

Pricktest och specifikt IgE

SAMMANFATTNING

Våra vanliga allergiska sjukdomar såsom pollen- och födoämnesallergi, allergisk astma, en del akuta nässelutslag och cirka en tredjedel av eksem i barndomen är «IgE-medierade». Denna antikropp, IgE, upptäcktes på 1960-talet, vilket publicerades 1967 efter arbete av Gunnar Johansson och Hans Bennich i Sverige och paret Ishizaka i USA och den nya antikroppen fick då namnet IgE. Detta har inneburit att vi idag bättre kan diagnostisera och behandla allergiska sjukdomar och skilja mellan IgE-medierade och andra överkänslighetsreaktioner. Dessutom kan vi idag behandla barn och vuxna med allergen-specifik immunterapi och ge monoklonalt anti-IgE för att eliminera IgE och på så sätt behandla svår allergisk astma, svår födoämnesallergi och kronisk urtikaria.

Vi beskriver i denna artikel de tester och prover som görs för att utvärdera om det föreligger en IgE-medierad allergi. Vi mäter idag allergenspecifikt IgE i blodet, gör pricktest, provocerar med allergen, analyserar allergena komponenter, och kan även analysera med mikroarrayteknik och basofilaktiverings-test. Denna artikel beskriver kortfattat allergenspecifikt IgE och pricktest med deras för- och nackdelar. Vi har också tagit upp en diskussion om olika screeningtester. Sammanfattningsvis är det viktigt att undersöka allergensensibilisering baserat på anamnes och kliniska allergiska symtom. Resultat från allergitester skall alltid tolkas i relation till kliniska besvär.

LENNART NILSSON¹, CAROLINE NILSSON², KAREL DUCHEN³, MARIA JENMALM⁴

Allergitestning

Utredning av allergier görs framförallt utifrån *sjukhistorien* (anamnesen). Detta innebär bland annat att ta reda på vad som händer när patienten utsätts för ett misstänkt allergen, ex födoämne, läkemedel, pollen, pälsdjur eller kvalster. Utifrån detta görs en fortsatt utredning för att undersöka om patienten är IgE-sensibiliserad, det vill säga har specifika IgE-antikroppar (spec IgE) mot de misstänkta allergenerna. Detta undersöks med hudpricktest (SPT, skin prick test) eller blodprov. Att vara sensibiliserad, dvs att ha positivt SPT eller spec IgE i blodet, betyder inte att man har en IgE-medierad allergi. För att kallas allergisk måste man ha allergiska symtom och spec IgE i blodet eller positiv SPT mot samma allergen, exempelvis allergen från livsmedel eller luftburna allergen. Mer än 20% av individer med allergenspecifikt IgE är asymtomatiska (1, 2). Sammanställning av de vanligaste metoderna vi har för att ställa allergenspecifika diagnoser ses i tabell 1.

Allergi, både IgE-förmedlad och icke-IgE-förmedlad, kan också utredas med provokationer. Det vanligaste är orala provokationer för

livsmedel och läkemedel. Lokala provokationer i ögon, näsa och luftrör utförs sällan i den kliniska vardagen.

Sedan 2007 kan spec IgE mot enskilda allergena proteiner/komponenter mätas (traditionellt mäts IgE mot ett allergenextrakt innehållande flera olika proteinkomponenter). Detta innebär att det går att skilja mellan sensibilisering mot artspecifika och korsreaktiva proteiner. Korsreaktiva sensibiliseringar beror på att man har en primär pollenallergi där korsreaktion med pollenallergen orsakar övervägande lindriga lokala reaktioner efter intag av exempelvis hasselnötter medan sensibilisering mot lagringsproteiner i födoämnet är förknippat med systemiska allergiska reaktioner.

