

Voorbeeld 2 IgE-onderzoek in de diagnostiek van allergische rhinitis

1 Achtergrond

5 Allergische rhinitis is het optreden van langdurige (langer dan vier weken durende) of frequent recidiverende neusklachten, bestaande uit een verstopte neus, een loopneus, niezen of jeuk in de neus. Bij allergische rhinitis kunnen ook oog- of (zelden) huidklachten optreden. De genoemde symptomen kunnen alleen of in combinatie met elkaar voorkomen. Allergische rhinitis wordt veroorzaakt door een IgE-gemedieerde (immunoglobuline E) allergie voor inhalatieallergenen.

10 De prevalentie van allergische rhinitis in Europa, geschat op basis van vragenlijstonderzoek, zelfrapportage of rapportage door ouders, loopt in de verschillende Europese landen uiteen van 10 tot 15% [Aas, 1997]. In Nederland wordt de prevalentie in de huisartsenpraktijk geschat op 27,8 per 1000 personen [van der Linden, 2004] Allergische rhinitis komt vooral voor tussen de 5 en 45 jaar, met een piek tussen 15 en 24 jaar. Bij volwassenen met allergische rhinitis verminderen de klachten vaak in de loop der jaren [Greisner, 1998; Bodtger, 2004].

Bij een allergische rhinitis komt in de neus, onder invloed van binding van allergenen aan IgE-antilichamen op mestcellen, onder andere histamine vrij [Skoner, 2001; Bachert, 2004; Bousquet, 2001; Dykewicz, 1998]. De permeabiliteit van de bloedvaten in de neus neemt daardoor toe en de in de neus aanwezige zenuwuiteinden worden geprikkeld, met als gevolg hypersecretie, jeuk en niezen (vroegefasereactie).

De belangrijkste allergenen buitenshuis zijn pollen van bomen (vooral van de berk) en grassen. Deze allergenen veroorzaken 'hooikoorts'. Berkenpollen zijn in de lucht aanwezig vanaf februari tot eind juli en veroorzaken de meeste klachten van februari tot en met mei. Graspollen zijn vanaf begin april tot en met november aantoonbaar en leiden tot de meeste klachten van mei tot en met augustus. Binnenshuis zijn vooral de huisstofmijt en huisdieren van belang. Klachten ten gevolge van huisstofmijt komen het hele jaar voor, vooral als men veel binnenshuis verblijft [Kalra, 1992].

Bij de helft van de patiënten treedt zes tot twaalf uur na de vroegefasereactie een cellulaire infiltratie van het neusslijmvlies op (latefasereactie). Deze latefasereactie is mede verantwoordelijk voor het optreden van hyperreactiviteit en voor een verlaging van de prikkeldeempel ('priming'). 'Priming' heeft tot gevolg dat een steeds kleinere hoeveelheid allergeen eenzelfde reactie van het neusslijmvlies veroorzaakt en dat allergenen die gewoonlijk niet tot problemen leiden, op dat moment wel symptomen geven.

Allergische rhinitis en astma komen vaak in combinatie voor. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat 15 tot 40% van de patiënten met een allergische rhinitis astma heeft [Leynaert, 2000]. Omgekeerd heeft een groot deel van de patiënten met astma tevens een allergische rhinitis (percentages tot 80 à 90 worden genoemd) [Yawn, 1999; Leynaert, 2000; Guerra, 2002, Greisner, 1998].

Het uitgangspunt voor de diagnostiek is een patiënt met langdurige (meer dan vier weken aanhoudende) of frequent recidiverende neusklachten.

Anamnese: de huisarts informeert naar de aard van de klachten:

- niezen;
- loopneus;
- jeuk in neus of ogen;
- 5 • verstopte neus, continu of intermitterend, eenzijdig of beiderzijds;
- kortademigheid of piepen.

Daarnaast gaat de huisarts de ernst van de klachten na en of ze intermitterend dan wel persisterend zijn. Klachten korter dan vier dagen per week of korter dan vier weken achtereen worden intermitterend genoemd. Langer durende klachten worden persisterend genoemd. Matig tot ernstige klachten zijn klachten die leiden tot slaapstoornissen, tot een vermindering van de dagelijkse activiteiten, ontspanning en/of sport, tot school- of werkverzuim, of die hinderlijk zijn. In overige gevallen wordt gesproken van milde klachten.

Bij (jonge) kinderen kunnen de klachten van een allergische rhinitis bestaan uit hoesten en malaise. Neus- en oogklachten worden vaak niet spontaan, maar alleen bij specifiek navragen gemeld. Peuters en kinderen op de basisschoolleeftijd met een allergische rhinitis hebben vaak klachten van een hardnekkig verstopte neus ('altijd verkouden'), malaise en hoesten [Baatenburg-de Jong, 2005]. Ook slecht slapen, rode ogen en blauwe wallen onder de ogen kunnen tekenen zijn van een allergische rhin(oconjunctiv)itis. Vooral bij kinderen met een positieve familieanamnese voor allergie kan een allergische rhinitis al op jonge leeftijd optreden. Een allergische rhinitis bij jonge kinderen is vaak het gevolg van een allergie voor huisstofmijt. Vanaf de leeftijd van ongeveer 3 jaar kan een allergie voor inhalatieallergenen aangetoond worden [Van Velzen, 2004].

De huisarts informeert daarnaast naar omstandigheden waardoor de klachten ontstaan of verergeren, zoals:

- 25 - stofzuigen of bed opmaken;
- contact met dieren;
- seizoen: in de lente of in de zomer;
- droog, zonnig weer;
- specifieke prikkels: stof, (tabaks)rook, temperatuurveranderingen, bak- en verflucht, alcohol
- 30 en lichamelijke inspanning.

Tot slot informeert de huisarts naar:

- aanwezigheid van huisdieren;
- gebruik van een lokaal decongestivum, acetylsalicylzuur, een NSAID, een cholesterolsyntheseremmer of oogdruppels met een bètablokker;
- 35 - neustrauma in het verleden.

