

Kan een patiënt met klachten van gras-pollenallergie zonder voorafgaande tests behandeld worden?

Özlem Demir, Esther Röder, Marjolein Berger

Samenvatting

Demir Ö, Röder E, Berger M. Kan een patiënt met klachten van graspollenallergie zonder voorafgaande tests behandeld worden? *Huisarts Wet* 2005;48(13):655-60.

Achtergrond Volgens de huidige NHG-Standaard Allergische en hyperreactieve rhinitis is op basis van anamnese de diagnose graspollenallergie met zo veel zekerheid te stellen dat zonder specifieke RAST-test gestart kan worden met behandeling. Wij hebben onderzocht of deze aanbeveling gebaseerd is op resultaten van wetenschappelijk onderzoek en of de anamnese ook voldoende zekerheid geeft over de diagnose om te kunnen starten met (sublinguale) immunotherapie.

Methoden In MEDLINE is systematisch gezocht naar onderzoeken die de resultaten vergelijken van in-vitrotests op specifiek IgE met die van de anamnese bij patiënten met een vermoedelijke gras- of boompollenallergie. De methodologische kwaliteit beoordeelden we met behulp van QUADAS. Als referentietests gebruikten we Phadebas RAST, Pharmacia Cap Systeem en/of Phadiatop; de indextest was de anamnese. We berekenden likelihood-ratio's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

Resultaten In totaal 12 artikelen konden worden geïnccludeerd. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was slecht. De onderzoeken liepen sterk uiteen in patiëntenpopulatie en gebruikte referentietest. Geen enkel onderzoek vond plaats in een huisartsenpopulatie. In 9 van de 12 onderzoeken was de likelihood-ratio (LR) van een positieve anamnese ≥ 3 . Deze LR geeft voldoende zekerheid om symptomatisch te gaan behandelen.

Conclusie De geïnccludeerde onderzoeken lieten tegenstrijdige resultaten zien. Deze heterogeniteit kon niet worden verklaard door verschillen in onderzoeksopzet. De aanbeveling in de NHG-Standaard om op basis van de anamnese te starten met behandeling van een graspollenallergie gaat alleen op voor symptomatische behandeling. Voordat men start met immunotherapie is een specifieke RAST-test noodzakelijk.

Afdeling Huisartsgeneeskunde Erasmus MC, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam: Ö. Demir, student geneeskunde; E. Röder, arts-onderzoeker; dr. M. Berger, huisarts.

Correspondentie: m.berger@erasmusmc.nl

Mogelijke belangenverstremgeling: ER en MB voeren een onderzoek uit naar de effectiviteit van sublinguale immunotherapie bij kinderen met een gras-pollenallergie. Dit onderzoek wordt gesubsidieerd door ARTU Biologicals bv.

Inleiding

Graspollenallergie is een seizoensgebonden allergische aandoening waarbij de patiënt met klachten reageert op graspollen. De symptomen die bij graspollenallergie voorkomen, zijn een verstopte neus, een loopneus, niezen of jeuk in neus en ogen. Een graspollenallergie geeft klachten van mei tot september.¹ Klachten veroorzaakt door graspollenallergie kunnen erg belastend zijn voor de patiënt. Naast de typische klachten van neus en ogen gaat de allergie vaak gepaard met vermoeidheid, vooral bij volwassenen. Bij jongeren behoort algehele malaise tot de belangrijkste bijkomende klachten.^{2,3} De klachten van een allergische rhinitis kunnen 10 tot 30 jaar aanhouden.¹ De incidentie van allergische rhinitis in de huisartsenpraktijk neemt nog steeds toe.⁴

De diagnose graspollenallergie zou op basis van alleen de anamnese kunnen worden gesteld, dit in tegenstelling tot een allergische rhinitis op basis van bijvoorbeeld huisstofmijt of boompollen die een minder typisch verhaal heeft. Een combinatie van rhinitis, jeukende ogen, klachten bij droog zonnig weer én klachten alleen in de zomer geeft volgens de NHG-Standaard voldoende zekerheid voor de diagnose graspollenallergie.¹ Een recente systematische review naar de diagnostische waarde van de anamnese bij de diagnose allergische rhinitis concludeerde dat met name het uitlokken van de klachten door een allergeen de kans op een allergie sterk verhoogt (likelihood-ratio's 2,5-6,7). Het advies luidde om bij een geschatte kans van ten minste 25% op een allergische rhinitis symptomatisch te gaan behandelen.⁴ Deze review gaf helaas geen inzicht in de waarde van de anamnese bij de diagnose graspollenallergie.

Er bestaan evidence-based richtlijnen voor de behandeling van allergische rhinitis. De behandeling van graspollenallergie bestaat behalve uit vermijding van het allergeen uit symptomatische medicamenteuze behandeling. Orale en lokale antihistaminica en lokale corticosteroïden vormen de eerste keuze en kunnen zonder bijwerkingen jarenlang worden gegeven. Pas wanneer symptomatische behandeling onvoldoende effect heeft, is immunotherapie een optie. Sinds de introductie van sublinguale immunotherapie is deze indicatie echter uitgebreid en wordt immunotherapie ook gegeven aan patiënten met milde klachten die causaal behandeld willen worden. Sublinguale immunotherapie is allergeenspecifiek en duur: 1 jaar sublinguale immunotherapie kost ongeveer € 1500. Wij vroegen ons af of huisartsen op basis van de anamnese van rhinitisklachten in het graspollenseizoen met voldoende zekerheid de diagnose graspollenallergie kunnen stellen om specifiek

op deze allergenen te behandelen. Hierbij gaan wij ervan uit dat de kans op graspollenallergie bij een positieve anamnese ten minste 25% moet zijn om te starten met symptomatische behandeling⁴ en ten minste 60% om te starten met (sublinguale) immunotherapie.

