

## B Riacutizzazione di BPCO (R-BPCO) e uso di Gabapentinoidi

### Copd exacerbation and use of Gabapentinoids

Franco Lombardo<sup>1</sup>, Marzio Uberti<sup>1</sup>, Salvatore Crisafulli<sup>2</sup>, Gianluca Trifirò<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMG macroarea cronicità, <sup>2</sup>Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica - Università di Verona

Su *Annals of Internal Medicine* di gennaio 2024 è stato pubblicato un interessante articolo che ha dimostrato l'associazione tra l'uso di gabapentinoidi (segnatamente gabapentin e pregabalin) e l'aumento del rischio di gravi riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (R-BPCO) in pazienti affetti da tale patologia e che assumono questi farmaci per epilessia, dolore neuropatico o altro dolore cronico.<sup>1</sup>

In realtà, è noto da tempo che l'utilizzo dei gabapentinoidi può essere associato a disturbi respiratori, tant'è che, per entrambi i farmaci, il rischio di depressione respiratoria dovuto ad azione sedativa a livello del sistema nervoso centrale (SNC) è riportato nelle schede tecniche dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e della *Food and Drug Administration* (FDA). Tale rischio, inoltre, risulta essere ancora più elevato in pazienti con comorbidità (ad esempio BPCO e insufficienza renale) o concomitante uso di oppioidi o di altri farmaci in grado di deprimere le attività del SNC. Per tali motivi, alla fine del 2019, la FDA ha lanciato un *warning* relativo a problemi respiratori in soggetti in trattamento con gabapentin o pregabalin che presentano fattori di rischio quali l'utilizzo di dosaggi elevati, l'assunzione concomitante di altri farmaci che esercitano un'attività sedativa a livello centrale, l'età avanzata e la presenza di patologie concomitanti.<sup>2</sup>

Il rischio di depressione respiratoria indotta da gabapentinoidi è particolarmente rilevante nel caso di utilizzo in associazione con oppioidi, che dà origine a interazioni di natura sia farmacocinetica che farmacodinamica. Dal punto di vista farmacocinetico, infatti, la biodisponibilità dei gabapentinoidi viene aumentata dagli oppioidi, che riducono la motilità intestinale, favorendone l'assorbimento; dal punto di vista farmacodinamico, invece, oppioidi e gabapentinoidi esercitano un effetto analgesico-sedativo additivo a livello del sistema nervoso centrale.

I meccanismi tramite i quali i gabapentinoidi in monoterapia potrebbero indurre depressione respiratoria non sono ancora del tutto chiari. Alcuni studi *in vivo* hanno dimostrato che il gabapentin può causare ipoventilazione, probabilmente ascrivibile ad un'azione GABA-mimetica di questo farmaco.<sup>3</sup>

In particolare, uno dei meccanismi ipotizzati per la depressione respiratoria indotta da gabapentin è che, tramite l'inibizione reversibile della GABA transaminasi (GABA-T), questo farmaco potrebbe determinare un aumento dei livelli del GABA, che esercita

a sua volta un effetto inibitorio sul centro respiratorio a livello midollare. Tale effetto risulterebbe accentuato in pazienti affetti da BPCO.<sup>4</sup>

L'articolo di Rahman e colleghi ha riportato i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo condotto su un'ampia coorte di pazienti canadesi affetti da BPCO e in trattamento con gabapentinoidi (356 pazienti per epilessia, 9411 per dolore neuropatico e 3737 per altro dolore cronico) tra il 1994 e il 2015. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare se l'uso dei gabapentinoidi aumenti il rischio di R-BPCO grave, definita dalla presenza di ospedalizzazioni con diagnosi primaria di BPCO o decesso dovuto a riacutizzazione di BPCO, confrontando pazienti che assumevano tali farmaci rispetto a pazienti con le stesse caratteristiche ma che non erano in trattamento con gabapentinoidi. Gli *end-point* secondari riguardavano il rischio di R-BPCO moderata (definita in base alle nuove prescrizioni di prednisone) e di insufficienza respiratoria acuta (definita tramite la combinazione di insufficienza respiratoria con BPCO, polmonite o ventilazione meccanica, o la combinazione di ventilazione meccanica con BPCO o polmonite o ancora il decesso da insufficienza respiratoria o BPCO) associate all'uso dei gabapentinoidi.<sup>1</sup>

Nell'articolo, gli autori hanno riportato che l'utilizzo dei gabapentinoidi sia fortemente aumentato negli ultimi anni anche per uso *off-label* e come la loro assunzione possa essere associata a depressione del SNC e conseguentemente dei centri respiratori, sia nell'animale che nell'uomo.

