

# Laboratoriumdiagnose van voedselallergie

*LAG Seminarie 12-12-2023*

**KU LEUVEN**

prof. apr. klin. biol. Glynis Frans  
Laboratoriumgeneeskunde

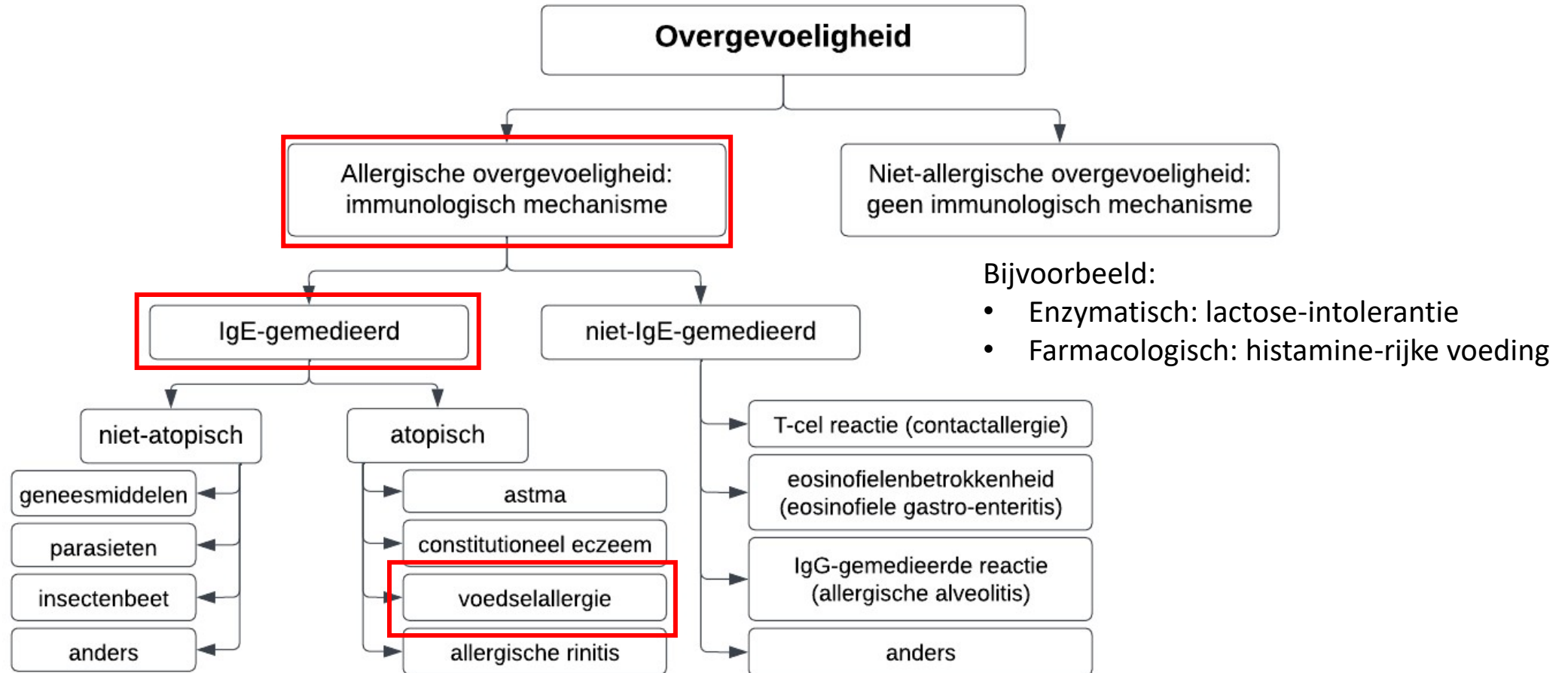


# Allergische reacties

# Allergische reacties

- = reactie van het **immuunsysteem** op een “onschuldige” stof uit de omgeving
- = reactie die ziekmakend is

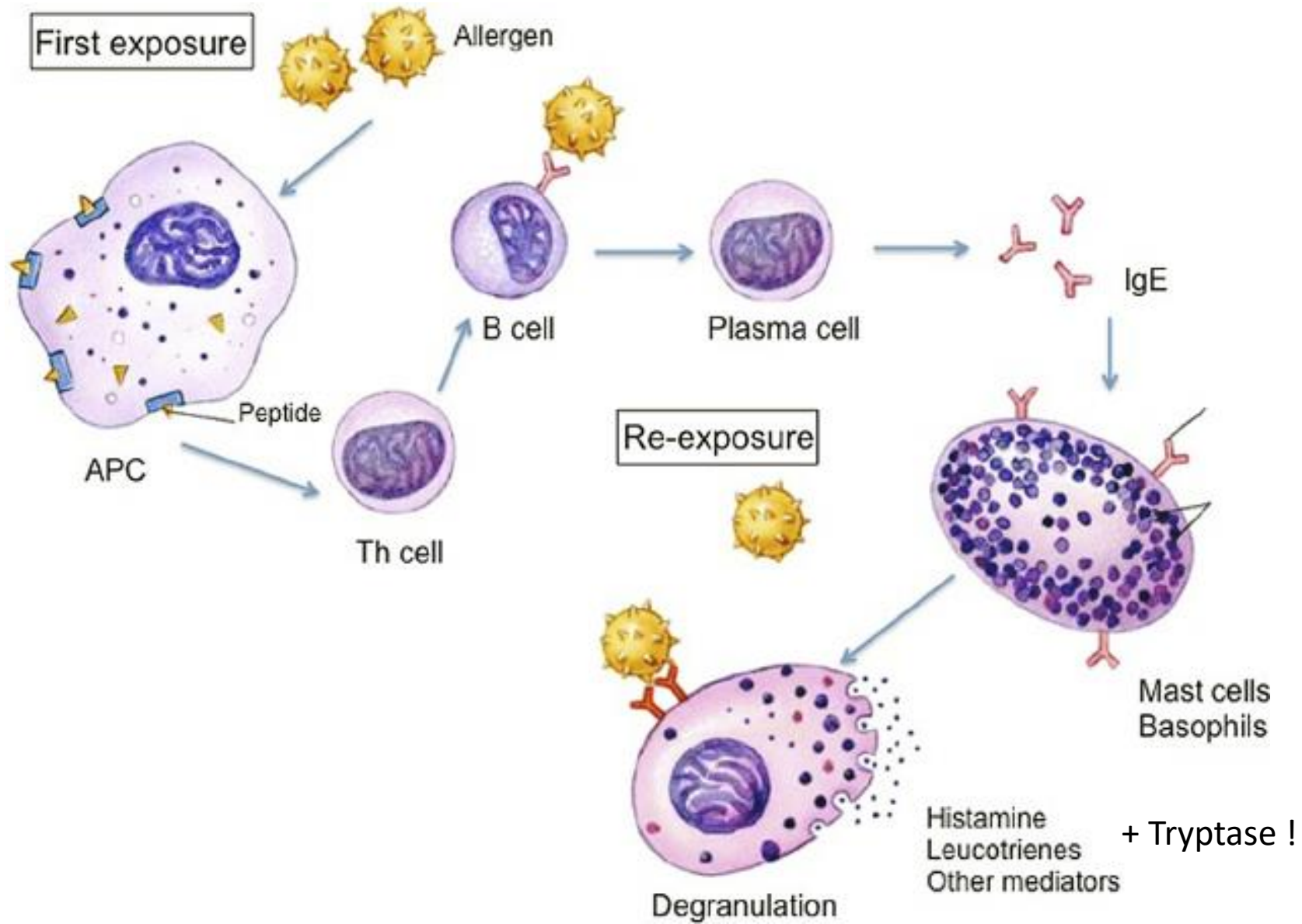
# Allergische reacties



# IgE gemedieerde allergische reacties

- Type I allergische reactie (Gell/Coombs)
- B-cel immuunpathologische reactie
- Onmiddellijke reactie
  - Typisch 5 tot 30 min na contact
- Diverse soorten allergenen





Klasse	Allergenen	Ziektebeeld
<b>Inhalatie</b>	Pollen Mijten Dierlijke epithelen Schimmels Latex	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergische rhinitis</li> <li>• Conjunctivitis</li> <li>• Sinusitis</li> <li>• Astma</li> </ul>
<b>Voedsel</b>	Eieren Melk Vis / schaaldieren Noten Tarwe Soja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhinitis/conjunctivitis</li> <li>• Oraal allergie syndroom</li> <li>• Maag-darm klachten</li> <li>• Urticaria/angio-oedeem</li> <li>• Atopisch eczeem</li> </ul>
<b>Geneesmiddelen</b>	Penicillines Chloorhexidine Morfine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria/angio-oedeem</li> <li>• Bronchusobstructie, rhinitis, conjunctivitis</li> <li>• Maag-darmklachten</li> </ul>
<b>Parenterale allergenen</b>	Bijengif Wespengif	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Urticaria/angio-oedeem</li> <li>▪ Bronchusobstructie, rhinitis, conjunctivitis</li> <li>▪ Maag-darmklachten</li> </ul>

**Anafylaxie!**

Klasse	Allergenen	Ziektebeeld
<b>Inhalatie</b>	Pollen Mijten Dierlijke epithelen Schimmels Latex	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergische rhinitis</li> <li>• Conjunctivitis</li> <li>• Sinusitis</li> <li>• Astma</li> </ul>
<b>Voedsel</b>	Eieren Melk Vis / schaaldieren Noten Tarwe Soja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhinitis/conjunctivitis</li> <li>• Oraal allergie syndroom</li> <li>• Maag-darm klachten</li> <li>• Urticaria/angio-oedeem</li> <li>• Atopisch eczeem</li> </ul>
<b>Geneesmiddelen</b>	Penicillines Chloorhexidine Morfine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria/angio-oedeem</li> <li>• Bronchusobstructie, rhinitis, conjunctivitis</li> <li>• Maag-darmklachten</li> </ul>
<b>Parenterale allergenen</b>	Bijengif Wespengif	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Urticaria/angio-oedeem</li> <li>▪ Bronchusobstructie, rhinitis, conjunctivitis</li> <li>▪ Maag-darmklachten</li> </ul>

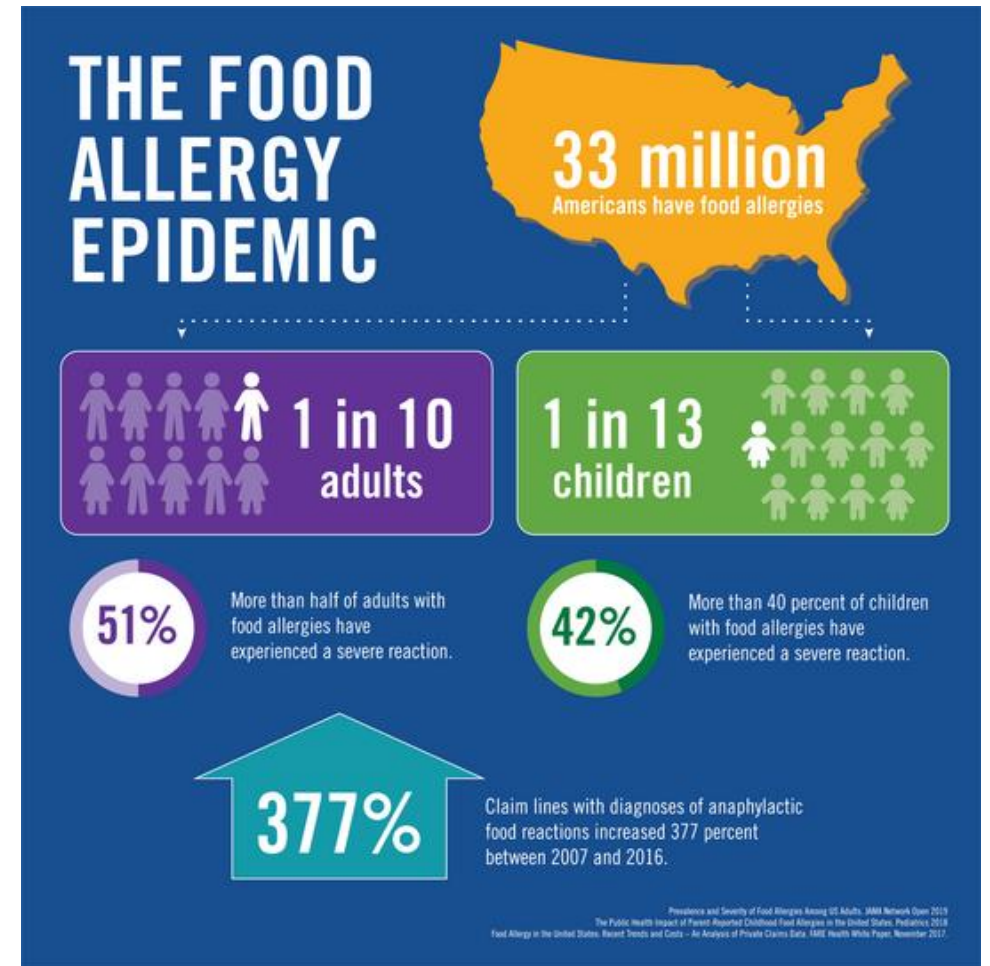
**Anafylaxie!**



# Epidemiologie

# Prevalentie

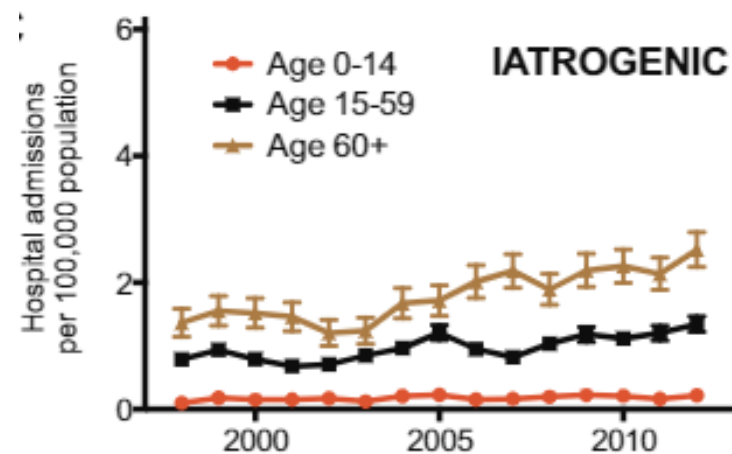
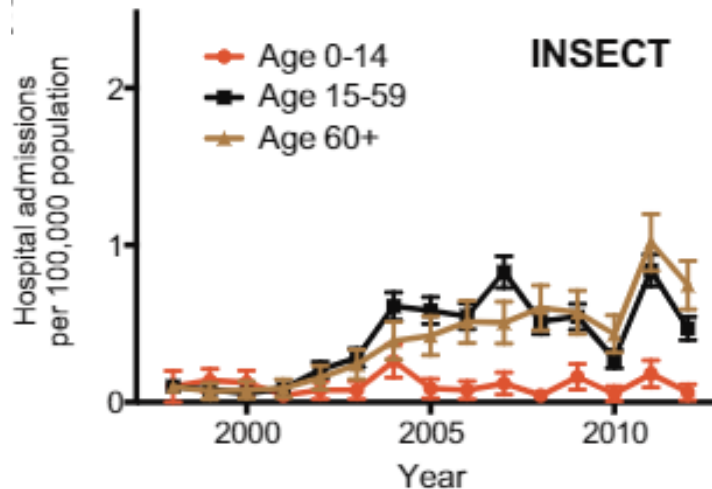
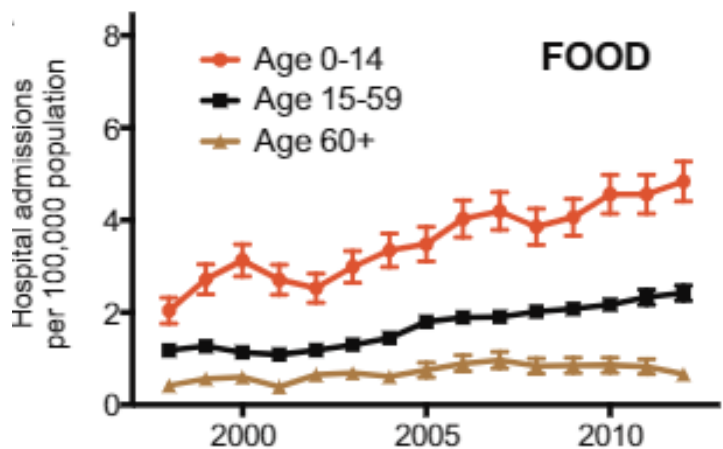
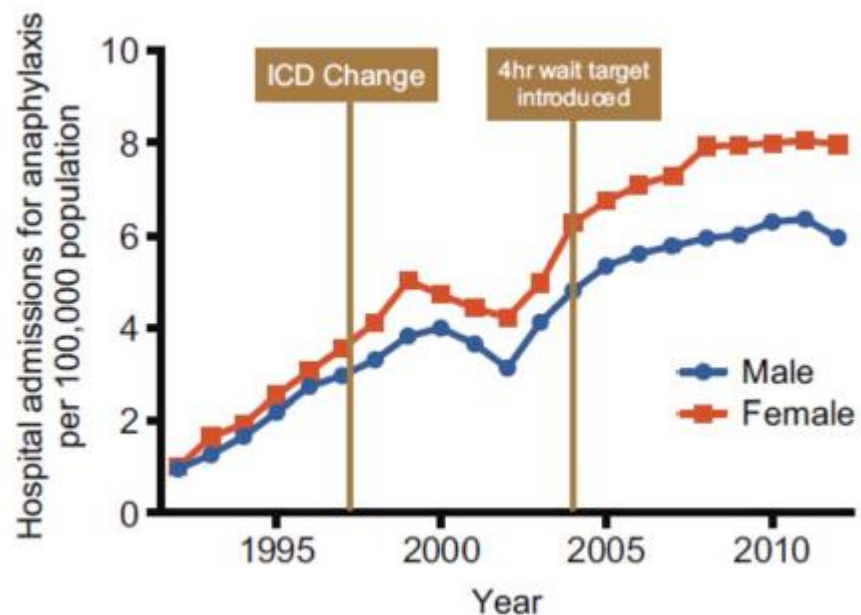
- Komt voor in alle leeftijdsgroepen
- Europa: 17 miljoen mensen met een voedselallergie
  - Volwassenen: prevalentie  $\pm$  4%
  - Kinderen  $\leq$  3 jaar: prevalentie 4 - 8%
  - Geen Belgische data
- USA: 40% van de getroffen kinderen is allergisch voor  $\geq$  1 allergeen !



