

## De diagnostische waarde van de basofielenactivatietest bij voedselallergie: een systematische review

The diagnostic value of the basophil activation test in determination of food allergy: a systematic review

L. Derkzen<sup>1</sup>, F.C. van Erp<sup>2</sup>, Y. Meijer<sup>3</sup>, dr. E.F. Knol<sup>4</sup>

### Samenvatting

Bij het vermoeden van een voedselallergie geven de anamnese en het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of specifiek IgE in het bloed) aanwijzingen voor de diagnose voedselallergie. Een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP) is de gouden standaard om deze diagnose te stellen dan wel te verwerpen. De DBPCVP is echter een belastende, tijdrovende en dure test. Een veelbelovende, relatief nieuwe diagnostische test is de basofielenactivatietest (BAT). Op basis van de beschikbare literatuur wordt in dit artikel de diagnostische waarde van de BAT uiteengezet. PubMed werd systematisch doorzocht met synoniemen van de zoektermen 'basofielenactivatietest' en 'voedselallergie'. Twaalf studies werden geschikt bevonden en beoordeeld op relevantie en validiteit. Met behulp van de geselecteerde artikelen werden de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden (PVW en NVW) van de BAT voor het aantonen van voedselallergie bepaald.

De kwaliteit van de gevonden studies was matig door het gebruik van kleine en geselecteerde patiëntenpopulaties en de afwezigheid van de gouden standaard (DBPCVP). De gevonden PVW's en NVW's varieerden sterk per allergeen. De BAT presteerde het beste in het uitsluiten van een allergie voor kippenei (NVW 94-100%) of pinda (NVW 88-100%).

De kwaliteit en kwantiteit van de studies naar de diagnostische waarde van de BAT in het vaststellen van voedselallergie zijn op dit moment nog onvoldoende om te beoordelen of de test geïmplementeerd kan worden in de huidige medische praktijk. Voor de diagnostiek van pinda-allergie lijkt de BAT veelbelovend, maar verdere validatie in diverse patiëntenpopulaties en met verschillende (componenten van) voedselallergenen is noodzakelijk. De DBPCVP blijft voorlopig de gouden standaard om de diagnose voedselallergie uit te sluiten dan wel te bevestigen.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:15-23)*

### Summary

When food allergy is suspected, clinical history of the patient and sensitization tests (Skin Prick Test and the amount of IgE in the serum) can indicate the presence of food allergy. The double blind placebo controlled food challenge (DBPCFC) is the gold standard in diagnosing food allergy. However, the DBPCFC is a risky, time consuming and expensive test. A promising, relatively new test is the basophil

<sup>1</sup>Student geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, <sup>3</sup>kinderarts-allergoloog, Divisie Kinderen, Afdeling Kinderlongziekten- en allergologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMC Utrecht, <sup>4</sup>medisch bioloog-immunoloog, afdeling Dermatologie/allergologie, afdeling Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. F.C. van Erp, arts-onderzoeker, Divisie Kinderen, Kinderlongziekten- en allergologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMC Utrecht, Kamernummer KB 01.055.1, Huispostnummer KH 01.419.0, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht. E-mail: f.c.vanerp@umcutrecht.nl.

Belangenconflicten: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** allergie, basofielenactivatietest, BAT, CD-sens, eiallergie, melkallergie, notenallergie, pinda-allergie, tarweallergie, voedselallergie

**Keywords:** basophil, BAT, CD-sens, egg allergy, invitro diagnostics, food allergy, milk allergy, nut allergy, peanut allergy, wheat allergy

Ontvangen 12 augustus 2015, geaccepteerd 23 november 2015.

activation test (BAT). In this study, the diagnostic value of the BAT in determining the presence of food allergy is evaluated based on the available literature. A systematic search on PubMed was conducted using the synonyms of the terms 'basophil activation test' and 'food allergy'. Articles were screened on relevance and validity. Using the selected articles, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value of the BAT were determined for diagnosing food allergy.

The validity of the 12 selected articles was moderate because of the use of small and selected patient populations. Thereby, most studies had a lack of a good reference test (the DBPCFC). The BAT performed best in excluding peanut (NPV 88-100%) and henn's egg (94-100%) allergy.

The validity and quantity of the studies investigating the diagnostic value of the BAT in determining the presence of food allergy are not sufficient yet to implement the test in the clinical setting. Although the BAT in peanut allergy shows promising results, further investigation of this test in diverse populations and using different (components of) food allergens is necessary. Until now, the DBPCFC remains the gold standard in diagnosing food allergy.

