

Wat is het nut van de PEN-FAST-score om het risico van penicillineallergie te bepalen?

Referentie

Su C, Belmont A, Liao J, et al. Evaluating the PEN-FAST clinical decision-making tool to enhance penicillin allergy delabeling. *JAMA Intern Med* 2023;183:883-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.1572

Duiding

Annick Nonneman, pharmacienne, Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne (WOREL), Centre Académique de Médecine Générale UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de accuraatheid van de PEN-FAST-score bij volwassenen met een laag risico van penicillineallergie en hoe kan deze bijdragen tot een betere codering van penicillineallergie?

Achtergrond

De code 'penicillineallergie' is de vaakst gemelde geneesmiddelenallergie die we terugvinden in medische dossiers, met een prevalentie die varieert van 6 tot 25% naargelang land en regio (1). Nochtans is meer dan 90% van de patiënten met deze code niet echt allergisch (2). Deze verkeerde codering kan aanzetten tot het gebruik van antibiotica met een breder spectrum, wat dan weer aanleiding geeft tot meer ongewenste effecten zoals infecties met *Clostridium difficile* en tot antibioticaresistentie (3). Bij volwassenen wordt een mogelijke penicillineallergie gedetecteerd via epicutane huidtesten en priktesten, de opsporing van specifieke IgE-antistoffen in het bloed, en orale geneesmiddelprovoCATIETESTEN bij negatieve resultaten. Deze testen laten toe om IgE-gemedieerde allergieën op te sporen, wat van cruciaal belang is wegens hun potentiële vitale risico (4). Het lijkt daarom essentieel om patiënten met een laag risico van penicillineallergie beter te identificeren. Hoewel er verschillende instrumenten voor klinische besluitvorming beschikbaar zijn, leidt een gebrek aan algemene consensus tot sterk uiteenlopende benaderingen. In deze context werd de PEN-FAST-score ontwikkeld voor de identificatie van patiënten met een laag risico van penicillineallergie. Dat laat dan toe om een orale provocatietest voor penicilline zonder risico uit te voeren zonder dat er vooraf huidtesten uitgevoerd moeten worden (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- in totaal 120 volwassen patiënten, waarvan 79,2% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar, die verklaarden een penicillineallergie te hebben en een penicillineallergietest ondergingen tussen oktober 2020 en juli 2022 in een ambulante derdelijns allergie- en immunologiekliniek in Amerika
- van deze 120 patiënten hadden er 73 een voorgeschiedenis van atopie waarvan 28 astma, 48 allergische rinitis, 3 atopische dermatitis, 2 allergie voor bijen, en 27 voedselallergieën
- in totaal ondergingen 118 patiënten een orale provocatietest voor penicilline; 102 patiënten ondergingen een huidtest vóór de provocatietest en 16 patiënten ondergingen alleen de orale provocatietest.

Studieopzet

Monocenter retrospectief cohortonderzoek van patiëntendossiers volgens de STROBE-richtlijnen (6)

- de geïncludeerde patiënten meldden een voorgeschiedenis van penicillineallergie en ondergingen een orale provocatietest al dan niet voorafgegaan door een huidtest

- indextest: de PEN-FAST-score; deze score steunt op vier klinische variabelen die een positief resultaat voorspellen: een allergie opgetreden binnen de afgelopen vijf jaar (2 punten), het optreden van Quincke-oedeem, anafylaxie of ernstige huidreactie (2 punten), en een behandeling gekregen voor een allergische aanval (1 punt); met totale score:
 - =0: zeer laag risico ($\leq 1\%$) van het ontstaan van een allergie voor penicilline
 - =1-2 punten: laag risico (5%)
 - =3 punten: matig risico (20%)
 - =4-5 punten: hoog risico (50%)
- referentietest: positieve penicillineallergietest gedefinieerd als positieve huidtest of allergische reactie na orale provocatie binnen 60 minuten.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde en aantoonende kracht van elke PEN-FAST-score; men berekende de area under the curve (AUC) van de ROC-curve voor de algemene diagnostische accuraatheid.

