

# Een nieuw kader voor de beoordeling van IgE-sensibilisatietesten

A new framework for the interpretation of IgE sensitisation tests

M.A. Blankestijn<sup>1</sup>, dr. E.F. Knol<sup>2</sup>

*Dit artikel is een samenvatting van een 'position paper' die is samengesteld door een EAACI-brede 'task force', ondersteund door de secties Astma, Dermatologie, KNO, Immunologie, Kindergeneeskunde en de 'interest groups' Allergie Diagnostiek, Geneesmiddelenallergie, Voedselallergie en Paramedisch en de JMA-werkgroep en de Patiëntengroep van EAACI. Bron: Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. Allergy 2016;71(11):1540-51.*

## SAMENVATTING

IgE-sensibilisatietesten, zoals de 'skin prick test' en serum-specifiek IgE tegen allergeenextracten, worden sinds vele jaren gebruikt in de diagnostiek van IgE-gemedieerde klinische allergie. Het belangrijkste nadeel van deze testen is dat ze alleen sensibilisatie aantonen, dat maar gedeeltelijk gerelateerd is aan klinische uiting van allergie. Om de definitieve diagnose te stellen, is het voor veel patiënten noodzakelijk een provocatietest te ondergaan, wat hoge kosten en mogelijk ernstige reacties met zich meebrengt. De waarschijnlijkheid van een klinische uiting van allergie kan deels afgeleid worden van de uitkomst van de serum-specifieke IgE-test. Deze waarschijnlijkheid wordt echter beïnvloed door patiëntgebonden factoren, zoals leeftijd, etniciteit, aard van de mogelijke allergische reactie, co-morbiditeit zoals eczeem, geografische locatie, blootstelling aan pollen en dieet. Voor een meer specifieke en gevoelige testuitslag moet mogelijk ook rekening gehouden worden met cofactoren, zoals inspanning. Door deze patiëntgebonden factoren in te calculeren, kan de waarschijnlijkheid van een allergie preciezer worden geschat (pretestwaarschijnlijkheid). Deze patiëntgebonden factoren zorgen ervoor dat bij een patiënt een bepaalde allergie meer of minder waarschijnlijk is bij een bepaalde testuitslag (posttestwaarschijnlijkheid). Wij presenteren twee methoden om de pretestwaarschijnlijkheid te includeren bij de interpretatie van uitslagen. Hoewel deze methoden duidelijke voordelen bieden, vooral klinisch, is meer onderzoek nodig om de pretestwaarschijnlijkheid af te leiden voor de verschillende factoren, regio's en allergenen en om te bepalen in welke mate de betekenis van de testresultaten verschilt in verschillende populaties. Clinici dienen ervoor te zorgen dat patiënten de testuitslagen begrijpen, om zo het vertrouwen in zelfmanagement te stimuleren.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:5-11)

## SUMMARY

IgE sensitisation tests, such as skin prick testing and serum-specific IgE to whole allergens, have been used to diagnose IgE-mediated clinical allergy for many years. Their prime drawback is that they detect sensitisation, which is only loosely related to clinical allergy. Many patients require provocation tests to enable a

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht <sup>2</sup>medisch bioloog-immunoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie en afdeling Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentie richten aan: dr. E.F. Knol medisch bioloog, immunoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie en Afdeling Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Huispostnummer G.02.124, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 06-50124843, e-mailadres: e.f.knol@umcutrecht.nl.

Belangenconflict/ Financiële ondersteuning: M.A. Blankestijn heeft een sprekersvergoeding ontvangen van ThermoFisher Scientific. Dr. E.F. Knol heeft een reis- en sprekersvergoeding ontvangen van ThermoFisher Scientific. Beiden zijn betrokken bij een onderzoeksbeurs van EUROIMMUN.

**Trefwoorden:** allergiediagnostiek, huidpriktest, IgE, patiëntgebonden factoren, sensibilisatie.

**Keywords:** allergy diagnosis, IgE, patient-specific factors, sensitisation skin prick test (SPT).

definitive diagnosis, which are expensive and associated with severe reactions. The likelihood of clinical allergy can be semi-quantified from the result of an IgE sensitisation test. This relationship is influenced by patient factors including age, ethnicity, nature of the putative allergic reaction, co-existing clinical diseases such as eczema, geographic region, pollen exposure and diet. Co-factors, such as exercise, may also be necessary to take into account to derive a more sensitive and accurate test result. The likelihood of clinical allergy can be more precisely estimated from an IgE sensitisation test result by taking into account the patient's presenting features (pre-test probability). The presence of each of these patient specific factors indicates that a patient is more or less likely to have clinical allergy with a given test result (post-test probability). We present two approaches to the inclusion of pre-test probabilities in the interpretation of results. Although these come with considerable advantages, particularly at a clinical level, more research is needed to allow us to derive pre-test probabilities for diverse settings, regions and allergens, and to determine to what extent the meaning of test results differ in different populations. Clinicians must ensure patients have a clear understanding of test results; this is essential in promoting confidence in self-management.

