13. SULFIET</u>	15
CONCLUSIE	16
REFERENTIES	17

SAMENVATTING

Regelgeving door de Europese Unie (Annex IIIa of Directive 2003/89/EC) schrijft voor dat voedingsproducten die zijn bereid van of met voedselallergenen als zodanig worden aangemerkt bij de productinformatie op het label. Het betreft producten die worden bereid gebruikmakend van (glutenhoudende) granen, schaaldieren, eieren, vis, pinda, melk (met inbegrip van lactose), soja, noten, sesam zaad, selderie, mosterd, en sulfiet. Voor sulfiet wordt door de EU voorgeschreven dat de productinformatie sulfieten vermeld zodra de concentratielimit van 10 mg/kg toegevoegd sulfiet wordt overschreden.

Om de regelgeving te handhaven dienen analysemethoden voorhanden te zijn welke met een voldoende gevoeligheid in staat zijn de betreffende allergenen in de voeding op te sporen en te kwantificeren. De vereiste gevoeligheid van deze methoden hangt af van de doseringen van de betreffende allergene voeding beneden welke in allergische patiënten geen allergische reacties meer worden veroorzaakt.

De Voedsel en Waren Autoriteit heeft het RIVM gevraagd te inventariseren welke drempelwaarden zijn vastgesteld voor de betreffende voedselallergenen.

Op de door de EU opgestelde lijst komen twee agentia voor waarbij geen sprake is van allergeniciteit. Het betreft lactose en sulfiet. Lactose is een suiker, dat in lactose intolerante patiënten reacties veroorzaakt. Sulfiet kan bij intolerante personen eveneens reacties veroorzaken. Omdat lactose en sulfiet op de door de EU opgestelde lijst voorkomen, worden drempelwaarden voor reacties op lactose en sulfiet ook in dit overzicht betrokken.

Het vaststellen van drempelwaarden voor allergene voeding in allergene patiënten gebeurt veelal met behulp van de zogenaamde “Double Blind Placebo Controlled Food Challenge”, waarbij onder medische begeleiding aan voedselallergische patiënten oplopende doseringen van het betreffende allergene voedsel worden aangeboden. Zodra reacties worden waargenomen wordt de toediening beëindigd. Het onderzoek dat is uitgevoerd geeft aan dat er grote verschillen bestaan tussen allergische patiënten met betrekking tot de dosering die in staat is reacties te veroorzaken. Op verschillende tijdstippen kan dezelfde patiënt bovendien verschillend reageren. Verder zijn, om ethische redenen, zeer gevoelige patiënten slechts zelden onderzocht om voor hen drempelwaarden vast te stellen. Tenslotte heeft de voeding zelf een invloed op de allergeniciteit, zoals de matrix waarin de allergenen zich bevinden of het proces volgens welk het betreffende product is gemaakt. Om deze redenen is het niet goed mogelijk duidelijke conclusies te trekken ten aanzien van doseringen die geen nadelige effecten kunnen sorteren.

Voor gluten is door de Codex Alimentarius drempelwaarde van 200 mg/kg voorgesteld. Echter, de thans voorhanden zijnde klinische gegevens zijn nog niet voldoende betrouwbaar om drempelwaarden daadwerkelijk vast te stellen. Voor graan zijn reacties gevonden bij doseringen vanaf 500 mg. Voor schaaldieren zijn na inname van 4 gram garnalen reacties waargenomen. De laagste dosering vis waarbij allergische reacties werden waargenomen bedroeg 5 mg. Voor ei is de laagst gerapporteerde dosering die in staat is allergische reacties te geven 1 mg. Reacties op pinda werden bij 100 µg pinda nog wel, maar bij 30 µg pinda niet meer

waargenomen, hoewel statistische berekeningen aangeven dat in sporadische gevallen bij 0,7 µg pinda nog reacties te verwachten zijn. Reacties op soja werden nog gevonden bij inname van 1,3 µg sojameel. Melkallergenen zijn het meest potent, en kunnen nog bij doseringen van 0,5 ng reacties veroorzaken. Bij inname van noten, selderijkruiden, en mosterd werden reacties waargenomen bij respectievelijk 40, 160, en 40 mg. De laagste doseringen sesam die effecten induceerden lagen bij 30 mg sesamzaad, uitgedrukt op eiwitbasis zijn dat enkele milligrammen. Voor al de hier genoemde waarden geldt dat zij niet als formele drempelwaarden kunnen worden aangemerkt, waarbij de allergische consument wordt beschermd tegen ernstige reacties op allergenen in hun voeding, omdat de voorhanden zijnde gegevens daartoe niet toereikend zijn.

Voor lactose in melk, hetgeen geen allergeen is, maar dat in lactose-intolerante personen wel klinische reacties veroorzaakt, worden bij doseringen lager dan 7 gram geen reacties meer gemeld.

Voor sulfieten wordt door de EU voorgeschreven dat de productinformatie sulfieten vermeld zodra de concentratielimiet van 10 mg/kg wordt overschreden. Het kan niet worden uitgesloten dat de werkelijke drempelwaarden lager liggen.