Resultaten

- resultaten van de allergietesten volgens PEN-FAST-score:
 - PEN-FAST-score 0: n=21 patiënten met negatieve penicillineallergietest
 - PEN-FAST-score 1: n=60 patiënten met negatieve penicillineallergietest
 - PEN-FAST-score 2: n=7 patiënten met negatieve penicillineallergietest
 - PEN-FAST-score 3: n=30 patiënten waarvan 3 met een positieve penicillineallergietest
 - PEN-FAST-score 4: geen patiënten
 - PEN-FAST-score 5: n=2 patiënten waarvan 1 met een positieve penicillineallergietest
- de PEN-FAST-scores ≤ 2 hadden een sensitiviteit van 100% (met 95% BI van 39,8% tot 100%), een specificiteit van 75,9% (met 95% BI van 67,0% tot 83,3%), een negatief voorspellende waarde van 100% (met 95% BI van 95,9% tot 100%) en een positieve likelihood ratio van 4,14 (met 95% BI van 3,00 tot 5,72) om een penicillineallergie te voorspellen; de AUC bedroeg 0,88 (met 95% BI van 0,84 tot 0,92).

Besluit van de auteurs

De PEN-FAST-score heeft een negatief voorspellende waarde van 100% om patiënten met een voorgeschiedenis van penicillineallergie met een laag risico te identificeren. Voor hen is het veilig een orale provocatietest uit te voeren die vervolgens moet toelaten om hun code voor penicillineallergie te verwijderen. Een van de voordelen van PEN-FAST is de eenvoud, wat het gebruik ervan door allergologen en professionals in de eerstelijnszorg bevordert, vooral in gebieden waar er weinig allergologen zijn.

Financiering van de studie

De auteurs zijn aangesloten bij de dienst Rheumatology, Allergy and Immunology van het departement Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut en het Center for Antibiotic Allergy and Research, Department of Infectious Diseases, Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australië (Trubiano).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

We hebben te maken met een retrospectief cohortonderzoek op basis van de patiëntendossiers van ambulante klinieken gespecialiseerd in allergologie en immunologie, aangesloten bij een uitgebreid stelsel voor derdelijnszorg in de Verenigde Staten. De inclusiecriteria zijn nogal vaag gedefinieerd

en betreffen patiënten die een penicillineallergie hebben gemeld en gevalideerde testen hebben ondergaan om IgE gemedieerde (anafylactische) allergie voor penicilline op te sporen. Verificatiebias is mogelijk omdat een voorgeschiedenis van ernstige allergie zowel deel kon uitmaken van de indextest als van de referentietest. Het onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van de universiteit van Yale; er was geen voorafgaande geïnformeerde toestemming vereist, omdat de gegevens geanonimiseerd waren.

Bespreking van de resultaten

Het onderzoek omvatte een steekproef van 120 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar, hoofdzakelijk samengesteld uit niet zwangere vrouwen afkomstig van één derdelijns centrum. Omdat penicillineallergieën het vaakst gemeld worden bij vrouwen in de leeftijdscategorie van 20 tot 50 jaar, mogen we besluiten dat de steekproef representatief is voor de algemene populatie die allergisch zou kunnen zijn voor penicilline (7). Het onderzoek werd echter verricht in één enkel centrum, de steekproefgrootte is beperkt en door het hoge percentage vrouwen is een selectiebias niet uitgesloten. Met deze factoren moet men rekening houden bij de extrapolatie van de resultaten. De patiënten werden geïncludeerd op basis van hun voorgeschiedenis van atopie (astma, allergische rinitis, atopische dermatitis, allergieën voor bijen en voedsel). Alhoewel deze vormen van atopie gecorreleerd zijn met penicillineallergie, mogen ze niet als formele risicofactoren beschouwd worden (8). De oppervlakte (AUC) onder de ROC-curve bedroeg 0,88 (met 95% BI van 0,84 tot 0,92) wat wijst op een algemeen goede diagnostische accuraatheid van de score. De diagnostische accuraatheid voor een drempelwaarde van 0 tot 2 punten ten opzichte van 3 tot 5 punten bedroeg 76,7% (met 95% BI van 68,1 tot 83,9) wat wijst op een matige diagnostische accuraatheid. Het vrij grote 95% betrouwbaarheidsinterval wijst op een belangrijke onnauwkeurigheid. Het feit dat een PEN-FAST-score ≤ 2 gepaard ging met een negatief voorspellende waarde van 100% betekent dat de meeste patiënten met een penicillineallergie correct geïdentificeerd kunnen worden.

