

Uma nova abordagem para a interpretação dos testes de avaliação da sensibilização por IgE

A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests

Este artigo é a tradução para a língua portuguesa do resumo científico do artigo: Graham Roberts, Markus Ollert, Rob Aalberse, Moira Austin, Victoria Cardona, Adnan Custovic, Audrey DunnGalvin, Philippe A Eigenmann, Filippo Fassio, Clive Grattan, Peter Hellings, Jonathan Hourihane, Edward Knol, Antonella Muraro, Nikolaos Papadopoulos, Alexandra F. Santos, Diana Silva, Sabine Schnadt, Kassiani Tzeli. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016; 71: 1540-51.

Tradução realizada pelos co-autores Diana Silva e Alexandra F. Santos.

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (4): 255-264

Graham Roberts¹, Markus Ollert², Rob Aalberse³, Moira Austin⁴, Victoria Cardona⁵, Adnan Custovic⁶, Audrey DunnGalvin⁷, Philippe A Eigenmann⁸, Filippo Fassio⁹, Clive Grattan¹⁰, Peter Hellings¹¹, Jonathan Hourihane¹², Edward Knol¹³, Antonella Muraro¹⁴, Nikolaos Papadopoulos^{15,16}, Alexandra F. Santos¹⁷⁻¹⁹, Diana Silva^{20,21}, Sabine Schnadt²², Kassiani Tzeli¹⁶.

¹ David Hide Asthma and Allergy Research Centre, St Mary's Hospital, Isle of Wight; NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust and Clinical and Experimental Sciences Academic Unit, University of Southampton Faculty of Medicine, Southampton, United Kingdom

² Department of Infection and Immunity, Luxembourg Institute of Health (LIH), Esch-sur-Alzette, Luxembourg and Department of Dermatology and Allergy Center, Odense Research Center for Anaphylaxis, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

³ Sanquin Research, Dept of Immunopathology, Amsterdam and Landsteiner Laboratory, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

⁴ Anaphylaxis Campaign, Farnborough, United Kingdom

⁵ Allergologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁶ Department of Paediatrics, Imperial College London, London, UK

⁷ School of Applied Psychology; Department of Paediatrics and Child Health; University College Cork, Ireland

⁸ Department of Child and Adolescent, University Hospitals of Geneva, Geneva Switzerland

⁹ Careggi Hospital, Florence, Italy

¹⁰ St John's Institute of Dermatology, Guy's Hospital, United Kingdom

¹¹ University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

¹² Paediatrics and Child Health, University College Cork, Ireland

¹³ Departments of Immunology and Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht. Utrecht, The Netherlands

¹⁴ Department of Pediatrics, University of Padua, Padova, Italy

¹⁵ Centre for Pediatrics and Child Health, Institute of Human Development, University of Manchester, United Kingdom

¹⁶ Allergy Dpt, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens, Greece

¹⁷ Department of Paediatric Allergy, Division of Asthma, Allergy & Lung Biology, King's College London, United Kingdom

¹⁸ MRC & Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, London, United Kingdom

¹⁹ Immunoallergology Department, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal

²⁰ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

²¹ Laboratory of Immunology, Basic and Clinical Immunology Unit, Faculty of Medicine Porto University, Porto, Portugal

²² German Allergy and Asthma Association (Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)), Mönchengladbach, Germany

