

Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotik alerjilerinde son görüşler

Current opinions on penicillin and other beta-lactam antibiotic allergies

Feyzullah Çetinkaya

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Beta-laktamlar buldukları zamandan beri genel pediatri uygulamasında yaygın olarak kullanılmışlardır. Fakat beta-laktamların yol açtığı alerjik tepkiler, ilaçlarla oluşan immünolojik tepkimelerin en sık sebebi olup bu ilaçların kullanılması gerektiğinde hem doktorlarda hem de ailelerde kaygıya yol açmaktadır. Maalesef, bu tepkimeler beta-laktam antibiyotikleri oluşturan tüm ilaçlarla; penisilinler, sefalosporinler, aztreonam ve karbapenemler, hepsi ile oluşabilir. Ailelerin ve doktorların penisilin alerjisinden kaynaklanan kaygıları beta-laktam antibiyotikler için gerçekten gerekli olsa da günlük uygulamalarda kullanımını kısıtlamakta ve böylece arzu edilmeyen veya vankomisin gibi daha pahalı antibiyotiklerin kullanımına yol açmaktadır. Bütün bu sebeplerden dolayı bütün doktorların, özellikle çocuk doktorlarının beta-laktam alerjisini her yönüyle doğru bilmeleri gereklidir. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 36-9*)

Anahtar kelimeler: Anafilaksi, beta-laktam antibiyotikler, penisilin

Summary

Beta-lactam antibiotics have been commonly used in general pediatrics practice since their inventions. But, allergic reactions to beta-lactams represent the most frequent cause of immunological drug reactions and lead to concerns both in doctors and parents when they are used. Unfortunately, these reactions may be induced by all beta-lactams available, including penicillins, cephalosporins, aztreonam and carbapenems. Parents' and clinicians' concerns about penicillin allergy constrains beta-lactam antibiotic usage in daily practice and therefore increase undesirable and more expensive antibiotic use, such as vancomycin. Because of these reasons all physicians especially, pediatricians should know all aspects of beta-lactam allergies. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 36-9*)

Key words: Anaphylaxy, beta-lactam antibiotic, penicillin

Giriş

Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler insanlarda alerjik tepkilere yol açan ilaçların başında gelir. İnsanların yaklaşık %10'u penisilinlere alerjik olduğunu ifade etse de yapılan testlerle bunların %90'ında gerçek bir alerjinin olmadığı gösterilmiştir (1, 2). Öte yandan, hastaların penisilinlere duyarlı olduklarını çok sık ifade etmeleri ve doktorların da bunu test etmeden kabul etmeleri sonucu hastalara doğru ilacın verilmemesinin yanı sıra, gereksiz ve pahalı ilaçlar da verilebilmektedir. Onun için doktorların gerçekten penisilin alerjisi olan hastalarını riske atmamak ve gerçekten alerji yok iken gereksiz yere pahalı antibiyotik kullanmak için beta-laktam antibiyotiklere bağlı ilaç alerjilerini her yönüyle ve doğru bilmeleri gereklidir.

İnsan vücuduna alınan penisilin molekülü fizyolojik koşullarda parçalanır ve ürünlerin %95'i bir penisilol çekirde-

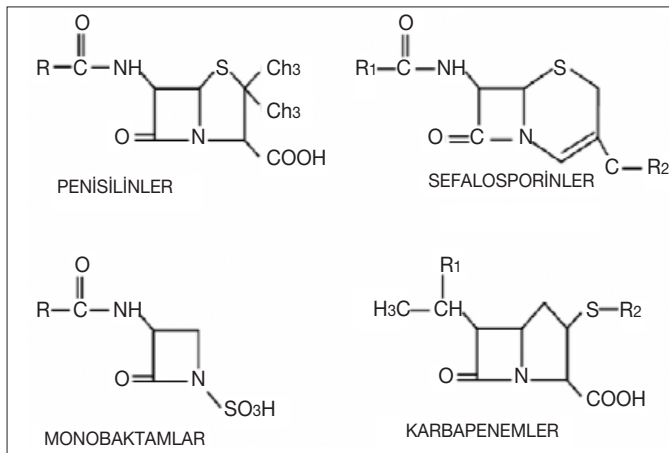
ği içeren ana antijenik belirleyicilere (determinant) (MAAB) dönüşür. Geri kalan %5'lik kısım ise penisilolat ve penilolat gibi küçük antijenik belirleyicilere (MIAB) dönüşür. Penisilin G de bir MIAB olarak kabul edilir (3). Anafilaksi gibi ciddi alerjik tepkilerin çoğundan MIAB sorumludur (4). Bundan dolayı penisilin alerjisinin tanısında hem MAAB hem de MIAB ile deri testleri yapılmalıdır. Çok yaygın kullanılan diğer iki penisilin türevi olan ampisilin ve amoksisilin ile testler ise bu ilaçların ticari örneklerinin 1-20 mg/mL olacak şekilde sulandırılması ile yapılabilir (5).

