

De bruikbaarheid van huidtesten bij onderzoek naar atopische aandoeningen in de huisartspraktijk

P. LUCASSEN

Lucassen P. De bruikbaarheid van huidtesten bij onderzoek naar atopische aandoeningen in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1995; 38(10): 457-60.

Samenvatting Bij 92 patiënten met klachten passend bij een atopische aandoening werden de betrouwbaarheid en validiteit van huidtesten onderzocht voor de volgende allergenen: huisstofmijt, boompollen, graspollen, kat en hond. Alle testen werden gedaan door de praktijkassistente. Als gouden standaard werd een combinatie van Phadiatop en RAST gebruikt. De betrouwbaarheid van de huidtesten was hoog (kappa 92 procent). Sensitiviteit en negatief voorspellende waarde waren ook hoog (respectievelijk 95 en 99 procent). De specificiteit en de positief voorspellende waarde waren veel lager (respectievelijk 81 en 49 procent). Huidtesten kunnen in de huisartspraktijk derhalve betrouwbaar worden gebruikt om IgE-afhankelijke reacties met de onderzochte allergenen uit te sluiten.

P. Lucassen, huisarts, lid CWO, Akkerroosstraat 18, 5761 EX Bakel.

Inleiding

Astma, allergische rhinitis, allergische conjunctivitis en constitutioneel eczeem komen vaak voor in de huisartspraktijk. Het is voor de behandeling van belang de rol van IgE-gemedieerde allergie te bepalen. Als uit de anamnese onvoldoende gegevens komen met betrekking tot het oorzakelijke allergeen, kan de huisarts gebruik maken van een aantal diagnostische testen. Enerzijds kan de diagnose gesteld worden door in-vivo onderzoek; in de huisartspraktijk zijn huidtesten hiervoor de enige mogelijkheid. Anderzijds kunnen in-vitro testen gebruikt worden; voorbeelden hiervan zijn RAST en Phadiatop. Beide meten de aanwezigheid van specifiek IgE: een RAST kwantificeert de hoeveelheid van een allergeen, de Phadiatop meet de aanwezigheid van IgE voor een mengsel allergenen, waarschijnlijk huisstofmijt, boompollen, graspollen, kat en hond; de exacte samenstelling van het mengsel is niet bekend. De Phadiatop heeft een hoge voorspellende waarde voor de RAST en kan gebruikt worden als screening voor inhalatie-allergenen.^{1,2}

Huidtesten en RAST correleren goed met elkaar, met name sterk positieve en sterk negatieve uitslagen.³ Welk onderzoek gedaan wordt, hangt af van verschillende factoren: technische vaardigheid, de beschikbaarheid van allergenen, de prijs, het gemak en de conditie van de huid van de patiënt.

Huidtesten hebben verschillende voordelen boven de RAST: het resultaat is meteen bekend, de sensitiviteit is iets beter, de kosten zijn laag. Nadelen zijn de noodzaak bepaalde medicatie te stoppen (corticosteroiden en antihistaminica), de afhankelijkheid van de conditie van de huid, de noodzaak van voldoende vaardigheid en problemen met het bewaren van de allergeenextracten.^{4,5}

De precieze waarde van huidtesten in de huisartspraktijk is niet bekend. Het doel van dit onderzoek is het bepalen van de betrouwbaarheid en validiteit van huidtesten in de huisartspraktijk bij patiënten die verdacht worden van atopische aandoeningen.

Methoden

Het onderzoek vond plaats van 1 maart 1992 tot 1 maart 1993 in een groepspraktijk met ongeveer 7000 patiënten. Alle patiënten die het spreekuur bezochten met klachten die konden wijzen op astma, allergische rhinitis, allergische conjunctivitis of constitutioneel eczeem, kwamen in aanmerking voor het onderzoek. Allergische rhinitis werd vermoed bij klachten als verstopte neus, waterige secretie uit de neus, jeuk en niezen, allergische conjunctivitis bij jeukende oogleden en waterige secretie. Verdenking op astma was aan de orde bij patiënten met recidiverend piepen, recidiverende kortademigheid, inspanningsafhankelijk piepen en nachtelijk hoesten. De diagnose constitutioneel eczeem werd gesteld bij patiënten met de typische leeftijdsafhankelijke verdeling en morfologie van jeukende laesies.

