

Anafylactische reacties op chloorhexidine bij blaaskatheterisaties

E.J.van Zuuren, F.Boer, E.J.S.Lai a Fat en I.Terreehorst

Drie mannen van respectievelijk 65, 41 en 54 jaar oud kregen tijdens een ingreep een anafylactische reactie. Twee van hen waren onder algehele narcose en de derde onderging alleen een blaaskatheterisatie. Bij alle drie de mannen werd na allergologisch onderzoek chloorhexidine, dat in de gel voor het inbrengen van de blaaskatheter aanwezig is, als veroorzakend agens aangemerkt. Na behandeling was het beloop gunstig. Chloorhexidine is een veelgebruikt desinfectans. Hoewel er veel publicaties zijn over anafylactische reacties tijdens met name operaties onder anesthesie en urologische ingrepen, wordt chloorhexidine als veroorzaker van anafylaxie in eerste instantie vaak over het hoofd gezien. Alle drie de patiënten hadden reeds eerder een reactie gehad op chloorhexidine, maar daar was onvoldoende aandacht aan besteed of er was niet aan gedacht.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:2531-4

Chloorhexidine is een sinds 1954 veelvuldig gebruikt anti-septicum en desinfectans.¹⁻⁹ Toch lijkt de mate van sensibilisatie voor chloorhexidine laag.⁵ Er zijn echter in toeneemende mate publicaties over zowel allergische reacties van het directe type (type I) als van het vertraagde type (type IV) op chloorhexidine.¹⁻¹⁵ Omdat bij anafylactische reacties chloorhexidine als oorzakelijk agens gemakkelijk over het hoofd gezien kan worden, willen wij dit gegeven door middel van casuïstiek en een overzicht van de literatuur na 13 jaar opnieuw in dit tijdschrift onder de aandacht brengen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 65-jarige man, onderging een laparoscopische pelviene lymfklierdissectie in verband met een prostaatacarcinoom. De premedicatie bestond uit midazolam 7,5 mg en bij inleiding van de patiënt uit remifentanil 40 µg, propofol 200 mg en mivacurium 20 mg intraveneus. De anesthesie werd daarna onderhouden met remifentanil en propofol continu intraveneus per infuus. Na ongeveer een halfuur werd, nadat patiënt eerst gedesinfecteerd was met jodium, een blaaskatheter ingebracht met een lidocaïne en chloorhexidine(digluconaat) 0,5 mg/g bevattende gel. Vlak hierna werd patiënt hypotensief, waarbij de bloeddruk daalde tot 40/20 mmHg. De bloeddrukdaling ging vergezeld van een ST-segmentdepressie in het ecg, die paste bij coronairischemie bij een cardiale anafylaxie, en toegenomen beademingsdrukken. Bij onderzoek zag de anesthesioloog een gegeneraliseerd erytheem. Patiënt werd in eerste instantie

behandeld met epinefrine 1 mg, clemastine 2 mg, hydrocortison 100 mg en ranitidine 50 mg intraveneus, gevolgd door herhaalde bolussen en continue infusie van fenylefrine ter correctie van de bloeddruk. De toediening van propofol en mivacurium werd gestaakt, omdat die werden aangemerkt als mogelijk verdachte middelen. Er werd overgegaan op inhalatieanesthesie met sevofluraan en rocuronium 50 mg intraveneus als spierverslapper. Na 10 minuten herstelde de tensie en verminderde het erytheem. Hierna werd de ingreep volgens plan voltooid.

De anamnese vermeldde contactallergieën (in het verleden aangetoond door epicutane tests) voor miconazolnitraatcrème, een combinatiepreparaat van triamcinolon-acetonide, neomycine en gramicidine, en chloorhexidine(digluconaat)-huidspray. Anamnestic bleken ook rinoconjunctivitis en bronchitis. Patiënt werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie voor allergologisch onderzoek. Bij verdere uitdieping van de anamnese bleek dat hij diverse keren op chloorhexidine gereageerd had. Op 40-jarige leeftijd had hij na het gebruik van chloorhexidine(digluconaat)-huidspray in verband met een erosieve huid van de voetwreef na een schimmelinfectie een contactallergie gekregen, die door middel van plakproeven destijds bevestigd werd. Op 62-jarige leeftijd kreeg hij na contact met chloorhexidine(digluconaat)-huidspray in verband met een schaafwond van de rechter knie binnen 5 minuten zwellingen op het gehele lichaam, wat gepaard ging met duizeligheid en algemene malaise. Het jaar vóór de huidige ingreep kreeg hij een sterk gezwollen penis na desinfectie van de penis bij urologisch onderzoek met cremor cetrimidi et chlorhexidini.

