

Historien om folkodin

SAMMENDRAG

Morfinanalogen folkodin (PHO) er det hostedempende prinsippet i mange reseptfrie hostemiksturer og i utbredt bruk i mange land. Studier i Norge og Sverige har vist at PHO, et relativt svak antitussiv, er det sterkeste IgE-stimulerende legemiddelet som er beskrevet. I Norge ble trolig 20–25% av brukerne sensibilisert, ca. en 1/3 av dem mot den allergene epitopen på nevro-muskulære blokkere (NMBA), det kvarternære/tertiære ammoniumsionet (QAI). Etter en ukes eksponering økte antistoffnivåene med 50–100 ganger hos PHO-sensibiliserte. Siden PHO er monovalent kunne svært høye antistoffnivåer i serum foreligge uten at spesifikke symptomer varslet om det. Under generell anestesi økte imidlertid risikoen for anafylaksi med 2–300 ganger i forhold til befolkningen for øvrig. Reaksjonene kom uventet, var ofte dramatiske og mortaliteter mellom 3–10% ble rapportert.

Primært forebyggende tiltak, nemlig å fjerne PHO fra markedet var effektivt. Mange har notert at hostesaften Tuxi® (Weifa AS) ikke lenger var å få kjøpt i Norge siden mars 2007. Seks år senere var allergiske pasienter ikke lenger IgE-sensibilisert mot QAI, rapportering av anafylaksier under narkose gikk signifikant ned og antall anafylaksidødsfall avtok.

Sverige hadde i 1970- og 80-årene hostemedisin med PHO (Tussokon®, Pharmacia AB). Som storkonsumenter var svensker i betydelig grad IgE-sensibilisert mot PHO og QAI og anafylaktiske reaksjoner under narkoser ble hyppig rapportert. PHO forsvant fra markedet i 1989, og i de følgende 5–10 år gikk prevalensen av IgE-sensibiliserte mot 0%. Anafylaksi-rapporteringer avtok tilsvarende.

ERIK FLORVAAG¹ OG S.G.O. JOHANSSON²

Bakgrunn

Mot slutten av 1980-årene ble en innenfor fagområdene anesthesiologi og allergologi oppmerksom på at en også i Norge, som internasjonalt, sto overfor stigende antall av anafylaktiske reaksjoner under narkoser. I økende grad kunne anestesileger fortelle om tilsynelatende stabile og velkontrollerte pasienter som fra det ene øyeblikket til det andre, ofte få minutter etter innledningen, fremviste rødflammet hud og hevelser, ble tunge å ventilere og fikk fallende blodtrykk. Det var uventede og gjerne dramatiske situasjoner å håndtere. Det kunne ta tid og stor innsats for å stabilisere pasientene slik at det operative inngrepet kunne gjennomføres. Ofte lot det seg ikke gjøre, og tidvis endte det med at pasienten, tross alle tiltak, strøk med som følge av den anafylaktiske reaksjonen. Denne utviklingen førte til et behov for å bygge opp et standardisert utredningstilbud for problemstillingen, dels for å påvise årsakssammenheng og reaksjonsmekanisme og dels for å bekrefte at tilstanden var en anafylaktisk reaksjon og ikke i utgangspunktet en feil anestesilegen hadde begått. Med stadig nye narkosemidler på markedet ville et slikt tilbud også være nyttig fra et overvåkingsperspektiv.

Nettverk for anafylaktiske reaksjoner under narkose

I Norge ble utredningen organisert i samarbeide mellom anestesileger og allergologisk kompetente leger ved

de store universitetssykehusene i form av Nasjonalt nettverk for anafylaktiske reaksjoner under narkose (NARA) (1). Samarbeidet ble ledet fra Haukeland universitetssjukehus (HUS) i Bergen og fokuserte på tidlig klinisk erkjennelse av begynnende anfall, tidlig bruk av adrenalin i behandlingen og å etablere rutiner for akutt og oppfølgende anafylaksi-diagnostikk. Anestesileger som sto overfor anafylaktiske reaksjoner, kunne via nettsiden til Norsk anesthesiologisk forening (www.nafweb.no) hente ned «anafylaksipakken» med nødvendige instruksjoner og skjema skreddersydd for problemstillingen. Det bidro til at viktige kliniske opplysninger ble dokumentert, at blodprøver ble tatt og at påbudt rapportering til helsevesenet og Statens legemiddelverk (SLV) ble gjort.

