

«Sulfaallergi» – hvilke legemidler må pasienten unngå?

Allergiske reaksjoner på sulfonamidholdige antibiotika er vanlig. En rekke andre legemidler (f.eks. mange diuretika, antidiabetika, cyklo-oksigenase-2-hemmere og triptaner) er også kjemisk sett sulfonamider. Mange av disse angis å være kontraindisert dersom man har reagert allergisk på sulfa. Hva er risikoen for allergiske kryssreaksjoner mellom ulike sulfonamider, og i hvilken grad må det tas hensyn til dette i klinisk praksis?

Inntil 6 % av alle pasienter som behandles med et antibiotikum av sulfonamidtype, får en allergisk reaksjon. Reaksjonene kan variere fra akutte type 1-allergiske reaksjoner, som urticaria og anafylaksi, via type 2- og type 3-allergiske reaksjoner til type 4-allergiske senreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (1–3).

Begrepene «sulfaallergi» og «cave sulfa» brukes oftest hos pasienter som har reagert allergisk på sulfonamidholdige antibiotika som sulfametoksazol, og det er også gjerne antibiotika man tenker på når man hører ordet «sulfonamid». Det finnes imidlertid en rekke andre legemidler som er sulfonamider, og strengt tatt vil derfor begrepene «sulfaallergi» og «cave sulfa» også omfatte sulfonamider som ikke er antibiotika. Eksempler på slike legemidler er mange vanlig brukte diuretika, perorale antidiabetika av sulfonylureatype og karboanhydrasehemmere og noen syklooksigenase-(COX)-2-hemmere, triptaner, anti-epileptika og anti-virale midler (tab 1).

For de fleste av disse midlene er det i preparatomtalen i Felleskatalogen angitt at det bør tas spesielle forholdsregler ved bruk hos pasienter med kjent allergisk reaksjon på sulfa – enten ved at slik reaksjon er nevnt som en kontraindikasjon eller ved at det må utvises forsiktighet (tab 1). Spørsmålet er om risikoen for kryssreaktivitet mellom disse midlene er så stor at dette er nødvendig.

Enkeltkasuistikker

Mistanken om kryssreaktivitet mellom antibiotika av sulfonamidtype og andre sulfapreparater stammer fra kasuistikker publisert i 1960-årene. I en systematisk gjennomgang fra 2013 (2) ble det identifisert ni kasuistikker som beskrev mistenkt kryssreaktivitet mellom sulfonamidholdige antibiotika og sulfonamider av ikke-antibiotikatype.

Beskrivelsen av symptomene og diagnostikken var i mange tilfeller mangelfull og

uklar. Den første reaksjonen var gjerne selvrapportert og hadde skjedd langt tilbake i tid, og adekvat allergitesting med tanke på kryssreaktivitet der dette var mulig, var ikke blitt utført. De angitte symptomene kunne mange ganger like gjerne forklares med andre forhold enn allergi, og i den grad det hadde vært ekte allergiske reaksjoner, var det usikkert om det dreide seg om reelle kryssreaksjoner eller om at én og samme pasient hadde reagert allergisk på de to preparatene via to uavhengige allergener (2).

Systematiske studier

Det er publisert både kliniske studier, epidemiologiske studier og in vitro-studier som kaster lys over graden av kryssreaktivitet mellom ulike sulfapreparater. Strom og medarbeidere gjennomførte i 2003 en retrospektiv kohortstudie basert på britiske helseregistre (3). De fant at av 969 pasienter som hadde fått en allergisk reaksjon på et sulfonamidantibiotikum og senere var blitt eksponert for et sulfonamid av ikke-antibiotikatype, var det 9,9 % som hadde fått en allergisk reaksjon. I kontrollgruppen, som besto av 4 736 pasienter som hadde reagert allergisk på penicillin, var det 14,6 % som hadde fått en allergisk reaksjon ved senere bruk av et sulfonamid av ikke-antibiotikatype. Det var altså en signifikant lavere risiko for å få en allergisk reaksjon av et sulfonamid av ikke-antibiotikatype hvis man hadde en sulfaallergi fra før enn hvis man var allergisk mot penicillin (justert oddsratio 0,6; 95 % konfidensintervall 0,5–0,8).

