

Marco Bellizzi

Dirigente Farmacista, ASST Valtellina ed Alto Lario

## Benzodiazepine e rischio di polmonite

### Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis

Guo-qing Sun, Lei Zhang, Li-na Zhang, Zhe Wu, De-feng Hu. Int J Geriatr Psychiatry 2019;34:513-21.

#### 1. INTRODUZIONE

Le benzodiazepine ed i farmaci ad esse correlati (Benzodiazepines and related drugs, BZRD) sono comunemente utilizzate per trattare diversi disturbi psichiatrici, tra cui depressione, ansia, insonnia ed attacchi di panico. Tali farmaci sono ampiamente prescritti nella pratica clinica; i dati sulla prevalenza d'utilizzo di BZRD nella popolazione anziana mostrano picchi anche del 40%.

Tra gli effetti avversi associati a tale categoria di farmaci troviamo cadute, fratture, disfunzioni cognitive, demenza e disturbi comportamentali.

Sono stati sollevati, inoltre, dubbi riguardo l'utilizzo di BZRD in quanto si suppone possa esser associato ad un aumentato rischio d'incidenza di polmonite.

La polmonite, in effetti, rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità nelle persone ultrasessantacinquenni.

Al fine di illustrare e, soprattutto, evidenziare la relazione esistente tra l'uso di BZRD ed il possibile aumento del rischio d'insorgenza di polmonite sono stati proposti differenti modelli di meccanismi farmaco-biologici; tra questi, i principali sembrano essere l'effetto immunosoppressore ed il rilassamento dello sfintere esofageo, causati dai farmaci benzodiazepinici e quelli ad essi correlati.

Nonostante vari studi epidemiologici abbiano tentato di far luce su questo aspetto con esiti più o meno attendibili, la questione, ad oggi, è ancora molto dibattuta.

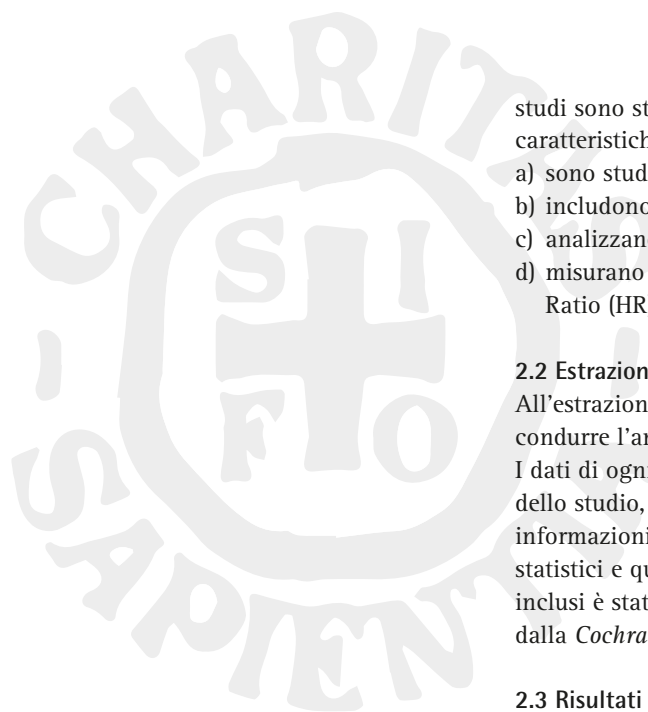
Nello studio proposto, dunque, gli autori hanno condotto una revisione sistematica ed una metanalisi con l'obiettivo di valutare la correlazione tra l'esposizione ai farmaci BZRD e lo sviluppo di polmonite.

#### 2. METODI

Seguendo le linee guida fornite dal *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology group* è stata effettuata una ricerca sui database PubMed ed EMBASE per studi *peer-reviewed*. Partendo dagli elenchi di riferimento degli articoli identificati, sono stati, poi, ricercati manualmente ulteriori articoli pertinenti, per estendere ed approfondire lo studio condotto. In alcuni casi, se le informazioni contenute nelle ricerche sono risultate incomplete, si è provveduto a contattare l'autore corrispondente per ottenere informazioni aggiuntive ed approfondimenti.

