

La Codeina nell'adenotonsillectomia: nuove evidenze di rischio per un vecchio farmaco

Vitalia Murgia

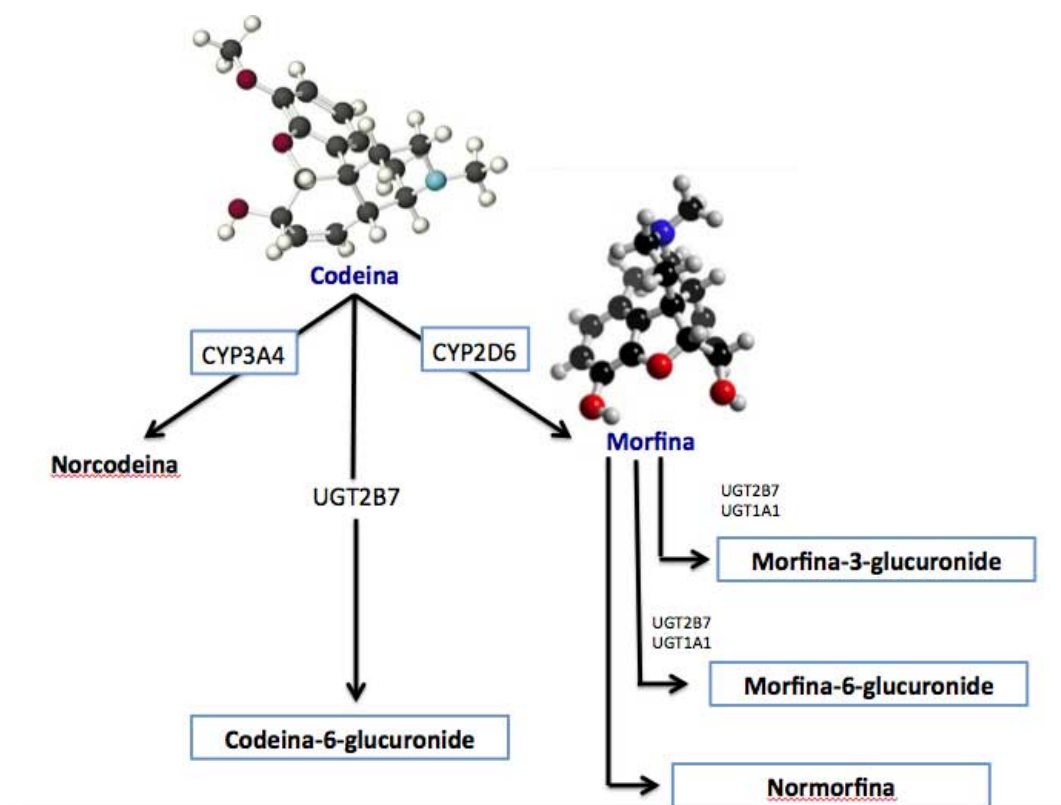
Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

Il lavoro di Racoosin e colleghi pubblicato su *N Engl J Med*¹ fa riflettere sul fatto che anche i farmaci da molto presenti nel mercato e usati comunemente possono essere responsabili di rari ma gravi eventi avversi. Questo tipo di problemi non possono essere riconosciuti velocemente se la classe medica non si impegna a pubblicare i case report sugli eventi avversi. Gli Autori evidenziano che la *Food and Drug Administration* (FDA) USA è stata indotta a riesaminare gli aspetti relativi alla sicurezza della codeina proprio grazie alle nuove evidenze pubblicate in letteratura. Nell'aprile del 2012 sono stati pubblicati una serie di casi riguardanti due morti e un episodio di depressione respiratoria grave in bambini di età tra 3-5 anni, operati per apnea ostruttiva nel sonno di tonsillectomia, adenoidectomia (anche combinate) e che avevano assunto una dose standard di codeina. I due bambini deceduti erano dei metabolizzatori ultra rapidi della codeina, il terzo era un metabolizzatore estensivo (*Figura 1*). I segni di tossicità da morfina si sono sviluppati entro 1-2 giorni dall'inizio del trattamento. Dopo questa pubblicazione la FDA ha rivalutato la sicurezza dell'uso della codeina nei bambini a partire sia dai casi pubblicati sia da quelli segnalati tra il 1969 e il 1° maggio del 2012 nel FAERS (*FDA's Adverse Event Reporting System*). La ricerca ha portato all'identificazione di 13 casi (inclusi i 3 già citati) in pazienti di età compresa tra 21 mesi e 9 anni trattati con codeina, di cui 10 morti e 3 casi di depressione respiratoria grave. Otto pazienti erano stati sottoposti ad adenotonsillectomia e 3 avevano un'infezione