RESUMO

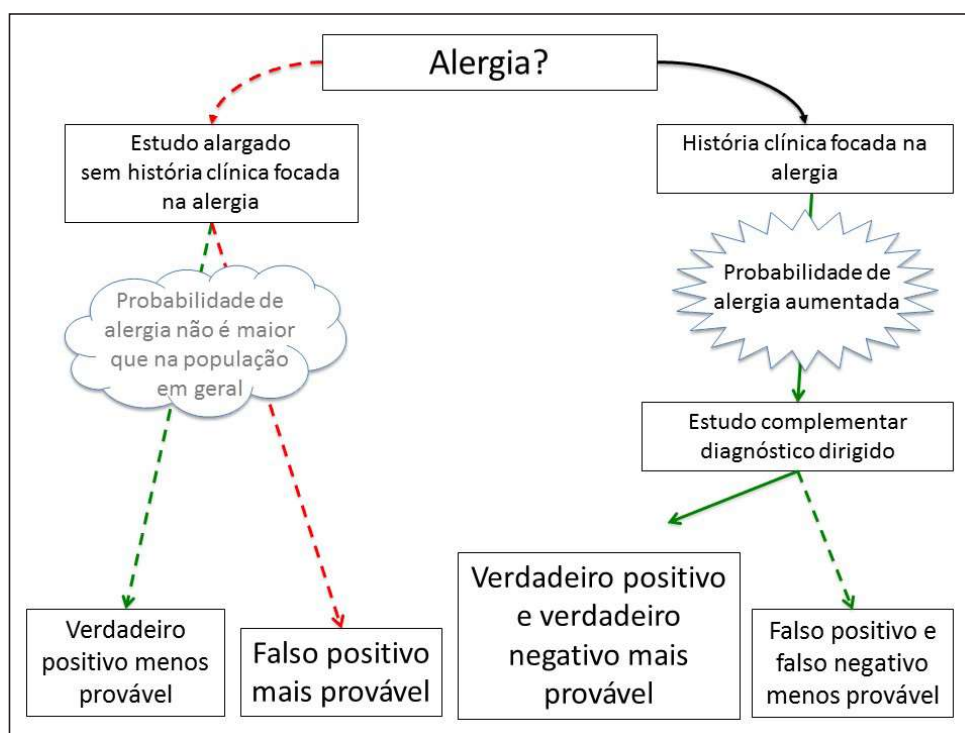
Os testes de avaliação da sensibilização por IgE, como os testes cutâneos por picada e a IgE específica sérica a alérgenos, têm sido usados, durante muitos anos, no diagnóstico de alergia IgE-mediada. A sua principal desvantagem é a de detetar “sensibilização” que apenas vagamente se associa a alergia clinicamente relevante. Para se obter um diagnóstico definitivo, muitos dos doentes necessitam de provas de provocação que são dispendiosas e podem causar reações alérgicas graves. A probabilidade de ter alergia pode ser semiquantificada através dos testes de sensibilização por IgE. Esta relação é influenciada por fatores individuais, como idade, etnia, tipo de sintomas desenvolvidos durante a reação alérgica, doenças concomitantes como por exemplo o eczema, localização geográfica, exposição polínica e dieta. Cofatores, como o exercício, devem também ser considerados de forma a obtermos um resultado com maior sensibilidade e acuidade diagnóstica. A probabilidade de ser alérgico pode ser estimada de forma mais precisa utilizando a avaliação da sensibilização por IgE considerando as características do doente (probabilidade pré-teste). A presença de cada um destes fatores específicos indica se esse doente com um determinado resultado de teste de sensibilização IgE tem maior ou menor probabilidade de ter alergia (probabilidade pós-teste). Apresentamos duas abordagens de inclusão das probabilidades pré-teste na interpretação dos resultados. Apesar de se mostrarem vantajosas, particularmente na prática clínica, são necessários mais estudos de forma a ajustar as probabilidades pré-teste a diferentes locais, regiões e alérgenos e para determinar em que medida o resultado do teste difere entre populações. Na prática clínica, devemos assegurar que o doente compreenda de forma clara o resultado dos testes, o que é essencial para promover a autoconfiança na gestão da doença alérgica.

Palavras-chave: Testes de sensibilização por IgE, doença alérgica, testes cutâneos por picada, IgE específica sérica.

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas são, nos dias de hoje, as doenças crónicas mais frequentes na Europa, afetando as vidas de mais de 60 milhões de pessoas. As manifestações típicas são a asma, a rinite, o eczema, a alergia alimentar e a anafilaxia. Muitas patologias não alérgicas têm apresentações clínicas com sintomas muito similares aos das doenças alérgicas, pelo que é importante utilizar testes adequados para o diagnóstico de alergia. Existem muitas situações em que um doente pode estar exposto a mais do que um alérgeno possivelmente responsável pelos sintomas, portanto são necessários testes para identificar o alérgeno implicado. As doenças alérgicas podem ser divididas em IgE mediadas e não-IgE mediadas¹. A alergia

IgE mediada apresenta um início de sintomas rápido após exposição ao alérgeno, está associada à presença de IgE específica para o alérgeno relevante. Este artigo irá debruçar-se sobre a alergia IgE mediada, pois existem um maior número de testes que permitem detetar a presença de IgE específica. Os testes cutâneos por picada (TCP) podem fornecer informação imediata relativa à presença de sensibilização por IgE a um alérgeno específico na prática clínica². A IgE específica sérica exige avaliação laboratorial e pode utilizar extratos de alérgenos ou componentes alérgénicos individuais³. A desvantagem dos testes de avaliação da sensibilização por IgE é que reportam a presença de IgE específica, mas não a presença de alergia clinicamente relevante (Figura 1). Contudo, quando usados por clínicos treinados na sua interpretação, podem ser úteis a apoiar



Se forem efetuados múltiplos testes sem uma história clínica focada na doença alérgica, estes irão com grande probabilidade dar resultados falsos-positivos afetando a abordagem clínica do doente. Se a história clínica focada na doença alérgica for utilizada para guiar a escolha dos testes, os resultados serão com maior probabilidade clinicamente relevantes.