1. INTRODUCTIE

Voedselallergie is een belangrijk gezondheidsprobleem in de Westerse wereld dat voorkomt bij 1-3% van de volwassenen en bij 4-6% van de kinderen. In een aantal gevallen zijn voedselallergische reacties lethaal. Er is momenteel geen behandeling voor voedselallergie en de enige manier om allergische reacties te voorkomen is vermijden van voeding die het allergeen bevat. Om voedselallergische patiënten te beschermen is betrouwbare productinformatie weergegeven op het etiket van producten essentieel. De Europese Unie heeft regelgeving uitgevaardigd (European Food Labelling Directive 2000/13/EC) die aangeeft welke ingrediënten vermeld moeten worden op producten. Deze lijst (Annex IIIa of Directive 2003/89/EC) bevat allergenen die verantwoordelijk zijn voor meer dan 90% van de gevallen van voedselallergie. Producten die de volgende ingrediënten bevatten moeten dus gelabeld worden:

- graanproducten en producten daarvan (inclusief gluten)
- schaaldieren en producten daarvan
- eieren en producten daarvan
- vis en producten daarvan
- pinda en producten daarvan
- melk- en zuivelproducten (inclusief lactose)
- soja en producten daarvan
- noten en producten met noten
- sesamzaad en producten daarvan
- selderie en producten daarvan
- mosterd en producten daarvan
- sulfiet

Voor handhaving van het beleid gericht op het vermelden van allergenen in de voeding zijn betrouwbare en gevoelige methoden nodig om deze allergenen te detecteren. Het is nog onduidelijk hoe gevoelig deze methoden moeten zijn, omdat er weinig data beschikbaar zijn over de minimale doseringen die bij voedselallergische patiënten reacties kunnen veroorzaken. Dergelijke drempelwaarden worden meestal bepaald met behulp van humane orale blootstellingstudies, de zogenaamde “Double Blind Placebo Controlled Food Challenges” (DBPCFC). Deze studies zijn echter nog niet voor alle allergenen uitgevoerd. De meeste informatie over drempelwaarden is bekend voor pinda, ei en melk. Bekend is, dat de intrinsieke capaciteit van voedselallergenen om allergische reacties op te wekken verschilt (Metcalf, 1985; Sicherer, 2002; Sampson, 2004). Daarnaast zijn factoren in de voeding van belang: allergeen dosis, voedsel matrix, bewerking van het voedsel (rauw, gekookt, geroosterd) en ook het seizoen (bijvoorbeeld het pollenseizoen beïnvloedt reacties op allergene voeding die kruisreageert met pollen (Hourihane and Knulst, 2005). Tenslotte moet worden opgemerkt dat de allergische reactie afhankelijk is van factoren van de patiënt zelf, zoals leeftijd, algemene gezondheid, genetische predispositie, atopie.

De drempelwaarden die momenteel uit verschillende studies naar voren komen variëren nogal en liggen tussen de 1 µg en 1g, voor melkeiwitten wellicht nog lager. Om ethische redenen zijn zeer gevoelige patiënten slechts zelden onderzocht om voor hen drempelwaarden vast te stellen, en de huidige waarden zijn wellicht een overschatting van de werkelijke waarden. Om deze redenen is het thans nog niet goed

mogelijk duidelijke conclusies te trekken ten aanzien van doseringen die geen nadelige effecten in voedselallergische patiënten kunnen sorteren.

Dit rapport geeft een overzicht van studies naar drempelwaarden uitgevoerd voor granen, schaaldieren, eieren, vis, pinda, melk (met inbegrip van lactose), soja, noten, sesamzaad, selderie, en mosterd.

Op de door de EU opgestelde lijst komen twee agentia voor waarbij geen sprake is van allergeniciteit. Het betreft lactose en sulfiet. Lactose is een suiker, en wordt in principe omgezet in glucose, maar bij lactose intolerante personen vindt deze omzetting veel minder efficiënt plaats, hetgeen klachten veroorzaakt. Sulfiet is evenmin een allergeen, maar kan bij intolerante personen eveneens reacties veroorzaken. Omdat lactose en sulfiet beide op de EU lijst van te labelen producten voorkomen, worden zij beide bij de beschouwing over drempelwaarden in dit overzicht meegenomen.

2. INDIVIDUELE FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DREMPELWAARDEN VOOR VOEDSELALLERGIE

Veel studies in patiënten met voedselallergie zijn uitgevoerd met de onderliggende vraag welke de laagste dosering is die reacties in de patiënt teweegbrengen (Hourihane et al., 1997; Wensing et al., 2002). Dergelijke “lowest observed adverse effect levels (LOAEL)” zouden kunnen worden gehanteerd voor risicoschatting en een basis kunnen vormen voor de criteria waaraan analysemethoden voor detectie van allergenen in de voeding aan zouden moeten voldoen. De standaardtest die in de allergische patiënt wordt uitgevoerd om voor de betreffende patiënt de drempelwaarde vast te stellen voor het betreffende allergeen is de “Double Blind Placebo Controlled Food Challenge”, waarbij onder medische begeleiding oplopende doseringen van de betreffende voeding aan de patiënt worden aangeboden, en eventuele allergische reacties worden gescored (Bahna, 2003; Sicherer et al., 2000). Echter, uit de praktijk blijkt dat interpretatie van de uitkomsten van een dergelijke test toch aanzienlijk kan verschillen afhankelijk van de clinicus die de test uitvoert. Daarbij moet worden opgemerkt dat voedselallergie zich op verschillende manieren kan manifesteren. Bovendien zijn clinici niet altijd bereid de meest gevoelige patiënten in hun onderzoek op te nemen, omdat deze naar alle waarschijnlijkheid al reageren op de laagste doseringen, en ook de hevigste reacties zullen vertonen (Taylor et al., 2002). Een onderschatting van drempelwaarden kan daarvan het gevolg zijn. Informatie over drempelwaarden bij allergische personen in de bevolking die zelf niet weten dat zij allergisch zijn, of personen die dat wel weten maar zich niet bij een arts wensen te vervoegeen is uiteraard niet beschikbaar.

Andere methoden om drempelwaarden vast te stellen, en om een indruk te krijgen van de ernst van de voedselallergie in allergische patiënten zijn serum IgE bepalingen en de zogenaamde “skin prick test”. Deze methoden geven echter minder betrouwbare informatie, omdat er geen directe relatie lijkt te zijn tussen IgE titers en waarden verkregen met de “skin prick test” enerzijds, en de kans op en mate van voedselallergische reacties anderzijds (Osterballe en Bindslev-Jensen, 2003; Sampson, 2001; Boyano Martinez et al., 2001; Eigenmann en Sampson, 1998; Morisset et al., 2003a; Niggemann et al., 2001).

