

# PARKINSONISMO ASSOCIATO ALL'USO DI GABAPENTINOIDI:

## UNO STUDIO FARMACO-EPIDEMIOLOGICO

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

### TAKE HOME MESSAGE

- L'impiego dei gabapentinoidi quali pregabalin e gabapentin, è aumentato nell'ultimo decennio
- L'uso di gabapentin o pregabalin è associato ad un aumento del rischio di parkinsonismo
- I pazienti che ricevono gabapentinoidi devono essere monitorati, in particolare se affetti da morbo di Parkinson

### INTRODUZIONE

I gabapentinoidi, come il gabapentin e il pregabalin, sono farmaci indicati nel dolore neuropatico e nell'epilessia, il cui impiego è aumentato nell'ultimo decennio, in seguito ad un uso improprio di tali farmaci e a prescrizioni *off-label* [1-3]. Questi farmaci possono determinare sonnolenza, vertigini ed atassia, tuttavia, non sono noti gli effetti avversi a lungo termine. In letteratura, inoltre, sono riportati casi di parkinsonismo, associati a pazienti in trattamento con pregabalin [4-6] e gabapentin [7, 8]. L'obiettivo di questo studio è stato valutare il rischio di parkinsonismo correlato all'impiego dei gabapentinoidi.

### METODI

È stato consultato il *database* di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "VigiBase" [9] per identificare i pazienti con sintomi simil-parkinsoniani che avevano assunto gabapentinoidi. Sono state prese in considerazione le segnalazioni registrate dal 1 gennaio 2010 al 31 dicembre 2018 di pazienti di età  $\geq 45$  anni, di cui è noto il sesso ed il paese d'origine. Tutte le segnalazioni di parkinsonismo hanno rappresentato "i casi". Al contrario, i "non casi" sono state tutte le altre segnalazioni registrate durante lo stesso periodo. È stata valutata l'esposizione concomitante o ritenuta sospetta a gabapentin o pregabalin. Successivamente sono state condotte tre analisi di sensibilità per minimizzare il potenziale di confondimento. Quindi, attraverso una prima analisi sono state escluse le segnalazioni riguardanti farmaci noti per indurre parkinsonismo, quali antagonisti dopaminergici impiegati come antipsicotici (flunarizina, cinarizina, metoclopramide, metopimazina, droperidolo) [10]. Una seconda analisi

ha escluso i farmaci dopaminergici antiparkinsoniani. Tramite una terza analisi è stato valutato il rischio di parkinsonismo associato ad altri farmaci impiegati nel dolore neuropatico, quali l'amitriptilina e la duloxetina [3], rispetto ai gabapentinoidi in esame. Al fine di rilevare le associazioni tra farmaci ed eventi avversi è stata utilizzata la componente informativa (IC), un indicatore bayesiano che confronta i valori osservati con quelli attesi [11]. L' $IC_{0.25}$  è il valore minimo all'interno di un intervallo di credibilità del 95%. Un valore di  $IC_{0.25} > 0$  indica un'associazione positiva.

## RISULTATI

Tra le 5.653.547 segnalazioni registrate in VigiBase di uomini e donne di età  $\geq 45$  anni, sono stati riportati 4.870 eventi simili al Parkinson dagli utilizzatori di gabapentin (il 68% donne di età media pari a  $63 \pm 11$  anni) e 4.925 dagli utilizzatori di pregabalin (il 70% donne di età media pari a  $64 \pm 11$  anni). I principali eventi avversi segnalati sono stati disturbi della deambulazione (3853) e tremore (2890). L'utilizzo del gabapentin e del pregabalin è stato associato ad un aumento dell'*odds ratio* (2.16 [2.10–2.23], 2.43 [2.36–2.50]). Nelle analisi di sensibilità sono state rilevate associazioni significative del pregabalin, rispetto all'amitriptilina e alla duloxetina. I gabapentinoidi sono stati anche associati a valori di  $IC_{0.25}$  superiori a 1.04 per il gabapentin e a 1.20 per il pregabalin [12]. Tuttavia, il meccanismo che coinvolge i gabapentinoidi in tali parkinsonismi non è chiaro. I gabapentinoidi si legano con elevata affinità ai canali del calcio voltaggio-dipendenti e, dal momento che i canali del calcio di tipo L modulano il rilascio dei neurotrasmettitori [13], questi farmaci potrebbero ridurre il rilascio di dopamina.

*In conclusione* l'uso di gabapentin o pregabalin è associato ad un aumento del rischio di parkinsonismo. Questo evento avverso dovrebbe essere monitorato nei pazienti che ricevono questi farmaci e soprattutto nei pazienti affetti da Parkinson.

## BIBLIOGRAFIA

1. Johansen, M. E., Gabapentinoid Use in the United States 2002 Through 2015. *JAMA internal medicine* **2018**, 178, (2), 292-294.
2. Montastruc, F.; Loo, S. Y.; Renoux, C., Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017. *Jama* **2018**, 320, (20), 2149-2151.
3. Driot, D.; Jouanjus, E.; Oustric, S.; Dupouy, J.; Lapeyre-Mestre, M., Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *British journal of clinical pharmacology* **2019**, 85, (6), 1260-1269.
4. Perez Lloret, S.; Amaya, M.; Merello, M., Pregabalin-induced parkinsonism: a case report. *Clinical neuropharmacology* **2009**, 32, (6), 353-4.
5. Masmoudi, I.; Gras-Champel, V.; Barbieux-Vaquez, D.; Masmoudi, K., [Pregabalin-induced parkinsonism: A case report]. *Therapie* **2017**, 72, (3), 395-396.
6. Zaccara, G.; Gangemi, P.; Perucca, P.; Specchio, L., The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* **2011**, 52, (4), 826-36.
7. Olson, W. L.; Gruenthal, M.; Mueller, M. E.; Olson, W. H., Gabapentin for parkinsonism: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The American journal of medicine* **1997**, 102, (1), 60-6.
8. Ege, F.; Kocak, Y.; Titiz, A. P.; Ozturk, S. M.; Ozturk, S.; Ozbakir, S., Gabapentin-Induced myoclonus: case report. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* **2008**, 23, (13), 1947-8.
9. Bate, A.; Lindquist, M.; Edwards, I. R., The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundamental & clinical pharmacology* **2008**, 22, (2), 127-40.
10. Lopez-Sendon, J.; Mena, M. A.; de Yebenes, J. G., Drug-induced parkinsonism. *Expert opinion on drug safety* **2013**, 12, (4), 487-96.
11. Noren, G. N.; Hopstadius, J.; Bate, A., Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Statistical methods in medical research* **2013**, 22, (1), 57-69.
12. Pacheco-Paez, T.; Montastruc, F.; Rousseau, V.; Chebane, L.; Lapeyre-Mestre, M.; Renoux, C.; Montastruc, J. L., Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* **2020**, 35, (1), 176-180.
13. Smith MD, Metcalf CS, Wilcox KS. Pharmacotherapies of the Epilepsies. In: Brunton LL, Randa HD, Knollmann BC. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw-Hill Education; **2018**:303-3.