## INTRODUCTIE

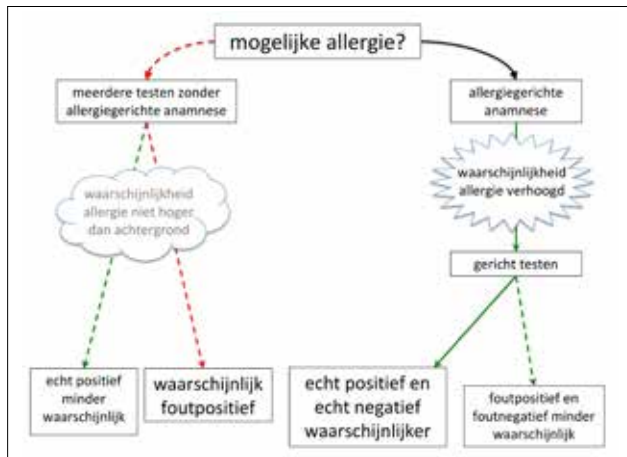
Allergie is de meest voorkomende chronische ziekte in Europa en beïnvloedt het dagelijks leven van meer dan 60 miljoen mensen. Typische uitingen van allergie zijn astma, rinitis, eczeem, voedselallergie en anafylaxie. Veel niet-allergische ziektebeelden presenteren zich met symptomen die vergelijkbaar zijn met allergische ziekten, waardoor het belangrijk is om goede allergietesten beschikbaar te hebben. Ook zijn er vaak situaties waarbij een patiënt blootgesteld is aan meer dan één mogelijk allergeen, dus zijn er ook testen nodig om het relevante allergeen aan te wijzen.

Allergische ziekten kunnen onderverdeeld worden in IgE-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd.<sup>1</sup> IgE-gemedieerde allergie, met snel optredende symptomen na blootstelling aan het allergeen, is geassocieerd met serum-specifiek IgE (sIgE) gericht tegen het relevante allergeen. Dit artikel zal zich richten op de IgE-gemedieerde allergie, mede omdat er routine klinische testen beschikbaar zijn om de aanwezigheid van sIgE aan te tonen. De 'skin prick test' (SPT) kan in de kliniek direct informatie geven over IgE-sensibilisatie voor een specifiek allergeen.<sup>2</sup> Voor het testen op sIgE in serum dient bloed opgestuurd te worden naar een laboratorium. Vervolgens kan getest worden voor sIgE tegen allergeenextracten of individuele allergeencomponenten.<sup>3</sup> Het nadeel van IgE-sensibilisatietesten is dat ze de aanwezigheid van sIgE aantonen en niet de aanwezigheid van een klinische uiting van allergie (zie *Figuur 1*). Wanneer deze testen echter gebruikt worden door artsen die getraind zijn in de interpretatie ervan, zijn het bruikbare testen om een diagnose van allergie te ondersteunen en om het waarschijnlijke allergeen te identificeren binnen de context van een anamnese.

In de laatste tien jaar zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest op het gebied van allergie zoals: toegenomen kennis van de pathofysiologie van allergische ziekten en immunologische impact van behandelingen, nauwkeurigere detectie van individuele allergeencomponenten dankzij technologische vooruitgang, beter begrip van de relatie tussen de klinische presentatie, resultaten van IgE-sensibilisatietesten en klinische uiting van allergie mede dankzij betere datasets. Om deze reden heeft de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) een 'task force' in het leven geroepen om opnieuw te beoordelen hoe we IgE-sensibilisatietesten dienen te gebruiken. Deze 'task force' bestond uit verschillende soorten artsen, wetenschappers en patiëntenverenigingen. Het doel van de 'task force' was om de meer conceptuele benaderingen van resultaten van IgE-testen te verfijnen middels het aanvullen van de testresultaten met informatie uit de anamnese en het overwegen van aanvullende testen om zo een nauwkeurigere diagnose te kunnen stellen. Dit alles heeft als doel om de patiëntenzorg te verbeteren. Alhoewel veel van de gebruikte voorbeelden over voedselallergie gaan, zou de benadering die hier besproken wordt universeel toepasbaar moeten zijn voor elke allergische ziekte met directe overgevoelighedsreacties. Dit artikel is een samenvatting van een EAACI-'position paper' en is opgesteld voor specialisten, huisartsen, andere zorgprofessionals en mogelijk in de toekomst ook voor patiënten.<sup>4</sup>