Atopie is een conditie waarbij de neiging bestaat om allergisch te reageren, en deze conditie verhoogt dus ook het risico op voedselallergie. Atopie is voor een belangrijk deel genetisch bepaald, en een groot aantal genen lijkt betrokken, hoewel tot dusverre geen dominante genen zijn geïdentificeerd. Informatie over verschillen in voedselallergie tussen ethnische groepen is beperkt. Er zijn berichten dat immigranten uit ontwikkelingslanden in Italië relatief vaker allergisch zijn dan de algemene bevolking daar (Asseyr en Businco, 1994), terwijl eveneens is gerapporteerd dat astma als gevolg van voeding meer voorkomt bij Aziatische kinderen dan in kinderen met een Europese achtergrond (Wilson, 1985). Voor zover er verschillen zijn lijken deze eveneens voor een deel genetisch bepaald, maar daarnaast spelen wellicht verschillen in eetgewoonten een rol.

Drempelwaarden die worden vastgesteld in verschillende cohorten van allergische personen verschillen om bovengenoemde redenen aanzienlijk (Hansen et al., 2003; Wensing et al., 2002a; Norgaard en Bindslev-Jensen, 1992; Hourihane et al., 1996; Hourihane en Knulst, 2005). Waarden die worden gemeten, variëren van

microgrammen tot grammen, waarbij moet worden vermeld dat de doseringen soms worden weergegeven als het betreffende allergene eiwit, of als de betreffende allergene voeding. Voorts wordt in sommige DBPCFC studies de allergene voeding niet altijd aangeboden in de vorm waarin het onder normale omstandigheden wordt geconsumeerd, maar bijvoorbeeld gevriesdroogd, of anderszins aangepast om de toedieningsvorm te kunnen conformeren aan de criteria die zijn gesteld aan het uitvoeren van de DBPCFC test (Hourihane et al., 1996). Dit kan uiteraard een invloed hebben op de uitkomsten van de studie, en de drempelwaarden die worden gevonden (Grimshaw et al., 2003).

Als belangrijkste variabelen die drempelwaarden lijken te beïnvloeden worden genoemd: individuele gevoeligheid van de voedselallergische persoon; de uitleesparameter die wordt gehanteerd bij het uitvoeren van de DBPCFC test (subjectief, dat wil zeggen door de proefpersoon zelf aangegeven, of objectief, dat wil zeggen door de arts vastgesteld en daarmee verband houdend de mate waarin een reactie zich moet openbaren om als allergische reactie te worden aangemerkt); de wijze waarop blootstelling wordt uitgevoerd (timing van blootstelling, allergeengehalte in en matrix van de voeding die wordt aangeboden; co-factoren zoals lichamelijke inspanning, alcoholgebruik en geneesmiddelengebruik), woonlocatie van de personen die worden getest (verband houden met eetgewoonten, en daarnaast ook met expositie aan kruisreagerende allergenen, bijvoorbeeld pollen), en etnische achtergrond.

Hieronder wordt een overzicht gegeven over studies naar doseringen van agentia die in de Annex IIIa van de “Directive 2003/89/EC” van de Europese Unie worden genoemd, gericht op de vraag of zij al of niet allergische reacties kunnen veroorzaken in allergische personen.

2.1 GLUTEN

De conditie waarbij overgevoeligheid bestaat voor gluten is coeliakie. In tegenstelling tot de meeste voedselovergevoeligheid, is coeliakie niet afhankelijk van de productie van specifieke IgE, maar van specifieke cellulaire immunreacties. De relatie tussen inname van gluten door coeliakiepatiënten enerzijds, en ernst van de klinische symptomen en in biopsen gevonden histologische lesies anderzijds is nog niet vastgesteld (Wieser, 1996; Ciclitira et al., 1984; Selby et al., 1999; Kaukinen et al., 2000). De inname van gluten door volwassenen in Europa is ongeveer 15-20 gram per dag

Individuele klinische verschillen tussen coeliakiepatiënten onderling maakt het moeilijk om acceptabele drempelwaarden te vinden die geen effecten in coeliakiepatiënten meer zouden veroorzaken (Stern et al., 2001). Verschillende studies (zowel challenge studies als voedselsurveys) zijn uitgevoerd en lijken aan te tonen dat een dagelijkse inname van 100 mg gliadine door coeliakiepatiënten voldoende was om klachten te veroorzaken (Ejderhamn et al., 1988; Catassi et al., 1993; Kaukinen et al., 1999; Jansson et al., 2001; Laurin et al., 2002; Peräaho et al., 2003). Andere studies toonden aan dat bij een dagelijkse inname van 4-14 mg gliadine geen effecten werden waargenomen (Kaukinen et al., 1999; Peräaho et al., 2003). Er is nogal wat kritiek op deze studies. De studies waren vaak klein, terwijl de berekende glutenblootstelling meestal was gebaseerd op aannames. De uitkomsten van de studies waren voorts beïnvloed door “confounding” factoren (bijvoorbeeld opname in de cohorten van niet-