Sefalosporinler, özellikle ülkemizde giderek daha sık kullanılan bir ilaç grubudur. Molekül yapısı penisilinlere çok benzer. Penisilin molekülündeki beş üyeli tiyazolidin yerine altı üyeli dihidrotiyazin halkası bulunur (Şekil 1 ve 2). Sefalosporinlerle, penisilinlere kıyasla daha az anafilaksi olgusu bildirilmiştir (6). Sefalosporinlerin antijenik belirleyicileri bilinemediği için penisilinlerin aksine bu ilaçlarla test için so-

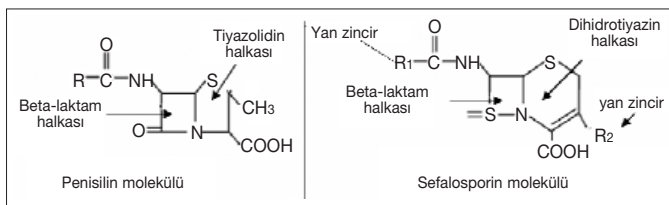
lüsyonlar hazırlanamamıştır (7). Ancak, bu moleküllerin antijenik özelliğinden, molekülün merkez kısmında bulunan yapılardan ziyade “R” gruplarının sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bundan dolayı bir sefalosporin molekülüne alerjik olan kişilerin yan zincirleri farklı olan diğer sefalosporinlere de duyarlı olma olasılığı düşüktür (8). Ancak, yine de çok gerekmedikçe ve test yapılmadan böyle bireylerde diğer sefalosporinlerin de kullanılmaması uygun olur (8).

Penisilinlerle sefalosporinler arasında ne oranda çapraz tepkimeler olduğu tam bilinmemektedir. Bu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı 1960-80 yılları arasında iki antibiyotik grubu arasında %50’den fazla çapraz tepkime olduğu bildirilmiştir (9-11) Bunun sebepleri ilk üretilen sefalosporinler içinde eser miktarda penisilin olması ve birinci kuşak sefalosporinlerle penisilinlerin yapısal benzerliği olabilir. Ancak, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar penisilinlerle sefalosporinler arasında bu kadar yüksek oranda çapraz tepkime olmadığını ortaya koymuştur (12-15). Ancak, yine de penisilin testleri pozitif olan veya hiç test yapılmayan olgularda, testlerin negatif olduğu olgulara göre daha fazla sefalosporin alerjisi saptanmıştır (14). Penisilinlerle sefalosporinler arasındaki çapraz tepkimelerin sıklığı tam olarak ve açık bir şekilde ortaya koyulamadığı için günümüzdeki tedavi rehberleri penisilin alerjisi öyküsü veren hastalarda sefalosporin kullanılmamasından önce mutlaka penisilin testleri yapılmasını önermektedir (8).

Monobaktam grubundan aztreonam penisilinler ve sefalosporinlerden çok daha az immünojenik olduğu için klinikte nadir olarak alerjik tepkimelere yol açmaktadır (16). Bu ilaçla test yapmak için test solüsyonları da yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda penisilinlere alerjik olan bireylerde aztreonamla tepkime olmadığı gösterilmiş (17,18), sefalosporinlerden ise yalnızca seftazidim ile aztreonam arasında



Şekil 1. Beta-laktam antibiyotikler



Şekil 2. Penisilin ve sefalosporinlerin temel moleküler yapıları

çapraz tepkimeler saptanmıştır (19). Genel olarak penisilin ve seftazidim dışında sefalosporinlere alerjisi olan bireylerde aztreonamın güvenle kullanılabileceğini belirtebiliriz (19,20).

Karbapenem grubundan iki antibiyotik olan meropenem ve imipenem ile penisilinler arasında çapraz tepkime olabilmektedir. Penisilinlerle alerjik tepkime öyküsü olan olguların %6-8’inde imipenemle de tepki olmuştur (21,22). Ancak, deri testleri yapılarak çapraz tepkimeler araştırıldığında ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada penisilinlere duyarlı olan bireylerin yaklaşık olarak yarısında aynı zamanda imipeneme de duyarlılık saptanmıştır (23). Fakat, başka çalışmalarda daha düşük oranlar bulunmuştur (24). Genel olarak kabul edilen görüş penisilinlere alerjisi olan olgulara karbapenemler, karbapenemlere duyarlılığı olan bireylere de penisilinler verirken deri testleri yapılması gerektiği yönündedir (24).

