

Korsallergi mellan penicilliner och övriga betalaktamantibiotika

Risken är betydligt mindre än man tidigare trott

THOMAS TÄNGDÉN, med dr, specialistläkare
thomas.tangden@medsci.uu.se
MIA FUREBRING, med dr, överläkare
ELISABETH LÖWDIN, docent, överläkare; samtliga infektions-

kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
SONJA WERNER, överläkare, allergolog, lung- och allergikliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer och monobaktamer [Tabell I]) har snabb baktericid effekt och relativt låg risk för allvarliga biverkningar. De är förstahandsalternativ vid luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner, hud- och mjukdelsinfektioner, bukinfektioner och CNS-infektioner. Användningen av dessa preparat begränsas inte i första hand av gastrointestinala biverkningar, som är vanligast, utan av överkänslighet. Många patienter uppger att de är allergiska mot penicillin. Det kan få stor betydelse för valet av antibiotika, eftersom behandlande läkare måste ta hänsyn till risken för korsallergi mot andra betalaktamantibiotika.

På senare år har man i flera studier och översiktsartiklar dragit slutsatsen att risken för korsallergi är betydligt mindre än vad man tidigare har trott. Syftet med denna rapport är att sammanfatta nuvarande kunskapsläge om allergi och korsallergi mot betalaktamantibiotika och att diskutera hur handläggningen av patienter med misstänkt allergi mot dessa preparat kan förbättras.

Handläggning av patienter med misstänkt allergi

Isolerade gastrointestinala biverkningar uppkommer ofta i samband med antibiotikabehandling men är inte uttryck för någon allergisk reaktion. Flertalet allergiska reaktioner mot betalaktamantibiotika är lindriga och yttrar sig i form av makulopapulösa eller morbilliforma hudutslag utan någon påtaglig klåda. Utslagen kan uppkomma både under och efter avslutad behandling. Dessa reaktioner är sällan IgE-medierade och utgör ingen kontraindikation för fortsatt eller förnyad behandling med samma preparat eller andra betalaktamantibiotika.

Klåda, urtikaria, angioödem och anafylaxi kan vara uttryck för IgE-medierad allergi (typ 1). Dessa reaktioner uppkommer oftast inom 1 timme och mycket sällan mer än 72 timmar efter given dos. De är allvarliga, eftersom de snabbt kan progrediera till livshotande tillstånd, och därför ska behandlingen avbrytas omedelbart. Gastrointestinala besvär kan ingå som en del av symtombilden vid en IgE-medierad allergisk reaktion. Förnyad behandling med samma preparat eller andra betalaktamantibiotika ska ges endast efter särskilt övervägande och efter provdos (Fakta 1 och Fakta 2). Patienter med svåra hudreaktioner såsom mukokutant syndrom, toxisk epidermal nekrolis och erythema multiforme, vilka inte är IgE-medierade, ska inte ånyo behandlas med betalaktamantibiotika [1, 2].

Vid misstänkt allergisk reaktion ska ansvarig läkare dokumentera i journalen vilken substans patienten reagerade på, vilka symtom som uppkom och när de debuterade i förhållan-

»Resultat av studier som har publicerats under senare år talar för att risken för korsallergi mellan olika klasser av betalaktamantibiotika länge överskattats.«

de till behandlingen. Särskilt vid allvarliga reaktioner ska patienten förses med skriftlig information.

Patienter med misstänkt IgE-medierad allergi bör remitteras för allergiutredning med hudtest (pricktest och intrakutantest), specifik IgE-analys (RAST) och eventuell provokation (Fakta 3). Specifik IgE-analys kan också ordinerars av inremitterande läkare. I utvalda fall kan de patienter med IgE-medierad allergi som bedöms ha stort framtida behov av behandling med betalaktamantibiotika genomgå desensibilisering, vilket i så fall bör utföras av allergolog.