## Inleiding

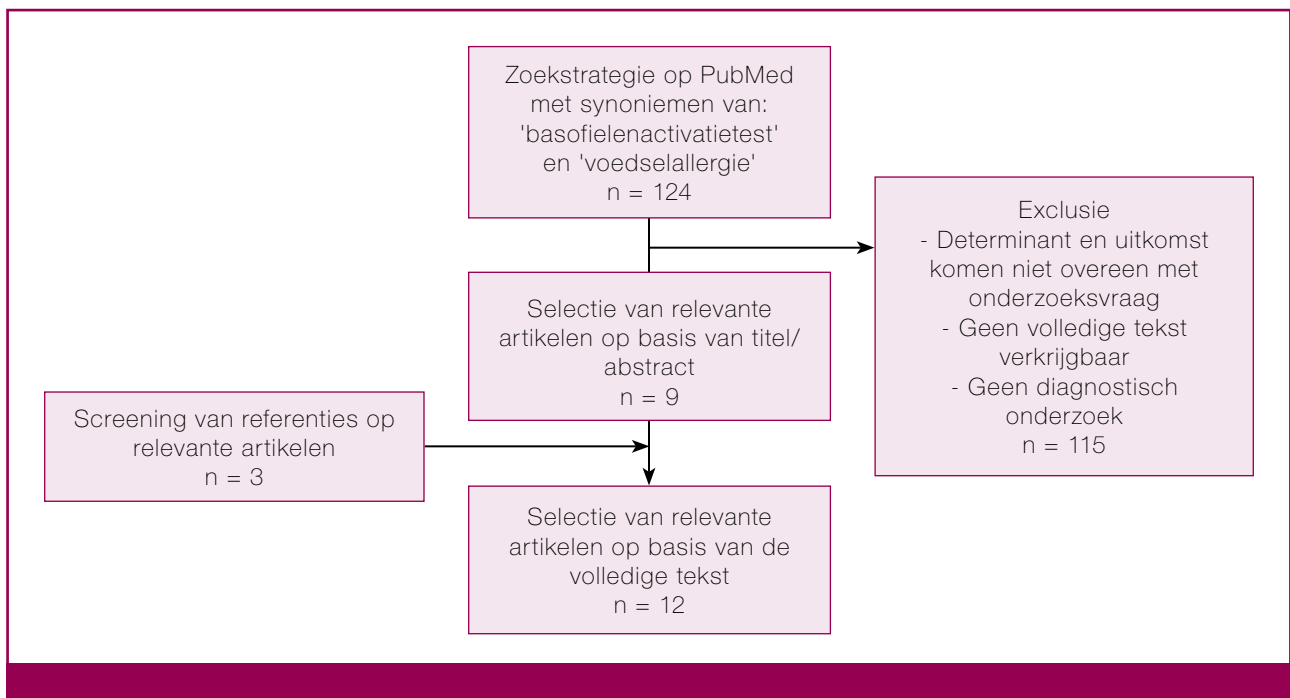
Voedselallergie is een veelvoorkomend probleem; de prevalentie van voedselallergie in Nederland wordt geschat op 1-3% en lijkt toe te nemen.<sup>1</sup> De diagnose voedselallergie brengt vaak een strikt dieet met zich mee, waardoor de patiënt beperkt kan zijn in sociale aangelegenheden zoals het eten in restaurants.<sup>2-4</sup> Daarnaast is er het risico van een levensbedreigende reactie na accidentele ingestie en is het noodzakelijk preventief noodmedicatie op zak te hebben.<sup>5,6</sup> De kwaliteit van leven van patiënten met voedselallergie is hierdoor beperkt.<sup>3</sup> Een adequate diagnostische test is dus van groot belang.

Er zijn diverse diagnostische testen beschikbaar voor het vaststellen van voedselallergie. Anamnese, een huidpriktest (HPT) en de hoeveelheid van allergeenspecifiek IgE in het serum kunnen aanwijzingen geven voor de aanwezigheid van voedselallergie.<sup>7,8</sup> Er zijn verschillende afkapwaarden voor de HPT per allergeen gepubliceerd, maar de positief voorspellende waarde (PVW) wisselt sterk. Deze is het hoogst voor pinda en ei en varieert dan tussen de 93 en 100%.<sup>7</sup> Ook voor het meten van allergeenspecifiek IgE (sIgE) geldt dat er afkapwaarden zijn gepubliceerd die nuttig kunnen zijn voor het aantonen van voedselallergie. De PVW van deze afkapwaarden varieert tussen 90 en 95% en de NVW varieert tussen 47 en 85% en verschilt erg per allergeen.<sup>7,9</sup> Recent onderzoek laat zien dat het meten van sensibilisatie voor componenten van allergenen (zoals bij pinda voor Ara h 2) in plaats van het allergeenextract betere diagnostische waarde heeft.<sup>10,11</sup> Er is nog geen correlatie tussen de ernst van de allergie en de hoogte van het sIgE gevonden.<sup>12-14</sup> Het nadeel van de HPT en het sIgE is dat deze testen alleen de sensibilisatie voor het allergeen aantonen; sensibilisatie hoeft echter niet tot een allergie te leiden. De resultaten kunnen bovendien beïnvloed worden door kruisreactiviteit met andere allergenen.