# Prevalentie

- Prevalentie van ernstige reacties lijkt toe te nemen
  - Significante  $\uparrow$  van spoedopnames bij kinderen met anafylactische reacties
  - Oorzaak? Verhoogde prevalentie, awareness, nood acute medische zorg, ...
- Toch blijven schattingen van incidentie/prevalentie onzeker
  - Heterogeniteit in design epidemiologische studies
  - Variaties in geografie, geslacht, leeftijd, ras, etniciteit, ...

**United Kingdom  
National anaphylaxis data  
Periode 1992-2012**

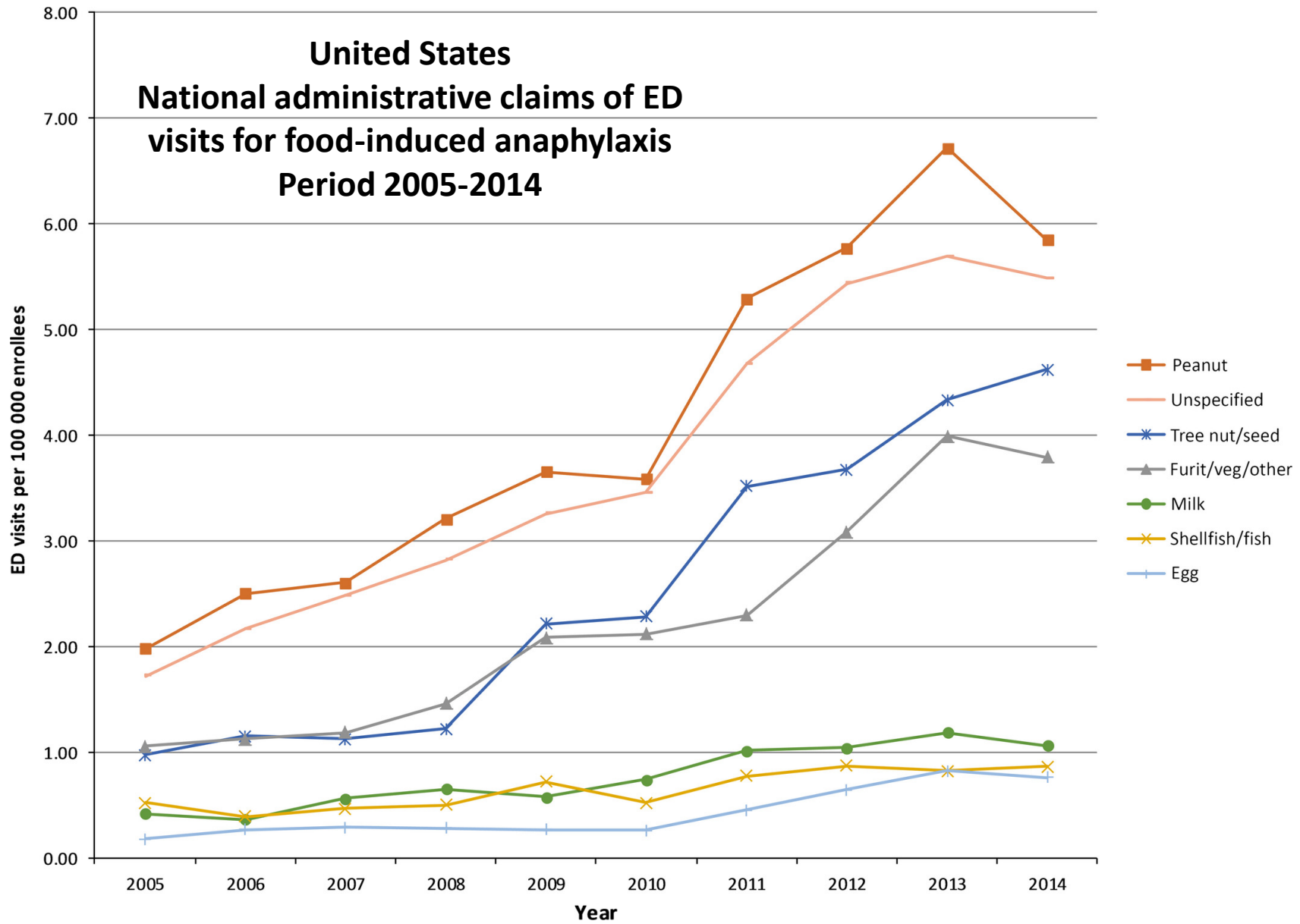


# Allergenen



- The Big 9
- Allergenen die oorzaak zijn van  $\pm 90\%$  van alle voedselallergieën
  - USA: Sesam toegevoegd in 2023
  - EU: + selderij, lupine, weekdieren, mosterd en sulfieten
- Strikte eisen mbt labeling !

**United States  
National administrative claims of ED  
visits for food-induced anaphylaxis  
Period 2005-2014**

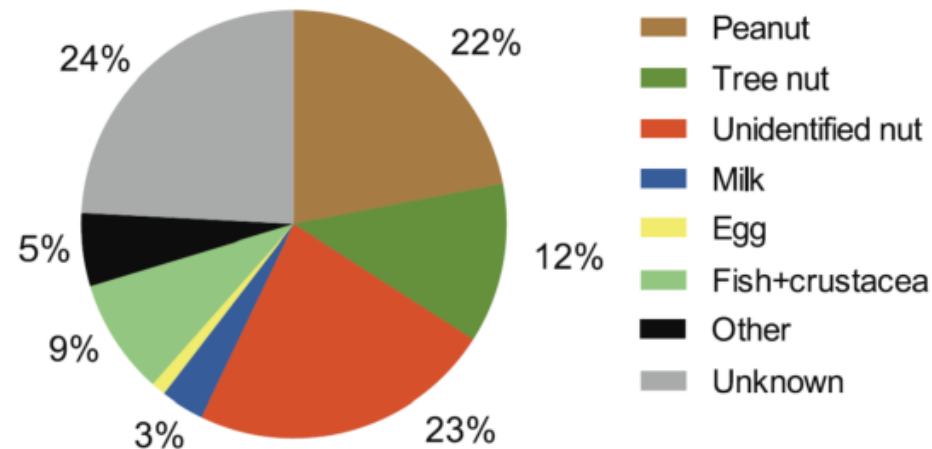


# Allergenen

- Een aantal voedselallergieën kunnen spontaan verdwijnen tussen de leeftijd van 3 en 7 jaar
  - Het geval voor 70-80 % van de koemelk- en ei-allergieën.
  - Allergieën voor pinda's, noten, vis en zeevruchten blijven meestal aanwezig.

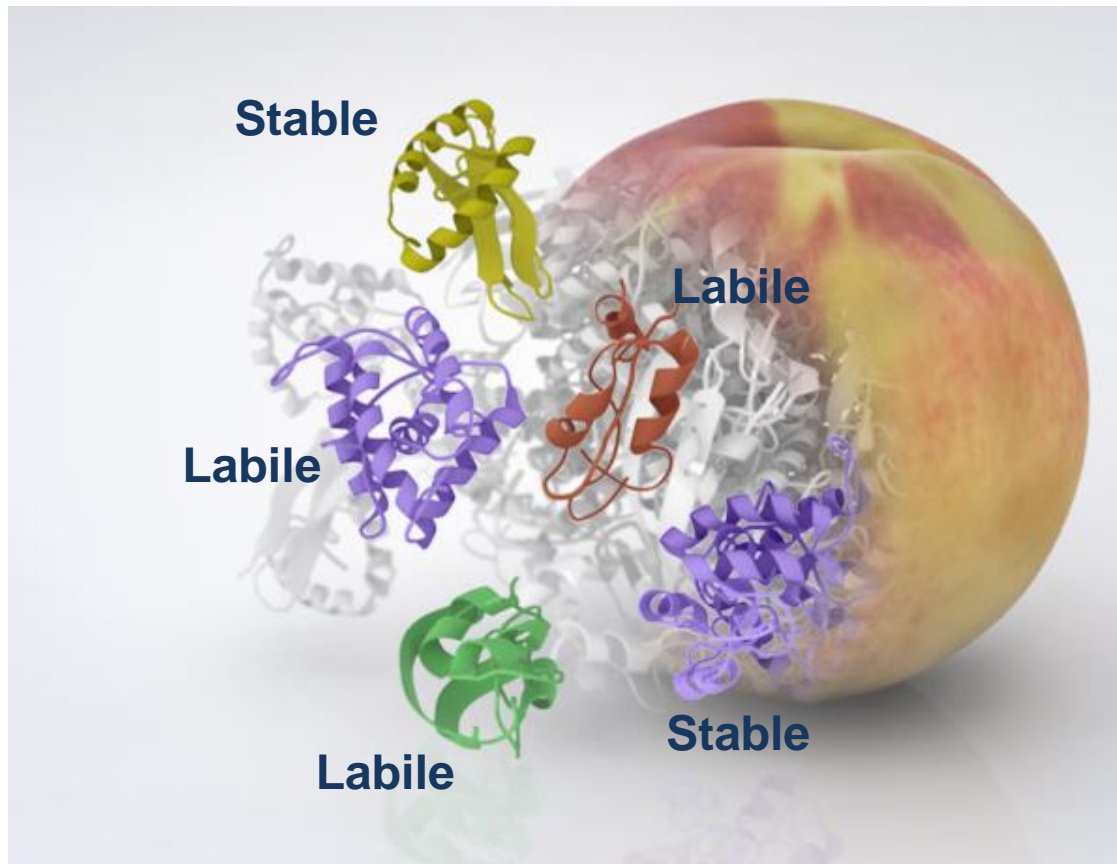
**United Kingdom  
National anaphylaxis data  
Period 1992-2012**

Causes of fatal anaphylaxis  
in adults (>16y)





# Allergenen

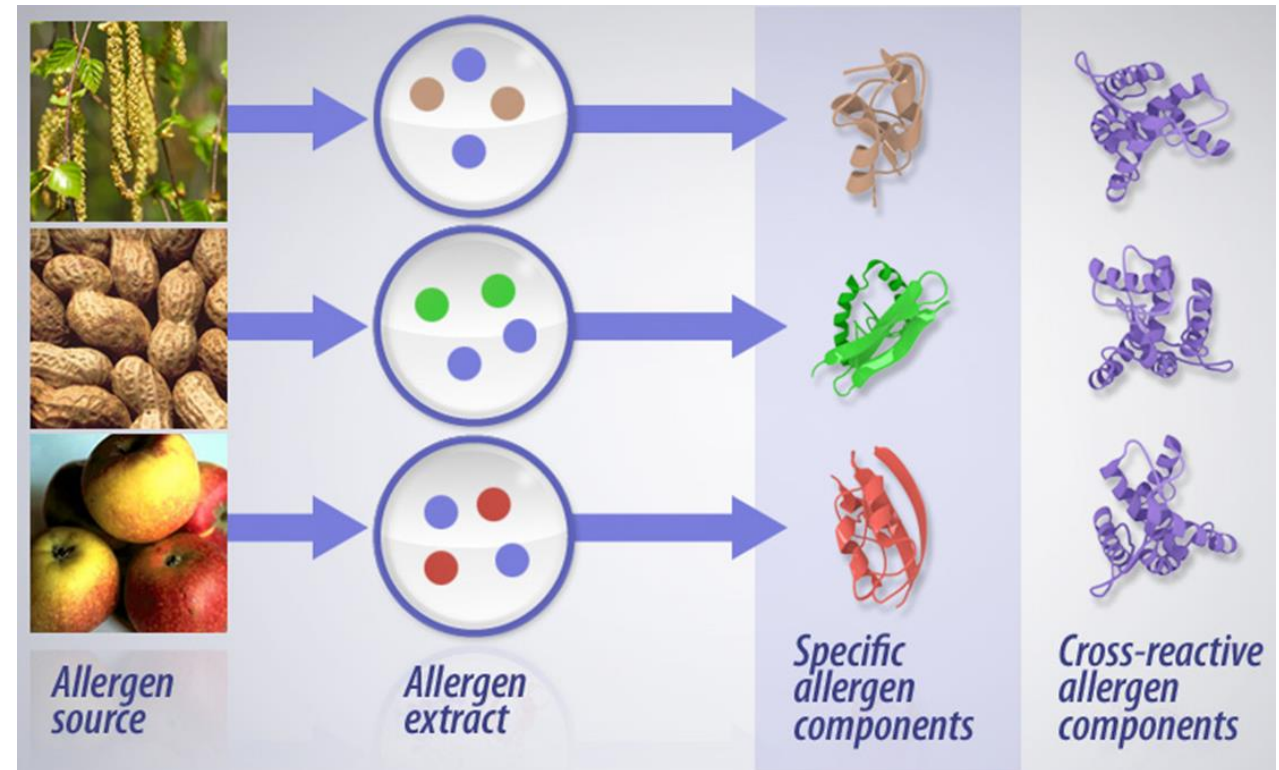


- Milde en lokale symptomen
  - Warmte-labiel
  - Gevoelig voor enzymatische digestie
  - (Conformational epitopes)
- Ernstige klinische reacties
  - Warmte-stabiel
  - Resistent aan enzymatische digestie
  - (Linear epitopes)