Er golden geen leeftijdsgrenzen. Patiënten bij wie in de voorafgaande drie jaar een huidtest of RAST was afgenomen werden uitgesloten en bij patiënten met eczeem moest de huid vrij zijn van laesies. Alle patiënten gaven mondeling toestemming voor het onderzoek.

Voor het onderzoek werden naam, leeftijd, geslacht, medicatie en de reden voor het onderzoek genoteerd. Elke patiënt werd getest met vijf veel voorkomende inhalatie-allergenen via een commercieel beschikbaar extract: huisstofmijt, boompollen, graspollen, kat en hond. De allergenen waren opgelost in 6% NaCl, 50% glycerine en 0,5% fenol; de vervaldatum werd steeds gecontroleerd. Als positieve controle werd histamine gebruikt, als negatieve controle solvens.

De huidtesten werden uitgevoerd door twee praktijkassistenten. Een van hen voerde de vijf priktesten uit op het volaire oppervlak van de onderarm. De druppels extract werden op ongeveer 2 cm van elkaar geplaatst. Na 15 minuten omcirkelde dezelfde assistente de urtica met inkt, waarna zij de grootte bepaalde met behulp van een transparante perspex schaal. De afbeeldingen hierop correspondeerden met een vijfpuntsschaal (0, +, ++, +++ en

++++). Direct daarna bepaalde de tweede assistente het resultaat op dezelfde wijze. Beiden noteerden het resultaat op een formulier zonder overleg en zonder op de hoogte te zijn van elkaars waarnemingen.

Voor de berekeningen werd een urtica van 0 of + beschouwd als negatief, een urtica van ++, +++ of ++++ als positief.

Na deze procedure kregen patiënten een laboratoriumformulier mee voor bloedonderzoek in het regionale ziekenhuis. Bij elke patiënt werd een Phadiatop gedaan. Een uitslag <1,0 werd beschouwd als negatief, ≥1,0 als positief. Bij alle patiënten met een positieve uitslag werden RAST's gedaan voor de genoemde vijf allergenen. De uitslagen hiervan werden weergegeven in klassen (0-6). Een uitslag in klasse 0 of 1 werd als negatief beschouwd, in klasse 2 of hoger als positief. Alle bloedonderzoeken werden verricht in hetzelfde ziekenhuis.

Een patiënt met een positieve Phadiatop plus minstens een positieve RAST werd geklassificeerd als positief volgens de gouden standaard; patiënten met een negatieve Phadiatop of een positieve Phadiatop plus vijf negatieve RAST's werden geklassificeerd als negatief voor de gouden standaard.

Als maat voor de betrouwbaarheid werd de inter-observerovereenstemming tussen de assistentes berekend (kappa). Waarden tussen 80 en 100 procent wijzen op een zeer goede overeenstemming. Als maat voor de validiteit werden sensitiviteit, specificiteit, en positief en negatief voorspellende waarde bepaald. Om de precisie van kappa en de maten van validiteit te schatten werden 95%-betrouwbaarheidsintervallen berekend. Het verschil tussen de patiënten bij wie de gouden standaard werd bepaald en degenen bij wie dit niet gebeurde, werd geanalyseerd door middel van 95%-betrouwbaarheidsintervallen bij ongepaarde waarnemingen.⁶

Resultaten

In totaal werden 92 patiënten ingesloten (tabel 1).

In acht gevallen was een van de twee

Tabel 1 Patiëntkenmerken

Leeftijdverdeling		Reden voor testaanvraag (aantallen)	
1e kwartiel	2 - 7 jr	- allergische rhinitis	35
2e kwartiel	7 - 19 jr	- astma	42
3e kwartiel	19 - 34 jr	- allergische conjunctivitis	2
4e kwartiel	34 - 64 jr	- constitutioneel eczeem	2
Gemiddeld	21 jr	- astma + allergische rhinitis	11
Man/vrouw-ratio	0,4		

Tabel 2 Berekening kappa

Assistente 1	Assistente 2		
	+	-	totaal
+	122	10	132
-	4	284	288
totaal	126	294	420

Kappa 92 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 4).