Epicutane tests met jodiumtinctuur en chloorhexidine 0,5% in aqua toonden na 72 h een 3+-reactie op de chloorhexidine. 'Skin-prick'-tests met latex, propofol, mivacurium en remifentanil waren negatief. De skin-pricktest met chloorhexidine 0,5% was echter 1+. Gezien de diverse

Leids Universitair Medisch Centrum, polikliniek Huidziekten, Br-Q, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Afd. Huidziekten: mw.E.J.van Zuuren, dermatoloog; mw.E.J.S.Lai a Fat, arts in opleiding tot dermatoloog.

Afd. Anesthesie: hr.dr.F.Boer, anesthesioloog.

Afd. Longziekten: mw.dr.I.Terreehorst, internist-allergoloog.

Correspondentieadres: mw.E.J.van Zuuren (e.j.van_zuuren@lumc.nl).

keren dat patiënt gereageerd had op een chloorhexidinebevattende preparaat, alsmede de positieve skin-pricktest, werd besloten dat het oorzakelijk agens hoogstwaarschijnlijk chloorhexidine was. Wij gaven patiënt een geneesmiddelenpaspoort waar dit in vermeld stond. Verdere diagnostiek met intracutane tests (waarbij door verdunningsreeksen 0,05 ml met tussenpozen van 20-30 min in de dermis wordt gespoten) wat betreft propofol, remifentanil en mivacurium werd daarom niet ingezet.

Patiënt B, een 41-jarige man, werd ingeleid in verband met een laparoscopische pyelumplastiek bij een stenose van de ureteropelviene junctie. De inleidende medicatie vond plaats met rocuronium 100 mg, propofol 200 mg en esketamine 10 mg intraveneus, gevolgd door continue intraveneuze toediening van esketamine, rocuronium en remifentanil. Daarnaast werd patiënt gedesinfecteerd met jodium, waarna een latexkatheter met een lidocaïne en chloorhexidine(digluconaat) 0,5 mg/g bevattende gel werd ingebracht. Binnen 25 min na inductie ontstond tijdens het afdekken een tensiedaling tot 40/22 mmHg, tachycardie van 110 slagen/min, gegeneraliseerde urticaria, erytheem en angio-oedeem. De anafylactische reactie werd behandeld met epinefrine 1 mg, clemastine 2 mg, hydrocortison 200 mg en ranitidine 50 mg intraveneus. Er werd besloten geen verder risico te nemen bij de electieve ingreep en de operatie werd afgebroken. Patiënt werd naar de Intensive Care gebracht voor beademing, omdat er te veel zwelling was in het gezicht en rond de stembanden om veilig te kunnen extubereren. Twee dagen later was de zwelling voldoende afgenomen en kon de patiënt geëntubeerd worden. De dag daarop keerde hij in goede conditie terug naar huis.

Twee weken tevoren had hij 1 uur na het inbrengen van een latex bevattende JJ-katheter met behulp van een lidocaïne en chloorhexidine(dihydrochloride) 0,5 mg/g bevattende gel klachten gekregen van asymptomatisch erytheem dat was verspreid over het gehele lichaam. Na 4-5 h was dit erytheem verdwenen. Patiënt werd wegens mogelijke latex-allergie dan wel allergie voor jodium of een van de anestheticamiddelen naar de polikliniek Dermatologie doorverwezen voor allergologisch onderzoek. Skin-pricktests met latex, lidocaïne- en chloorhexidinebevattende gels, rocuronium, propofol, remifentanil, ketamine, jodium, chloorhexidine 0,5% en lidocaïne waren alle negatief. Wel zouden naar zeggen van de patiënt de lidocaïne- en chloorhexidinebevattende gels na ruim een halfuur alsnog opgekomen zijn. Dit was echter niet geobjectiveerd. Patiënt werd doorverwezen naar de allergoloog voor aanvullende intracutane tests met chloorhexidine. Deze waren bij toenemende concentratie sterker positief. Echter, bij 2 controlepatiënten bleek er bij 1/1000 en 1/100 verdunning van 0,5% chloorhexidine ook een positieve reactie. Om deze reden werd de reactie geduid als fout-positief.

Gezien de reactie van 2 weken eerder op de lidocaïne en chloorhexidine(dihydrochloride) 0,5 mg/g bevattende gel, de mogelijk verlate reactie op de skin-pricktests, en het groeiend erytheem en de kwaddelvorming bij minder sterke verdunning (in tegenstelling tot een gelijkblijvende reactie bij de diverse concentraties bij de controlepersonen) werd chloorhexidine toch als de boosdoener aangemerkt.