coeliakiepatiënten, en patiënten die niet-specifieke effecten vertoonden, Kaukinen et al., 2000; Selby et al., 1999). Bij blootstelling studies werden voorts geen negatieve controles betrokken. Tenslotte is het bij dergelijke studies moeilijk vast te stellen of er geen onbedoelde andere blootstelling aan gluten plaats vond. Toch lijkt blootstelling aan sporen van gluten, die toch ook bij zogenaamd glutenvrije voeding wel aanwezig kunnen zijn, bij de meerderheid van coeliakiepatiënten geen nadelige effecten te veroorzaken, en moet er derhalve zeker sprake zijn van drempelwaarden (Bousquet et al., 1998). Collin et al. (2004) stelden 100 mg/kg gluten voor als veilige grens voor, waarbij er van werd uitgegaan dat er een maximale consumptie van 300 gram deegwaren zou zijn, corresponderend met een maximale opname van 30 mg gluten. De Codex Alimentarius Commissie “Nutrition and Food for Special Dietary Uses” (CCNFSDU) heeft in 1981 een eertse Codex Standaard voor gluten-vrije voeding aangenomen (Codex Alimentarius 1994, CODEX-STAN 118-1981, welke thans wordt aangepast (Codex document CX/NFSDU 00/4), waarbij een drempelwaarde van 200 mg/kg wordt voorgesteld. Echter, de thans voorhanden zijnde klinische gegevens zijn nog niet voldoende betrouwbaar om drempelwaarden daadwerkelijk vast te stellen.

2.2. GRAAN

Allergische reacties tegen granen kunnen worden veroorzaakt door zowel inhalatoire blootstelling (beroepsziekte bij bakkers) als door orale blootstelling. In dat laatste geval spreken we van voedselallergie voor graan. DBPCFC studies hebben bevestigd dat granen IgE afhankelijke overgevoelighedsreacties kunnen veroorzaken, naast coeliakie. Het gaat daarbij om andere eiwitten in de glutenhoudende granen die verantwoordelijk zijn voor de immunologische respons, zoals albuminen, globulinen, en prolaminen.

Sicherer et al. (2000a) en Niggemann et al. (1999a, b) bestudeerden verschillende cohorten van kinderen met atopische dermatitis met behulp van de DBPCFC test, en vonden bij kinderen die een reactie op graan vertoonden, positieve responsen bij doseringen variërend van 500 mg tot 10 g, maar drempelwaarden zijn niet vastgesteld.

2.3. SCHAALDIEREN

Allergeniciteit van schaaldieren is bevestigd in een groot aantal klinische studies, en veel voedselallergisch personen hebben een allergie voor schaaldieren. Reacties die worden gezien zijn soms zeer ernstig. Er is echter heel weinig informatie beschikbaar over de laagste doseringen die nog in staat zijn allergische reacties te veroorzaken. In een studie uitgevoerd door Bernstein et al. (1982) werden in een DBPCFC test reacties gezien bij inname van 14 gram garnalen. Daul et al. (1988) vonden na inname van 4 porties van 4 garnalen van 4 gram elk reacties in een DBPCFC test. Dit correspondeert met 32 mg van een eiwitextract van garnalen. Het belangrijkste allergeen in schaaldieren is tropomyosine. De dosering tropomyosine die in staat is allergische reacties te veroorzaken zal derhalve kleiner zijn dan 32 mg. In beide studies gaat het om een zeer beperkt aantal individuen. Drempelwaarden zijn derhalve nog niet daadwerkelijk vastgesteld.

2.4. VIS

Ook voor vis geldt dat allergeniciteit is bevestigd in een groot aantal klinische studies gebruikmakend van de DBPCFC test. Reacties op vis kunnen eveneens zeer ernstig zijn. Helbling et al. (1999) vonden met een DBPCFC studie reacties bij 1 g of lager; in een DBPCFC test, uitgevoerd door Sicherer et al. (2000) in een cohort van 196 kinderen met atopische dermatitis werden bij een aantal kinderen reacties waargenomen bij 400 mg vis. In een oudere studie van Hansen en Bindslev-Jensen (1992) werden al reacties waargenomen bij 6 mg. In een rondetafelconferentie werden door verschillende onderzoekers data gepresenteerd betreffende de laagste doseringen die reacties konden veroorzaken, en daarbij werd een range van 5-6000 mg genoemd (Taylor et al. 2002). Deze getallen hebben alle betrekking op de totale hoeveelheid vis, en niet de hoeveelheid eiwit. De dosering eiwit, met name de dosering allergeen eiwit, die in staat is voedselallergische reacties te veroorzaken zal derhalve lager uitkomen. De gegevens die nu voorhanden zijn, zijn niet voldoende om een drempelwaarde uit te kunnen afleiden.

2.5. EI

In zeer gevoelige personen werden door Wuthrich en Ballmer-Weber (Wuthrich, 2000; Wuthrich en Ballmer-Weber, 2001) reacties op zeer kleine doseringen ei waargenomen (in de orde van microgrammen). Andere studies lieten reacties zien bij wat hogere doseringen, variërend van 1 mg tot 400 mg (Palm et al., 1999; Bindslev-Jensen et al., 2002; Moneret-Vautrin et al., 2002, Rance et al., 2002, Moneret-Vautrin en Kanny, 2004). Deze hoeveelheden hebben alle betrekking op de hoeveelheid ei; de corresponderende hoeveelheden eiwit liggen lager (en bedragen ongeveer 10% van de totale hoeveelheid ei). Echter, het vaststellen van drempelwaarden is op grond van deze gegevens nog onbetrouwbaar, omdat een aantal patiënten in de studies al reageerde bij de eerst aangeboden dosering, en wellicht bij lagere doseringen ook al gereageerd zouden hebben.

Uitgaand van de beschikbare gegevens, en gecorrigeerd voor het gehalte aan allergenen, hebben Bindslev-Jensen et al. (2002) een mathematische analyse gedaan waaruit drempelwaarden en risico's van reacties zouden kunnen worden geëxtrapoleerd. De analyse suggereert dat één op de miljoen personen die allergisch is voor ei een reactie zou vertonen na inname van 0,002 mg ei-allergeen, en één op de honderd na inname van 0,15 mg. Vertaald naar de doseringen van rauw ei zouden deze getallen ongeveer tien keer hoger liggen.

