

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Kruisallergie van penicillines met cefalosporines

Een drempel voor optimale antimicrobiële therapie?

Merel M.C. Lambregts, Bart J.C. Hendriks, Martijn Sijbom, Kim Sigaloff, Chris Nieuwhof en Mark G.J. de Boer

Casus

Een 78-jarige man is opgenomen voor een electieve heupimplantatie. Vanwege deze ingreep is er een indicatie voor perioperatieve profylaxe met cefazoline 2 g intraveneus. Net voor patiënt de cefazoline zou krijgen, valt op dat in zijn status een penicilline-allergie staat genoteerd. Het blijkt te gaan om een huidreactie op amoxicilline, 12 jaar eerder. Overige gegevens ontbreken en de patiënt is al onder narcose. De behandelende artsen vragen zich af of de kans op een anafylactische reactie door een kruisallergie niet te groot is als patiënt een cefalosporine krijgt toegediend.

Is het nodig om bij patiënten die een penicilline-allergie melden af te wijken van het advies voor behandeling of profylaxe met een cefalosporine?

Beschouwing

Bij 10 tot 20% van de ziekenhuispatiënten staat een vorm van antibiotica-allergie geregistreerd in het elektronisch patiëntendossier. Een allergieregistratie voor een antibioticum uit de penicillinegroep (amoxicilline, flucloxacilline, fenitcilline, benzylpenicilline en piperacilline) komt daarbij het meeste voor.¹ In de praktijk vermijden behandelaars het om deze patiënten penicillines en andere bètalactamantibiotica voor te schrijven. Dit leidt ertoe dat voor veel infectieziekten niet de eerste keuze, en dus vaak niet de meest effectieve en veilige antimicrobiële profylaxe of behandeling wordt voorgeschreven.² Uit meerdere studies blijkt echter dat slechts $\leq 10\%$ van de patiënten met een geregistreerde penicilline-allergie inderdaad de aanwezigheid van een allergie kan worden bevestigd.³

Een door het allergielabel ingegeven afwijkende keuze van de behandeling hangt in de praktijk samen met minder goede uitkomsten. Zo is bijvoorbeeld vancomycine voor de behandeling van een infectie met *Staphylococcus aureus* minder effectief dan flucloxacilline.⁴ Ook hebben alternatieve therapieën een grotere kans op bijwerkingen en complicaties als infectie met *Clostridium difficile*.^{5,6} Vaak wordt onnodig uitgeweken naar een antibioticum met een breder spectrum, wat bijdraagt aan selectie van resistente micro-organismen.

Bij een mogelijke penicilline-allergie is het allereerst nodig om vast te stellen of aanwezigheid van een allergie waarschijnlijk is, om welk type allergie het gaat en wat de kans is op herhaling bij hernieuwde expositie.^{7,8} De kans op een kruis-allergische reactie en de voor- en nadelen van een alternatief antibioticum spelen vervolgens mee in de afweging om al dan niet een ander antibioticum te geven.

Typen antibiotica-allergie

Antibiotica-allergieën kunnen worden ingedeeld volgens de classificatie van Gell en Coombs in type I tot en met IV.⁹ Voor de praktijk is een andere indeling, gebaseerd op de tijd tussen toediening en het ontstaan van de reactie, beter toepasbaar. Hierbij worden 'immediate type'- en 'delayed type'-reacties onderscheiden. De immediate-typeractie komt overeen met de type I-allergie volgens Gell en Coombs. Deze reactie is IgE-gemedieerd. Dit is van belang omdat bij re-expositie dit type direct tot anafylaxie en dus levensbedreigende situaties kan leiden.¹⁰ Delayed-typeracties omvatten zowel antilichaam- als T-cel-gemedieerde reacties. Hieronder vallen beelden als een maculopapuleus exantheem en ernstige ziektebeelden als het Stevens-Johnson-syndroom. Zoals in de vorige paragraaf aangegeven zijn veruit de meeste gerapporteerde reacties op penicillines (fenitcilline, amoxicilline, flucloxacilline enzovoort) niet-immunologisch gemedieerd, en daarom geen daadwerkelijke allergische reactie.^{11,12} Voorbeeld hiervan zijn milde toxische gastro-intestinale bijwerkingen. Ook kan de reactie veroorzaakt zijn door een ander geneesmiddel, of werden symptomen van de ziekte die behandeld werd aangezien voor een allergische reactie. Expositie of re-expositie aan een penicilline, en vanzelfsprekend ook aan andere bètalactamantibiotica, levert in deze situaties doorgaans geen gevaar op voor de patiënt. Het is daarom voor de besluitvorming van groot belang om deze niet-immunologisch gemedieerde reacties te onderscheiden van een immediate-type-allergie.¹³

