

**Johannes Savolainen**  
ylilääkäri, Tyks  
allergologian professori,  
Turun yliopisto

**Riku Aantaa**  
osastonylilääkäri, Tyks, TOTEK  
anestesiologian ja tehohoidon  
professori, Turun yliopisto  
riku.aantaa[at]tyks.fi

**Mika Mäkelä**  
vastaava ylilääkäri, Hyks,  
Iho- ja allergiasairaala  
kliinisen allergologian professori,  
Helsingin yliopisto

**Klaus Olkkola**  
ylilääkäri, Hyks, Anestesiologian  
ja tehohoidon yksikkö  
anestesiologian ja tehohoidon  
professori, Helsingin yliopisto  
klaus.olkkola[at]helsinki.fi

# Propofoli ja ruoka-aineallergiat

Lopullisen päätöksen lääkkeen käyttämisestä kullekin potilaalle tekee aina potilasta hoitava lääkäri.

**A**nafylaksia on aiheellisesti pelätty vakava henkeä uhkaava immunologinen reaktio, joka saattaa ilmetä kenelle tahansa, vaikka atooppista allergiaa sairastavat henkilöt ovatkin alttiimpia kehittämään reaktion. Klassisessa anafylaksiassa IgE-isotyypin vasta-ainetta kehittyä allergenille. Vasta-aine kiinnittyy syöttösolujen ja basofiilien solukalvon  $F_{\epsilon}RI$ -reseptoriin. Ensivaiheen reaktio (sensitisatio eli herkistyminen) jää tavallisesti viattomaksi. Uuden altistuksen ilmaantuessa ja toistuessa useammin, syöttösolujen pinnalla on riittävästi spesifisiä IgE-vasta-aineita niin, että kaksi IgE-molekyyliä tarttuu allergeniin yhtä aikaa, mistä seuraa solukalvon *cross-linking* ja syöttösolun degranulaatio. Syöttösoluista vapautuu välittäjäaineita, histamiinia, proteaaseja kuten tryptaasia, proteoglykaaneja kuten hepariinia, prostaglandiini  $D_2$ :a, leukotrienejä, tromboksaani  $A_2$ :a sekä verihiiutaleita aktivoivaa tekijää. Välittäjäaineet laukaisevat allergisen reaktion ja lopputulos saattaa olla katastrofaalinen: iholle nousee urtikaria, limakalvot turpoavat, keuhkorakkulat ahtautuvat, sydämen syke nousee (takykardia) ja verenpaine voi laskea mittaamattomiin. Anafylaksialle on tyypillistä, että hyvin pieni määrä allergenia voi aiheuttaa reaktion ja että reaktio ilmaantuu välittömästi allergenin antamisen jälkeen (ks esim. 1).

Perioperatiivisen anafylaksian riski on pieni, ja sellainen ilmaantuukin vain 1:10 000–20 000 anestesiatoimenpiteessä. Tavallisimpia anafylaksian aiheuttajia ovat lihasrelaksantit, antibiootit ja lateksi. Sen sijaan anafylaktinen reaktio amidi-puudutteille, opioideille tai hypnooteille on hyvin harvinaista (1, 2). Monissa lääkkeisiin liittyvissä anafylaktisissa reaktioissa syntymekanismi on muu kuin IgE-välitteinen – aiemmin on käytetty termiä anafylaktoidi, joka uusissa suosituksissa on korvattu termillä 'ei-allerginen lääkeyliherkkyys' (3).

Propofolin lipidivehikkeli sisältää 5 % soijaöljyä ja 1,2 % kananmunalesitiiniä. Tämän vuoksi propofolin käyttöä on kehoitettu välttämään kananmuna- ja soija-allergisilla sekä maapähkinästä oireita saavilla. Propofolin valmisteyhteyden Euroopan unionin jäsenmaissa lukeekin valmisteesta riippuen hieman vaihdellen seuraavasti: ”propofolivalmiste” sisältää soijaöljyä, eikä sitä saa käyttää potilaille, jotka ovat yliherkkiä propofolille, soijalle, maapähkinälle tai jollekin valmisteen ainesosalle”. Myös Yhdysvalloissa FDA:n myöntämässä myyntiluvissa on kyseinen käyttörajoitus.