Disse resultatene tyder på at det ikke dreier seg om noen ekte kryssreaktivitet mellom antibiotika av sulfonamidtype og ikke-antibiotikasulfonamider og at de publiserte kasuistikkene snarere er et uttrykk for at hvis man først er allergisk mot ett legemiddel, så har man også større risiko for å få en allergisk reaksjon på et annet legemiddel – uavhengig av om det er noen likheter i kjemisk struktur eller ikke. Dette underbygges av at av de

Nina Therese Hagen

ninathh@gmail.com

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og

Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

HOVEDBUDSKAP

Sulfonamidholdige antibiotika er blant de legemidlene som oftest gir allergiske reaksjoner

En rekke andre legemidler er kjemisk sett sulfonamider, og mange av disse har sulfaallergi angitt som en kontraindikasjon i preparatomtalene

Det er sidekjedene i molekylene og ikke sulfonamidgruppen i seg selv som utløser de allergiske reaksjonene

Kryssreaksjoner forekommer bare mellom sulfonamider som er antibiotika og sulfasalazin og dapson, men ikke mellom disse midlene og øvrige sulfonamider

Betegnelsen «sulfaallergi» er upresis, i stedet bør det angis spesifikt hvilket legemiddel pasienten er allergisk mot

Tabell 1 Oversikt over legemidler som er sulfonamider og/eller der det i preparatomtalen i Felleskatalogen er angitt spesielle forholdsregler hos pasienter med kjent sulfaallergi. Prinsipielt viktige immunogene kjemiske grupper koblet til sulfonamidstrukturen er angitt i de to kolonnene til høyre. Dette er nærmere forklart i figur 1

Legemiddelgruppe	Virkestoff	Sulfonamid	Forholdsregel ved sulfa-allergi ifølge Felleskatalogen	Aromatisk gruppe koblet til nitrogen-atomet (fig 1)	Arylamin koblet til sovelatomet (fig 1)
Antibiotika	Sulfametoksazol	Ja	Kontraindisert	Ja	Ja
	Sølvulfadiazin ¹	Ja	Forsiktighet	Ja	Ja
	Dapson	Nei ²	Kontraindisert	Ja ²	Ja
Diuretika	Furosemid	Ja	Kontraindisert	Nei	Nei
	Bumetanid	Ja	Forsiktighet	Nei	Nei
	Hydroklortiazid	Ja	Kontraindisert	Nei	Nei
Antidiabetika	Glipizid	Ja	Forsiktighet	Nei ³	Nei
	Glimepirid	Ja	Kontraindisert	Nei ³	Nei
	Glibenklamid	Ja	Kontraindisert	Nei ³	Nei
Karboanhydrasehemmere	Acetazolamid	Ja	Kontraindisert	Nei	Nei
	Dorzolamid	Ja	Ingen spesifikk ⁴	Nei	Nei
	Brinzolamid	Ja	Kontraindisert	Nei	Nei
Antiinflammatoriske legemidler	Sulfasalazin	Ja	Kontraindisert	Ja	Ja
	Celekoksib	Ja	Kontraindisert	Nei	Nei
	Parekoksib	Ja	Forsiktighet	Nei	Nei
Migrenemidler	Sumatriptan	Ja	Forsiktighet	Nei	Nei
	Naratriptan	Ja	Forsiktighet	Nei	Nei
Antiepileptika	Zonisamid	Ja	Kontraindisert	Nei	Nei
	Topiramat	Ja	Ingen	Nei	Nei
Antivirale midler	Fosamprenavir	Ja	Forsiktighet	Nei ³	Ja
	Darunavir	Ja	Forsiktighet	Nei ³	Nei
	Simeprevir	Ja	Ingen	Nei ³	Nei
Andre	Sotalol	Ja	Ingen	Ja	Nei
	Probenecid	Ja	Ingen	Nei	Nei
	Tamsulosin	Ja	Ingen	Nei	Nei