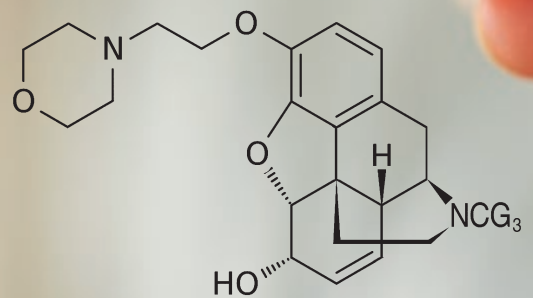
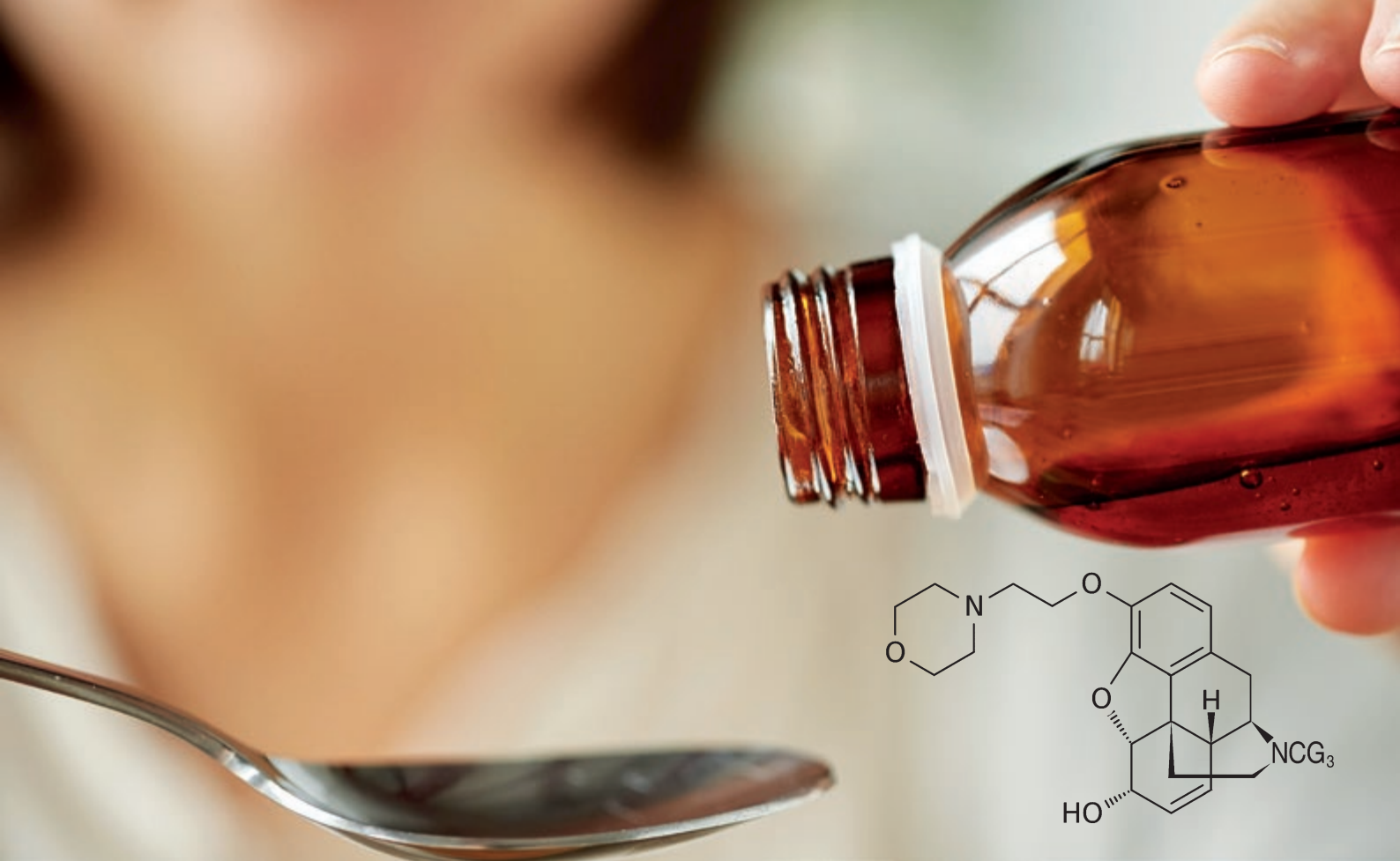
Laboratorierekvisisjonen var utformet for å ta serumprøve innen 2–4 timer etter anfallsstart og minst 24 timer senere, og hvis mulig også prøver tatt før den aktuelle anestesi. Serumprøver og skjema ble sendt til Laboratorium for klinisk biokjemi ved HUS og analysert på S-tryptase (anfalls- og basisverdi) samt IgE-antistoffer mot de involverte narkosemidlene og andre mulige eksponeringer som lateks og klorheksidin mv. Restserum ble lagret i egen forskningsbiobank. Det ble oppfordret til at pasienter som opplevde anafylaktiske reaksjoner ble henvist til oppfølgende allergologisk utredning som var utformet og standardisert for problemstillingen. Etter hvert oppnådde man felles skandinavisk enighet om hvordan

KONTAKTADRESSE:

Erik Florvaag
Yrkesmedisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
NO-5021 Bergen
florvaagerik@gmail.com

¹ Fagkonsulent, prof. em. Laboratorium for klinisk biokjemi, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

² Prof. em. Enheten för immunologi och allergi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm



Historien om folkodin dreier seg om en tilsynelatende uskyldig reseptfri hostemedisin som mange elsket og ofte brukte, men som i det stille kunne sette illevarslende merker på sine trofaste venner. FOTO: COLOURBOX

håndtere og utrede disse uønskede perioperative hendelsene, og et felles utredningsprogram ble utarbeidet (2).

Situasjonen i Norge – og Sverige

Basert på det etablerte utredningsprogrammet viste en studie ved HUS av 83 anafylaksier utredet over en seksårsperiode at 71,1% var mediert av IgE-antistoffer, hovedsakelig mot NMBA (93,2%) (3). Suksametonium (SUX) var desidert hyppigste årsak og rokuronium (ROK) etter hvert en god nummer to. Noen få reaksjoner skyldtes IgE-antistoffer mot lateks (3,6%) og enkelte andre årsaker. Hele 28,9% av reaksjonene ble definert som ikke-IgE-medierte, og derved sto en igjen med ukjent årsak og reaksjonsmekanisme på tross av en omfattende utredning. Gitt representative for Norge, ville det tilsvare en anafylaksiforekomst på en per 5200 anestesier når et NMBA ble anvendt. Dermed var Norge plassert blant de land med absolutt høyeste rapporteringsfrekvens av perioperative anafylaksier. Data internt fra HUS viste

dessuten at dersom pasientene på forhånd var IgE-sensibiliserte mot SUX og fikk SUX under anestesen, økte risikoen for anafylaksi til 1/20 (3).