Tabel 3 Berekening validiteit

Huidtest	Gouden standaard		
	+	-	totaal
+	55	58	113
-	3	244	247
totaal	58	302	360

Sensitiviteit	95 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 5).
Specificiteit	81 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 4).
Positief voorspellende waarde	49 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 9).
Negatief voorspellende waarde	99 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval 1).

praktijkassistentes afwezig, zodat deze patiënten uitvielen voor het betrouwbaarheidsonderzoek. Bij de overige 84 patiënten werden in totaal 420 huidtesten gedaan. De inter-observerovereenstemming bedroeg 92 procent (tabel 2).

Twintig patiënten weigerden bloedonderzoek, zodat de gegevens van 72 patiënten konden worden gebruikt voor het berekenen van de validiteit (tabel 3). In totaal 47 patiënten hadden minimaal één positieve uitslag (15 één, 11 twee, 13 drie

en 8 vier of vijf). De uitkomsten waren voor beide praktijkassistentes gelijk. De kinderen van 2-7 jaar hadden geen afwijkende testkenmerken.

Voor de berekeningen in tabel 3 is uitgegaan van RAST-klasse 2 als afkappunt. Herhaling van de berekeningen met RAST-klasse 1 als afkappunt gaf de volgende resultaten: sensitiviteit 89 procent, specificiteit 83 procent, positief voorspellende waarde 54 procent, negatief voorspellende waarde 97 procent.

Tabel 4 Verschillen tussen onderzochten en uitvallers bij de berekening van de validiteit. Aantallen en standaarddeviaties (sd)

	Onderzocht n=72	Uitvallers n=20	Verskil	95%-BI
Gemiddelde leeftijd	23,3 (sd 14,8)	13,4 (sd 11,7)	9,9	3 - 16
Geslacht (v/v+m)	47/72	14/20	-0,47	-0,28 - +0,18
Aantal positieve tests	3,0 (sd 3,1)	2,2 (sd 2,8)	0,8	-0,7 - +2,4
<i>Reden van onderzoek</i>				
- allergische rhinitis	29	6	+0,10	-0,13 - +0,33
- astma	31	11	-0,12	-0,37 - +0,13
- allergische conjunctivitis	2	0	+0,03	-0,01 - +0,07
- constitutioneel eczeem	1	1	-0,04	-0,14 - +0,06
- astma + allergische rhinitis	8	3	-0,04	-0,21 - +0,13

De 20 patiënten die bloedonderzoek weigerden, verschilden niet van degenen die wel een bloedonderzoek ondergingen wat betreft geslacht, reden van het onderzoek en aantallen positieve huidtesten. Ze verschilden echter aanzienlijk in leeftijd (tabel 4).

Nadere analyse voor de verschillende aandoeningen liet zien dat de testkenmerken dezelfde waarden hadden bij patiënten met astma of allergische rhinitis; patiënten met zowel kenmerken van astma als allergische rhinitis hadden een duidelijk lagere specificiteit (56 procent, 95%-betrouwbaarheidsinterval 38-74) en dientengevolge een lagere positief voorspellende waarde (36 procent, 95%-betrouwbaarheidsinterval 17-59).

Beschouwing

Uit dit onderzoek blijkt dat huidtesten betrouwbaar zijn bij type-I allergische patiënten in de huisartspraktijk, mits de uitslag wordt gedichotomiseerd.

De huidtest is een sensitief onderzoek (weinig fout-negatieve uitslagen). In een eerstelijns populatie leidt dit tot een hoge negatief voorspellende waarde: bij negatieve resultaten kan de huisarts erop ver-

trouwen dat er geen sprake is van sensibilisatie voor de onderzochte allergenen. Tegelijk zijn huidtesten echter weinig specifiek (veel fout-positieve uitslagen), wat tot uiting komt in een bescheiden positief voorspellende waarde. Patiënten met een positieve huidtestuitslag dienen daarom aanvullend onderzoek te ondergaan (RAST).