##### 2.1 Selezione dello studio

Le analisi hanno incluso perlopiù studi osservazionali che avevano analizzato l'associazione tra l'utilizzo di BZRD e il rischio di insorgenza di polmonite. Gli



studi sono stati ritenuti eleggibili nel caso in cui abbiano presentato le seguenti caratteristiche:

- a) sono studi casi-controllo o studi di coorte;
- b) includono gruppi di riferimento non esposti al trattamento;
- c) analizzano il rischio di sviluppare polmonite nella popolazione generale;
- d) misurano i risultati in valori di Odds Ratio (OR) o Rischio Relativo (RR), Hazard Ratio (HR) oltre ad Intervalli di Confidenza al 95% (CI).

## 2.2 Estrazione dei dati e valutazione della qualità

All'estrazione indipendente dei dati, è seguita un'ulteriore revisione prima di condurre l'analisi finale.

I dati di ogni studio hanno incluso: autore, anno di pubblicazione, progetto dello studio, periodo di studio, numero totale di soggetti in ciascun gruppo, informazioni sull'esposizione a BZRD, valutazione degli *outcome*, 'aggiustamenti' statistici e qualità dello studio. Nella fattispecie, la qualità metodologica dei lavori inclusi è stata valutata utilizzando la scala *Newcastle-Ottawa*, come raccomandato dalla *Cochrane Collaboration*.

## 2.3 Risultati valutati

L'*outcome* primario valutato è stato il rischio complessivo di polmonite nella popolazione generale. Le analisi dei sottogruppi sono state effettuate in relazione al tipo di disegno dello studio (caso-controllo o coorte), alla fascia d'età (età >65 anni o < 65 anni), al tipo di BZRD (benzodiazepine, BZD; non benzodiazepine, non-BZD), all'emivita di BZRD (durata breve, intermedia o lunga), alla durata dell'esposizione al trattamento ed alla qualità metodologica dello studio. I farmaci Zolpidem, Zaleplon ed Eszopiclone sono stati identificati come non BZD (non benzodiazepinici). Nella metanalisi, sono state individuate tre finestre di esposizione così suddivise:

1. 'uso corrente' (*current use*), in cui la prescrizione del farmaco era stata effettuata entro 30 giorni dalla data di avvio dello studio;
2. 'uso recente' (*recent use*), in cui la prescrizione del farmaco era stata effettuata in un intervallo compreso tra 31-90 giorni dalla data di avvio dello studio;
3. 'uso passato' (*past use*), in cui la prescrizione del farmaco era stata effettuata oltre i 90 giorni dalla data di avvio dello studio.

## 2.4 Analisi dei dati

Al fine di condurre le analisi statistiche è stato utilizzato il programma Stata (ver. 12.0; StataCorp, College Station, TX, USA). Il rischio di polmonite è stato valutato tramite l'Odds Ratio (OR), con Intervallo di Confidenza (IC) al 95% per gli studi caso-controllo, ed il Rischio Relativo (RR), con IC al 95% per gli studi di coorte. Per valutare l'eterogeneità tra i vari studi considerati è stato utilizzato l'indice di eterogeneità di Higgins ( $I^2$ ). Il modello utilizzato appartiene alla tipologia ad effetto causale (*random effect model*).

# 3. RISULTATI

## 3.1 Ricerca dei dati

Gli articoli potenzialmente idonei (3469) sono stati identificati attraverso l'impiego di parole chiave. Di questi, 3411 articoli sono stati esclusi dopo aver letto i titoli e gli abstract, mentre i rimanenti 58 articoli sono stati sottoposti a dettagliate valutazioni *full-text*. Complessivamente, la metanalisi ha incluso oltre 120.000 casi di polmonite, derivanti da sei studi caso-controllo e da quattro studi di coorte (Figura 1).