Allergieanamnese

Om vast te stellen of er sprake was van een immunologisch gemedieerde reactie op een penicilline, oftewel een allergie, kan een allergieanamnese worden afgenomen (tabel 1). Het type allergie, de ernst van de allergie en de tijd die is verstreken sinds de reactie optrad, zijn relevant om de kans op herhaling in te schatten.^{7,13}

vraag	toelichting
Na het innemen/toedienen van welke bètalactam vond de reactie plaats?	-
Wanneer vond de reactie plaats?	Immediate-type-allergie voor penicillines kan met de jaren verdwijnen. Hoe langer geleden de reactie plaats vond, des te kleiner de kans dat de reactie na re-expositie opnieuw zal optreden.
Wat was de tijd die verstreek voordat de eerste symptomen optraden?	Immediate-typereacties treden in principe binnen 60 min na toediening van het antibioticum op. Delayed-typereacties treden doorgaans na meer dan 24 h op.
Hoe lang hielden de symptomen aan?	De symptomen houden bij delayed-typereacties langer aan dan bij immediate-typereacties. Immediate-typereacties verdwijnen vaak binnen minuten tot uren nadat de patiënt is gestopt met het middel. Delayed-typereacties kunnen dagen tot weken aanhouden.
Wat hielden de symptomen in?	Onder andere urticaria, angio-oedeem, stridor en collaps wijzen op een immediate-typereactie. Een exantheem wijst meer richting een delayed-typereactie. Anamnestic is het onderscheid tussen urticaria en een exantheem na het verstrijken van de jaren vaak moeilijk te maken.
Zijn de klachten door een arts geobjectiveerd?	Eventuele geregistreerde observaties kunnen waardevolle informatie bevatten over het type antibioticum en het type reactie.
Kunnen de klachten onderdeel zijn geweest van het toenmalige ziektebeeld?	Vaak worden de symptomen van de ziekte verward met een allergische reactie. Een reactieve artritis bij een infectie kan bijvoorbeeld worden aangezien voor een allergie.
Had de reactie ziekenhuisopname, IC-opname of gebruik van adrenaline tot gevolg?	Als adrenalinetoediening nodig was, wijst dit op een immediate-typereactie. Ook delayed-typereacties kunnen in zeldzame gevallen ernstig verlopen. Een voorbeeld is het Stevens-Johnson-syndroom.
Is het betreffende antibioticum ooit opnieuw gebruikt?	-
Is een alternatief bètalactam na deze reactie gebruikt (met/zonder klachten)?	Het komt geregeld voor dat patiënten met een geregistreerde penicilline-allergie hierna cefalosporines toegediend hebben gekregen, bijvoorbeeld perioperatief. Deze informatie is van belang om het risico op kruisallergie in te schatten.
Is er na deze reactie ooit op antibiotica-allergie getest?	-
Is de patiënt bekend met andere allergieën?	Het blijkt uit studies dat bij een reële allergie er ook een verhoogde kans is op meerdere allergieën, onder meer voor medicatie.