De resultaten ten aanzien van de validiteit zijn mogelijk vertekend door het grote aantal patiënten die geen bloedonderzoek wilden ondergaan. Deze 20 patiënten verschilden echter niet wat betreft de reden voor het onderzoek en de uitslag van de huidtesten. Wat de invloed is van de veel lagere leeftijd van de weigeraars is onduidelijk.

Het grote aantal fout-positieve uitslagen is opvallend. Fout-positieve uitslagen kunnen worden veroorzaakt door fouten in de techniek van het testen, bijvoorbeeld het te dicht bij elkaar aanbrengen van de druppels extract of contaminatie van een druppel door materiaal van het vorige extract bij gebruik van dezelfde naald. Deze oorzaken zijn niet waarschijnlijk, gezien de aandacht die aan de techniek is besteed. Fout-positieve uitslagen door positief dermatografisme zijn niet waarschijnlijk, omdat de negatieve controles geen reactie

lieten zien. Mogelijk wordt het grote aantal fout-positieve reacties veroorzaakt door irritantia in de testvloeistof. Een betere kwaliteit van de allergeenextracten leidt mogelijk tot verbetering van de specificiteit.

De gouden standaard bestond uit een gecombineerde procedure: bij alle patiënten werd de Phadiatop bepaald, en bij degenen met een positieve uitslag werd een RAST voor vijf allergenen verricht. Niet alle patiënten ondergingen dus dezelfde procedure. Het is echter bijzonder onwaarschijnlijk dat patiënten met een negatieve Phadiatop significante hoeveelheden IgE voor een van de vijf allergenen produceren. Volgens de literatuur heeft de Phadiatop een uitstekende voorspellende waarde ten aanzien van de RAST.^{1,2} Er bestaat eveneens overeenstemming over de hoge correlatie tussen huidtest en RAST.^{7,8}

De gekozen gouden standaard wordt niet beïnvloed door de praktijkassistentes, en er zijn evenmin problemen met het bewaren van de testmaterialen. Huidtesten in de huisartspraktijk zijn wel gevoelig voor deze problemen. Hoewel huidtest en RAST in ideale omstandigheden ongeveer gelijkwaardig zijn, is vanwege deze praktische problemen gekozen voor de Phadiatop/RAST als gouden standaard.

De conclusie luidt dat huidtesten in de huisartspraktijk betrouwbaar en sensitief zijn, en een hoge negatief voorspellende waarde hebben. Praktijkassistentes kunnen de testen uitvoeren, de prijs is laag, de benodigde tijd is gering (ongeveer 15 minuten per patiënt) en de resultaten zijn onmiddellijk beschikbaar. Huidtesten geven meer informatie dan Phadiatop en besparen een groot aantal RAST's. Het spreekt vanzelf dat huidtesten weinig extra waarde hebben bij een zeer karakteristieke anamnese: bij een hoge prior-kans voegt een test, hoe goed ook, weinig toe aan de kans op ziekte.

Dankbetuiging

Met dank aan Y. Peters-Moors en P. Ypma, praktijkassistentes, en P. Coppens, destijds huisarts in opleiding, thans huisarts te Ulft.

Literatuur

- 1 Wever AMJ, Wever-Hess J, Van Schayk CP, Van Weel C. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy* 1990; 45: 92-7.
- 2 Dekker FW, Mulder Dzn JD, Kramps JA, et al. The Phadiatop in vitro test for allergy in general practice: is it useful? *Fam Pract* 1990; 7: 144-8.
- 3 Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al., eds. *Allergy. Principles and practice*. St Louis: Mosby, 1988.
- 4 Bousquet J, Michel FB. Precision of prick and puncture tests. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 870-2.
- 5 Anonymous. Position statement: allergen skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 636-7.
- 6 Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 1992.
- 7 Paggiaro PL, Bacci E, Amram DL, et al. Skin reactivity and specific IgE levels in the evaluation of allergic sensitivity to common allergens for epidemiological purposes. *Clin Allergy* 1986; 16: 49-55.
- 8 Knicker WT. Is the choice of allergy skin testing versus in vitro determination of specific IgE no longer a scientific issue? *Ann Allergy* 1989; 62: 373-4.