In de huidige NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis staat vermeld dat de huisarts de diagnose allergische rhinitis voldoende betrouwbaar kan stellen bij patiënten bij wie de anamnese wijst op een geïsoleerde graspollen- of boompollenallergie. Bij andere patiënten met langdurige en frequent recidiverende rhinitis zonder duidelijke oorzaak wordt geadviseerd een inhalatieallergeenscreeningstest aan te vragen. Bij een inhalatieallergeenscreeningstest wordt het serum van de patiënt in reactie gebracht met een mengsel van de meest voorkomende allergenen. De precieze samenstelling van dit mengsel varieert, maar bevat vaak ten minste de volgende allergenen: huisstofmijt, graspollen, boompollen, kattenepitheel, hondenepitheel, schimmels en kruidpollen (standaardpanel). De test bevat meestal geen allergenen van knaagdieren

(cavia, konijn). De testuitslag van de allergeenspecifieke IgE-bepaling (RAST) is positief bij een waarde $\geq 0,35$ kU/l. Bij een positieve inhalatieallergeenscreeningstest bepaalt het laboratorium vaak direct het allergeenspecifieke IgE. Bij aanwijzingen voor andere allergieën kan de huisarts andere specifieke IgE-bepalingen aanvragen (bijvoorbeeld cavia, konijn, paard, vogel of specifieke gras- of boompollen). Men moet zich realiseren dat het bij de inhalatieallergeenscreeningstest gaat om screening op specifieke inhalatieallergenen. Een patiënt kan een allergie ontwikkeld hebben ten aanzien van een ander allergeen dan in de screeningstest onderzocht. Dit zal leiden tot een negatief testresultaat op de inhalatieallergeenscreeningstest, terwijl de patiënt wel een allergische rhinitis kan hebben, vanwege een allergie voor een ander inhalatieallergeen.

De huisarts stelt de diagnose allergische rhinitis bij langdurige of frequent recidiverende rhinitis in combinatie met 'hooikoorts'-klachten of een positieve test op inhalatieallergenen. Daarna wordt het beleid bepaald.

De behandeling van allergische rhinitis heeft tot doel om klachten te voorkomen of te verminderen.

Het beleid bij allergische rhinitis bestaat uit:

- Vermijden van prikkels (dit lijkt bij chronische allergische rhinitis alleen effectief bij allergie voor honden- en kattenepitheel, en enigszins bij allergie voor huisstofmijt)
- Medicamenteuze behandeling, dit kan zowel aanvals- als onderhoudsbehandeling zijn. Aanvalsbehandeling (incidentele behandeling) bestaat uit een lokaal of oraal antihistaminicum, of een corticosteroïd neusspray. Bij persisterende klachten wordt over het algemeen een corticosteroïd neusspray aanbevolen.

Negatieve effecten van vermindering van prikkels hebben betrekking op meer sociale aspecten (de kat of hond het huis uit, en schoonmaakadviezen) en kosten (sanering ten aanzien van huisstofmijt, bijvoorbeeld glad vloeroppervlak, speciaal beddengoed).

Negatieve effecten van medicamenteuze behandeling bestaan uit bijwerkingen zoals neusbloedingen, irritatie en pijn (frequent) en zeer zeldzaam neusseptumperforatie. Bij langdurig gebruik van corticosteroïden door kinderen is groeivertraging gemeld.

1.1 *Uitgangsvraag*

1.1.1. Wordt aanvullend allergeenspecifiek IgE-onderzoek (standaardpanel) als add-on test versus anamnese alleen aanbevolen bij mensen met een positieve anamnese voor allergische rhinitis in de eerste lijn?

Patiëntrelevante uitkomsten (O)

- Klachten: niezen, loopneus, jeuk in de neus of ogen, verstopte neus, kortademigheid/piepen
- bijwerkingen van behandeling
- kosten

1.1.2. *Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen*

In Tabel 1 worden mogelijke gevolgen en consequenties op basis van het doorredeneren vanuit diagnostische testeigenschappen gepresenteerd. De werkgroep heeft vooraf bepaald het meeste belang te hechten aan zo min mogelijk fout-positieve testuitslagen. In het geval van een fout-positieve testuitslag kan onterecht mogelijk onomkeerbaar beleid worden ingezet (zoals saneren, bijvoorbeeld wegdoen van huisdieren), terwijl de klachten niet verminderen. Er wordt minder waarde gehecht aan fout-negatieve testuitslagen. De reden hiervoor is dat in het geval van een

fout-negatieve testuitslag de rhinitis beschouwd wordt als niet-allergisch en zal medicamenteus behandeld worden. De behandeling is wellicht niet optimaal, omdat er geen sprake is van vermindering van allergenen waarvoor de patiënt allergisch is.

Tabel 1 Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

Knelpunt: Het is onbekend of allergeenspecifiek IgE-onderzoek als additioneel onderzoek bij mensen met klachten van allergische rhinitis die zich melden bij de huisarts van toegevoegde waarde is.			
Uitgangsvraag: Wordt aanvullend allergeenspecifiek IgE-onderzoek (standaardpanel) als add-on test versus anamnese alleen aanbevolen bij mensen met een positieve anamnese voor allergische rhinitis in de eerste lijn?			
Populatie (P)	Mensen met klachten van allergische rhinitis en een positieve anamnese gesteld door de huisarts (vanaf basisschoolleeftijd (omdat allergie voor inhalatieallergenen vanaf de leeftijd van ongeveer 3 jaar kan worden aangetoond))		
Interventie (I)	Inhalatieallergiescreeningstest (standaardpanel)		
Vergelijking (C)	Anamnese alleen		
Uitkomsten (O)	Gevolgen	Voor de patiënt relevante consequenties (gebaseerd op gevolgen)	Importantie
Terecht positieven	De patiënt wordt terecht gediagnostiseerd met allergische rhinitis en krijgt een gerichte behandeling, bestaande uit vermindering en eventuele medicamenteuze behandeling. Dit kan gepaard gaan met bijwerkingen.	Bij effectieve behandeling verminderen of verdwijnen de klachten. Saneren kan ingrijpend zijn en de patiënt kan bovendien last hebben van bijwerkingen van de medicamenteuze behandeling. De behandeling gaat gepaard met kosten voor de patiënt.	7
Terecht negatieven	De patiënt wordt terecht niet gediagnostiseerd met allergische rhinitis en krijgt geen gerichte behandeling. Er vindt vervolgdagnostiek plaats.	De symptomen bij de patiënt zullen niet wijzigen (totdat een andere diagnose is gesteld, die kan worden behandeld). Er vindt geen sanering plaats en de patiënt heeft geen last van bijwerkingen van de behandeling. Voor het stellen van een diagnose en vervolgbeleid is nadere diagnostiek nodig, die ook weer gepaard kan gaan met risico's.	9
Fout positieven	De patiënt wordt onterecht gediagnostiseerd met allergische rhinitis. De patiënt krijgt onterecht een specifieke behandeling, bestaande uit vermindering en eventuele medicamenteuze behandeling. De klachten persisteren.	De klachten zullen niet verminderen en de patiënt kan wel de negatieve effecten van de behandeling krijgen (saneren + bijwerkingen). De behandeling gaat gepaard met kosten voor de patiënt. Bij persisteren van de klachten zal op een gegeven moment vervolgdagnostiek ingezet worden.	9
Fout negatieven	De patiënt wordt onterecht niet gediagnostiseerd met allergische rhinitis en krijgt onterecht geen specifieke behandeling. Er zal vervolgdagnostiek plaatsvinden naar de oorzaak van de klachten.	De klachten zullen niet wijzigen. Er zal vervolgonderzoek plaatsvinden met mogelijke risico's. Er is een vertraging in het stellen van de juiste diagnose en het inzetten van gericht beleid.	7
Inconclusieve testuitslag	De test wordt herhaald.	Vertraging van de diagnostiek.	5
Belasting van de test	Het gaat om een eenmalig bloedonderzoek. De belasting voor de patiënt is te verwaarlozen.	-	2

