

IGE-GEMEDIEERDE ALLERGIE VOOR CHLOORHEXIDINE

Bron Garvey LH, Krøigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:409-15.

Door Dhr. dr. J.S. van der Zee, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Samenvatting

Sinds 1962 zijn er diverse ziektegeschiedenissen gepubliceerd die allergie voor chloorhexidine rapporteren, maar er waren tot voor kort geen grote inventariserende studies op dit gebied verschenen. Sinds 1999 heeft het Danish Anesthesia Allergy Centre (DAAC) systematisch alle gevallen van een anafylactische reactie tijdens anesthesie in Denemarken onderzocht. Net als in Nederland komen alle patiënten tijdens een operatieve ingreep in aanraking met het lokale desinfectans chloorhexidine. Daarom is bij al deze patiënten ook een mogelijke allergie voor chloorhexidine nagegaan.

In totaal werd bij 174 patiënten een huidtest met chloorhexidine verricht naast huidtests voor andere potentiële peri-operatieve allergenen als latex, antibiotica en spierverslappers. Bij 22 patiënten was er a priori een sterke verdenking op chloorhexidine-allergie. Deze verdenking was gebaseerd op meestal herhaalde of vertraagde reacties tijdens of na operatieve ingrepen. Bij 12 van deze patiënten was er een duidelijk positieve skinpricktest (0,5% chloorhexidinegluconaat), bij de overige 10 patiënten was de huidtest negatief. In deze groep van 22 patiënten werd aanvullend RAST-onderzoek en in-vitro histaminerelease (HR)-test op chloorhexidine verricht. Van de 10 patiënten met een negatieve huidtest hadden er 5 een positieve reactie op latex, penicilline of spierverslappers. In de chloorhexidinepositieve groep waren er maar 2 patiënten met een reactie op dergelijke stoffen. De RAST was positief in 11 van de 12 gevallen ($>0,35$ IU/ml) en de HR-test was positief bij 7 van de 11 huidtestpositieve patiënten. De SPT-negatieve patiënten waren alle 10 negatief in de RAST en HR-test. Bij patiënten waarvan herhaalde serummonsters na het incident beschikbaar waren, werd zonder uitzondering een geleidelijke

afname van RAST- en HR-uitslag in de tijd aangetoond. Aanwezigheid van IgE tegen chloorhexidine leek niet geassocieerd te zijn met atopie. Allergische reacties op chloorhexidine, die meestal gekenmerkt worden door hypotensie, werden significant vaker gevonden bij urologische ingrepen dan bij andere ingrepen. Bij navraag bleken de meeste patiënten met een chloorhexidineallergie al eerdere milde reacties, zoals een rash, zwelling of jeuk, te hebben gehad na lokale huidapplicatie.

Commentaar

Uit deze fraaie studie, waarin alle gevallen van anesthesiegerelateerde allergische reacties in Denemarken gedurende een periode van 5 jaar werden bestudeerd, blijkt dat in 7% van de gevallen chloorhexidineallergie de meest waarschijnlijke oorzaak is. Chloorhexidineallergie blijkt obligaat IgE-gemedieerd en kan betrouwbaar worden vastgesteld met zowel de huidtest als de RAST. Niettemin adviseren de auteurs bij verdenking op een chloorhexidineallergie beide tests toe te passen.

Chloorhexidineallergie is dus een bepaald niet zeer zeldzame oorzaak van allergische reacties tijdens operatieve ingrepen en onderzoek hiernaar is betrekkelijk simpel uit te voeren. Atopie blijkt geen risicofactor. Gezien de trend van een aflopende IgE-titer is onderzoek aan te bevelen binnen enkele maanden na de reactie. Vooral urologische ingrepen lijken een verhoogde kans te geven op systemische reacties ten gevolge van chloorhexidineallergie.

Hoewel deze studie volledig gericht was op ernstige reacties in aansluiting aan een operatieve ingreep lijkt het, gezien de lichte reacties die vaak al eerder door deze patiënten na huidapplicatie waren waargenomen, verstandig ook vóór een ingreep hiernaar te informeren bij de patiënt.

TIEN JAAR FOLLOW-UP VAN DE PAT-STUDIE

Bron Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT-study. *Allergy* 2007;62:943-8.

Door Dhr. dr. M.O. Hoekstra, kinderarts-allergoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Samenvatting

In een eerder artikel lieten Jacobsen et al. zien dat het 3 jaar lang geven van specifieke immunotherapie aan kinderen met seizoensgebonden allergische rhinitis resulteerde in een lager risico op de ontwikkeling van astma (de 'Preventive Allergy Treatment'; PAT-studie).^{1,2} In de hier besproken studie berichten de auteurs over de 10-jaar follow-up van deze studie, dus 7 jaar na het beëindigen van de immunotherapie.³

In het kort is deze multicenterstudie als volgt opgezet: 205 kinderen met een leeftijd van 6-14 jaar met allergische rinoconjunctivitis (een allergie voor berken- en/of graspollen) werden na een 'baseline' seizoen (voor het meten van de symptomen) door randomisatie toegewezen aan hetzij de interventie- (specifieke subcutane immunotherapie) of de placebogroep. Een additioneel inclusiecriteria was een positieve conjunctivale provocatietest.