Den vitenskapelige litteraturen ga noen viktige budskap. Internasjonalt hadde en økning av anafylaktiske reaksjoner under narkose særlig vært rapportert fra land som Australia, New Zealand, Frankrike og Storbritannia. Generelt varierte forekomsten stort, fra en anafylaksi per 3000 anestesier til mindre enn en per 50 000. Rapporterte mortaliteter vekslet fra tre til omkring 10%. Videre rapporterte de aller fleste – om enn ikke alle – at NMBA var den hyppigste årsaken og at særlig SUX fremstod som den dominerende synderen. De fleste reaksjonene var IgE-medierte og omkring halvparten av pasientene reagerte uten tidligere å ha vært i kontakt med narkosemidler (4–9).

Omkring år 2000 rapporterte SLV forekomsttall for anafylaktiske reaksjoner forårsaket av en ny NMBA, Rokuronium®, som hadde vært på markedet noen år og seilte opp som konkurrent til SUX som anafylaksiårsak. Tallene viste en anafylaksi-

forekomst på en per 5000 narkoser for Norge, en per 83 300 for Sverige og en per 180 000 for Danmark. I Frankrike var forekomsten en per 6500 og i USA en per 500 000. Forskjellene var altså store. Søk i WHO-databasen for legemiddelbivirkninger i Uppsala bekreftet at spontant rapporterte anafylaktiske reaksjoner under narkoser var omkring 6–10 ganger høyere i Norge enn i Sverige.

Faktorer som kunne bidra til slike store variasjoner kunne generelt være ulikheter i befolkningssammensetning, anesthesiologisk praksis, rapporteringsrutiner og hvordan hendelsene ble utredet og håndtert. Også genetiske faktorer kunne medvirke. For Norge og Sverige, ikke bare gode naboer og nært beslektede befolkninger, men også på andre områder svært like land, kunne de anførte forholdene ikke forklare forskjellene fullt ut. Det kunne også foreligge immunologiske årsaker. Kunne det være slik at befolkningene i ulik grad ble eksponert for en miljøfaktor som induserte dannelse av IgE-antistoffer rettet mot allergene epitoper som også var å finne på NMBA? ▶

Den allergene epitopen på NMBA

Australske forskere hadde på midten av 1980-tallet vist at den allergene epitopen, dvs. bindingsstedet for IgE-antistoffene på NMBA, var det kvarternære/tertiære ammonium-ionet (QAI) (10). Som vist i figur 1 besitter SUX (og andre NMBA) to eller flere QAI-epitoper og er således strukturelt og funksjonelt sett komplette allergener. Morfin (MOR) derimot er monovalent med kun en epitop og vil alene ikke kunne kryssbinde IgE-antistoffer på mastceller eller basofile granulocytter og på den måten utløse en allergisk reaksjon (om det da ikke festes på et bærerprotein og blir di- eller polyvalent) (11)

Hvorfor var så mange nordmenn IgE-sensibilisert mot MOR?

De samme forskerne foreslo samtidig å benytte MOR til screening av IgE-antistoffer mot NMBA som ledd i utredningen. Ved allergilaboratoriet på HUS ble derfor denne metoden (Morfin-ELISA) satt opp. Under metodeutviklingen ble det observert at omkring 1/3 av kontrollsera med total IgE-nivåer omkring 1000 kU/L ga positiv test. Inhibisjon med MOR viste at IgE-bindingen ikke var uspesifikk som følge av de høye IgE-nivåene, men allergenspesifikk for MOR. Dette

ble bekreftet ved reanalyser på Avdeling for klinisk immunologi og transfusjonsmedisin ved Karolinska universitetssjukehuset i Stockholm. Dermed var spørsmålet for første gang reist: hvorfor var så mange nordmenn IgE-sensibilisert mot MOR?

Eksponeringsfaktor X – nåla i høystakken

Det var nok her historien om PHO egentlig startet, for forskjeller i sensibilisering ville tilsi forskjeller i eksponering. Med Norge og Sverige som forskningsmodell satte en ut for å lete etter en mulig eksponeringsfaktor X. Etter at QAI var identifisert som den allergene epitopen på NMBA, hadde man et spor å forfølge, men problemstillingen var imidlertid at QAI finnes i et utall av produkter som samlet utgjør vårt kjemiske hverdagsmiljø. Vi blir eksponert for QAI gjennom utallige hud- og hårpleieprodukter, tannkremer, rengjøringsmidler, drops og pastiller, en rekke plantevern- og legemidler for å nevne de viktigste gruppene.

Fra hjemmene til tre personer som hadde vært utredet for høye IgE-verdier mot MOR og SUX ved Senter for yrkes- og miljøallergi, Yrkesmedisinsk avdeling, HUS fikk en lov til å ta med prøver av alle produkter som ble funnet i hjemmene deres. Det samme

ble gjort i Sverige hos ikke-sensibiliserte individer. I alt 84 forskjellige enkeltprodukter ble samlet. Deretter ble det gjort omfattende ELISA-inhibisjonsstudier med produktene i oppsett både mot SUX og MOR (12). Resultatene viste at et stort antall hemmet IgE-bindingene mot SUX og MOR i forskjellig grad, og således beviselig var bærere av QAI-epitopen. Imidlertid var det slik at nordmenn og svensker ble eksponert for de samme produktene. Dermed kunne ikke ulik kjemisk hverdagseksponering forklare forskjellen mellom landene. Pilotmessig ble det også utført eksponeringsforsøk med noen av de mest inhiberende produktene uten at noen av dem ga IgE-stigning hos forsøkspersonen. Noen av eksponeringene forsinket riktignok forbigående det gradvise fallet i antistoffnivåene etter eksponering (12).