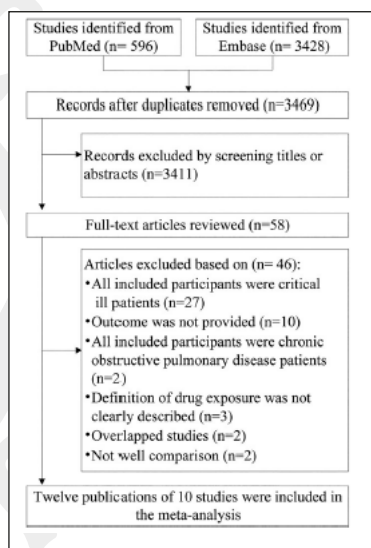


Figura 1. Flow-chart degli studi considerati eleggibili per la review

### 3.2 Caratteristiche degli studi inclusi

Lo studio più datato è stato pubblicato nel 1999, mentre il più recente risale al 2018. Nove studi hanno identificato i pazienti attraverso database di prescrizione, mentre solo uno ha utilizzato dati derivanti da cartelle cliniche. Quattro studi hanno incluso solo soggetti anziani (età superiore ai 65 anni); sei studi hanno riguardato partecipanti sia adulti che anziani e quattro di questi hanno suddiviso i partecipanti in due gruppi di età. Gli *outcome* di interesse sono stati identificati come polmonite correlata ad influenza in uno studio, polmonite acquisita in comunità (CAP) in quattro studi e polmonite generica (senza ulteriori specifiche) nei restanti studi. L'entità della revisione dei potenziali fattori di rischio clinici variava considerevolmente tra gli studi analizzati. La media del NOS

score degli studi inclusi nell'analisi è stata 7.4. Otto studi erano di alta qualità (NOS ≥ 7) e due studi erano di bassa qualità (NOS <7).

### 3.3 Uso di BZRD e rischio complessivo di polmonite

Come mostrato in Figura 2, l'utilizzo di BZRD è risultato essere significativamente correlato all'aumento della polmonite nei 10 studi analizzati (OR = 1.25; IC 95%: 1.09 – 1.44; P <0.001). Si è riscontrata, tuttavia, notevole eterogeneità tra gli stessi (I<sup>2</sup> = 97%). L'analisi della sensibilità non ha evidenziato cambiamenti sostanziali nelle stime del rischio aggregato; i valori di OR aggregati riferiti alle polmoniti sono compresi nell'intervallo 1.16-1.26. Sebbene il test di regressione

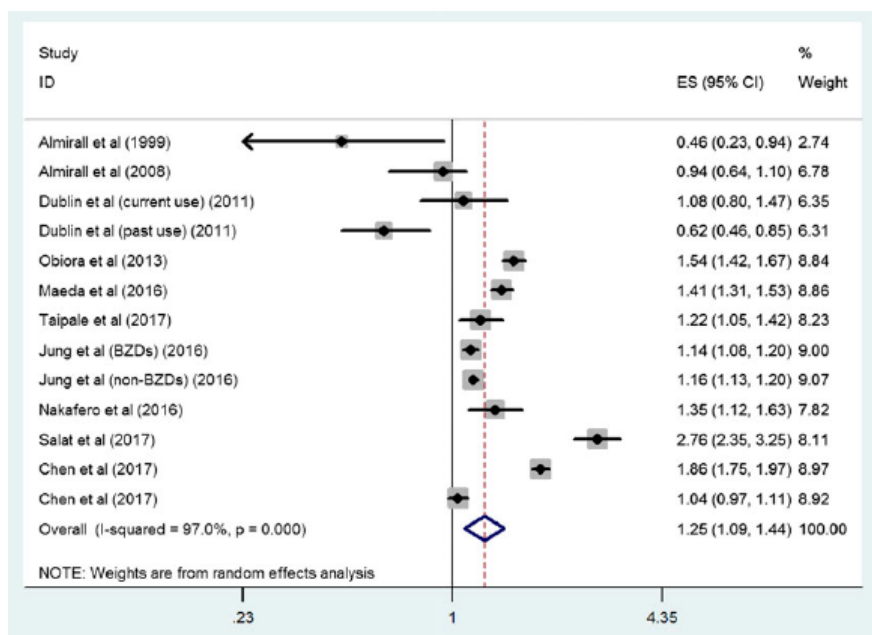
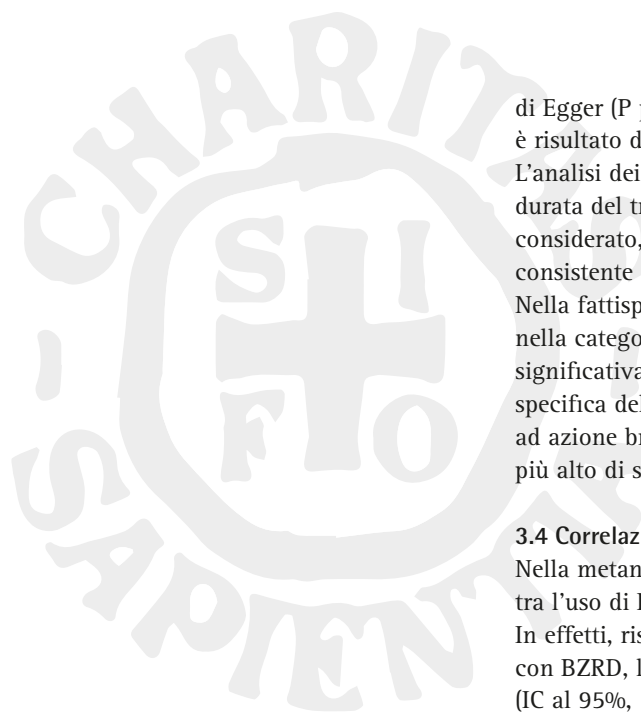