## DIAGNOSTIEK VAN IGE-SENSIBILISATIE IN DE KLINIEK

De eerste stap in het beoordelen van IgE-gemedieerde, directe overgevoelighedsreacties is de anamnese. Aanvullend onderzoek omvat de SPT met allergeenextracten,



**FIGUUR 1.** De benadering van testen op sensibilisatie in een patiënt met een mogelijke allergie. Als meerdere testen worden uitgevoerd zonder een op allergie gerichte anamnese, is de kans op foutpositieve uitslagen groter. Door het gebruik van een allergiegerichte anamnese bij de keuze voor testen, is de kans groter op klinisch relevante uitslagen.

de ‘prick-to-prick’-test met verse producten, de ‘atopy patch’-test (APT) en het serum sIgE tegen allergenextracten en -componenten. Een provocatie kan overwogen worden in specifieke situaties.

**DE RELEVANTIE VAN PATIËNTGEBONDEN FACTOREN, OMGEVINGSFACTOREN EN COFACTOREN IN DE BEOORDELING VAN IGE-SENSIBILISATIETESTEN**

Persoonlijke, familiale en medische gegevens uit een anamnese zijn de meest belangrijke factoren bij het overwegen om te testen voor allergische sensibilisatie, omdat deze factoren de arts helpen bij de interpretatie van deze testen.

Vanuit studies in zowel klinische populaties als de algemene populatie is bekend dat de prevalentie van een ziekte in een populatie sterke invloed heeft op het nut van ziektespecifieke testen. Het screenen van gezonde personen door middel van sIgE-testen heeft een lage positief voorspellende waarde van ongeveer 50% (d.w.z. het percentage van de mensen met een positieve test die ook daadwerkelijk de ziekte heeft). In een klinische populatie, waar de waarschijnlijkheid van een allergie hoger is, kan de positief voorspellende waarde van de SPT of sIgE-testen boven de 85% liggen.<sup>5</sup>

Etniciteit is een andere belangrijke factor om rekening mee te houden. Resultaten van de LEAP-studie in het Verenigd Koninkrijk lieten hogere sIgE-waarden zien in mensen van Afro-Caraïbisch of Afrikaanse afkomst ten

opzichte van andere etniciteiten.<sup>6</sup> Eerder onderzoek in de Verenigde Staten toonde aan dat sIgE-waarden voor pinda hoger zijn in Afro-Amerikanen in vergelijking met andere Amerikanen.<sup>7</sup>

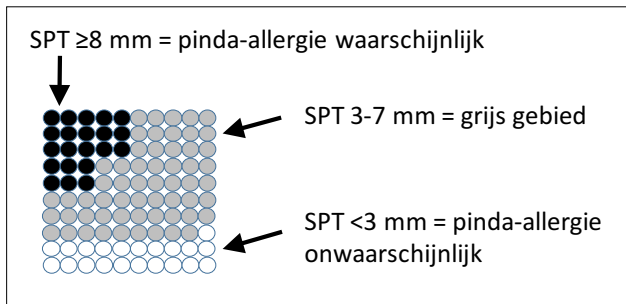
Leeftijd heeft een aanzienlijke invloed op de interpretatie van testen. In peuters kan een leeftijdsverschil van één jaar de waarschijnlijkheid van een allergie verdubbelen bij bepaalde diagnostische uitkomsten.<sup>8</sup> Andere patiëntgebonden factoren zijn bijvoorbeeld de aan- of afwezigheid van gerelateerde ziekten zoals constitutioneel eczeem.<sup>6,9</sup>

Omgevingsfactoren dienen ook meegenomen te worden bij het testen, vanwege potentiële verschillen in temperatuur, luchtvochtigheid, dieet en blootstelling aan pollen. De prevalentie van pinda-allergie is hoger in het zuiden dan in het noorden van Australië en sIgE-testen voor pinda componenten laten verschillen zien van Noord- en West-Europa tot aan Zuid-Europa.<sup>10-12</sup> Potentiële cofactoren, zoals inspanning, fysieke en emotionele stress, infecties en medicatie dienen ook geïnccludeerd te worden bij het beoordelen van de anamnese in relatie met sIgE-resultaten en kunnen de interpretatie ervan beïnvloeden.<sup>13</sup>