Hoewel bij het testen op een specifieke allergie gekozen kan worden voor huidtests of in-vitrotests, heeft de Nederlandse huisarts meestal alleen toegang tot in-vitrotests. Daarom onderzoeken wij de relatie tussen anamnestiche bevindingen en de uitslag van tests op de specifieke serum-IgE-concentratie voor graspollen.

Met behulp van een systematisch literatuuronderzoek naar publicaties over de diagnostische waarde van anamnese bij graspollenallergie beantwoorden we de volgende vraag: Hoe goed voorspelt de anamnese de uitkomst van in-vitrotests op serumspecifiek IgE voor graspollen bij patiënten met rino(conjunctivitis)klachten?

Methoden

Zoekstrategie

In MEDLINE hebben wij vanaf het begin tot en met oktober 2004 gezocht met gebruik van de termen "Hypersensitivity", "Radioallergosorbent Test" als MeSH-termen en "questionnaire", "history", "symptom*", "Phadiatop" en "ImmunoCAP" als tekstwoorden. De opbrengst van deze zoekactie is gecombineerd met de zoekstrategie voor de identificatie van diagnostische onderzoeken, beschreven door Devillé en Buntinx.⁷ De termen "Nut Hypersensitivity", "Peanut Hypersensitivity", "Egg Hypersensitivity", "Latex Hypersensitivity", "Milk Hypersensitivity", "Food Hypersensitivity", "Drug Hypersensitivity", "Air Pollutants, Occupational" en "Occupational Exposure" hebben we toegevoegd als exclusiecriteria. Daarnaast hebben we de referentielijsten van de geïnccludeerde onderzoeken en bestaande relevante reviews bekeken.

Selectiecriteria

Om in dit literatuuronderzoek opgenomen te worden, moesten de artikelen aan de volgende voorwaarden voldoen. Ten eerste moest het onderzoek uitgevoerd zijn bij mensen bij wie aan graspollenallergie werd gedacht. Ten tweede moest er een vergelijking gemaakt worden tussen een vermoeden op basis van anamnestiche gegevens en de aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE gemeten met behulp van een RAST-test, ImmunoCAP of na een positieve Phadiatop. Ten derde moesten de resultaten van de onderzoeken zodanig zijn gepresenteerd dat het maken van een diagnostische 2 x 2-tabel mogelijk was. We hebben alleen artikelen in het Engels, Nederlands, Duits of Frans geïnccludeerd.

Twee beoordelaars (ER en OD) hebben onafhankelijk van elkaar de titels en de samenvattingen van de artikelen beoordeeld. Van alle potentieel relevante artikelen zijn de volledige teksten door twee reviewers (MB en OD) beoordeeld. Zij beslisten onafhankelijk van elkaar welke artikelen geïnccludeerd moesten worden.

Methodologische kwaliteitsanalyse en gegevensextractie

Twee beoordelaars (MB en OD) hebben onafhankelijk van elkaar

Wat is bekend?

▶ Volgens de NHG-Standaard Allergische en hyperreactieve rhinitis kan de diagnose graspollenallergie gesteld worden op basis van een anamnese van seizoensgebonden rhinitisklachten.

Wat is nieuw?

- ▶ Onderzoek naar de waarde van de anamnese bij graspollenallergie is nooit uitgevoerd in de huisartsenpraktijk.
- ▶ Uit tweede- en derdelijns onderzoek blijkt dat wanneer men graspollenallergie behandelt op basis van anamnestiche bevindingen, 2 tot 33% van de patiënten onterecht medicatie gebruikt.

de kwaliteit van de geïnccludeerde artikelen beoordeeld met behulp van de QUADAS (tabel 1).⁸ Zij losten verschil van mening op in een consensusbijeenkomst. Item 3 van de QUADAS ('Is de referentiestandaard goed genoeg om de allergie aan te tonen?') kwam te vervallen omdat in deze review alleen onderzoek is geselecteerd dat de RAST-test als referentietest gebruikt. Dit item had daarmee geen onderscheidende functie meer.

Alle criteria werden gescoord als ja (=1), nee (=0), of onduidelijk/weet niet (=0). We gebruikten kappa-waarden om de mate van overeenkomst over de methodologische kwaliteit weer te geven. Er is sprake van zeer goede overeenkomst tussen de beoordelaars bij een kappa >0,7, een redelijke overeenkomst bij een kappa tussen 0,5 tot 0,7 en een matig tot slechte overeenkomst bij een waarde <0,5.⁹

Eén van de beoordelaars (OD) voerde op gestructureerde wijze de gegevensextractie uit, die een tweede beoordelaar (MB) controleerde. De extracties bevatten de onderzoeksvraag in het artikel en gegevens over de setting van het onderzoek, in- en exclusiecriteria; patiëntkenmerken, een gedetailleerde beschrijving van de verzameling van anamnestiche gegevens (indextest) en de referentietest. Bij elk artikel werden de aantallen terecht-positieve, fout-positieve, terecht-negatieve en fout-negatieve resultaten genoteerd in een 2 x 2-tabel.