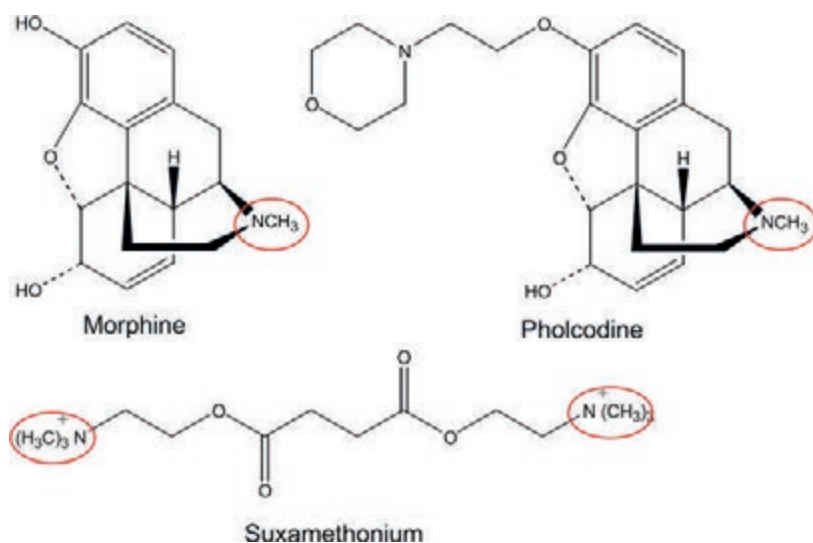
Når det gjaldt eksponering for QAI-holdige legemidler, var det en definitiv forskjell mellom landene. En hostemikstur som inneholdt PHO var på markedet i Norge på den tiden, men ikke i Sverige.

Folkodin (PHO)

Kjemisk betegnet som 3-(2-morfolinoetyl) morfin, ble PHO (ATC kode R05DA08) opprinnelig syntetisert i Frankrike på 1950-tallet. Det er et morfinmolekyl som er påsatt en morfolino-sidekjede (FIGUR 1). Sidekjeden bidrar til at mange av MORs farmakologiske egenskaper som smertelindring, respirasjonsdepresjon, nedsatt gastrointestinal motilitet mv. er opphevet. I tillegg er MORs uttalte evne til eufori og rus med påfølgende avhengighetsutvikling tatt bort, men en begrenset grad av sentralt betinget hostedempning er bevart. PHO resorberes hurtig fra mage-tarmtraktus, passerer uhindret gjennom blod-hjernebarrieren, akkumuleres i saliva og skilles vesentlig langsommere ut fra kroppen enn andre opioider. Sidekjeden antas også å være helt sentral i PHOs effekt på IgE-syntesen, men selve mekanismen er ikke nærmere kjent.

Utover 1960-tallet ble derfor PHO introdusert som hostedempende prinsipp i mange hostemiksturer i en rekke forskjellige formuleringer.

FIGUR 1. Strukturformler for morfin (MOR), folkodin (PHO) og suksametonium (SUX).



PHO er en morfinanalog med en morfolino sidekjede. Denne svekker MORs kjente farmakologiske egenskaper, men er trolig vesentlig for PHO sin stimulerende effekt på IgE-syntesen. Innringet den allergene epitopen (det kvarternære/tertiære ammonium-ionet (QAI)). MOR og PHO er monovalente, og kan alene ikke kryssbinde IgE og utløse allergiske reaksjoner. SUX og andre nevro-muskulære blokkere (NMBA) er imidlertid divalente og følgerlig strukturelt sett komplette allergener (Fra 11).



Gjennom hostesaften Tuxi® (Weifa AS, Oslo, Norge) ble anslagsvis 40% av den norske befolkningen eksponert for folkodin (PHO). Den reseptfrie hostesaften kom på markedet i 1966 og ble svært populær. Tuxi ble trukket fra det norske markedet i 2007. FOTO: ERIK FLORVAAG

En stor andel omsettes reseptfritt. Som et morfinanalogt opioid er produksjon og internasjonal omsetning nøye overvåket av de Forente nasjoners overvåkingsorgan for internasjonal narkotikaomsetning (UN International Narcotics Control Board, (www.incb.org)). Fra deres data gikk det frem at PHO i varierende grad ble omsatt i ca. 1/3 av verdens nasjoner. Blant de store konsumenter i forhold til folketall fant man Australia, New Zealand, Storbritannia, Frankrike, og – inntil 2007 – også Norge. Dette var også land kjent for særlig høye rapporterte forekomster av anafylaksi under narkose. Derimot finnes PHO ikke på markedene på de sør- og nordamerikanske kontinenter, og heller ikke i flere land i Europa, blant dem våre naboland Danmark og Island. De største produsenter av PHO som samlet dekket ca. 80% av verdens forbruk var Frankrike, Storbritannia, Ungarn – og Norge.

Hostesaften Tuxi®

I Norge kom folkodin på markedet i 1966 i form av hostesaften Tuxi®

(folkodin 2 mg/ml) med indikasjon tørrhoste og en reseptfri nedre aldersgrense på fem år. Reseptbelagt ble den også omsatt i flere andre formuleringer (Tuxidrin®, Tuxi forte®) alle produsert og markedsført av samme legemiddelfirma (Weifa AS, Oslo, Norge). De ble svært populære hostemedisiner, og ut i fra omsetningstall kunne produsenten anslå at ca. 40% av den norske befolkning på denne måte ble eksponert for PHO.

Folkodinhypotesen

Med Tuxi® og PHO som en mistenkt eksponeringsforskjell mellom Norge og Sverige ble folkodinhypotesen etablert: eksponering for PHO i Norge og ikke i Sverige forklarer forskjellen i antall rapporterte IgE-medierte anafylaksier under narkoser med NMBA.

Fører PHO-eksponering til IgE-sensibilisering?

Med eksponeringsfaktor PHO kjent, blir neste spørsmål om PHO fører til sensibilisering. Undersøkelse av blodgivere fra Bergen viste at prevalensen av IgE-antistoffer var 6%, 5% og 0,4% mot henholdsvis PHO, MOR og SUX, mens den var 0% for alle tre i Stockholm (12). I Bergen var i tillegg forekomsten av IgE-sensibilisering hos «allergikere», dvs. 300 anonymiserte restsera fra allergilaboratoriet henholdsvis 11%, 10% og 3,7%. Videre var de respektive forekomstene hele 64,6%, 67,7% og 38,5% i sera fra 65 utredede pasienter med diagnosen IgE-mediert anafylaksi utløst av NMBA. Så jo, det var store forskjeller i sensibilisering mellom befolkningene og en kraftig stigning i

forekomstene fra blodgivere via allergikere til pasienter med NMBA-relatert anafylaksi i Norge.

