

Ns-LTP-geassocieerde voedselallergieën en cannabisallergie: de vreemde eend in de bijt

Ns-LTP associated food and cannabis allergy: the odd one out

Mw. I.I. Decuyper¹

SAMENVATTING

Ns-LTP-proteïnen zijn wijdverspreid in het plantenrijk en komen bijgevolg voor in heel wat verschillende plantaardige voedingsmiddelen en in pollen. Ze werden reeds geassocieerd met allergische sensitisatie, waarbij zich ernstige en uitgebreide allergische reacties kunnen voordoen. In contrast met de klassieke Bet v 1-gerelateerde voedselallergieën, werd beschreven dat ns-LTP-allergie symptomen kan induceren na contact met zowel rauwe als gekookte/verwerkte plantaardige producten. Verder wordt ook een grote hoeveelheid aan kruisallergieën beschreven. Deze kruisreacties zouden mede veroorzaakt kunnen worden door de grote aminozuursequentiehomologie en worden het ns-LTP-syndroom genoemd. Een van deze kruisallergieën omvat cannabisallergie op basis van Can s 3, het ns-LTP dat aanwezig is in *Cannabis sativa*. Een allergie voor cannabis werd beschreven na recreatief contact, maar ook na professionele cannabisblootstelling, bijvoorbeeld bij laboratoriumpersoneel. Deze allergie kan zich presenteren met lichte allergische klachten; rhinoconjunctivitis, urticaria en angio-oedeem, en in sommige gevallen uitbreiden tot ernstigere klachten, resulterend in een anafylactische reactie. Aangezien er geen commercieel beschikbare huidtests of specifiek-IgE-bepalingen voor cannabis beschikbaar zijn, is een gedetailleerde anamnese van vitaal belang. Er zijn enkele ns-LTP sIgE's voorhanden voor verschillende fruitsoorten, noten en andere plantaardige voedingsmiddelen. In onze regio zijn er geen gestandaardiseerde extracten voor huidpriktests beschikbaar, prikpriktests kunnen uitgevoerd worden maar zijn evenmin gestandaardiseerd. Het sIgE Pru p 3 (ns-LTP uit perzik) werd reeds meermaals gebruikt als biomarker voor ns-LTP-sensitisatie. Een provocatietest kan eveneens bijdragen tot de diagnose. Desalniettemin zorgt de variatie in ns-LTP-concentratie in verschillende producten en mogelijke cofactoren voor een uitdaging bij de anamnese en de provocatietests. Samengevat kunnen we stellen dat een ns-LTP-sensitisatie een breed spectrum aan allergische klachten kan veroorzaken bij een groot aantal plantaardige voedingsmiddelen, pollen en zelfs cannabis. De diagnose kan het beste worden gebaseerd op een combinatie van een gedetailleerde anamnese, aanvullende huidtests en/of IgE-bepalingen en provocatietests.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2017;17:97-103)

SUMMARY

Ns-LTP proteins are ubiquitously spread throughout the plant kingdom and are present in a wide variety of plant foods and pollen. They have been linked with allergic sensitisation and are frequently related to severe

¹PhD-student, Universiteit Antwerpen, Campus Drie Eiken, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Immunologie – Allergologie – Reumatologie, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, tel: + 32 3 265 26 06, e-mailadres: ine.decuyper@student.uantwerpen.be

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dr. Ine Decuyper wordt ondersteund door een IWT-TBM onderzoeksbeurs (nr. 140185), uitgereikt door het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT).

Trefwoorden: allergie, cannabis, kruisreactiviteit, ns-LTP, voeding.