2.6. PINDA

Er is een aantal studies uitgevoerd om drempelwaarden voor het veroorzaken van reacties in pinda allergische personen vast te stellen. Moneret-Vautrin et al. (1998) vonden in een studie in 142 kinderen met voedselallergie voor pinda dat in 87% van deze kinderen reacties optraden na blootstelling aan minder dan 1000 mg. Echter, ook werden reacties bij lagere doseringen gevonden: 18% reageerde op 65 mg geroosterde pinda, en 3,9% op 15 mg of minder. De laagst gerapporteerde dosering in die studie die nog reacties veroorzaakte was 5 mg (Morisset et al., 2003a). Andere auteurs rapporteerden nog lagere waarden (Moneret-Vautrin en Kanny, 2004). Hourihane et al. (1997) vonden met een DBPCFC test in 14 volwassen individuen objectief

vastgestelde reacties bij 2 mg pinda, en subjectief vastgestelde reacties traden al op bij 100 µg. Dergelijke waarden werden bevestigd door Wensing et al. (2002a). Reacties op 30 µg pinda werden niet waargenomen. Een statistische analyse gebaseerd op gepubliceerde gegevens, uitgevoerd door Bindslev-Jensen et al. (2002) gaf aan dat één op de miljoen pinda-allergische personen een reactie zou vertonen na inname van 0,7 µg pinda, terwijl dat voor één op de honderd personen het geval zou zijn na inname van 1,2 mg. Opgemerkt dient echter te worden dat de genoemde studies een aantal beperkingen kenden, welke doorgaans ook voor studies naar andere allergenen van belang zijn. In de eerste plaats werd bij een aantal personen waarbij de DBPCFC test werd uitgevoerd al een reactie waargenomen bij de eerste dosis pinda die werd aangeboden, en deze personen zouden dus mogelijk bij nog lagere doseringen hebben kunnen reageren. Bovendien zijn personen waarvan bekend was dat zij al hevige reacties hadden vertoond bij inname van sporen van pinda doorgaans niet meegenomen in genoemde studies. De gevonden waarden kunnen dus een overschatting zijn van de werkelijke drempelwaarden.

2.7. SOJA

Zoals reeds eerder voor andere allergenen vermeld, kennen studies naar drempelwaarden voor soja-allergie een aantal beperkingen, zoals de ondervertegenwoordiging van zeer allergische personen in de studies, en de laagst gebruikte doseringen die bij sommige personen al reacties veroorzaakten, de mate waarin reacties zich moesten voordoen om als reactie te worden aangemerkt, en de wijze van toediening van soja, bijvoorbeeld in de vorm van sojameel of sojamelk. (Sicherer et al., 2000a). Drempelwaarden voor personen met een allergie voor soja liggen tussen 0,0013 mg sojameel (Bindslev-Jensen et al., 2002) en 500 mg (gedehydrateerde soja; Sicherer et al., 2000a). De drempelwaarden die werden gevonden door Bindslev-Jensen et al. (2002), werden met name gezien in patiënten die eerder anafylaxis hadden vertoond na inname, met andere woorden behorend tot de meer gevoelige groep.

Opnieuw moet worden opgemerkt dat de studies die zijn uitgevoerd niet bevredigend zijn, en de waarden op geleide van nadere studies wellicht bijgesteld zouden moeten worden.

2.8. MELK

Er zijn vrijwel geen gegevens voorhanden waarbij drempelwaarden zijn vastgesteld op basis van DBPCFC studies. Wel is er informatie beschikbaar die indirect een indruk geeft welke drempelwaarden voor melkallergie er zijn. Daarbij gaat het om gegevens over ernstige reacties, inclusief anafylactische shocks, die zijn opgetreden na inname van kleine hoeveelheden zuivelproducten, of na inname van producten waarvan niet werd verwacht dat zij koemelkallergenen bevatten, en waarvan achteraf de allergeengehaltes werden vastgesteld. Allergenen, en dus ook koemelkallergenen, kunnen via de moedermelk worden uitgescheiden, en vervolgens verantwoordelijk zijn voor allergische reacties bij kinderen die borstvoeding krijgen (Gerrard en Shenassa, 1983 a, en b; Jakobsson et al., 1985). De concentraties melkallergenen in borstvoeding die in staat bleken om ernstige reacties in kinderen die borstvoeding kregen te veroorzaken lagen tussen 50 tot 0,5 ng/mL, waarbij 5 ng/mL het meest werd gevonden als de effectieve concentratie (Jakobsson et al., 1985; Axelsson et al., 1986; Machtinger en Moss, 1986; Host et al., 1988; Sorva et al., 1994).

Ernstige reacties werden ook gezien na inname van vleesproducten, waarbij caseïne als ondersteuning voor de structuur van het product werd toegevoegd. Daarbij werden effectieve concentraties van 1,1% tot 0,04% gemeten (Malmheden Yman et al., 1994; Foucard et al., 1997). In een case report veroorzaakte een dessert waarin zich een hele kleine hoeveelheid wei bevond (9 µg/mL) anafylaxis in een 3 jaar oud jongetje (Laoprasert et al., 1998). Babyvoeding gebaseerd op graan, waarin sporen van α-lactalbumine (5 µg/g) konden worden aangetoond, leidde tot minder goed groeien van de baby's die deze voeding kregen (Fremont et al., 1996).

De thans beschikbare informatie is nog ontoereikend om drempelwaarden vast te stellen waarbij de allergische consument wordt beschermd tegen ernstige reacties op melkproducten in hun voeding.