Epitopene på PHO: QAI og NON-QAI

Under arbeidet med å dokumentere forskjellen i sensibilisering viste det seg at PHO og MOR måtte ha andre IgE-bindesteder enn QAI (12). Inhibisjonsstudier viste nemlig at en kunne hemme IgE-bindingen til SUX (eg. QAI) fullstendig med PHO, mens SUX på sin side bare delvis hemmet bindingen til PHO. Det betyr at i en gruppe sensibiliserte individer som produserer IgE-antistoffer mot PHO, vil noen produsere IgE-antistoffer rettet mot QAI, mens andre retter antistoffet mot en annen og ukjent del av molekylet. Den ble betegnet NON-QAI som skissert i figur 2. PHO er, som MOR, monovalent for begge epitopene som ikke kryssreagerer med hverandre. Bare de som produserer QAI-spesifikke antistoffer risikerer anafylaksi, fordi det er disse, ikke de mot NON-QAI, som kryssreagerer med QAI-epitopen på SUX og andre NMBA. Slik antas det at differansen mellom IgE-antistoffnivåene mot PHO og SUX som en kan se i figur 3 og 4 (SE SIDE 22) i hovedsak skyldes IgE-antistoffer mot NON-QAI.

Hva skjer når IgE-sensibiliserte personer inntar ny dose PHO?

Først i en åpen pilotstudie (13) og så gjentatt i en større randomisert studie (14) lot man sensibiliserte individer ta 10 ml Tuxi (20 mg PHO) en gang daglig i syv dager, dvs. 1/3 av foreskrevet dose. Nivåene av total-IgE og IgE-antistoffer mot PHO og SUX steg mellom 50–100 ganger av utgangsnivåene med maksimum ca. fire uker etter eksponeringen. Dette er

FIGUR 2. Skjematisert illustrasjon av QAI- og NON-QAI-epitoper på folkodin.



Folkodinmolekylet (PHO) er monovalent bærer av to ikke kryssreagerende områder som IgE-antistoffer mot PHO kan rette seg mot. Den ene er den kvarternære/tertiære ammoniumsepitopen (QAI) som PHO deler med nevro-muskulære blokkere (NMBA) som suksametonium (SUX) og andre (10). IgE-antistoffer rettet mot denne epitopen vil kunne kryssreagere med NMBA og gi alvorlige allergiske reaksjoner som anafylaksi under narkose. Den andre epitopen, NON-QAI, som flertallet av folkodinsensibiliserte retter sine antistoffer mot, har ukjent struktur og deles ikke med NMBA. Derfor bidrar IgE-antistoffene mot NON-QAI ikke til slike reaksjoner.

ekstreme stigninger og selvsagt høygradig signifikant. Stigningen var polyklonal, slik at også svært lave og klinisk irrelevante mengder IgE-antistoffer mot klassiske allergener kunne stige til nivåer som kunne få alvorlige kliniske konsekvenser. Ved åtte uker var nivåene fallende, og for de fleste så de ut til å være tilbake til

utgangsverdiene innen 1–2 år. Enkeltindivider kunne imidlertid fortsatt ha forhøyede verdier 10–12 år etter siste dose. En IgE-stigning av dette format er tidligere bare beskrevet ved «graft-versus-host»-reaksjon etter benmargstransplantasjon og cytostatikabehandling av lymfadenopati (15).

Hvor mange PHO-brukerne blir IgE-sensibilisert?

Det var vanskelig å skaffe sikre tall for dette, men data for forbruk (salgstall) og sensibilisering i Norge antydte at 20–25% av brukerne risikerte å bli IgE-sensibiliserte. Gitt at dette er riktig, og med den sterke boostereffekten som er vist, blir PHO den sterkeste IgE-sensibiliserende substans som er kjent.

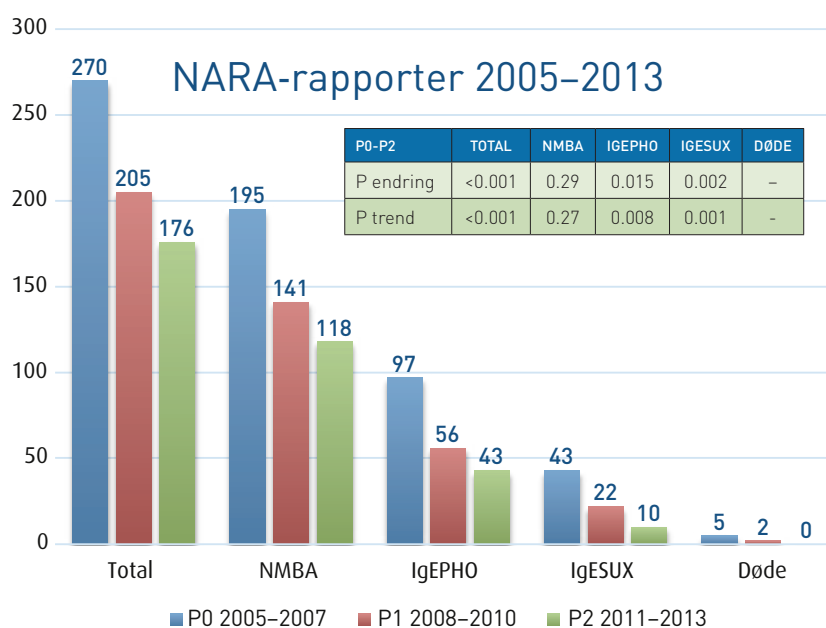
Det er særlig skummelt at selv svært høye nivåer av IgE-antistoffer går klinisk nærmest upåaktet hen. I tilfellet PHO som er monovalent bærer av begge sine to epitoper, QAI og NON-QAI, vil antistoffene på overflatene av effektorceller (mastceller og basofile granulocytter) ikke bli kryssbundet ved inntak av PHO. Dermed utløses ikke en allergisk reaksjon. Anafylaktiske reaksjoner direkte utløst av PHO-holdige legemidler er da også veldig sjeldent publisert. Når IgE-nivåene stiger, oppreguleres også antall IgE-reseptorer på effektorceller som dermed kan bli mer reaktive. Enkelte eksponerte forsøkspersoner rapporterte da også lettgradig kløe og lokalisert urticaria mens nivåene var på det høyeste (13, 14). Men stort sett var det først etter å ha fått et komplett allergen, NMBA, administrert intravenøst og reagert anafylaktisk, at man oppdaget at sensibilisering hadde funnet sted.