I punti di forza di questo studio sono rappresentati principalmente dall'elevato numero dei pazienti arruolati (156.803), con un *follow up* di almeno 1,5 anni, e la rigorosa metodologia statistica usata per confrontare utilizzatori e non utilizzatori di gabapentinoidi. Gli autori hanno concluso che, nonostante sia difficile trarre delle conclusioni definitive nel gruppo dei pazienti con epilessia, principalmente a causa del numero ridotto di pazienti affetti da questa patologia arruolati nello studio, il rischio di R-BPCO grave nei pazienti con dolore cronico o neuropatico è stato osservato indipendentemente da età, sesso, numero di precedenti riacutizzazioni di BPCO, uso di corticosteroidi inalatori (ICS), uso di farmaci respiratori, oppioidi o benzodiazepine assunti all'ingresso nella coorte.

Gli autori, inoltre, hanno indicato che non sono state osserva-

te differenze tra gabapentin e pregabalin per quanto riguarda il rischio di R-BPCO. È infatti verosimile che il profilo di sicurezza di questi due farmaci sia comparabile, in quanto condividono lo stesso meccanismo d'azione e hanno strutture simili.<sup>5</sup>

La lettura dell'articolo, che ha il grande merito di portare all'attenzione il rischio potenziale di progressione di BPCO (dovuta alle riacutizzazioni) legata all'uso dei gabapentinoidi, desta però alcune perplessità che cercheremo di riassumere brevemente:

- il dato sul fumo attivo dei pazienti è mancante. Questo è un bias importante, perché è noto che il fumo aumenta di per sé il rischio di riacutizzazione e che la *smoking cessation* riduce la frequenza di riacutizzazioni (GOLD 2024).<sup>6</sup>
- la diagnosi di BPCO viene genericamente riferita come effettuata in passato ma non vengono riportati i criteri diagnostici; la patologia stessa è stadiata sulla base del numero di farmaci assunti, senza alcun riferimento al livello spirometrico di ostruzione: è ampiamente noto che un valore ridotto di FEV1 aumenta il rischio di R-BPCO.
- nella parte finale dell'articolo, gli autori affermano che a causa degli elementi confondenti (es. fumo, mis-diagnosi, aderenza terapeutica, etnia) il rischio di esacerbazione grave potrebbe essere sovrastimato.
- il rischio di R-BPCO grave sembra verificarsi poco dopo l'inizio dell'uso dei gabapentinoidi, e la forbice tra le curve delle due coorti diverge rapidamente (vedi **Figura 1** nella pubblicazione) Inoltre, tra le altre limitazioni dello studio riconosciute dagli autori, sono stati annoverati:
  - l'aver identificato i pazienti affetti da BPCO tramite l'utilizzo dei farmaci, a causa di limitazioni nella validità dei codici ICD per identificare la BPCO.
  - la potenziale misclassificazione dei pazienti con asma tra quelli trattati con LABA-ICS.
  - il possibile *residual confounding* associato all'uso di oppioidi (che, però, è stato probabilmente ben gestito grazie all'utilizzo del *time-conditional propensity score matching*).

Al di là delle limitazioni segnalate dagli stessi autori, il principale motivo di riflessione (perplessità?) che si evince dalla lettura del testo è su quale base è stata fatta la diagnosi di BPCO, che ricordiamo essere per via spirometrica, e se il rischio di R-BPCO grave è stato associato al grado di ostruzione dei pazienti arruolati, nel confronto con i non utilizzatori di gabapentinoidi.

In conclusione, resta sicuramente consigliabile, per il MMG, nella prescrizione di un gabapentinoide in soggetti con BPCO, valutare attentamente il rischio di R-BPCO, senza però trascurare l'impatto sulla qualità di vita che ha il dolore cronico e che, quando si ritiene necessaria la prescrizione di tali farmaci, il paziente deve essere attentamente monitorato per identificare precocemente l'eventuale R-BPCO. In questi pazienti è inoltre consigliabile cominciare il trattamento con dosaggi ridotti di gabapentinoidi, per minimizzare il rischio di R-BPCO.

## Bibliografia

1. Rahman AA et al, *Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Population-Based Cohort Study.* *Ann Intern Med* 2024;177:144-54
2. <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>
3. McAnally H et al., *Gabapentinoid benefit and risk stratification: mechanisms over myth.* *Pain Ther* 2020;9:441-52
4. Batoon SB, et al. *Recurrent hypoventilation and respiratory failure during gabapentin therapy.* *J Am Geriatr Soc* 2001;49:498.
5. Chincholkar M. *Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice.* *Br J Pain* 2020;14:104-14.
6. *Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) edizione 2023-2024* (<https://goldcopd.org>)