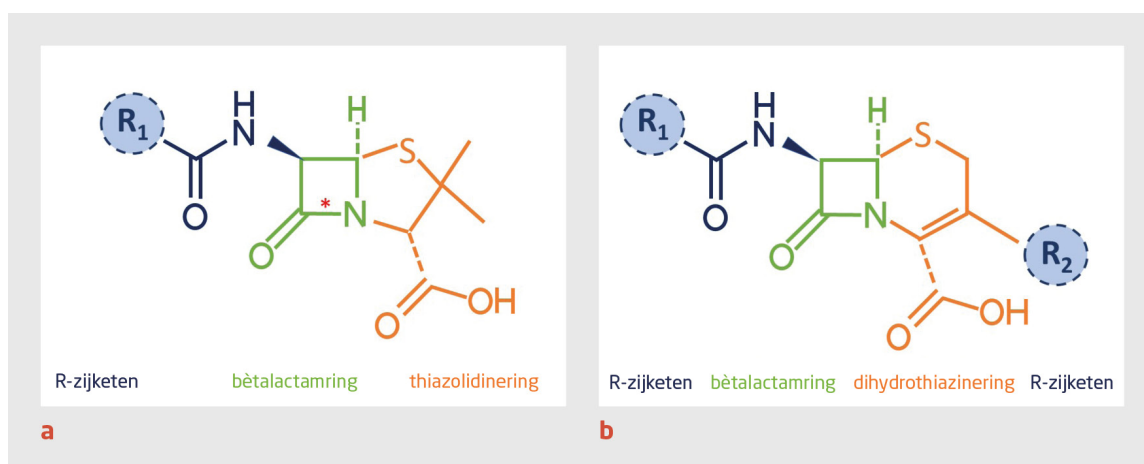
Tabel 1
Vragen die aan bod moeten komen bij een antibiotica-allergieanamnese

Zo geven de beschikbare studies aan dat bij ongeveer de helft van de patiënten die een bewezen immediate-typereactie op penicillines hadden, na 5 jaar geen reactie meer aantoonbaar is met huidtesten; na 10 jaar heeft ongeveer 80% deze reactiviteit verloren.^{14,15} Niet al deze patiënten kregen overigens na negatieve huidtesten direct een provocatie met penicilline, wat de gouden standaard is om een immediate-type-allergie uit te sluiten. Over het algemeen worden de huidtesten echter als goede voorspeller beschouwd voor het optreden van een dergelijke reactie. Daarom wordt aangenomen dat hoe langer geleden de reactie plaatsvond, des te kleiner de kans op een reactie bij re-expositie.^{10,13} In een electieve setting moet altijd overwogen worden om met huidtesten én provocatietesten de vermoede allergie te bevestigen of uit te sluiten.

Kruisallergie bij immediate-type-allergie

Het merendeel van de immediate-type-allergische reacties bij penicillines ontstaat doordat bij het uiteenvallen van de bètalactamring het reactieve penicilloyl-polylysine (PPL) ontstaat (zie infokader en figuur 1).¹⁶ Hoewel cefalosporines eveneens een bètalactamring bevatten, komt kruisallergie slechts zelden voor. Vóór 1980 werd melding gemaakt van kruisovergevoeligheid bij soms wel meer dan 10% van de patiënten met een penicilline-allergie. De kruisreactie ontstond overigens grotendeels door verontreiniging van de cefalosporinespreparaten met penicilline; dit gebeurde in een productieproces dat inmiddels verouderd is.

Uit een recente review blijkt dat de frequentie van kruisovergevoeligheid voor cefalosporines bij patiënten met een historie van penicilline-allergie én een positieve skinprick-test slechts 2% is.¹⁷



Figuur 1
Molecuulstructuur van penicillines en cefalosporines

De bètalactamring bestaat bij zowel (a) penicillines als (b) cefalosporines uit 3 koolstofatomen en een stikstofatoom. Met * wordt aangegeven waar bij penicillines de bètalactamring uiteenvalt. Hierbij wordt penicilloyl-polylysine (PPL) gevormd. Bij cefalosporines degradeert de bètalactamring in kleinere, weinig immunogene moleculen en wordt geen PPL gevormd. Op positie R1, en bij cefalosporines ook op R2, bevinden zich de zijketens die relevant zijn voor de kruisovergevoeligheid.