Beslag op middelen (kosten)	De kosten van het onderzoek komen ten laste van het eigen risico van de patiënt. Ook de kosten van een eventuele behandeling kunnen voor een patiënt hoog zijn.	Het eigen risico van de patiënt wordt belast door het onderzoek. En, ook de kosten van het beleid voor het patiënt kunnen hoog zijn.	5
------------------------------------	---	--	---

2 Methode

2.1 Zoeken en selecteren literatuur

Er is een search (9 mei 2017) uitgevoerd in Pubmed (zie bijlage 1 voor de zoekstrategie). Er is gezocht naar cross-sectioneel onderzoek. Daarbij is gezocht naar literatuur gepubliceerd vanaf 2000, omdat Immunoglobulin E als MESH-heading in 2002 is geïntroduceerd. In tabel 2 zijn de selectiecriteria gepresenteerd voor de selectie van de literatuur.

Er is niet gezocht naar evidence over directe gevolgen van de test of over behandelconsequenties, omdat de directe gevolgen van de test verwaarloosbaar klein worden geacht en informatie over behandelconsequenties uit andere delen van de NHG Standaard gehaald kon worden. Ook de link tussen test en behandeling is niet systematisch geëvalueerd.

Tabel 2 Selectiecriteria

Type studies	- Cross-sectioneel onderzoek
Type patiënten	- Patiënten met (klachten van) allergische rhinitis
Type indextest	- IgE-panel gericht op inhalatie allergie
Type referentietest	- Provocatie-onderzoek*
Type uitkomstmaten	- Allergeen specifieke allergische rhinitis
Type setting	- Geen selectie**

* In het literatuuronderzoek is vergeleken met provocatie-onderzoek, dat als gouden standaard wordt gezien. Deze test heeft in de praktijk geen plaats.

** De NHG Standaard richt zich op beleid in de eerste lijn. In het literatuuronderzoek is hier echter niet toe beperkt. Waar nodig kan binnen de GRADE methodiek afgewaardeerd worden voor indirectheid van het bewijs, bij beschikbaarheid van bewijs uit een andere setting.

De risk of bias is beoordeeld met QUADAS-2.

3 Resultaten

3.1 Diagnostische testeigenschappen

3.1.1 Beschrijving studies

Er werden met de search 267 potentieel relevante abstracts gevonden. Hiervan werden er 259 geëxcludeerd op basis van het abstract, met name omdat het niet ging om een vergelijking (referentietest) van inhalatiescreeningstesten met bronchoprovocatie. Van de overgebleven acht artikelen werden er zeven geëxcludeerd, zodat er voor de beoordeling slechts één artikel over bleef [King, 2008].

King et al. onderzochten of huidpriktests en/of specifiek IgE-onderzoek geschikt zijn om de diagnose allergische rhinitis te stellen bij oudere volwassenen in de Verenigde Staten [King, 2008]. Daarbij richtten zij zich specifiek op de diagnostische accuratesse van huidtests en IgE gericht op *D. pteronyssinus*, waarbij nasale provocatie werd gebruikt als referentie test. In dit onderzoek werden 48 personen geïnccludeerd met een voorlopige klinische diagnose allergische rhinitis. De groep werd onderverdeeld in 28 oudere personen (gemiddelde leeftijd 67,8 jaar, van wie 11

vrouwen) en 20 jongere volwassenen (gemiddelde leeftijd 34,1 jaar, van wie 14 vrouwen). Alle personen kregen nasale provocatie, terwijl het IgE-onderzoek bij 44 van de 48 personen werd gedaan (4 personen weigerden of hadden een niet succesvolle venapunctie). De resultaten voor wat betreft de diagnostische accuratesse waren als volgt:

		Nasale provocatie	
		+	-
IgE test	+	11	5
	-	2	25
Totaal		13	30

- 5 Dit resulteerde in een sensitiviteit van 0,85 (95%BI: 0,55-0,98) en een specificiteit van 0,83 (95%BI: 0,65-0,94).

10 Zie bijlage 2 voor de resultaten van de QUADAS-2. Het is niet duidelijk of er opeenvolgende patiënten zijn geselecteerd voor inclusie in het onderzoek. De studiepersonen waren geblindeerd voor de uitslag van het IgE-onderzoek en de huidtest; het studiepersoneel was dat niet. Bij ongeveer 10% van de deelnemende populatie zijn niet beide testen uitgevoerd. Daarnaast moet opgemerkt worden dat in dit onderzoek slechts één allergeen getest werd, waarbij we voor deze uitgangsvraag in meerdere allergenen geïnteresseerd zijn.

3.1.2 Kwaliteit van bewijs

15 Er is afgewaardeerd voor risk of bias, omdat er sprake is van een mogelijk selectieve populatie (de rekrutering van patiënten staat niet duidelijk beschreven) en er geen sprake is van blinding van het studiepersoneel. Ook is er afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat maar op één allergeen getest wordt en het onderzoek betreft uit de Verenigde Staten dat niet in de eerste lijn is uitgevoerd. Tot slot is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, omdat het een onderzoek in een zeer kleine onderzoekspopulatie betreft. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

20 3.1.3 Resultaten

Zie tabel 3 (SoF (summary of findings) tabel). Zie bijlage 3 voor het volledige GRADE evidence-profiel.

Tabel 3 Samenvatting van de bevindingen

25 **Wordt aanvullend allergeenspecifiek IgE-onderzoek (standaardpanel) als add-on test versus anamnese alleen aanbevolen bij mensen met een positieve anamnese voor allergische rhinitis in de eerste lijn?** Patiënten of populatie : patiënten die met klachten van allergische rhinitis bij de huisarts komen

Setting : Eerstelijns

New test : IgE | **Cut-off value** : 0.35 IU/L

30 **Reference test** : Provocatieonderzoek | **Threshold** : doubling of symptom scores, PNIF decline of 50% or greater, or failure to return to within 20% of baseline PNIF after challenge.