Figura 1. Abordagem da avaliação dos testes de sensibilização por IgE num doente com suspeita de alergia

o diagnóstico de alergia e identificar o alérgeno mais provavelmente implicado no contexto de uma história clínica detalhada.

Têm surgido consideráveis avanços no campo da Alergologia ao longo da última década: melhoria do conhecimento dos mecanismos patofisiológicos da doença alérgica e do impacto imunológico das terapêuticas; maior acuidade na deteção de componentes alérgenos associada, dados os avanços tecnológicos; melhor compreensão da relação entre a apresentação clínica, os resultados dos testes de avaliação da sensibilização por IgE e alergia clinicamente relevante devido a melhores bases de dados. Por estes motivos, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) formou uma *Task Force* para reavaliar como se devem utilizar os testes de avaliação da sensibilização por IgE. A *Task Force* envolveu um gran-

de número de clínicos, cientistas e representantes de associações de doentes. O objetivo da *Task Force* foi redefinir a abordagem concetual da interpretação dos testes de avaliação da sensibilização por IgE através da integração da informação da história do doente com os resultados dos testes e considerar avaliações adicionais, de forma a melhorar a acuidade diagnóstica de alergia clinicamente relevante, com o intuito de melhorar o cuidado ao doente. Apesar de muitos dos exemplos usados serem da área da alergia alimentar, as abordagens discutidas são genéricas e podem ser aplicadas a qualquer doença alérgica caracterizada por reações de hipersensibilidade imediata. Este artigo resume o documento de posição da EAACI⁴ e foi elaborado para especialistas, médicos dos cuidados de saúde primários, outros profissionais de saúde e doentes.

DIAGNÓSTICO DE SENSIBILIZAÇÃO POR IgE NA PRÁTICA CLÍNICA

A principal ferramenta para avaliar reações de hipersensibilidade imediata mediadas por IgE é a história clínica. Os exames complementares de diagnóstico incluem os TCP com extratos alergénicos completos, os testes cutâneos por picada-picada com frutas/vegetais frescos, os testes epicutâneos e IgE específica sérica ao extrato alergénico completo ou a componentes individuais. As provas de provocações devem ser efetuadas em contexto clínico apropriado.

O PAPEL DO DOENTE, AMBIENTE E COFATORES NA INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DOS TESTES DE AVALIAÇÃO DE SENSIBILIZAÇÃO POR IgE

As características pessoais, familiares e médicas da história clínica do doente são essenciais para determinar quando se deve efetuar uma avaliação da sensibilização alérgica, pois estes fatores ajudam o clínico a interpretar o resultado destes testes. Conhece-se bem, a partir de estudos clínicos e de base populacional, que a prevalência da doença numa população influencia a utilidade dos testes específicos para essa doença. O rastreio de indivíduos não doentes com a avaliação da IgE específica tem um baixo valor preditivo positivo (isto é, aqueles com um resultado positivo que realmente são doentes) na ordem dos 50 %. Nos doentes, onde a probabilidade de diagnóstico de alergia é mais elevada, o valor preditivo positivo dos TCP ou IgE específica pode chegar acima dos 85 %⁵.

A etnia é outro fator importante a ter em consideração. Os resultados do estudo LEAP mostraram níveis mais elevados de IgE específica nos indivíduos de raça negra do que noutros grupos étnicos⁶. Estudos prévios mostraram que os níveis de IgE específica para o amendoim são mais elevados em afro-americanos que em não-afro-americanos⁷.

A idade tem um impacto considerável na interpretação dos testes nas crianças em idade pré-escolar a diferença de um ano pode duplicar a probabilidade de alergia para um dado resultado⁸. Outros fatores incluem a presença ou ausência de doenças relacionadas como dermatite/eczema atópico^{6,9}.

Os fatores ambientais devem ser também considerados por causa das potenciais diferenças inerentes à temperatura, humidade, dieta e exposição polínica. Na Austrália, a prevalência de alergia ao amendoim é maior na zona sul que no Norte¹⁰ e a avaliação de IgE específica ao amendoim tem diferentes padrões do Norte e Oeste para o Sul da Europa^{11,12}.

Potenciais cofatores, como o exercício, stress emocional ou físico, infeções e toma de medicamentos têm também que ser considerados aquando da interpretação da história clínica e dos resultados dos testes de IgE e podem influenciar a interpretação destes testes¹³.

Por ultimo, a avaliação dos testes de sensibilização por IgE podem ser úteis para determinar se a alergia alimentar irá persistir ou resolver¹⁴ e para decidir se é necessária uma prova de provocação com alimentos para avaliar se a alergia alimentar resolveu¹⁵.