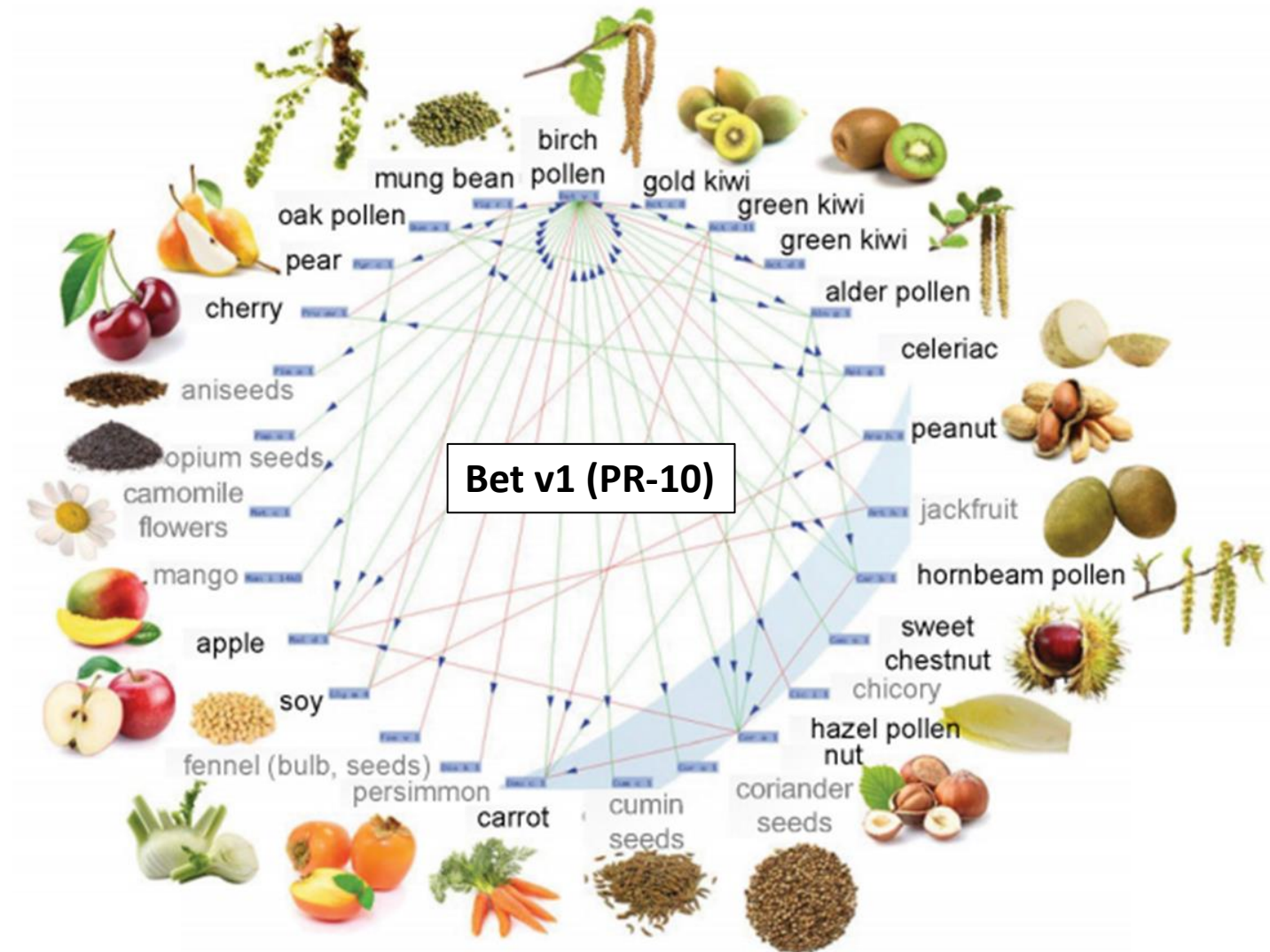


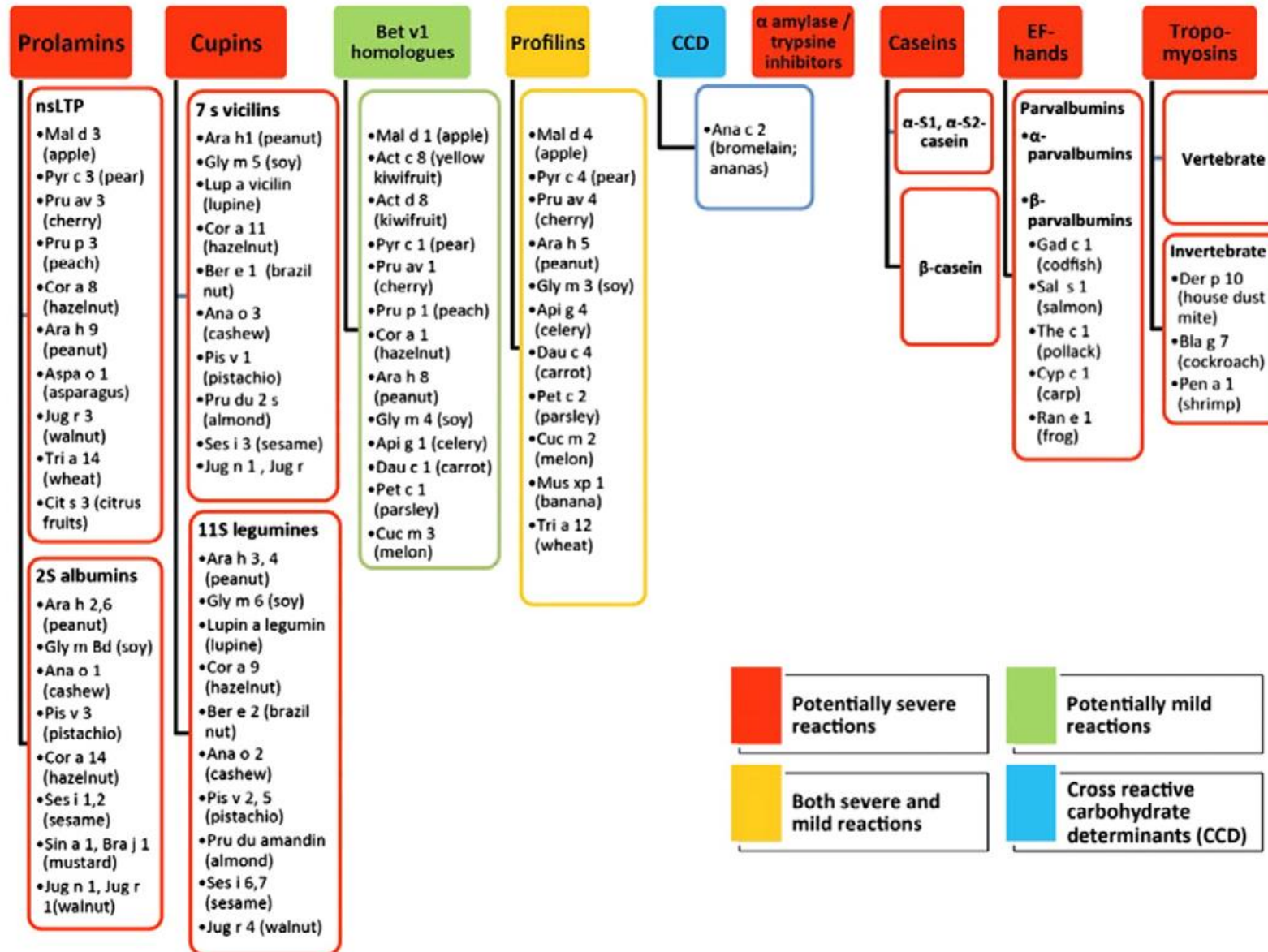
# Allergenen

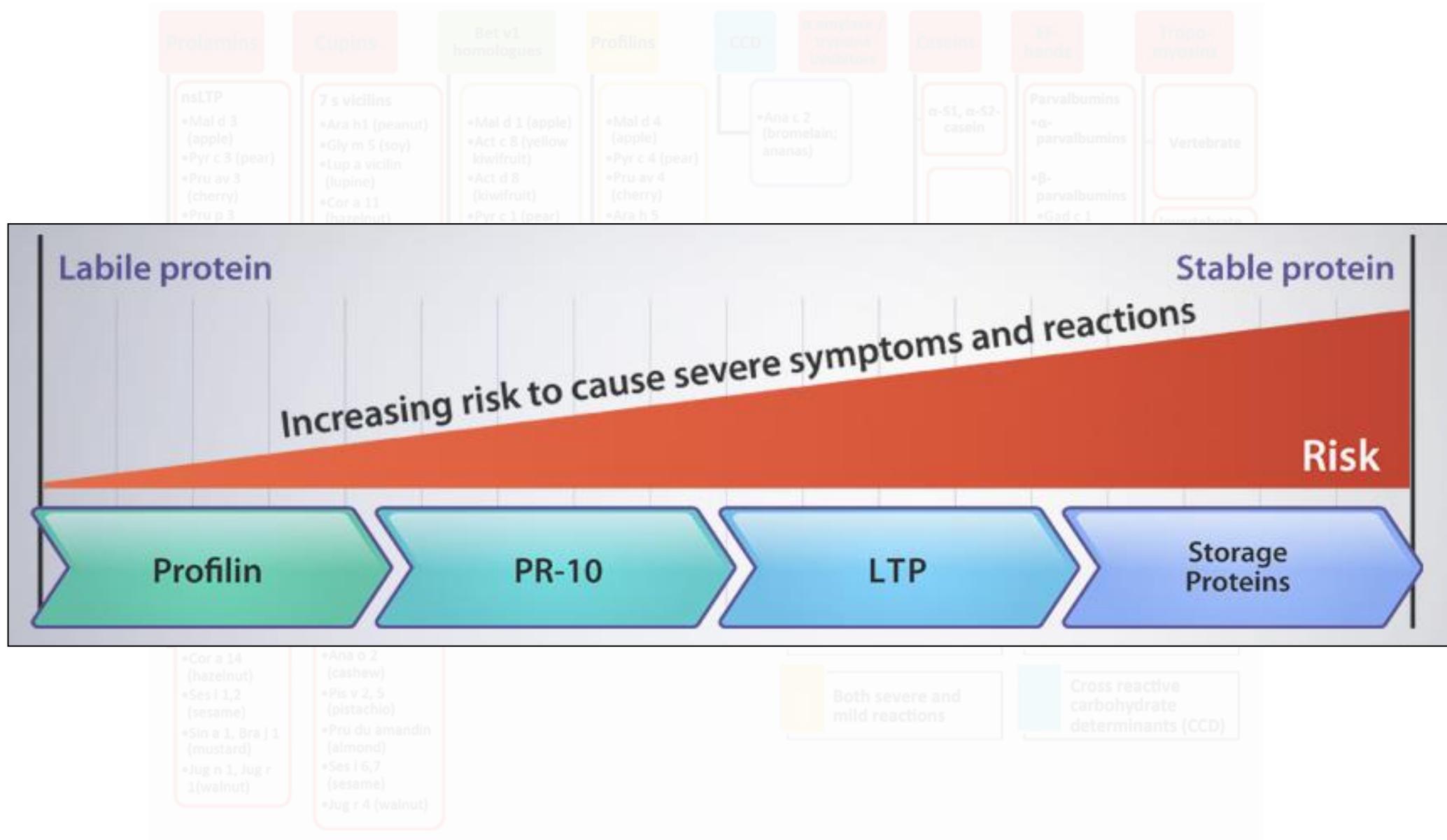
- Primaire vs. secundaire allergie
  - Primair: sensibilisatie tegen voedselallergeen
  - Secundair = kruisallergie: sensibilisatie door kruisreactiviteit van voedselallergenen met taxonomisch niet-verwante allergenen (bv. pollen of latex)



# Allergenen







# Diagnostiek





Hoge  
Gezondheidsraad



## AANBEVELINGEN ROND DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BIJ VOEDSELOVERGEVOELIGHEDEN

OKTOBER 2022  
HGR NR. 9509

Received: 30 May 2023 | Revised: 12 September 2023 | Accepted: 15 September 2023

DOI: 10.1111/all.15902



### GUIDELINE

## EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy

Alexandra F. Santos<sup>1,2,3</sup>  | Carmen Riggioni<sup>4</sup>  | Ioana Agache<sup>5</sup>  | Cezmi A. Akdis<sup>6</sup> | ...

*Allergy*. 2023;00:1–20.

[wileyonlinelibrary.com/journal/all](https://onlinelibrary.com/journal/all) | 1

## NHG-Standaard + LESA Laboratoriumdiagnostiek Voedselovergevoeligheid en coeliakie (M47)

NHG-werkgroep: :  
Nijs M, Schep-Akkerman A, Wiersma Tj

Versie 3.0, juli 2023



# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)

# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- **Klinische anamnese**
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)




Geen enkel specifiek symptoom en de lijst van differentieel diagnoses is lang ...

Mechanism	Clinical entities
Metabolic	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lactose intolerance</li><li>• Galactosemia</li><li>• Intolerance to FODMAPs (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols)</li></ul>
Pharmacologic	<ul style="list-style-type: none"><li>• High histamine-containing foods (e.g. aged cheese, fermented meat fish and sauerkraut)</li><li>• Histamine-releasing foods (e.g. strawberry, papaya, wine, kiwi and pineapple)</li><li>• Tyramine (aged cheese, pickled fish)</li><li>• Caffeine</li><li>• Theobromine (chocolate)</li><li>• Phenylethylamine (chocolate)</li><li>• <math>\alpha</math>-solanine (potatoes)</li><li>• TRPV1 and TRPA1 agonists (spices, capsaicin, allicin in garlic and onion, ginger, wasabi, horseradish, pepper)</li><li>• Monosodium glutamate (MSG)</li><li>• Alcohol</li><li>• Serotonin (tomato, banana)</li><li>• Tryptamine (tomato, plum)</li></ul>
Toxic	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infectious gastritis/enteritis</li><li>• Histamine intoxication (e.g. Scombroid poisoning, poisoning from other types of fish or cheese)</li></ul>
Other	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infectious/post-infectious acute urticaria</li><li>• Bacterial/ yeast / fungal overgrowth</li><li>• Pancreatic insufficiency</li><li>• Gustatory rhinitis</li><li>• Frey syndrome or auriculotemporal syndrome</li><li>• Stress/anxiety</li><li>• Psychogenic reactions (factitious illness, food phobias/aversions)</li><li>• Irritable bowel syndrome (IBS)</li><li>• Gastroesophageal reflux</li><li>• Peptic ulcer and other dyspeptic disorders</li><li>• Anatomical disorders (e.g. hiatal hernia, pyloric stenosis, Hirschsprung disease and tracheoesophageal fistula)</li><li>• Carcinoid syndrome</li></ul>

# Klinische anamnese

- Toch zijn **alle richtlijnen** het erover eens: een gedetailleerde anamnese is eerste stap in de diagnostiek !
- Op basis hiervan kunnen *in vivo* en *in vitro* testen worden aangevraagd, eventueel met provocatietesten.

	In patients with suspected IgE-mediated food allergy, a detailed allergy-focused clinical history is recommended as the first step in the diagnostic work-up for food allergy
	Reassessment of food allergic children, at regular intervals, depending on age, food and patient's history, is suggested for possible development of spontaneous tolerance

- Leeftijd op het moment van de symptomen?
- Symptomen: type, orgaan en ernst? Lichamelijk onderzoek?
- Snelheid van het ontstaan en de duur van de symptomen?
- Reeds behandeld voor (eerdere) reactie(s)?
- Verdinking van specifieke voedseltrigger? Al eerder gegeten (in andere vorm)?
- Hoeveelheid voedsel die de reactie veroorzaakt?
- Was het voedsel rauw, gekookt of verwerkt?
- Reproduceerbaarheid van reacties?
- Blootstellingsroute: ingeslikt, aangeraakt of ingeademd?
- Beroepsmatige blootstelling?
- Aanwezigheid van co-factoren bij reactie?
- Instelling van de reactie: waar en wanneer?
- Potentieel voor kruisreactiviteit (bijv. pollen, latex, huisstofmijt)?
- Werd of wordt er momenteel voeding vermeden in het dieet?
- Is dieet nog voldoende toereikend?
- Geschiedenis (familie)? van atopische en andere ziekten?



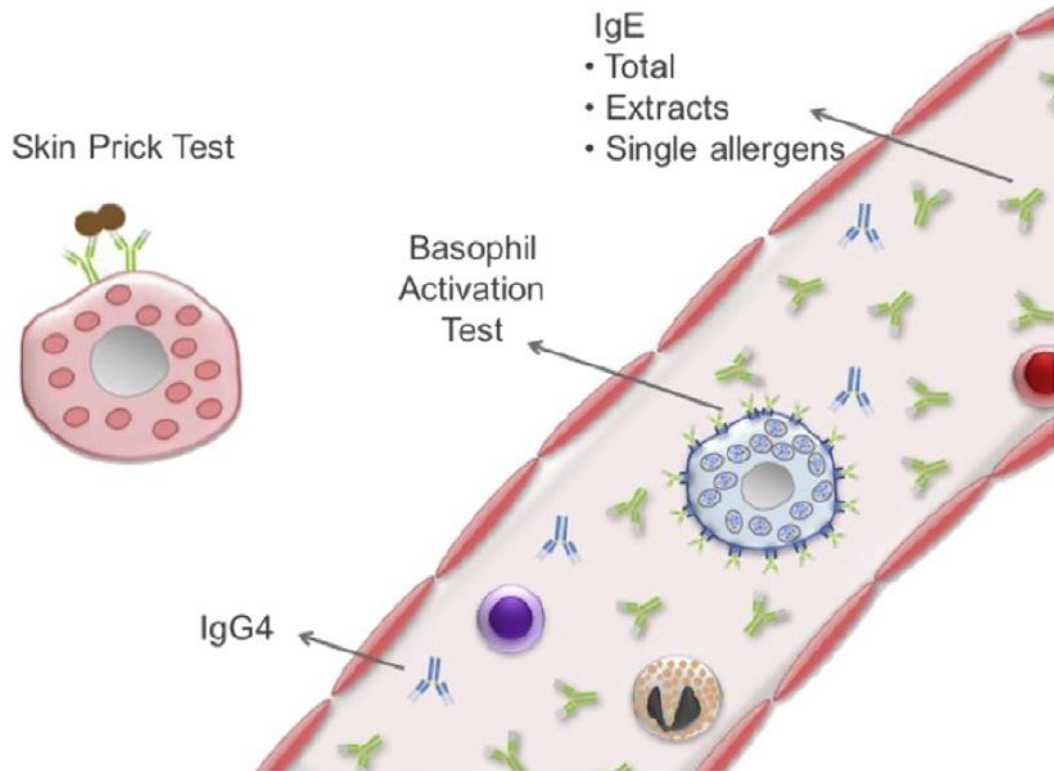
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)