Single study sensitivity : 0.85 (95% CI: 0.55 tot 0.98) | **Single study specificity** : 0.83 (95% CI: 0.65 tot 0.94)

Test resultaat	Number of results per 1,000 patients tested (95% CI)		Aantal patiënten (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Prevalentie 29% Zoals gezien bij King et al., 2008	Prevalentie 2.8% Zoals gezien bij van der Linden, 2004		
Terecht positieven	246 (160 tot 284)	24 (15 tot 27)	48	⊕○○○
Fout negatieven	44 (6 tot 130)	4 (1 tot 13)	(1)	ZEER LAAG ^{a,b,c}
Terecht negatieven	589 (461 tot 667)	807 (632 tot 914)	48	⊕○○○
Fout positieven	121 (43 tot 249)	165 (58 tot 340)	(1)	ZEER LAAG ^{a,b,c}
Onduidelijke testuitslag*				-
Complicaties als gevolg van de test**				-

* es:outcome.diagnostic.inconclusive_description

** es:outcome.diagnostic.complications_description

CI: Confidence interval

Explanations

- 5 a. Geen blinding van de onderzoekers, mogelijk selectieve populatie (niet opeenvolgend)
b. Geen eerstelijns populatie, slechts test op één allergeen
c. Zeer kleine onderzoekerspopulatie

3.2 Directe gevolgen van de test (belasting voor de patiënt en kosten)

10 Bij specifiek IgE-onderzoek dient er bloed geprikt te worden bij de patiënt. Dit vergt doorgaans een bezoek aan een prikpost/diagnostisch centrum of een ziekenhuis en de patiënt moet bovendien bellen voor de uitslag. Dit kost tijd. Het eigen risico van de patiënt wordt belast.

De kwaliteit van bewijs is voor dit onderdeel niet systematisch geëvalueerd.

3.3 Connectie test – behandeling

15 Het is niet bekend of alle mensen met een positieve testuitslag ook daadwerkelijk behandeld worden conform de adviezen voor behandeling van allergische rhinitis. Het is de verwachting dat de therapietrouw met name in het vermijden van allergenen en het langdurig gebruiken van profylactische medicatie beperkt is.

3.4 Consequenties van testuitslag [ontwerp NHG-Standaard allergische en niet-allergische rhinitis, 2017]

20 Voor een uitgebreide beschrijving van de behandelconsequenties en het natuurlijk beloop wordt verwezen naar de volledige tekst van de NHG Standaard allergische en niet allergische rhinitis. Deze zijn onderstaand kort samengevat.

Niet-medicamenteuze maatregelen

25 Het vermijden van allergenen is, afhankelijk van het soort allergeen waarop de patiënt positief getest heeft, wisselend effectief. Bij een allergie voor huisdieren is afstand doen van het huisdier de meest effectieve maatregel; dit is effectiever dan optimale farmacotherapie. De kwaliteit van dit bewijs is *zeer laag*. Bij een pollenallergie is vermijden van pollen slechts beperkt mogelijk. Bij huisstofmijtallergie kan de patiënt streven naar reductie van huisstofmijt De kwaliteit van bewijs is *laag*.

30 Medicamenteuze maatregelen

Bij de medicamenteuze behandeling van een allergische rhinitis kiest men op grond van werkzaamheid, aard en ernst van de klachten en gebruiksgemak tussen nasale corticosteroiden en niet-sederende antihistaminica, oraal of nasaal. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit voor het verminderen van klachten tussen deze groepen. Antihistaminica werken in het algemeen sneller dan nasale corticosteroiden, respectievelijk enkele uren versus enkele dagen. Corticosteroiden zijn meer dan antihistaminica geschikt voor preventief of langdurig behandelen van klachten.

Natuurlijk beloop

Bij een allergische rhinitis kunnen de klachten tien tot dertig jaar aanhouden; ze duren zelden levenslang. Van een niet-allergische rhinitis is het natuurlijke beloop onbekend.

4 Conclusies

4.1 Diagnostische testeigenschappen

Er is zeer geringe zekerheid over de diagnostische testeigenschappen van IgE-onderzoek (standaardpanel) als add-on test na anamnese voor het stellen van de diagnose allergische rhinitis bij mensen met klachten van allergische rhinitis die zich melden bij de huisarts.

4.2 Directe gevolgen

De directe gevolgen van het ondergaan van een IgE-test zijn volgens de werkgroep minimaal.

4.3 Connectie test- behandeling

Geen conclusie.

4.4 Consequenties van testuitslag

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het afstand doen van een huisdier een zeer effectieve maatregel is bij een allergie voor huisdieren.

Bij een pollenallergie is vermijden van pollen beperkt mogelijk en mogelijk effectief (geen kwaliteit van bewijs bekend).

Er is bewijs van lage kwaliteit dat saneringsmaatregelen effectief zijn bij huisstofmijtallergie.

Bij een allergie die samenhangt met werk, zijn maatregelen op het werk mogelijk effectief (geen kwaliteit van bewijs bekend).

Er is bewijs van redelijke kwaliteit dat orale antihistaminica de klachten van een allergische rhinitis doen afnemen. Er zijn geen aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit is tussen de verschillende antihistaminica onderling.

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat nasale antihistaminica effect hebben op klachten door een allergische rhinitis. Er is geen verschil in effectiviteit tussen de beide geneesmiddelen.

Orale en nasale antihistaminica zijn effectief bij de behandeling van symptomen door allergische rhinitis. Er zijn aanwijzingen dat nasale toediening iets effectiever is.

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat fluticason effectief is in de behandeling van symptomen door allergische rhinitis. Bij mometason is er onzekerheid over de klinische relevantie van de effectiviteit. Er zijn geen aanwijzingen voor onderlinge verschillen tussen de nasale corticosteroiden.

Het is aannemelijk dat de symptomen bij een allergische rhinitis kunnen herstellen. Er is echter ook een risico op het verergeren van de symptomen en het ontstaan van complicaties zoals astma.

4.5 *Algehele kwaliteit van bewijs*

5 De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag.

5 Van bewijs naar aanbeveling

Zie hiervoor bijlage 3 en 4.

5.1 *Kwaliteit van bewijs*

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag.

10 5.2 *Balans tussen gunstige en ongunstige effecten van de test*

De voordelen van de interventie zijn matig, de nadelen beperkt. De nadelen van een fout-positieve of een fout-negatieve testuitslag zijn relatief beperkt; het zal niet leiden tot levensbedreigende situaties. In de studie die in de evidence is gebruikt, is alleen gekeken naar huisstofmijt. Bij bijv. een vermoede allergie voor honden of katten, die in het huishouden van de patiënt zelf zijn, zijn er veelal wel sterke klinische aanwijzingen, en zal men minder snel overgaan tot het inzetten van aanvullend IgE-onderzoek. Het aantonen van een allergie middels IgE-onderzoek kan, bij twijfel aan de diagnose, wel erg waardevol zijn, bijv. ten aanzien van gerichte voorlichting.

20 5.3 *Waarden en voorkeuren van patiënten en professionals*

De voorkeuren van patiënten kunnen variëren voor wat betreft het vermijden van allergische prikkels. Dat geldt ook voor de voorkeuren van patiënten omtrent het testen zelf en het al dan niet nemen van medicatie.