Lactose is een disaccharide die in melk en melkproducten voorkomt. Het is een suiker die na opname snel wordt omgezet in glucose en galactose. Lactose-intolerantie personen zijn niet in staat lactose volledig af te breken, waardoor osmotische effecten in de darmen ontstaan, gepaard gaand met secretie van water en natrium in het darmlumen. Bovendien bereikt niet afgebroken lactose de dikke darm, alwaar het wordt omgezet door de microflora in de darm, wat aanleiding geeft tot productie van vetzuren met een korte keten, waterstof, en methaan (Pouteau et al., 1998). Deze processen zijn verantwoordelijk voor de klinische effecten in lactose-intolerante personen na ingestie van lactose. Het betreft dus geen allergisch of immuun-gemedieerde aandoening, en leidt niet tot anafylaxis. In principe daalt het vermogen om lactose om te zetten in glucose en galactose op volwassen leeftijd met een factor 10 tot 20, en is lactose-intolerantie de norm. Echter, in de meerderheid van de bevolking met een Europese achtergrond neemt dat vermogen niet af (Scrimshaw en Murray, 1988). Aangeboren lactose-intolerantie is zeer zeldzaam.

Lactose-intolerante personen verdragen doorgaans opname van 7 tot 10 g lactose goed zonder enige symptomen (Marteau et al., 2002), terwijl de meeste patiënten na inname van 50 g wel symptomen vertonen (Vesa et al., 2000).

2.9. NOTEN

Fatale reacties na inname van voeding waarvan werd aangenomen dat deze geen noten bevatten suggereren dat mogelijk zeer kleine hoeveelheden noot, wellicht microgrammen, zeer ernstige reacties kunnen veroorzaken (Ortolani et al., 2000; Wensing et al., 2001a, b). Voor hazelnootewit is aangetoond dat doseringen van 7 tot 10 mg ernstige reacties kunnen geven (Malmheden Yman et al., 1994; Wensing et al., 2001a, b). In DBPCFC testen gaven doseringen van 1 tot 100 gram hazelnoot (corresponderend met 6,4 tot 640 mg hazelnootewit) objectief waarneembare reacties (Ortolani et al., 2000; Wensing, et al., 2002). Extrapolatie van de gegevens suggereert dat 50% van de hazelnootallergische personen zal reageren op 6 mg of minder hazelnootewit, corresponderend met 40 mg (of minder) hazelnoot. De gegevens zijn nog onvoldoende om daadwerkelijk drempelwaarden te kunnen weergeven.

2.10. SELDERIJ

In een DBPCFC studie uitgevoerd door Ballmer-Weber et al. (2000) werden allergische reacties waargenomen na inname vanaf 0,7 gram selderij. Het ging daarbij om milde reacties, beperkt tot de mondholte. Systemische reacties werden

waargenomen bij inname vanaf 5 gram. In een tweede studie, uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep, werd gevonden dat rauwe en gekookte selderij bij vergelijkbare doseringen reacties veroorzaakte, maar dat selderijkruiden al bij enkele personen reacties gaf na toediening van 0,16 g. Ook voor selderij geldt dat de voor handen zijnde gegevens het adequaat vaststellen van drempelwaarden niet toelaten.

2.11. MOSTERD

Een case report gepubliceerd door Leanizbarrutia et al. (1988a) beschrijft een anafylactische shock in een patiënt die had gelikt aan een vork waarop een klein beetje mosterd zat. Publicaties van Panconesi et al. (1980) en van Widström en Johansson (1984) gaven vergelijkbare informatie. Mosterd allergie is bevestigd door middel van DBPCFC testen (Figuroa et al., 2005). In studies uitgevoerd door Rancé (Rancé et al., 2000) worden effectieve doseringen vanaf 1 mg mosterd genoemd, overeenkomend met 0,3 mg eiwit, die uit blootstellingstesten naar voren komen. Uit andere studies komen wat hogere effectieve doses naar voren: Morisset et al. (2003b) zag na inname van 40 mg mosterd (corresponderend met 0,8 mg eiwit) als laagste dosering bij één patiënt. Drempelwaarden zijn op basis van deze gegevens niet valide aan te geven.

2.12. SESAMZAAD EN SESAMOLIE

In één blootstellingstudie, uitgevoerd door Morisset et al. (2003a) in een beperkt aantal allergische personen werd gevonden dat zowel sesamzaad als sesamolie reacties konden veroorzaken in sesamallergische personen, waarbij de laagste doseringen die effecten induceerden lagen bij 30 mg sesamzaad, en 1 mL sesamolie. Uitgedrukt op eiwitbasis zijn enkele milligrammen reeds in staat allergische reacties te veroorzaken. Over doseringen die bij zeer gevoelige personen effecten sorteren is geen informatie aanwezig.

2.13. SULFIET

Sulfieten worden als voedseladditieven toegepast en veroorzaken met name in astmatische patiënten reacties. De pathogenese daarvan is niet duidelijk, maar immuun-gemedieerde mechanismen liggen niet voor de hand. Studies naar effecten zijn vooral uitgevoerd in niet astmatici, door middel van orale of inhalatoire blootstelling (Bush et al., 1986). In normale proefpersonen werden doseringen gevonden van 400 mg SO₂ per dag die zonder probleem werden getolereerd (Taylor et al., 1986). Echter, doseringen van 4 to 6 g per dag veroorzaken misselijkheid, overgeven, maagirritatie en in een enkel geval zelfs maagbloeding (Schwartz, 1984; Bush et al., 1986). Prenner and Stevens (1976) vonden reacties op sulfiet bij een patiënt die gevoelig was voor sulfiet bij een dosering van 10 mg NaHSO₃. Case reports bevestigen deze dosering van 10 mg (Schwartz, 1983), of geven iets hogere waarden (25 mg, Habenicht *et al.*, 1983). Bij astmapatiënten worden waarden van 1 tot 5 mg gevonden die in staat zijn reacties te veroorzaken (Stevenson en Simon, 1981). De meeste astmatici zullen reageren bij doseringen van 20 to 50 mg (Simon, 1989; Lester, 1995), maar uit bovenstaande blijkt al dat drempelwaarden nog niet daadwerkelijk zijn vastgesteld. Volgens de EU regelgeving dient sulfiet pas op de productinformatie te worden aangegeven indien zich 10 mg/kg in de voeding bevindt, maar het is niet uitgesloten dat de drempelwaarden lager kunnen liggen.