Na toediening van een cefalosporine ontstaat geen PPL, omdat de bètalactamring gekoppeld is aan een dihydrothiazinegroep, waardoor het cefalosporine op een andere manier degradeert. Omdat de structuur van het degradatieproduct anders is dan de structuur van PPL, leidt dit niet tot kruisallergie.

Kruisreactiviteit met cefalosporines is voornamelijk het gevolg van overeenkomsten in de R1-zijketen (zie figuur 1).¹⁴ Penicillines delen echter vooral zijketens met cefalosporines die in Nederland slechts zelden worden gebruikt, zoals cefalotine en cefaclor. Tabel 2 geeft een overzicht van de in Nederland beschikbare penicillines en de kans op kruisreactiviteit met cefalosporines, op basis van de zijketens.¹⁸ Wanneer bij een immediate-typepenicilline-allergie een cefalosporine zonder gelijkende zijketen gekozen wordt, is de kans op een kruisallergische reactie klein.^{8,17}

antibioticum	allergisch voor antibioticum					
	amoxicilline	penicilline G [†]	feniticilline	penicilline V [°]	flucloxacilline	piperacilline
cefactor	+	+	+	+	-	+
cefalexine	+	+	+	+	-	+
cefalotine	-	+	+	+	-	-
cefamandol	+	+	+	+	-	+
cefazoline	-	-	-	-	-	-
cefotaxim	-	-	-	-	-	-
ceftaroline	-	-	-	-	-	-
ceftazidim	-	-	-	-	-	-
ceftriaxon	-	-	-	-	-	-
cefuroxim	-	-	-	-	-	-
ertapenem	-	-	-	-	-	-
imipenem	-	-	-	-	-	-
meropenem	-	-	-	-	-	-
aztreonam	-	-	-	-	-	-

+ = kruisallergie op basis van de R1-zijketen is mogelijk;
 - = R1-zijketens zijn verschillend: op basis van de R1-zijketen is geen kruisallergie te verwachten.
 * De tabel is niet van toepassing voor patiënten met een geregistreerde cefalosporine-allergie. Bij deze patiënten is het advies om een huidtest te verrichten.
 † = benzylpenicilline
 ° = fenoxymethylpenicilline

Tabel 2
Kans op een immediate-typerreactie door kruisovergevoeligheid?