En ny metod för att påvisa IgE-förmedlad allergi är att stimulera basofila granulocyter *in vitro* med allergener. När de basofila cellerna aktiveras av allergen frigörs bl. a. histamin och en markör för aktivering, CD63 ökar. Uttrycket av CD63 på cellytan kan sedan detekteras med flödescytometri. Genom basofilstimulering *in vitro*, kan minsta mängd allergen som stimulerar cellerna fastställas, så kallad CD-

¹ Adj professor, Barnallergiläkare, Allergicentrum Universitetssjukhuset i Linköping och Institutionen för klinisk och experimentell Medicin (IKE), Linköpings universitet

² Docent, barnallergiläkare, Institutionen för forskning och utbildning, Södersjukhuset, Karolinska Institutet och Sachska barn och ungdomssjukhuset, Stockholm

³ Docent, barnallergiläkare, HKH Kronprinsessan Viktorias barn- och ungdomssjukhus, Universitetssjukhuset i Linköping, och Avd för pediatrik, Institutionen för klinisk och experimentell medicin (IKE), Linköpings universitet

⁴ Professor i experimentell allergologi, Institutionen för klinisk och experimentell medicin (IKE), Avdelningen för neuro- och inflammationsvetenskap (NIV), Enheten för autoimmunitet och immunreglering (AIR), Linköpings universitet

KONTAKTADRESS:

Lennart Nilsson, Allergicentrum, Institutionen för klinisk och experimentell medicin Linköpings universitet, SE-581 85 Linköping
lennart.j.nilsson@regionostergotland.se



Pricktest kan utföras i alla åldrar, och har hög sensitivitet om den utförs korrekt. Dessutom är risken för oönskade reaktioner med pricktest mycket liten. Det är förhållandevis lätt att utföra en pricktest men man bör kontrollera tillförlitligheten med regelbundna tester gjorda med histaminlösning och att utföraren då får likstora utslag. FOTO: ALLERGICENTRUM I LINKÖPING

sens. Tidigare studier har visat en god korrelation mellan CD-sens och de allergiska symptom som konstaterats med provokation vid jordnötsallergi (3). CD-sens är en metod för att noggrant mäta och följa patientens allergenkänslighet och har utvärderats som markör för minskad allergenkänslighet efter behandling med omalizumab och allergenspecifik immunterapi med pollen.

Mikroarray är en modern biochip-teknik, en miniaturiserad immunanalysplattform där allergenkomponenterna finns i en matris

TABELL 1. De diagnostiska metoder som vi idag har till vårt förfogande för att utreda IgE-medierad allergi.

ALLERGENSPECIFIK DIAGNOS	
Sjukhistoria	
In vivo-test	- Hudtest (pricktest, SPT), - Provokation (bronkiell, nasal, per oral, ögon)
In vitro-test	- Allergenspecifikt IgE (spec IgE) - IgE mot allergena komponenter - Mikroarray - Basofilaktiveringstest (CDsens)

(array). Denna avancerade teknik möjliggör mätning av spec IgE mot 112 komponenter från 51 allergenkällor på en gång. Blodåtgången är liten, 30 mikroliter serum eller plasma. Svaren uttrycks i standardiserade enheter och går inte att jämföra med svaren från spec IgE-analyserna ovan. Denna metod kan användas för oklara, komplicerade och multisensibiliserade patienter med misstänkta allergiska reaktioner.

Sannolikheten för allergisk reaktion korrelerar med nivån på spec IgE och storleken av SPT; ju högre nivå/större SPT desto större risk. Detta gäller på gruppnivå. Sannolikheten för allergisk reaktion

påverkas även av patientens ålder (spädbarn har normalt mindre utslag på SPT och lägre halt av spec IgE-antikroppar men detta återspeglar inte säkert en mildare klinisk reaktion), etnicitet, tidigare reaktioner, andra allergiska sjukdomar, geografisk region, pollenexponering och kost. Även fysisk ansträngning kan ibland vara av vikt för bedömningen (4) (FAKTARUTA 1).

Alla med misstänkta allergiska symptom har dock inte spec IgE eller positivt SPT. Fördröjda allergiska reaktioner har vi sämre utredningsarsenal för; lapptest (atopy patch test) beskrivs i särskild artikel i detta nummer.

FAKTARUTA 1

Sensibilisering mot ett allergen och kliniska reaktioner på samma allergen är definitionen på en klinisk allergi mot allergenet.

Det finns ingen nedre åldersgräns för att göra pricktest eller analysera spec IgE. Spädbarn kan dock vara allergiska trots litet utslag på SPT eller låg nivå av spec IgE om kliniska symptom stämmer överens med utfallet av spec IgE eller SPT.