Andre kliniske problemstillinger som direkte konsekvenser av PHO-indusert IgE-stigning har vært henvisninger til spesialisthelsetjenesten for tilfeldig påvist høye verdier av total-IgE, og/eller lavgradig sensibilisering mot flere allergener med spørsmål om klinisk betydning. Også anti-IgE-behandling med Omalizumab (Xolair®, Novartis) kan påvirkes. Etter en behandlingskur med PHO-holdig hostesaft vil en stigning av total-IgE enten kunne medføre at dosen må økes, og dermed også kostnaden ved behandlingen, eller at behandlingen overhodet ikke kan igangsettes fordi kapasiteten er overskredet (16).

Tuxi® trukket fra det norske markedet i 2007

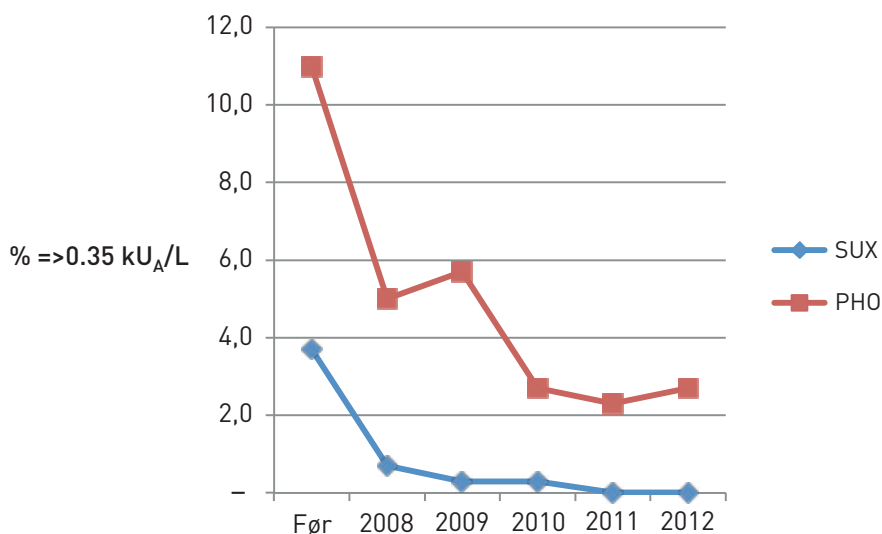
Da markedsføringstillatelsen for Tuxi® utløp 26. mars 2007, valgte produsent og markedsfører Weifa AS

FIGUR 3. Rapporterte NARA-variabler samlet i løpet av de tre studieperiodene: P0 (2005–2007), 3-årig basisperiode hvor PHO var på markedet, P1 (2008–2010), første 3-årsperiode uten PHO og P2 (2011–2013), andre 3-årsperiode uten PHO på markedet.

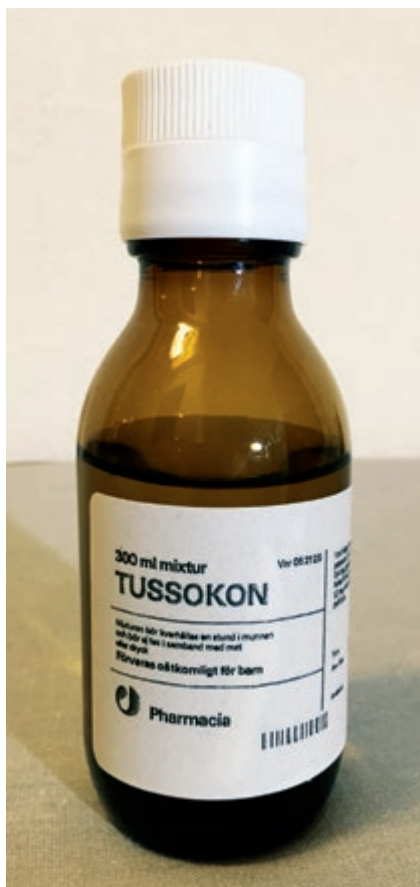


Variablene i tabellen er: Total = totalt antall anafylaksier rapportert, NMBA = antall reaksjoner hvor det ble brukt nevro-muskulære blokkere, IgEPHO og IgESUX = antall reaksjoner med påvist IgE-antistoffer mot henholdsvis PHO og SUX i serum i tilslutning til reaksjonen. Døde = antall anafylaksisidødsfall utløst av NMBA. (MODIFISERT FRA 18)

FIGUR 4. Prevalenser for IgE-sensibilisering mot PHO og SUX i sera fra pasienter mistenkt for IgE-mediert allergi. Målingene ble gjort mens PHO var på markedet («Før») og årlig inntil fem år etter at det ble fjernet fra markedet i 2007.



Prevalensene (%) langs y-aksen ble målt i 300 anonymiserte sera samlet fortløpende hvert år fra 1. april i sera tilsendt for serologisk allergidiagnostikk ved Seksjon for allergi- og proteinanalyser, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssjukehus i Bergen. (MODIFISERT FRA 18).