Figura 2. Correlazione dell'uso di benzodiazepine e farmaci ad esse correlati (BZRD) e rischio di polmonite nella metanalisi condotta su studi osservazionali.



di Egger (P per bias = 0.76) non abbia mostrato una significativa asimmetria, è risultato difficile per gli autori escludere la presenza di bias di pubblicazione. L'analisi dei sottogruppi, in relazione alla progettazione degli studi di coorte, alla durata del trattamento, alla tipologia di BZRD, alla durata d'azione del farmaco considerato, all'età dei partecipanti ed alla qualità degli studi, ha evidenziato una consistente correlazione con l'aumento del rischio di polmonite.

Nella fattispecie, Diazepam, Lorazepam, Tenazepam e Zopiclone, incluse nella categoria BDZ ad azione breve o intermedia, hanno mostrato un rischio significativamente più alto di insorgenza di polmonite sebbene l'analisi farmaco-specifica del gruppo 'uso corrente' per Clordiazepossido e Clonazepam, entrambe ad azione breve o intermedia, non abbia evidenziato un rischio significativamente più alto di sviluppo di polmonite.

### 3.4 Correlazione tempo-dipendente tra uso di BZRD e rischio di polmonite

Nella metanalisi è stata rilevata una relazione tempo-dipendente tra l'uso di BZRD ed il rischio di polmonite.

In effetti, rispetto ai gruppi che non hanno mai ricevuto trattamenti con BZRD, l'OR aggregato relativo al rischio di polmonite è risultato pari ad 1.4 (IC al 95%, 1.22 - 1.6) nei soggetti inclusi nel gruppo 'uso corrente', 1.38 (IC al 95%, 1.06 - 1.8) in quelli inclusi nel gruppo 'uso recente', ma solo 1.11 (IC al 95%, 0,96-1,27) nei soggetti appartenenti al gruppo 'uso passato' (Figura 3). Ulteriori analisi dei sottogruppi hanno anche evidenziato un valore di OR più elevato per gli individui in trattamento con BZRD a breve durata d'azione del gruppo 'uso corrente' (OR = 2.06; IC 95%, 1.5 - 3.13).