Svårighetsgraden av allergiska reaktioner kan inte på individnivå förutsägas av storleken på SPT eller nivån av spec IgE.

	POSITIVT TEST	NEGATIVT TEST
Sjuk	a(positiva)	b
Frisk	c	d(negativa)
Sensitivitet	a/(a+b) «andelen av de sjuka som är korrekt identifierade med testet»	
Specificitet	d/(c+d) «andelen av de friska som är korrekt identifierade med testet»	
Positivt prediktivt värde	a/(a+c) «andelen patienter med positivt testresultat som är korrekt diagnosticerade»	
Negativt prediktivt värde	d/(b+d) «andelen patienter med negativt testresultat som är korrekt diagnosticerade»	

TABELL 2. Diagnostiska begrepp.

Diagnostiska begrepp

Många gånger beskrivs våra tester med de diagnostiska begreppen sensitivitet, specificitet, negativt och positivt prediktivt värde i relation till förekomsten av kliniska symptom. De förhåller sig till varandra så som framgår av tabell 2.

Pricktest/SPT

Vad är pricktest? Vad är det som mäts?

SPT kan användas vid misstanke om IgE-medierad allergi. Vid pricktest förs allergenet via en lansett in i huden. Om testet är positivt uppstår en «svullnad och rodnad» på stickstället efter ca 15 minuters tid. Detta beror på att lokala mastceller, med allergenspecifikt IgE bundet till sin yta via högaffinitetsreceptorer, degranulerat och frisatt histamin och andra mediatorer vid kontakt med allergenet.

Vem gjorde den första hudtesten?

Sommaren 1865 samlade Charles Blackley ihop pollen från *Lolium italicum* (italienskt rajgräs) och

placerade detta pollen på insidan av en väns underarm. Sen rispade han huden med en lansett och fick på så sätt ett litet utslag, som en urtika. Inom några få minuter började utslaget att klia intensivt och runt rispingen började en svullnad fås («scratch test» Blackley 1873).

Långt senare, 1959, beskrevs pricktesten av Helmtraud Ebruster. Metodologiska studier om pricktest och klinisk tillämpning kan man läsa om i en avhandling av Sten Dreborg 1987 och i en riktlinje om utförande av pricktest (5).

«Standardpricktest» screening med pricktest

Vi rekommenderar inte att man screenar för ett flertal allergen utan att man enbart undersöker misstänkta allergen, baserat på anamnes och kliniska allergiska symptom (6, Barnallergisektionen.se).

Pricktest – när kan det användas/inte användas?

Pricktest kan utföras i alla åldrar, och har hög sensitivitet om den

utförs korrekt. Dessutom är risken för oönskade reaktioner med pricktest mycket liten. Det är förhållandevis lätt att utföra en pricktest men man bör kontrollera tillförlitligheten med regelbundna tester gjorda med histaminlösning och att utföraren då får likstora utslag. Ett problem med pricktesten är att sjuksköterskor får olika svar beroende på stickteknik. För- och nackdelar beskrivs mer i tabell 3. För utförandet av pricktest hänvisas till Allergisjuksköterskornas riktlinje från 2004 (ASTA.se) och Barnallergisektionens nya riktlinjer som är under revidering mars 2018 (Barnallergisektionen.se).

Det skiljer sig mellan extrakt för pricktest, både mellan extrakt från olika företag och mellan olika batcher (partier) från samma företag. Detta har visats när man på Karolinska Institutet gjort komponentanalys för hundextrakt. För exempelvis katt och björk är variationen sannolikt mindre på grund av att det där finns relativt viktigare huvudkomponenter.

Födoämnesallergen

Vid pricktest för födoämnesallergi kan man använda färska/tinade födoämnen, tidigt beskrivet av Sten Dreborg, och använda prick-prickmetoden (7). Nötter kan man ha i årtal i kylskåp och de kan användas många gånger. Lättmjölk, hönsäggvita och fisk kan med fördel frysas i små provrör och förvaras i pappboxar i frysen och tinas upp vid varje testtillfälle.