Tenslotte kunnen IgE-testen ook gebruikt worden om te bepalen hoe waarschijnlijk het is dat een voedselallergie persisteert of overgaat en om te bepalen of het nodig is om een voedselprovocatie uit te voeren om te bevestigen dat een kind over een allergie is heen gegroeid.<sup>14,15</sup>

**MAXIMALE BENUTTING VAN DIAGNOSTISCHE INFORMATIE MIDDELS HET BESCHOUWEN VAN SPT- EN SIGE-UITSLAGEN ALS CONTINUE PARAMETERS**

Traditioneel gezien worden SPT- en sIgE-uitslagen onderverdeeld in positief of negatief, op basis van een arbitraire afkapwaarde; meestal 3 mm diameter voor SPT en 0,35 kU/l voor sIgE. Er is een wisselwerking in hoe nuttig testen zijn, want de testen die goed in staat zijn een ware allergie vast te stellen, zijn meestal slecht in staat een allergie uit te sluiten en andersom. Hoewel de benadering met afkapwaarden nuttig is bij het screenen op populatieniveau, is het minder bruikbaar voor het interpreteren van testuitslagen voor individuele patiënten. Als bijvoorbeeld een patiënt met een mogelijke allergische reactie een SPT-uitslag heeft van 3 mm of meer of een sIgE van 0,35 kU/l of meer, dan is de kans dat ze daadwerkelijk allergisch zijn slechts 50%. Tegelijkertijd heeft een andere patiënt met mogelijke voedselallergische klachten, maar geen reactie in SPT of een



**FIGUUR 2.** Distributie van SPT-resultaten in een groep van 100 hypothetische patiënten met een mogelijke pinda-allergie. Met toestemming overgenomen.<sup>16</sup>

Zwart: SPT  $\geq 8$  mm, grijs: 3-7 mm, wit:  $< 3$  mm. Dit is vergelijkbaar voor bepalingen van allergeen-sIgE.

sIgE-uitslag onder de 0,35 kU/l een kans van 10% om allergisch te zijn.

De introductie van 95% positief voorspellende waarden (PVW) heeft artsen geholpen om testuitslagen vanuit een patiëntperspectief in plaats van uit een populatieperspectief te bekijken en zodoende meer klinisch relevante aanbevelingen te kunnen geven.<sup>16</sup> Een kind met een sIgE tegen pinda-extract van 15 kU/l heeft een 95% kans op het hebben van een pinda-allergie.<sup>3,17</sup> De meeste patiënten hebben echter uitslagen die vallen in het grijze gebied onder de 95% PVW (zie *Figuur 2*).<sup>16</sup> PVW hebben vaak brede betrouwbaarheidsintervallen, wat eigenlijk een gebrek aan precisie suggereert.<sup>18</sup>

Een andere aanpak is het gebruik van modellen om de relatie tussen de uitslag en de waarschijnlijkheid van een klinische allergie uit te drukken. Dit gebeurt middels het gebruik van logistische regressie (een statistische test die uitslag geeft op een continue schaal of curve) om zo de waarschijnlijkheid van een allergie uit te kunnen lezen (zie *Figuur 3*).<sup>17,19</sup> Dit soort analyses gaat echter uit van de gemiddelde patiënt en patiënten kunnen verschillen, zoals bij een ziekte met een niet-allergische oorzaak of sensibilisatie zonder een klinische uiting van allergie.

### HET INTEGREREN VAN PATIËNT-, OMGEVINGS- EN ALLERGEENFACTOREN MET IGE-RESULTATEN OM DE WAARSCHIJNLIJKHEID VAN EEN ALLERGIE TE VOORSPELLEN