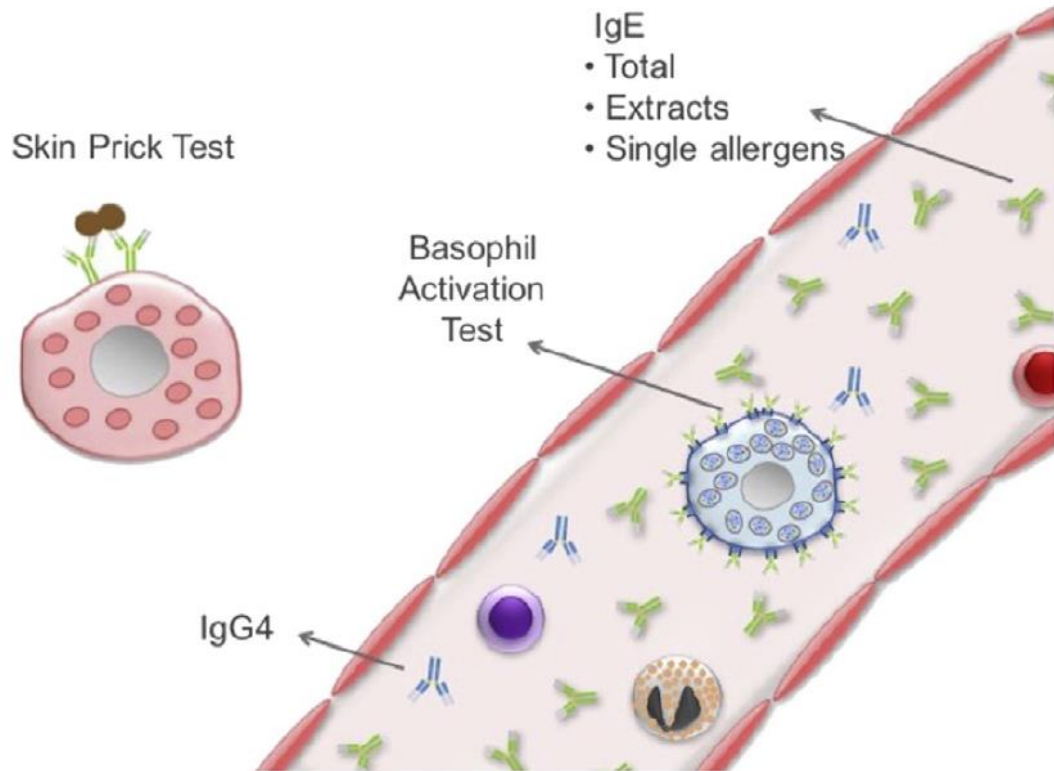
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- **Huidtesten**
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- **sIgE antistoffen**
- **Basofiel activatietest**
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)



**TABLE 6** Recommended tests to support the diagnosis of IgE-mediated allergy.

Diagnostic tests	Rationale for using these tests to support the diagnosis of IgE-mediated food allergy
Skin prick test to allergen extracts	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen.
Skin prick test to fresh food (prick-to-prick)	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen. Use of fresh foods can increase sensitivity of tests as fresh foods contain allergens that may be destroyed or excluded during preparation of allergen extracts (e.g. thermolabile allergens or lipophilic allergens).
Specific IgE to allergen extracts	Concentration of IgE in the serum reflect the amount of circulating IgE antibodies directed to the allergen tested.
Specific IgE to individual allergen components	IgE to specific allergen components shown to be clinically relevant can be more specific than IgE to whole allergen extracts.
Basophil activation test	Proportion of in vitro allergen-activated basophils reflects the amount of mediators released by circulating basophils following stimulation with allergen. This functional test uses patients' own basophils and detects the combined intrinsic cellular response and effect of allergen-IgE binding.





 Hippo | Dx

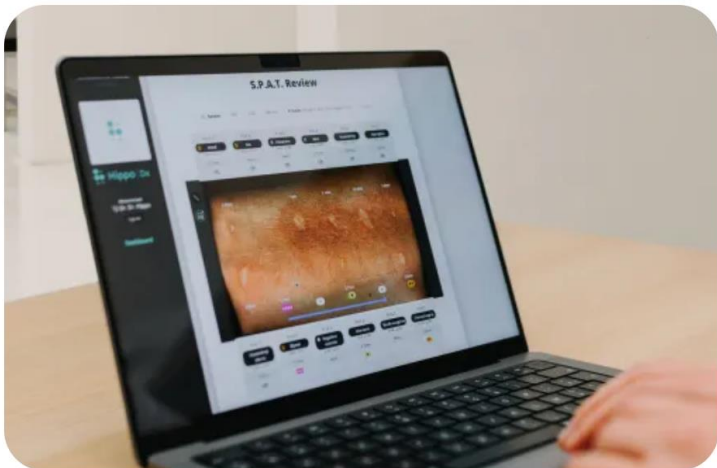


TABLE 6 Recommended tests to support the diagnosis of IgE-mediated allergy.

Diagnostic tests	Rationale for using these tests to support the diagnosis of IgE-mediated food allergy
Skin prick test to allergen extracts	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen.
Skin prick test to fresh food (prick-to-prick)	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen. Use of fresh foods can increase sensitivity of tests as fresh foods contain allergens that may be destroyed or excluded during preparation of allergen extracts (e.g. thermolabile allergens or lipophilic allergens).
Specific IgE to allergen extracts	Concentration of IgE in the serum reflect the amount of circulating IgE antibodies directed to the allergen tested.
Specific IgE to individual allergen components	IgE to specific allergen components shown to be clinically relevant can be more specific than IgE to whole allergen extracts.
Basophil activation test	Proportion of in vitro allergen-activated basophils reflects the amount of mediators released by circulating basophils following stimulation with allergen. This functional test uses patients' own basophils and detects the combined intrinsic cellular response and effect of allergen-IgE binding.

## ImmunoCAP (FEIA) (RAST)

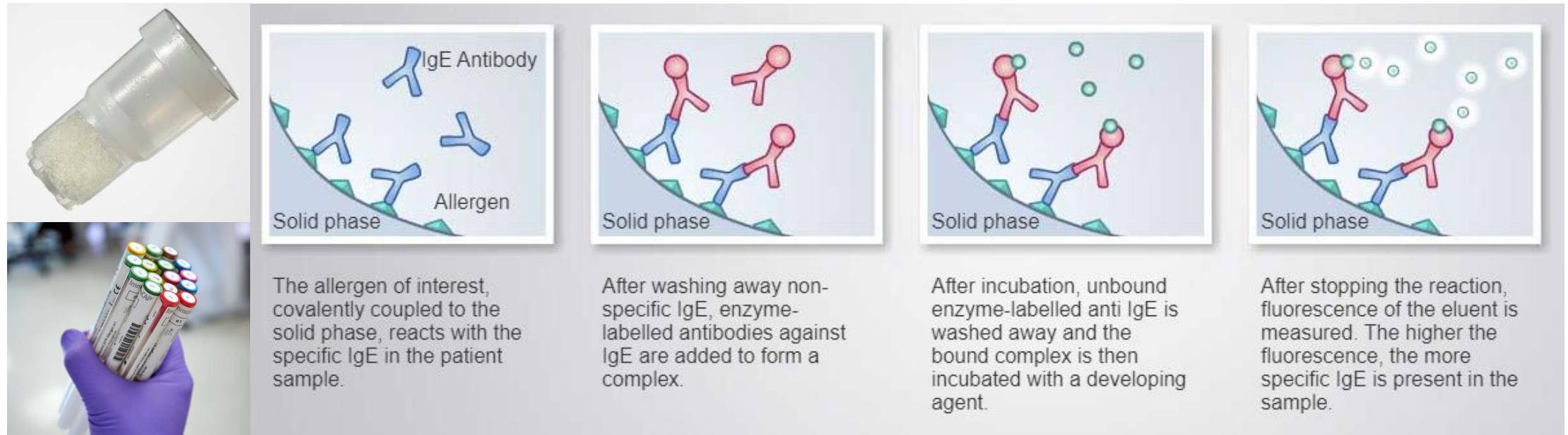




TABLE 6 Recommended tests to support the diagnosis of IgE-mediated allergy.

Diagnostic tests	Rationale for using these tests to support the diagnosis of IgE-mediated food allergy
Skin prick test to allergen extracts	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen.
Skin prick test to fresh food (prick-to-prick)	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen. Use of fresh foods can increase sensitivity of tests as fresh foods contain allergens that may be destroyed or excluded during preparation of allergen extracts (e.g. thermolabile allergens or lipophilic allergens).
Specific IgE to allergen extracts	Concentration of IgE in the serum reflect the amount of circulating IgE antibodies directed to the allergen tested.
Specific IgE to individual allergen components	IgE to specific allergen components shown to be clinically relevant can be more specific than IgE to whole allergen extracts.
Basophil activation test	Proportion of in vitro allergen-activated basophils reflects the amount of mediators released by circulating basophils following stimulation with allergen. This functional test uses patients' own basophils and detects the combined intrinsic cellular response and effect of allergen-IgE binding.

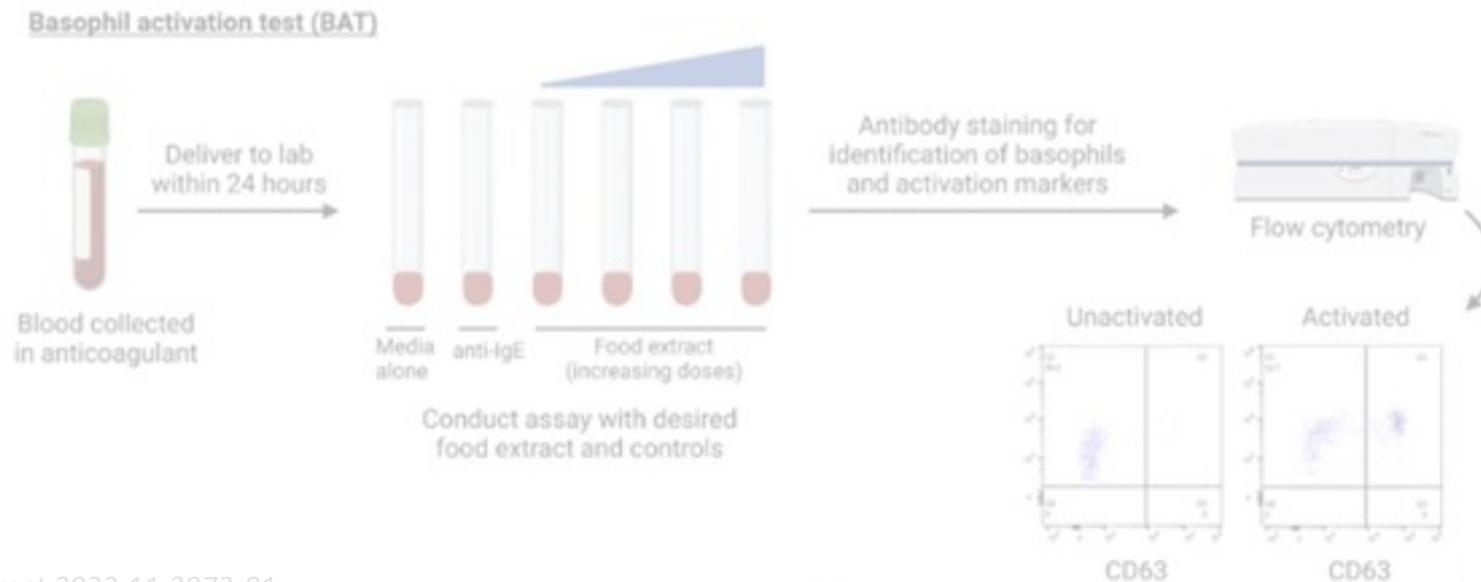
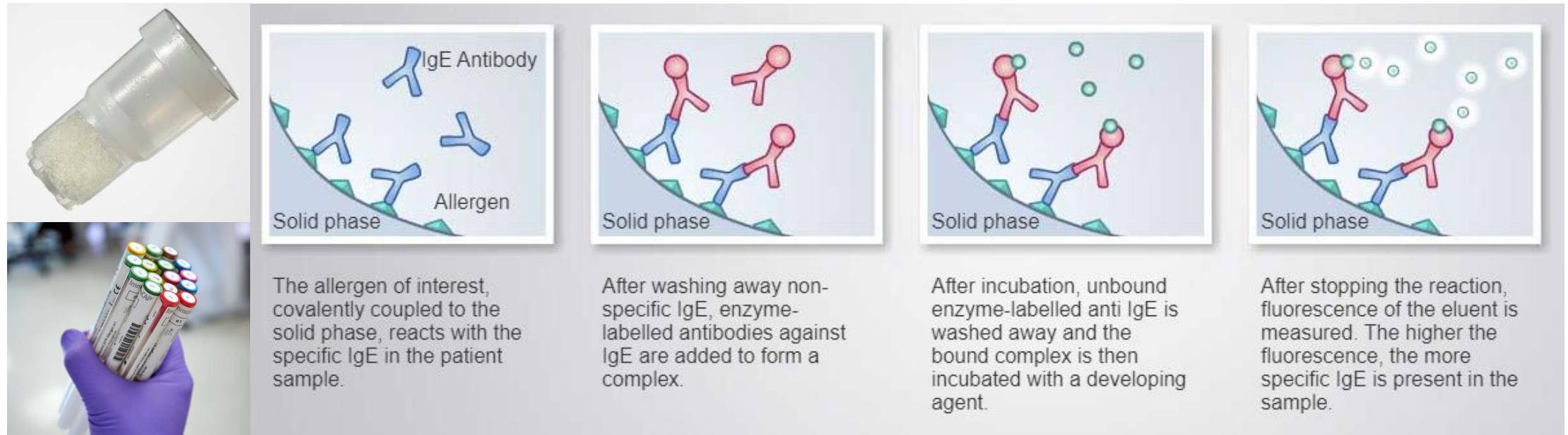
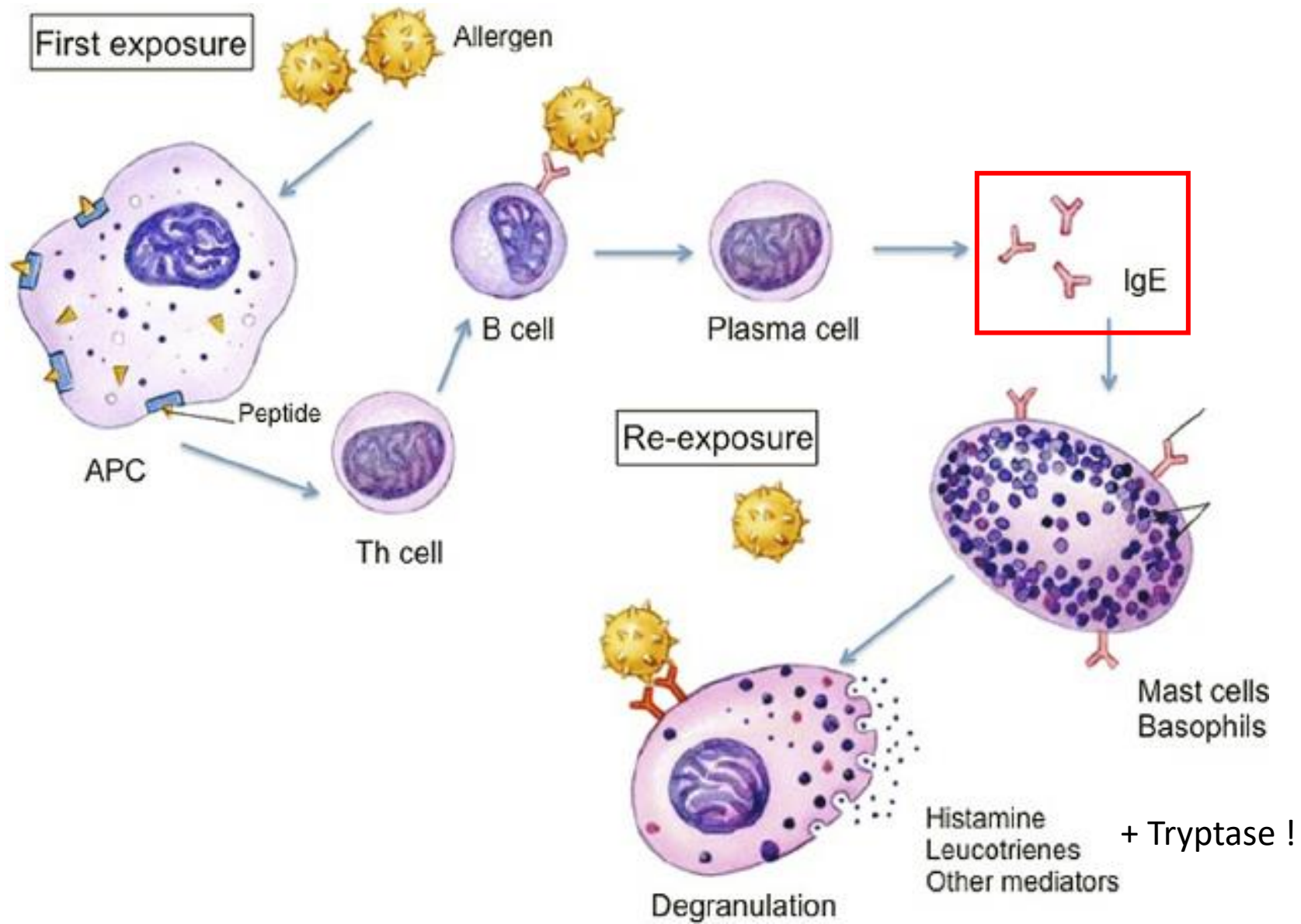


TABLE 6 Recommended tests to support the diagnosis of IgE-mediated allergy.