Gegevensanalyse

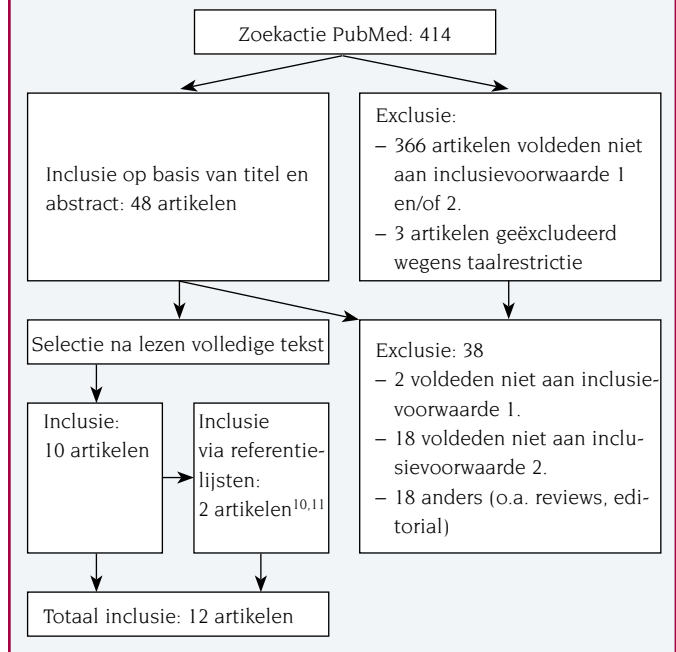
Uit de 2 x 2-tabel hebben wij de sensitiviteit, specificiteit en de positieve likelihood-ratio's (LR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) berekend. De likelihood-ratio geeft aan wat de verhouding is tussen de kans op bepaalde anamnestiche gegevens bij personen met graspollenallergie en de kans op eenzelfde anamnese bij personen zonder graspollenallergie. Een likelihood-ratio van 1 betekent dat deze anamnestiche gegevens net zo vaak voorkomen bij mensen mét, als bij mensen zonder graspollenallergie. Hoe groter de likelihood-ratio, hoe vaker de specifieke anamnese voorkomt bij mensen met graspollenallergie. Om de geschatte voorafkans van 12%¹ te verhogen tot 25% is een LR \geq 3 voldoende. Om de voorafkans van 12% te verhogen tot 60% is een LR>13 noodzakelijk.⁴ Een resultaat is statistisch significant als het 95%-BI geen 1 bevat. De likelihood-ratio van een negatieve anamnese (geen klachten) hebben we niet berekend omdat

Tabel 1 QUADAS (gemodificeerd), tussen haakjes het aantal onderzoeken waarin de beoordelaars deze vraag met 'ja' beantwoordden (n=12)

1	Was de patiëntenpopulatie representatief voor de patiënten die de test in praktijk zullen ondergaan?	(5)
2	Zijn selectiecriteria goed beschreven?	(4)
3	Is de referentiestandaard goed genoeg om de allergie aan te tonen?	*
4	Is de tijd tussen de referentietest (RAST) en de test (kliniek) kort genoeg om redelijk zeker te weten dat de allergie niet is veranderd tussen de twee tests?	(5)
5	Onderging iedereen die geïncludeerd is, of een gerandomiseerde selectie van de geïncludeerden, de referentietest (werd de RAST bij iedereen uitgevoerd)?	(8)
6	Ondergingen alle patiënten dezelfde referentietest (RAST) ongeacht het testresultaat (kliniek)?	(10)
7	Was de RAST onafhankelijk van de test (oftewel: was de RAST geen onderdeel van de diagnostiek)?	(10)
8	Was de uitvoering van de indextest (kliniek) in voldoende detail beschreven zodat deze eventueel op dezelfde manier opnieuw gedaan kon worden?	(2)
9	Was de uitvoering van de RAST (bijvoorbeeld vanaf welke waarde positief, negatief en grensgeval) in voldoende detail beschreven zodat herhaling op dezelfde manier mogelijk was?	(10)
10	Zijn de testresultaten – resultaten van de kliniek – geïnterpreteerd zonder dat men de RAST-uitslag kende?	(5)
11	Zijn de RAST-uitslagen geïnterpreteerd zonder dat men de resultaten van de kliniek kende?	(1)
12	Waren dezelfde klinische gegevens beschikbaar toen de testresultaten verklaard werden als dat er beschikbaar zouden zijn als de test (kliniek) in praktijk gebracht zou worden?	(3)
13	Zijn onverklaarbare/tussenliggende resultaten en/of grenslijnen van de test vermeld?	(1)
14	Zijn uitvallers verklaard?	(7)

*Item 3 is niet gebruikt omdat het in ons onderzoek geen onderscheidend vermogen had.

Figuur Schematische weergave van de literatuurselectie



delijk of degene die de RAST-uitslag interpreteerde de anamnese kende (item 11). Bij 11 artikelen zijn de onduidelijke uitkomsten (bijvoorbeeld positief, negatief of grensgeval) van de anamnese niet gespecificeerd (item 13).