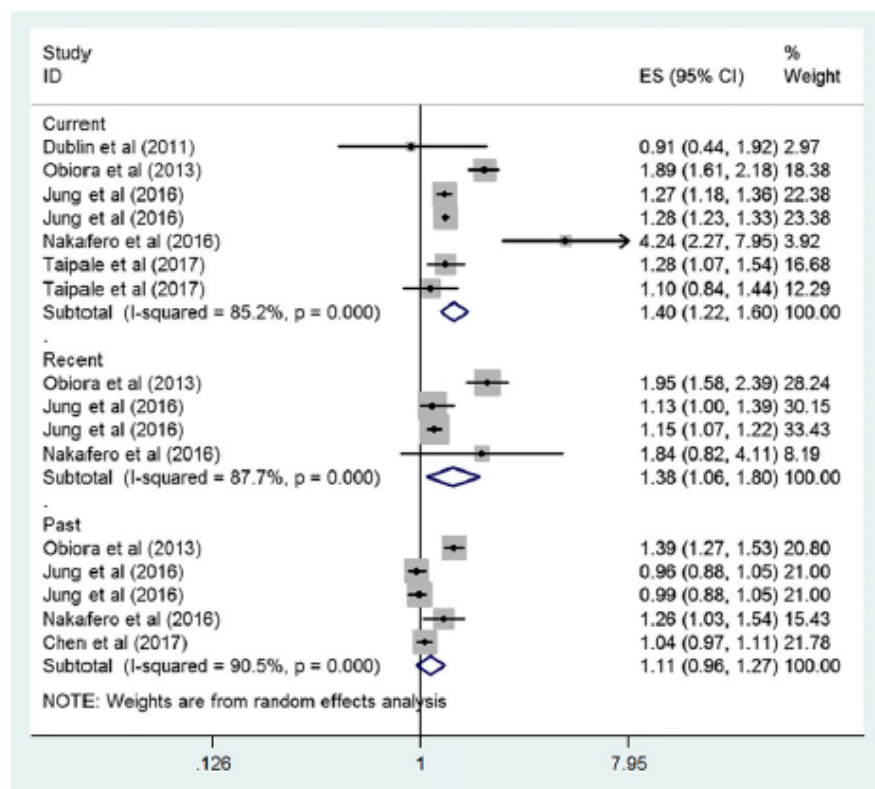


Figura 3. Uso di benzodiazepine e farmaci ad esse correlati (BZRD) e rischio di polmonite nella metanalisi di studi osservazionali stratificati per tempo di esposizione al trattamento.

#### 4. DISCUSSIONE

La metanalisi, effettuata partendo da studi caso-controllo e di coorte, suggerisce che l'uso corrente e recente di BZRD sia associato ad un modesto aumento del rischio di polmonite. Gran parte dei risultati delle analisi dei sottogruppi hanno evidenziato una certa coerenza con i risultati complessivi, nonostante suggeriscano che il rischio vari in base alla finestra di esposizione ed alla tipologia di BZRD utilizzata. Poiché si è osservata una notevole eterogeneità riferita ad un basso numero di studi incluso nella *review* di interesse, non si può essere assolutamente certi di questi risultati.

L'esiguo numero di studi analizzati e l'indubbia eterogeneità degli stessi impongono una certa prudenza nell'interpretazione dei risultati riferiti all'associazione tra l'utilizzo di BZRD e lo sviluppo di polmonite, che resta, anche per questa ragione, un argomento molto controverso.