25 5.4 *Middelenbeslag (kosten)*

Het laten uitvoeren van IgE-diagnostiek (panel) kost 110 Euro. Dit komt ten laste van het eigen risico. Patiënten zijn over het algemeen vaak jong, en hebben het eigen risico nog niet 'opgebruikt'. Voor kinderen geldt geen eigen risico.

5.5 *(On-)gelijkheid in gezondheidsuitkomsten*

Er zijn geen aanwijzingen voor ongelijkheid in gezondheidsuitkomsten door invoering van deze test.

30 5.6 *Aanvaardbaarheid*

Er zijn geen aanwijzingen dat het invoeren van de test niet aanvaardbaar zou zijn.

5.7 *Haalbaarheid*

Er zijn geen knelpunten in de implementatie van deze test te verwachten.

6 Rationale

35 Op grond van de anamnese kan meestal de diagnose gesteld worden. Twijfel aan de diagnose kan IgE-onderzoek ingezet worden. Belangrijke overwegingen hiervoor zijn de redelijke accurate van de test en de beperkte nadelen van de test. Een specifiekere aangetoonde allergie kan richting geven aan het beleid, bijvoorbeeld ook in het kader van gerichte voorlichting.

7 Aanbevelingen

Bij mensen met een positieve anamnese voor allergische rhinitis in de eerste lijn dient aanvullend allergeenspecifiek IgE-onderzoek (standaardpanel) overwogen te worden bij twijfel aan de diagnose.

5 Referenties

- Aas K, Aberg N, Bachert C, Bergmann K, Bergmann R, Bonini S. Allergic disease as a public health problem in Europe. In: Van Moerbeke D, editor. European Allergy White Paper. Brussel: The UCB Institute of Allergy; 1997. p. 1-46.
- Baatenburg De Jong AB, Te Rijdt JP, Brand PL. Hoesten en malaise bij jonge kinderen, ten gevolge van allergische rinoconjunctivitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1545-8.
- Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004;24(1):19-43.
- Bodtger U, Linneberg A. Remission of allergic rhinitis: An 8-year observational study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1384-8.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S147-S334.
- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5 Pt 2):478-518.
- Greisner WA, III, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19(4):185-8.
- Greisner WA, III, Settipane RJ, Settipane GA. Natural history of hay fever: a 23-year follow-up of college students. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19(5):271-5.
- Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419-25.
- Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering CA, Woodcock AA. Absence of seasonal variation in concentrations of the house dust mite allergen Der p1 in south Manchester homes. *Thorax*. 1992;47(11):928-31.
- King MJ, Tamulis T, Lockey RF. Prick puncture skin tests and serum specific IgE as predictors of nasal challenge response to *Dermatophagoides pteronyssinus* in older adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 12-17.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S201-S5.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(1 Suppl):S2-8.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk Utrecht/Bilthoven. NIVEL, 2004.
- Van Velzen MF, Roorda RJ, Brand PL. Allergieonderzoek bij recidiverend hoesten en piepen ook bij kinderen jonger dan 4 jaar mogelijk zinvol. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:888-91.
- Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):54-9.

45

Bijlage 1 Zoekstrategie

Database searched	Search terms
PUBMED	(("rhinitis, allergic"[MeSH Terms] OR allergic rhinitis[tiab] OR nasal allergy[tiab] OR nose allergy[tiab] OR pollinosis[tiab] OR pollinoses[tiab]) AND ("immunoglobulin E"[all fields] OR ige[tiab] OR ige'[tiab] OR ige's[tiab] OR ige0[tiab] OR ige1[tiab] OR ige1,2[tiab] OR ige125i[tiab] OR ige2[tiab] OR ige4[tiab] OR ige8[tiab] OR igea[tiab] OR igeab[tiab] OR igeado[tiab] OR igeal-phadnp[tiab] OR igeam[tiab] OR igeantibodies[tiab] OR igear[tiab] OR igeb[tiab] OR igeba[tiab] OR igebf[tiab] OR igebinding[tiab] OR igebound[tiab] OR igebp[tiab] OR igebp1[tiab] OR igebright[tiab] OR igecc[tiab] OR igeccf[tiab] OR igeccn[tiab] OR igeccns[tiab] OR igeccr[tiab] OR igeed[tiab] OR igeedansyl[tiab] OR igeedde[tiab] OR igeede[tiab] OR igeednp[tiab] OR igeeds[tiab] OR igeef[tiab] OR igeef2[tiab] OR igeef3[tiab] OR igeefc[tiab] OR igeeg[tiab] OR igeegam[tiab] OR igeegcr[tiab] OR igeegf[tiab] OR igeghi[tiab] OR igeid[tiab] OR igeid50[tiab] OR igeekappa[tiab] OR igel[tiab] OR igel1[tiab] OR igel2[tiab] OR igel2[tiab] OR igel2[tiab] OR igel2[tiab] OR igelb4[tiab] OR igelevel[tiab] OR igelevels[tiab] OR igelg[tiab] OR igelit[tiab] OR igelite[tiab] OR igelith[tiab] OR igelis[tiab] OR igelm[tiab] OR igeln[tiab] OR igelnik[tiab] OR igelor[tiab] OR igselsrud[tiab] OR igselsrud's[tiab] OR igeltrade[tiab] OR igem[tiab] OR igembe[tiab] OR igemberdiev[tiab] OR igemberdievich[tiab] OR igemcitabine[tiab] OR igemdock[tiab] OR igemdock2[tiab] OR igemdockv2[tiab] OR igemediated[tiab] OR igemn[tiab] OR igemric[tiab] OR igems[tiab] OR igen[tiab] OR igen'ers[tiab] OR igenaltrade[tiab] OR igenbiotech[tiab] OR igend[tiab] OR igene[tiab] OR igeneon[tiab] OR igeration[tiab] OR igerensis[tiab] OR igeretic[tiab] OR igeretics[tiab] OR igerenic[tiab] OR igerenica[tiab] OR igerenicity[tiab] OR igerenin[tiab] OR igerenio[tiab] OR igerenious[tiab] OR igerenity[tiab] OR igerennyel[tiab] OR igerenomed[tiab] OR igerenomicviewer[tiab] OR igerenomix[tiab] OR igerenotype[tiab] OR igerenous[tiab] OR igerens[tiab] OR igerens'[tiab] OR igerent[tiab] OR igerentifier[tiab] OR igerentrade[tiab] OR igerenuity[tiab] OR igereny[tiab] OR igerenybe[tiab] OR igerenybevetel[tiab] OR igerenybevetelet[tiab] OR igerenybeveteelevel[tiab] OR igerenybeveteli[tiab] OR igerenybevetelre[tiab] OR igerenye[tiab] OR igerenyei[tiab] OR igerenyeik[tiab] OR igerenyeket[tiab] OR igerenyeknek[tiab] OR igerenyel[tiab] OR igerenyelnek[tiab] OR igerenyelt[tiab] OR igerenyeltek[tiab] OR igerenyenek[tiab] OR igerenyet[tiab] OR igerenyli[tiab] OR igerenylo[tiab] OR igerenylokben[tiab] OR igerenylokhoz[tiab] OR igerenyt[tiab] OR igerenyu[tiab] OR igerenyuk[tiab] OR igerenyunket[tiab] OR igeo[tiab] OR igeon[tiab] OR igeova[tiab] OR igeop[tiab] OR igeopal[tiab] OR igeopalco520[tiab] OR igeopals[tiab] OR igeopi[tiab] OR igepon[tiab] OR igepros[tiab] OR igepps[tiab] OR igeppilon[tiab] OR igeppilonri[tiab] OR igeqsi[tiab] OR igequick[tiab] OR iger[tiab] OR igerbils[tiab] OR igercin[tiab] OR igercine[tiab] OR igerd[tiab] OR igerceptor[tiab] OR igeresponder[tiab] OR igerest[tiab] OR igeretes[tiab] OR igeretesek[tiab] OR igeretesnek[tiab] OR igeriatrics[tiab] OR igerii[tiab] OR igerina[tiab] OR igernellin[tiab] OR igeron[tiab] OR igerq[tiab] OR igers[tiab] OR igersheim[tiab] OR igersheimer[tiab] OR igerter[tiab] OR igerum[tiab] OR iges[tiab] OR iges'[tiab] OR igesd[tiab] OR igesha[tiab] OR igesp[tiab] OR igest[tiab] OR igeste[tiab] OR igested[tiab] OR igestion[tiab] OR iget[tiab] OR igetbetter[tiab] OR igetdb[tiab] OR igte[tiab] OR igettest[tiab] OR igetide[tiab] OR igeuc[tiab] OR igeum[tiab] OR igeumone[tiab] OR igeus[tiab] OR igev[tiab] OR igevc[tiab] OR igevp[tiab]) OR (anti ige[tiab] OR anti ige125i[tiab] OR anti igeid[tiab] OR anti igend[tiab] OR anti igepps[tiab] OR anti iges[tiab])) AND (versus[tiab] OR comparison[tiab] OR (compare[tiab] OR compare'[tiab] OR compare's[tiab] OR compare2[tiab] OR compare2trees[tiab] OR compare3d[tiab] OR compare4[tiab] OR compareable[tiab] OR compareably[tiab] OR compareaded[tiab] OR compareads[tiab] OR comparecalls[tiab] OR compareceeram[tiab] OR compareceu[tiab] OR comparecimento[tiab] OR compared[tiab] OR comparedata[tiab] OR comparedbetween[tiab] OR comparede[tiab] OR comparedf[tiab] OR comparedfavorably[tiab] OR compareds[tiab] OR comparedsented[tiab] OR comparedt[tiab] OR comparedthe[tiab] OR comparedto[tiab] OR comparedtodrugtreatment[tiab] OR comparedtothe[tiab])