De resultaten op de leeftijd van 10 jaar kwamen volgens de auteurs overeen met die bij de follow-up van 3 en 5 jaar: de diagnose astma werd minder vaak gesteld en de astma was minder ernstig in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep.

Commentaar

Allereerst is het een prachtig resultaat, mijns inziens om minimaal 3 redenen: 1) de kans op het ontstaan van astma lijkt te kunnen worden gereduceerd door het geven van immunotherapie aan kinderen met allergische rinoconjunctivitis, 2) het effect van de behandeling houdt lang aan, en 3) deze studie is redelijk enig in zijn soort.⁴ Toch valt er bij deze studie een aantal kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste betreft het een open studie, wat betekent dat het oordeel van deelnemers en hun ouders wel degelijk beïnvloed kan zijn door inzicht in de genoten behandeling. Ten tweede bevatte de oorspronkelijke studiegroep kinderen die reeds astma hadden, wat, ook na verwijdering van deze kinderen uit de studie voor de uiteindelijke analyse, kan betekenen dat de aanwezigheid van kinderen met astma de randomisatie mogelijk niet ten goede is gekomen (subgroep-

analyse). Ten derde werd de diagnose astma op basis van het verhaal van de deelnemers gesteld en betrof het geen doktersdiagnose. Ondanks dat de hierdoor ontstane foutieve diagnose in principe gelijk verdeeld is over beide groepen (randomisatie), lijkt de diagnosestelling niet optimaal. Tevens kunnen er vraagtekens gesteld worden bij de betekenis van de resultaten: dat de kinderen in de interventiegroep op alle follow-up tijdstippen minder astma ontwikkelden is mooi, maar waren de aangedane (en de niet-aangedane) kinderen wel steeds dezelfde kinderen? Indien dit niet zo was, denk ik dat het gevonden resultaat niet goed te begrijpen en daardoor minder waardevol is.

Omdat de studie enig in zijn soort is, wordt ze toch vaak als baanbrekend gekarakteriseerd. Vanwege de mogelijke kritiek zou ik de studie daarnaast toch als hypothesegenererend willen bestempelen. Dat betekent dat een nieuwe soortgelijke studie in een ander centrum dient te worden uitgevoerd, alvorens aan de uitslagen een beleidsbepalende betekenis wordt toegekend, wat een afzwakking is van de conclusie die door de onderzoekers zelf geformuleerd is.

Referenties

1. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
2. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT-study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855-9.
3. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT-study. *Allergy* 2007;62:943-8.
4. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.

SUBLINGUALE IMMUNOTHERAPIE BIJ KATTENALLERGIE

Bron Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Mancebo EG, Fernandez-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2007;62:810-7.

Door Dhr. dr. H. de Groot, internist-allergoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Immunotherapie is een vorm van behandeling die effectief is gebleken voor patiënten met hooikoorts voor boom- en/of graspollen en voor patiënten met een huisstofmijtallergie. Vooral de subcutane vorm is het meest effectief.¹ Tegenwoordig zijn er aanwijzingen dat de sublinguale immunotherapie een alternatief kan zijn met gelijkwaardige effectiviteit, maar een veel beter veiligheidsprofiel dan de subcutane vorm.^{2,3} Voor patiënten met een kattenallergie, zijn er nog weinig studies naar de effectiviteit van de subcutane immunotherapie verricht.

In deze Spaanse studie werd de effectiviteit van SLIT met kat geëvalueerd met hulp van natuurlijke expositiemetingen. Hiertoe werden 50 volwassen patiënten (gemiddelde leeftijd 27 jaar) met een monoallergie voor katten ('persistent moderate/severe' rinoconjunctivitis en/of astma) gedurende 1 jaar behandeld met SLIT-katextract (firma Leti). Het gehalte aan 'major' allergeen (Fel d 1) was 0,51 ug/ml, na 1 jaar hadden de patiënten gemiddeld 17,1 ug Fel d 1 geslikt.

Het was een gerandomiseerde placebogecontroleerde, dubbelblinde studie. Er was een uitval van 17 patiënten (34%), waarvan de redenen niet altijd bekend waren, maar volgens de auteurs geen relatie met de studie hadden. Hierdoor werd de power van de studie uiteindelijk wel lager dan 80%.

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd, de studie was echter 'underpowered' hiervoor. In de ac-

tieve groep werd een statistisch significante afname gezien van 62% van de symptomen na expositie in een gestandaardiseerde kattenkamer. Deze verbetering werd tevens gezien in de piekstreamresponse na de kattenexpositie.

De auteurs concluderen dan ook dat SLIT met katextract een effectieve en veilige behandeling is voor patiënten met een allergie voor dit huisdier.

Nadelen van deze studie zijn de hoge uitval, zodat er uiteindelijk 17/16 patiënten behandeld zijn met verum/placebo; daarnaast het feit dat het merendeel van de patiënten thuis katten had en deze niet per se weg hoefden te doen (wat ook niet gebeurde); hiervoor is niet gecorrigeerd in het randomisatieproces. Ten slotte kan deze studie geen conclusies trekken over de veiligheid van deze therapie.

Referenties

1. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1995;53(suppl 54).
2. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finogold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
3. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003, issue2. Art.No:CD002893. D01:10.1002/14651858.