Om de diagnose voedselallergie te stellen is daarom in de meeste gevallen de gouden standaard nodig: een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP).<sup>15</sup>

Tijdens een DBPCVP wordt de patiënt klinisch geprovoceerd met het verdachte voedsel om hierbij vast te stellen of er sprake is van voedselallergie. Het vaststellen van een drempelwaarde waarop de patiënt klinisch reageert of het doen van wetenschappelijk onderzoek, kunnen andere indicaties zijn voor het uitvoeren van een DBPCVP.<sup>16</sup> Geadviseerd wordt de DBPCVP te verdelen over twee dagen om placebo reacties te kunnen onderscheiden van (allergische) reacties op het verum.<sup>17</sup> De provocatie wordt positief bevonden als er objectieve symptomen of herhaaldelijk/langdurige subjectieve symptomen optreden op de verumdag en niet op de placebodag. De DBPCVP is echter een risicovolle, tijdrovende en dure test.<sup>16</sup> Subjectieve klachten zijn moeilijk te beoordelen en objectieve klachten (bijvoorbeeld bronchoconstrictie) worden soms gemist. Ook is gebleken dat de drempelwaarde die gevonden is tijdens DBPCVP niet altijd reproduceerbaar is.<sup>18</sup>

Een veelbelovende, relatief nieuwe test is de basofielenactivatietest (BAT).<sup>19</sup> Met deze in vitro test kan in volbloed bepaald worden in welke mate er activatie van basofielen optreedt na stimulatie met het verdachte allergeen. Het percentage CD63 of CD203c (basofielenactivatie-specifieke antistoffen) bindende basofiele granulocyten kan worden gemeten met behulp van flowcytometrie en is een maat voor de degranulatie (CD63) of activatie (CD203C) van de basofiel.<sup>20</sup> Doordat de BAT uitgevoerd wordt in volbloed, speelt de eventuele aanwezigheid van blokkerende antistoffen een rol in deze test in tegenstelling tot bij een sIgE-bepaling in serum; de BAT is daarom waarschijnlijk meer gerelateerd aan de in vivo



**Figuur 1.** Flowchart van de zoekstrategie.

situatie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de BAT specifiek en gevoeliger is dan het reguliere sensibilisatieonderzoek. In tegenstelling tot het meten van sIgE is de BAT een functionele test. Voordat na IgE-binding door allergenen basofieldegranulatie op kan treden, moet er aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Meest belangrijk hierbij is dat er minimaal twee IgE-bindende epitopen op het allergeen moeten zijn die binnen een minimale en maximale afstand van elkaar moeten liggen om door middel van IgE-crosslinking de basofiel te kunnen activeren.<sup>21</sup>

Al met al is de BAT een ex vivo situatie die veel van de relevante in-vivoparameters vertegenwoordigt en die mogelijk klinische relevante gegevens levert. Echter, op dit moment is nog onbekend wat de waarde en toepasbaarheid zijn van de BAT in de klinische praktijk bij patiënten met een vermoeden van voedselallergie. In dit artikel wordt door middel van een systematische review van de huidige literatuur de wetenschappelijke onderbouwing voor de diagnostische waarde van de BAT besproken.

## Methode

### Zoekstrategie

Om de onderzoeksvraag (wat is de diagnostische waarde van de BAT in het vaststellen van voedselallergie?) te beantwoorden is PubMed in juli 2014 doorzocht op synoniemen van determinant (BAT) en de uitkomst (aanwezigheid van voedselallergie); de gebruikte zoektermen zijn vermeld in *Tabel 1*.

**Tabel 1.** Gebruikte zoektermen voor de determinant en de uitkomst op PubMed d.d. juli 2014.

Determinant	Uitkomst
BAT	Food allergy
Basophil	Food hypersensitivity
CD-sens	Peanut allergy
In vitro diagnostics	Milk allergy
	Egg allergy
	Nut allergy
	Soy allergy
	Shell fish allergy
	Fish allergy
	Wheat allergy

### Selectie van artikelen

Studies werden geïncludeerd als ze diagnostisch in opzet waren en de relatie tussen de mate van basofieldegranulatie (determinant) en de aanwezigheid voedselallergie (uitkomst) werd onderzocht door middel van de BAT. Studies werden niet geïncludeerd als alleen voedselovergevoeligheid als uitkomstmaat werd gebruikt. Ook artikelen waarvan de volledige tekst niet beschikbaar was, werden geëxcludeerd. Vervolgens werden de referenties van geselecteerde artikelen doorzocht op in de oorspronkelijke zoekstrategie gemiste artikelen. Uiteindelijk werden twaalf artikelen relevant beschouwd en geïncludeerd in deze literatuurstudie. De zoekstrategie en selectie van artikelen is schematisch weergegeven in *Figuur 1*.