¹ Kun tilgjengelig til lokal bruk på huden, men systemisk absorpsjon kan bli betydelig

² Dapson er ikke et sulfonamid, men et sulfon (det inneholder -SO₂-gruppen, men uten noen -NH-gruppe som kjernestruktur). Midlet inneholder aromatiske grupper på begge sider av -SO₂-gruppen

³ Den aktuelle sidekjeden inneholder en eller flere aromatiske grupper, men denne/disse er ikke koblet direkte til -NH-gruppen

⁴ Det er under avsnittet *Bivirkninger* nevnt at dorzolamid inneholder en sulfonamidgruppe og at bivirkninger som kjennetegner sulfonamider ikke kan utelukkes

19 257 pasientene som ikke hadde reagert allergisk på noen legemidler tidligere, var det kun 1,6 % som hadde fått en allergisk reaksjon på et sulfonamid av ikke-antibiotikatype (3).

COX-2-hemmere er en av de legemiddelgruppene som er best studert med hensyn til mulig kryssreaktivitet ved sulfaallergi. I 1999 ble det gjort en gjennomgang av 14 dobbeltblindede studier av celekoksib, med

i alt 11 008 pasienter (4). Selv om sulfaallergi var et eksklusjonskriterium i disse studiene, var 135 pasienter med sulfaallergi likevel blitt inkludert. Hos disse 135 var det hudutslett hos 4,1 % av dem som fikk celekoksib, hos 12,5 % av dem som fikk placebo og hos 3,3 % av dem som fikk et annet ikke-steroid antiinflammatorisk middel. Det var altså ingen økt risiko for allergiske reaksjoner av celekoksib.

I en observasjonsstudie ble 94 pasienter med egenrapportert sulfaallergi fra tidligere studert nærmere i forbindelse med et sykehusopphold (5). Etter at den allergiske reaksjonen hadde oppstått, hadde 43 % av pasientene brukt sulfonamider av ikke-antibiotikatype, som furosemid, hydroklortiazid, glibenklamid og glipizid, uten problemer. Den gjennomsnittlige behandlingstiden med disse midlene hadde vært 6,2 år.

I en studie med 26 pasienter som hadde reagert allergisk på et sulfonamidantibiotikum (de aller fleste på sulfametoksazol), ble det gjort peroral provokasjonstesting med sulfametoksazol, sulfametizol (ikke godkjent i Norge), sulfadiazin (godkjent i Norge i form av sølvsulfadiazin til lokal bruk), furosemid og glipizid. 100 % reagerte på sulfametoksazol, 42 % på sulfametizol på og 32 % på sulfadiazin, mens ingen reagerte på furosemid eller glipizid (6). Her var det altså klare holdpunkter for kryssreaktivitet mellom ulike sulfonamidantibiotika, men ikke mellom sulfonamidantibiotika og andre sulfonamider.

Det eneste sulfonamidet av ikke-antibiotikatype som klart har vist kryssreaktivitet med sulfonamidantibiotika, er sulfasalazin. I en studie ble reaktiviteten til lymfocytter fra fem pasienter som tidligere hadde hatt en allergisk hudreaksjon på enten sulfametoksazol eller sulfasalazin testet in vitro (7). Man fant at lymfocyttenes reaktivitet på de to sulfapreparatene var like kraftig, uavhengig av om pasienten i utgangspunktet hadde reagert på sulfametoksazol eller på sulfasalazin, noe som klart indikerer kryssreaktivitet mellom midlene.

Kjemisk struktur

Sulfonamider som er antibiotika, som sulfametoksazol, inneholder en sulfonamidgruppe (-SO₂-NH-) der nitrogenet er bundet til en fem- eller seksleddet ringstruktur (aromatisk struktur), mens svovelet er koblet til en benzenring med en NH₂-gruppe i motsatt ende, et såkalt arylamin (fig 1).