TABELL 3. Fördelar/nackdelar med pricktest.

FÖRDELAR	NACKDELAR
Resultat kan fås under mottagningsbesöket, efter 15–20 minuter (6).	Svårare att utföra/tolka hos patienter med eksem eller dermatografism. Dessutom har ofta sjuksköterskor olika stickteknik som kan påverka utfallet.
Resultaten är synliga och övertygande för patienten, vilket kan ha betydelse för följsamheten med att eliminera allergen som ger kliniska symptom.	Kan ej tas om patienten står på antihistamin, vissa antidepressiva och calcineurinhämmare, se faktaruta 2.
Kan användas för att testa vissa mediciner, färsk frukt och grönsaker med prick-prick-metoden (7). För de flesta födoämnen mer tillförlitligt än att testa med tillgängliga kommersiella extrakt.	Gav i 0,12% (7/5908) vid SPT på barn en generaliserad reaktion (8). Riskfaktorer för generaliserad reaktion var låg ålder (<1 år) (RR 6.3) och aktivt eksem (RR 17).
Minimalt invasivt.	Pricktestutslagen kan variera i storlek över tid, framförallt under pollenssäsongen.
Det finns en mycket god korrelation mellan SPT och kliniska allergiska symptom (6).	Pricktestextrakt med samma allergen från olika företag skiljer sig markant (9).
Ingen påverkan av höga total-IgE.	Födoämnesallergenen i extraktform (ägg, mjölk, fisk, vete, hasselnöt, jordnöt och soja) är inte biologiskt standardiserade.
Relativt billigt om det utförs ofta	Pricktestextrakt finns inte för komponenter förutom i vissa länder där det idag finns för renat profilin och Pru p3 (komponent för persikal) för SPT (10).

FAKTARUTA 2

Inför pricktest bör 1:a generationens antihistaminer inte ha intagits senaste 3 dagarna, 2:a generationen inte senaste 5 dagarna, svag kortison på pricktestområdet går bra men starka kortisonkrämer (grupp III och IV) bör inte ha använts på testområdet senaste veckan. Per oralt kortison i styrka mer än 10 mg prednisolon per dag i mer än 10 dagar bör inte ha använts på åtminstone tre veckor och kortare tid än 10 dagar med mindre än 50 mg prednisolon bör inte ha använts senaste 3 dagarna (6), calcineurinhämmare på pricktestområdet inte senaste veckan, omalizumab ej senaste 4 veckorna (6) och vissa antidepressiva bör inte ha använts de senaste 3–7 dagarna (6).

Luftvägsallergen

Pricktest görs också mot luftvägsallergen. Även här försöker vi inskränka på antalet tester genom att låta anamnestiska uppgifter om vilka eventuella reaktioner som tidigare har skett styra valet av allergen.

I forskningsstudier har man visat att pricktestreaktivitet mot luftvägsallergen kan förutsäga en senare symtomatisk allergi. Detta är dock sällan något som görs i klinisk praxis då de anamnestiska uppgifterna bör styra (6).

Avläsning av pricktest

Det är den upphöjda kvaddelns längsta diameter och den längsta vinkelräta diametern som mäts. Medeltalet av dessa ska vara minst 3 mm för att indikera en kliniskt relevant IgE-medierad allergi men spädbarnets utslag bör kommenteras och kan tas hänsyn till även om det är mindre än 3 mm. För att kunna värdera resultatet ska den negativa kontrollen vara negativ och den positiva kontrollen (histaminet) vara minst 3 mm, helst 5 mm. Dermografism ger vanligen små kvaddlar, 1–2–3 mm i diameter, lika på alla testställen inklusive den negativa kontrollen och då kan förstås inte pricktesten utvärderas (TABELL 3).

Eftersom det finns en risk med pricktest, framförallt för födoämnen och läkemedel som tidigare givit anafylaxi, bör det finnas tillgång till adrenalinpenna och antihistamin vid pricktest. Däremot är det än mer ovanligt med systemiska reaktioner av luftvägsallergen. Om det sker en reaktion kommer den vanligtvis inom 30 minuter.

Pricktest görs helst först 4–6 veckor efter en systemisk allergisk reaktion, speciellt för bi och geting, eftersom det är risk för ett negativt resultat dessförinnan (11, 6) (FAKTARUTA 2).