Diagnostic tests	Rationale for using these tests to support the diagnosis of IgE-mediated food allergy
Skin prick test to allergen extracts	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen.
Skin prick test to fresh food (prick-to-prick)	Wheal size reflects the amount of mast cell mediators following stimulation with allergen. Use of fresh foods can increase sensitivity of tests as fresh foods contain allergens that may be destroyed or excluded during preparation of allergen extracts (e.g. thermolabile allergens or lipophilic allergens).
Specific IgE to allergen extracts	Concentration of IgE in the serum reflect the amount of circulating IgE antibodies directed to the allergen tested.
Specific IgE to individual allergen components	IgE to specific allergen components shown to be clinically relevant can be more specific than IgE to whole allergen extracts.
Basophil activation test	Proportion of in vitro allergen-activated basophils reflects the amount of mediators released by circulating basophils following stimulation with allergen. This functional test uses patients' own basophils and detects the combined intrinsic cellular response and effect of allergen-IgE binding.

## ImmunoCAP (FEIA) (RAST)





# Interpretatie sIgE antistoffen

- Referentiewaarden
  - WHO International Standard for serum IgE
  - $< 0,1$  kU/L = Afwezig of niet-detecteerbaar
  - $\geq 0,1$  kU/L = Aanwezig
- Sensibilisatie of allergie?
  - Belang van de klinische geschiedenis!
  - Zeer moeilijk om diagnostische cutoffs op te stellen...

**TABLE I.** Examples of diagnostic cutoffs with 95% PPV and 50% NPV for specific IgE to food allergen extracts<sup>14,107,125</sup>

Approximate predictive value	Cow's milk	Egg	Peanut	Fish
95% PPV	32 kU/L	7 kU/L	15 kU/L	20 kU/L
50% NPV	2 kU/L	2 kU/L	2 kU/L*	—
			5 kU/L*	

NPV, Negative predictive value; PPV, positive predictive value.

\*The 50% NPV cutoff is different depending on the previous history of reaction: 2 kU/L if the patient reports a reaction and 5 kU/L if the patient has never had an allergic reaction to peanut in the past.

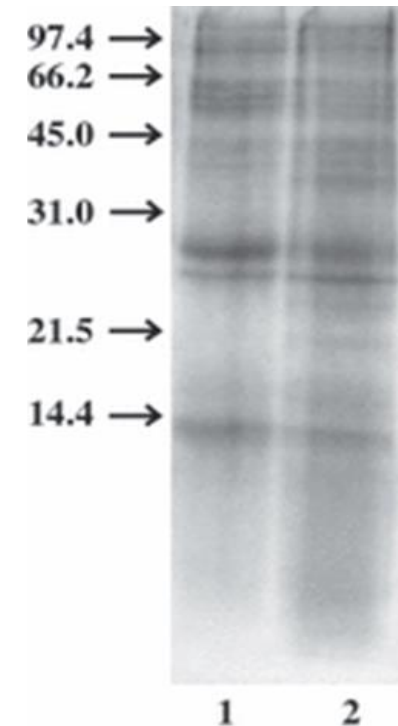
# Interpretatie sIgE antistoffen

- Verhoogde concentraties specifiek IgE  
= Verhoogd risico op klinische symptomen
- Lage waarden (0,1 – 0,35 kU/L)
  - Belangrijk bij kleine kinderen (↑ productie)
  - Vaak relevant bij voedsel, geneesmiddelen en giften
  - Indicatie welke allergenen in de toekomst problemen kunnen geven, zelfs voor optreden van symptomen

# slgE tegen natuurlijke extracten

- Extractie in buffer (neutrale pH)
- Verschillende eiwitten in oplossing

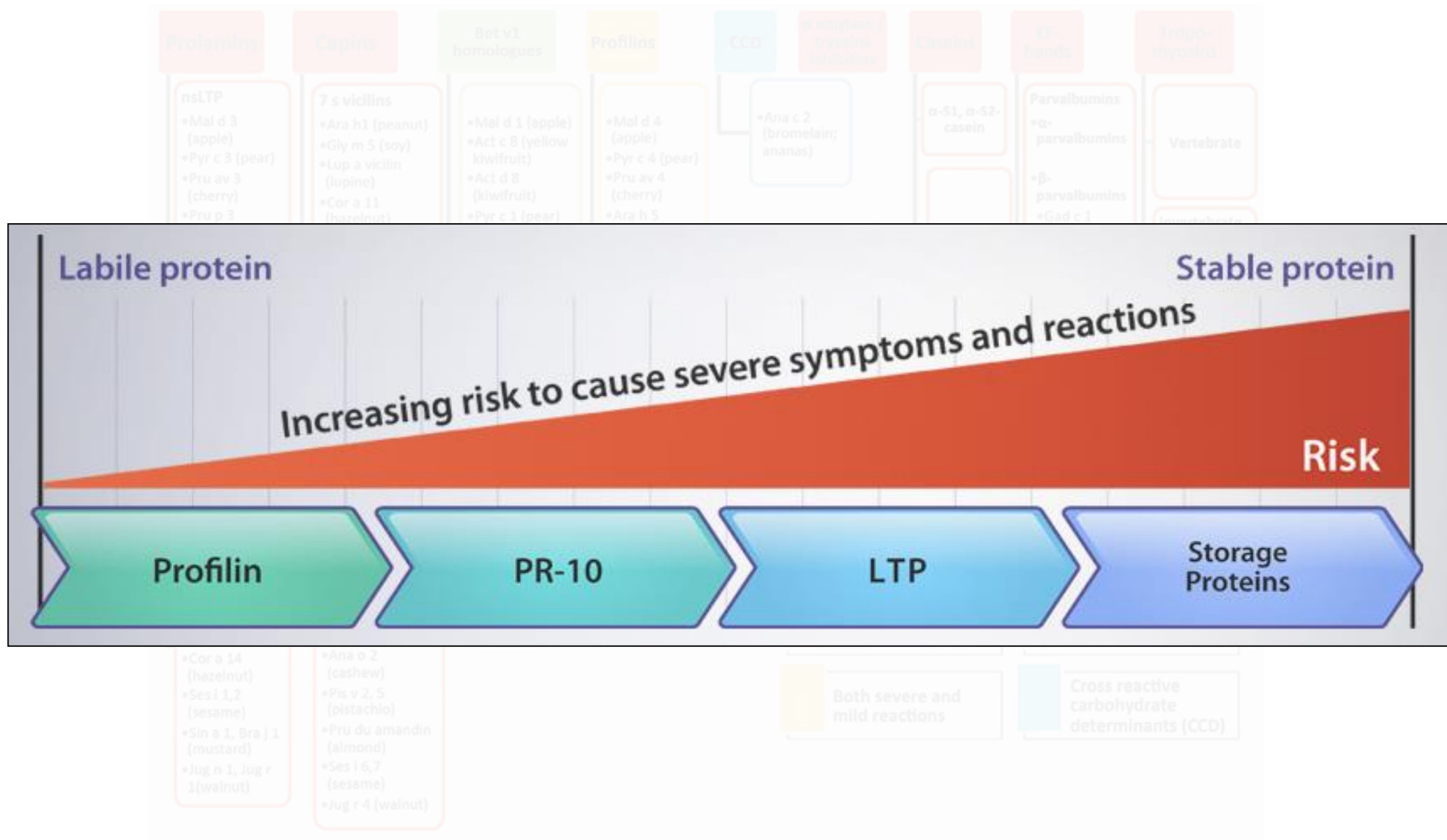
SDS-PAGE  
Huisstofmijt extract



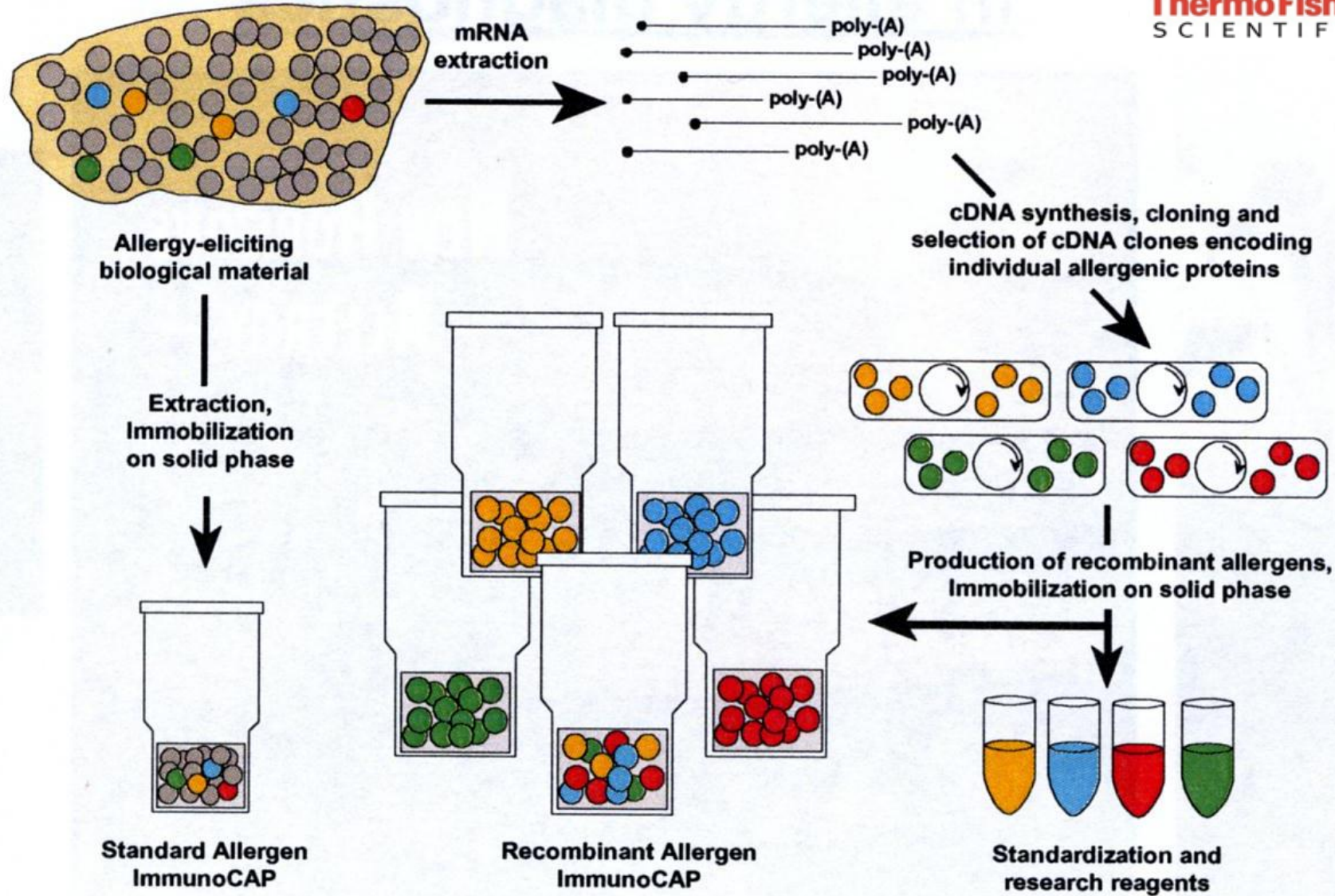
# sIgE tegen natuurlijke extracten

- Allergeen bronnen zijn biologische producten
  - Inherent variabele samenstelling
  - Sommige allergenen zijn ondervertegenwoordigd
- Extractie bij neutrale pH is niet optimaal voor voedingsallergenen !
  - Natuurlijke route via maag gaat via zure pH
  - Enzymatische processen veranderen samenstelling = epitooopverlies
- Geven geen informatie over de aard van het allergeen / epitooop









# slgE tegen allergeencomponenten

Natuurlijk extract	Species	Componenten
t3 berk	Betula verucosa	rBet v 1, rBet v 2, ...
g6 timotheegras	Phleum pratense	rPhl p 1, nPhl p 4, ...
d1 huisstofmijt	Dermatophagoïdes pteronyssinus	nDer p 1, rDer p 2, ...
e1 kat	Felis domesticus	rFel d 1, nFel d 2, ...
f13 pinda	Arachis hypogaea	rAra h 1, rAra h 3, ...

# slgE tegen allergeencomponenten

Natuurlijk extract	Species	Componenten
t3 berk	Betula verucosa	rBet v 1, rBet v 2, ...
g6 timotheegras	Phleum pratense	rPhl p 1, nPhl p 4, ...
d1 huisstofmijt	Dermatophagoïdes pteronyssinus	nDer p 1, rDer p 2, ...
e1 kat	Felis domesticus	rFel d 1, nFel d 2, ...
f13 pinda	Arachis hypogaea	rAra h 1, rAra h 3, ...

## Code natuurlijk extract

t = Tree

g = Grasspollen

d = Dust

e = Epithelia (animals)

f = Food

# slgE tegen allergeencomponenten

Natuurlijk extract	Species	Componenten
t3 berk	Betula verucosa	rBet v 1, rBet v 2, ...
g6 timotheegras	Phleum pratense	rPhl p 1, nPhl p 4, ...
d1 huisstofmijt	Dermatophagoïdes pteronyssinus	nDer p 1, rDer p 2, ...
e1 kat	Felis domesticus	rFel d 1, nFel d 2, ...
f13 pinda	Arachis hypogaea	rAra h 1, rAra h 3, ...

## Naamgeving componenten

Genus (geslacht) = eerste 3 letters

Species (soort) = 1 letter

Cijfer = nummer van het allergeen

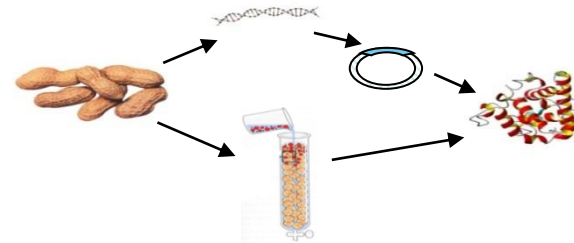
# slgE tegen allergeencomponenten

Natuurlijk extract	Species	Componenten
t3 berk	Betula verucosa	rBet v 1, rBet v 2, ...
g6 timotheegras	Phleum pratense	rPhl p 1, nPhl p 4, ...
d1 huisstofmijt	Dermatophagoïdes pteronyssinus	nDer p 1, rDer p 2, ...
e1 kat	Felis domesticus	rFel d 1, nFel d 2, ...
f13 pinda	Arachis hypogaea	rAra h 1, rAra h 3, ...