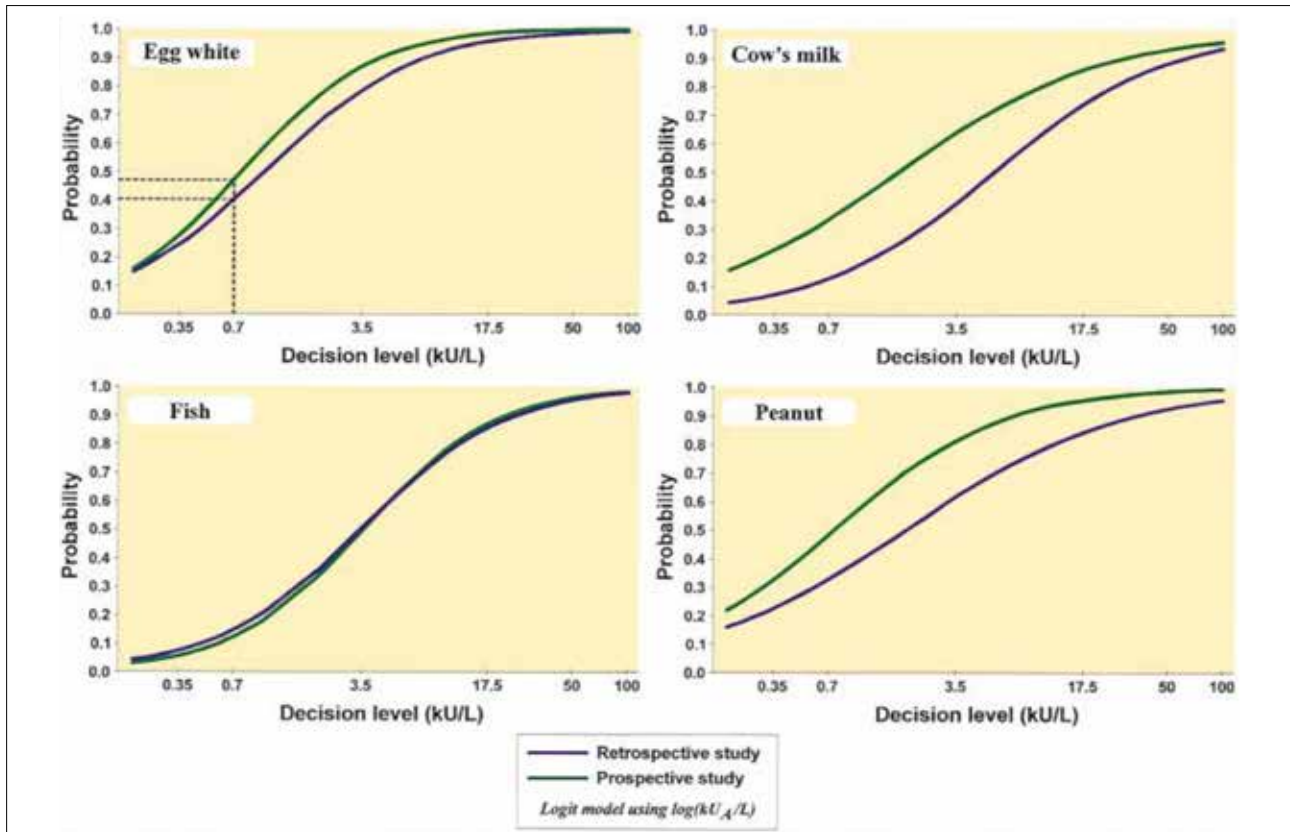
Waarschijnlijkheidscurves geven een schatting van de kans op een allergie bij bepaalde sIgE resultaten voor de gemiddelde patiënt (zie *Figuur 3*). Bij gebruik van een nomogram worden de karakteristieken van een patiënt

meegenomen (ook wel de pretestwaarschijnlijkheid genoemd, die per patiënt ingeschat moet worden). Deze methode berekent de kans op een allergie door gebruik te maken van de zogenaamde aannemelijkheidsquotiënt ('likelihood ratio'). Dit is de waarschijnlijkheid van een positieve testuitslag in een allergisch persoon in vergelijking met een niet-allergisch persoon.<sup>20-22</sup> Hoewel deze methode zorgt voor mogelijk optimale klinische informatie, wordt hij in de praktijk nog weinig gebruikt door artsen, mogelijk omdat het te tijdrovend of te ingewikkeld is of omdat artsen niet goed in staat zijn de parameters voor de pretestwaarschijnlijkheid in te schatten.