Gegevensextractie

Van de 12 onderzoeken ging het bij 9 onderzoeken om patiëntenseries,^{10-12,14-19} bij 3 onderzoeken om een patiëntcontroleonderzoek.^{13,20,21} In deze laatste onderzoeken bestond de controlegroep uit geselecteerde personen die geen graspollenallergie hadden. In alle onderzoeken volgde de RAST op het afnemen van de anamnese volgens een vooropgesteld protocol. Drie onderzoeken includeerden patiënten die niet waren verwezen naar een allergologie(poli)kliniek.^{11,14,15}

In 8 patiëntenseries zijn in totaal 13.015 personen geïncludeerd, van wie 17,3% een symptomatische graspollenallergie had. Bij één patiëntenserie wordt het totaal aantal personen met een graspollenallergie niet genoemd.¹⁰ In de 3 niet-verwezen populaties was de prevalentie van graspollenallergie 16,9%, in de verwezen populaties 19,6%. In *tabel 2 en 3* (alleen op de website: <http://henw.org> en <http://nhg.artsennet.nl>) staan de kenmerken van de geïncludeerde artikelen.

Anamnese

De anamnese (de indextest) is in de meeste onderzoeken slecht beschreven. Het wordt niet duidelijk welke vragen precies gesteld zijn en wanneer de auteurs de anamnese positief of negatief noemden (*tabel 3*).

In vier onderzoeken vulden de patiënten zelf vragenlijsten in,^{11,14-16} bij acht onderzoeken namen allergologen de anamnese af bij de patiënten.^{12,13,17-21}

wij ervan uitgaan dat personen zonder klachten geen behandeling nodig hebben.

Resultaten

Gevonden onderzoeken

De zoekstrategie leverde 414 titels op. Uiteindelijk hebben wij 12 artikelen geïncludeerd (*figuur*). Bij één artikel konden de resultaten niet worden samengevat in een 2 x 2-tabel.¹⁰ We hebben dit artikel toch geïncludeerd, omdat de sensitiviteit en de specificiteit zijn vermeld en de likelihood-ratio berekend kon worden.

Kwaliteitsanalyse

We hebben de 12 artikelen beoordeeld op totaal 156 kwaliteitscriteria (items): 13 Quadas-items per artikel; over 112 items (73%) bereikten de beoordelaars overeenstemming. Met een kappa van 0,44 is dit een matige score voor interbeoordelaarsbetrouwbaarheid. Essentiële gegevens zijn in de artikelen vaak niet te vinden. Zo beschrijven de meeste onderzoeken de anamnese slecht. Wij hebben item 8 beoordeeld op twee criteria: ten eerste hebben we erop gelet of de anamnestiche vragen expliciet genoemd zijn en ten tweede of het duidelijk is wanneer de anamnese positief wordt genoemd. Bij 10 artikelen ontbreekt een overzicht van de anamnestiche vragen en is het niet duidelijk wanneer de anamnese positief wordt genoemd. De blindering voor testresultaten en RAST-uitslagen is vaak niet beschreven. Bij 5 artikelen is vermeld of diegene die de anamnese afnam geblindeerd was voor de RAST-uitslag (item 10).^{10,14,16,19,21} Bij 11 artikelen is het niet dui-

Tabel 4 Sensitiviteit, specificiteit en likelihood-ratio met 95%- betrouwbaarheidsinterval van de indextests

Auteurs	Sensitiviteit	Specificiteit	LR	95%-BI	Indextest	Afkappunt klasse
<i>Gras</i>						
Vooren et al. ¹⁷	0,42	0,59	1,0	0,4-1,6	Phadebas RAST	≥2
Chodirker et al. ²⁰	0,6	0,67	1,8	0,4-3,2	Phadebas RAST	≥2
Petersson et al. ¹³	0,8	0,68	2,5	1,0-4,0	Phadebas RAST	≥1
Eriksson ¹⁶	0,85	0,68	2,7	0,9-4,5	Phadebas RAST	≥1
Kersten et al. ²¹	0,91	0,60	2,3	0,5-4,0	Phadebas RAST	≥1
Niemeijer et al. ¹⁹	0,41	0,94	7,1	1,8-12,5	Phadebas RAST	≥1
Pepys et al. ¹²	0,72	0,9	7,5	1,7-13,2	Phadebas RAST	≥2
Wittig et al. ¹⁸	0,64	0,98	37,6	15,6-59,6	Phadebas RAST	onbekend
Williams et al. ^{10*}	0,58	0,89	5,3	†	Phadebas RAST	≥2
Williams et al. ^{10*}	0,77	0,81	4,1	†	modified RAST	≥2
Williams et al. ^{10*}	0,65	0,86	4,6	†	Pharm. CAP Systeem	≥2
Stern et al. ¹⁵	0,62	0,8	3,0	2,2-3,9	Phadiatop+ Pharm. CAP Systeem	≥1
Vervloet et al. ¹⁴	0,51	0,87	3,8	3,2-4,5	Phadiatop	onbekend
Tschopp et al. ¹¹	0,44	0,95	8,3	7,3-9,2	Phadiatop	100 kU/L
<i>Boom</i>						
Eriksson ¹⁶	0,78	0,57	1,8	1,1-2,6	Phadebas RAST	≥1
Petersson et al. ¹³	0,87	0,84	5,5	1,4-9,7	Phadebas RAST	≥1
Wittig et al. ¹⁸	0,73	0,93	9,8	5,0-14,5	Phadebas RAST	onbekend
Niemeijer et al. ¹⁹	0,4	0,98	26,4	1,0-79,5	Phadebas RAST	≥1
Stern et al. ¹⁵	0,63	0,66	1,9	1,4-2,4	Phadiatop en Pharm. CAP Systeem	≥1

*3x hetzelfde gras, maar 3 verschillende referentietests.

† Niet te berekenen.