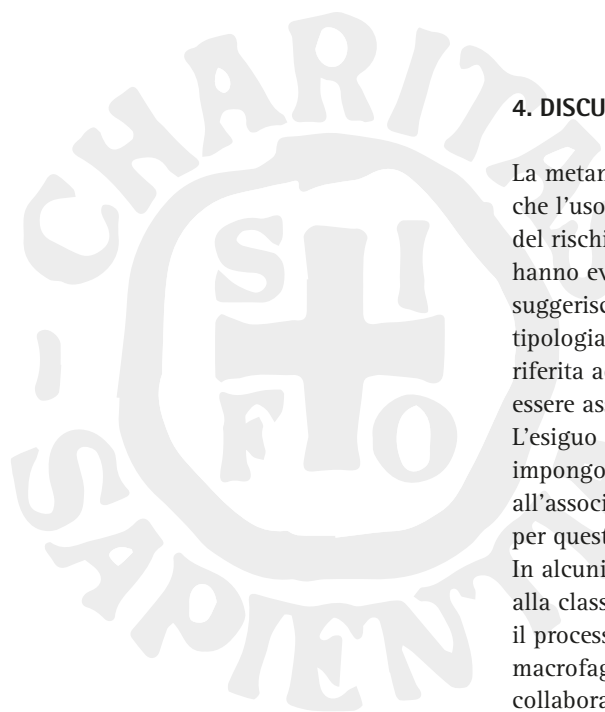
In alcuni studi preclinici, per esempio, si è visto che diversi farmaci appartenenti alla classe BZRD influenzano la risposta immunitaria nei roditori, inibendo il processo di diffusione, la fagocitosi ed il potere ossidativo di neutrofili e macrofagi. A tal proposito, una *review* sistematica pubblicata da Caroff e dai suoi collaboratori ha suggerito una relazione positiva tra l'uso di BZRD e l'insorgenza di polmonite, sebbene gli studi analizzati abbiano reclutato solo pazienti in condizioni critiche ricoverati in diverse unità di terapia intensiva. Ciò differisce con i criteri utilizzati nella metanalisi che si riferiscono alla popolazione generale, la quale, generalmente, non presenta un sistema immunitario compromesso, come invece avviene per i pazienti critici.

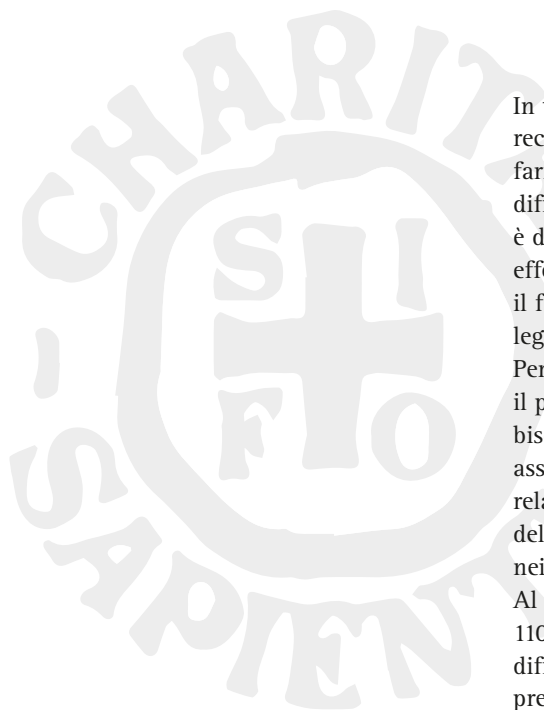
Un ulteriore meccanismo di tossicità sarebbe, invece, legato agli effetti sedativi di tali farmaci. È noto che la sedazione può indurre un effetto rilassante sui muscoli respiratori (e.g. sfintere esofageo) provocando un aumento del rischio di aspirazione, soprattutto di fluidi acidi o di vapori, con relativa irritazione dei bronchi. Sebbene tali meccanismi di tossicità siano biologicamente plausibili, gli studi considerati hanno mostrato risultati controversi, vista la significativa eterogeneità, che si riflettono anche a livello statistico, mettendo in discussione gli stessi risultati; ciò è principalmente dovuto ai differenti criteri di inclusione, alla definizione delle finestre di esposizione ed alla varietà di BZRD adottata negli studi esaminati.

Anzitutto, vi è da considerare che la maggior parte dei pazienti arruolati negli studi è ultrasessantacinquenne e presenta un rischio più alto di contrarre infezioni rispetto ad una popolazione più giovane. Teoricamente, i pazienti più anziani dovrebbero mostrare un rischio maggiore di polmonite a causa dell'aumento dell'emivita di eliminazione dei farmaci, che porterebbe ad un accumulo sistemico. Nonostante questa premessa, l'analisi dei sottogruppi basata sulla stratificazione per età ha mostrato un rischio di polmonite maggiore negli individui di età inferiore ai 65 anni.