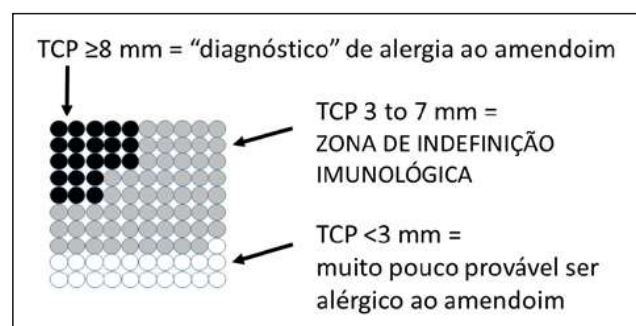
MAXIMIZAR A DISPONIBILIDADE DE INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA UTILIZANDO OS RESULTADOS DOS TESTES CUTÂNEOS POR PICADA E DA IgE ESPECÍFICA COMO MEDIDAS CONTÍNUAS

Tradicionalmente, os resultados dos TCP e da IgE específica têm sido dicotomizados em positivos ou negativos, de acordo com um valor de *cut-off* arbitrário, geralmente 3mm de diâmetro de pápula nos testes cutâneos e de 0,35kU/L na IgE específica. Tem ocorrido uma mudança em termos de utilidade destes testes porque aqueles com boa capacidade de diagnosticar alergia alimentar normalmente têm uma má capacidade de excluir o diagnóstico, e vice-versa. Apesar desta abordagem positivo/

/negativo ser útil a nível de rastreio da população em geral, é menos adequada para interpretação destes resultados no doente de forma individual. Por exemplo, um doente tem uma possível reação alérgica e TCP ≥ 3 mm ou IgE específica $\geq 0,35$ kU/L a um alimento e apenas 50 % de possibilidade de ser alérgico; por outro lado, outro doente com sintomas compatíveis com alergia alimentar e um TCP de 0 mm e IgE específica $< 0,35$ tem 10 % de probabilidade de ter alergia.

A introdução de valores preditivos positivos de 95 %¹⁶ tem permitido fornecer uma perspetiva individual e não populacional e, portanto, com maior relevância clínica dos resultados dos testes. Uma criança com 15 kU/L de IgE específica ao amendoim tem 95% de probabilidade de ter uma alergia ao amendoim^{3,17}. Contudo, na maioria dos doentes os resultados estão dentro de uma “zona de indefinição” abaixo dos 95%¹⁶ (Figura 2). Os valores preditivos positivos de 95% estão também associados com um intervalo de confiança amplo, o que implica perda de precisão¹⁸.

Uma abordagem diferente é modelar a relação entre os resultados e a probabilidade de alergia clínica utilizando um modelo de regressão logística (um teste estatístico do qual se obtém um resultado numa curva ou escala contínua) dando uma percentagem da probabilidade desse indivíduo de facto ter realmente alergia^{17,19} (Figura 3).



A preto: TCP ≥ 8 mm; a cinzento: TCP 3-7 mm; a branco: TCP < 3 mm (reproduzido de Roberts 2000 com permissão¹⁶).