**Tabel 2. Kenmerken en relevantie van de geïncludeerde artikelen op volgorde van jaar van publicatie, n = 12.**

Auteur, jaar van publicatie	n	Mediane leeftijd (jaren)	Allergeen	Studiepopulatie (n)	Referentie-test	Basofielenactivatietest		
						Marker	Concentraties	Non-responders
Erdmann, 2003 <sup>26</sup>	49	NB	Hazelnoot Wortel Selderij	Patiënten met OAS+berkenpollensensibilisatie (29) en niet-atopische controlepersonen (20)	Anamnese	%CD63	1:10*	NB
Erdmann, 2005 <sup>27</sup>	42	NB	Selderij Wortel Appel	Patiënten met OAS (32) en niet-atopische controlepersonen (10)	Anamnese HPT	%CD63	1-10 ng/ml	NB
Ebo, 2005 <sup>38</sup>	57	39	Appel	Patiënten met OAS+berkenpollensensibilisatie (26), zonder OAS (22) en gezonde controlepersonen (9)	Anamnese slgE + HPT	%CD63	533-1,233 ug/ml	10%
Ebo, 2008 <sup>39</sup>	45	NB	Garnaal	Patiënten met voedselallergie (20), gezonde controlepersonen (25)	Anamnese	%CD63	1-100 ug/ml	NB
Gamboa, 2009 <sup>40</sup>	62	26,8	Perzik	Patiënten verwezen met een vermoeden voedselallergie. Patiënten met OAS (6), ernstige allergie (20), contacturticaria (6), gezonde controlegroep (10) pollenallergische controlegroep (20)	Anamnese Open VP DBPCVP	%CD63	0,1 ug -2 mg/ml	NB
Ocmant, 2009 <sup>25</sup>	142	3,8	Kippenei Pinda	Patiënten verwezen met vermoeden voedselallergie. Kippenei-allergisch (31), tolerant (14), controlepersonen (22), pinda-allergisch (32), tolerant (14), controlepersonen (29)	Anamnese + HPT/slge Open VP	%CD63 SI CD203c	0,1-100 ug/ml	17 (CD63) 3% (CD203c)
Tokuda, 2009 <sup>41</sup>	66	2,7	Tarwe	Patiënten met verdenking tarweallergie	Anamnese Open VP	%CD203c	100 ug/ml	NB
Wanich, 2009 <sup>27</sup>	68	7,3	Koemelk	Deelnemers aan een studie naar het natuurlijk beloop van koemelkallergie: allergisch (12), tolerant voor verhitte melk (32), tolerant voor melk (10) en niet-melkallergische controlepersonen (13)	Open VP	%CD63	0,0003-30 ug/ml	23%
Sato, 2010 <sup>24</sup>	71	6,6	Koemelk Kippenei	Bekende voedselallergie met al dan niet ontwikkelde tolerantie: koemelk, (50) kippenei (51)	Open VP Enkelblinde VP Anamnese	SI CD203c	0,1-1000 ng/ml	NB
Glaumann, 2012 <sup>22</sup>	38	12	Pinda	Patiënten verwezen met vermoeden voedselallergie	DBPCVP	CD-sens CD63	NB	0% (CD63) <sup>†</sup>
Javaloyes 2012 <sup>21</sup>	45	29	Pinda	Patiënten met voedselallergie (26) en atopische (8) en niet-atopische (11) controlepersonen	Anamnese	%CD63	NB	NB
Santos, 2014 <sup>23</sup>	104	4,8	Pinda	Patiënten met voedselallergie (43), gesensibiliseerd (36), niet-allergische controlepersonen (25)	HPT/ slgE open VP DBPCVP	%CD63 SI CD203c	10-0,1 ng/ml	11,5%

VP = voedselprovocatie, DBPCVP = dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie, SI = stimulatie-index (concentratie allergeen waarbij CD203c-expressie / CD203c baseline-expressie), NB = niet bekend. \* 1:10 oplossing van huidpriektest materiaal, † geen non-responders, echter wel twee low-responders (5-16% CD63-upregulatie) op n=38, dus 5%.

## Dataverzameling

Om de validiteit van de gevonden artikelen te kunnen bepalen werden de volgende eigenschappen van de studies vergeleken: kenmerken, omvang en eventuele selectie van de studiepopulatie, gebruikte referentietest voor de diagnose voedselallergie en de uitvoering van de BAT (techniek, allergeen, afkapwaarden). De diagnostische waarde van de BAT werd vergeleken tussen studies met behulp van de sensitiviteit, specificiteit, PVW en NVW. De NVW werd als belangrijkste associatiemaat beschouwd, omdat het missen van de diagnose voedselallergie tot levensbedreigende reacties in de thuissituatie kan leiden. Ontbrekende associatiematen werden indien mogelijk berekend op basis van de gepubliceerde data.

## Resultaten

### Studiepopulaties

Er werden zes studies met kinderen en drie studies met volwassenen geselecteerd. Van drie studies is geen leeftijdsspecificatie bekend; vermoedelijk gaat het hier om een groep volwassenen. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten varieerde tussen de verschillende

studies van 3 tot 29 jaar. Het aantal geïncludeerde patiënten lag tussen de 38 en 142. De volgende allergenen (aantal studies) werden onderzocht in de geselecteerde studies: koemelk en kippenei (n = 2), pinda (n = 4), hazelnoot (n = 1), wortel, selderij en appel (n = 2), perzik (n = 1), tarwe (n = 1) en garnaal (n = 1). De kenmerken van de geïncludeerde studies staan weergegeven in *Tabel 2*.

### Validiteit van de studies

Door selectie van patiëntenpopulaties en gebruik van verschillende referentietesten wisselde de prevalentie van allergie sterk in de gevonden studies (18-84%). Vier studies includeerden patiënten met een vermoeden van voedselallergie; de overige studies includeerden patiënten met een bewezen voedselallergie en gezonde controlepersonen. Slechts één studie heeft bij alle geïncludeerde patiënten de DBPCVP gebruikt als referentietest.<sup>22</sup> Andere gebruikte referenties waren (een combinatie van): een open voedselprovocatie, anamnese, HPT en slgE. Omdat slechts één studie (Glaumann et al. 2012) voldeed aan alle criteria van een valide diagnostische studie, is ervoor gekozen ook van de andere studies de diagnosti-