Det er godt dokumentert at det ikke er sulfonamidgruppen i seg selv, men ringstrukturen koblet til -NH-gruppen (fig 1) som er den primære kjemiske determinanten for IgE-medierte reaksjoner (1, 8). Det kan imidlertid ikke utelukkes at også arylaminet koblet til -SO₂-gruppen kan utløse IgE-medierte reaksjoner, eventuelt at disse i fellesskap øker immunogenisiteten ytterligere (9). Dette er i overensstemmelse med at det er de sulfonamidene som inneholder begge disse gruppene (tab 1) som oftest gir IgE-medierte reaksjoner (10).

For type 2-, type 3- og type 4-allergiske reaksjoner er sammenhengen med kjemisk struktur mer kompleks. Mye tyder på at reaktive metabolitter i større grad er sentrale her, men at også disse reaksjonene uansett er knyttet til sidekjedenes tredimensjonale struktur og ikke til sulfonamidgruppen som sådan, og da til arylaminet koblet til -SO₂-gruppen (fig 1) (1, 11).

Grad av kryssreaktivitet bestemmes ut fra likheter i kjemisk struktur, ikke av felles trekk i farmakologisk effekt eller indikationsområde. De to essensielle gruppene, den med ringstrukturen koblet til -NH-grup-

pen og den med arylaminet koblet til -SO₂-gruppen, finnes hos sulfonamider som er antibiotika (i Norge sulfametoksazol og sølvsulfadiazin) i tillegg til hos sulfasalazin (tab 1). Sulfonet dapson har også ringstrukturer på begge sider av -SO₂-gruppen (tab 1).

Av de øvrige midlene inneholder sotalol og fosamprenavir noen av de potensielt immunogene strukturer med tanke på kryssreaktivitet (tab 1). Siden det ikke finnes noen holdpunkter for større risiko for kryssreaktivitet for disse to enn for de andre sulfonamidene som ikke er antibiotika, må de imidlertid likevel være tilstrekkelig ulike kjemisk. Ingen av de andre sulfonamidene som er godkjent i Norge inneholder noen av de aktuelle kjemiske strukturer (tab 1).

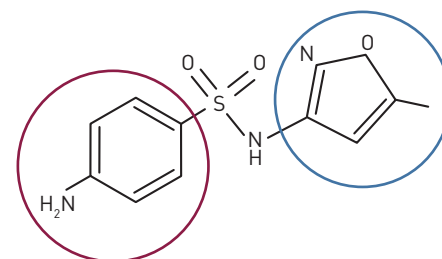
Ut fra ovennevnte resonnering med hensyn til likhet i kjemisk struktur kan det tenkes at det vil foreligge kryssreaktivitet også mellom ulike sulfonamider som ikke er antibiotika, for eksempel innbyrdes i sulfonylureagruppen og mellom ulike diuretika. Selv om det ikke foreligger noen god dokumentasjon på dette, bør dette føre til forsiktighet med andre midler i samme gruppe hvis en pasient har reagert allergisk på ett middel. Hvis reaksjonen har vært alvorlig eller potensielt alvorlig (sikker IgE-medierte reaksjon, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse), vil det trolig være mest fornuftig helt å unngå midler i samme gruppe.

Konklusjon

De kasuistikkene som er publisert vedrørende kryssreaksjoner mellom sulfonamidantibiotika og sulfonamider som ikke er antibiotika, er usikre og svært få i forhold til den totale bruken av de aktuelle legemidlene. Det foreligger en rekke systematiske studier som viser at risikoen for denne typen kryssreaksjoner er minimal. Resultatene kan forklares ut fra de ulike sulfapreparatenes kjemiske sammensetning, der det er sidekjedene og ikke sulfonamidgruppen som er viktig for de allergiske reaksjonene. Dermed vil kryssreaksjoner kun oppstå mellom sulfapreparater som har svært lik tredimensjonal molekylstruktur i sidekjedene.

