



REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

In questo numero:

Aggiornato l'elenco dei farmaci da evitare nel deficit di [G6PD](#)

[Oppioidi](#): rischio sovradosaggio

Sintomi neuromuscolari dopo le [statine](#)

I farmaci da evitare nei pazienti con deficit di G6PD

Gli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno pubblicato l'aggiornamento dell'elenco dei farmaci da evitare in caso di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) per il rischio di anemia emolitica.

L'associazione tra alcuni farmaci e la comparsa di anemia emolitica (acuta o cronica a seconda delle forme) nei soggetti che hanno un deficit di G6PD è cosa nota da molto tempo. Il deficit enzimatico è una malattia genetica con eredità legata al sesso dovuta alla presenza di una mutazione nel gene che codifica l'enzima G6PD sul cromosoma X. Tale proteina partecipa al metabolismo dei pentofosfati e ha la funzione di mantenere un adeguato potenziale riducente all'interno degli eritrociti. Nei soggetti con il difetto enzimatico uno stress ossidativo scatenante (tra cui per esempio alcuni farmaci o tipicamente le fave) nell'ambiente intracellulare conduce alla lisi dei globuli rossi con forme di anemia anche gravi. Per questo motivo i farmaci con attività ossidante devono essere evitati da questi pazienti.

La valutazione del potenziale emolitico dei vari farmaci è complessa in quanto è difficile condurre studi *in vitro* al riguardo. Inoltre, lo stesso farmaco può svolgere un'attività emolitica in un soggetto con deficit e non in un altro, o addirittura può essere dannoso nello stesso paziente in un'occasione ma non in una successiva o pregressa. Anche la dose del farmaco non sembra sempre correlata alla gravità della reazione.

La causa primaria dello stress ossidativo provocato dall'assunzione di alcuni farmaci è la reazione del farmaco o di un suo metabolita con l'ossiemoglobina da cui si originano molecole di forte potere ossidante che innescano la reazione emolitica.

Le crisi emolitiche si manifestano di solito dopo alcuni giorni dall'ingestione del farmaco.

L'aggiornamento dell'elenco dei farmaci a rischio svolto dall'ISS tiene conto dei più recenti dati di letteratura e suddivide i farmaci tra *inconfutabilmente emolitici* e farmaci *possibilmente emolitici* in caso di deficit di G6PD. Fornisce inoltre indicazioni più ampie su alcune classi di farmaci come antinfiammatori, analgesici, antipiretici, vitamina K, antivirali, anestetici e anche alcune osservazioni su erbe medicinali e prodotti cosmetici.

In pratica

Qualora siano noti episodi di anemia emolitica in un paziente occorre evitare la somministrazione di farmaci con potenziale ossidativo. L'elenco dell'ISS è quanto mai utile per identificare quali sono i possibili farmaci a rischio.

Per saperne di più

La [notizia](#) pubblicata dall'AIFA

Il [documento dell'ISS](#) con i farmaci da evitare

Sovradosaggio da oppioidi

Quanto più alto è il dosaggio di oppioidi prescritto tanto maggiore è il rischio di sovradosaggio nei soggetti trattati con questi farmaci per un dolore cronico non neoplastico.

Vista la tendenza a usare farmaci oppioidi al di fuori del dolore da cancro, un gruppo di ricercatori statunitensi ha analizzato in uno studio di coorte i dati di 9.940 soggetti che tra il 1997 e il 2005 erano stati trattati con oppioidi ricevendo tre o più prescrizioni dei farmaci in 90 giorni per un dolore non neoplastico. Sono poi stati registrati i casi di sovradosaggio, letali e non e si è quindi andati a vedere a ritroso se c'era un legame tra rischio di sovradosaggio e posologia del farmaco.

In tutto si sono verificati 51 casi di sovradosaggio da oppioidi (148 per 100.000 anni persona), sei dei quali mortali. Usando come riferimento i pazienti che erano stati trattati con dosaggi bassi di oppioidi (tra 1 e 20 mg al giorno di equivalenti di morfina, tasso annuale di sovradosaggio 0,2%) i soggetti trattati con un dosaggio da 50 a 99 mg al giorno avevano un aumento di 3,7 volte del rischio di sovradosaggio (tasso annuale di sovradosaggio 0,7%) e quelli trattati con più di 100 mg al giorno avevano un aumento di 8,9 volte (tasso annuale di sovradosaggio 1,8%).

In pratica

La prescrizione di farmaci oppioidi nei pazienti con dolore non neoplastico va fatta con cautela specie per quanto riguarda la posologia somministrata.

Soprattutto nei pazienti a cui viene prescritto un dosaggio superiore ai 100 mg al giorno occorre mantenere uno stretto controllo clinico per evitare i casi di sovradosaggio che nel 12% dei casi (sulla base dei dati di questo studio) possono essere fatali.

Bibliografia

Dunn K, Saunders K, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose. A cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:85-92

Interruzione delle statine e sintomi neuromuscolari

In gran parte dei casi i sintomi neuromuscolari che possono associarsi alla terapia con statine sono legati al farmaco e tendono a regredire nel tempo; nel 10% dei casi, invece, i sintomi sono dovuti a una malattia sottostante che va diagnosticata per tempo.

Per vedere che cosa accade dei sintomi neuromuscolari (dalla mialgia fino alla rabdomiolisi) nei pazienti trattati con statine una volta che la terapia viene interrotta per la

comparsa dei disturbi muscolari, tre medici di Strasburgo hanno arruolato 52 pazienti (età media 54 anni) che avevano interrotto la terapia per debolezza muscolare, mialgia o entrambe e avevano livelli di CPK superiori a 1.000 U/l (valori normali <200 U/l) per più di 3 mesi dopo la sospensione. Tutti sono stati sottoposti a esame obiettivo, elettromiografia e biopsia muscolare. Nel 90% dei casi (47 pazienti su 52) i dati degli esami erano del tutto normali, per cui è stata posta diagnosi di miotossicità indotta da statine. Nel restante 10% invece c'era un'anomalia all'elettromiografia e alla biopsia muscolare (polimiosite paraneoplastica, sclerosi laterale amiotrofica, etc). I pazienti con una patologia neuromuscolare erano più anziani e avevano livelli di CPK >1.000 U/l). Nella maggior parte dei casi di miopatia da statine i disturbi muscolari regredivano nell'arco di sei mesi.

In pratica

Se persistono disturbi muscolari dopo l'interruzione del trattamento con statine occorre fare una elettromiografia, se questa risulta normale si può con ragionevole certezza porre una diagnosi di miopatia da statine.

In ogni caso nei pazienti sopra i 60 anni di età e con valori di CPK superiori a 1.000 U/l va posto il sospetto di miopatia da altre cause e bisogna quindi procedere con gli esami (elettromiografia ed eventuale biopsia muscolare).

Bibliografia

Echaniz-Laguna A, Mohr M, et al. Neuromuscular symptoms and elevated creatine kinase after statin withdrawal. *N Engl J Med* 2010;362:564-5.