## Naamgeving componenten

r : recombinant protein

n : natural purified protein







MAXIMUM 6 TESTS PER AFNAME

GRASPOLLEN
10128 Grassenmengsel
10113 Engels raigras
10556 Gerst
10122 Haver
10111 Kropaar
10557 Mais
10127 Rietgras
10120 Rogge
10123 Tarwe
10114 Timotheegras
1043 rPh1 p1
10431 rPh1 p2
10623 nPh1 p 4
10686 rPh1 p5b
10739 rPh1 p 6
10625 rPh1 p 7
10627 polcalcine
10689 rPh1 p 1, p5b
10692 rPh1 p 7, p 12
10116 Veldbeemdgras

ONKRUIDPOLLEN
10202 Aïsem ambrosia
10280 nAmb a1
10207 Bijvoet
10701 nArt v1
10698 nArt v3 LTP
10216 Ganzenvoet
10225 Glaskruid
10682 rPar j2 LTP
10213 Guldenroede
10212 Loogkruid
10706 nSal k1
10208 Margriet
10219 Netel
10209 Paardebloem
10210 Smalle weegbree
10747 rPla I1
10211 Witte- of melganzenvoet
10217 Zuring

BOOMPOLLEN
10484 Boompollenmengsel
10184 Berk (ruwe)
10479 rBet v1 PR10
10480 rBet v2 profiline
10622 rBet v4
polcalcine
rBet v 6
10186 Beuk
10188 Eik
10183 Els (grauwe)
10195 Es
10474 Haagbeuk
10185 Hazelaar
10472 Kastanje (tamme)
10470 Kastanje (wilde)
10583 Linde
10190 Olijboom
10681 rOle e 1
10730 nOle e 7 LTP
10731 rOle e 9
10192 Plataan
10194 Populier
10193 Wiig

MIJTEN
10007 Dermatophagoides farinae
10008 Dermatophagoides microceras
10006 Dermatophagoides pteronyssinus
10686 nDer p1
10687 rDer p2
10697 rDer p10
tropolymosine
rDer p 23
10013 Euroglyphus maynei
10009 Acarus siro
10010 Lepidoglyphus destructor
10011 Tyrophagus putrescentiae

DIEREN
10044 Epithelenmengsel
10019 Cavia-epitheel
10319 Duif-pluimen
10038 Eend-pluimen
10036 Hamster-epitheel
10018 Hond-haar op huid
rCan f1
lipocalcine
rCan f2
lipocalcine
nCan f3
serumalbumine
rCan f5
10041 Kalkoen-pluimen
10493 Kanarie-pluimen
10680 Kanarie-faeces
10014 Kat-haar en huid
10015 rFel d1
10324 nFel d2
serumalbumine
rFel d 4
lipocalcine
10322 Kip-faeces
10037 Kip-pluimen
10323 Kip-serumproteïnen
10034 Konijn-epitheel
10023 Muis-epitheel
10028 Muis-serumproteïnen
10024 Muis-urineproteïnen
10016 Paard-haar en huid
10738 rEqc c 1
10494 Papegaai-pluimen
10029 Parkiet-faeces
10030 Parkiet-pluimen
10025 Rat-epitheel
10027 Rat-serumproteïnen
10026 Rat-urineproteïnen
10017 Rund-haar en huid
10035 Varken-epitheel
10326 nSus s
serumalbumine

schimmels en gisten
10175 Schimmelmengsel
10163 Alternaria alternata
10712 rAlt a 1
10722 Aspergillus flavus
10160 Aspergillus fumigatus
10628 rAsp f1
10629 rAsp f2
10630 rAsp f3
10631 rAsp f4
10632 rAsp f6
10571 Aspergillus niger
10169 Aureobasidium pullulans
10164 Botrytis cinerea
10162 Candida albicans
10159 Cladosporium herbarum
10166 Fusarium moniliforme
10650 Malassezia spp.
10161 Mucor racemosus
10158 Penicillium chrysogenum
10168 Rhizopus nigricans
10642 Stafylokokken enterotoxine A
10172 Trichoderma viride
10454 Trichophyton rubrum

PARASITIEN
10573 Anisakis
10180 Ascaris
INSECTEN, PROFESSIONELE ALLERGENEN, GENEESMIDDELEN EN VOEDINGSWAREN Z.O.Z.

AANVRAAGDATUM: UUR u
AANVRAGER Dr.:
I.D. nr.: R.I.Z.I.V.nr.:
Handtekening:
KLINISCHE INLICHTINGEN:
AFNAME DATUM: UUR u

EENHEID: KAMER/BED:
PATIENT IDENTIFICATIE
Naam: Voornaam:
Adres:
Geboortedatum: Geslacht:
VERZEKERINGSSTELING
Nr. verzekering: Verwantschap:
Indien patiënt elders gehospit. is: Naam inrichting:
Identificatienr.: Dienst:

INSECTEN
GIFFEN
10132 Bijengif
10703 rApi m 1 PLA2
10758 rApi m 2
hyaluronidase
10759 rApi m 3
zuur fosfatase
10760 rApi m 5
10755 rApi m 10
icaparine
10437 Hommelgif
10133 Wespengif
10717 rVes v 1 PLA1
10709 rVes v 5
10134 Veldwesp, Amerikaanse
10687 Veldwesp, Europese
10710 rPol d5
10139 Hoornaar
EXTRACTEN
10436 Daas
10135 Kakkerlak
10136 Mier
10137 Mug
10138 Muggenlarve
PROFESSIONELE ALLERGENEN
10157 Alfa-amylase
10155 Chloramine T
10148 Ethyleenoxide
10151 Ficus
10150 Formaldehyde
10149 Ftalzuuranhydride
10147 Isocyanaat HDI
10091 Kippenvlees
10508 Konijnenvlees
10067 Rundsvlees
10096 Schapenvlees
10066 Varkensvlees
10253 Forel
10105 Haring
10047 Kabeliauw
10694 rGad c1
parvalbumine
10327 Makreel
10082 Sardien
10107 Schol
10073 Tonijn
10074 Zalm
10392 Zwaardvis
10064 Garnaal
10649 rPen a1
tropomyosine
10063 Krab
10088 Kreeft
10072 Mossel
10081 Octopus
10254 Oester
10255 Pijlinkvis
10400 Rivierkreeft
10394 Slak
10417 St.-Jacobsschelp
MENGSELS
10245 Granenmengsel
10246 Notenmengsel
10247 Vis en schaaldieren
10108 Voedselmengsel
10437 Hommelgif
10133 Wespengif
10717 rVes v 1 PLA1
10709 rVes v 5
10134 Veldwesp, Amerikaanse
10687 Veldwesp, Europese
10710 rPol d5
10139 Hoornaar
EXTRACTEN
10436 Daas
10135 Kakkerlak
10136 Mier
10137 Mug
10138 Muggenlarve
PROFESSIONELE ALLERGENEN
10157 Alfa-amylase
10155 Chloramine T
10148 Ethyleenoxide
10151 Ficus
10150 Formaldehyde
10149 Ftalzuuranhydride
10147 Isocyanaat HDI
10091 Kippenvlees
10508 Konijnenvlees
10067 Rundsvlees
10096 Schapenvlees
10066 Varkensvlees
10253 Forel
10105 Haring
10047 Kabeliauw
10694 rGad c1
parvalbumine
10327 Makreel
10082 Sardien
10107 Schol
10073 Tonijn
10074 Zalm
10392 Zwaardvis
10064 Garnaal
10649 rPen a1
tropomyosine
10063 Krab
10088 Kreeft
10072 Mossel
10081 Octopus
10254 Oester
10255 Pijlinkvis
10400 Rivierkreeft
10394 Slak
10417 St.-Jacobsschelp
VOEDINGSWAREN
PLAANTAARDIGE OORSPRONG
10055 Boekweit
10050 Gerstemeel
10743 Gliadine
10087 Gluten
10051 Havermeeel
10052 Maïsmeeel
10098 Mout
10053 Rijst
10049 Roggemeel
10054 Sesamzaad
10258 Sorghum
10048 Tarvemeel
10736 rTri a 14 LTP
10673 rTri a 19
omega-5 gliadine
10070 Aardappel
10345 Asperge
10104 Avocado
10259 Bamboescheut
10372 Bloemkool
10260 Broccoli
10369 Bruine boon
10329 Champignon
10056 Erwt
10261 Komkommer
10262 Kool
10263 Linze
10077 Look
10094 Peterselie
10264 Pompoen
10395 Prinsessenboon
10093 Selder
10696 rAgi p1 PR10
10265 Sla
10058 Soja
10662 rGly m 4 PR10
10715 rGly m 5 SP
10716 rGly m 6 SP
10106 Spinazie
10330 Spruitkool
10065 Tomaat
10078 Ui
10360 Venkel
10068 Wortel
10353 Basilicum
10363 Chilipeper
10364 Curry
10361 Dille
10354 Gember
10332 Kaneel
10349 Kummel
10097 Mosterd
10357 Thijm
10278 Paprika
10279 Zwarte peper
10339 Vanille
10396 Koolzaad
10414 Lupinezaad
10336 Pompoenzaad
10343 Pijnboompitten
10062 Amandel
10101 Cacao
10266 Cashewnoot
10742 rAna o 3 SP
10060 Hazelnoot
10588 rCor a 1 PR10
10685 rCor a 8 LTP
10732 rCor a 9 SP
10733 rCor a 14 SP
10267 Kastanje
10071 Kokosnoot
10061 Paranoet
10663 rBer e 1 SP
10268 Pecannoot
10057 Pinda
10677 rAna h 1 SP
10678 rAra h 2 SP
10679 rAra h 3 SP
10661 rAra h 8 PR10
10695 rAra h 9 LTP
10269 Pistachenoot
10270 Walnut (okker)
10740 rJug r 1 SP
10741 rJug r 3 LTP
10402 Aalbes
10075 Aardbei
10271 Abrikoos
10272 Ananas
10079 Appel
10734 rMal d 1 PR10
10735 rMal d 3 LTP
10100 Banaan
10370 Blauwe bosbes
10273 Citroen
10274 Druif
10638 Framboos
10275 Kers
10092 Kiwi
10704 rAct d 8 PR10
10386 Limoen
10382 Mandarijn
10099 Mango
10095 Meloen
10637 Olijf (zwart)
10375 Passievrucht
10102 Peer
10103 Perzik
10674 rPru p 1 PR10
10675 rPru p 3 LTP
10676 rPru p 4 profiline
10277 Pruim
10069 Sinaasappel
10407 Vijg
10076 Biergist
10617 Cochenilleluis (karmijnrood)

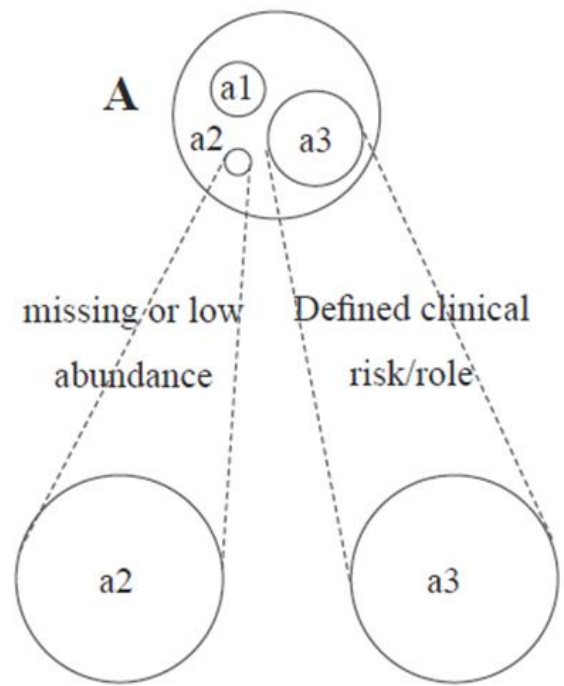
Allergen source/  
extract (A,B,C)

Reasoning for  
using allergen  
molecules

Allergen  
molecules

Effects on assay  
results

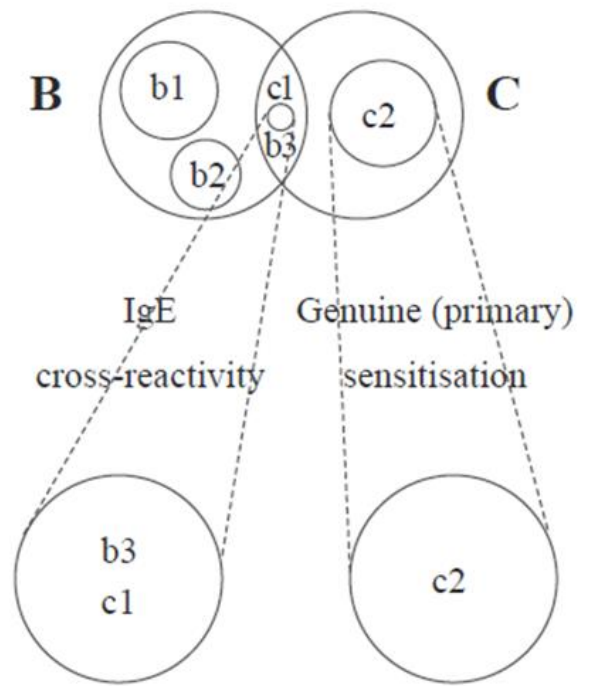
Variants for improvement



< limit of quantitation < limit of quantitation  
< **analytical sensitivity** < **analytical specificity**

**1**

**2**

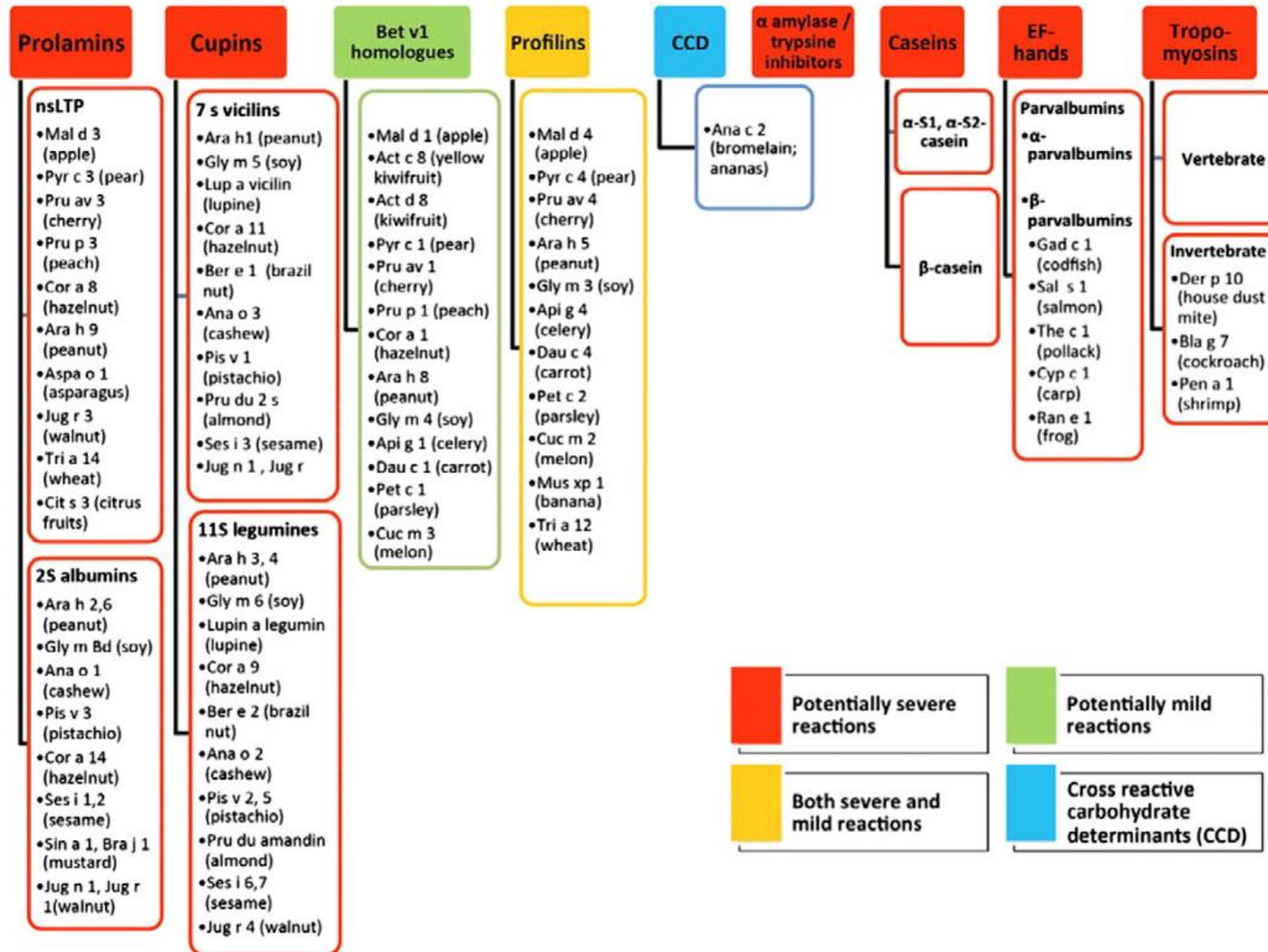


marker of cross-reactivity      **primary**  
allergen

**3**

**4**





## Pollen Food Syndrome (PFS)

- PROFILIN > Bet v 2 / Phl p 12
- PR10 > Bet v 1
- LTP > Pru p 3

- Mugwort - celery - spice syndrome > Art v 1
- Mugwort-Mustard > Art v 1
- Ragweed-melon-banana association > Amb a 1