Dette forklarer at det foreligger kryssreaktivitet mellom sulfonamider som er antibiotika (i Norge sulfametoksazol og sølvsulfadiazin) samt det antiinflammatoriske midlet sulfasalazin og sulfonet dapson. Mellom disse midlene og øvrige sulfonamider (diuretika, anti-diabetika, karboanhydrasehemmere, migrenemidler, anti-epileptika osv.) tyder tilgjengelig dokumentasjon på at det ikke foreligger kryssreaktivitet.

Det betyr imidlertid ikke at slike midler aldri vil gi allergiske reaksjoner hos pasienter med tidligere allergisk reaksjon mot sulfamider, kun at risikoen for å få en allergisk



Figur 1 Strukturformel for sulfametoksazol. Sulfonamidgruppen [-SO₂-NH-] ses i midten mellom de to sirklene. Den blå sirkelen inneholder den gruppen som er koblet til nitrogenatomet, i dette tilfellet en femleddet aromatisk struktur (ringstruktur) med en metylgruppe. Den røde sirkelen inneholder den gruppen som er koblet til svovelatomet, i dette tilfellet et arylamin (en benzenring med en usubstituert amino-gruppe)

reaksjon på noen av disse midlene ikke er høyere om man er allergisk mot et sulfonamidantibiotikum enn om man er allergisk mot et hvilket som helst annet legemiddel. Hvis man først er allergisk mot ett legemiddel, har man også større risiko for å få en allergisk reaksjon på et annet. Har man reagert allergisk på mange ulike legemidler tidligere, er det grunn til å være generelt forsiktig med midler som ofte gir allergiske reaksjoner.

Preparatomtalene i Felleskatalogen spriker når det gjelder hvilke forholdsregler som anbefales ved «sulfaallergi» (tab 1). For midler som furosemid, hydroklortiazid, glimepirid og glibenklamid angis «sulfaallergi» som kontraindikasjon, mens preparatomtalene for mange andre ikke-antibiotikasulfonamider angir at forsiktighet bør utvises. Tilgjengelig dokumentasjon viser at dette er unødvendig strengt og kan frarøve pasienter nødvendig behandling.

Nina Therese Hagen (f. 1973)

er spesialist i allmennmedisin, fastlege ved Strinda legesenter og lege i spesialisering i klinisk farmakologi. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter utenfor dette arbeidet: Hun har deltatt på totalt fem kongresser/møter i inn- og utland i regi av MSD, Almirall, Novartis og Mundipharma de siste tre år (ingen av disse har legemidler omtalt i denne artikkelen) og inklusjon av tre pasienter til europeisk multisenterstudie av et legemiddel mot kols i 2014–15.

Olav Spigset (f. 1963)

er professor i klinisk farmakologi og overlege. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

Litteratur

1. Brackett CC. Sulfonamide allergy and cross-reactivity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 41–8.
2. Wulf NR, Matuszewski KA. Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity? *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1483–94.
3. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349: 1628–35.
4. Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin Ther* 1999; 21: 2065–79.
5. Hemstreet BA, Page RL 2nd. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 551–7.
6. Tornero P, De Barrio M, Baeza ML et al. Cross-reactivity among p-amino group compounds in sulfonamide fixed drug eruption: diagnostic value of patch testing. *Contact Dermat* 2004; 51: 57–62.
7. Zawodniak A, Lochmatter P, Beeler A et al. Cross-reactivity in drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine and sulfamethoxazole. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 152–6.
8. Harle DG, Baldo BA, Wells JV. Drugs as allergens: detection and combining site specificities of IgE antibodies to sulfamethoxazole. *Mol Immunol* 1988; 25: 1347–54.
9. Carrington DM, Earl HS, Sullivan TJ. Studies of human IgE to a sulfonamide determinant. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 442–7.
10. Verdel BM, Souverein PC, Egberts ACG et al. Difference in risks of allergic reaction to sulfonamide drugs based on chemical structure. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1040–6.
11. Reilly TP, Ju C. Mechanistic perspectives on sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 307–15.

Mottatt 17.8. 2015, første revisjon innsendt 29.12. 2015, godkjent 29.3. 2016. Redaktør: Lars Frich.