Sverige ble en PHO-fri nasjon etter at hostemedisinen Tussokon® (Pharmacia AS, Uppsala, Sverige) av uklare årsaker ble trukket fra markedet i 1989. Senere analyser viste at antall IgE-sensibiliserte allergikere og antall anafylaktiske reaksjoner under narkose avtok markant i årene etter. FOTO: ERIK FLORVAAG

ikke å søke om fornyelse. Dermed forsvant produktet fra hyllene i apotek og butikker og eksponeringen avtok etter hvert som allerede innkjøpte mengder ble brukt opp. Dette gav en enestående anledning til å følge konsekvensene av tilbaketrekkingen i prospektive intervensjonsstudier (17, 18). Kort summert viste disse allerede etter ett år en signifikant reduksjon i prevalensen av IgE-sensibilisering mot PHO og SUX i allergiske populasjoner. Etter 2–3 år falt også anafylaksirapporteringen signifikant (17) og ved seks års oppfølging fortsatte denne utviklingen (FIGUR 3). IgE-sensibiliseringen mot SUX hos allergikere var falt til 0% etter fire år og etter seks år kunne en samlet konkludere med at den norske befolkningen var blitt signifikant mindre IgE-sensibilisert og klinisk mer tolerant overfor eksponering for NMBA etter at Tuxi®

ble tatt av markedet. I tillegg så en at årlige antall anafylaksidødsfall gikk ned til 0% de siste fire årene av studieperioden (18).

Sverige og PHO

Underveis i arbeidet ble en oppmerksom på at Sverige i årene fra 1970 til 1989 hadde sin egen hostemedisin med PHO, Tussokon® (Pharmacia, Uppsala, Sverige). I denne perioden kunne det dokumenteres retrospektivt at Sverige var storkonsument av PHO og hadde betydelig rapportering av anafylaktiske reaksjoner i tilslutning til narkoser (19). I tillegg kunne man i sera fra allergikere påvise betydelige nivåer av IgE-antistoffer mot PHO, MOR og SUX. Preparatet ble trukket fra det Svenske markedet av uklare årsaker i 1989, og i de følgende 5–10 år falt forekomsten av IgE-sensibilisering mot 0% og anafylaksirapporteringen avtok tilsvarende. Slik ble Sverige en PHO-fri nasjon og observasjonene bidro sterkt til å støtte folkodinhypotesen.

Norden er blitt PHO-fritt

Med disse forskningsresultatene synes årsakssammenhengen mellom PHO-eksponering, IgE-sensibilisering og anafylaktiske reaksjoner utløst av NMBA godt på vei til å være klarlagt, i alle fall i Norden. Folkodinhypotesen har fått bred støtte i den skandinaviske modellen, men forskning fra andre land og miljøer er fortsatt mangelfull. Norden er nå PHO-fritt, Sverige ble det i 1989, Norge i 2007, Finland i 2010 og i Danmark og Island har PHO-holdige hostemedisiner aldri vært markedsført. I Norge, som også i Sverige tidligere, er IgE-medierte anafylaksier utløst av NMBA gått fra å være dominerende til å bli relative sjeldenheter sammenliknet med situasjonen i store PHO-konsumerende land som Australia, England og Frankrike. Det er nå godt dokumentert at å fjerne PHO effektivt fører til opphør av sensibilisering og redusert anafylaksirapportering i befolkninger. At også anafylaksidødeligheten går ned er sannsynliggjort.

Selv om reaksjoner på NMBA etter hvert spiller en mindre rolle, må en imidlertid ikke senke årvåkenheten i behandling og utredning fordi der er

mange andre årsaker til perioperativ anafylaksi, både velkjente, skjulte og nye (20).

Situasjonen i andre land

Internasjonale multisenterstudier har gjennomgående vist en sammenheng mellom graden av PHO-eksponering (gitt som nasjonale konsumpsjonstall) og prevalensen av IgE-sensibilisering mot PHO og SUX i allergiske populasjoner (12, 21, 22). En utfordring i slike studier er mangel på pålitelige tall for anafylaksirapportering for sammenlikning. I hovedsak er imidlertid budskapet at i land med høyt PHO-forbruk er befolkningene i større grad IgE-sensibilisert og har flere perioperative anafylaksier enn i land uten forbruk. Det kan ikke utelukkes at andre eksponering enn PHO kan danne IgE-antistoffer mot QAI (eg. SUX), men til nå er ingen slik faktor identifisert.

EU

I EU finnes ifølge det europeiske legemiddelverket (EMA) i alt 58 forskjellige hostemedisiner med PHO. De markedsføres av en rekke legemiddelfirma i Belgia, Frankrike, Irland, Litauen, Luxemburg, Malta, Slovenia, Spania og Storbritannia. EMA gjennomførte i 2011 på initiativ fra Frankrike en gjennomgang av folkodinsaken gjennom en vitenskapelig ekspertkomité nedsatt av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Forut for dette hadde Frankrike gjort PHO-holdige medisiner reseptpliktige fordi det var observert en økning i perioperative anafylaksier parallelt med en økning i salget av PHO. Etter å ha studert all publisert dokumentasjon som forelå på det tidspunktet (november 2011), konkluderte EMA med at:

«The benefits of pholcodine continue to outweigh its risks. No new risks have been identified with pholcodine. Although a cross-sensitization between pholcodine and NMBA is biologically plausible, the available data are weak and not fully consistent. Patients taking pholcodine-containing medicines can continue to do so» (23).