Een tweede methode is het opstellen van calculatoren om patiëntkarakteristieken samen met testresultaten te kunnen beoordelen, om zo een indicatie te geven van de waarschijnlijkheid van een allergie. Deze calculatoren zijn gebouwd op de logistische regressiemodellen van klinische data en zijn dus gericht op individuele patiënten in plaats van de gehele populatie. De uitkomst ervan is het waarschijnlijkheidspercentage van een allergie voor een specifiek individu (bijvoorbeeld 70% waarschijnlijkheid op een allergie). Een voorbeeld is het Cork-Southampton prognostisch model voor voedselallergie.<sup>23</sup> De klinische karakteristieken die samen voorspellend bleken te zijn voor een voedselallergie waren de symptomen, het geslacht, de leeftijd en de SPT-, sIgE- en totaal IgE-uitslagen. Dit model had een nauwkeurigheid ('accuracy') van 97% voor het hebben van een allergie en 94% voor tolerantie met een oppervlakte ('area under the curve', AUC) onder de ROC-curve van 0,97 voor pinda, 0,95 voor ei en 0,94 voor koemelk. Dit model is sindsdien gevalideerd in andere populaties, maar meer data zijn nodig van een breder scala aan patiëntengroepen, regio's en allergenen voordat deze methode in de dagelijkse praktijk gebruikt kan worden.<sup>24</sup> Uiteindelijk kan een dergelijk model het probleem oplossen van resultaten die in het grijze gebied onder de 95% PVW vallen, op een manier die gemakkelijk is voor artsen en begrijpelijk voor patiënten.

### RESULTATEN VAN IGE-SENSIBILISATIE-TESTEN VANUIT HET PATIËNTPERSPECTIEF

Artsen refereren soms naar IgE-sensibilisatietesten als allergietesten en daarom beschouwen patiënten de uitslagen vaak als de onbetwiste diagnose. Het is de taak van artsen om patiënten duidelijk te maken dat deze testen niet volledig een allergie kunnen aantonen of uitsluiten, of de ernst van een allergie kunnen voorspellen. Een goed



**FIGUUR 3.** Waarschijnlijkheid van een voedselallergie bij verschillende sIgE-waarden. Met toestemming overgenomen.<sup>17</sup>

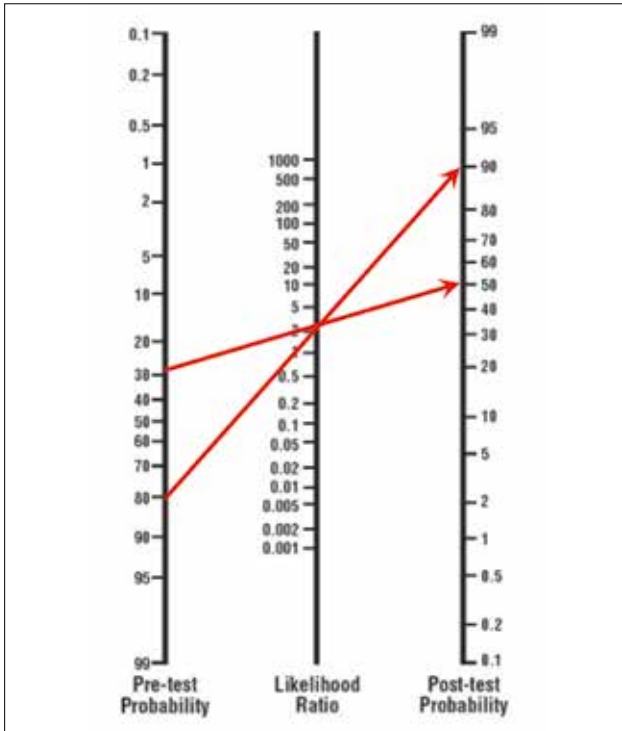
begrip is essentieel om patiënten het zelfvertrouwen te geven om wijzigingen aan te brengen in hun zelfmanagementplan. Belangrijke onderwerpen voor gesprek met de patiënt zijn: is er voldoende zekerheid om een allergeen te vermijden? of: is er een provocatietest nodig om de diagnose te bevestigen? Individuele patiënten hebben mogelijk verschillende voorkeuren voor welke IgE-sensibilisatietesten gebruikt worden en hoe de testuitslagen vervolgens worden geïmplementeerd in de behandeling.

