

Codeina e allattamento: rischio di intossicazione nel neonato

Cosa convince un prescrittore a segnalare una reazione avversa? Un segnale presente in letteratura? Una reazione già presente nella scheda tecnica? O forse anche solo il meccanismo di azione del farmaco o di reazione dell'individuo? Quest'ultimo scenario è di solito il più difficile e comporta un ragionamento attento ed "esperto" sul medicinale sulla base di dati di letteratura, diretti o indiretti. Questa rubrica proverà a mettere insieme una serie di elementi per stimolare i lettori ad una caccia alla reazione avversa che verifichi, sulla base dei ragionamenti e dei dati, la plausibilità di un nuovo rischio inatteso associato all'uso dei farmaci.

Nell'allattamento numerose sono le condizioni che possono richiedere un trattamento farmacologico della madre, e l'incertezza sugli effetti che la terapia può avere nel neonato può condurre alla interruzione dell'allattamento. Sono, tuttavia, noti gli innumerevoli vantaggi, sia dal punto di vista nutrizionale sia immunologico, dell'allattamento al seno¹, che dovrebbe essere interrotto soltanto se esiste la certezza che l'esposizione del bambino al farmaco attraverso il latte materno comporti un rischio².

In letteratura è stato riportato un caso di decesso di un neonato legato all'assunzione di codeina da parte della madre durante l'allattamento³.

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, a partire dal 2001, non risultano segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'uso di codeina in allattamento, né segnalazioni riconducibili ad intossicazione da morfina nei neonati in trattamento con codeina.

La conoscenza di un eventuale rischio di intossicazione associato all'uso della codeina nelle donne che allattano può essere di estrema utilità.

Il punto di partenza

Un articolo pubblicato su *The Lancet* nell'agosto 2006 ha presentato il caso di un decesso di un neonato allattato al seno materno, per intossicazione da

morfina, legato all'uso da parte della madre di dosi terapeutiche di codeina³.

Il caso è stato rilevato in Canada nell'aprile 2005 in un bambino nato a termine con parto naturale (peso 3,88 Kg, 90° percentile) che durante i primi giorni di vita mostrava sonnolenza e, già a partire dal settimo giorno, manifestava difficoltà nella suzione e letargia. Al dodicesimo giorno il neonato risultava pallido e la quantità di latte che assumeva era diminuita, e al tredicesimo giorno moriva. L'autopsia non metteva in evidenza anomalie anatomiche di alcun tipo. Erano altresì escluse anomalie congenite del metabolismo e patologie congenite endocrine.

L'analisi della concentrazione di morfina nel sangue, eseguita attraverso la tecnica di gas cromatografia e di spettrometria di massa (GC-MS), rivelava un valore di 70 ng/mL (è stato osservato che la concentrazione di morfina nel sangue dei neonati in corso di allattamento da madri che assumono codeina raggiunge al massimo un valore di 2,2 ng/mL)⁴.

Va considerato inoltre che la concentrazione di morfina, generalmente presente nel sangue dei neonati soggetti ad analgesia dopo interventi chirurgici, è nel range di 10-12 ng/mL⁵.

Per la terapia del dolore da episiotomia, la madre aveva assunto nelle due settimane successive al parto un'associazione di codeina e paracetamolo con la seguente posologia: due compresse da 30 mg di codeina e 500 mg di paracetamolo ogni 12 ore il primo giorno e metà del numero di dosi nei giorni seguenti. La posologia veniva ridotta a causa dell'insorgenza nella madre di sonnolenza e costipazione.

In seguito veniva analizzato un campione del latte materno che rivelava una concentrazione di morfina di 87 ng/mL laddove il livello atteso per posologie di 60 mg di codeina ogni 6 ore è 1,9-20,5 ng/mL⁴.

Al test di tipizzazione genetica per il citocromo P450 2D6 (CYP2D6) risultava che la madre era una metabolizzatrice ultra-rapida, in quanto eterozigote per un allele CYP2D6*2A con duplicazione del gene CYP2D6*2x2.

Anche la nonna materna era una metabolizzatrice ultra-rapida mentre il nonno materno, il padre e il

neonato erano metabolizzatori estesi, con due alleli funzionali CYP2D6 (genotipi CYP2D6*1/*2), dotati di un normale metabolismo farmacologico.

Pertanto, il quadro clinico ed i risultati di laboratorio descritti orientavano verso una diagnosi di intossicazione da oppioidi, responsabile del decesso del neonato. Il corredo genetico della madre aveva determinato la produzione di una maggiore quantità di morfina per conversione della codeina assunta, inducendo la sintomatologia caratterizzata da sonnolenza e stipsi.