Patiënt C, een 54-jarige man met een dwarslaesie, werd in verband met een nieronderzoek 3 jaar tevoren gekatheteriseerd met een latexkatheter, waarbij gebruikgemaakt werd van een lidocaïne en chloorhexidine(digluconaat) 0,5 mg/g bevattende gel. Binnen 20 min ontstonden klachten van jeuk over het gehele lichaam, hypotensie, en was er het gevaar van collaberen. Behandeling vond plaats met epinefrine 1 mg intramusculair, clemastine 2 mg intraveneus en hydrocortison 100 mg intraveneus. Recent werd patiënt opnieuw gekatheteriseerd, dit keer met een siliconenkatheter, waarbij opnieuw gebruik werd gemaakt van een lidocaïne en chloorhexidine(digluconaat) 0,5 mg/g bevattende gel. Enkele minuten na het inbrengen ontstonden er wederom jeukklachten over het gehele lichaam, verstopping van de neus en kreeg hij moeite met praten. Patiënt werd volgens anafylaxieprotocol behandeld en herstelde goed.

Bij analyse bij de allergoloog bleek patiënt thuis alleen water voor de katheterisatie te gebruiken. Er waren geen klachten bij het contact met natuurrubber, latex of latexgerelateerd fruit, zoals banaan en kiwi. De radioallergosorbenttest (RAST) voor latex was negatief. De skin-pricktest voor lidocaïne was negatief en voor chloorhexidine 3+. De intracutane tests met lidocaïne waren negatief.

Ter uitsluiting van een fout-positieve reactie in de skin-pricktest met chloorhexidine 0,5% werden 10 controles meegenomen; zij hadden alle een negatieve skin-pricktest op chloorhexidine 0,5%.

BESCHOUWING

Chloorhexidine (1,1'-hexamethyleen-bis-(5-(4-chloorfenyl)-biguanide)) is een desinfectans met onder andere bactericide eigenschappen, dat zowel in de vorm van digluconaat als dihydrochloride als diacetaat gebruikt wordt in oplossingen, crèmes, gels, mondspoelingen, keeltabletten, glijmiddelen, desinfectantia, maar ook als conserveermiddel in lenzenvloeistof, cosmetica en dergelijke.^{2-8 12 14}

Reacties op chloorhexidine variëren van contactdermatitis, fotosensitiviteit en 'fixed drug eruption' tot gegeneraliseerde urticaria en anafylactische shock.¹⁻¹⁵ In verband hiermee werd in Japan in 1989 al geadviseerd om geen chloorhexidine meer op slijmvlies te gebruiken en slechts de allerlaagste bactericideconcentratie (0,05%) op wondoppervlakken toe te passen.³ Het risico op sensibilisatie is namelijk groter wanneer chloorhexidine op beschadigde

huid dan wel slijmvliezen aangebracht wordt.^{3 5 8} Een lage concentratie van 0,05% kan reeds een anafylactische reactie geven; ook het aanbrengen van chloorhexidine op intacte huid kan leiden tot urticaria, angio-oedeem en anafylaxie.⁵ Vaak lijken er lichte reacties voorafgegaan te zijn aan de anafylactische reactie, zoals ook bij patiënt A, B en C.^{2 5 8 15} Bij patiënt A, B en C was er een anafylactische reactie op het glijmiddel met chloorhexidine. Bij geen van de patiënten traden de reacties binnen enkele minuten op. Dit komt overeen met wat andere auteurs vermelden.^{3 6} Reacties na 20-70 min zijn gemeld.^{1 3} Ook het samengaan van een type IV-reactie (contactallergie) en een type I-reactie (urticaria, angio-oedeem en/of anafylaxie), zoals bij patiënt A, is vaker beschreven.^{3 4 8 15}

De meeste casussen over anafylaxie na contact met chloorhexidine betreffen urologische ingrepen, zoals bij onze patiënten A, B en C.^{1-4 6 7 12 14} De anamnese zoals die door de anesthesist, uroloog en/of andere chirurgische specialismen vóór een ingreep wordt afgenomen, moet ook gericht zijn op mogelijke reacties op chloorhexidine. Bij patiënt A is er in de anamnese onvoldoende aandacht besteed aan eerdere reacties op chloorhexidine. Bij patiënt B werd de voorgaande reactie 2 weken eerder niet verder geanalyseerd, omdat die niet als een allergische reactie was geïnterpreteerd. En bij patiënt C werd bij de eerdere reactie alleen aan type I voor latex gedacht, zonder dat dit verder werd uitgezocht, en niet aan chloorhexidine. Bij zowel patiënt A, B als in eerste instantie ook patiënt C werd het causale verband met chloorhexidine niet tijdens de reactie gelegd. Daarom is het zaak bij allergologische analyse van anafylaxis tijdens anesthesie of urologisch onderzoek ook het gebruik van antiseptica voor desinfectie zoals chloorhexidine bij het onderzoek te betrekken.^{2 3 4 13}