## CONCLUSIE

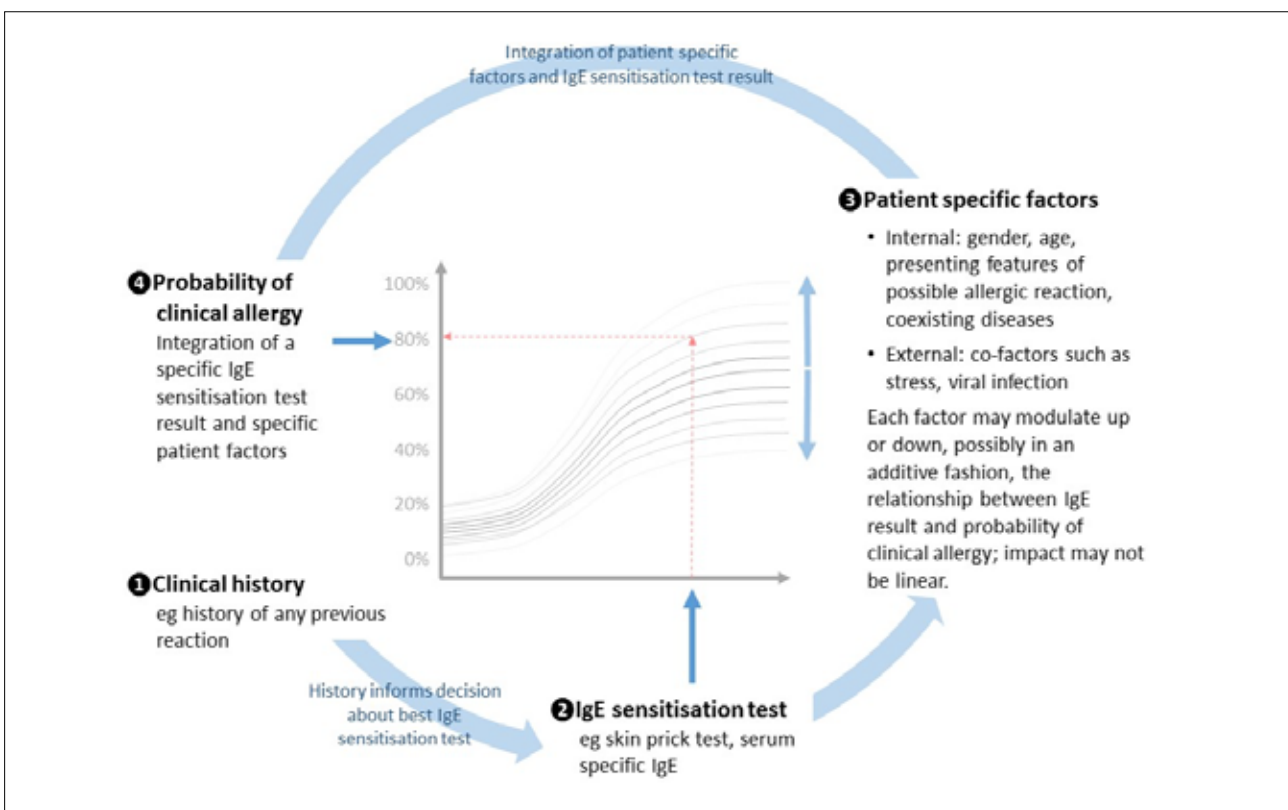
Dankzij onze toegenomen kennis van de relatie tussen SPT- en sIgE-testuitslagen en de klinische presentatie van allergie, is de manier van interpreteren van sIgE-testuitslagen en het toepassen ervan in de dagelijkse praktijk veranderd. De betekenis van een specifieke testuitslag hangt af van prevalentie van een allergie in de testpopulatie, de leeftijd en etniciteit van een patiënt en de aanwezigheid van andere klinische ziektes zoals eczeem (zie *Figuur 5* op pagina 10). Uit de anamnese kan ook blijken dat een cofactor aanwezig moet zijn voor het optreden van een klinische reactie. Vandaag de dag hebben we data om sIgE-testresultaten te koppe-

len aan de waarschijnlijkheid van een klinische allergie voor meerdere voedingsmiddelen. Helaas houden deze data geen rekening met patiëntgebonden factoren. Dit geldt ook voor de 95% PVW die routinematig worden gebruikt in de dagelijkse praktijk.

Voor de individuele patiënt kan de kans op een allergie op basis van een sIgE-sensibilisatietest beter worden ingeschat als rekening wordt gehouden met patiëntkarakteristieken (pretestwaarschijnlijkheid; zie *Figuren 4 en 5* op pagina 10). Op twee manieren kan de pretestwaarschijnlijkheid worden toegepast bij het interpreteren van resultaten. De nomogram-methode gebruikt de aannemelijkheidsquotiënten voor specifieke testuitslagen om zo de pretestwaarschijnlijkheid om te zetten in de kans op een allergie (posttestwaarschijnlijkheid). Deze methode wordt nog niet breed gebruikt, mogelijk vanwege het gebrek aan gegevens van aannemelijkheidsquotiënten en de schijnbare complexiteit. Digitale calculatoren kunnen deze problemen oplossen en hebben voordelen ten opzichte van andere methodes, maar zijn afhankelijk van achterliggende modellen om de pretestwaarschijnlijkheid te bepalen op basis van patiëntinformatie en zijn beperkt door het gebrek aan data uit gevarieerde patiëntengroepen, regio's en allergeen.