L'isoenzima CYP2D6 è stato ampiamente studiato non solo per l'importante ruolo che svolge nel metabolismo dei farmaci ma soprattutto perché la sua attività è soggetta a polimorfismo genetico⁶. Infatti variazioni genetiche nei livelli d'espressione o funzione del 2D6 influenzano la risposta ai farmaci.

In generale, sulla base della attività dell'enzima farmaco-metabolizzante CYP2D6, sono stati classificati 4 fenotipi:

1. **metabolizzatori poveri o lenti (poor metabolizers, PM)**, che presentano due alleli del gene non funzionali. In questi soggetti, la diminuita attività metabolica porta ad una maggiore concentrazione ematica del farmaco e di conseguenza ad un aumentato rischio di reazioni avverse e tossicità con dosi standard di farmaco;
2. **metabolizzatori intermedi (intermediate metabolizers, IM)**, che presentano un allele normale e uno non funzionale del gene o due alleli parzialmente funzionali. Per questi soggetti possono essere sufficienti dosi di farmaco più basse per ottenere l'effetto terapeutico desiderato.
3. **metabolizzatori estesi (extensive metabolizers, EM)**, con un normale metabolismo farmacologico che presentano due alleli attivi del gene o un allele funzionale ed uno parzialmente attivo;
4. **metabolizzatori ultrarapidi (ultrarapid metabolizers, UM)**, che presentano un'aumentata espressione del gene: tre o più alleli funzionali, a causa della duplicazione di un allele attivo. In questi soggetti, l'elevata attività metabolica porta ad una più bassa concentrazione ematica di farmaco che solitamente corrisponde ad una ridotta efficacia. Per un'azione terapeutica ottimale può essere necessaria una dose di farmaco più alta rispetto alla norma.

In seguito alla somministrazione del profarmaco codeina, sulla base delle variazioni genetiche individuali dell'isoenzima CYP2D6, è possibile che si verifichino due condizioni opposte:

- i soggetti metabolizzatori poveri o lenti possono non convertire codeina in morfina e non beneficiare dell'effetto analgesico⁶;
- i soggetti metabolizzatori ultra-rapidi, che convertono la codeina nel suo metabolita attivo morfina più rapidamente⁷, possono presentare un aumento delle concentrazioni di morfina nel sangue. Questi individui sono più a rischio di reazioni avverse a morfina^{8,9}.

Il rischio di intossicazione da morfina è anche più alto nei soggetti metabolizzatori ultra-rapidi dell'enzima CYP2D6 con ridotta funzionalità renale, che può comportare un aumento della concentrazione

La codeina è un alcaloide naturale dell'oppio, agonista dei recettori per gli oppioidi, che agisce a livello del sistema nervoso centrale e periferico con effetti simili a quelli della morfina quali analgesia, sedazione della tosse, costipazione, depressione respiratoria. Come bechico la codeina viene impiegata sotto forma di sali a partire dalla dose giornaliera di 10 mg. Per raggiungere

l'effetto analgesico è, invece, necessaria una dose giornaliera pari o superiore a 30 mg¹⁰. Una volta assorbita, la codeina viene metabolizzata dal fegato. La codeina e i suoi metaboliti passano in minime quantità nel latte materno^{4,11} e vengono escreti principalmente nelle urine dove è possibile ritrovare la morfina sia in forma libera sia in forma coniugata¹². Soltanto una piccola frazione di codeina assorbita,

approssimativamente il 10%, viene O-demetilata dando origine a morfina.

Questa trasformazione viene effettuata dal sistema epatico citocromo P450 CYP2D6, responsabile del metabolismo del 20-25% dei farmaci⁶, come per esempio i cardiovascolari fra cui alcuni antiaritmici e beta-bloccanti, numerosi psicofarmaci, fra cui antidepressivi ed antipsicotici e i derivati morfinosimili. •

del metabolita attivo morfina-6-glicuronide. In letteratura è riportato un altro caso di intossicazione da morfina in un metabolizzatore ultra-rapido trattato con dosi terapeutiche di codeina¹³. Gli autori attribuiscono l'intossicazione da morfina al polimorfismo genetico, alla inibizione dell'enzima CYP3A4, dovuta all'assunzione di altri medicinali, e alla transitoria riduzione della funzionalità renale.

È interessante notare come esistano notevoli differenze nella distribuzione etnica dei fenotipi polimorfici dell'isoenzima CYP2D6.