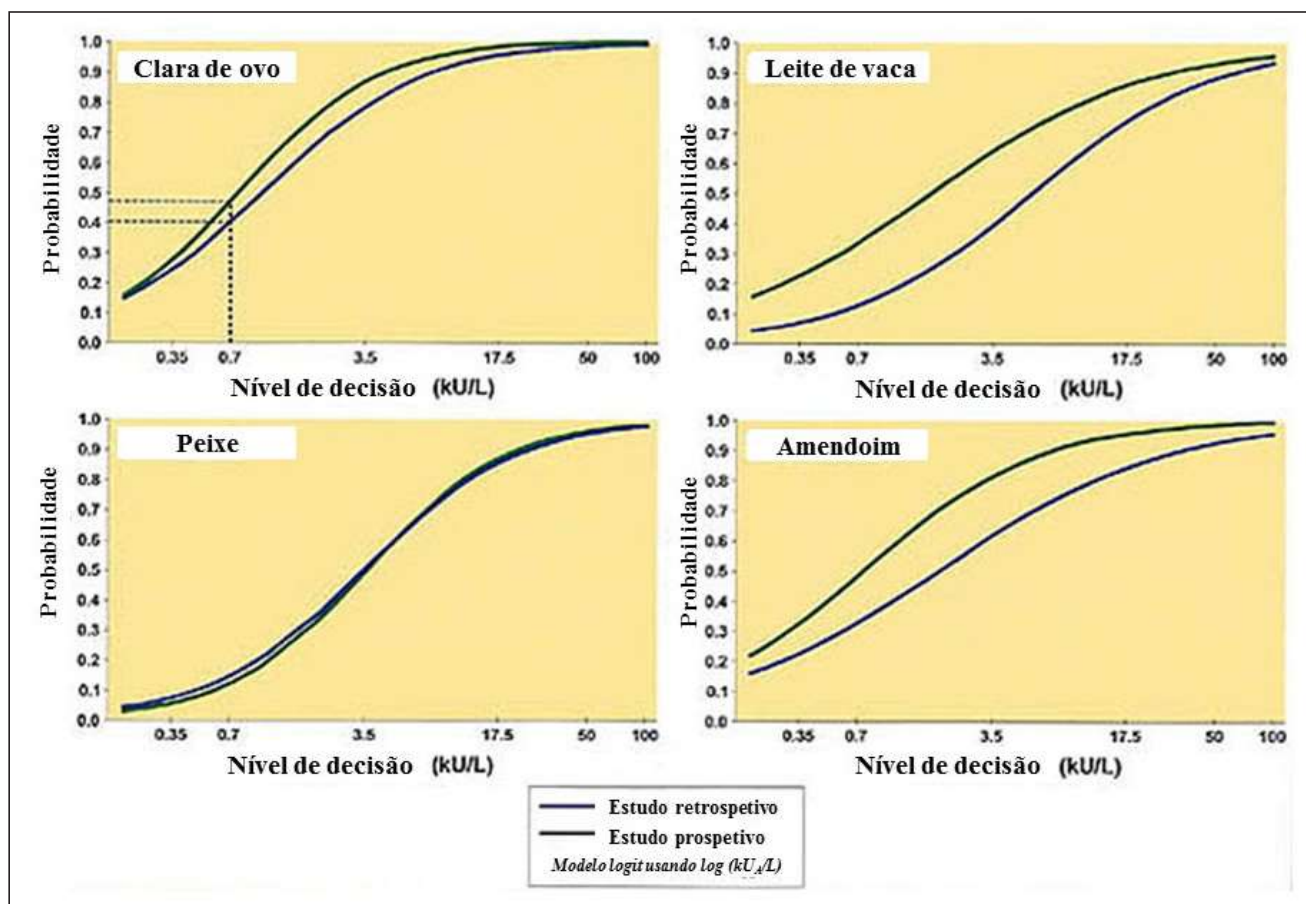
Figura 2. Distribuição dos resultados dos testes cutâneos por picada (TCP) num grupo de 100 doentes com suspeita de alergia ao amendoim

Contudo, este tipo de análise gera resultados baseados no doente que se encontra na média e os doentes podem ser muito diferentes, sendo que uns podem ter uma doença não alérgica subjacente e outros podem estar sensibilizados sem terem alergia clinicamente relevante.

INTEGRANDO O DOENTE, FATORES AMBIENTAIS E OS ALERGÉNIOS DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE SENSIBILIZAÇÃO POR IgE PARA PREDIZER A PROBABILIDADE DE ALERGIA

As curvas de probabilidade dão uma estimativa do risco de alergia para um determinado resultado de IgE específica (Figura 3) para o doente que se encontra na média. A utilização de um nomograma tem em consideração a apresentação clínica do doente (conhecida como probabilidade pré-teste, que necessita de ser estimada para cada indivíduo). Esta abordagem calcula a probabilidade de ser alérgico (Figura 4) usando uma razão de verosimilhança (*likelihood ratio*), que é a probabilidade de ter um resultado positivo num indivíduo alérgico comparado com o que não tem alergia²⁰⁻²². Apesar de esta abordagem maximizar a informação clínica disponível, não é adotada de forma ampla na prática clínica, talvez por ser morosa, complexa ou os clínicos não terem boas estimativas das probabilidades pré-teste.

Uma segunda abordagem é criar sistemas de cálculo programáveis para sintetizar as características de apresentação clínica associadas aos resultados dos testes, de forma a fornecer uma indicação prognóstica da probabilidade de alergia clinicamente relevante. Os programas são baseados em modelos de regressão logística construídos a partir de casos clínicos, de forma a estarem focados no doente e não na população. Estes fornecem um resultado sobre a forma de percentagem relativa à probabilidade de o indivíduo ser alérgico (por exemplo, 70 % de probabilidade de alergia). Um exemplo é o modelo prognóstico de alergia alimentar de Cork/Southamp-