Penicillinallergi hos 1–10 procent

Allergi mot betalaktamer kan vara riktad mot betalaktamringen eller mot sidokedjorna i molekylen. Oftast finns två sidokedjor (R1 och R2) som har modifierats för att ge önskade antibakteriella och farmakokinetiska egenskaper. Risken för att drabbas av en allergisk reaktion vid behandling med penicilliner varierar enligt publicerade studier mellan 1 och 10 procent, och anafylaxi har rapporterats hos 0,1–0,5 procent av patienterna [1, 2]. Allergin är oftast riktad mot mindre fragment (haptener) som bildas när den labila betalaktamringen bryts upp och binds till kroppseget bärarprotein.

Vanligast är allergi mot penicilloyl, som är huvudallergen. En rad andra molekyler, t ex bensylpenicillin och penilloat, kan också vara sensibiliserande, men mindre ofta. Allergi mot dessa kan dock vara lika allvarlig som allergi mot penicilloyl. Vid specifik sensibilisering mot aminopenicilliner är allergin ibland riktad mot någon av sidokedjorna [1, 2].

Risken för korsallergi mot cefalosporiner har överskattats

Vid behandling med cefalosporiner uppkommer hudutslag, klåda eller urtikaria hos 1–3 procent och anafylaxi hos <0,1 procent av patienterna [1, 3]. Enligt en retrospektiv analys av dödsfall på grund av antibiotikautlöst anafylaxi orsakades 6 av 12 av parenterala cefalosporiner. I samtliga fall uppkom

■ SAMMANFATTAT

Vid misstänkt IgE-medierad allergi mot antibiotika bör ansvarig läkare dokumentera substans, symtom och förlopp i journalen, informera patienten och skriva remiss för allergiutredning.

Patienter med anafylaxi, angioödem eller annan livshotande reaktion mot penicillin bör inte ånyo behandlas med penicilliner eller andra betalaktamantibiotika.

Risken för korsallergi mot cefalosporiner och karbapenemer hos patienter med misstänkt penicillinallergi är betydligt lägre än vad man tidigare har trott.

Till patienter med lindriga symtom och låg misstanke om IgE-medierad penicillinallergi kan man särskilt vid allvarliga infektioner överväga att ge betalaktamantibiotika direkt eller efter provdos.

TABELL 1. Betalaktamantibiotika i kliniskt bruk i Sverige.

Antibiotikaklass	Perorala preparat	Parenterala preparat
Penicilliner	Fenoximetylpenicillin (penicillin V)	Bensylpenicillin
	Pivmecillinam	Ampicillin
	Amoxicillin	Kloxacillin
	Amoxicillin/klavulansyra	Piperacillin/tazobaktam
Cefalosporiner: första generationen	Cefadroxil	
		Cefuroxim
Cefalosporiner: andra generationen		
Cefalosporiner: tredje generationen	Ceftibuten	Cefotaxim Ceftazidim Ceftriaxon
Karbapenemer		Meropenem Ertapenem Imipenem
		Aztreonam
Monobaktamer		

»För andra och tredje generationens cefalosporiner, som har mindre molekylära likheter med penicilliner, påvisades ingen ökad risk för allergi.«

den allergiska reaktionen i samband med första behandlingsdosen. Tre av patienterna hade känd allergi mot amoxicillin, och en patient var allergisk mot bensylpenicillin [4].

I studier från 1970-talet uppskattades att ca 10 procent av patienter med penicillinallergi var allergiska även mot cefalosporiner. En senare sammanställning visade att 4,4 procent av 135 patienter med anamnes på penicillinallergi och positivt hudtest för penicilliner fick en allergisk reaktion vid exponering för cefalosporiner men att endast 2 av 351 reagerade på cefalosporiner om hudtestet var negativt [2].