La probabilità infatti di essere un metabolizzatore ultra-rapido varia tra i diversi gruppi etnici da meno di 1 su cento persone a circa 30 su 100 persone.

Si stima che i metabolizzatori ultra-rapidi siano il 4-5% negli Stati Uniti ed il 20-30% in Etiopia ed Arabia Saudita¹⁴.

Sono, inoltre, metabolizzatori ultra-rapidi circa l'1% delle persone di origine caucasica in Nord Europa¹⁵ ed il 5,45% della popolazione in Europa occidentale⁶.

Analizzando la distribuzione dei metabolizzatori ultra-rapidi nei vari Paesi dell'Europa occidentale si osserva che in Italia la frequenza dei soggetti con un'augmentata espressione del gene CYP2D6 UM è del 10%, valore pari a quello del Portogallo, della Grecia e della Spagna e maggiore rispetto agli altri Paesi⁶.

Esistono quindi significative variazioni, sia interindividuali sia interetniche nella capacità di metabo-

lizzare i farmaci e, di conseguenza, nella risposta del paziente alla terapia farmacologica. La stessa dose di farmaco può dare luogo alla mancanza di effetti clinici così come alla comparsa di gravi effetti tossici.

I segni dell'intossicazione da sovradosaggio di morfina, in relazione alla entità della dose, sono la sonnolenza, la depressione respiratoria, la ipotensione e la miiosi. Disturbi circolatori e coma profondo possono insorgere nei casi più gravi. Il trattamento terapeutico di scelta in caso di intossicazione è rappresentato dall'uso del naloxone.

A seguito della pubblicazione del caso segnalato in Canada, nell'agosto 2007 la Food and Drug Administration (FDA) ha richiamato l'attenzione dei medici e dei pazienti sull'uso di codeina nelle donne che allattano al seno e a livello europeo l'informazione è stata riportata al *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP).

L'ufficio di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha effettuato una revisione del profilo beneficio/rischio in allattamento di tutti i medicinali contenenti codeina.

A fronte della situazione vigente negli Stati Uniti e negli altri Paesi europei, nei quali la codeina è disponibile sia su prescrizione sia come medicinale di automedicazione (OTC), in Italia ad oggi i medicinali contenenti codeina sono dispensati con obbligo di ricetta medica ed inseriti nella tabella II degli stupefacenti¹⁶.

Con regimi di fornitura differenti, si distinguono sul mercato specialità indicate nella sedazione della tosse ed altre indicate nelle affezioni dolorose acute e croniche (tabella I).

La codeina è ritenuta dall'*American Academy of Pediatrics*¹⁷ compatibile con l'allattamento e, secondo la classificazione di Hale¹⁸, è inserita nella categoria di rischio L3, vale a dire 'moderatamente sicura' e da somministrare dopo attenta valutazione del bilancio rischi/benefici per il bambino.

Nel caso in cui la terapia con codeina sia considerata necessaria durante l'allattamento, previa attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, il medico deve adottare misure cautelative, come prescrivere le più basse dosi efficaci e per brevi periodi di tempo e monitorare il lattante per sonnolenza, difficoltà nella suzione o nella respirazione, riduzione del tono muscolare e miiosi. È anche opportuno raccomandare alla madre di segnalare al medico l'eventuale comparsa nel bambino di tali sintomi¹⁹.

A tal proposito l'AIFA sta adottando provvedimenti cautelativi per introdurre nelle schede tecniche e nei fogli illustrativi dei medicinali contenenti codeina le

I test sul DNA possono predire come un paziente risponderà a quel particolare farmaco ed offrono il vantaggio di ridurre l'incidenza di reazioni avverse e di assicurare al paziente una terapia efficace. Attualmente la genotipizzazione non è un esame di routine, ma può essere considerato un valido aiuto, in casi selezionati, prima della prescrizione di tutte quelle terapie che richiedono un uso prolungato dei farmaci. Va tuttavia sottolineato che la variazione genetica costituisce soltanto uno dei fattori da cui dipende la risposta ai farmaci, oltre alle terapie farmacologiche concomitanti, alle condizioni ambientali, allo stile di vita e di salute del paziente e al grado di malattia²⁰. •

Tabella I. Specialità medicinali contenenti codeina autorizzate e commercializzate in Italia.