Een vergelijkbaar retrospectief monocenter cohortonderzoek werd in Frankrijk, Besançon verricht in 2020-2021 met 214 patiënten (150 volwassenen en 64 kinderen) met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar, waarvan 66% vrouwen, die een overgevoeligheidsreactie op penicilline hadden gemeld (9). Hoewel dit onderzoek het goede discriminerende vermogen van de PEN-FAST-score bevestigt, ondersteunt ze het gebruik als instrument voor een nauwkeurige en rendabele klinische besluitvorming niet vanwege de negatieve voorspellende waarde van 78% voor een PEN-FAST-score < 3 punten. We merken op dat de inclusie van meer dan een kwart kinderen de resultaten kan beïnvloeden hebben. Vermoedelijke allergische reacties voor penicilline bij kinderen blijken zelden terecht te zijn wegens de verhoogde prevalentie van virale huidreacties. Dat heeft waarschijnlijk geleid tot het laag onderscheidend vermogen van de PEN-FAST-score in deze studie. De auteurs van dit Franse onderzoek besloten dan ook dat er verder onderzoek nodig is om de voorspellende waarde van de PEN-FAST-score beter te bepalen en stelden voor om de drempelwaarde te verlagen tot 2 punten om de prestaties te verbeteren. Dit was dan ook de drempelwaarde die men in de huidige studie hanteerde. Al zijn de resultaten van dit retrospectieve cohortonderzoek op basis van patiëntendossiers afkomstig uit een enkel centrum in de derdelijnszorg dan wel bemoedigend, is er nog meer pragmatisch onderzoek, vooral ook in de eerstelijnszorg nodig, alvorens we aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk kunnen geven.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de klinische praktijk?

Tot op heden beveelt geen enkele klinische praktijkrichtlijn het gebruik van de PEN-FAST-score aan in het beslissingsalgoritme voor het voorschrijven van antibiotica bij patiënten met vermoedelijke penicillineallergie. De British Society for Allergy and Clinical Immunology geeft in zijn aanbevelingen van 2015 de voorkeur aan een beslissingstraject op basis van een gedetailleerde klinische opvolging van huidtesten. Bij negatieve resultaten wordt er een orale provocatietest verricht. Is een van de testen positief, dan moet penicilline vermeden worden; zijn beide testen negatief, dan kan de patiënt beschouwd worden als tolerant (10). Bovendien beveelt het protocol van het Europese Netwerk voor geneesmiddelallergieën, gepubliceerd in 2003, aan om aanvullend een in vitro-bepaling van specifieke IgE-antilichamen uit te voeren (4).

Besluit van Minerva

Dit monocenter retrospectieve cohortonderzoek toont aan dat de PEN-FAST-score met een drempelwaarde van 2 punten nuttig kan zijn voor de opsporing van volwassen patiënten met een laag risico van penicillineallergie in een quasi ‘reële’ klinische situatie. Het onderzoek heeft echter meerdere tekortkomingen die de veralgemening beperken: het is in slechts één centrum uitgevoerd, de steekproefomvang is beperkt en vrouwen zijn oververtegenwoordigd. De inclusiecriteria zijn ook nogal vaag gedefinieerd en verificatiebias kan geleid hebben tot een overschatting van de diagnostische accuraatheid van de score. Tot slot onderstreept het vrij brede betrouwbaarheidsinterval voor bepaalde metingen de onnauwkeurigheid van de resultaten. Er is dus meer pragmatisch onderzoek nodig in de eerstelijnszorg om de conclusies van deze studie te valideren bij grotere en meer diverse studiepopulaties.

Referenties

1. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016;71:1305-13. DOI: 10.1111/all.12881
2. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract.* 1994;48:5-7.
3. Drug and Therapeutics Bulletin. Penicillin allergy-getting the label right. *BMJ.* 2017;358:j3402. DOI: 10.1136/bmj.j3402
4. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x
5. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. *JAMA Intern Med* 2020;180:745-52. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0403
6. Su C, Belmont A, Liao J, et al. Evaluating the PEN-FAST clinical decision-making tool to enhance penicillin allergy delabeling. *JAMA Intern Med* 2023;183:883-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.1572
7. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin allergy. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 20/06/2023. (geen link)
8. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, et al. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:152-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.037
9. Hanniet A, Puyraveau M, Castelain F, et al. Efficacy of the PEN-FAST score in a French cohort of patients with reported allergy to penicillins. *Front Allergy* 2024;5:1439698. DOI: 10.3389/falgy.2024.1439698
10. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300-27. DOI: 10.1111/cea.12468