### Latex > Hev b5 / Hev b 6 / Hev b 8



### Bird - egg > Gal d 5



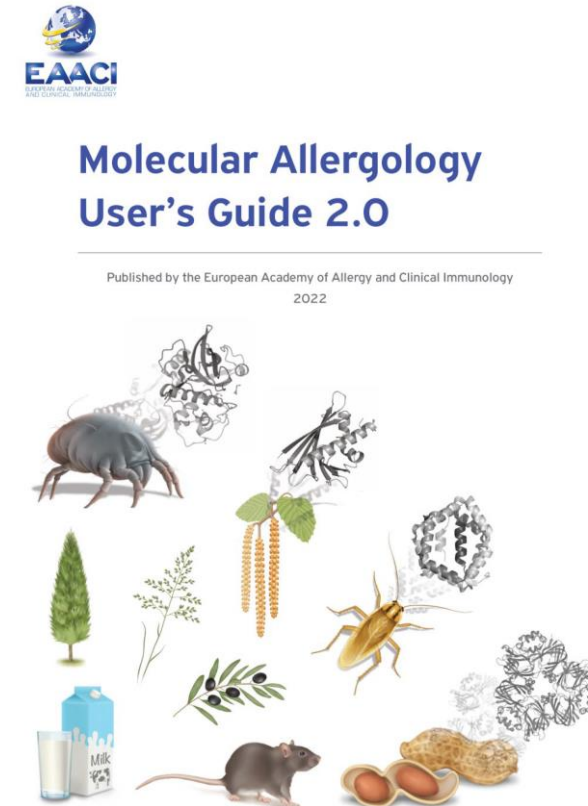
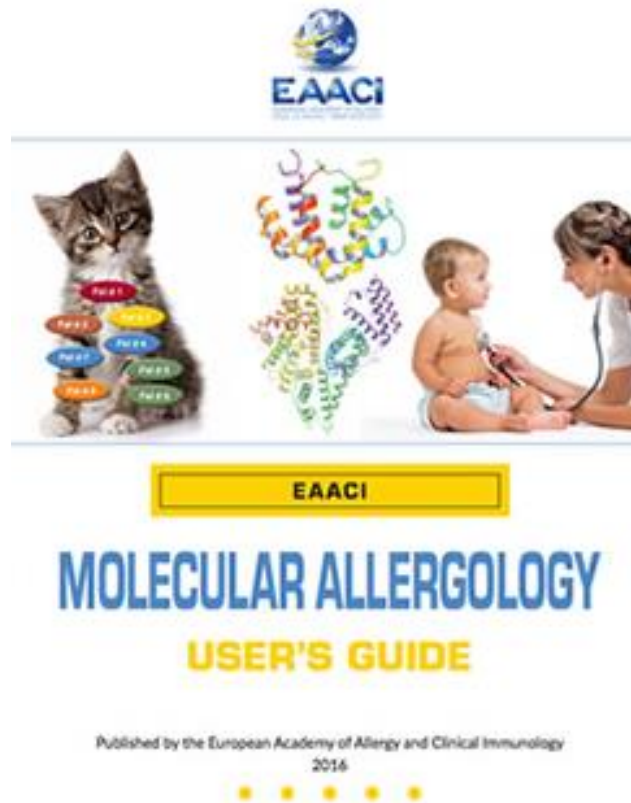
### House dust mite - crustacea > Der p 10



### Cat - pork meat > Fel d 2



# slgE tegen allergeencomponenten



[https://hub.eaaci.org/resources\\_documents/molecular-allergology-users-guide-2-0/](https://hub.eaaci.org/resources_documents/molecular-allergology-users-guide-2-0/)

# Praktisch gebruik - Huidtesten

- Ondanks de complementariteit met sIgE testen, zijn huidpriktesten de eerste keuze voor aanvullend onderzoek behalve bij:
  - Zeer jonge leeftijd
  - Onstabiele klinische toestand of oncoöperatieve patiënt
  - Huidaandoeningen (bv. atopische dermatitis, dermografisme)
  - Hoog risico op anafylaxie
  - Inname van antihistaminica of uitwendig gebruik corticosteroiden
  - Het niet beschikbaar zijn van extracten of apparatuur
- Prik-prik testen: niet gestandaardiseerd, toch betere resultaten door “verse” epitopen = voorbehouden voor ervaren artsen!

# Praktisch gebruik - sIgE natuurlijke extracten

- Hoge sensitiviteit maar beperkte specificiteit
  - Diagnostische waarde afhankelijk van: leeftijd patiënt, type voedingsmiddel (kwaliteit van allergeen en kruisreactiviteit) en waarde totaal IgE
  - Positieve test = sensibilisatie = interpretatie in relatie tot de symptomen !
  - Negatieve test = geen 100% uitsluitel = vals-negatief (bv. recente anafylaxie) of niet-IgE-gemedieerde voedselovergevoeligheden (bv. FPIES) !
- Asymptomatische sensibilisatie komt vaak voor: 50 – 80% van kinderen met sensibilisatie voor voedingsmiddel is toch tolerant



In patients with a history of suspected IgE-mediated food allergy, skin prick test and/or measurement of serum specific IgE are recommended as first-line test to support diagnosis



# Praktisch gebruik – sIgE allergeencomponenten

- Andere benaming: “Component Resolved Diagnosis” (CRD)
- Naast sIgE assays (uniplex of multiplex) ook gebruikt bij BAT
- Mogelijkheid om het sensibilisatieprofiel individueel vast te stellen:
  - Onderscheid primaire vs. secundaire allergieën
  - Inschatten van risico op kruis- en ernstige reacties
- Nog onderzoek nodig om routine gebruik mogelijk te maken, toch al nuttig bij enkele voedingsmiddelen (oa. pinda, hazelnoot en cashew)!



In patients with a history of suspected IgE-mediated allergy to peanut, hazelnut or cashew nut, specific IgE to Ara h 2, Cor a 14 or Ana o 3, respectively, are recommended, where available, in addition to skin prick test and/or IgE to extracts, to further support diagnosis

TABLE 7 Summary of diagnostic performance of various tests for specific foods based on the results of recent meta-analyses<sup>11</sup>.

Diagnostic test	Cow's milk	Egg	Peanut	Hazelnut	Cashew	Sesame	Wheat	Shrimp
Skin prick test								
Cut-offs (mm)	4 (3; 8)	5 (3; 8)	4 (3-8)	5 (3-7)	5 (4-6)	8 (4-10)	3 (3-5)	3 (3-5)
Sensitivity	0.52 (0.24- 0.79)	0.68 (0.37- 0.88)	0.84 (0.69- 0.92)	0.82 (0.68- 0.91)	0.93 (0.89- 0.96)	0.70 (0.55- 0.82)	0.53 (0.23;0.81)	0.62 (0.44 0.77)
Specificity	0.80 (0.65- 0.90)	0.77 (0.64- 0.86)	0.86 (0.79- 0.91)	0.78 (0.44; 0.94)	0.92 (0.82; 0.96)	0.89 (0.76- 0.95)	0.72 (0.57; 0.84)	0.90 (0.31; 0.99)
Specific IgE to allergen extracts								
Cut-offs (KU/L)	3.5 (0.9-10.5)	3.5 (1.7-5.5)	4.3 (0.35-10)	2.34 (0.6-6.3)	1.1 (0.6-3.1)	7.5 (0.9-50)	0.6 (0.35-5.6)	1.2 (0.5-3.1)
Sensitivity	0.82 (0.59; 0.94)	0.85 (0.77; 0.90)	0.81 (0.71- 0.88)	0.79 (0.71- 0.85)	0.94 (0.89- 0.97)	0.70 (0.23- 0.95)	0.72 (0.54; 0.84)	0.96 (0.42; 1.00)
Specificity	0.92 (0.80; 0.97)	0.73 (0.63- 0.80)	0.83 (0.71- 0.90)	0.62 (0.38- 0.81)	0.64 (0.54- 0.74)	0.83 (0.26- 0.99)	0.79 (0.68; 0.86)	0.63 (0.46- 0.78)
Specific IgE to allergen-components								
Cut-offs (KU/L)	Casein 2.6 (1.0-5.3)	Ovomucoid 0.8 (0.35-3.7)	Ara h 2 0.44 (0.3-1.3)	Cor a 14 0.64 (0.35-3.5)	Ana o 3 0.4 (0.2; 0.6)	Ses i 1 2.0 (0.3-4.0)	Omega-5-gliadin 0.3 (0.1-0.6)	Pen a 1 1.1 (0.6; 4.4)
Sensitivity	0.67 (0.53- 0.78)	0.74 (0.54; 0.87)	0.82 (0.77- 0.86)	0.73 (0.53- 0.87)	0.96 (0.91- 0.98)	0.77 (0.64-0.86)	0.79 (0.68- 0.88)	0.62 (0.45- 0.76)
Specificity	0.93 (0.85- 0.97)	0.91 (0.87- 0.93)	0.92 (0.87- 0.95)	0.95 (0.90- 0.98)	0.94 (0.88- 0.97)	0.87 (0.77-0.92)	0.78 (0.66- 0.86)	0.89 (0.75- 0.95)
Basophil activation test								
Cut-offs (%CD63+ Basophils)	5.0 (4.7-7.1)			10.9 (8.2-11. 6)				
Sensitivity	0.84 (0.76- 0.90)			0.89 (0.80- 0.94)				
Specificity	0.90 (0.83- 0.94)			0.93 (0.76- 0.98)				

Note: Cut-offs indicated were reported in the studies included in the meta-analyses. Numbers between brackets indicate 95% confidence intervals. All ages. Specific IgE was performed with ImmunoCAP and allergen extracts unless otherwise stated. Cow milk is fresh pasteurized, and egg is whole cooked egg.



In patients with an equivocal diagnosis of IgE-mediated allergy to peanut or sesame, BAT to peanut or sesame, respectively, are suggested, where available, to further support diagnosis



# Praktisch gebruik - Conclusie

- Groot aanbod sIgE-testen: > 500 allergenen via ImmunoCAP!
- Belang van **rationeel aanvragen** van sIgE testen:
  - Groot risico op foutieve diagnoses en interpretaties
  - Aanvragen consistent met anamnese van een IgE-gemedieerde voedselallergie
  - Kostprijs heeft geleid tot beperking van aantal terugbetaalde allergenen (max. 6)
- Beperking op aantal terugbetaalde allergenen, vormt belemmering voor polysensibilisatie/allergie en gebruik van componenten !
- Belangrijk dat deze testen worden aangevraagd door een arts met **voldoende expertise** op het gebied van klinische allergologie

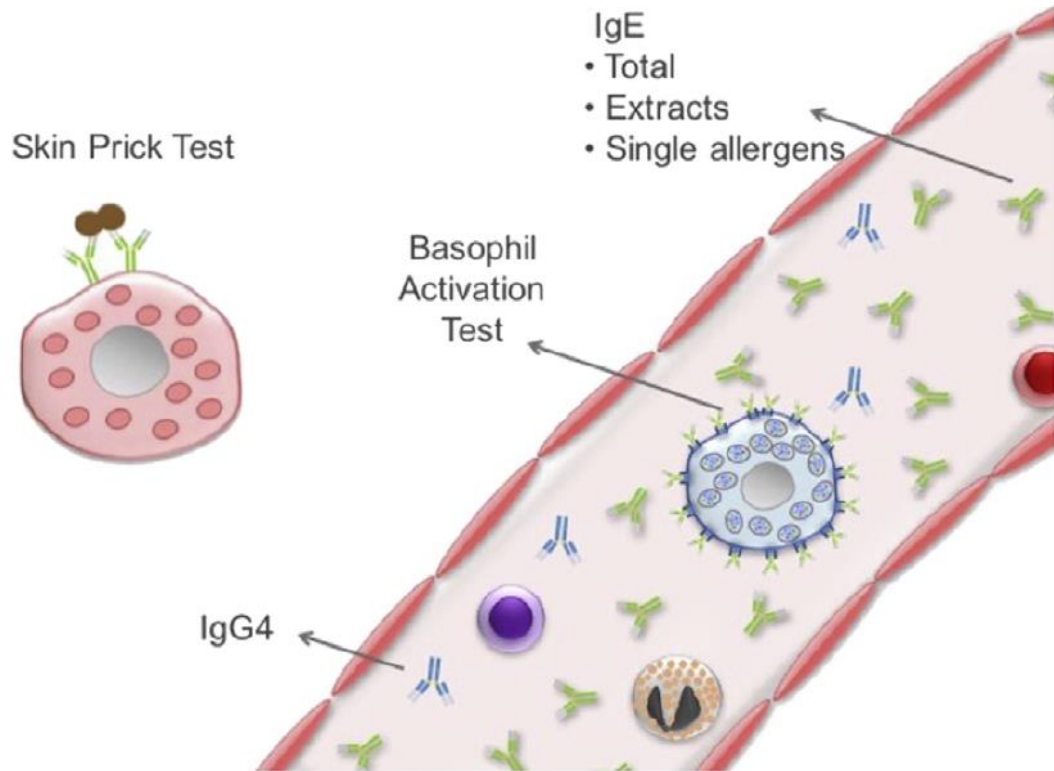
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)



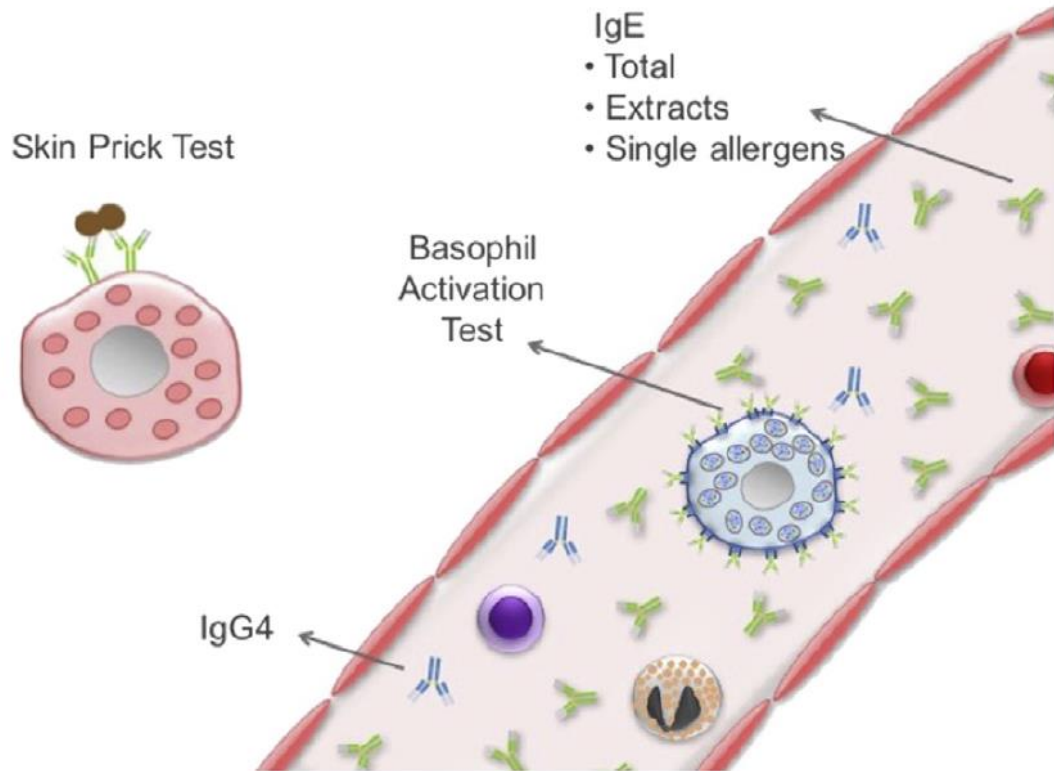
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- **Totaal IgE**
- (sIgG4 antistoffen)



# Praktisch gebruik – Totaal IgE

- Voornamelijk aangewezen als referentiewaarde ten opzichte waarvan de interpretatie van specifieke IgE-gehalten kan worden gerealiseerd.
- Verhoogd totaal IgE kan wijzen op atopie maar heeft geen waarde in diagnose van voedselovergevoeligheid (IgE én niet-IgE-gemedieerd).
- **Besluit:** Het bepalen van totaal IgE “op zichzelf” levert geen klinisch relevante informatie op in de voedselallergologie.