Tabel 3. Validiteit van de geïncludeerde studies.					
Studie	Ongeselecteerde patiëntenpopulatie*	Referentietest		Basofielenactivatietest	Methode <sup>¶</sup>
		Voedselprovocatietest <sup>†</sup>	SlgE/HPT <sup>‡</sup>	NR <sup>#</sup>	
Erdmann, 2003 <sup>26</sup>	-	-	-	-	-
Erdmann, 2005 <sup>37</sup>	-	-	+	-	+
Ebo, 2005 <sup>38</sup>	-	-	+	+	+
Ebo, 2008 <sup>39</sup>	-	-	-	-	+
Gamboa, 2009 <sup>40</sup>	+/-	+/-	-	-	+
Ocmant, 2009 <sup>25</sup>	+/-	+/-	+	+	+
Tokuda, 2009 <sup>41</sup>	+	+/-	-	-	+
Wanich, 2009 <sup>27</sup>	-	+	-	+/-	+
Sato, 2010 <sup>24</sup>	-	+/-	-	-	+
Glaumann, 2012 <sup>22</sup>	+	++	-	+	+
Javaloyes, 2012 <sup>31</sup>	-	-	-	-	+
Santos, 2014 <sup>23</sup>	-	+/-	+	+	-

\* Een studiepopulatie waarbij voedselallergie werd vermoed. + = geen selectie (dus patiënt met verdenking voedselallergie), - = wel selectie vooraf (patiënt met diagnose voedselallergie/geen voedselallergie), +/- = selectie deels aanwezig.  
† Het gebruik van een voedselprovocatie als referentietest. ++ = de DBPCVP bij alle patiënten, + = open/enkelblinde provocatie bij alle patiënten, +/- voedselprovocatie is slechts bij een deel van de patiënten uitgevoerd, - = geen voedselprovocatie uitgevoerd.  
‡ het gebruik van deze test, + = SlgE/HPT gebruikt, - = SlgE/HPT niet gebruikt. Indien zowel bij de voedselprovocatietest als bij de SlgE een - staat, is slechts de anamnese gebruikt als referentietest.  
# NR = non-responders. + = non-responders in studie apart beschreven, +/- = non-responders genoemd maar geëxcludeerd, - = non-responders niet in studie genoemd.  
¶ + = studie geeft voldoende gegevens om sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV te bepalen of te berekenen, - = studie geeft onvoldoende gegevens om sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV weer te bepalen of te berekenen.

sche waarde van BAT (uitgedrukt in PPV en NPV) weer te geven. De validiteit van de studies is per onderdeel weergegeven in *Tabel 3*.

#### De basofielenactivatietest

De BAT werd in de diverse studies op verschillende wijze uitgevoerd. De allergenen die werden gebruikt voor de BAT verschilden per studie. Ook de markers voor basofieldegranulatie waren niet bij alle studies gelijk. Bij een deel van de studies werd zowel CD63 als CD203c gebruikt, waarbij CD63 in het algemeen werd gebruikt als uitkomstmaat voor degranulatie. Ook werd de CD-sens (1 / de concentratie waarop 50% van de basofielen is gede-granuleerd x 100%) gebruikt als maat voor gevoeligheid van de BAT.

De gebruikte afkapwaarde die voor een positieve BAT werd gebruikt, lag tussen de 5% en 15% CD63-positieve cellen, maar werd in een aantal artikelen niet beschreven. Het percentage patiënten van wie de basofielen ongevoelig zijn voor de positieve controle en de BAT dus niet te interpreteren is, de zogeheten 'non-responders', varieerde tussen de 0 en 17%, maar werd niet bij alle studies vermeld.

#### Diagnostische waarde van de BAT

De gerapporteerde diagnostische waarde van de BAT loopt uiteen tussen de verschillende artikelen en hangt af van het onderzochte allergeen en de gebruikte markers (CD63 en CD 203c). In *Tabel 4, pagina 20* is de diagnostische waarde van de BAT weergegeven per allergeen. Voor pinda-extract zijn de PVW (88%-96%) en de NVW (83%-98%) hoog. Santos heeft ook onderzocht wat de BAT kan bijdragen aan de reductie van de pinda-provocaties bij kinderen. Hierbij blijkt dat wanneer de BAT wordt gepositioneerd na HPT of sIgE-testen, dit resulteert in een reductie van 97% van de provocatietesten.<sup>23</sup>

Voor kippenei zijn de PVW en de NVW respectievelijk 95-100% en 22-84% en voor hazelnoot is dit respectievelijk 95% en 100%.<sup>24-26</sup> Voor koemelk is dit respectievelijk 74-86% en 63-86%.<sup>24,27</sup> In de studie van Wanich et al. is niet gekeken naar sensitiviteit en specificiteit; er werd wel gezien dat de basofielen van melktolerante patiënten minder reageerden op allergeenstimulatie dan allergische patiënten.<sup>27</sup>