Lesitiini on fosfatidyylikoliini eli koliinia sisältävä fosfolipidi, joka on alun perin löydetty kananmunan keltuaisesta. Keltuaisperäistä lesitiiniä käytetään emulgointiaineena elintarvike- ja lääke-teollisuudessa. Kananmunan merkittävimmät

allergeenit ja käytännössä allergeenisuus lähes kokonaisuudessaan on kananmunan valkuaisessa. Kananmunan keltuaisesta on löydetty joitakin allergeeneja, kuten kanan seerumin albumiini Gal d 5 ja lämmönkestävä proteiini Gal d 6 (4-7). Kananmunalesitiinin valmistusprosessi käsittää kuumennuksen 80 °C asteessa, uuttamisen asetonilla tai etanolilla ja kromatografisen puhdistuksen (7). Tämän prosessin tuloksena syntyy puhdasta lesitiiniä, jossa ei ole mitattavia proteiinijäämiä ja FDA on luokitellut sen turvallisesti (US FDA *inactive ingredient list of approved drug products*) (8). Vaikka Gal d 6 lämpökäsittelyn kestäisikin, liuotimet ja kromatografia eliminoivat sen. Kananmunalesitiiniä sisältävän öljyemulsion parenteraaliseen antoon liittyvästä reaktiosta kananmunan keltuaiselle allergisella potilaalla on vain yksi tapausselostus (9). Kaksi-vuotias metastasoinnutta neuroblastoomaa sairastava tyttö sai kahden viikon ajan laskimonsisäisesti Intralipid-ravitsemusta ja kehitti ihon kutinan. Urtikariaa tai muita objektiivisia oireita ei ollut mutta kutina loppui kun Intralipid lopetettiin. Kananmunan keltuaiselle spesifinen IgE oli heikosti positiivinen ja keltuaisallergian osuus oireisiin on epäselvä. Tytön saama kumulatiivinen lesitiiniannos oli 200-kertainen verrattuna hänen painoisensa lapsen propofolianestesiaan (9).

Propofolin käyttöä on pidetty vasta-aiheisena soija-allergikkojen lisäksi myös maapähkinälle allergisilla ristiallergian vuoksi. Ristiin reagoivina allergeeneina on esitetty soijan Gly m 4 ja maapähkinän Ara h 8, jotka ovat lämpölabiileja koivuhomologeja eli ristireagoivat koivun pääallergeenin Bet v 1:n kanssa (10). Lämpöstabiilit varastoproteiinit ovat maapähkinälle (Ara h 1, 2, 3 ja 6) ja soijalle (Gly m 5, Gly m 6) pääosin spesifisiä eivätkä aiheuta soijan ja maapähkinän ristireagoitua. Propofolin lipidivehikkelissä käytettävä soijaöljy on täysin puhdistettua ja sisältää

vain hyvin pieniä proteiinijäämiä (62-250 ng/g) (11). Öljyn valmistus- ja puhdistusprosessi käsittää muun muassa kuumennuksen proteiinien saostamiseksi, alkaloinnin, valkaisun ja lopuksi kaasumaisten epäpuhtauksien poiston 180–270 °C asteessa (11). On selvää, että maapähkinän kanssa ristireagoiva labiili koivuhomologi Gly m 4 tuhoutuu näissä olosuhteissa eikä ristireagoinnista ole vaaraa. Tästä on lisätodisteena se, että lääkitsemme jatkuvasti koivuallergikkoja propofolilla ilman rajoituksia eikä allergisia reaktioita ole havaittu eikä raportoitu.

Täysin puhdistettu soijaöljy sisältää proteiinijäämiä yllä mainitun 60–250 ng/g. Tämä tarkoittaa sitä, että 20 kg painava lapsi saa anestesian induktion aikana mahdollista ”soijaproteiini-kontaminaatiota” 10–30 ng ja anestesian ylläpidon

aikana 30–180 ng tunnissa sikäli, kun anestesiaa ylläpidettäisiin propofolilla. Meillä ei ole tietoa siitä, mitkä ovat minimiannokset soijaa, jotka aiheuttavat allergiaoireita annettuna parenteraalisesti. Tiedämme kuitenkin, että peroraalisesti annosteltuna subjektiivisia oireita tulee 10 mg annoksella ja objektiivisia 450 mg annoksella (12). Nämä annokset ovat miljoona kertaa suuremmat kuin mahdollisesti propofolianestesian yhteydessä

saadut. Öljyn puhdistusprosessin jälkeen on hyvin epätodennäköistä, että allergeenisia proteiineja olisi jäljellä ja vaikka olisi, niiden pitoisuudet jäävät niin pieniksi, etteivät ne aiheuta oireita.

Kirjallisuudessa esitetyt raportit propofolin antoon liittyneistä reaktioista eivät nekään tue ajatusta kananmuna-, soija- tai maapähkinä-allergiasta (13). Kolmen vuosikymmenen aikana raportoiduista 45 potilaasta vain puolelle oli tehty allergiatestit ja näissä pääasiassa positiivisia reaktioita esiintyi propofolille, ei sen lipidivehikkelille. Prospektiivisessa avoimessa tutkimuksessa propofolianestesia annettiin ilman reaktioita >>

**Prospektiivisessa avoimessa tutkimuksessa propofolianestesia annettiin ilman reaktioita 60 ruoka-allergiselle potilaalle, jotka olivat herkistyneitä kananmunalla, maapähkinälle ja/tai soijalle**

60 ruoka-allergiselle potilaalle, jotka olivat herkistyneitä kananmunalla, maapähkinälle ja/tai soijalle (13).