In vier onderzoeken werd gevraagd naar de relatie tussen klachten en het seizoen waarin de klachten optraden;^{12,14,16,21} in drie andere onderzoeken naar klachten die werden uitgelokt door graspollen^{11,17,18} en in de overige onderzoeken alleen naar klachten. Tschopp et al.¹¹ en Vervloet et al.¹⁴ hebben de vragen expliciet genoemd en beschreven wanneer de anamnese positief wordt genoemd.

Referentietest: RAST, Pharmacia CAP en Phadiatop

In de geïncludeerde onderzoeken worden drie in-vitrotesttechnieken genoemd: de Phadebas RAST, de Pharmacia CAP Systeem en de Phadiatop.

Negen onderzoeken gebruikten de Phadebas RAST,^{12-14,16-21} één onderzoek¹⁶ gebruikte de Phadiatop en testte verder met de Phadebas RAST, één onderzoek¹⁵ gebruikte de Phadiatop en vervolgde bij een positieve Phadiatop met het Pharmacia Cap Systeem en weer een ander onderzoek¹¹ gebruikte alleen de Phadiatop zonder andere tests. Williams et al.¹⁰ vergeleken de Phadebas RAST, het Pharmacia Cap Systeem en de gemodificeerde RAST. De afkappunten varieerden maar werden meestal wel uitgedrukt in klassen. Elke klasse vertegenwoordigt een bepaalde spreiding van IgE-waarden. De spreidingen varieerden tussen de verschillende onderzoeken of werden niet genoemd (zie tabel 4).

Sensitiviteit, specificiteit, likelihood-ratio (LR)

Tien onderzoeken rapporteerden over de relatie tussen anamnese en graspollenspecifiek IgE. Twee onderzoeken gebruiken de Phadiatop,^{11,14} maar in het onderzoek van Tschopp et al.¹¹ is de Phadiatop niet uitgesplitst in een specifieke RAST-test voor graspollen. Uit 4 onderzoeken kwam geen statistisch significante relatie naar voren tussen de uitkomst van anamnese en het graspollenspecifiek IgE.^{16,17,20,21} In de overige onderzoeken werd een positieve relatie gevonden en liepen de LR's uiteen van 2,5 (95%-BI 1,0-4,0)¹³ tot 37,6 (95%-BI 15,6-59,6).¹⁸ In de 3 open populaties vari-

erden de LR's van 3,0 (95%-BI 2,2-3,9)¹⁵ tot 8,3 (95%-BI 7,3-9,2).¹¹ Alleen Vervloet et al. beschreven blinding bij afname van de anamnese (LR 3,8 (3,2-4,5)).¹⁴ In de verwezen populaties varieerden de LR's van 1,0 (95%-BI 0,4-1,6)¹⁷ tot 37,6 (95%-BI 15,6-59,6).¹⁸ Bij onderzoeken met voldoende blinding liepen de LR's uiteen van 2,3 (95%-BI 0,5-4,0)²¹ tot 7,1 (95%-BI 1,8-12,5).¹⁹ In de twee onderzoeken die naast het toepassen van adequate blinding aan de meeste andere methodologische kwaliteitscriteria

hadden voldaan, was de LR 3,8 in een open populatie¹⁴ en 5,3 in een verwezen populatie.¹⁰ Wanneer alleen op grond van anamnestic gegevens besloten wordt om te behandelen, zullen, ²¹ tot 33%²¹ van de patiënten met een positieve anamnese voor een graspollenallergie onterecht behandeld worden. Deze uitspraak is gebaseerd op de onderzoeken waarin een statistisch significante positieve LR werd gevonden.

Discussie

In ons systematisch literatuuronderzoek naar de diagnostische waarde van de anamnese bij de diagnose graspollenallergie op basis van de uitslag van een in-vitrotest bleken de LR's sterk te variëren. In de 2 onderzoeken die aan de meeste methodologische kwaliteitscriteria hadden voldaan was de LR 3,8 in een open populatie¹⁴ en 5,3 in een verwezen populatie.¹⁰ Bij behandeling op basis van een positieve anamnese wordt 2 tot 33% van de patiënten met een graspollenallergie dus onterecht behandeld. De prevalentie van rinoconjunctivitis was 16,9% in de open populatie en 19,6% in de verwezen populatie.

Volgens de NHG-Standaard kan de diagnose graspollenallergie op basis van de anamnese met zo veel zekerheid worden gesteld dat behandelen verantwoord is. Wij hebben als behandelgrens voor symptomatische behandeling een kans van 25% genomen;⁴ van de 12 onderzoeken hadden er 9 een LR≥3 die hiervoor nodig is.

Sublinguale immunotherapie is een alternatieve vorm van behandeling. Vanwege de geclaimde effectiviteit⁶ en milde bijwerkingen wordt sublinguale immunotherapie gepresenteerd als een ideale vorm van immunotherapie voor de huisarts. Daarmee wordt immunotherapie een reële optie in diens behandelarsenaal. Wij hebben ons de vraag gesteld of met immunotherapie gestart kan worden zonder eerst een RAST-test op graspollen uit te voeren. Om immunotherapie te kunnen starten is een hogere mate van zekerheid over de diagnose nodig. Immunotherapie is enkel effectief bij gebruik van het juiste allergeen. Sublinguale immunothe-

rapie is daarnaast belastend voor de patiënt en duur. Wij zijn arbitrair uitgegaan van een behandelgrens van 60%. Dit impliceert dat een positieve anamnese ten minste 13 keer vaker bij mensen mét een graspollenallergie dan bij mensen zonder graspollenallergie moet voorkomen (LR ≥ 13). Slechts in 1 van de 12 onderzoeken bleek dit het geval.