Skin-pricktests worden verricht met concentraties van 0,005-2%.^{2 3 7 8} Concentraties > 0,5% hebben een hoger risico op fout-positieve uitslagen.² Een groep uit Antwerpen heeft echter bij 30 controlepersonen skin-pricktests uitgevoerd met chloorhexidine 2% in ethanol, zonder dat iemand een positieve reactie vertoonde.¹² Intracutane tests zijn in onze ogen onbetrouwbaar, omdat bij verdunningen van 1/1000 ook reacties bij controlepersonen optraden. Een Deense groep deed intracutane tests met een concentratie van 0,0002%, maar maakte geen melding van controlepatiënten.³ Andere auteurs vermelden vaak niet met welke concentraties zij getest hebben en of er controlepersonen getest zijn.^{4 6} Sinds kort is ook bepaling van specifiek IgE tegen chloorhexidine mogelijk via Phadia (Uppsala, Zweden), die binnenkort wellicht ook in Nederland verkrijgbaar is.^{2 3 12}

Indien de diagnose 'chloorhexidineallergie' is gesteld, dient dit in een geneesmiddelenpaspoort dan wel SOS-ketting vastgelegd te worden.

CONCLUSIE

Wanneer er lichte reacties zijn geweest tijdens eerdere katheterisaties of na lokaal gebruik van chloorhexidinebevattende preparaten kunnen patiënten bij een volgend slijmvliescontact, bij contact met een open wond en zelfs met een intacte huid een gegeneraliseerde allergische reactie krijgen.^{2 5} Type I-overgevoeligheid voor chloorhexidine is waarschijnlijk nog steeds zeldzaam, maar het potentiële risico van anafylaxie moet niet over het hoofd gezien worden.^{2 5 7 11 14}

Aanvaard op 23 juli 2007

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Literatuur

- 1 Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA. Anaphylaxis to chlorhexidine. Implication of immunoglobulin E antibodies and identification of an allergenic determinant. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1001-7.
- 2 Aalto-Korte K, Mäkinen-Kiljunen S. Symptoms of immediate chlorhexidine hypersensitivity in patients with a positive prick test. *Contact Dermatitis*. 2006;55:173-7.
- 3 Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anaesthetized patients – four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:1290-4.
- 4 Jayathillake A, Mason DFC, Broome K. Allergy to chlorhexidine gluconate in urethral gel: report of four cases and review of the literature. *Urology*. 2003;61:837.
- 5 Krauthaim AB, Jermann THM, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2004;50:113-6.
- 6 Visser LE, Veeger JHH, Roovers MHWM, Chan E, Stricker BHCh. Anafylaxie door chloorhexidine na cystoscopie of urethrale catheterisatie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138:778-80.
- 7 Wicki J, Deluze C, Ciracfcici L, Desmeules J. Anaphylactic shock induced by intraurethral use of chlorhexidine. *Allergy*. 1999;54:768-9.
- 8 Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, Matthieu L. Contact allergic dermatitis and life-threatening anaphylaxis to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(1 Pt 1):128-9.
- 9 Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Cisler-Kahill LA. Local reactions to a chlorhexidine gluconate-impregnated antimicrobial dressing in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:912-4.
- 10 Barraza V. Connubial allergic contact balanitis due to chlorhexidine. *Contact Dermatitis*. 2001;45:42.
- 11 Ferrarini A, Baggi M, Flückiger R, Bianchetti MG. Intraoperative anaphylaxis to a chlorhexidine polymer in childhood. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:705-6.
- 12 Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis from chlorhexidine: diagnostic possibilities. *Contact Dermatitis*. 2006;55:301-2.
- 13 Thong BY, Chan Y. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:619-28.
- 14 Autegarden JE, Pecquet C, Huet S, Bayrou O, Leynadier F. Anaphylactic shock after application of chlorhexidine to unbroken skin. *Contact Dermatitis*. 1999;40:215.
- 15 Lauerma AI. Simultaneous immediate and delayed hypersensitivity to chlorhexidine digluconate. *Contact Dermatitis*. 2001;44:59.

Abstract

Anaphylactic reactions to chlorhexidine during urinary catheterisation.

– Three men of 65, 41 and 54 years old respectively, developed an anaphylactic reaction during a medical procedure. Two were under general anaesthesia and the third was undergoing urinary catheterisation. After allergy tests chlorhexidine, an ingredient in the gel which was used during the urinary catheterisation procedure, was found to be the causative

agent in all three men. Following treatment the clinical course was good. Chlorhexidine is a widely used antiseptic and disinfectant. Despite multiple publications on anaphylactic reactions mostly during surgery under general anaesthesia or urological procedures, chlorhexidine is often initially overlooked as a cause of anaphylaxis. All three men had had previous reactions to chlorhexidine, however, not enough attention was paid to this fact, or it was not thought of.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:2531-4