dell'apparato respiratorio, tutti avevano ricevuto una dose appropriata del farmaco. Sette dei 13 casi erano stati pubblicati, di questi 3 erano metabolizzatori ultrarapidi, 3 estensivi e uno probabile ultrarapido. Un'indagine anonima del *Patient Safety and Quality Improvement Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) condotta tra gli specialisti ORL ha portato al recupero di 2 ulteriori casi di morte in bambini (3 anni e 12 anni) dopo adenotonsillectomia, entrambi metabolizzatori ultrarapidi o sospettati di esserlo per gli elevati valori di morfina post-morte. I dati disponibili suggeriscono che il rischio è sostanziale nei soggetti sottoposti a tonsillectomia, adenoidectomia o entrambi gli interventi, pur non permettendo di escludere che condizioni di rischio si possano verificare anche in altre circostanze in cui viene usata la codeina. Il fatto che i bambini affetti da disturbi respiratori durante il sonno siano più sensibili agli oppioidi può aver enfatizzato la condizione di rischio. Gli Autori sostengono che non è raccomandato effettuare lo screening per valutare il genotipo metabolizzatore prima dell'intervento sia perché non tutti i soggetti erano di genotipo ultrarapido sia perché il numero di bambini da esaminare sarebbe elevatissimo. In conclusione la pubblicazione di una serie di case report ha dato l'avvio a una nuova valutazione della sicurezza di un vecchio farmaco e, alla luce della migliore comprensione dei meccanismi genetici alla base della risposta ai farmaci, questa ha fatto emergere il bisogno di evitare la codeina dopo l'intervento di adenoidectomia o di tonsillectomia (anche combinati). Per questo motivo la FDA ha emanato un provvedimento restrittivo sull'uso di questa sostanza in corso di adenotonsillectomia e ha anche imposto ai produttori di inserire nell'etichetta di tutti i prodotti a base di codeina un box che descrive i rischi a cui può andare incontro un bambino che è stato sottoposto a adenoidectomia o di tonsillectomia (anche combinati) e una controindicazione all'uso nel foglietto illustrativo.

METABOLISMO DELLA CODEINA



(Figura tratta da Racoosin et al 2013, modificata)

L'attività della codeina dipende dalla sua conversione in morfina da parte del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (CYP2D6). La morfina è poi metabolizzata nel suo attivo morfina-6-glucuronide ad opera della UDP-glucuroniltransferasi 2B7. Il gene che codifica CYP2D6 ha molte varianti genetiche che influenzano la quantità di codeina che viene convertita in forma attiva e che determinano una variabilità di effetto del farmaco. I pazienti con un normale livello di CYP2D6 rappresentano il 75-92% della popolazione e vengono chiamati **metabolizzatori estensivi**. Al livello più basso stanno i metabolizzatori lenti (5-10% della popolazione) che non hanno alleli funzionali e che producono poca o nulla morfina a partire dalla codeina. All'estremo opposto stanno i metabolizzatori ultrarapidi (1% tra i cinesi, circa 15% in Medio Oriente e Africa) che hanno due o più alleli funzionali e che possono convertire la codeina in notevoli quantità di morfina. Effetti tossici clinicamente significativi legati all'assunzione di oppioidi erano stati già riportati nei metabolizzatori ultrarapidi lasciando intendere che gli effetti tossici della codeina possono essere, almeno in parte, legati al genotipo.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New Evidence about an Old Drug - Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. N Engl J Med. 2013;368(23):2155-7.