Ongeveer 5%-10% van de algemene populatie is non-

**Tabel 4. De diagnostische waarde van de BAT per allergeen.**

Allergeen	Studie	Allergeen BAT	% Allergisch	Afkapwaarde	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)	NVW (%)
Koemelk	Wanich, 2009 <sup>27</sup>	Melkeiwit	12/68 (18%)	NB*	NB*	NB*	<b>NB*</b>	<b>NB*</b>
	Sato, 2010 <sup>24</sup>	Melkeiwit Caseïne	27/50 (54%) 21/38 (55%)	1,9 SI CD203c 1,3 SI CD203c	89 67	83 71	<b>86</b> <b>74</b>	<b>86</b> <b>63</b>
Kippenei	Sato, 2010 <sup>24</sup>	Eiwit Ovomucoïde	38/51 (75%) 35/46 (76%)	1,7-2,4 SI CD203c 1,6-1,7 SI CD203c	42 73	88 100	<b>95</b> <b>100</b>	<b>22</b> <b>31</b>
	Ocmant, 2009 <sup>25</sup>	Ovalbumine	31/67 (46%)	5% CD63 1,6 SI CD203c	89/77 63/58	100/100 96/97	<b>100</b> <b>95</b>	<b>84</b> <b>73</b>
Pinda	Ocmant, 2009 <sup>25</sup>	Pinda-extract	32/75 (43%)	9% CD63 1,4 SI CD203c	87/81 90/90	94/95 97/97	<b>92</b> <b>97</b>	<b>87</b> <b>93</b>
	Santos, 2014 <sup>23</sup>	Pinda	43/104 (41%)	8,11% CD63	98	96	<b>95</b>	<b>98</b>
	Glaumann, 2012 <sup>22</sup>	Pinda-extract Ara h2	25/38 (66%)	5% CD63	100/92 100/92	77/77 77/77	88/88 88/88	100/83 100/83
	Javaloyes, 2012 <sup>31</sup>	Pinda-extract Ara h 1 Ara h 2 Ara h 9	26/45 (58%)	15% CD63	92 19 15 85	95 100 100 100	<b>96</b> <b>100</b> <b>100</b> <b>100</b>	<b>90</b> <b>48</b> <b>46</b> <b>83</b>
Hazelnoot	Erdmann, 2003 <sup>26</sup>	Hazelnoot	20/40 (50%)	6,7% CD63	90	90	<b>95</b>	<b>90</b>
Selderij	Erdmann, 2005 <sup>37</sup>	Selderij	20/40 (50%)	6,3% CD63	85	80	<b>81</b>	<b>84</b>
	Erdmann, 2005 <sup>37</sup>	Selderij	20/32 (63%)	10% CD63	75	77	<b>75</b>	<b>77</b>
Appel	Erdmann, 2005 <sup>37</sup>	Appel	20/32 (63%)	10% CD63	75	68	<b>68</b>	<b>75</b>
	Ebo, 2005 <sup>38</sup>	Appel (OAS vs HC) Appel (OAS vs OAS-)	26/35 (74%) 26/48 (54%)	10% CD63 17% CD63	100 88	100 75	<b>NB†</b> <b>NB†</b>	<b>NB†</b> <b>NB†</b>
Wortel	Erdmann, 2003 <sup>26</sup>	Wortel	20/40 (50%)	8,9% CD63	85	85	<b>85</b>	<b>85</b>
	Erdmann, 2005 <sup>37</sup>	Wortel	20/32 (63%)	10% CD63	65	100	<b>100</b>	<b>76</b>
Perzik	Gamboa, 2009 <sup>40</sup>	Perzik Pru p 3	32/62 (52%)	20% CD63	84 72	67 97	<b>73</b> <b>96</b>	<b>57</b> <b>76</b>
Tarwe	Tokuda, 2009 <sup>41</sup>	ω5 gliadine	32/66 (55%)	8-14, 4% CD203c	85	77	<b>87</b>	<b>71</b>
Garnaal	Ebo, 2008 <sup>39</sup>	Zoetwatergarnaal	20/45 (44%)	NB	93	99	<b>NB†</b>	<b>NB†</b>

Sens = sensitiviteit, Spec = specificiteit, NVW = negatief voorspellende waarde, OAS = oraleallergiesyndroom, HC = gezonde controlepersonen, PVW = positief voorspellende waarde, NB = niet bekend.

\* In deze studie is niet gekeken naar sensitiviteit en specificiteit; wel is het %CD63 in de allergische groep uitgezet tegen het %CD63 in de niet-allergische groep.

† Is niet te berekenen met gegevens uit artikel.

Vetgedrukte waarden onder kolom PVW en NPV: deze studies zijn minder valide door het ontbreken van consistent gebruik van de gouden standaard.



responder in de BAT.<sup>28</sup> Dit betekent dat zij een fenotype hebben met basofielen die na crosslinking van IgE niet degranuleren. Deze patiënten hebben overigens vaak wel een positieve huidtest wat impliceert dat dit ‘non-releasing’ fenotype beperkt is tot basofielen en niet-mestcellen (niet gepubliceerde data). In de BAT heeft dit fout-negatieve testuitslagen tot gevolg. De studie van Glaumann laat het belang van rapporteren van het aantal non-responders zien; NVW voor pinda was initieel 83% maar na exclusie van non-responders werd dit 100%.<sup>22</sup>

## Discussie

Op dit moment zijn twaalf artikelen gepubliceerd waarin de diagnostische waarde van de BAT werd onderzocht. De gevonden PVW's en NVW's varieerden sterk per allergen. De BAT presteerde het beste in het uitsluiten van een allergie voor kippenei (NVW 94-100%) of pinda (NVW 88-100%).