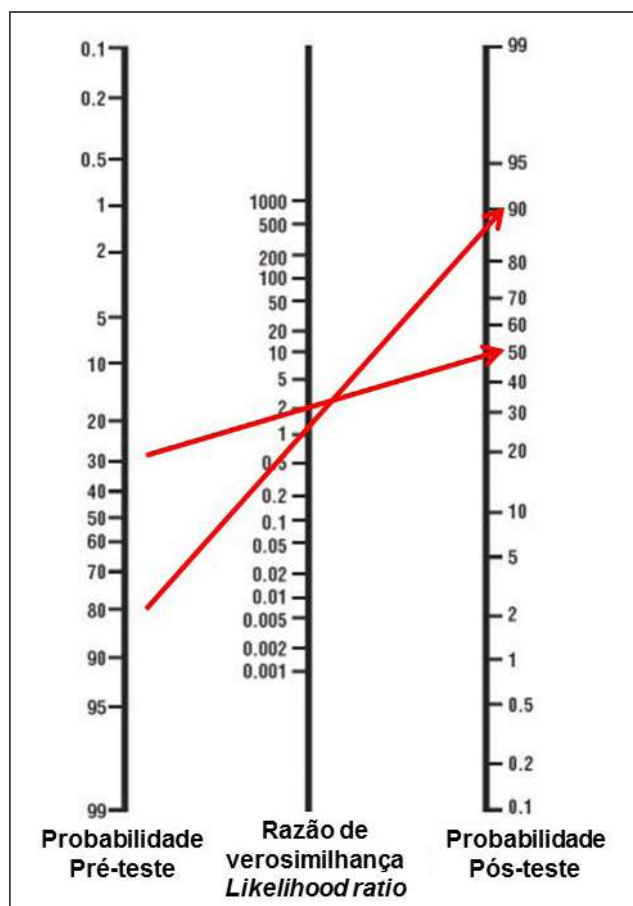
Reproduzido de Sampson 2001 com permissão¹⁷.

Figura 3. Probabilidade de alergia alimentar de acordo com diferentes valores de IgE específica

ton²³. As características clínicas que associadas permitem prever alergia são os sintomas, o sexo, a idade, os TCP, a IgE específica e a IgE total. O modelo tem 97 % de acuidade para alergia e 94% para tolerância, com uma área abaixo da curva de 0,97 para o amendoim, 0,95 para o ovo e 0,94 para o leite. O modelo já foi validado em outros locais²⁴, no entanto são ainda necessários mais dados relativos a diferentes locais, regiões e alérgenos antes de esta abordagem poder ser aplicada como rotina. Ele permite resolver o problema dos resultados que correspondem à “zona de indefinição” abaixo de 95% de valor preditivo positivo, é fácil de usar na prática clínica e de compreender pelos doentes.

RESULTADOS DOS TESTES DE SENSIBILIZAÇÃO POR IgE NA PERSPETIVA DO DOENTE

Os clínicos frequentemente referem-se aos testes de avaliação da sensibilização por IgE como “testes de alergia” e, portanto, os doentes consideram, na sua generalidade, os resultados destes testes como diagnóstico clínico definitivo. Os clínicos têm de ajudar os doentes a reconhecer que estes testes não podem completamente excluir ou confirmar alergia. Nem podem prever a gravidade das reações. Compreender de forma clara estes testes é essencial para os doentes implementarem de



Um rapaz de 6 anos de idade apresentou urticária cerca de uma hora após ingerir uma pequena quantidade de um alimento contendo amendoim. Tendo apenas como base a história clínica, existe uma probabilidade de 25% de ter alergia ao amendoim. Ele tem uma pápula de 4 mm ao amendoim, o que dá um razão de verosimilhança (*likelihood ratio*) de ter alergia de 2,4. A partir do nomograma, é possível constatar que a probabilidade de ele ter alergia ao amendoim irá rondar os 50%. A prova de provocação com amendoim será necessária para se confirmar o diagnóstico. Contudo, se a mesma criança tiver tido outra reação semelhante umas semanas mais tarde após o contacto com amendoim, a probabilidade pré-teste aumenta até cerca de 80%. Com um valor de teste cutâneo semelhante, a probabilidade pós-teste vai ser de 90%, com um elevado grau de certeza e a prova de provocação não estará indicada.