Allergen-specifikt IgE

Idag är det vanligaste sättet att bestämma allergenspecifikt IgE i blod med Immuno-CAP. Detta system analyserar över 650 allergen och 90 allergenkomponenter för kvantitativ detektering av allergenspecifika IgE-antikroppar. Resultatet rapporteras kvantitativt. I klinisk praktik



Med god förberedelse och bedövningssalva kan många barn tycka att det inte är så besvärligt med blodprovstagning. FOTO: BARNMOTTAGNINGEN MOTALA

används ofta 0,1 kUA/l eller 0,35 kUA/l som cut off-värde, där A betyder allergenspecifika antikroppar.

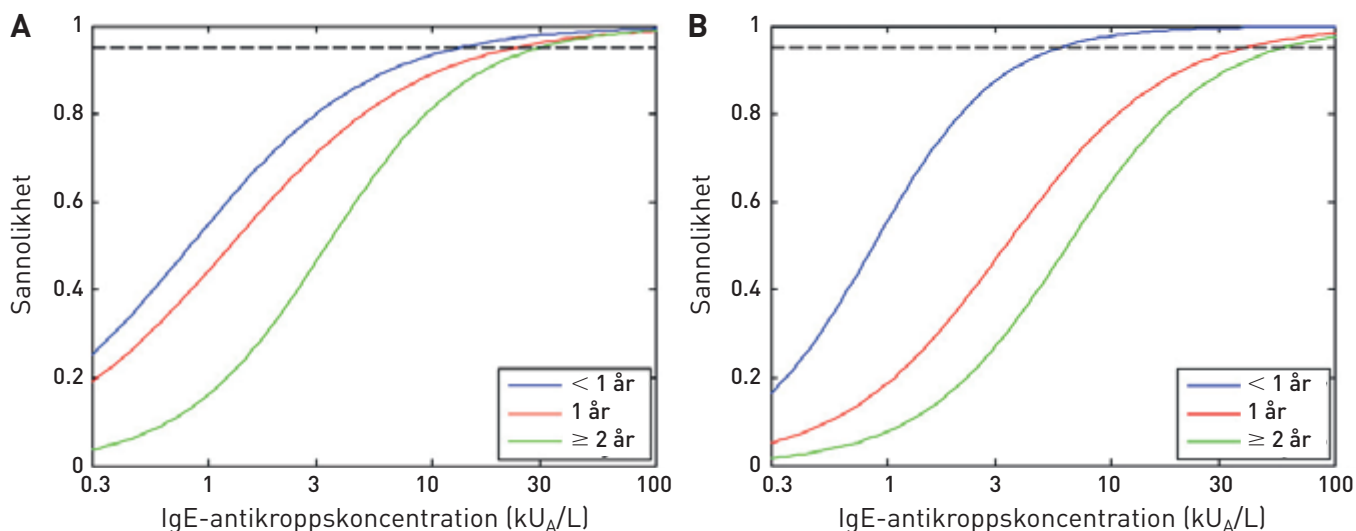
Test för allergenspecifikt IgE ger ett kvantitativt mått och kan ge information om sannolikheten för kliniska symtom på gruppnivå där låga nivåer av IgE-antikroppar indikerar en låg sannolikhet för allergiska symtom medan höga nivåer ger hög sannolikhet för kliniska symtom (12). Trots att flera har försökt så har man i studier inte konsekvent kunnat visa att spec IgE-nivån korrelerar till svårighetsgraden av allergiska symtom; det vill säga man kan inte för den enskilde individen förutsäga svårighetsgraden av allergiska reaktioner vid exponering för allergenet.

Födoämnen med negativa IgE-tester kan i normalfallet introduceras i hemmet. Genom att införa positiva prediktiva värden kan man få kliniskt relevant information från testresultaten. Då kan man få klinisk nytta av

specifika IgE-antikroppar mot exempelvis ägg eller mjölk, se figur 1 på sidan 24. Vid t.ex. värdet 30 kUA/L på IgE mot ägg är risken 95 % för att få en allergisk reaktion mot ägg för ett barn mer än ett år gammalt (13). Positiva prediktiva värden är dock förknippade med breda konfidensintervall vilket tyder på att precisionen inte är så god.