Welke anamnestiche bevindingen nu de grootste rol spelen bij het stellen van de diagnose hebben wij niet kunnen vaststellen. In vrijwel alle onderzoeken werd de inhoud van de anamnese zeer slecht of helemaal niet beschreven.

Heterogeniteit

De heterogeniteit in de geïncludeerde onderzoeken was groot en zat vooral in het verschil in gebruikte RAST-tests, de verschillende afkappunten voor een positieve test, de verschillen in indextest en de sterk uiteenlopende patiëntenpopulaties. Hierdoor konden we de gegevens niet samenvatten. De verschillen in LR konden echter niet worden verklaard door de gevonden heterogeniteit.

Geen van de geïncludeerde onderzoeken is uitgevoerd in de huisartsenpraktijk. Het enige gevonden onderzoek dat wél in de huisartsenpraktijk was uitgevoerd, moesten we uitsluiten omdat de indextest behalve de anamnese ook de uitslag van andere tests betrof.²² Het is aannemelijk dat de prevalentie van allergische rhinitis in een verwezen populatie hoger is dan in de huisartsenpopulatie. Het is opmerkelijk dat de gevonden prevalentie van 16,9% in een open populatie al hoger is dan de in de NHG-Standaard gerapporteerde 12% in de huisartsenpraktijk.

Beperkingen

Hoewel onze zoekactie uitgebreid was, kunnen door de taalrestrictie relevante artikelen zijn uitgesloten. Wij hebben 3 andersstalige artikelen niet kunnen beoordelen.

De overeenstemming bij de kwaliteitsbeoordeling was met een kappa van 0,44 matig. Een verklaring is de misinterpretatie van één item door een van de beoordelaars. Correctie hiervoor gaf een kappa van 0,75.

Er kan worden gediscussieerd over de juistheid van de keuze van de RAST-test als referentietest. Gendo et al.⁴ adviseren een samengestelde referentietest waarbij experts op basis van anamnese en aanvullende diagnostiek de diagnose allergische rhinitis stellen. Wel zou de indextest – in ons geval de anamnese – daar niet bij moeten worden betrokken. Omdat onder huisartsen de RAST-test de meest gebruikte referentietest is, hebben wij om pragmatische redenen hiervoor gekozen.

Conclusie

We hebben geen conclusies kunnen trekken over de waarde van de anamnese bij de diagnose van een graspollenallergie. Daarvoor spraken de resultaten van de geïncludeerde onderzoeken elkaar te veel tegen. Deze heterogeniteit kon niet worden verklaard door verschillen in onderzoeksopzet.

De aanbeveling in de NHG-Standaard Allergische rhinitis om op basis van de anamnese te starten met behandeling van een gras-

pollenallergie, gaat alleen op voor symptomatische behandeling. Voordat men start met immunotherapie is een specifieke RAST-test noodzakelijk.

Het verdient aanbeveling om onderzoek te doen naar de waarde van de anamnese bij de diagnose van een graspollenallergie in de huisartsenpraktijk. Daarvoor zou een specifieke vragenlijst voor graspollenallergie moeten worden ontwikkeld.

Literatuur

- 1 Crobach MJJS, Jung HP, Toorenburg-Beijer B, Van der Wal J, Van Leeuwen JTh, Van Puijenbroek EP, et al. NHG-Standaard Allergische en hyperreactieve rhinitis. Huisarts Wet 1995;38:216-27.
- 2 Baatenburg de Jong A, Te Rijdt JP, Brand PLP. Hoesten en malaise bij jonge kinderen, ten gevolge van allergische rinoconjunctivitis. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1545-8.
- 3 Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 1994;93:413-23.
- 4 Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. Ann Intern Med 2004;140:278-89.
- 5 Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis European Academy of Allergology and clinical immunology. Allergy 2000;55:116-34.
- 6 Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis Allergy 2005 Jan;60:4-12.
- 7 Devillé WL, Buntinx F. Guidelines for conducting systematic reviews of studies evaluating the accuracy of diagnostic tests. In: Knottnerus JA, editor. The evidence base of clinical diagnosis. London: BMJ Books, 2002.
- 8 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003;3:25.
- 9 Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. Biometrics 1977;33:363-74.
- 10 Williams PB, Dolen WK, Koepke JW, Selner JC. Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. Ann Allergy 1992;68:35-45.
- 11 Tschopp JM, Sistik D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SALPADIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy 1998;53:608-13.
- 12 Pepys J, Roth A, Carroll KB. RAST, skin and nasal tests and the history in grass pollen allergy. Clinical Allergy 1975;5:431-42.
- 13 Petersson G, Dreborg S, Ingestad R. Clinical history, skin prick test and RAST in the diagnosis of birch and timothy pollinosis. Allergy 1986;41:398-407.
- 14 Vervloet D, Haddi E, Tafforeau M, Lanteaume A, Kulling G, Charpin D. Reliability of respiratory symptoms to diagnose atopy. Clin Exp Allergy 1991;21:733-7.
- 15 Stern A, Van Hage-Hamsten M, Sondell K, Johansson SGO. Is allergy screening of blood donors necessary? A comparison between questionnaire answers and the presence of circulating IgE antibodies. Vox Sang 1995;69:114-9.
- 16 Eriksson NE. Diagnosis of reagenic allergy with house dust, animal dander and pollen allergens in adult patients IV. An evaluation of the clinical value of skin test, radioallergosorbent test, case history and combinations of these methods. Int. Archs Allergy appl. Immun. 1977;53:450-8.
- 17 Vooren PH, Kramps JA, Franken C, Van der Velde EA, Dijkman JH. De

betekenis van de radioallergosorbent-test (RAST) voor de diagnostiek van allergische luchtwegaandoeningen Ned Tijdschr Geneeskd 1984;128:652-6.