Keywords: allergy, cannabis, cross-reactivity, food, ns-LTP.

and more generalised allergic reactions. In contrast to classic Bet v 1- related food allergy, ns-LTP allergy has been known to elicit allergic reactions both on contact with raw and cooked/processed plant foods. Furthermore, a large number of cross-reactive allergies have been described, these cross-reactivities might be due to a strong amino acid sequence homology and have been termed 'the ns-LTP syndrome'. One of these cross reactive allergies is cannabis allergy, due to the ns-LTP Can s 3, present in *Cannabis sativa*. A cannabis allergy can develop on recreational contact with the drug but has also been associated with professional exposure for example in laboratory personnel. It can present with mild symptoms; mild rhinoconjunctivitis, urticaria and angioedema while sometimes going on more extended and severe signs resulting in full blown anaphylaxis. As there are no readily available cannabis skin prick tests or specific (s)IgE assays, a thorough anamnesis is paramount. There are some ns-LTP sIgE assays available for different fruits, nuts and other plant foods. In our region, no standardized extracts for skin tests are available, prickprick tests are possible but of course lack standardization. The sIgE for Pru p 3 (ns-LTP of peach) has been repeatedly used as a biomarker for ns-LTP sensitisation. A provocation test might add to the diagnosis. Nevertheless, variation in ns-LTP concentration in foods and possible cofactors can complicate both anamnesis and provocation tests.

To conclude we can say that ns-LTP sensitisation can cause a wide variety of allergic symptoms which can be elicited by a wide variety of plant foods, pollen and even cannabis. Diagnosis best relies on a combination of a thorough anamnesis, IgE assays and provocation tests.

INLEIDING

Voedselallergie is een van de nieuwe epidemieën van onze tijd. Momenteel wordt gerapporteerd dat 10% van de bevolking wereldwijd aan één of meerdere voedselallergieën lijdt en dit aantal blijft toenemen. De meest voorkomende voedselallergieën betreffen melk, ei, pinda, soja, noten, tarwe, vis en schaaldieren.¹ Desalniettemin komen ook andere, vooral plantaardige allergieën frequent voor in West-Europa. In de grote meerderheid van de gevallen gaat het hierbij om allergieën voor voornamelijk rauwe groenten of fruit, die roodheid, jeuk en zwelling kunnen uitlokken, meestal beperkt tot de mond en keelholte, en soms gepaard gaan met respiratoire klachten. Dit allergische fenomeen wordt ook wel een oraal allergiesyndroom (OAS) genoemd en is meestal het gevolg van kruisreacties ten gevolge van een Bet-v-1-sensitisatie, de belangrijkste berkenpollencomponent.¹ Hoewel het merendeel van de pollengerelateerde voedselallergieën mild verlopen, kunnen zij in uitzonderlijke gevallen ook ernstige en veralgemeende klachten veroorzaken, zoals urticaria of angio-oedeem, ademnood en zelfs anafylaxie na contact met plantaardige voedingsmiddelen onafhankelijk van een pollenallergie.² Dit wordt beschreven in het kader van een latexallergie met ernstige kruisreacties ten opzichte van bepaalde voedingsmiddelen zoals banaan en kiwi.³ Daarnaast zien we in de laatste jaren in toenemende mate allergieën optreden die vermoedelijk een gevolg zijn van een sensitisatie voor ns-LTP-eiwitten.

NS-LTP'S

Ns-LTP is een afkorting voor 'niet-specifieke lipide transfer-

proteïnes'; eiwitten die wijdverspreid in het plantenrijk voorkomen en daar vooral een beschermende functie hebben in het afweersysteem. Mede hierdoor zijn dit vaak erg resistente eiwitten die niet of slechts laat denatureren na blootstelling aan hoge temperaturen of zure omgevingen, zoals bijvoorbeeld in de zure omgeving van de maag of gastro-duodenale proteolyse. Deze eigenschap kan eveneens bijdragen aan het voorkomen van gegeneraliseerde en ernstige allergische klachten bij gesensitiseerde individuen. Deze eiwitten zijn zeer klein (een gewicht tussen de 8 en 15 kilodalton wordt beschreven) en vertonen een zeer sterke onderlinge homologie. De combinatie van deze factoren maakt dat in meerdere studies ns-LTP's als nieuwe panallergenen worden beschouwd.⁴

PREVALENTIE

De eerste studies die een allergische sensitisatie voor ns-LTP's beschreven, zijn afkomstig uit het Middellandse Zee-gebied en beschrijven vooral allergieën voor perzik en appel. Later werd duidelijk dat, waarschijnlijk door de grote onderlinge homologie van de eiwitten, heel wat verschillende plantaardige voedingsmiddelen allergische reacties kunnen uitlokken bij dit type allergie. Men spreekt van een 'ns-LTP-syndroom'.⁴ Een recente studie die aan de Universiteit van Antwerpen werd uitgevoerd, liet een prevalentie zien van een ns-LTP-sensitisatie in een Belgische atopische populatie tot 25%, maar de overgrote meerderheid hiervan verloopt asymptomatisch.⁵