Miksi propofolin valmisteyhteenvedossa siten esitetään käyttörajoitus soija-, maapähkinä- ja kanamuna-allergikoilla? Lääkkeen valmisteyhteenvedo perustuu pääsääntöisesti pelkästään sen rekisteröintiä varten tehtyihin prekliinisiin ja kliinisiin tutkimuksiin sekä lääkkeen käytön myötä karttuvaan tietoon sen turvallisuudesta. Lääkeyrityksille on helpompaa ja halvempaa olla osoittamatta jotakin tiettyä seikkaa (kuten tässä tapauksessa turvallisuutta allergikoilla) ja esittää käyttörajoitus valmisteyhteenvedoon – eritoten jos rajoitettu potilasryhmä on pieni ja rajoituksen taloudellinen merkitys vähäinen. Käyttökoke-  
muksen karttuessa lääkäreiden on myös helppo

luisua käyttämään lääkettä vastoin valmisteyhteenvedon suosituksia. Näin käy usein esimerkiksi annoksen, annostelun keston tai vaikkapa erityispotilasryhmien kuten lasten kohdalla. Euroopan lääkintäviranomaisen EMA pyrkiikin seuraamaan lääkkeen todellista käyttöä velvoittamalla lääkeyritykset tekemään tutkimusta uusien lääkkeiden käytöstä (14). Nähtäväksi jää, edellyttääkö EMA laajan valmisteyhteenvedon vastaisen käytön yhteydessä

lääkeyrityksiä tekemään lisätutkimuksia todellisen käytön perusteella kyseisissä käyttökohteissa.

On harmillista, että propofolilla on – syystä tai toisesta – nyt tarkastelun alla oleva allergiakäyttörajoitus. Vastaavanlainen rajoitus on dipyridamolia ja asetyylisalisylihappoa sisältävällä tablettimuotoisella valmisteella (Orisantin) vain sen vuoksi, että tabletissa on äärimmäisen pieni määrä soijalesitiiniä. Loogisesti päätellen käyttörajoitukseen tulisi kuulua soija-, kanamuna- ja maapähkinäallergikkojen lisäksi myös verraten tavalliset koivuallergikot, jolloin käyttörajoituksen kohteena olisi jo huomattavan moni potilas.

Näinhän emme kuitenkaan ole toimineet vaan Suomessakin tuhannet koivuallergikot ovat saaneet propofolia turvallisesti pian kolmen vuosikymmenen ajan. Sen vuoksi muutkin ristireaktio-olettamukseen perustuvat käyttörajoitukset ovat mielestämme turhia.

Lopullisen päätöksen lääkkeen käyttämisestä kullekin potilaalle tekee aina potilasta hoitava lääkäri. Käsityksemme mukaan kuitenkin propofolia voidaan käyttää turvallisesti myös soija-, kanamuna- ja maapähkinäallergikoille. ■

## Viitteet

1. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia. *Controversies and new insights. Anesthesiology* 2009; 111: 1141-50.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24: 320-5.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, ym. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-43
4. Amo A, Rodriguez-Pérez R, Blanco J, ym. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J Agric Food Chem* 2010 23; 58:7453-7.
5. Steinman HA. f75 Egg yolk. <http://www.phadia.com/en/Allergen-information/ImmunoCAP-Allergens/Food-of-Animal-Origin/Egg/Egg-yolk/>.
6. Steinman HA. f13 Peanut. <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Allergen-Information/Food-of-Plant-Origin/Legumes/Peanut/>
7. Steinman HA. f14 Soy bean. <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Allergen-Information/Food-of-Plant-Origin/Legumes/Soybean/>
8. van Hoogevest P, Wendel A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2014;116: 1088-107.
9. Lunn M, Fausnight T. Hypersensitivity to total parenteral nutrition fat-emulsion component in an egg-allergic child. *Pediatrics* 2011;128:e1025-8.
10. Fontaine M, Dubost J, Bienvenu F, ym. [Severe bronchospasm using Diprivan® in a patient allergic to peanut and birch]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 147-9.
11. Rigby NM, Sancho AI, Salt LJ, ym. Quantification and partial characterization of the residual protein in fully and partially refined commercial soybean oils. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 1752-9.
12. Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, ym. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1489-96.
13. Molina-Infante J, Arias A, Vara-Brenes D, ym. Propofol administration is safe in adult eosinophilic esophagitis patients sensitized to egg, soy, or peanut. *Allergy.* 2014; 69: 388-94.
14. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VIII (Rev 1) EMA/813938/2011 Rev 1: available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf).

Lääkeyrityksille on helpompaa ja halvempaa olla osoittamatta jotakin tiettyä seikkaa ja esittää käyttörajoitus valmisteyhteenvedoon – eritoten jos rajoitettu potilasryhmä on pieni ja rajoituksen taloudellinen merkitys vähäinen.