- 18 Wittig HJ, Blaiss MS. How helpful is the Radioallergosorbent Test in the Diagnosis of Allergic Disease? South Med J 1982;75:820-3.
- 19 Niemeijer NR, Fluks AF, De Monchy JGR. Optimization of skin testing II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. Allergy 1993;48:498-503.

- 20 Chodirker WB, Piotrowska A. Allergy testing: Comparison of skin and in vitro tests of allergic reagin. Can Med Assoc J 1977;116:1254-7.
- 21 Kersten W, Hoek GT. The value of the radio-allergo-sorbent test (RAST) in the diagnosis of pollinosis. Fortschr Med 1978;96:597-9.
- 22 Crobrach MJJS, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. Scand J Prim Health Care 1998;16:30-6.

Tabel 2 Kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken

Referentie	Publicatiejaar	Onderzoeksopzet	Setting patiënt	Leeftijd	Inclusie	Exclusie
Pepys et al.	1975	Patiëntenserie	Department of Clinical Immunology, Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London	Niet genoemd	Patiënten die lijden aan astma en/of rhinitis	Patiënten die injecties met graspollenextracten hebben gehad
Petersson et al.	1986	Patiëntcontrole	Allergy Service Department, County Hospital, Karlskrona	14-53 jaar (gemiddelde leeftijd: 26,6 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met rhinitis en/of conjunctivitis, seizoensgebonden of niet. - Controles: patiënten met een negatieve anamnese voor gras- of berkenpollen. 	Patiënten die al behandeld waren voor hun allergie
Vooren et al.	1984	Patiëntenserie	Polikliniek Longziekten van het Academisch Ziekenhuis Leiden	5-78 jaar (gemiddelde leeftijd: 32,5)	Patiënten met vermoedelijke inhalatieallergie	Patiënten met een te slechte longfunctie (FEV ₁ < 1000 ml)
Wittig et al.	1982	Patiëntenserie	Allergy Clinic, Ochsner Medical Institutions, New Orleans	Voornamelijk volwassenen, 20%: <15 jaar, 49%: >40 jaar	Patiënten die verwezen waren naar een allergiekliniek voor diagnose en behandeling	Niet genoemd
Niemeijer et al.	1993	Patiëntenserie	12 (6 ICT en 6 SPT) allergiecentra in Nederland	15-78 jaar (gemiddelde leeftijd 37,6 jaar) en 15-76 (gemiddelde leeftijd 39,5 jaar)	Nederlandse patiënten met een vermoedelijke allergie, die verwezen zijn naar 1 van de 12 allergiecentra	Niet genoemd
Chodirker et al.	1977	Patiëntcontrole	Clinical Immunology and Allergy Clinic at University Hospital London	Niet genoemd	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten die verwezen zijn naar een allergiekliniek, met (vermoedelijke) allergie - Controles: niet atopische ziekenhuismedewerkers en studenten in de gezondheidszorg 	Patiënten die immunotherapie krijgen
Kersten et al.	1978	Patiëntcontrole	Interne afdeling van het ziekenhuis Benthaniën, Moers	Interventiegroep: 5-42 jaar (gemiddelde leeftijd: 19,7 jaar) Controlegroep: 8-51 jaar (gemiddelde leeftijd: 28,1 jaar)	Pollinosepatiënten met typische klachten (rinopathie, conjunctivitis) tijdens de maanden mei-augustus	Niet genoemd
Eriksson et al.	1977	Patiëntenserie	Department of Allergology, First Medical Service, Sahlgrens' Hospital, Universiteit van Göteborg	Volwassen patiënten	Patiënten met astma en/of allergische rhinitis met een duidelijk positieve of negatieve provocatietestuitslag	Patiënten met betwifelbare provocatietestuitslagen
Williams et al.	1992	Patiëntenserie	Een grote stedelijke allergiepraktijk	Niet genoemd	Patiënten die seizoensgebonden en/of niet seizoensgebonden klachten hebben van de bovenste en/of onderste luchtwegen en bij wie een huidtest is gedaan.	Patiënten bij wie huidtests niet mogelijk waren of patiënten die medicijnen hadden ingenomen die de uitslag van de huidtest kunnen beïnvloeden
Tschopp et al.	1998	Patiëntenserie	Open populatie	18-60 jaar	Een random selectie van personen op inwonerslijst van 8 Zwitserse regio's.	Patiënten bij wie de drie tests (totale IgE, huidtest en Phadiatop) niet naar behoren zijn uitgevoerd
Vervloet et al.	1991	Patiëntenserie	Open populatie	20-60 jaar Gemiddelde leeftijd voor mannen: 40,1 ± 9,4 jaar Gemiddelde leeftijd voor vrouwen: 38,5 ± 8,9 jaar	Personen uit Marseille (Frankrijk) en omgeving die zich vrijwillig lieten onderzoeken tijdens een 5-jaarlijkse check-up van januari tot juli 1987.	Niet genoemd
Stern et al.	1995	Patiëntenserie	Department of Clinical Immunology and Blood Transfusion Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden	18-69 jaar	Opeenvolgende en nieuwe bloeddonoren	Niet genoemd