**FIGUUR 4.** Illustratie van het gebruik van pretestwaarschijnlijkheid en aannemelijkheidsquotiënt bij het diagnosticeren van een allergie.<sup>3</sup> Voorbeeld: een 6-jarige jongen ontwikkelt ongeveer een uur na het eten van een pindareep een urticariële uitslag. Op basis van de anamnese is de kans op een pinda-allergie ongeveer 25%. Hij heeft een 'skin prick test' van 4 mm voor pinda met een aannemelijkheidsquotiënt van 2,4 voor een allergie. In het nomogram is zichtbaar dat de waarschijnlijkheid van een pinda-allergie rond de 50% ligt. Een pindaprovocatie is nodig voor een definitieve diagnose. Als hetzelfde kind echter nog een vergelijkbare allergische reactie heeft gehad op pinda een paar weken later, dan stijgt de pretestwaarschijnlijkheid naar rond de 80%. Met eenzelfde 'skin prick test'-uitslag kom je op een posttestwaarschijnlijkheid van rond de 90%, waardoor, gezien de hoge mate van zekerheid, een provocatie niet noodzakelijk is.



**FIGUUR 5.** Model ter illustratie van de voorgestelde methode. **1)** De anamnese bepaalt de beste sensibilisatietest. **2)** De uitslag van een sensibilisatietest gaat gepaard met een specifieke waarschijnlijkheid van allergie, zoals aangegeven met de rode stippijnen en pijlen. **3)** De exacte relatie tussen de testuitslag en de waarschijnlijkheid van allergie hangt af van interne en externe factoren, die een allergie meer of minder waarschijnlijk maken. **4)** De waarschijnlijkheid van een allergie kan bepaald worden op basis van de sensibilisatietesten en met kennis van belangrijke patiëntgebonden factoren. De exacte relatie tussen deze factoren en een klinische allergie dient nog bepaald te worden.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Patiëntgebonden factoren, zoals leeftijd, etniciteit en co-morbiditeit, beïnvloeden de waarschijnlijkheid van een allergie op basis van sensibilisatietesten.**
- 2 Door de patiëntgebonden factoren mee te nemen in de waarschijnlijkheid van een allergie (pretestwaarschijnlijkheid), is een specifieke allergie meer of minder waarschijnlijk bij een bepaalde testuitslag (posttestwaarschijnlijkheid).**
- 3 Toekomstig onderzoek moet aantonen in welke mate patiëntgebonden, maar ook geografische en allergeenspecifieke factoren invloed hebben op de pretestwaarschijnlijkheid en de betekenis van testresultaten.**

In een vergelijkbare voorgestelde methode worden de anamnese en IgE-sensibilisatietesten opgesplitst in drie categorieën van waarschijnlijkheid van een klinische allergie, maar dit is nog niet gevalideerd.<sup>3</sup> Tenslotte moeten artsen streven naar het zorgen voor een goed begrip van testresultaten bij patiënten, hetgeen essentieel is bij het stimuleren van vertrouwen in zelfmanagement.

## REFERENTIES

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
3. Stiefel G, Roberts G. How to use serum sIgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012;97:29-36.
4. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016;71(11):1540-51.
5. Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:575-582.
6. Dutoit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy - The LEAP Screening Study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:135-43.e1-12.
7. Branum AM, Lukacs SL. Food Allergy Among Children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
8. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1272-4.
9. Van Veen WJ, Dikkeschei LD, Roberts G, et al. Predictive value of specific IgE for clinical peanut allergy in children: relationship with eczema, asthma, and setting (primary or secondary care). *Clin Translational Allergy* 2013;3:34.
10. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, et al. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clinical Immunol* 2012;129:865-7.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014 69:62-75.
12. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. on behalf of The EAACI Food Allergy & Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
13. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
14. Ho MH, Wong WH, Heine RG, et al. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:731-6.
15. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
16. Roberts G, Lack G. Food allergy - getting more out of your skin prick tests. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1495-8.
17. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
18. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291-6.
19. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
20. Muraro A, Agache I, Clark A, et al. Management patients with food allergy in the community. *Allergy* 2014;69:1046-57.
21. Du Toit G, Santos A, Roberts G, et al. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatric Allergy Immunol* 2009;20:309-19.
22. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J* 1975;293:257.
23. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:633-9.
24. Klemans RJB, Otte D, Knol M, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157-63.

ONTVANGEN 7 MEI 2016; GEACCEPTEERD 2 DECEMBER 2016.