SYMPTOMATOLOGIE

Wanneer iemand allergisch gesensitiseerd is voor een bepaald

ns-LTP, bijvoorbeeld het ns-LTP Pru p 3 dat aanwezig is in perzik, kan later contact met dit voedingsmiddel allergische klachten uitlokken. In tegenstelling tot de bekende voedselallergieën ten gevolge van een pollensensitisatie, waarbij vooral milde klachten voorkomen, werden in eerste instantie vooral uitgesproken allergische klachten gerapporteerd met een hoge frequentie van gegeneraliseerde symptomen en zelfs anafylaxie. Deze eigenschappen werden toegeschreven aan de grote resistentie van de eiwitten tegen zuur en warmte, waardoor ze langdurig in het lichaam aanwezig kunnen blijven. Een vergelijking van de Midderraanse data met het onderzoek uit Antwerpen leert dat dit niet altijd zo hoeft te zijn. Faber et al. includeerden 718 patiënten, zowel kinderen als volwassenen, die zich presenteerden op de polikliniek Allergie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen met een allergie voor pollen- en/of voedselallergie, vastgesteld op basis van een positieve anamnese en positieve sIgE-meting voor endemische pollen en 6 verschillende ns-LTP's. Zij vonden dat 10-30% van de ns-LTP-ge sensitiseerde populatie slechts lichte klachten had, vaak passend bij een OAS, voor het voedingsmiddel waarin het betreffende ns-LTP eiwit voorkomt. Tot 59% meldde zelfs volledig tolerant te zijn voor de desbetreffende voedingsmiddelen.⁵

Zowel de Midderraanse studies als ook het recentere Belgische onderzoek vermelden een sensitisatie tegen Pru p 3 als meest voorkomend. Een Pru p 3-sensitisatie lijkt zelfs in die mate te overheersen en grote homologie met andere ns-LTP's te vertonen dat sommige studies een screening voor ns-LTP-sensitisatie uitvoeren louter op basis van een sIgE-bepaling voor Pru p 3. Zoals eerder vermeld vertonen heel wat ns-LTP-eiwitten een grote onderlinge homologie in hun aminozuursequentie. Dit zou een verklaring kunnen zijn waarom ten eerste slechts zelden een solitaire ns-LTP-sensitisatie gezien wordt aan de hand van sIgE-resultaten (grote in-vitro kruisreactiviteit). Ten tweede kan dit ook de klinische kruisreactiviteit, waarbij een ns-LTP-ge sensitiseerd persoon vaak op meerdere voedingsmiddelen reageert (het ns-LTP-syndroom), verklaren. *Figuur 1* op pagina 100, geeft een overzicht van enkele van de meest gerapporteerde ns-LTP's en hun onderlinge mate van homologie.

DIAGNOSTIEK

Een ns-LTP-sensitisatie kan worden aangetoond aan de hand van commercieel beschikbare sIgE-bepalingen. Zoals eerder beschreven wordt door velen een sIgE-meting voor Pru p 3 gebruikt als screening om een ns-LTP-sensitisatie op te sporen. Argumenten voor het gebruik van Pru p 3 als screeningstool zijn de grote onderlinge homologie van de verschillende ns-LTP's en het frequent voorkomen van een Pru p 3-sensitisatie. Sensitisatie voor Pru p 3 was ook de meest frequente

LTP-sensitisatie die werd gevonden in de Antwerpse studie van Faber et al.⁵

Momenteel is er nog geen commercieel extract voor huidpriktests op de markt in onze regio. Wel kan men gebruikmaken van prikpriktests, waarbij eerst geprikt wordt in het voedingsmiddel en nadien in de huid van de patiënt. Deze tests zijn echter niet gestandaardiseerd en om die reden niet altijd betrouwbaar. Faber et al. beschrijven ook een basofielen-activatietest voor Pru p 3 waarbij door toevoeging van het allergeen, in dit geval een ns-LTP-eiwit, activatie van basofielen kan worden waargenomen, wijzend op een allergische sensitisatie.⁵ Deze laatste techniek werd echter nog niet voldoende gevalideerd voor Pru p 3.