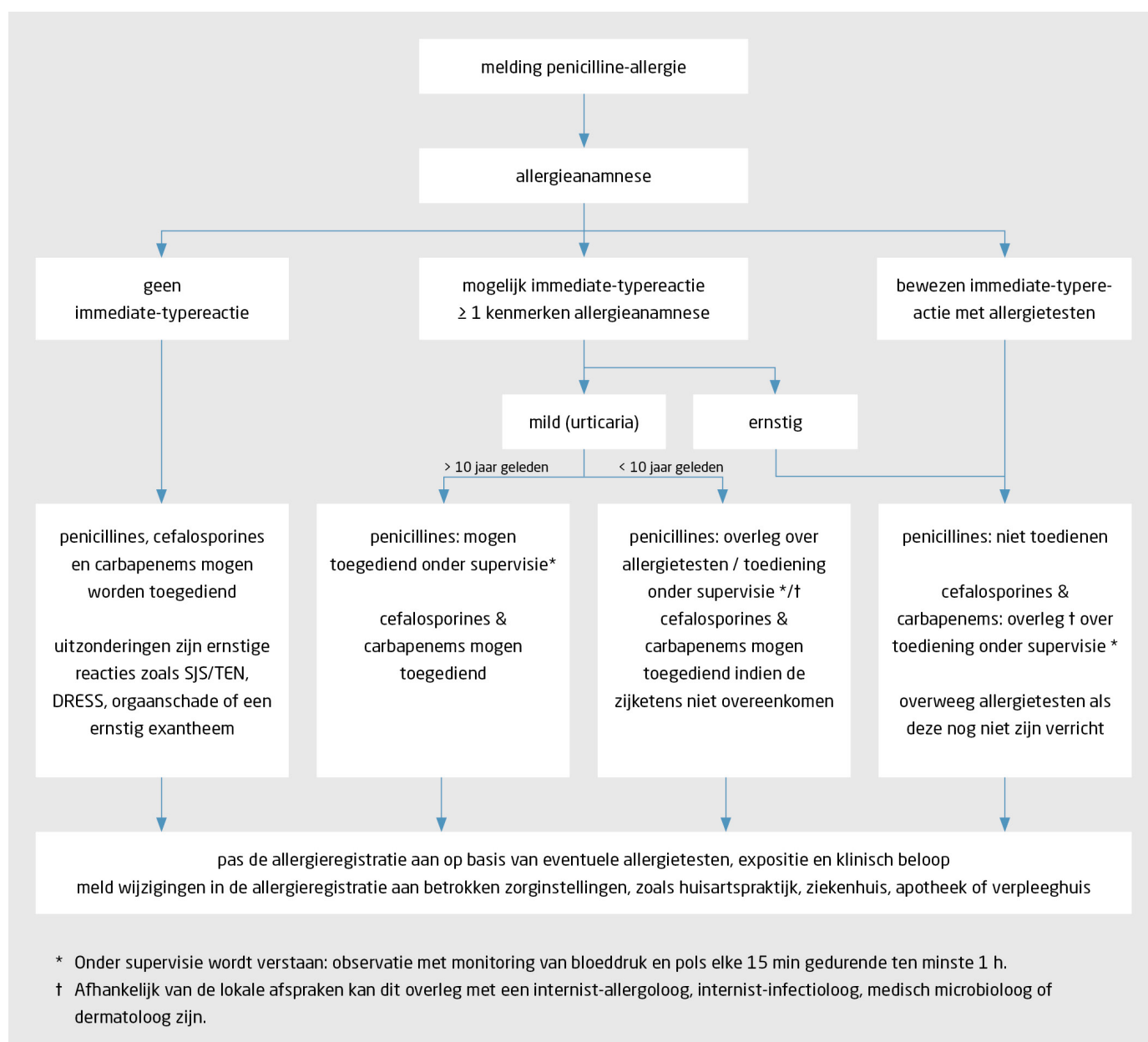
*Verwachting van kruisreactie bij toediening van een cefalosporine, carbapenem of monobactam, op basis van vergelijkbare zijketens**

In een aantal studies is gekeken naar de kans op kruisreactiviteit bij een bewezen penicilline-allergie en het gebruik van carbapenems. Ook hier bestond aanvankelijk de angst dat er kruisreactiviteit zou bestaan vanwege de bètalactamring. Studies met huidtesten en provocaties hebben echter aangetoond dat er maar incidenteel reacties ontstaan op carbapenems bij een penicilline-allergie.¹⁹ Hierbij is het dan ook de vraag of dit kruisreactiviteit genoemd moet worden, of dat het gaat om 2 op zichzelf staande allergische reacties.

Besluitvorming

Bij de hierboven beschreven patiënt stond een amoxicilline-allergie geregistreerd en is er een indicatie voor cefazoline. Om te bepalen of het verantwoord is om bij vermoedelijke penicilline-allergie te behandelen met een cefalosporine, moeten 3 afwegingen worden gemaakt. Was er daadwerkelijk sprake van een immediate-typerreactie? Hoe groot is de kans dat deze allergie nog actueel is? Hoe groot is de kans op kruisallergie? De a-priori-kans op een ernstige allergische reactie moet vervolgens worden afgewogen tegen de nadelen van een alternatief antimicrobieel middel. Hierbij speelt naast de toxiciteit en effectiviteit van de middelen, ook de ernst van de infectie een grote rol.