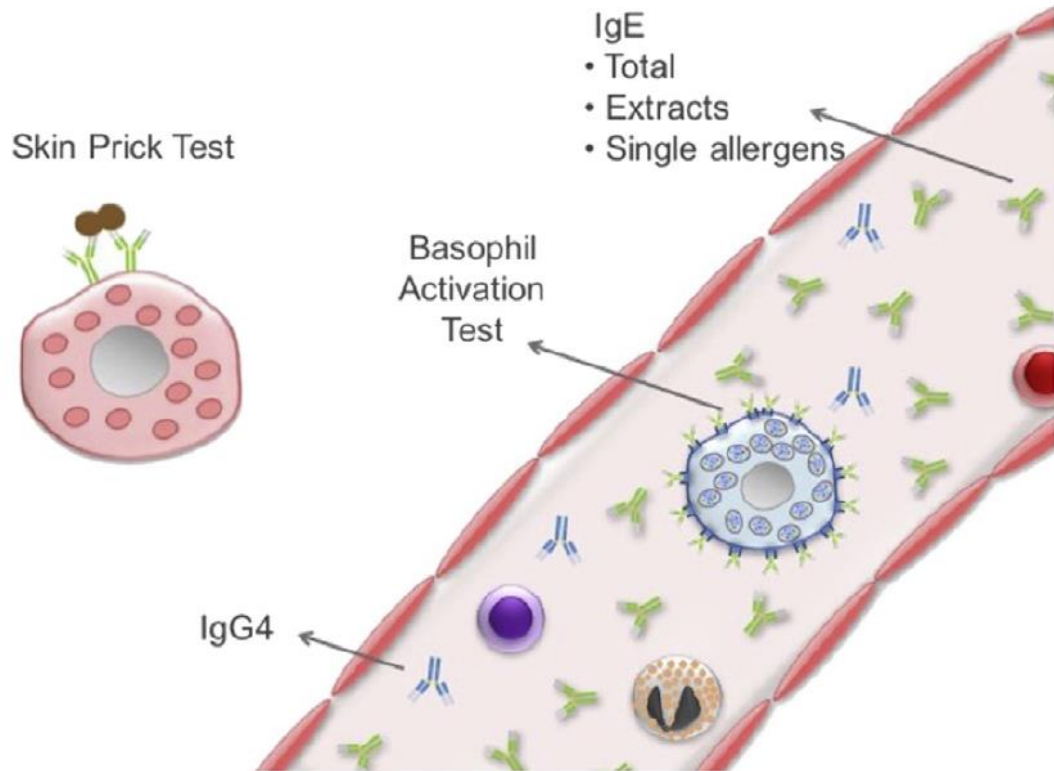
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)



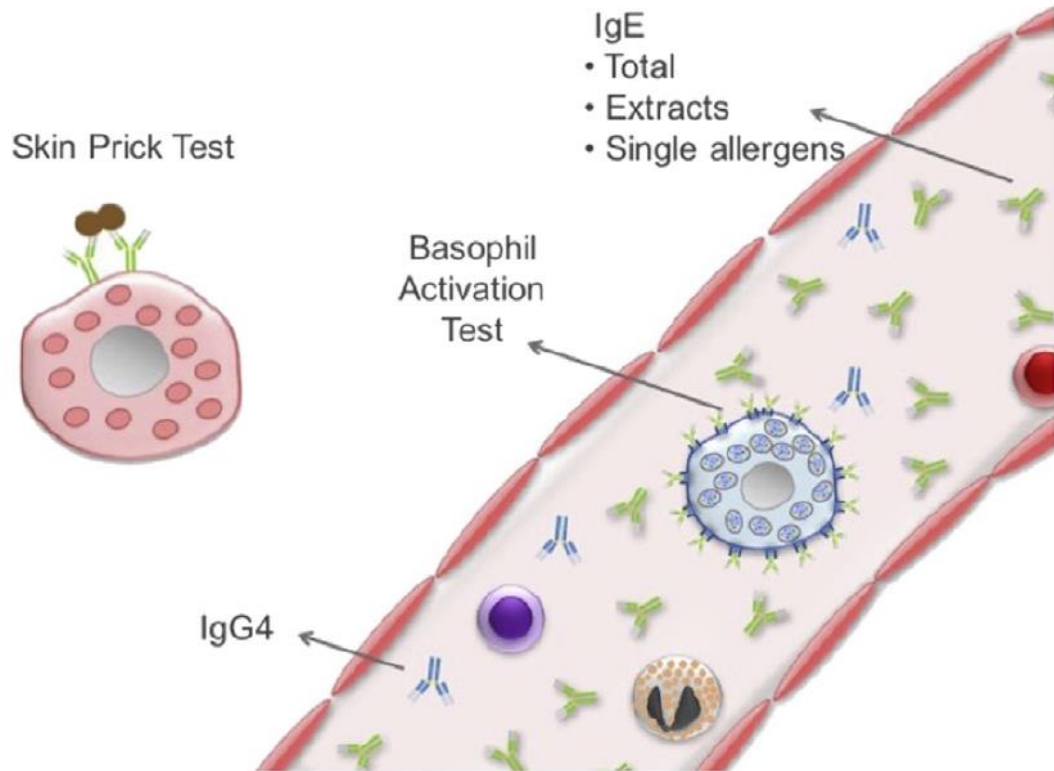
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- **Orale provocatietesten**

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)



# Praktisch gebruik – Orale voedselprovocatietest

- Gouden standaard voor de diagnose van voedselallergie. Uitgevoerd:
  - Wanneer op grond van voorafgaande testen geen duidelijke diagnose van een voedselallergie kan worden gesteld, ook al wijst de anamnese in die richting.
  - Voordat er wordt overgegaan tot een eliminatiedieet.
- Zijn arbeidsintensief, duur en kunnen ernstige symptomen uitlokken.
  - Uitvoering vereist uitgebreide training.
  - Middelen voor dringende medische hulp in geval van anafylaxie noodzakelijk.
  - Hoofdzakelijk in ziekenhuisomgeving (gespecialiseerde centra) uitgevoerd.



A supervised oral food challenge (OFC) is recommended as the reference diagnostic procedure to confirm or exclude food allergy.

• Double-blind placebo-controlled food challenges (DBPCFC) are suggested if an open OFC outcome is indeterminate and in research studies



<b>Type orale provocatietest</b>	<b>Beschrijving en rationale</b>
<b>Open food challenge</b>	Patiënt en zorgverleners zijn zich bewust van de aard van het challenge-voedsel. Meestal wordt het voedsel aan de patiënt gegeven in een vorm die herkenbaar, acceptabel en relevant is voor het individu en de geschiedenis.
<b>Single-blind food challenge</b>	Het challenge-voedsel is blind voor de patiënt, maar niet voor de zorgverleners die het toedienen.
<b>Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) = gouden standaard</b>	Het challenge-voedsel wordt toegediend in vorm die overeenkomt met de smaak en textuur van placebo-voedsel, dat geen verdachte voedselallergenen bevat. Het voedsel wordt bereid door een derde partij en noch de patiënt, noch de zorgverleners die het voedsel toedienen, weten of een actieve of placebodosis wordt gegeven.

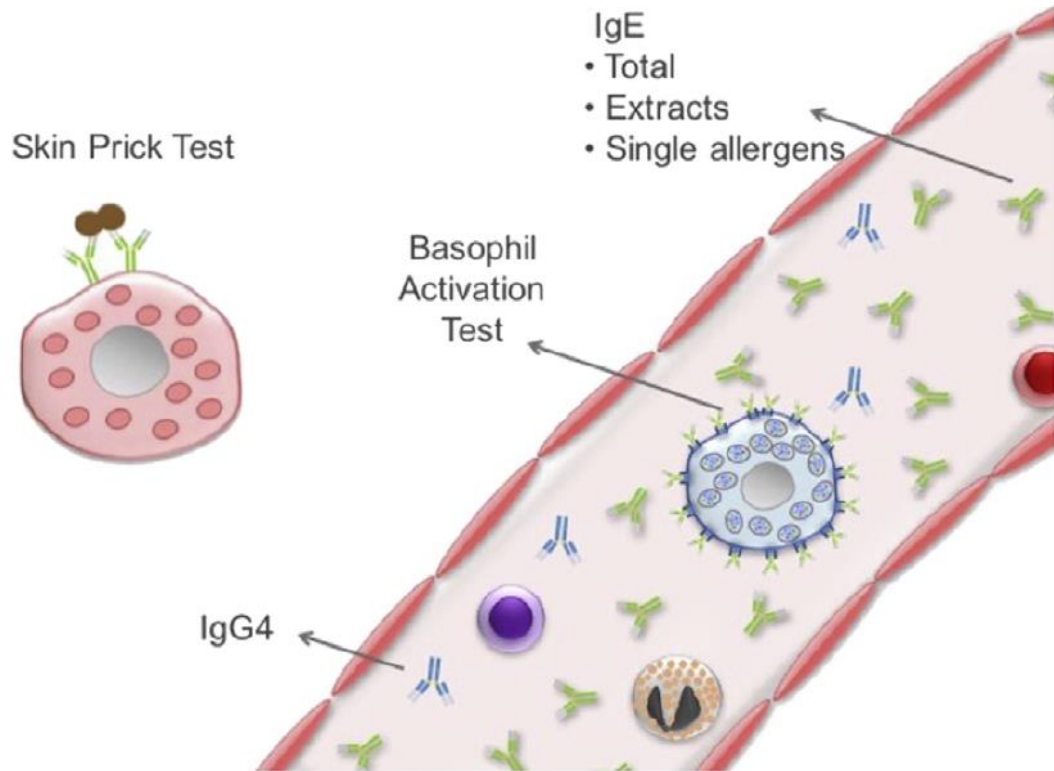
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- (sIgG4 antistoffen)



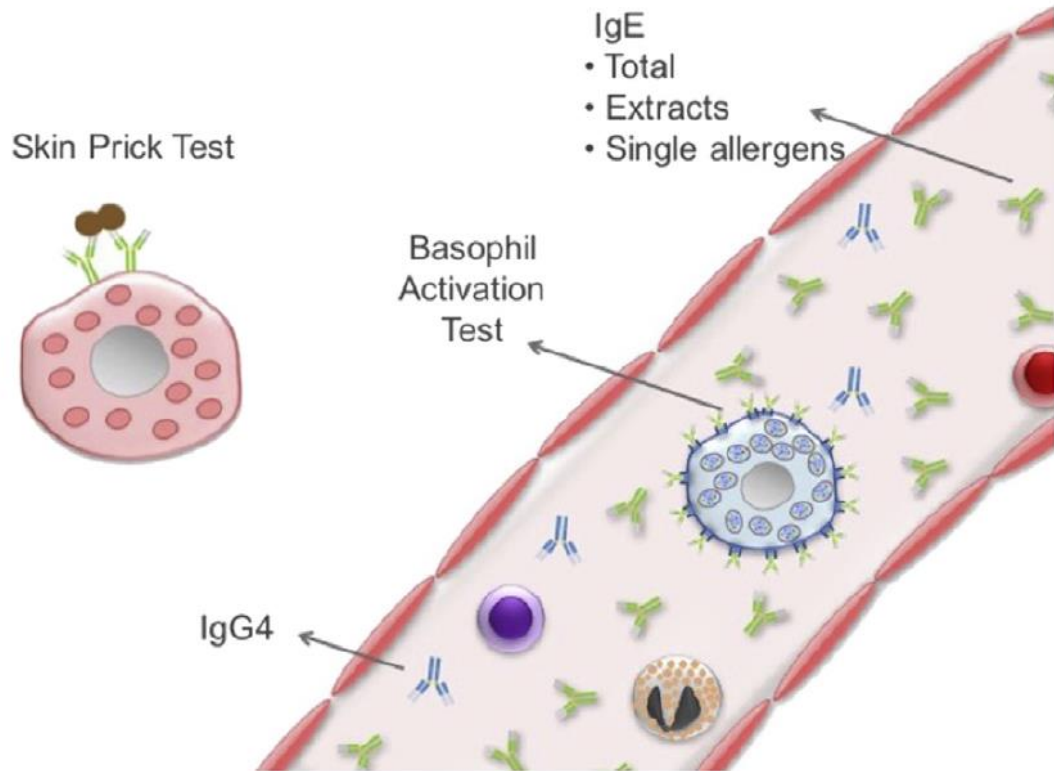
# Diagnose van voedselallergie

## Kliniek

- Klinische anamnese
- Huidtesten
- Orale provocatietesten

## Laboratorium

- sIgE antistoffen
- Basofiel activatietest
- Totaal IgE
- **(sIgG4 antistoffen)**



# Wat dan met sIgG(4) testen?

- sIgG- en sIgG4-waarden hebben, wanneer afzonderlijk getest, geen rol bij de diagnose van IgE-gemedieerde voedselallergie.
  - 1982: Fagan et al. beschrijven dat IgG4-antilichamen degranulatie van basofielen veroorzaken en aan de basis van een allergische reactie kunnen liggen.
  - Vanaf 1992: Theorie van Fagan weerlegd door Lichtenstein et al. Nadien talrijke publicaties waarbij positieve sIgG resultaten werden aangetroffen bij gezonde kinderen en volwassenen.
- Gebruik momenteel beperkt tot research settings ikv immuuntherapie
  - IgG4-antistofen worden in verband gebracht met fysiologisch proces van tolerantie na blootstelling en hebben geen rol bij mediators-vrijstelling.

# Wat dan met sIgG(4) testen?

- Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool. EAACI Task Force. 2008.
- Evaluation du dosage d'IgG/IgG4 dans le diagnostic des maladies allergiques alimentaires. BelSACI. 2010.
- AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. 2010.
- CSACI position statement on the testing of food-specific IgG. 2012.
- Current opinion regarding the value of specific IgG measurements for food allergy diagnosis. BelSACI. 2015.
- Medical Devices Information Notice. Food Intolerance Testing. HPRA. 2018.



In patients with suspected IgE-mediated food allergy, the isolated use of IgG and IgG subclass tests and the other tests listed on [Table S2](#) is recommended against to support the diagnosis of IgE-mediated food allergy

# Maar er zijn toch nog andere testen?

- Patiënten (en zelfs gezondheidszorg medewerkers) vinden steeds vaker hun weg naar niet-gevalideerde en controversiële testen
  - Aangeboden op het internet of via commerciële laboratoria
  - Vrij gebruik mogelijk en speelt in op de noden van (soms radeloze) patiënten
  - Gedreven door marketing (! social media) waarbij deze testen als diagnostisch hulpmiddel worden aangeprezen voor talrijke voedselintoleranties



Test	Achtergrond
<b>Antigen Leukocyte Cellular Antibody test (ALCAT)</b>	Beweert de immuunrespons op voedselallergenen te evalueren door veranderingen in witte bloedcellen te detecteren onder de microscoop of flowcytometer.
<b>Electrodermale test Electroacupunctuur VEGA test</b>	Heeft als doel voedselallergieën te diagnosticeren door de elektrische weerstand van het lichaam op acupunctuurpunten te meten. Mogelijke allergenen, of toekomstige behandelingen, worden in een apparaat geplaatst (honingraat) waarvan wordt gezegd dat het de effecten van die stof op het lichaam test. Recentere apparaten maken gebruik van een computersoftware die de aanwezigheid van teststoffen simuleert.
<b>Haaranalyse</b>	Deze test past elektromagnetische resonantie toe op een haarmonster.
<b>Toegepaste kinesiologie</b>	Beweert specifieke allergische sensibilisaties te identificeren door de spierkracht van de patiënt te meten met manuele spiertesten in aanwezigheid van een allergeen. Beoefenaars beweren dat pathologische aandoeningen in individuele orgaansystemen worden weerspiegeld in overeenkomstige spiergroepen (viscero-somatische relatie) die in stand worden gehouden door energievelden binnenin het lichaam.
<b>Iridologie or iriscopie</b>	Beweert voedselallergie te diagnosticeren door patronen en kleuren op de iris te bestuderen.
<b>Genetische analyse Detectie van polymorfismen Microbioom analyse</b>	Er is geen genetische marker om IgE-gemedieerde voedselallergie te diagnosticeren. Toch toenemend aantal genen in verband gebracht: Filaggrin (FLG)-gen, HLA-DR- en -DQ-regio's, CTNNA3, RBFOX1, DNA-methylatie afwijkingen, ...
<b>Microbioom analyse</b>	Er zijn ook onderzoeken die verschillen in de samenstelling van de darmmicrobiota bij voedselallergie hebben geïmpliceerd.

- ✓ **Geen/onvoldoende bewijs !**
- ✓ Gebruik van deze testen heeft **risico's**:
  - ✓ Vals negatieve resultaten (! blootstelling blijft mogelijk)
  - ✓ Vals positieve resultaten (! onnodige dieetbeperkingen)
  - ✓ Onnodige kosten voor patiënt en gezondheidszorg
  - ✓ Gedaalde levenskwaliteit: sociaal, psychisch, financieel en fysiek



# Conclusie

# Conclusie

- Expertise vereist bij aanvraag en interpretatie van sIgE testen
  - Aanvraag alleen bij klinische symptomen, screening is onzinnig!
  - Verkeerde interpretaties leiden tot onjuiste diagnoses en behandelingen.
  - Aangewezen om (laboratorium)diagnose voor te behouden aan artsen met een theoretische en praktische opleiding in klinische allergologie.
- Rationeel aanvragen = positieve invloed op kostprijs van behandeling.
- De dosering van sIgG(4) heeft geen plaats in de diagnostiek van voedselallergie en niet-immunologische voedselovergevoeligheden.
- Patiënten en artsen inlichten over niet-gevalideerde testen !

**FIGURE 2** Algorithm for the recommended sequence of tests to support the diagnosis of IgE-mediated food allergy. If SPT results are contradictory with the history, specific IgE to allergen extracts can be performed to double-check, and vice-versa. Additional tests may be done, if necessary and if available. The sequence of tests indicates priority for testing and not that all tests need to be performed (thus the dashed lines). The choice of tests depends on the food being tested and the diagnostic performance of specific tests in this context. The long-dashed arrow on the left back to the top represents the periodic reassessment for possible spontaneous resolution of food allergy in children.