Tabel 3 Beschrijving van tests en opbrengsten in geïncludeerde onderzoeken

Referentie	Referentietest	Test	Overige tests	Prevalentie hooikoorts
Pepys et al.	Phadebas RAST (bepalingen werden gedaan in Pharmacia Service Laboratory in Uppsala, Zweden): klasse 0: negatief, klasse 1: grensgeval, klasse 2-4: positief	Expertanamnese: relatie tussen rhinitisklachten en graspollenseizoen	Huidtest Nasale provocatietest	63/141 (44,7%)
Petersson et al.	Phadebas RAST (Pharmacia AB, Uppsala, Zweden): klasse 0 tot 4; klasse ≥1: positief	Expertanamnese: klachtenscore van 1 tot 4, waarbij 1=negatief, 2=twijfelachtig, 3=waarschijnlijk, 4=aannemelijk. Positief bij score ≥3	Huidtest	54 patiënten, 15 controles
Vooren et al.	Phadebas RAST (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Zweden): onderverdeeld in 4 klassen en klasse ≥2 = positief	Expertanamnese: vragenlijst en mondelinge anamnese. Relatie tussen luchtwegklachten en allergen.	Inhalatietest Huidtest	70/472 (14,8%)
Wittig et al.	Phadebas RAST (Pharmacia Laboratories, Piscataway (NJ)): werd in tweevoud uitgevoerd (in het klinisch laboratorium van het 'Ochsner Medical Institute', New Orleans (LA); en in de 'Biomedical Reference Laboratory', Burlington, (NC)). De RAST is positief bij een 'matig positieve' titer.	Expertanamnese: relatie tussen klachten en allergen	Huidtest	129/274 (47,1%)
Niemeijer et al.	Phadebas RAST (Pharmacia AB, Uppsala, Zweden): onderverdeeld in 5 klassen en positief genoemd als RAST-klasse ≥ 1.	Expertanamnese: op basis van klachten en relatie met allergen is een allergie: 0=negatief, 1=twijfelachtig of 2=positief	ICT, SPT (huidtests)	235/858 (27,4%)
Chodirker et al.	Phadebas RAST (verkregen van Pharmacia, Uppsala): onderverdeeld over 4 klassen (klasse 0 tot 4), waarbij een RAST-klasse van ≥ 2 positief werd beschouwd.	Expertanamnese: klachten passend bij allergie	Huidtest RMCT (rat mast cell test)	Niet genoemd
Kersten et al.	Phadebas RAST (met schijfjes van de Deutsche Pharmacia GmbH/Freiburg/Br.): onderverdeeld in 4 klassen, waarbij 0=negatief, 1=grensgeval, ≥2 = positief	Expertanamnese± symptomen zoals loopneus, tranende ogen, niezen en eventuele ademklachten in relatie tot de bloeiperiode van gras	Huidtest NPT	44 patiënten 10 controles
Eriksson et al.	Phadebas RAST (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Zweden): uitgedrukt in klasse 0 tot 4. >0 =positief	Vragenlijst: symptomen en periode van de symptomen. Onderverdeeld in 0=negatief, 1=twijfelachtig, 2=waarschijnlijk, 3=overtuigend. Score 2 en 3 werden positief genoemd.	Nasale of bronchiale provocatietest Huidtest	72/397 (18,1%)
Williams et al.	Pharmacia CAP Systeem: ≥0,35 KU _A /L =pos Phadebas RAST (Pharmacia Diagnostics AB): ≥0,35 PRU/mL (Phadebas RAST Unit per mL) =pos Modified RAST (Pharmacia Diagnostics AB): klasse 0-5 Klasse >1=pos. (hoewel enkele artsen klasse 1 tweeduidig of positief noemden)	Expertanamnese: klachten	Huidtest	?/198? (niet genoemd)
Tschopp et al.	Phadiatop: positief als ≥100 kU/l	Vragenlijst: De anamnese was positief voor 'Current allergic rhinitis' als de 2 volgende vragen beide positief werden beantwoord: 1) Heeft u in de afgelopen 12 maanden klachten gehad van allergische rhinitis, inclusief hooikoorts? 2) Heeft u een loopneus, verstopte neus, last van niezen, of jeukende of tranende ogen gehad na blootstelling aan graspollen?	Huidtest Totale serum IgE bepaling (CAP FEIA technologie, Pharmacia, Uppsala, Zweden)	1361/8329 (16,3%)
Vervloet et al.	Phadiatop (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Zweden)	Vragenlijst: hooikoorts als deze vraag positief beantwoord wordt: 'Heeft U ooit hooikoortsklachten gehad, en dan voornamelijk een loopneus, niezen, jeukende en tranende ogen in de lente?'	geen	380/2067 (18,5%)
Stern et al.	Phadiatop (Pharmacia CAP Systeem Phadiatop FEIA, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Zweden). De resultaten werden onderverdeeld in 6 klassen, waarbij klasse 0 negatief werd genoemd (concentratie < 0,35 kU/L)	Vragenlijst: 14 vragen over algemene allergische aandoeningen aan de ogen, neus, lagere luchtwegen en de huid en over allergische klachten tijdens de kinderjaren. Naar aanleiding van antwoorden 2 groepen gemaakt: QAG (atopische groep) en QNAG (niet-atopische groep)	geen	93/477 (19,5%)