

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER
2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Gabapentine en pregabaline: risico van ernstige COPD-exacerbaties

Gezondheidsinstanties waarschuwden reeds voor een **risico van ademhalingsdepressie** door **pregabaline en gabapentine** bij patiënten met risicofactoren zoals respiratoire of neurologische aandoeningen, nierinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van andere middelen die de ademhaling onderdrukken en hoge leeftijd [zie Folia februari 2020]. Het risico wordt vermeld in de SKP's.

Een recent gepubliceerde, retrospectieve cohortstudie bij patiënten met COPD versterkt deze waarschuwingen.¹ De studie onderzocht het risico van ernstige COPD-exacerbaties (gedefinieerd als exacerbaties met nood voor hospitalisatie) bij patiënten bij wie een behandeling met gabapentine of pregabaline was opgestart ten opzichte van de patiënten bij wie deze behandeling niet was opgestart (controlegroep). De gemiddelde follow-up bedroeg 1,5 à 1,6 jaar en de gemiddelde behandelingsduur was 0,5 à 0,6 jaar, afhankelijk van de indicatie. De studie toont een **verhoogd risico van ernstige COPD-exacerbaties bij de patiënten bij wie een behandeling met gabapentine of pregabaline was opgestart ten opzichte van de controlegroep**.

- **Voor alle indicaties samen (epilepsie, neuropathische pijn of andere vormen van pijn):** toename van het risico van ernstige COPD-exacerbaties met ongeveer 40%: hazard ratio (HR) van 1,39 (95%-BI van 1,29 tot 1,50). Aantal ernstige exacerbaties per 100 personen per jaar : 15 in de pregabaline-/gabapentinegroep versus 8 in de controlegroep.
- **Voor de indicatie epilepsie:** HR van 1,58 (95%-BI van 1,08 tot 2,30).
- **Voor de indicatie neuropathische pijn:** HR van 1,35 (95%-BI van 1,24 tot 1,48).
- **Voor de andere vormen van chronische pijn:** HR van 1,49 (95%-BI van 1,27 tot 1,73).

Het risico trad al snel na het opstarten van gabapentine of pregabaline op en was het hoogst na ongeveer zes maanden ononderbroken gebruik. Het risico was onafhankelijk van factoren zoals leeftijd, geslacht, ernst van de COPD of gebruik van opioïden of benzodiazepines.

- De patiënten die deel uitmaakten van het onderzoek werden geselecteerd uit 3 gezondheidsdatabases van Quebec met gegevens van zorgverzekeraars.
- Patiënten die minstens 55 jaar oud waren en tussen 1994 en 2015 op minstens twee verschillende data minstens drie voorschriften hadden ontvangen voor een langwerkend bèta-2 mimeticum (LABA), een langwerkend anticholinergicum (LAMA) of een combinatie van LABA+LAMA of LABA+inhalatiecorticosteroïden, werden geselecteerd.
- De patiënten werden vervolgens verdeeld in patiënten bij wie een nieuwe behandeling met gabapentine of pregabaline was gestart omwille van epilepsie, neuropathische pijn of andere chronische pijn (n = 13 504), en patiënten met een van deze aandoeningen maar bij wie geen behandeling met pregabaline of gabapentine was opgestart (controlegroep, n = 13 504).
- De incidentie van ernstige COPD-exacerbaties werd vergeleken in beide groepen.

Commentaar van het BCFI

- Het gaat om een **observationale studie**, waarbij bias en verstorende variabelen niet uit te sluiten zijn. De studie geeft geen informatie over de dosering, wat een beperking is. Toch **versterkt deze studie** de eerdere aanwijzingen van ernstige respiratoire problemen bij patiënten die gabapentine of pregabaline gebruiken. De studie toont dat het risico van ernstige COPD-exacerbaties bij COPD-patiënten onafhankelijk is van de indicatie van pregabaline of gabapentine. Het risico was het hoogst na ongeveer zes maanden ononderbroken gebruik. Het blijft dus belangrijk om regelmatig te evalueren of de behandeling met pregabaline of gabapentine nog nodig is.

- De auteurs van de studie roepen op dat internationale aanbevelingen over aanpak van COPD of over aanpak van neuropathische pijn de negatieve respiratoire effecten van gabapentine en pregabaline vermelden, zodat voorschrijvers rekening houden met het risico bij patiënten met COPD.
- Gabapentine en pregabaline zijn **vergund** voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. Voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds vaker **off-label gebruikt** bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is (zie Folia februari 2018 en Folia februari 2020). De auteurs van de studie wijzen op een toenemend gebruik van gabapentine en pregabaline in Noord-Amerika en Europa, deels te wijten aan een toename van het **off-label gebruik**. Het gebrek aan bewijs van werkzaamheid, de potentieel ernstige ongewenste effecten en het risico van misbruik en afhankelijkheid (zie Folia februari 2020 en december 2021), bevestigen dat pregabaline en gabapentine een **negatieve risico-batenverhouding hebben in deze off-label indicaties** (zie Repertorium 10.7.2.2. Gabapentine en 10.7.2.3. Pregabaline).

Specialiteitsnamen

- Gabapentine: Gabapentin(e), Neurontin (zie Repertorium)
- Pregabaline: Lyrica®, Pregabalin(e) (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM et al. Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2024 (doi: 10.7326/M23-0849). Bespreking in *La Revue Prescrire* [2024;44:432, juin 2024] en in *British Medical Journal* [2024;384:q103]

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.