I en studie av patienter som hade reagerat med urtikaria eller anafylaxi och hade positivt hudtest för penicillin var 11 procent positiva vid hudtest för cefalosporiner. 101 patienter som hade negativt hudtest mot cefalosporiner i studien exponerades för cefuroxim och ceftriaxon utan att någon allergisk reaktion inträffade. Författarna menade att cefalosporiner kan ges till patienter med IgE-medierad allergi mot penicilliner om hudtest först genomförs och resultatet är negativt [5].

I en sammanställning av 23 studier (totalt 2 400 patienter med penicillinallergi och 39 000 patienter utan känd allergi) var slutsatsen att risken för korsallergi mot cefalosporiner är betydligt lägre än vad man tidigare har trott. Patienter med

FAKTA 2. Provodos

Provodos till patienter med misstänkt allergi som är i behov av behandling med betalaktamantibiotika

Vid låg misstanke om IgE-medierad allergi kan man överväga att ge antibiotika efter intravenös eller peroral provdos med beredskap att hantera en eventuell akut allergisk reaktion

Intravenös provdos

- Ge 1/10 (eller först 1/100 och

sedan 1/10) av ordinarie dos intravenöst

- Avvakta 15–30 minuter
- Om ingen reaktion, ge resterande dos och observera patienten under minst 15–30 minuter

Peroral provdos

- Ge ordinarie dos (eller först 1/10 och sedan full dos) peroralt
- Observera patienten under minst 60 minuter

FAKTA 1. Handläggning

Handläggning vid misstänkt allergisk reaktion mot betalaktamantibiotika

Isolerade gastrointestinala symtom, hudutslag utan påtaglig klåda

- Låg misstanke om IgE-medierad allergi
 - Inga kontraindikationer för fortsatt eller förnyad behandling med samma preparat
- Klåda, urtikaria, angioödem, anafylaxi*
- Misstänkt IgE-medierad allergi (typ 1)
 - Avbryt antibiotikabehandlingen omedelbart
 - Ge behandling med tex adrenalin, antihistamin och kortison vid behov
 - Dokumentera antibiotikasubstans, symtom och förlopp i journalen
 - Förse patienten med skriftlig information
 - Skriv remiss för allergiutredning
- Svåra hudreaktioner (mukokutant syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme)*
- Dessa reaktioner är inte IgE-medierade
 - Avbryt antibiotikabehandlingen omedelbart
 - Ge behandling vid behov i samråd med hudläkare
 - Dokumentera antibiotikasubstans, symtom och förlopp i journalen
 - Förse patienten med skriftlig information
 - Patienten ska inte behandlas med betalaktamantibiotika igen

anamnes på allergi mot penicillin eller amoxicillin hade endast 0,5 procents risk för korsallergi mot första generationens cefalosporiner. För andra och tredje generationens cefalosporiner, som har mindre molekylära likheter med penicilliner, påvisades ingen ökad risk för allergi. Författarna menade att risken för korsallergi mot andra och tredje generationens cefalosporiner är försumbar [6].

Risken för korsallergi kan ha överskattats i publicerade studier på grund av

- spår av penicilliner i de tidiga beredningarna av cefalosporiner
- oklara definitioner av allergi
- att studierna huvudsakligen inkluderade första generationens cefalosporiner
- att patienter med penicillinallergi generellt har ökad risk för allergi mot alla typer av läkemedel [6, 7].

Betalaktamringen hos cefalosporiner metaboliseras till cefalosporoyl, som i sin tur snabbt bryts ner till mindre fragment. Dessa fragment är lågimmunogena och saknar i regel likheter med antigener som ses vid penicillinallergi. Allergi mot cefalosporiner är i stället ofta riktad mot delar av sidokedjorna. Därför kan risken för korsallergi mellan preparat inom cefa-

FAKTA 3. Utredning

Utredning på allergimottagning av misstänkt allergi mot betalaktamantibiotika

- Noggrann anamnes och journalgenomgång
- Specifik IgE-analys (RAST): finns för penicilloyl, amoxicilloyl, ampicilloyl, cefaklor och cefuroxim
- Hudtest: pricktest samt intrakutantest, med huvudallergen och mindre frekvent förekommande allergener