Ook een orale provocatietest kan nuttige aanvullende informatie bieden. Hierbij dient men echter in het achterhoofd te houden dat ns-LTP's niet in elk voedingsmiddel in gelijke mate vertegenwoordigd zijn en vooral in de schil geconcentreerd zijn.

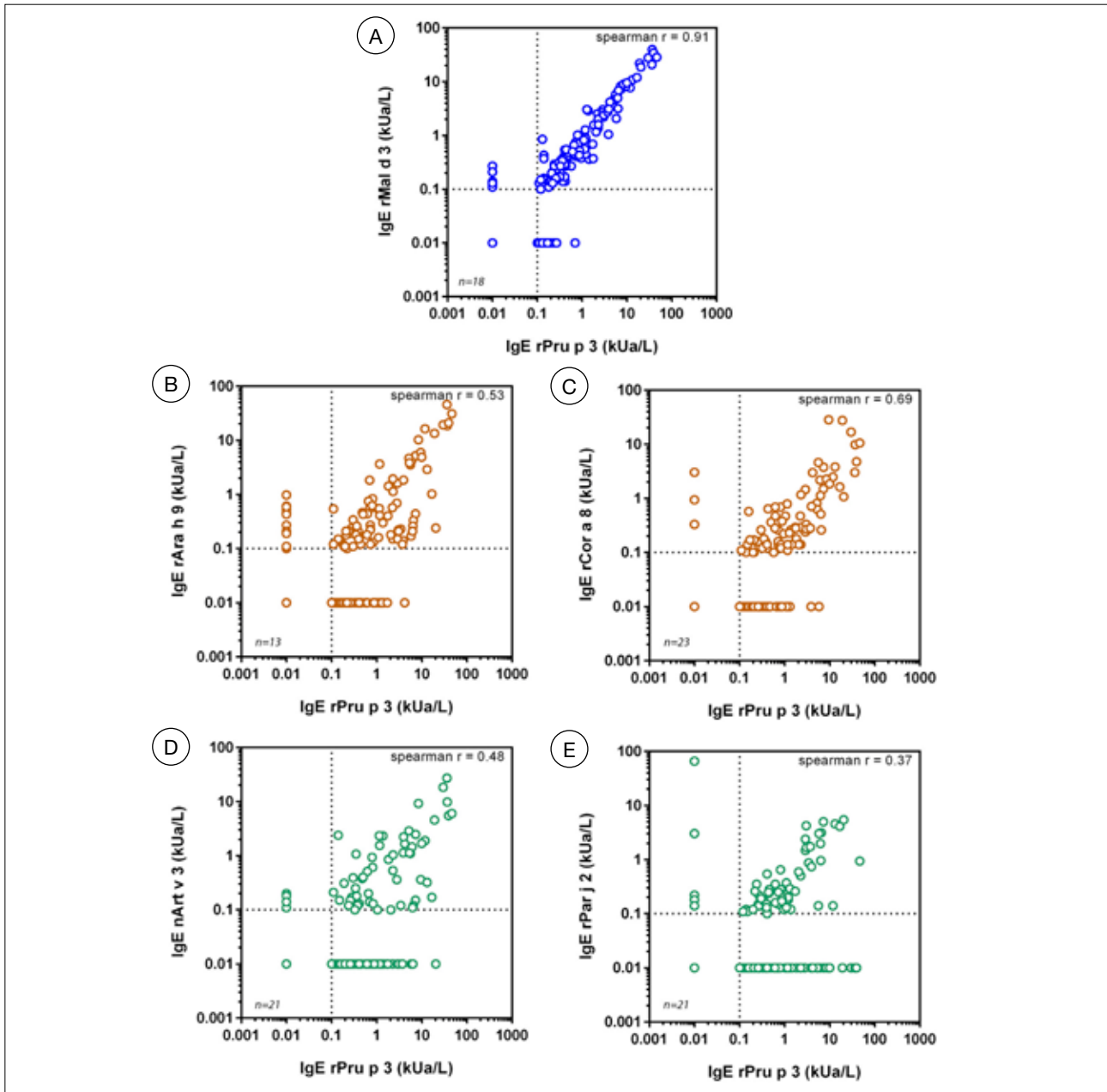
DIAGNOSTISCHE UITDAGINGEN

Zoals uit bovenstaande uiteenzetting blijkt, ziet men bij een ns-LTP-ge sensitiseerde patiënt vaak meerdere positieve sIgE's die niet steeds correleren met klinische symptomen. Dit maakt het moeilijk om correct advies te geven aan de patiënt en de oorzakelijke sensitisatiefactor te achterhalen op basis van sIgE-bepalingen.

Daarnaast is het van belang te weten dat ns-LTP-eiwitten in hogere concentraties voorkomen in de schil van plantaardige voedingsmiddelen. Dit zal de diagnose eveneens bemoeilijken, omdat patiënten bijvoorbeeld geschilde appels probleemloos kunnen eten en van ongeschilde appels allergische klachten krijgen. Dit compliceert de anamnese en eventuele aanvullende provocatietests. Een provocatietest met een geschild product zal dientengevolge een grote kans op fout-negatieve resultaten geven.

Een andere diagnostische uitdaging betreft de cofactor-gerelateerde allergie.