Den eksplosive økningen av IgE etter inntak av PHO-holdig hostemedisin ble ikke kommentert. EMA ba om mer forskning. I Frankrike pågår derfor nå en case-control-studie av perioperative anafylaksier i regi av

franske anestesileger, men betalt av legemiddelindustrien. Det er å håpe at studiene vil gi svar som kan gi EMA grunnlag for å revidere sitt standpunkt. Men, det er en lang kjede av biologiske hendelser fra PHO-eksponering til endepunktet IgE-mediert NMBA-anafylaksi. De er meget sjeldne hendelser slik at studier må være store nok og følgelig ta tid. Hovedproblemet med PHO er imidlertid at så mange brukere får en aktivering av IgE-syntesen. Det i seg selv bør ikke være en akseptabel effekt av en reseptfri hostemedisin. Dette første immunopatologiske trinnet, IgE-sensibiliseringen, lar seg derimot enkelt og hurtig påvise ved sero-epidemiologiske studier [12]. Slike har imidlertid EMA til nå ikke tatt initiativ til så vidt forfatterne kjenner til.

Australia og New Zealand

Med referanse til skandinavisk forskning og et økende antall anafylaksisdødsfall under anestesi i Australia og New Zealand [24], har australske og newzealandske anestesileger og allergologer (Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group, ANZAAG) fremmet forslag om å forby, eller i det minste gjøre hostemedisiner med PHO reseptpliktige [25]. Det finnes over 50 legemidler med PHO i disse landene til sammen. Det australske legemiddelverket Therapeutic Goods Administration (TGA) har til nå gått imot å begrense befolkningens tilgang på PHO basert hovedsakelig på evalueringen fra EMA. Det er dog å håpe at de snart må gi etter for presset fra den stadig økende faglige dokumentasjonen.

Siste kapittel i historien om PHO

Dersom forholdene i Norge og Sverige tas som representative for de langt større befolkningsgrupper i EU og verden for øvrig, vil et meget stort antall mennesker bli IgE-sensibiliserte og oppleve anafylaksier som følge av PHO-eksponering. Forfatterne mener at EMA nok i større grad har ivaretatt legemiddelindustriens kommersielle interesser enn å beskytte befolkningene for uønskede og potensielt alvorlig hendelser ved bruk av reseptfrie PHO-holdige hostemedisiner. Når store offentlige

organer som EMA og TGA tilsynelatende ikke er i stand til å ivareta befolkningens legemiddeltrygghet bedre, må en innse at PHO-industrien er verdensomspennende og mektig med høy avkastning. Så siste kapittel i historien om PHO vil nok ikke bli skrevet med det aller første.

Konklusjoner

Forskningssamarbeidet mellom Norge og Sverige har vist hvorfor brukere av reseptfrie hostesaft med PHO gjennom mange tiår intetanende risikerte IgE-sensibilisering og anafylaktiske reaksjoner under narkoser med NMBA. Opioiden PHO viste seg å være en ekstrem stimulator av IgE-syntesen, ca. 20–25% av eksponerte ble sensibilisert og IgE-stigninger på 50–100 ganger utgangsverdien kunne skje ved ny eksponering. SUX-sensibiliserte individer hadde 200–300 ganger høyere risiko for anafylaksi under NMBA-narkose enn den øvrige befolkningen. Ved å fjerne PHO fra markedet i Norge falt i løpet av seks år prevalensen av IgE-sensibiliserte til null og befolkningen ble signifikant mer tolerant for NMBA. De samme hovedfunn er retrospektivt dokumentert for Sverige. Norden er blitt PHO-fri, men situasjonen for store befolkningsgrupper i PHO-konsumerende land i EU og verden for øvrig er virkelig mindre å glede seg over. PHO-industrien er mektig og innbringende.

REFERANSER

- Guttormsen AB, Harboe T, Florvaag E. [Allergic reactions during anaesthesia – a national network for registration, diagnosis and follow-up]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 127.
- Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 655–70.
- Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005; 102: 897–903
- Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylaxis during general anaesthesia - Prevention and management. *Cns Drugs* 2000; 14: 115–33.
- Axon AD, Hunter JM. Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia – all clear now? *Br J Anaesth* 2004; 93: 501–4.
- Mertes PM, Laxenaire MC: Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70: 285–91
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, et al. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60: 443–51.

- Mertes PM, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm* 2008; 14: 2809–25
- Harper NJ, Dixon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009; 64: 199–211.
- Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983; 306: 262–4.
- Florvaag E, Johansson SG. The Pholcodine Case. Cough Medicines, IgE-Sensitization, and Anaphylaxis: A Devious Connection. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 73–8.
- Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437–44.
- Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Harboe T, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy* 2006; 61: 49–55.
- Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62: 1445–50.
- Ringdén O, Persson U, Johansson SGO. Are increased IgE levels a signal of an acute Graft-Versus-Host reaction? *Immunol Rev* 1983; 71: 57–75.
- Florvaag E, Johansson S.G.O. The Pholcodine Story. *Immunol Allergy Clin Am* 2009; 29: 419–27.
- Florvaag E, Johansson SGO, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955–60.
- de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens Å, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2016 Nov 9. doi: 10.1111/all.13081. [Epub ahead of print] PMID:27859358.
- Johansson SGO, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820–1.
- Garvey LH. Old, New and Hidden Causes of Perioperative Hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016 Oct 4. [Epub ahead of print] PMID:27712572
- Johansson SGO, Florvaag E, Oman H, Poutsen LK, Mertes PM, Harper NJ, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010; 65: 498–02.
- Katellaris CH, Kurosawa M, Moon HB, Borres M, Florvaag E, Johansson SG. Pholcodine consumption and immunoglobulin E-sensitization in atopics from Australia, Korea, and Japan. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 86–90.
- www.ema.europa.eu. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pholcodine_31/WC500117795.pdf
- McNicol L[ed]. Safety of anaesthesia: A review of anaesthesia-related mortality reporting in Australia and New Zealand 2009–2011. Australian and New Zealand College of Anaesthetists 2014.
- Andalo D. Anaesthetists campaign for pholcodine cough medicines to become prescription-only products. *The Pharmaceutical Journal*, 2015, 294, No7845, online DOI:10.1211/PJ.2015.20067520.