- Provokation vid behov: (1/100–1/10–) 1/1 av full dos. Med fördel placebokontrollerat och dubbelblindat

Med denna utredningsgång kan allergi med hög grad av säkerhet bekräftas eller avfärdas. Intrakutantest med relevanta allergener har hög negativ prediktivitet, dvs preparatet kan ges om testet utfaller negativt

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

losporinggruppen och mot preparat som tillhör andra grupper av betalaktamantibiotika vara beroende på hur stora likheter som finns mellan sidokedjorna i molekylerna.

Följande antibiotika har liknande sidokedjor och därför teoretiskt högre risk för korsallergi: amoxicillin och cefadroxil, cefotaxim och ceftriaxon, ceftazidim och aztreonam [1, 3, 6-8]. I en studie av 98 patienter med IgE-medierad allergi mot cefalosporiner reagerade ca 25 procent i hudtest mot penicilliner, 3 procent mot aztreonam och 1 procent mot imipenem och meropenem. En patient reagerade med urtikaria efter administration av imipenem, trots negativt hudtest. Övriga med negativa hudtest mot respektive preparat tolererade full dos (1 g) av amoxicillin, aztreonam, imipenem och meropenem [9].

Korsallergi mot karbapenemer mycket ovanligt

En studie från 1988 visade att 10 av 20 patienter med positivt hudtest för penicillin också hade positivt hudtest för imipenem [10]. Baserat på detta antog man att risken för korsallergi mot karbapenemer är hög (ca 50 procent). Den kliniska relevansen av studien har senare ifrågasatts, och i senare prospektiva studier har risken för korsallergi mot karbapenemer varit ca 1 procent hos patienter med penicillinallergi [1, 11].

Imipenem och meropenem har administrerats till 110 respektive 103 patienter med misstänkt IgE-medierad penicillinallergi och negativt hudtest mot penicillin utan att någon allergisk reaktion noterades [12, 13].

I en studie av 110 patienter med anamnes på IgE-medierad penicillinallergi (varav 51 hade reagerat med anafylaxi) tolererade samtliga behandling med meropenem som gavs utan föregående hudtest. Författarna menade att meropenem kan användas på vanligt sätt (utan provdos) även till patienter med IgE-medierad penicillinallergi, eftersom risken för korsallergi är försumbar [14].

Mekanismerna vid allergi mot karbapenemer är inte helt kartlagda. Karbapenemer metaboliseras till karbapenoyl som har likheter med penicilloyl. Både den ursprungliga molekylen och metaboliten kan vara sensibiliserande [1].

Korsallergi mot monobaktamer – aztreonam bra alternativ

Aztreonam, som är den enda monobaktamen i kliniskt bruk, är lågimmunogen och har bara en sidokedja. In vitro-studier talar för att allergi mot aztreonam oftast är riktad mot sidokedjan. Sidokedjan saknar likheter med dem som finns hos penicilliner och karbapenemer, och risken för korsallergi är mycket låg. Aztreonam är därför ett alternativ till patienter med penicillinallergi. Sidokedjan är däremot identisk med en av sidokedjorna hos ceftazidim, vilket teoretiskt innebär att det finns risk för korsallergi mellan dessa två preparat [1, 15].

Betalaktamer kommer att bli allt viktigare

Resultat av studier som har publicerats under senare år talar för att risken för korsallergi mellan olika klasser av betalaktamantibiotika länge överskattats. Hos patienter med misstänkt IgE-medierad allergi mot penicillin och positivt hudtest är risken för korsallergi mot cefalosporiner och karbapenemer ca 5–10 procent respektive 1 procent, och om hudtestet är negativt finns kanske ingen ökad risk alls. Eftersom IgE-medierad allergi kan påvisas hos endast ca 1 av 10 patienter med misstänkt penicillinallergi, är risken för korsallergi teoretiskt ca 0,5–1 procent för cefalosporiner och 0,1 procent för karbapenemer i en grupp av patienter som inte har genomgått allergiutredning.