De validiteit van de geïncludeerde studies was gering. De omvang van de studiepopulaties was klein tot matig. Om een betrouwbare uitspraak te doen over de diagnostische waarde van de BAT, dient de onderzoeksmethode zo veel mogelijk overeen te komen met de werkelijkheid. Er is slechts één studie die is uitgevoerd met patiënten zoals deze worden gezien in de huidige medische praktijk: patiënten met een vermoeden van voedselallergie, zonder gebruik van gezonde controlepersonen.<sup>22</sup> In de overige studies hadden deelnemers een hogere voorafkans op voedselallergie door het includeren van patiënten met bewezen voedselallergie. Verder werd de gouden standaard (DBP-CVP) bij de meeste studies niet gebruikt en was men niet consistent in het gebruik van de referentietest. Ondanks de geringe validiteit van de meeste geïncludeerde studies geven de resultaten inzicht in de diagnostische waarde van de BAT. Ter discussie staat wel in hoeverre de PPV's en NPV's van deze studies te gebruiken zijn in de kliniek aangezien de onderzoekspopulatie en referentietest niet in overeenstemming zijn met de dagelijkse praktijk.

Opvallend is dat slechts één studie de BAT heeft onderzocht bij tarweallergie. Met name tarweafhankelijke inspanningsgebonden anafylaxie (WDEIA) is een diagnose die lastig is vast te stellen vanwege een frequent fout-negatieve uitslag van de voedselprovocatietest.<sup>28,29</sup> De studie van Tokuda laat zien dat de BAT hier mogelijk een uitkomst in kan bieden.

De studie van Glaumann voldeed wel aan het gebruik van een juiste referentietest en geschikte studiepopulatie. Toch betreft deze studie slechts een studiepopulatie van 38 patiënten bij wie pinda-allergie vermoed wordt en is niet onderzocht wat de aanvullende waarde van de BAT is naast het huidige sensibilisatieonderzoek. Het is te ver-

wachten dat de anamnese en het sIgE belangrijke en efficiënte stappen blijven in het diagnostische proces.

Santos et al. lieten zien dat de BAT ook van aanvullende waarde is naast de huidpriktest en sIgE en dat een dergelijke toepassing van de BAT kan resulteren in een reductie van 97% van de provocatietesten bij kinderen bij wie een pinda-allergie vermoed wordt.<sup>23</sup> Ocmant et al. lieten zien dat toevoeging van de BAT aan de HPT zou kunnen leiden tot betere selectie voor provocatietesten bij kinderen die zijn verwezen voor kippenei- of pinda-allergie.<sup>25</sup> De overige studies hebben echter nog niet beschreven wat de BAT kan toevoegen aan de huidige beschikbare diagnostiek.

Binnen de gevonden studies loopt de diagnostische waarde van de BAT sterk uiteen, onder andere door het gebruik van diverse (componenten van) allergenen. Opvallend binnen de studies naar pinda-allergie zijn de verschillen tussen de diagnostische waarde van de pinda-allergenen. Pinda-extract (NVW tot 90%) lijkt beter te presteren in de BAT dan Ara h 1 (NVW 48%) wat overeenkomt met eerdere literatuur.<sup>30</sup> Javaloyes vond bij Ara h 2 een NVW van 46%, terwijl Glaumann een NVW van 83,3% vond.<sup>22,31</sup> Bij het gebruik van het pinda-extract kwamen de waarden beter overeen (90 en 82%). Deze verschillen kunnen worden verklaard door grote (geografische) verschillen tussen de geïncludeerde patiëntenpopulaties. In Spanje (Javaloyes) is het pinda-eiwit Ara h 9 belangrijker dan in Zweden (Glaumann), waar met name Ara h 2 een rol lijkt te spelen. Daarnaast kan de diagnostische waarde van de BAT verschillen bij het gebruik van diverse uitleeswaarden, bijvoorbeeld SI ten opzichte van %CD63<sup>+</sup>; mogelijk verklaart dit ook een deel van de verschillen tussen de studies.

Zoals elke test kent ook de BAT nadelen. Een klein deel van de bevolking is een non-responder.<sup>32</sup> Non-responders hebben een fenotype met basofielen die na crosslinking van IgE niet degranuleren, met een fout-negatieve testuitslag tot gevolg. Hiertoe moeten altijd controlestimulaties worden geïncludeerd in de testreeks. Daarnaast is voor het uitvoeren van de BAT vers bloed noodzakelijk, moet de BAT bij voorkeur binnen 24 uur uitgevoerd worden en het liefst met een dosis-responscurve in plaats van een enkele bepaling met één concentratie allergen. Voor het uitvoeren van de BAT is een speciaal laboratorium nodig met getraind personeel. Dit houdt in dat de BAT niet overal uitgevoerd kan worden, maar alleen in gespecialiseerde centra, voorlopig dus nog niet in de tweede lijn.<sup>33</sup> Mogelijk maken de diagnostische commerciële kits toepassing in minder gespecialiseerde centra mogelijk. Naast de mogelijkheden van de BAT in het diagnosti-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De diagnostische waarde van de basofielenactivatietest is, met name bij een vermoeden van pinda-allergie, veelbelovend.
2. De kwaliteit en kwantiteit van de studies naar de waarde van de basofielenactivatietest zijn op dit moment nog onvoldoende om de test te implementeren in de dagelijkse praktijk.

