

## POVEZANOST FOLKODINA I PERIOPERATIVNE ANAFILAKSIJE

JELENA DUMANČIĆ i ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Velik broj osoba u kojih je došlo do anafilaktičke reakcije na neuromuskularne blokatore nije bio s njima u prethodnom kontaktu. Ispitivanje mogućih senzibilizirajućih molekula dovelo je norveške i švedske znanstvenike do folkodina, antitusika koji se nalazi u širokoj upotrebi u Europi i svijetu. Folkodin sadrži amonijev ion, epitop koji je zajednički tom lijeku i neuromuskularnim blokatorima te koji je temelj njihove križne reaktivnosti. Nakon objavljenih rezultata istraživanja koja su dovela u vezu perioperativnu anafilaktičku reakciju i upotrebu folkodina došlo je do povlačenja folkodina sa tržišta u Norveškoj i u kasnijem istraživanju dokazanog smanjenja broja anafilaktičkih reakcija u toj zemlji. Europska agencija za lijekove u svom posljednjem izvještaju nije donijela odluku o povlačenju pripravaka folkodina s tržišta, ali je zatražila daljnja istraživanja koja bi trebala dodatno razjasniti ovu križnu reaktivnost između folkodina i neuromuskularnih blokatora.

**Ključne riječi:** folkodin, neuromuskularni blokatori, amonijev ion

**Adresa za dopisivanje:** Jelena Dumančić, dr. med.  
Svetog Mateja 15,  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jdumancic@gmail.com

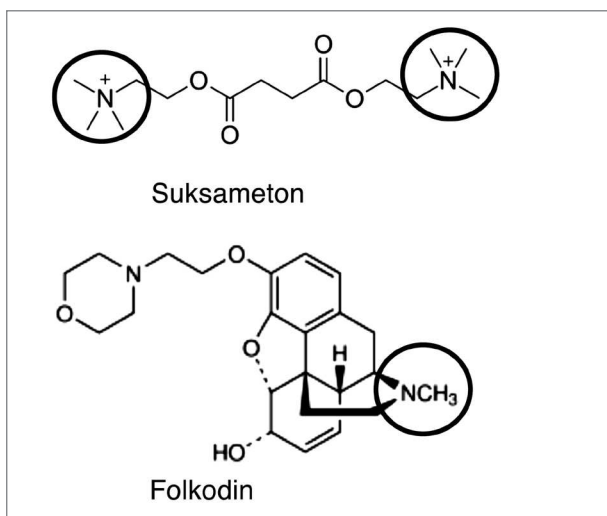
### UVOD

Anafilaktička reakcija tijekom opće anestezije je rijedak, ali dramatičan događaj čija incidencija bilježi porast posljednjih desetljeća. Kao najčešći uzrok (u čak 58% slučajeva) prepoznati su neuromuskularni blokatori (1,2).

Zadnjih godina, epidemiološka istraživanja su pokazala da 15-50% pacijenata u kojih je došlo do IgE posredovane reakcije na blokatore neuromuskularnih veza nije bilo prethodno s njima u kontaktu (3). Ta zapažanja dovela su do razmišljanja o neprepoznatim tvarima koji mogu dovesti do križne reakcije s tom skupinom lijekova. Velika razlika u incidenciji anafilaktičkih reakcija tijekom opće anestezije između Norveške i Švedske (6:1), geografski i sociološki bliskim zemljama, potaknula je znanstvenike na istraživanja uzroka tako velike razlike (4).

### ZNANSTVENA ISTRAŽIVANJA FOLKODINA U SVIJETU

Norveški znanstvenici proveli su istraživanje u kojem su testirali 84 različita kemijska spoja koji sadrže amonijev ion (epitop koji se nalazi na neuromuskularnim blokatorima) (sl.1), kojima su ispitanici u Švedskoj i Norveškoj svakodnevno izloženi (primjerice sredstva za negu kože i kose, paste za zube, sredstva za čišćenje, motorna ulja, sirupi protiv kašlja itd.). Jedina razlika koju su uočili bila je izloženost ispitanika iz Norveške proizvodu koji sadrži folkodin, dok su takvi proizvodi u Švedskoj povučeni s tržišta 80-ih godina prošlog stoljeća (4). To je potaknulo daljnje istraživanje u kojem je, u *in vivo* provokativnim testovima s folkodinom, u tri ispitanika s preosjetljivošću na folkodin, morfin i suksametonij utvrđen porast ukupnog IgE-a do 105%. U testu limfocitne transformacije pet puta je veći indeks proliferacije limfocita nakon stimulacije folkodinom. Kontrolna skupina bili su jedan bolesnik s atopijom i jedan zdravi ispitanik. Pokus je bio kontroliran placebom (noscapin i kodein). U ispitanika s atopijom i zdravog ispitanika nije zabilježen porast ukupnog i specifičnog IgE-a ni u provokacijskom testu kao niti u testu limfocitne transformacije(5). U nastavku su



Sl.1. Amonijev ion u strukturi suksametonija (neuromuskularnom blokatoru) i folkodina

ispitanici preosjetljivi na folkodin, morfin i suksametonij izloženi kemijskim tvarima koji se nalaze u svakodnevnoj upotrebi (boje za kosu, bomboni, pastile), nakon čega nije zabilježen porast IgE protutijela.