In secondo luogo, sebbene non vi sia univocità nelle varie definizioni di finestre di esposizione ai farmaci BZRD tra gli studi inclusi, dalla metanalisi emerge che l'uso recente e l'uso corrente, secondo le definizioni sopracitate, farebbe aumentare il rischio di insorgenza di polmonite. Questa ipotesi verrebbe rafforzata dall'evidenza che la sedazione è molto più accentuata nella fase iniziale del trattamento con BZRD, nonostante gran parte delle molecole appartenenti a tale categoria sia inattivata ed eliminata in un intervallo di giorni-settimane.

In teoria, il rischio di provocare tossicità a livello respiratorio diminuirebbe con l'eliminazione (*wash-out*) del farmaco dall'organismo dopo aver interrotto il trattamento; pertanto, si ipotizza che il meccanismo di tossicità respiratoria sia da imputare prevalentemente all'effetto immunomodulatore delle benzodiazepine e dei farmaci ad esse correlate.





In terzo luogo, anche il differente grado di affinità dei BZRD verso gli specifici recettori potrebbe rappresentare una potenziale fonte di eterogeneità. Nell'analisi farmaco-specifica si è, infatti, evidenziato che il rischio di polmonite era differente nei diversi sottogruppi di molecole analizzate. Uno dei motivi principali è dovuto al fatto che le molecole appartenenti al macro-gruppo BZRD vantano effetti farmacodinamici distintivi. A tal proposito, si ritiene che il Midazolam sia il farmaco correlato al più alto rischio di insorgenza di polmonite; ciò sarebbe legato alla maggiore affinità verso i recettori gabaergici *in vitro*.

Pertanto, la prescrizione di BZRD dovrebbe esser valutata attentamente sotto il profilo rischio-beneficio. L'efficacia di questi trattamenti è indiscutibile, ma bisognerebbe sempre considerarne la potenziale tossicità respiratoria. Il rischio assoluto di sviluppare polmonite negli individui in terapia con tali farmaci è relativamente basso. Tuttavia, vista la mole delle prescrizioni, l'impatto a livello della popolazione generale dovrebbe esser maggiormente monitorato, soprattutto nei primi 30 giorni di terapia.

Al fine di fornire sufficiente potenza statistica, nello studio sono stati inclusi 110.000 casi di polmonite così da poter permettere agli autori di estrapolare differenti sottogruppi da analizzare per valutarne eterogeneità ed eventuale presenza di *bias* di pubblicazione.

Purtroppo, vi è da considerare che diversi fattori possono inficiare l'interpretazione dei risultati. Il primo di questi è proprio l'eterogeneità degli studi analizzati nella metanalisi. Le differenze sostanziali nelle fonti dei dati sono da tenere in conto, nonostante sia stato utilizzato un modello ad effetto causale (*random effect-model*) che ne ha permesso la riduzione della distorsione nell'estrapolazione delle stime richieste. Gli studi utilizzati sono in gran parte retrospettivi, e questo limita la capacità di valutarne i fattori confondenti residui. Oltre a ciò, non è stato possibile estrarre dei dati che permettessero di analizzare l'utilizzo concomitante di altri trattamenti farmacologici. Gli antipsicotici, ad esempio, sono spesso prescritti insieme ai BZRD e ciò potrebbe influire sull'aumento del rischio di insorgenza di polmonite.

## 5. CONCLUSIONI

Gli autori della metanalisi ipotizzano che l'utilizzo 'corrente' e 'recente' di BZRD sia correlato ad un aumentato rischio di polmonite, suggerendo che tale rischio dovrebbe esser valutato più attentamente in studi condotti su larga scala e progettati con maggiore solidità, in quanto la metanalisi discussa non è scevra da fattori limitanti. Al fine di ottenere maggiore certezza dei risultati bisognerebbe, quindi, valutare eventuali comorbidità dei soggetti arruolati negli studi e trattamenti concomitanti, con l'obiettivo di confutare o confermare l'ipotesi proposta dagli autori. Resta tuttavia fondamentale promuovere il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva di tale categoria di farmaci, alla luce delle evidenze della metanalisi condotta.