CONCLUSIE

Hoewel voor verschillende voedselallergenen doseringen bekend zijn die allergische reacties kunnen veroorzaken, zijn drempelwaarden waaronder dergelijke reacties niet optreden nog niet of onvoldoende duidelijk vastgesteld. Het is vooralsnog erg moeilijk gefundeerde uitspraken te kunnen doen over de criteria aangaande de gevoeligheid waaraan analytische methoden moeten voldoen teneinde deze toe te passen voor de controle van levensmiddelen welke niet gelabeld worden als zouden zij allergenen bevatten.

REFERENTIES

Asseyr AF, Businco L. (1994). Atopic sensitization in children of Somali immigrants in Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 4: 192-196.

Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B (1986). Bovine β -lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 75: 702-707.

Bahna SL (2003). Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90: 77-80.

Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthrich B., (2000). Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 106: 373-378.

Bernstein M, Day JH, Welsh A (1982). Double-blind food challenge in the diagnosis of food sensitivity in the adult. *J Allergy Clin Immunol* 70: 205-210.

Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M (2002). Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 57:741-746.

Bousquet J, Bjorksten B, Bruijnzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO, Smith M., (1998). Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy* 53: 3-21.

Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Muñoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM (2001). Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 31: 1464-1469.

Bush RK, Taylor SL, Busse W (1986a). A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites. *J Allergy Clin Immunol* 78(1 Pt 2): 191-202.

Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW (1986b). Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med* 81:816-820.

Catassi C, Rossini M, Rättsch IM, Bearzi I, Santinelli A, Castagnani R, Pisani E, Coppa GV, Giorgi PL (1993). Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* 34: 1515-1519.

Ciclitira PJ, Evans DJ, Fagg NLK, Lennox ES, Dowling RH (1984). Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin Sci* 66: 357-364.

Clark AT, Ewan PW (2003). Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 33: 1041-1045.

Codex Alimentarius (1994). Gluten-free Foods. CODEX-STAN 118-1981, Vol. 4, pp. 100-103.

Codex Alimentarius Commission (2000). Draft revised standard for gluten-free foods. CX/NFSDU 00/4, March 2000, pp. 1-4.

Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Maki M (2004). The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 15;19:1277-83.

Daul CB, Morgan JE, Hughes J, Lehrer SB (1988). Provocation-challenge studies in shrimp-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 81: 1180-1186.

Eigenmann PA and Sampson HA (1998a). Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 9: 186-191.

Ejderhamn J, Veress B, Strandvik B (1988). The long-term effect of continual ingestion of wheat starch-containing gluten-free products in coeliac patients. In: *Coeliac disease: one hundred years.* Kumar PJ (ed.). University Press, Leeds, pp 294-297.

Figuroa J, Blanco C, Dumpierrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, Navarro L, Perez E, Gallego MD, Carrillo T (2005). Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy.* 60:48-55.

Foucard T, Malmheden Yman I (1999). A study on severe food reactions in Sweden – is soy an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 55: 261-265.

Fremont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA (1997). Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 52, 224-228.

Gerrard JW, Shenassa M (1983a). Food allergy: two common types as seen in breast and formula fed babies. *Ann Allergy* 50: 375-379.

Gerrard JW, Shenassa M (1983b). Sensitization to substances in breast milk: recognition, management and significance. *Ann Allergy* 51: 300-302.

Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO'B (2003). Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction - a case series. *Clin Exp Allergy* 33: 1581-1585.

Habenicht HA, Preuss L, Lovell RG (1983). Sensitivity to ingested metabisulphites: cause of bronchospasm and urticaria. *Immunol Allergy Prac* 5:25.

Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Luttkopf D, Skov PS, Wuthrich B, Bindslev-Jensen C, Vieths S, Poulsen LK (2003). Roasted hazelnuts-allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 58: 132-138.

Hansen TK, Bindslev-Jensen C (1992). Codfish allergy in adults. Identification and diagnosis. *Allergy* 47: 610-617.

Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK (1997). Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 187-194.

Helbling A, Haydel R, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB (1999). Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83:517-523.

Host A, Samuelsson EG (1988a). Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 43: 113-118.

Hourihane JO'B, Dean TP, Warner JO (1996). Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Br Med J* 313: 518-521.

Hourihane JO'B, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO (1997). An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 100: 596-600.

Hourihane JO, Knulst AC (2005). Thresholds of allergenic proteins in foods. *Toxicol Appl Pharmacol*. In Press.

Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson BG (1985). Dietary bovine β -lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 74: 342-345.

Jansson UHG, Gudjónsdóttir AH, Ryd W, Kristiansson B (2001). Two different doses of gluten show a dose-dependent response of enteropathy but not of serological markers during gluten challenge in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 90: 255-259.

Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, Partanen J, Venäläinen R, Reunala T, Collin P (2000). Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 35: 942-946.

Laoprasert N, Wallen ND, Jones RT, Hefle SL, Taylor SL, Yunginger JW (1998). Anaphylaxis in a milk-allergic child following ingestion of lemon sorbet containing trace quantities of milk. *J Food Prot* 61: 1522-1524.

Laurin P, Wolving M, Fälth-Magnusson K (2002). Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 26-30.

Leanizbarrutia I, Muñoz D, Bernaola G, Fernández E, Audicana M, Fernández de Corres L (1988a). Reacción anafiláctica tras ingesta de salsa de mostaza. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 3: 79-83.