OR comparedup[tiab] OR comparedusing[tiab] OR comparedwith[tiab] OR comparedwithtradi-
 tional[tiab] OR comparee[tiab] OR compareed[tiab] OR comparees[tiab] OR comparefatal[tiab] OR
 compareh[tiab] OR comparehat[tiab] OR compareing[tiab] OR compareisons[tiab] OR compare-
 inkage[tiab] OR comparem[tiab] OR comparements[tiab] OR comparems2[tiab] OR com-
 paren[tiab] OR comparence[tiab] OR compareng[tiab] OR comparent[tiab] OR compareodm[tiab]
 OR comparepost[tiab] OR compareprospector[tiab] OR comparer[tiab] OR comparerd[tiab] OR
 comparered[tiab] OR compareroc[tiab] OR comparerons[tiab] OR comparers[tiab] OR com-
 pares[tiab] OR compares'[tiab] OR comparesing[tiab] OR compareson[tiab] OR compares-
 sion[tiab] OR comparesvery[tiab] OR comparesvm[tiab] OR comparetable[tiab] OR com-
 pareded[tiab] OR comparetests[tiab] OR comparetive[tiab] OR comparetively[tiab] OR com-
 paretree[tiab] OR comparetti[tiab] OR comparetti's[tiab] OR comparevoa[tiab]) OR compara-
 tive[all fields] OR accuracy[tiab] OR value[tiab]) AND ("nasal provocation tests"[MeSH Terms] OR
 nasal allergen provocation test[tiab] OR NAPT[tiab] OR provocation[tiab]) AND (hasabstract[text]
 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR
 French[lang] OR German[lang])) OR (("rhinitis, allergic/diagnosis"[Mesh Terms] OR allergic rhi-
 nitis[tiab] OR nasal allergy[tiab] OR nose allergy[tiab] OR pollinosis[tiab] OR pollinoses[tiab]) AND
 ("immunoglobulin E"[all fields] OR ("immunoglobulin e"[MeSH Terms] OR "immunoglobulin e"[All
 Fields]) OR ige[tiab] OR ige'[tiab] OR ige's[tiab] OR ige0[tiab] OR ige1[tiab] OR ige1,2[tiab] OR
 ige125i[tiab] OR ige2[tiab] OR ige4[tiab] OR ige8[tiab] OR igea[tiab] OR igeab[tiab] OR ige-
 ado[tiab] OR igealphadnp[tiab] OR igeam[tiab] OR igeantibodies[tiab] OR igeat[tiab] OR igeb[tiab]
 OR igeba[tiab] OR igebf[tiab] OR igebinding[tiab] OR igebound[tiab] OR igebp[tiab] OR
 igebp1[tiab] OR igebright[tiab] OR igecc[tiab] OR igeccf[tiab] OR igeccn[tiab] OR igeccs[tiab] OR
 igeccr[tiab] OR igeed[tiab] OR igeedansyl[tiab] OR igeedde[tiab] OR igeede[tiab] OR igeednp[tiab] OR
 igeeds[tiab] OR igeee[tiab] OR igeea[tiab] OR igeem[tiab] OR igeepsilonri[tiab] OR igeef[tiab] OR
 igeef2[tiab] OR igeef3[tiab] OR igeefc[tiab] OR igeeg[tiab] OR igeegam[tiab] OR igeegcr[tiab] OR
 igeegf[tiab] OR igeghi[tiab] OR igeid[tiab] OR igeid50[tiab] OR igeekappa[tiab] OR igel[tiab] OR
 igel1[tiab] OR igel2[tiab] OR igela2[tiab] OR igelb4[tiab] OR igelevel[tiab] OR igelevels[tiab] OR
 igelg[tiab] OR igelit[tiab] OR igelite[tiab] OR igelith[tiab] OR igells[tiab] OR igelm[tiab] OR
 igeln[tiab] OR igelnik[tiab] OR igelo[tiab] OR igelsrud[tiab] OR igelsrud's[tiab] OR igeltrade[tiab]
 OR igem[tiab] OR igembe[tiab] OR igemberdiev[tiab] OR igemberdievich[tiab] OR igemcita-
 bine[tiab] OR igemdock[tiab] OR igemdock2[tiab] OR igemdockv2[tiab] OR igemediated[tiab] OR
 igemn[tiab] OR igemric[tiab] OR igems[tiab] OR igen[tiab] OR igen'ers[tiab] OR igenataltrade[tiab]
 OR igenbiotech[tiab] OR igend[tiab] OR igene[tiab] OR igeneon[tiab] OR igereneration[tiab] OR igeren-
 esis[tiab] OR igeretic[tiab] OR igeretics[tiab] OR igerenic[tiab] OR igerenica[tiab] OR igerenicity[tiab]
 OR igerenin[tiab] OR igerenio[tiab] OR igerenious[tiab] OR igerenity[tiab] OR igerennyel[tiab] OR ige-
 nomed[tiab] OR igerenomicviewer[tiab] OR igerenomix[tiab] OR igerenotype[tiab] OR igerenous[tiab] OR
 igerens[tiab] OR igerens'[tiab] OR igerent[tiab] OR igerentifier[tiab] OR igerentrade[tiab] OR igerenuity[tiab]
 OR igereny[tiab] OR igerenybe[tiab] OR igerenybevetel[tiab] OR igerenybevetelre[tiab] OR
 igerenybevetellevel[tiab] OR igerenybeveteli[tiab] OR igerenybevetelre[tiab] OR igerenye[tiab] OR
 igerenyei[tiab] OR igerenyeik[tiab] OR igerenyeket[tiab] OR igerenyeknek[tiab] OR igerenyel[tiab] OR
 igerenyelnek[tiab] OR igerenyelt[tiab] OR igerenyeltek[tiab] OR igerenyenek[tiab] OR igerenyet[tiab] OR
 igerenyli[tiab] OR igerenylo[tiab] OR igerenylokben[tiab] OR igerenylokhos[tiab] OR igerenyt[tiab] OR
 igerenyu[tiab] OR igerenyuk[tiab] OR igerenyunket[tiab] OR igeo[tiab] OR igeon[tiab] OR igeova[tiab]
 OR igeop[tiab] OR igeopal[tiab] OR igeopalco520[tiab] OR igeopals[tiab] OR igeopi[tiab] OR igeopon[tiab]
 OR igeopros[tiab] OR igeops[tiab] OR igeopsilon[tiab] OR igeopsilonri[tiab] OR igeqsi[tiab] OR ige-
 quick[tiab] OR iger[tiab] OR igerbils[tiab] OR igercin[tiab] OR igercine[tiab] OR igerd[tiab] OR
 igerereceptor[tiab] OR igereresponder[tiab] OR igerest[tiab] OR igeretes[tiab] OR igeretesek[tiab] OR
 igeretesnek[tiab] OR igeriatrics[tiab] OR igerii[tiab] OR igerina[tiab] OR igernellin[tiab] OR ige-
 ero[tiab] OR igerq[tiab] OR igers[tiab] OR igersheim[tiab] OR igersheimer[tiab] OR iger[tiab] OR
 igerum[tiab] OR iges[tiab] OR iges'[tiab] OR igesd[tiab] OR igesha[tiab] OR igesp[tiab] OR
 igess[tiab] OR igeste[tiab] OR igested[tiab] OR igestion[tiab] OR iget[tiab] OR igetbetter[tiab] OR