U kasnijem istraživanju dokazano je da u ispitanika s prethodnom anafilaktičkom reakcijom na neuromuskularne blokatore uzimanje trećine preporučene doze folkodina tijekom tjedan dana dovodi do povećanja razine poliklonalnog IgE protutijela u serumu za 18,7 puta, protutijela protiv folkodina za 39 puta, a protiv suksametonija za 93 puta (6). Sličan učinak na sintezu IgE protutijela viđen je jedino u bolesti odbacivanja presatka (GVHD, engl. *Graft Versus Host Disease*), nakon transplantacije koštane srži i u angioplastičnoj limfadenopatiji (7).

#### Folkodin kao alergen

Folkodin, derivat morfina, koristi se kao antitusik u djece i odraslih. Prve studije o njegovoj učinkovitosti provedene su 50-ih godina prošlog stoljeća te se on, kao lijek koji se propisuje na recept ili je u slobodnoj prodaji, već desetljećima nalazi na tržištu zemalja Europske unije. Folkodin je monovalentni hapten s dvije nezavisne determinante koje nisu križno-reaktivne (4). Jedan epitop je specifičan za morfin i folkodin, dok je drugi epitop kvarterni ili tercijarni amonijev ion koji je zajednički folkodinu, morfinu i neuromuskularnim blokatorima.

IgE protutijelo za folkodin specifično je za dva antigena, amonijev ion te prema epitopu koji je specifičan za folkodin i morfin. Posljedica monovalencije folkodi-

na je da njegovo ponavljano korištenje rijetko dovodi do alergijske reakcije prema njemu samom. Zbog toga senzibilizacija prolazi neprimijećeno, a nakon ekspozicije neuromuskularnim blokatorima u općoj anesteziji, u senzibiliziranih osoba, može nastati neočekivana anafilaktička reakcija posredovana IgE protutijelima. Također, ako je senzibilizirana osoba dobrovoljni davatelj krvi, transfuzijom njegovih krvnih derivata, primatelj će se pasivno senzibilizirati te će mu se time povećati rizik za anafilaktičku reakciju induciranu neuromuskularnim blokatorima (8).

Zbog već spomenutog učinka folkodina na sintezu poliklonalnog IgE protutijela dolazi i do povećanja razine IgE protutijela protiv nutritivnih i/ili inhalacijskih alergena (6). Nadalje, brze promjene u razini IgE protutijela mogu imati učinak na liječenje bolesnika s anti-IgE protutijelima, primjerice omalizumabom, jer optimalna doza ovisi o stabilnoj razini IgE protutijela u serumu (9).

#### Posljedice rezultata istraživanja na tržište folkodina

Nakon rezultata navedenih istraživanja, u Norveškoj je pripravak koji sadrži folkodin povučen s tržišta u ožujku 2007. godine, a u Francuskoj su se takvi pripravci počeli izdavati samo na recept.

Godinu dana nakon povlačenja pripravka s folkodinom s tržišta došlo je do statistički značajnog pada IgE senzibilizacija na folkodin, morfin i suksametonij, a nakon dvije do tri godine također su se značajno smanjili i izvještaji o anafilaktičkim reakcijama tijekom anestezije (10). Za to vrijeme, prema Norveškoj agenciji za lijekove, prodaja blokatora neuromuskularnih veza bila je nepromijenjena. Slični učinci zabilježeni su u Švedskoj nakon povlačenja svih pripravaka s folkodinom s tržišta 80-ih godina prošlog stoljeća (11). Godine 2009. objavljeni su rezultati međunarodnog istraživanja provedenog u Švedskoj, Norveškoj, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu, Njemačkoj, Nizozemskoj i SAD-u, koji samo djelomično podupiru ranije nađene poveznice između korištenja folkodina i anafilaktičkih reakcija na blokatore neuromuskularnih veza. Naime, dobiveni su podaci o visokoj prevalenciji IgE protutijela na folkodin i morfin u SAD-u i Nizozemskoj, iako su to zemlje u kojima se na tržištu, prema službenim podacima nacionalnih agencija za lijekove, ne nalaze proizvodi sa folkodinom (12). Dobiveni rezultati govore u prilog činjenici da postoje još neki, za sada neprepoznati, čimbenici u okolišu koji mogu dovesti do senzibilizacije na folkodin i suksametonij.

Prema izvještaju Europske agencije za lijekove pripravci folkodina se danas nalaze na tržištu deset zemalja

Europske unije (Belgija, Francuska, Litva, Irska, Litva, Luksemburg, Malta, Slovenija, Španjolska i Ujedinjeno Kraljevstvo) te se ovisno o zemlji mogu nabaviti uz recept ili bez njega (13).

### PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj je, prema Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, na tržištu registriran jedan pripravak s folkodinom koji se izdaje na recept. Za sada, u Hrvatskoj nema epidemioloških podataka o učestalosti anafilaktičkih reakcija na neuromuskularne blokatore, već postoje pojedinačni opisi perioperativne anafilaksije, poput slučaja anafilaktičke reakcije na rokuronij koji su objavili Brozović i Kvolik iz Klinike za tumore u Zagrebu (14). U Referentnom centru za kliničku alergologiju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske KB Sv. Duh bilježi se sve veći broj zahtjeva za ispitivanjem općih anestetika. Iz palete ispitivanih lijekova isključen je sukcinil-kolin koji je uz rokuronij, prema svjetskoj literaturi, najčešći induktor perioperativne anafilaksije (15, 16). Prema upitniku o uporabi sukcinil-kolina među anesteziolozima u Hrvatskoj, 30% ispitanika taj mišićni relaksans ne koristi u svakodnevnoj praksi (17).

### ZAKLJUČAK

Ispitivanjem uzroka anafilaktičke reakcije tijekom anestezije norveški i švedski znanstvenici testirali su više kemijskih spojeva koji sadrže amonijev ion, epitop koji se nalazi na neuromuskularnim blokatorima. Izdvojen je antitusik folkodin kao mogući uzrok primarne senzibilizacije, koji zbog križne reaktivnosti s neuromuskularnim blokatorima dovodi do anafilaksije u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi tim mišićnim relaksansima. U *in vivo* i *in vitro* pokusima dokazano je da je folkodin jaki stimulator IgE sinteze.

Europska agencija za lijekove procijenila je da dokazi za križnu reakciju između folkodina i blokatora neuromuskularnih veza nisu u potpunosti dosljedni te smatra da je, na temelju trenutno dostupnih podataka, korist pripravaka koji sadrže folkodin u liječenju veća od rizika. Međutim, zatražila je da se provedu dodatna istraživanja kako bi se razjasnila moguća povezanost korištenja pripravaka koji sadrže folkodina i anafilaktičke reakcije na blokatore neuromuskularnih veza. I u Hrvatskoj bi bilo potrebno prikupiti podatke o prevalenciji perioperativne anafilaksije kao i o mogućoj povezanosti s primjenom folkodina.

### LITERATURA

1. Thong BY, Yeow C. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 619-28.
2. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
3. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM i sur. Hypersensitivity reaction to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2809-25.
4. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H i sur. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidence of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437-44.
5. 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.
6. Harboe T, Johansson SGO, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62: 1445-50.
7. Ringde'n O, Persson U, Johansson SGO i sur. Markedly elevated serum IgE levels following allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1983; 61: 1190-5.
8. Johansson SGO, Nopp A, van Hage M i sur. Passive IgE-sensitization by blood transfusion. *Allergy* 2005; 60: 1192-9.
9. Holgate S, Casale T, Wenzel S i sur. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J All Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
10. 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.
11. Johansson SGO, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-21.
12. Johansson SGO, Florvaag E, Oman H i sur. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010; 65: 498-502.
13. Demolis P. European medicines agency 2011; [16 stranica]. Dostupno na URL adresi: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Pholcodine\\_31/WC500124716.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pholcodine_31/WC500124716.pdf). Pristupljeno 10. svibnja 2012.
14. Brozović G, Kvolik S. Anaphylactic reaction after rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 72-3.
15. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiol* 2003; 99:536-45.
16. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia in Norway. *Anesthesiology* 2005; 102: 897-903.
17. Carev M, Karanović N, Ujević A i sur. Uporaba sukcinil-kolina među hrvatskim anesteziolozima - je li taj lijek zaista odbačen? *Lijec Vjesn* 2010; 132: 8-13.

S U M M A R Y

**CORRELATION BETWEEN PHOLCODINE AND PERIOPERATIVE ANAPHYLAXIS**

**J. DUMANČIĆ and A. STIPIĆ MARKOVIĆ**

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology,  
University Department of Internal Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

A large number of individuals experiencing anaphylactic reaction to neuromuscular blocking agents have not previously been in contact with them. The search for a substance inducing sensitization to muscle relaxants has led Norwegian and Swedish scientists to pholcodine, a cough suppressant, which is widely used in Europe and worldwide. Ammonium ion is an epitope common to pholcodine and neuromuscular blocking agents and it is the basis of their cross-reactivity. Based on the results of published studies that pointed to a connection of the use of pholcodine and perioperative anaphylactic reaction, pholcodine was withdrawn from the Norwegian market and subsequent research revealed a reduction of anaphylactic reactions in that country. In its latest report, the European Medicines Agency made a decision not to withdraw pholcodine mixtures from the market but it urged further research with the aim to clarify the cross-reactivity between pholcodine and neuromuscular blocking agents.

*Key words:* pholcodine, neuromuscular blocking agents, ammonium ion