Het is bij deze patiënt twijfelachtig of het huidbeeld een immediate-typerreactie betrof, en ook is veel tijd verstreken sinds de initiële reactie optrad. Kruisreactie met cefazoline is pathofysiologisch onwaarschijnlijk omdat de zijketens van cefazoline niet overeenkomen met die van amoxicilline. Er zijn alternatieve opties voor perioperatieve profylaxe, zoals vancomycine of clindamycine. Deze alternatieven hebben echter nadelen qua effectiviteit en toxiciteit.² De kans op een ernstige kruisallergische reactie op cefazoline is zodanig klein, dat bij deze patiënt voor het middel van eerste keus gekozen moet worden (figuur 2).



Figuur 2
Besluitvorming voorschrijven antibiotica bij melding van penicilline-allergie

Voorstel voor de handelwijze bij melding van een penicilline-allergie, in afwachting van de richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid over antibiotica-allergieën, verwacht in 2020. Onder de penicillinegroep vallen: benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, feniticilline, flucloxacilline, amoxicilline en piperacilline. Ga bij de gegevensverzameling ook altijd na of na de opgetreden reactie re-expositie heeft plaatsgevonden aan hetzelfde antibioticum, of een antibioticum waarmee kruisallergie kan bestaan. Indien hierna geen reactie optrad kan dit middel als veilig worden beschouwd. DRESS = 'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; SJS = Stevens-Johnson- syndroom; TEN = 'toxic epidermal necrolysis'.

Vaak ontbreekt er informatie, waardoor het risico op een ernstige allergische reactie niet goed kan worden bepaald, zoals ook bij deze patiënt het geval was. Om dit te voorkomen is een betere allergieregistratie wenselijk.

Conclusie

Bij de meerderheid van de patiënten met een geregistreerde penicilline-allergie is de kans op een ernstige allergische reactie bij toediening van een cefalosporine laag. Een allergielabel dient ter bescherming van de patiënt. Deze labels zijn echter vaak niet terecht en meerdere studies wijzen op de nadelen voor de patiënt als wordt afgeweken van de behandeling van eerste keus. Met een gestructureerde anamnese en nauwkeurige allergieregistratie kan onnodig afwijken van behandeling met bètalactams worden voorkomen. Dit is in het directe belang van de individuele patiënt en relevant in het kader van verantwoord antibioticagebruik ('antibiotic stewardship').

– Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4253

– Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden. Afd. Infectieziekten: drs. M.M.C. Lambregts en dr. M.G.J. de Boer, internisten-

infectiologen. Afd. Klinische Farmacie en Toxicologie: B.J.C Hendriks, MSc, ziekenhuisapotheker. Afd. Public Health en Eerstelijns Geneeskunde: drs. M. Sijbom, huisarts. Amsterdam UMC, locatie VUmc, afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam: dr. K. Sigaloff, internist-infectioloog. Maastricht Universitair Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Maastricht: dr. C. Nieuwhof, internist-allergoloog/immunoloog.

- Contact: M.G.J. de Boer (M.G.J.de_Boer@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 16 oktober 2019
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4253

Kernpunten

- Bij patiënten met een onjuist penicilline-allergielabel wordt vaak onnodig afgeweken van de eerste keuze antimicrobiële behandeling of profylaxe, met mogelijk negatieve gevolgen voor de patiënt.
- Door gestructureerd een allergie-anamnese af te nemen kan de kans op herhaling van een allergische reactie bij nieuwe expositie aan een penicilline worden ingeschat.
- Bij patiënten met een immediate-type-allergische reactie op een penicilline is de kans op een kruisallergie voor een cefalosporine klein als deze andere zijketens heeft dan de penicilline.
- Een juiste en volledige allergie-registratie is belangrijk voor een optimale behandeling van de patiënt en voor verantwoord antibioticagebruik.