igetdb[tiab] OR igete[tiab] OR igetest[tiab] OR igetide[tiab] OR igeuc[tiab] OR igeum[tiab] OR igeumone[tiab] OR igeus[tiab] OR igev[tiab] OR igevc[tiab] OR igevp[tiab]) OR (anti ige[tiab] OR anti ige125i[tiab] OR anti igeid[tiab] OR anti igend[tiab] OR anti igepts[tiab] OR anti iges[tiab])) AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR accuracy[tiab] OR value[tiab]) AND (has-abstract[text] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR German[lang])))) AND (hasabstract[text] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR German[lang]))

Bijlage 2. QUADAS-2 tool: Risk of bias and applicability judgments

Domain 1: Patient selection

A. Risk of bias

Describe methods of patient selection:

Study participants were recruited following standard guidelines for human clinical trials.

Inclusion criteria included a suspected clinical diagnosis of perennial allergic rhinitis. Patients with perennial rhinitis had symptoms during most of the year for at least one year.

28 older and 20 younger patients were recruited from patients referred to the James A Haley Veterans Hospital and private allergy clinics in Tampa, Florida.

- | | |
|--|---|
| • Was a consecutive or random sample of patients enrolled? | Yes/No/Unclear |
| • Was a case-control design avoided? | Yes/No/Unclear |
| • Did the study avoid inappropriate exclusions? | Yes/No/Unclear → rokers werden geëxcludeerd. Dit kan bias opleveren |

Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

Zie inclusiecriteria bovenstaand.

Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR → Slechts test op 1 allergeen. Uitgangsvraag is gericht op meerdere allergenen. Daarnaast: VS patiënten. Het is mogelijk dat deze 'afwijken' van Nederlandse patiënten.

Domain 2: Index test(s) (if more than 1 index test was used, please complete for each test)

A. Risk of bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

Blood samples were obtained before nasal challenge from 44 of 48 participants and serum samples were sent to the immunology laboratory for assay of sIgE to D pteronyssinus. Results were reported as kilounits of allergen per liter. A positive test result was defined as an sIgE level of 0.35 kUA/L or greater

- | | |
|---|----------------|
| • Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? | Yes/No/Unclear |
| • If a threshold was used, was it pre-specified? | Yes/No/Unclear |

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR → slechts test op één allergeen

Domain 3: Reference standard

A. Risk of bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

A positive nasal challenge result was defined as a doubling of symptom scores to a minimum postchallenge score of 10, peak nasal inspiratory flow (PNIF) decline of 50% or greater, or failure to return to within 20% of baseline PNIF after challenge.

Baseline PNIF and symptom scores were recorded after the participants had time to adjust to the indoor climate and before nasal challenge with phosphate-buffered saline. They were recorded every 10 minutes until the PNIF was within 20% of the last 2 measurements. The nasal challenge was performed by placing 0,1 mL of phosphate-buffered saline bilaterally on the inferior nasal turbinates via syringe without a needle, followed by 0,1 mL of *D pteronyssinus* (10, 100 and 1000 AU/mL, sequentially) at 30-minute intervals.