Beta-laktam antibiyotik alerjisi olan olgulara yaklaşım

Beta-laktam antibiyotik alerjisinin kesin tanısı öykü ve fizik muayene ile mümkün olmadığından bu ilaçlarla alerjik tepki öyküsü veren tüm hastalara, alerji şüphesini ortadan kaldırmak için deri testi yapılmalıdır. Penisiline bağlı olarak makülopapüler veya “morbilliform” deri döküntüleri olan bireylerde anafilaksi riski düşük olmakla beraber bu konularda hasta öyküleri güvenilir olmayacağı için deri testi yapılması uygun olur. Deri testleri; kesinleşmiş anafilaksi, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz veya interstisyel nefrit gelişmiş olan olgularda yapılmamalıdır (25).

Deri testleri, hastalar yakınmasız iken ve deri testlerini baskılayacak herhangi bir ilaç (antihistaminikler vb.) alınmadığı bir zamanda yapılmalıdır. Penisilin ile test yapılırken ticari olarak satılan hazır test solüsyonları tercih edilmeli, sulandırılmış ve bekletilmiş penisilin örneği “minör” belirleyici olarak kullanılmamalıdır (26). Diğer beta-laktam antibiyotikler ile testler ise bu ilaçların ticari örneklerinin 10-100 kat sulandırılması ile yapılabilir. Penisilin deri testlerinin negatif “prediktif” değeri son derece yüksektir. Doğru antijenler kullanılarak test yapılırsa ciddi alerjik tepkiler gelişme olasılığı önemli ölçüde ortadan kaldırılır (2,27,28). Geniş kapsamlı çalışmalarda, penisilin deri testleri negatif bulunan bireylere daha sonra penisilin ilaçları verildiğinde yalnızca %1-3’ünde hafif alerjik tepkiler geliştiği gösterilmiştir (29). Ancak, yine de daha önce beta-laktam antibiyotiklerle alerjik tepki gelişmiş olan, fakat deri testleri negatif olan bireylerde şüpheli antibiyotikle uyarma (“challenge”) testi yapılmasında yarar vardır (5).

Beta laktam antibiyotik alerjisi tanısında kullanılan “in vitro” yöntemler

Alerjene özgü IgE düzeyleri, “radioallergosorbent” test (RAST) veya “radioimmunoassay” (RIA) yöntemleri ile ölçülebilir (30). Bu testler ticari olarak ImmunoCAP® fluorescent enzyme immunoassay (FEIA) yöntemi olarak bulunmaktadır (31). Ancak bu testlerle yalnızca penisilin, amoksisilin, ampisilin, sefaklor, protamin ve insülin bakılabilmektedir. FEIA’nın duyarlılığı %38, özgüllüğü %87’dir.

Cellular Allergen Stimulation Test (CAST): Bazofillerin ilaçla uyarılması sonucu oluşan lökotrien düzeylerinin ölçülmesi esasına dayanır. Bu testin duyarlılığı %46, özgüllüğü %80 dolayındadır (32).

“Flow cytometric basofil activation test” (FLOW-CAST): Bu testte, ilaçla karşılaştırılan bazofil yüzeyindeki CD63 molekülleri ölçülür. Bu testin duyarlılığı %50, özgüllüğü %93’tür (33).

Yukarıdaki bilgilerden de görüleceği gibi beta-laktam antibiyotik alerjisinin tanısında in vitro testlerin yeri kısıtlı olup günlük kullanım için bu testlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Burada in vitro testler deri testlerinin yerini tutamaz. Sonuçlar pozitif ise dikkate alınmalı, negatif ise bu sonuçlara güvenilmemelidir.

Beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığı olan bireylerin %80’inde ilaçlardan uzak kalınması durumunda 10 yılın sonunda deri testleri çok yüksek bir oranda negatifleşmektedir (1). Bundan dolayı beta-laktam alerjisi saptanan bireyleri ömür boyu bu ilaçlardan uzak tutmak, gereksiz yere vankomisin ve kinolon gibi antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmakta, bu da çok özel durumlarda kullanılması gereken bu pahalı ve değerli antibiyotiklere direnç gelişme olasılığını artırmaktadır (35,36). Penisilin duyarlılığının kaybolduğu olgularda yeniden duyarlılık oluşması olasılığı vardır, ancak bu olasılık çok düşüktür (37). Onun için deri testleri negatif bulunan olgulara her beta-laktam antibiyotik uygulanması öncesinde yeniden deri testi yapılmasına gerek yoktur. Yeni deri testleri ancak antibiyotik uygulamaları sırasında veya sonrasında tepkiler olmuşsa yapılmalıdır.