Een ns-LTP-allergie werd reeds meermaals in verband gebracht met cofactoren. Cofactoren zijn bepaalde persoonsgebonden en/of omgevingsfactoren die de drempel voor een allergische reactie verlagen. Daardoor kan de ernst van een allergische reactie toenemen in de aanwezigheid van een dergelijke factor, of juist helemaal uitblijven bij de afwezigheid van een noodzakelijke cofactor. Bekende cofactoren zijn onder andere het gebruik van NSAID's, fysieke activiteit in de uren voor of na contact met het allergeen, infectie, menses. In welke mate een bepaalde cofactor een rol speelt bij een bepaalde patiënt is moeilijk te achterhalen. In sommige gevallen worden orale provocatietests gecombineerd met een in-



FIGUUR 1. Grafische weergave van de correlatie tussen specifiek IgE rMal d 3 (A), rAra h 9 (B), rCor a 9 (C), nArt v 3(D) en rPar j 2 (E) met rPru p 3. De Spearman correlatiecoëfficiënten worden weergegeven in de rechterbovenhoek van de verschillende figuren. Het aantal patiënten met dubbelnegatieve sIgE-waarden wordt weergegeven in de linkerbenedenhoek van elke figuur. Deze figuur werd overgenomen uit Faber et al.⁵

spanningstest om de omstandigheden zo goed mogelijk na te bootsen. Wanneer een provocatie wordt uitgevoerd zonder de noodzakelijke cofactor kan opnieuw een fout-negatief resultaat gevonden worden, waardoor de patiënt een onjuist veilig gevoel krijgt en wat gevaarlijk kan zijn bij toekomstig contact buiten de ziekenhuissetting.