Hos patienter som har reagerat med anafylaxi, angioödem eller andra livshotande symtom är risken för korsallergi och ny allvarlig reaktion större. Dessa patienter bör inte behandlas med betalaktamantibiotika utan föregående allergiutredning.

I övriga fall bör vi med tanke på den låga risken för korsal-

lergi i högre utsträckning än tidigare använda cefalosporiner eller karbapenemer till patienter med anamnes på lindrig penicillinallergi. Det gäller särskilt vid allvarliga infektioner (tex bakteriell meningit och septisk chock) och vid behandling av ESBL-producerande (extended-spectrum beta-lactamases) eller andra multiresistenta gramnegativa bakterier. I dessa fall är alternativa preparat (tex vankomycin, kinoloner, trimetoprim-sulfametoxazol, klindamycin, tigecyklin och kolistin) ofta betydligt sämre än betalaktamantibiotika med avseende på effekt, biverkningar eller ekologisk påverkan.

Med tanke på den resistensutveckling som sker hos både grampositiva och gramnegativa bakterier mot de alternativa preparaten kommer betalaktamer att bli allt viktigare vid empirisk behandling av allvarliga bakteriella infektioner. Risken för korsallergi mot karbapenemer är närmast obefintlig. Därför kan man överväga att behandla kritiskt sjuka patienter med dessa preparat utan föregående provdos, tex vid misstänkt bakteriell meningit där meropenem sannolikt är mer effektivt än alternativa preparat och där behandlingen inte får fördröjas.

Grunden till att förbättra handläggningen av patienter med misstänkt allergi mot antibiotika är fortfarande att noggrant utreda vad som hände och att dokumentera det i journalen. För patienter med gastrointestinala biverkningar eller hudutslag utan påtaglig klåda krävs ingen åtgärd. Övriga patienter med misstänkt allvarlig reaktion bör förses med skriftlig information och remitteras för allergiutredning. Korrekt handläggning i det akuta skedet kan vara avgörande om patienten senare i livet insjuknar i en allvarlig bakteriell infektion.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:381-99.
- Solensky R. Allergy to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1442-8.
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001;345:804-9.
- Pumphrey RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet.* 1999;353:1157-8.
- Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2004;141:16-22.
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:135-185.
- Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med.* 1966;274:998-1002.
- Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med.* 2008;121:572-6.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:994-9.
- Saxon A, Adelman DC, Patel A, et al. Imipenem cross-reactivity with penicillins in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:213-7.
- Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract.* Epub 14 aug 2014.
- Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, et al. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med.* 2006;354:2835-7.
- Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, et al. Tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 2007;146:266-9.
- Cunha BA, Hamid NS, Krol V, et al. Safety of meropenem in patients reporting penicillin allergy: lack of allergic cross-reactions. *J Chemother.* 2008;20:233-7.
- Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother.* 2009;43:304-15.

■ KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

■ SUMMARY

Severe IgE-mediated allergic reactions to penicillins are rare but might be fatal. Because some studies demonstrated a high risk of cross-sensitivity to cephalosporins and carbapenems it has been recommended to avoid these antibiotics in patients with suspected hypersensitivity to penicillins. However, recent studies and analyses conclude that the risk of cross-reactivity was overestimated in the earlier studies and that it is in fact very low for parenteral cephalosporins and perhaps even negligible for carbapenems. The new knowledge has implications for the choice of therapy for bacterial infections in patients with a history of penicillin hypersensitivity, because alternative antibiotic regimens are often inferior to beta-lactam antibiotics. The aim of the present review is to present existing knowledge on cross-sensitivity between beta-lactams, as well as to discuss the management of patients with suspected allergic reactions to these antibiotics.