Info

Pathofysiologie van immediate-type-penicilline-allergieën

Alle penicillines bestaan uit een bètalactamring die verantwoordelijk is voor het bactericide effect, en een thiazolidinering. De bètalactamring bevat daarnaast één zijketen (R1) die de penicillines onderling van elkaar onderscheidt. Het merendeel van de immediate-type-allergische reacties bij benzylpenicilline ontstaat na het uiteenvallen van de bètalactamring. Bij dit spontaan verlopende ontledingsproces ontstaat penicilloyl. Dit molecuul kan in-vivo complexen vormen met lysine in plasma-eiwitten of eiwitstructuren op cellen waarbij penicilloyl-polylysine (PPL) ontstaat. PPL kan een IgE-gemedieerde immuunreactie opwekken. Bij 75-80% van de patiënten met een immediate-type-penicilline-allergie is het benzylpenicilloyl-enzymcomplex verantwoordelijk voor de allergie ('major determinant'). Deze patiënten zullen in beginsel dus ook een reactie ontwikkelen bij blootstelling aan een ander penicilline dan waarop de eerste reactie ontstond. Het resterende gedeelte van de immediate-type-allergieën ontstaat als reactie op andere onderdelen van de bètalactamstructuur ('minor determinanten') of aminoketens, bijvoorbeeld de R1-zijketen van het molecuul.¹⁵ Hieruit volgt dat er door de overeenkomstige major determinant een grote kans is op een kruis-allergische reactie tussen eenvoudige penicillines onderling, maar dat dit niet altijd het geval hoeft te zijn.

Literatuur

1. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. Arch Intern Med. 2000;160:2819-22. [doi:10.1001/archinte.160.18.2819](https://doi.org/10.1001/archinte.160.18.2819). [Medline](#)
2. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. Clin Infect Dis. 2018;66:329-36. [doi:10.1093/cid/cix794](https://doi.org/10.1093/cid/cix794). [Medline](#)
3. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. 2009;64:183-93. [doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01924.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01924.x). [Medline](#)
4. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:192-7. [doi:10.1128/AAC.00700-07](https://doi.org/10.1128/AAC.00700-07). [Medline](#)
5. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2016;63:904-10. [doi:10.1093/cid/ciw462](https://doi.org/10.1093/cid/ciw462). [Medline](#)
6. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of methicillin resistant Staphylococcus aureus and Clostridium difficile in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. BMJ. 2018;361:k2400. [doi:10.1136/bmj.k2400](https://doi.org/10.1136/bmj.k2400). [Medline](#)
7. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA. 2001;285:2498-505. [doi:10.1001/jama.285.19.2498](https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2498). [Medline](#)
8. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. Curr Opin Infect Dis. 2013;26:526-37. [doi:10.1097/QCO.000000000000006](https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000006). [Medline](#)

9. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ red. Clinical Aspects of Immunology, 3rd edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1975. p. 761-81.
10. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019;393:183-98. [doi:10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9). [Medline](#)
11. Picard M, Paradis L, Begin P, Paradis J, Des Roches A. Skin testing only with penicillin G in children with a history of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113:75-81. [Medline](#).
12. Shaw BG, Masic I, Gorgi N, et al. Appropriateness of beta-lactam allergy record updates after an allergy service consult. J Pharm Pract. 2018;4:897190018797767. [doi:10.1177/0897190018797767](https://doi.org/10.1177/0897190018797767). [Medline](#)
13. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA. 2019;321:188-99. [doi:10.1001/jama.2018.19283](https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283). [Medline](#)
14. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:918-24. [doi:10.1016/S0091-6749\(99\)70439-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70439-2). [Medline](#)
15. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol. 1981;68:171-80. [doi:10.1016/0091-6749\(81\)90180-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(81)90180-9). [Medline](#)
16. Adkinson NF Jr, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121:537-44. [Medline](#)
17. Blumenthal KG, Solensky R. [Allergy evaluation for immediate penicillin allergy: Skin test-based diagnostic strategies and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics](#). UpToDate, geraadpleegd op 22 januari 2020.
18. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. Expert Opin Drug Saf. 2012;11:381-99. [doi:10.1517/14740338.2012.643866](https://doi.org/10.1517/14740338.2012.643866). [Medline](#)
19. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? Clin Infect Dis. 2014;59:1113-22. [doi:10.1093/cid/ciu587](https://doi.org/10.1093/cid/ciu587). [Medline](#)