För analys av IgE mot läkemedel och insektsgifter bör dessa prover tas under eller strax efter händelsen (helst inte mer än 6 månader efter exponering). Om testresultatet är negativt och en IgE-medierad reaktion fortfarande misstänks bör ett nytt prov tas och testet upprepas efter 5 till 6 veckor.

Korsreaktivitet mellan allergen kan resultera i en hög andel av positiva spec IgE-test bland relaterade födoämnen utan att det blir någon klinisk reaktion. Exempelvis har mer än 50% av patienter med jordnötsallergi positiva IgE-tester



FIGUR 1. Sannolikheten för att reagera vid oral födoämnesprovokation vid ett givet värde på spec IgE mot ägg (A) och mjölk (B) i olika åldrar vid (A) ägg- resp. (B) mjölkprovokation. En streckad linje för 95%-ig risk för reaktion är inlagd. (ÅTERGIVET MED TILLSTÄND) (13)

mot andra baljväxter men mindre än 5% har kliniska allergiska symtom vid intag av dessa baljväxter (14) (TABELL 4).

Screeningtester

Total-IgE

Total-IgE är ofta av litet kliniskt värde. Det kan ha betydelse vid mycket låga och mycket höga total-IgE. Vid dessa tillfällen kan total-IgE indikera en högre resp. lägre risk för klinisk allergi. Det kan också användas för att bestämma dosen för anti-IgE-behandling med omalizumab (Xolair®). Det har också visats att det kan användas i kombination med specifikt IgE riktad mot misstänkta allergen. Vid dubbelblind provokationsstudie med jordnöt fick 96 barn (5–15 år) anafylaxi. Man fann då att pricktest mot jordnöt, basofil-aktiveringstest (BAT, motsvarande CD-sens) och kvoten mellan IgE för jordnöt och total-IgE var signifikant associerat med reaktiviteten (16).

Screening vid misstänkt födoämnesallergi till barn

Generellt bör screening inte användas då svaren ibland leder till förvirring

om den som tar provet inte vet hur det ska tolkas. Detta prov kan eventuellt tas för att utesluta de vanligaste orsakerna till matallergi hos barn de första levnadsåren. Födoämnesmix 5 (fx5) mäter förekomst av spec IgE mot sex olika födoämnen; mjölk, ägg, vete, soja, fisk och jordnöt. Vid ett förhöjt screeningvärde måste de ingående allergenen analyseras. Vi rekommenderar istället att spec IgE analyseras utifrån anamnes för att bekräfta en misstänkt allergi. Om symptomen inte är svåra kan man sedan eliminera och provocera med misstänkt agens i perioder om några veckor.

Screening vid luftvägsallergi

Generellt bör screening som sagt inte användas då svaren kan leda till förvirring om den som tar provet inte vet hur det ska tolkas. Phadiatop är ett screeningtest som kan användas för att utesluta en luftvägsallergi då misstanken är låg. Testet består av nio vanliga inhalationsallergen (katt, hund, häst, björk, timotej, gråbo, kvalstren *D. pteronyssinus* och *D. farinae* samt *Cladosporium*). Resultatet kan anges antingen som positivt eller negativt alternativt semikvanti-

tativt. Om svaret är positivt måste de ingående allergenen analyseras var och en för sig. Vissa laboratorier gör detta automatiskt om blodet räcker. Det är bättre att ta spec IgE utifrån anamnesen. Vid typiska besvär hos patienter utan astma eller svåra besvär med rinit/konjunktivit under pollensäsong behövs inga tester för att bekräfta det man redan vet. Däremot finns all anledning att ta prov vid perenn allergi och då kan man ta specifika IgE-analyser mot exempelvis kvalster och mögel.

Överensstämmelse mellan pricktest och specifikt IgE?

Studier har visat att mellan 85 och 95% reagerar både med spec IgE och SPT beroende på vilket allergen som testas och vilken metod som används för att detektera spec IgE.