ceren van voedselallergie, heeft eerder onderzoek aangetoond dat de BAT ook voor andere doeleinden kan worden gebruikt. Een van de toepassingen van de BAT is het monitoren van de klinische effectiviteit van geïnduceerde tolerantie door middel van immunotherapiebehandelingen tegen voedselallergie.<sup>34</sup> Ook zou de BAT nuttig kunnen zijn in het onderzoeken van spontane tolerantie, voedselallergieën waar men op latere leeftijd overheen kan groeien, zoals het geval kan zijn bij koemelk.<sup>35</sup> Verder blijkt de BAT in staat om onderscheid te maken tussen klinische tolerantie voor allergenen die op een bepaalde manier verwerkt zijn. Zo kan de BAT bijvoorbeeld onderscheid maken tussen patiënten die verwarmde melk wel kunnen tolereren, maar allergisch zijn voor de niet-verhitte variant.<sup>27,36</sup>

De BAT lijkt een veelbelovende diagnostische test maar de waarde verschilt sterk per patiëntenpopulatie, (componenten van) het allergeen en de gebruikte uitleeswaarde en afkappunten van de BAT. In de diagnostische lijn zou de BAT mogelijk het best na de anamnese en de sensibilisatietesten uitgevoerd kunnen worden. De kwaliteit en kwantiteit van het onderzoek naar de diagnostische waarde van de BAT lijken in het aantonen van voedselallergie op het moment van analyse nog niet sterk genoeg om deze te implementeren in de medische praktijk.

### Conclusie

De kwaliteit en kwantiteit van de studies naar de diagnostische waarde van de BAT in het vaststellen van voedselallergie zijn op dit moment nog onvoldoende om te beoordelen of de test geïmplementeerd kan worden in de medische praktijk. Met name voor de diagnostiek van pinda-allergie is de BAT veelbelovend, maar verdere validatie in diverse patiëntenpopulaties en met verschillende (componenten van) voedselallergenen is noodzakelijk. De DBPCVP blijft voorlopig de gouden standaard om voedselallergie uit te sluiten of te bevestigen.

### Referenties

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-

analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.

2. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1135-43.

3. Van der Velde JL, Dubois AEJ, Flokstra-de Blok BMJ. Food allergy and quality of life: what have we learned? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:651-61.

4. Muñoz-Furlong A. Daily coping strategies for patients and their families. *Pediatrics* 2003;111:1654-61.

5. Pinczower GD, Bertalli NA, Bussmann N, et al. The effect of provision of an adrenaline autoinjector on quality of life in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:238-240.e1.

6. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.

7. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:347-52.

8. Soares-Weiser K, Akwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.

9. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874-80.

10. Klemans RJ, Os-Medendorp H van, Blankestijn M, et al. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2015;45:720-30.

11. Klemans RJB, Otte D, Knol M, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157-63.

12. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.

13. Erp FC van, Knulst AC, Kentie PA, et al. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:596-602.

14. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, et al. Prediction of



- anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:603-11.
15. Sampson H, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRAC-TALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
  16. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:379-85.
  17. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, et al. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:572-8.
  18. Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO, et al. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. *PLoS One* 2013;8:e53465.
  19. Hoffmann H, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393-405.
  20. Knol EF, Mul FP, Jansen H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-38.
  21. Knol EF. Requirements for effective IgE cross-linking on mast cells and basophils. *Mol Nutr Food Res* 2006;50:620-4.
  22. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBP-CFC in peanut-sensitized children. *Allergy* 2012;67:242-7.
  23. Santos AF, Douiri A, Bécares N, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:645-52.
  24. Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, et al. Basophil activation marker CD203c is useful in the diagnosis of hen's egg and cow's milk allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl:54-61.
  25. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1234-45.
  26. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, et al. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: Sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:607-14.
  27. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA et al. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:789-94.e20.
  28. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, et al. Serum Gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2013;62:229-38.
  29. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:977-984.e4.
  30. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, et al. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clin Exp Allergy* 2004;34:583-90.
  31. Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Núñez I, et al. Performance of different in vitro techniques in the molecular diagnosis of peanut allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:508-13.
  32. Knol EF, Mul FP, Kuijpers TW, et al. Intracellular events in anti-IgE nonreleasing human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:92-103.
  33. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnostic Tests Based on Human Basophils: More Potentials and Perspectives than Pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:177-89.
  34. Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1197-205.
  35. Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, et al. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011;66:92-100.
  36. Ford LS, Bloom KA, Nowak-W grzyn AH, et al. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:180-6.e1-3.
  37. Erdmann SM, Sachs B, Schmidt A, et al. In vitro analysis of birch-pollen-associated food allergy by use of recombinant allergens in the basophil activation test. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:230-8.
  38. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Flow cytometric analysis of in vitro activated basophils, specific IgE and skin tests in the diagnosis of pollen-associated food allergy. *Cytometry B Clin Cytom* 2005;64:28-33.
  39. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Scampi allergy: From fancy name-giving to correct diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:228-30.
  40. Gamboa PM, Sanz ML, Lombardero M, et al. Component-resolved in vitro diagnosis in peach-allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:13-20.
  41. Tokuda R, Nagao M, Hiraguchi Y, et al. Antigen-induced expression of CD203c on basophils predicts IgE-mediated wheat allergy. *Allergol Int* 2009;58:193-9.