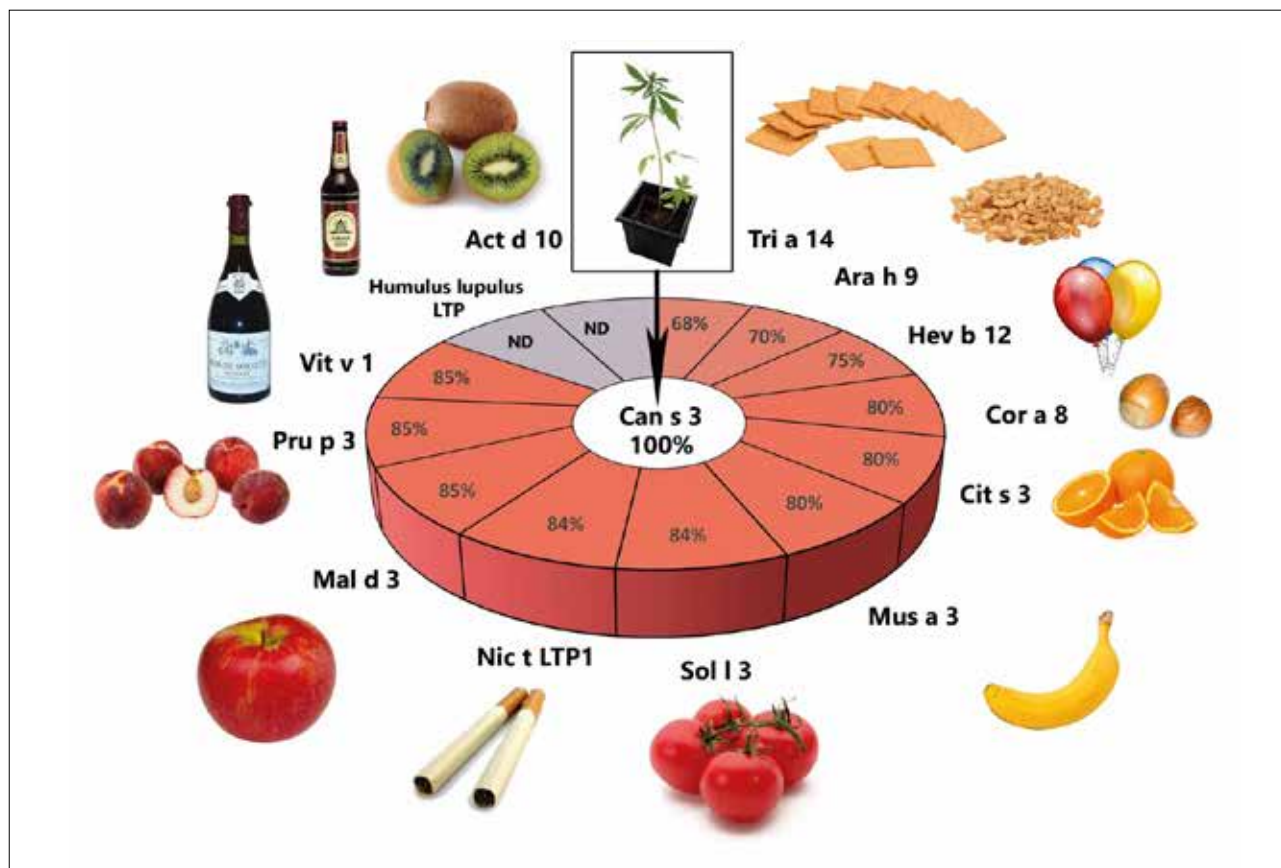
CANNABIS: DE VREEMDE EEND IN DE BIJT?!

De eerste beschrijving van een cannabisallergie dateert uit

1973. Een Amerikaanse huisvrouw meldde na het roken van een joint gegeneraliseerde allergische symptomen.⁶ Sindsdien werd cannabisallergie onder andere gekoppeld aan het ns-LTP dat aanwezig is in *Cannabis sativa*, meer bepaald Can s 3.⁷⁻¹⁰

PREVALENTIE

Mede omwille van de illegale status van cannabis in grote delen van de wereld en het taboe dat drugsgebruik met zich



FIGUUR 2. Niet-specifieke lipide transfereiwwitten (ns-LTP's) komen wijdverspreid voor in het plantenrijk met een sterke onderlinge homologie. Deze figuur geeft de onderlinge sequentiehomologie weer (%) van Can s 3 in *Cannabis sativa* met andere ns-LTP's die aanwezig zijn in verschillende plantaardige producten. Plantaardige bronnen van de weergegeven producten zijn: kers (*Prunus avium*), mandarijn (*Citrus reticulata*), sinaasappel (*Citrus sinensis*), perzik (*Prunus persica*), appel (*Malus domestica*), tomaat (*Solanum lycopersicum*), hazelnoot (*Corylus avellana*), walnoot (*Juglans regia*), banaan (*Musa acuminata*), tarwe (*Triticum aestivum*), latex (*Hevea brasiliensis*), tabak (*Nicotinia tabacum*) en alcoholische dranken zoals wijn (druiven: *Vitis vinifera*) en bier (hop: *Humulus lupulus*). ND: geen data. Deze figuur werd overgenomen en aangepast uit Decuyper et al.¹³

meebrengt is het moeilijk een prevalentie van cannabisallergie en voedselgerelateerde klachten te bepalen. Wel zijn er studies die rapporteren dat zowel recreatief cannabisgebruik als cannabiscontact in de vorm van professioneel contact (zoals mogelijk is bij politie- en laboratoriumpersoneel) een cannabisallergie kunnen uitlokken.¹¹