Vid analys av spec IgE och SPT för födoämnen fann man i en systematisk genomgång en godtagbar sensitivitet för födoämnesallergier (70–100%) även om det var något lägre sensitivitet för födoämnen från växtriket. Man använde dubbelblindad provokation med födoämnet. Däremot var specificiteten lägre (40–70%) både för spec IgE och SPT (17). Meta-analysen var gjord på 24 studier med drygt 2800 deltagare varav 21 av de 24 studierna var gjorda på barn och ungdomar yngre än 18 år.

Enbart vid enstaka tillfällen har man glädje av både pricktest och specifikt IgE. När till exempel ett test är negativt för ett allergen trots en trolig allergi

TABELL 4. Fördelar/nackdelar med specifikt IgE (spec IgE)

FÖRDELAR	NACKDELAR
Kan oftast mätas även om det finns mycket eksem, dermatografism, urtikaria.	Förhållandevis dyrt.
Kan tas även om personen tar antihistamin eller annat preparat som påverkar tolkningen av SPT.	Vid mycket högt totalt spec IgE kan låga nivåer av IgE-antikroppar ha en tveksam klinisk relevans (15).
Sensibiliseringsgrad, spec IgE-nivåer kan följas.	
Objektiv utvärdering.	

på grund av sjukhistorian kan en kombination av båda testerna öka den diagnostiska tillförlitligheten. Det höga negativa prediktiva värdet för båda testerna är speciellt användbart för att utesluta IgE-förmedlade matallergier (18).

Praktiska råd

Vårdpersonal och allmänhet använder ofta ordet allergitest för SPT och spec IgE-test och resultaten tolkas ofta framförallt av allmänheten som en definitiv klinisk allergidiagnos. Vi i vården måste hjälpa patienterna att förstå att dessa tester endast visar förekomst av IgE-antikroppar, måste ställas i relation till symtom och att de inte ensamt kan utesluta eller bekräfta en allergi. Inte heller kan SPT eller IgE för den enskilde individen förutsäga svårighetsgraden av allergiska reaktioner.

Konklusion

Resultat från allergitester skall alltid tolkas i relation till kliniska besvär. Läkare och sjuksköterskor bör känna till att spec IgE och pricktest är ålders-

beroende och att spec IgE kan vara svårare att utvärdera vid högt total-IgE.

Pricktestresultat skiljer sig åt mellan företag och, för vissa allergener, även mellan olika partier. Det vore, om möjligt, bra med bättre standardiserade pricktestextrakt.

Med komponentdiagnostiken har vi fått metoder att skilja mellan sensibilisering mot primära och korsreagerande allergener.

REFERENSER

1. Bousquet J, Anto J, Bachert C et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens: a GA2LEN project. *Allergy* 2006; 61: 671–80.
2. Cramer R. In vitro allergy diagnosis – allergen-specific IgE. *Global atlas of allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014: 166–7.
3. Glaumann S, Nopp A, Johansson S.G.O, Rudengren M, Borres M.P, Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy* 2012; 67(2):242–7.
4. Roberts G, Ollert M, Aalberse R et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016; 71: 1540–51.
5. Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48: 49–54.
6. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.
7. Begin P, Anne Des Roches A, Nguyen M. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *JACI* 2011; 127: 1624–6.

8. Norrman G1, Fälth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children – prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 273–8.
9. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1400–8.
10. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. Diagnosis and management of food allergy, EAACI guidelines in Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 73–116.
11. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195–209.
12. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 891–6.
13. Komata T, Söderström 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; 19: 1272–74.
14. Sicherer SH, Wood RA. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012; 129: 193–7.
15. Mohiuddin, O' Sullivan M, Merkel P et al.: Food allergy and anaphylaxis – 2043. Poor dilutional linearity of food allergen specific IgE measurement by immunocap in samples with high total IgE. *World Allergy Organ J* 2013; 6(Suppl 1): 128.
16. Reier-Nilsen T, Michelsen MM, Lørdrup Carlsen KC et al. Predicting reactivity threshold in children with anaphylaxis to peanut. *Clin Exp Allergy* 2017 Dec 28. doi: 10.1111/cea.13078. [Epub ahead of print]
17. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar et al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 76–86.
18. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Gack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 309–19.