Figura 4. Ilustração do uso de probabilidades pré-teste e a razão de verosimilhança (*likelihood ratio*) para o diagnóstico de alergia³

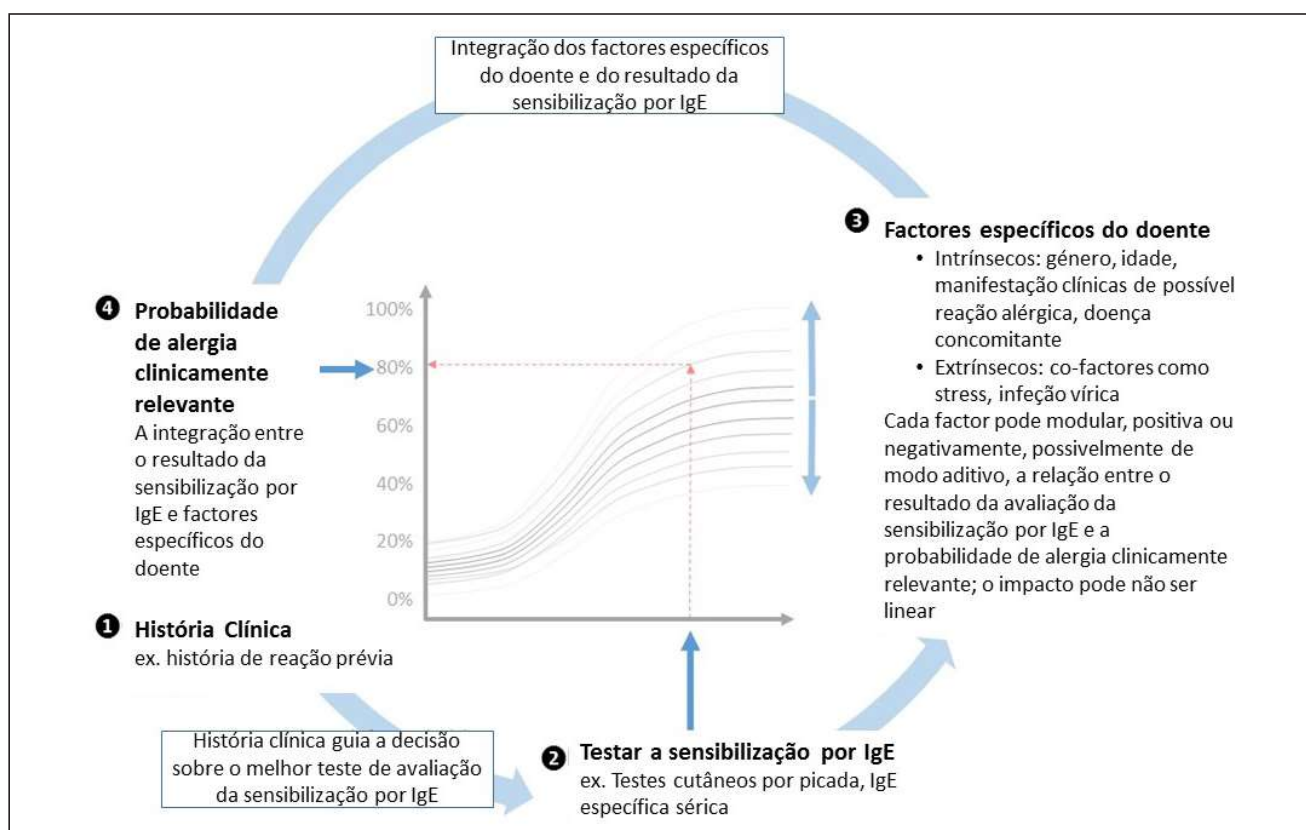
forma segura e com confiança os planos de autocuidado. Temas de conversação importantes incluem se o nível de certeza é suficiente para o doente estar confiante para evitar o alergénio ou se uma prova de provocação é ne-

cessária para se estabelecer o diagnóstico. Cada doente pode ter diferentes preferências relativas ao teste de sensibilização por IgE usado e como podem ser subsequentemente geridos no contexto de diferentes resultados de testes.

RESUMO

À medida que o nosso conhecimento da relação entre os resultados dos testes cutâneos e da avaliação da IgE específica e as manifestações clínicas de alergia aumentaram, a nossa interpretação dos resultados destes testes e a sua utilização na prática clínica mudaram. O significado de um teste de sensibilização mediada por IgE varia de acordo com a prevalência da alergia alimentar na população, a idade do doente, a etnia e a presença de comorbilidades como o eczema (Figura 5). A história clínica do doente pode indicar se um cofator precisa de estar presente para a reação ocorrer. Possuímos novos dados para associar resultados dos testes de sensibilização por IgE à probabilidade de alergia clínica a vários alimentos. Infelizmente, estes não têm em consideração fatores específicos dos doentes, como acontece com os valores preditivos positivos de 95 % que são usados rotineiramente na prática clínica.