SYMPTOMATOLOGIE

Cannabis lijkt allergische klachten te kunnen uitlokken na inhalatie, cutaan contact, ingestie en in sommige gevallen zelfs na intraveneus gebruik. De beschreven klachten variëren van mild urticaria/angio-oedeem en rhinoconjunctivitis, tot uitgesproken respiratoire klachten met ernstige ademnood, cardiovasculaire collaps en anafylactische shock tot gevolg. Enkele studies beschrijven zelfs allergische klachten na passieve blootstelling aan cannabis(rook).^{10,12}

Naast de allergische klachten bij cannabisblootstelling zelf,

lijken patiënten met een cannabisallergie ook klachten bij heel wat verschillende plantaardige voedingsmiddelen te kunnen vertonen (zie Figuur 2). Deze klachten lijken om verschillende redenen te passen binnen het ns-LTP-syndroom. Ten eerste zijn de voedselallergische klachten vaak meer uitgesproken dan een mild OAS zoals dat meestal voorkomt bij een pollengeassocieerde allergie. Ten tweede lijken de symptomen ook vaak op te treden na verdere verwerking/verhitting van de plantaardige producten en dus niet louter bij rauwe producten. Ten derde komen voedselgerelateerde klachten in associatie met een cannabisallergie voor bij een grote waaier aan plantaardige voedingsmiddelen, niet passend binnen de specifieke voedingsmiddelen waarvan bekend is dat ze met een latexallergie gepaard kunnen gaan.

DIAGNOSTIEK

Momenteel zijn er nog geen diagnostische tests commer-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij atypische allergische reacties, waaronder allergische reacties op goed doorgekookte/verwerkte producten, reacties die optreden bij aanwezigheid van bepaalde cofactoren, en ernstige en uitgebreide reacties op multiële voedingsmiddelen, die mogelijk geassocieerd worden met plantaardige producten (fruit, noten, latex, cannabis, ...) kan het nuttig zijn een sIgE Pru p 3 te bepalen als biomarker voor ns-LTP-sensitisatie.
- 2** Naast aandacht voor atypische allergische reacties lijkt extra aandacht voor voedselgerelateerde allergische klachten bij mensen van onder andere Zuid-Europese origine belangrijk. Ook in deze populatie kan screening voor ns-LTP-sensitisatie nuttig zijn.
- 3** Het vinden van een ns-LTP-sensitisatie moet altijd gelinkt worden aan de anamnese en, indien nodig, worden bevestigd met een provocatietest.
- 4** Men moet bij het uitvoeren van provocatietests bedacht zijn op het feit dat niet elk product eenzelfde of voldoende hoge concentratie aan ns-LTP's bevat en dat sommige ns-LTP-sensitisaties enkel gepaard gaan met klinische symptomen bij de aanwezigheid van bepaalde cofactoren zoals inspanning, medicatiegebruik, of alcohol, et cetera.
- 5** Bij bevestigde allergie voor bepaalde plantaardige product(en) wordt geadviseerd enkel die producten te mijden die reeds een allergische reactie uitlokten.
- 6** Patiënten met een bevestigde allergie op basis van een ns-LTP-sensitisatie dienen altijd geïnformeerd te worden over het gebruik van een adrenaline-auto-injector. Zij dienen deze ook altijd op zak te hebben.

cieel beschikbaar voor het bepalen van een cannabissensitisatie dan wel -allergie. De Universiteit van Antwerpen voert een onderzoek uit onder leiding van prof. Ebo waarin de diagnostische waarde van een huidpriktest met een ns-LTP-rijk cannabisextract vergeleken wordt met een basofielen-activatietest, waarbij gebruikgemaakt wordt van zowel een ruw cannabisextract als een recombinant (r)Can s 3-preparaat. Dit recombinant eiwit is een eiwit dat geproduceerd werd aan de hand van DNA-integratie in bacteriële plasmiden. Bij de productie van rCan s 3 werd gebruikgemaakt van een expressiesysteem aan de hand van *E. coli* waardoor dit eiwit niet versuikerd is. Versuikering van eiwitten is vaak een bron van fout-positieve sIgE-tests. Het gebruik van een recombinant eiwit kan dus de specificiteit van een test verhogen.