Lester MR (1995). Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Am Coll Nutr*.14:229-232.

Machtinger S, Moss R (1986). Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody. *J Allergy Clin Immunol* 77: 341-347.

Malmheden Yman I, Eriksson A, Everitt G, Yman L, Karlsson T (1994b). Analysis of food proteins for verification of contamination or mislabelling. *Food Agric Immunol* 6: 167-172.

Marteau P, Morales E, Vesa T, Korpela R (2002). Lactose intolerance: the medical point of view. *Sci Aliments* 22: 431-436.

Martin LB, Nordlee JA, Taylor SL (1986). Sulfite residues in restaurant salads. *J Food Protection* 49:126-129.

Metcalf DD (1985). Food allergens. *Clin Rev Allergy* 3:331-349

Moneret-Vautrin DA, Kanny G (2004). Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 4: 215-219.

Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Gueant JL, Dutau G, Guerin L. (1998). Food allergy to peanuts in France – evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 28: 1113-1119.

Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, Flabbee J, Hatahet R (2003a). Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 33: 1046-1051.

Morisset M, Moneret-Vautrin D-A, Maadi F, Frémont S, Guénard L, Croizier A, Kanny G (2003b). Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy* 58: 295-299.

Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U (1999a). Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 29: 91-96.

Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U (1999b). Outcome of double blind placebo controlled food challenge test in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 29:91-96.

Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U (2001). Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 108: 1053-1058.

Norgaard A, Bindslev-Jensen C (1992). Egg and milk allergy in adults. Diagnosis and characterization. *Allergy* 47: 503-509.

Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, Ispano M, Wuthrich B, Bindslev-Jensen C, Ansaloni R, Vannucci L, Pravettoni V, Scibilia J, Poulsen LK, Pastorello EA (2000). Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 105: 577-581.

Osterballe M, Bindslev-Jensen C (2003). Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 112: 196-201.

Palm M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Denery-Papini S, en Fremont S (1999). Food allergy to egg and soy lecithins. *Allergy* 54: 1116-1117.

Panconesi E, Sertoli A, Fabri P, Giogini S, Spallanzini P (1980). Anaphylactic shock from mustard after ingestion of pizza. *Contact Dermatitis* 6: 294-295.

Peräaho M, Kaukinen K, Paasikivi K, Sievänen H, Lohiniemi S, Mäki M, Collin P (2003). Wheat-starch-based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease: prospective and randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 587-594.

Pouteau EP, Vahedi K, Messing B, Flourie B, Nguyen P, Darmaun D, Krempf M (1998). Production rate of acetate during colonic fermentation of lactulose: a stable isotope study in humans. *Am J Clin Nutr* 68: 1276-1283.

Prenner BM, en Stevens JJ (1976). Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 37:180-182.

Rancé F, Abbal M, Dutau G (2000b). Mustard allergy in children. *Allergy* 55: 496-500.

Sampson HA (2001). Utility of food-specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107: 891-896.

Sampson HA (2004). Update on food allergy. *J All Clin Immunol* 113: 805-819

Schwartz HJ (1983). Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol* 71: 487.

Schwartz HJ (1984). Observations on the uses and effects of sulfating agents in foods and drugs. *Immunol Allergy Prac* 6: 29.

Scrimshaw NS, Murray EB (1988). The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 48: 1083-1159.

Selby WS, Painter D, Collins A, Faulkner-Hogg KB, Loblay RH (1999). Persistent mucosal abnormalities in coeliac disease are not related to the ingestion of trace amounts of gluten. *Scand J Gastroenterol* 34: 909-914.

Sicherer SH, Morrow EH, en Sampson HA (2000a). Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 105: 582-586.

Sicherer SH (2002). Food allergy. *Lancet* 360 (9334): 701-710

Simon RA (1989). Sulfite challenge for the diagnosis of sensitivity. *Allergy Proc* 10:357-362.

Sorva R, Makinen-Kiljumen S, Juntunen-Backman K (1994). B-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 93: 787-792.

Stern M, Ciclitira PJ, Van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, Mothes T, Troncone R, Wieser H (2001). Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 741-747.

Stevenson DD, Simon RA (1981). Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 68:26.

Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Bock SA, Burks AW, Christie L, Hill DJ, Host A, Hourihane JO, Lack G, Metcalfe DD, Moneret-Vautrin DA, Vadas PA, Rance F, Skrypec DJ, Trauman TA, Malmheden Yman I, Zeiger RS (2002). Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: How much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002 109: 24-30.

Taylor SL, Higley NA, Bush RK (1986). Sulfites in foods: uses, analytical methods, residues, fate, exposure assessment, metabolism, toxicity, and hypersensitivity. *Adv Food Res* 30: 1-76.

Vesa TH, Marteau P, Korpela R (2000). Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 19: 165S-175S.

Wensing M, Koppelman SJ, Penninks AH, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC (2001a). Hidden hazelnut is a threat to allergic patients. *Allergy* 56: 191-192.

Wensing M, Koppelman SJ, Penninks AH, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC (2001b). Hidden hazelnut is a threat to allergic patients. *Allergy* 56: 191-192.

Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, van Ree R, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC (2002a). The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy* 32: 1757-1762.

Widström L, Johansson SGO (1986). IgE-mediated anaphylaxis to mustard. *Acta Derm Venerol* 66: 70-71.

Wieser H (1996). Relation between gliadin structure and coeliac disease. *Acta Paediatr* 85 (Suppl 412): 3-9.

Wilson NM (1985). Food related asthma: a difference between two ethnic groups. Arch Dis Child 60: 861-865.

Wüthrich B (2000). Lethal or life-threatening allergic reactions to food. J Investig Allergol Clin Immunol 10: 59-65.

Wüthrich B, Ballmer-Weber BK (2001). Food-induced anaphylaxis. Allergy 56 Suppl 67: 102-104.