Specialità medicinale	Principio attivo	Indicazioni terapeutiche	Regime di rimborsabilità	Regime di fornitura
HEDERIX PLAN gocce, supposte bambini	bromidrato neutro di codeina	sedativo della tosse	C	RR
HEDERIX PLAN supposte adulti	biidrato, edera helix estratto fluido		C	RNR
LACTOCOL* sciroppo	codeina cloridrato, guaiacolo, aconito tintura	bronchite acuta (catarro bronchiale). Bronchite cronica, tosse. Nella tubercolosi polmonare può esplicare benefica azione quale coadiuvante e quale sedativo della tosse, nelle forme iniziali in molti casi la sintomatologia può in parte emendarsi	C	RR
SENODIN-AN* sciroppo	profenpiridamina maleato, codeina fosfato	trattamento sintomatico della tosse	C	RR
SPASMOPLUS supposte adulti	propifenazone codeina fosfato	crisi dolorose di media e forte intensità. Dolori post-operatori o post-traumatici. Dismenorrea	C	RNR
LONARID compresse, supposte adulti, supposte bambini, supposte lattanti	paracetamolo, codeina fosfato	nevralgie, mialgie ed artralgie; mal di denti e dolori consecutivi ad estrazioni dentarie; cefalee di ogni tipo; otalgie; dismenorrea; dolori post-operatori e post-traumatici; stati dolorosi dei bambini e lattanti	C	RR
CO-EFFERALGAN compresse film-rivestite	paracetamolo, codeina fosfato	trattamento sintomatico delle affezioni dolorose (ad esempio mal di testa, mal di denti, torcicollo, dolori articolari e lombosacrali, dolori mestruali, piccoli interventi chirurgici)	A	RNR
CO-EFFERALGAN 100 compresse effervescenti			H	OSP1
CO-EFFERALGAN 16 compresse effervescenti			C	RNR
TACHIDOL bustine effervescenti adulti, sciroppo 120 ml bambini	paracetamolo, codeina fosfato	trattamento sintomatico delle affezioni dolorose acute e croniche anche accompagnate da iperpiressia (ad es. dolore odontostomatologico, osteo articolare, post-operatorio e ginecologico)	C	RNR

*Specialità medicinale per la quale è stata dichiarata la cessata produzione. RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile con validità di 30 giorni per le associazioni con sostanze comprese nella tabella II della L. 49/06. RNR: medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta. OSP1: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambito ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile.

informazioni relative al rischio di intossicazione da morfina in allattamento e, in generale, nei soggetti metabolizzatori ultra-rapidi in terapia con codeina.

Alla luce delle nuove informazioni di sicurezza è importante che il medico, all'atto della prescrizione di medicinali contenenti codeina, conosca l'esistenza del-

la possibilità di un sovradosaggio da morfina, con l'uso di codeina, non correlato alla dose somministrata ma alle alterazioni genetiche del metabolismo. È inoltre molto importante che eventuali reazioni avverse associate all'uso di codeina e riconducibili ad alterazioni genetiche vengano segnalate dai prescrittori. **bif**

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
2. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26: 925-35.
3. Koren G, Cairns J, Chitavat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.
4. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller H, Brown S. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact* 1993; 9: 237-40.
5. Bouwmeester NJ, Hop WC, van Dijk M, Anand KJ, van den Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism *Intensive Care Med* 2003; 29: 2009-15.
6. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6-13.
7. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 257-65.
8. Yue QY, Alm C, Svensson JO, et al. Quantification of the O- and N-demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 539-42.
9. Dalén P, Frengell C, Dahl ML, et al. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-4.
10. Gennazzani E, Giotti A, Mantegazza P. Trattato di farmacologia e chemioterapia. 2° ed. USES, 1986.
11. Findlay JWA, De Angelis RL, Keamey MF, et al. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 625-33.
12. Goodman and Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
13. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-31.
14. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186-200.
15. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, et al. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 516-20.
16. Legge 21 febbraio 2006, n. 49. "Conversione in legge, con modificazioni del decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, recante misure urgenti per garantire la sicurezza ed i finanziamenti per le prossime Olimpiadi invernali, nonché la funzionalità dell'Amministrazione dell'interno. Disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi". G.U. n. 48/06.
17. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89.
18. Hale TW. *Medications and mothers' milk*. 10th. Amarillo (Texas): Pharmasoft Publishing, 2004. www.ibreastfeeding.com (ultimo accesso 10/03/2008).
19. Ministero della Salute-AIFA. Farmaci e allattamento al seno. Bollettino d'informazione sui Farmaci 2005; 2: 66-71.
20. Poolsup N, Po A, Knight T. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Therapy* 2000; 25: 197-220.