If more than a 20% decline in PNIF occurred, the subsequent challenge was delayed until a return to within 20% of baseline. If a patient's PNIF failed to return within 20% of baseline within 1 hour, further challenge was not performed.

<ul style="list-style-type: none"> Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? 	Yes/No/Unclear → in andere studies in de selectie werd de nasale provocatie juist als indextest onderzocht.
--	---

<ul style="list-style-type: none"> Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? 	Yes/No/Unclear
---	----------------

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
--	------------------------

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR → slechts test op één allergeen
---	---

Domain 4: Flow and timing

A. Risk of bias

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Bij 4 patiënten werd geen IgE bepaald: weigering venapunctie of mislukte venapunctie.

De resultaten hebben betrekking op 43 van de 48 deelnemers, van 1 deelnemer staat niet vermeld waarom er geen resultaten zijn.

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

De index test is uitgevoerd vóór de referentietest. Hierbij staat geen tijdsinterval genoemd. Dit lijkt geen probleem te zijn.

<ul style="list-style-type: none"> Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? 	Yes/No/Unclear
---	----------------

<ul style="list-style-type: none"> Did all patients receive a reference standard? 	Yes/No/Unclear → mogelijk heeft 1 deelnemer de referentietest niet gehad
--	--

<ul style="list-style-type: none"> Did patients receive the same reference standard? 	Yes/No/Unclear
---	----------------

<ul style="list-style-type: none"> Were all patients included in the analysis? 	Yes/No/Unclear → mogelijk is er 1 patient onterecht niet meegenomen in de analyse
---	---

Could the patient flow have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
--	------------------------

Bijlage 3 GRADE evidenceprofiel

Vraagstelling: Wordt aanvullend allergeenspecifiek IgE-onderzoek (standaardpanel) als add-on test versus anamnese alleen aanbevolen bij mensen met een positieve anamnese voor allergische rhinitis in de eerste lijn?

Uitkomst	Aantal studies (Aantal patiënten)	Studieopzet	Beoordeling kwaliteit van bewijs					Effect per 1,000 patiënten tested		Test accurate QoE	Importantie
			Risk of bias	Indirect bewijs	Inconsistentie	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Voorafkans 29%	Voorafkans 2.8%		
Terecht positieven (patiënten met allergische rhinitis)	1 studies 48 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	246 (160 tot 284)	24 (15 tot 27)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Fout negatieven (patiënten onterecht geclassificeerd als geen allergische rhinitis)								44 (6 tot 130)	4 (1 tot 13)		
Terecht negatieven (patiënten zonder allergische rhinitis)	1 studies 48 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	589 (461 tot 667)	807 (632 tot 914)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Fout positieven (patiënten onterecht geclassificeerd als met allergische rhinitis)								121 (43 tot 249)	165 (58 tot 340)		
Onduidelijke testuitslag	studies patiënten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Complicaties als gevolg van de test	studies patiënten									-	

Prevalenties	29%	2.8%	
--------------	-----	------	--

Explanations

a. Geen blinding van de onderzoekers, mogelijk selectieve populatie (niet opeenvolgend)

b. Geen eerstelijns populatie, slechts test op één allergeen

c. Zeer kleine onderzoekspopulatie

Bijlage 4. Evidence to decision-framework

Vraagstelling

Should **specifiek IgE-onderzoek** be used to diagnose **allergische rhinitis** in **patiënten die met klachten van allergische rhinitis bij de huisarts komen**?

POPULATION: patiënten die met klachten van allergische rhinitis bij de huisarts komen

INTERVENTION: specifiek IgE-onderzoek

PURPOSE OF THE TEST:

ROLE OF THE TEST:

LINKED TREATMENTS:

ANTICIPATED OUTCOMES:

SETTING: Eerstelijns

PERSPECTIVE:

SUB-GROUPS:

BACKGROUND:

Assessment

	JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
PROBLEM	<p>Is the problem a priority?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		Met name vermindering van allergenen is een maatregel met veel impact. Het is belangrijk om hier de juiste indicatie voor te stellen (expert opinion).
TEST ACCURACY	<p>How accurate is the test?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very inaccurate <input type="radio"/> Inaccurate 		

	<ul style="list-style-type: none"> ● Accurate ○ Very accurate ○ Varies ○ Don't know 		
DESIRABLE EFFECTS	<p>How substantial are the desirable anticipated effects?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 		Het verschil tussen behandeling van allergische en niet-allergische rhinitis is beperkt. Vermijding van allergenen is beperkt effectief. Specifieke anti-allergene medicatie lijkt redelijk effectief (conclusies behandeling en expert opinion)
UNDESIRABLE EFFECTS	<p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 		<p>De test gaat niet gepaard met ernstige bijwerkingen.</p> <p>Het vermijden van allergenen (bijv. afstand doen van huisdieren) kan een ingrijpende maatregel zijn.</p> <p>De bijwerkingen van medicatie zijn gering (expert opinion).</p>
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	<p>What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		
CERTAINTY OF	<p>What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?</p>		

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies 		
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	<p>What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		Zie hiervoor de concepttekst van de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis.
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	<p>How certain is the link between test results and management decisions?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies 		<p>De kans dat bij een positieve IgE-test specifieke anti-allergene medicatie wordt ingezet en gevolgd is vrij groot.</p> <p>De kans dat bij een positieve IgE-test effectieve vermijdingsmaatregelen worden ingezet en volgehouden is tamelijk beperkt (expert opinion).</p>
CERTAINTY OF EFFECTS	<p>What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
VALUES	<p>Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability 		Met name t.a.v. mogelijk gewenste vermijdingsmaatregelen is de verwachting dat er variatie in waardering hiervan door

	<ul style="list-style-type: none"> ○ No important uncertainty or variability 		patiënten bestaat.
BALANCE OF EFFECTS	<p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		Dit is een resultaat van bovenstaande conclusies en resultaten.
RESOURCES REQUIRED	<p>How large are the resource requirements (costs)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		<p>De kosten van het IgE-onderzoek zijn beperkt.</p> <p>De kosten van de managementgevolgen lijken vergelijkbaar (expert opinion).</p>
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	<p>What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
COST EFFECTIVENESS	<p>Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 		

EQUITY	<p>What would be the impact on health equity?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
ACCEPTABILITY	<p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
FEASIBILITY	<p>Is the intervention feasible to implement?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Summary of judgements

	JUDGEMENT							IMPLICATI- ONS
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	
TEST ACCURACY	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know	
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	

	JUDGEMENT							IMPLICATIONS
OF TEST ACCURACY								
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	
CERTAINTY OF EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability				
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know	
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know	
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies	

	JUDGEMENT							IMPLICATI- ONS
EQUITY	Reduced	Probably re- duced	Probably no impact	Probably in- creased	Increased	Varies	Don't know	
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	