Daarnaast werd ook een sIgE-bepaling ontwikkeld voor het rCan s 3-eiwit, gebruikmakend van een cytometrische 'bead array'-techniek. Voor deze studie is men momenteel op zoek naar asymptomatische cannabisgebruikers, cannabisgebruikers die menen allergische klachten te ervaren tijdens hun gebruik en personen die professioneel aan cannabis worden blootgesteld, zoals politie- en laboratoriumpersoneel.

CONCLUSIE

Een ns-LTP-geassocieerde allergie kan voorkomen bij een breed spectrum aan plantaardige voedingsmiddelen, latex, pollen en zelfs cannabis. Alhoewel een ns-LTP-sensitisatie initieel in verband werd gebracht met vooral ernstige en gegeneraliseerde allergische reacties, lijkt dit in onze regio niet altijd zo te zijn. Wat kan je nu als arts doen bij het vermoeden van een ns-LTP-geassocieerde voedsel- en/of cannabisallergie? Een goede anamnese is zeer belangrijk. Aanvullend kan een screening met bepaling van sIgE Pru p 3 nuttige informatie opleveren en eventueel een prikpriktest met het verdachte voedingsmiddel. Met deze methode is echter geen uitsluitel te verkrijgen en worden patiënten die gesensitiseerd zijn voor andere, nog onbekende allergene componenten gemist. Een orale provocatietest kan in de meeste gevallen plaatsvinden, waarbij men rekening moet houden met het feit dat ns-LTP's vooral in de schil van plantaardige voedingsmiddelen aanwezig zijn, en dat een negatieve provocatie, onder andere door de afwezigheid van een cofactor, een fout-negatief resultaat kan zijn.

Momenteel wordt geadviseerd patiënten met een bewezen ns-LTP-sensitisatie enkel die plantaardige producten strikt te laten mijden waarop reeds een klinische allergische reactie

heeft plaatsgevonden. Omwille van de grote hoeveelheid onvoorspelbare factoren, zoals de mate van klinische kruisreactiviteit en de invloed van een cofactor, wordt ook aanbevolen standaard het gebruik van een adrenaline-auto-injector uitvoerig te bespreken met de patiënt.

REFERENTIES

1. Bartra J, García-Moral A, Enrique E. Geographical differences in food allergy. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz* 2016; 59:755-63.
2. Werfel T, Asero R, Ballmer Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70:1079-90.
3. Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, et al. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon* 2016;62:5-17.
4. Winkle CR, Chang C. The biochemical basis and clinical evidence of food allergy due to lipid transfer proteins: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46:211-24.
5. Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper, I, et al. IgE-reactivity profiles to non-specific lipid transfer proteins in a northwestern European country. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:679-82.
6. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marijuana. *Ann Intern Med* 1971; 75:571-3.
7. Ebo DG, Swerts S, Sabato V, et al. New food allergies in a European non-Mediterranean region: is Cannabis sativa to blame? *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:220-8.
8. Armentia A, Herrero M, Martin-Armentia B, et al. Molecular diagnosis in cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:351-2.
9. Rihs HP, Armentia A, Sander I, et al. IgE-binding properties of a recombinant lipid transfer protein from Cannabis sativa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:233-4.
10. Gamboa P, Sanchez-Monge R, Sanz ML, et al. Sensitization to Cannabis sativa caused by a novel allergenic lipid transfer protein, Can s 3. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1459-60.
11. Herzinger T, Schopf P, Przybilla B, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to cannabis in laboratory personnel. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:423-6.
12. Decuyper I, Faber MA, Sabato V, et al. Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:864-5.
13. Decuyper I, Ryckebosch H, Van Gasse A, et al. Cannabis allergy: what do we know anno 2015. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63:327-32.

ONTVANGEN 9 FEBRUARI 2017, GEACCEPTEERD 24 APRIL 2017.