Doğru yöntemlerle yapıldığı takdirde beta-laktam antibiyotiklerle yapılan deri testleri sırasında sistemik tepki oluşması olasılığı çok düşüktür (38). Geniş kapsamlı bir çalışmada penisilin deri testi yapılan 1710 hastadan yalnızca ikisinde (%0,12) sistemik tepki görülmüş, ancak ölen olguya rastlanmamıştır (38).

Beta-laktam antibiyotik alerjisi olan olgularda antibiyotik seçimi

Penisilin veya bir beta laktam antibiyotikle ateş veya makülopapüler döküntü olmuşsa diğer beta-laktamlarla çapraz tepkime olasılığı %5’den daha azdır. Bu durumda gerçekten gerekirse başka bir beta laktam antibiyotik verilebilir (39, 40). Ancak beta-laktam antibiyotik kullanımı sonucu yaygın ürtiker ve anafilaksi olmuşsa aynı veya başka bir beta laktam antibiyotik yerine mutlaka başka gruptan bir antibiyotik kullanılmalıdır. Kullanılacak antibiyotik seçimi enfeksiyonun şiddetine ve yapılmışsa antibiyogram sonuçlarına göre yapılmalı ve şunlardan biri olmalıdır: aminoglikozidler, tetrasiklinler, makrolidler, klindamisin, kloramfenikol, metronidazol, vankomisin, kinolonlar, nitrofurantoin, monobaktamlar ve karbapenemler (41). Çok ender durumlarda (nörosifiliz vb.) gerçekten penisilin kullanmak gerekebilir. Bu durumlarda bir alerji veya immünoloji uzmanı tarafından duyarsızlaştırma (desensitizasyon) gerekir.

Kaynaklar

1. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 201–19.
2. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025–32.
3. Parker CW, deWeck AL, Kern M, et al. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962; 115: 803–19.
4. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagents of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35: 445–55.
5. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2006; 90: 233–60.
6. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, et al. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 158–88.
7. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 629–30.
8. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665–700.
9. Girard GP. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin, and the cephalosporins demonstrated in men. *Int Arch Allergy* 1968; 33: 428–38.
10. Assem E, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man, II: the immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins. *J Infect Dis* 1978; 137: S74–9.
11. Levine BB. Antigenicity and cross-reactivity of penicillins and cephalosporins. *J Infect Dis* 1973; 128: S364–6.
12. Daulat SB, Solensky R, Earl HS, et al. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1220–2.
13. Miranda A, Blanca M, Vega JM, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 671–7.
14. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy, *N Engl J Med* 2001; 345: 804–9.
15. Novalbos J, Sastre J, Cuesta M, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 438–43.
16. Adkinson NF, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis* 1985; 4: S613–21.
17. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, et al. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis* 1984; 149: 16–22.
18. Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF. Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78:19–26.
19. Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, et al. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity. *Allergy* 1997; 53: 624–5.
20. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactam antibiotics. *Allergy* 1991; 46:196–202.
21. Prescott WA, DePestel DD, Ellis JJ, et al. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1102–7.

22. McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, et al. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1512-4.
23. Saxon A, Adelman DC, Patel A, et al. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 213-7.
24. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1155-7.
25. Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405-10.
26. Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 278-80.
27. Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270: 2456-63.
28. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-80.
29. Miles AM, Bain M. Penicillin anaphylaxis: a review of sensitization, treatment and prevention. *J Assoc Acad Minor Phys* 1992; 3: 50-6.
30. Bolzacchini E, Consonni V, Gramatica P, et al. Towards an in vitro test for the diagnosis of allergy to penicillins. Synthesis, characterization and use of betalactam and betalactam metabolite poly-L-lysines which recognize human IgE antibodies. *Bioconjugate Chemistry* 1999; 10: 332-7.
31. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862-70.
32. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cystenyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001; 56: 688-92.
33. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-86.
34. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 201-19.
35. Li JT, Markus PJ, Osmon DR, et al. Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 902-6.
36. Nadarajah K, Green GR, Naglak M. Clinical outcomes of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 541-5.
37. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002; 162: 822-6.
38. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 363-5.
39. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 26-30.
40. Cunha BA. Antimicrobial selection in the penicillin-allergic patient. *Drugs for Today* 2001; 37: 337-83.
41. Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. *Med Clin N Am* 2006; 90: 1257-64.