Para cada doente, a probabilidade de alergia pode ser estimada de uma forma mais precisa se, para além do resultado de sensibilização por IgE, se considerarem as características clínicas (a probabilidade pré-teste) de um dado doente (Figura 5). Duas abordagens incluem a probabilidade pré-teste na interpretação dos resultados. O uso de um nomograma aplica a razão de verosimilhança ou *likelihood ratio* para os resultados de um teste específico traduzirem a probabilidade pré-teste na probabilidade de alergia clinicamente relevante (probabilidade pós-teste). Esta abordagem não tem sido implementada de forma ampla, talvez pela ausência de dados relativos à razão de verosimilhança e pela sua aparente complexidade. Sistemas de cálculos em computadores podem ultra-



- 1 A história clínica ajuda a determinar o melhor teste de avaliação da sensibilização por IgE.
- 2 Cada resultado do teste da avaliação da sensibilização por IgE está associado a uma probabilidade específica de alergia, como demonstrado pelas setas vermelhas a tracejado.
- 3 A relação exata entre o resultado do teste e a probabilidade de alergia varia de acordo com os fatores intrínsecos e extrínsecos que pode tornar a alergia mais ou menos provável de forma potencialmente aditiva.
- 4 Portanto, a probabilidade de alergia pode ser determinada através do resultado da sensibilização por IgE e do conhecimento de outros fatores importantes dos doentes; estas relações ainda precisam de ser estabelecidas com maior precisão.

Figura 5. Figura conceptual que ilustra a abordagem proposta

passar este problema e oferecer várias vantagens em relação a outras abordagens, mas eles dependem de modelos internos baseados na informação semelhante de outros doentes para a gerar a probabilidade pré-teste. Esta abordagem encontra-se limitada pela ausência de dados de uma grande diversidade de circunstâncias, regiões e alérgenos. Uma abordagem parecida na qual a história clínica e os resultados dos testes da avaliação da sensibilização por IgE se encontram divididos em três níveis de probabilidade de alergia clinicamente relevante

tem sido proposta³; contudo esta abordagem ainda não foi formalmente validada. Por último, os médicos devem empenhar-se em transmitir uma informação clara e compreensível sobre os resultados dos testes, que é essencial para promover auto-confiança na gestão da sua doença.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer o apoio da EAACI na elaboração deste resumo.

Contribuições dos autores

Este artigo representa o resumo do documento de posição (*position paper*) elaborado por uma *task force* que reuniu membros das secções de Asma, Dermatologia, ORL, Imunologia, Pediatria e dos grupos de interesse de diagnóstico de alergia, *allied health*, alergia a fármacos, alergia alimentar e o grupo de trabalho dos *junior members* e dos doentes.

Conflito de interesses: Moira Austin recebeu apoio da ALK-Abello para ir à reunião BSACI. Philippe Eigenmann recebeu honorários de palestras e de bolsas da Thermo Fisher Scientific e do conselho consultivo da Microtest Dx. Edward F. Knol recebeu bolsa de palestrante e reembolso de viagens da Thermo Fisher Scientific. Graham Roberts recebeu fundos para o seu programa de investigação e atuou como consultor científico para ALK-Abello e Thermo Fisher. Alexandra F. Santos recebeu uma bolsa de investigação da Medical Research Council, no Reino Unido, do NIAID e da Immune Tolerance Network e da National Peanut Board, nos EUA. Recebeu apoio de investigação para um projeto multicêntrico da Bühlmann Laboratories AG, Suíça, através do King's College London. Rob Aalberse e Sabine Schnadt não têm conflitos de interesse a declarar.

Contacto

Professor Graham Roberts
University of Southampton Faculty of Medicine (MP803),
Southampton General Hospital, Tremona Road, Southamp-
ton SO16 6YD, United Kingdom
Tel.: (023) 8120 6160
Fax: (023) 8087 8847
E-mail: g.c.roberts@soton.ac.uk

REFERÊNCIAS

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, 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.
- Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
- Stiefel G, Roberts G. How to use serum specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97: 29-36.
- Roberts G, Ollert M, Aalberse R, Austin M, Custovic A, Dunn-Galvin A, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016; DOI: 10.1111/all.12939.
- 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.
- Dutoit G*, Roberts G*, Sayre PH, Plaut M, Bahnson T, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy – The LEAP Screening Study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 135-43.e1-12.
- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-1555.
- Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. 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.
- van Veen WJ, Dikkeschei LD, Roberts G, Brand PLP. 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.
- Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clinical Immunol* 2012; 129: 865-867.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62-75.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A 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.
- Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 455-63.
- Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 731-6.
- Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. 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.
- Roberts G, Lack G. Food allergy – getting more out of your skin prick tests. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1495-8.
- 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, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. Management patients with food allergy in the community. *Allergy* 2014; 69: 1046-57.
21. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Smith P, Fox AT, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatric Allergy Immunol* 2009; 20: 309-19.
22. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J*
23. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, 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, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FHJ. 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.
25. Stiefel G, Roberts G. How to use serum specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97: 29-36.