

COPD: Gabapentinoïden

7426

Afkorting: ETCO₂: end tidal CO₂; IV: intravenous; SpO₂: zuurstofsaturatie; CZS: centraal zenuwstelsel.

Datum literatuursearch: 13-07-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Literatuur over het toepassen van gabapentinoïden bij COPD ontbreekt. Er is wel literatuur beschikbaar waarbij pregabaline, in combinatie met andere CZS-onderdrukkende geneesmiddelen zorgt voor ademhalingsdepressie bij non-COPD-patiënten.¹⁻³ Omdat een ademhalingsonderdrukkend effect van gabapentinoïden monotherapie bij COPD niet vanuit de literatuur bewezen kan worden, is er besloten om niet te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Pregabaline en gabapentine worden onder andere gebruikt voor neuropathische pijn, epilepsie en het restless legs syndroom. Daarnaast worden gabapentinoïden ook toegepast als postoperatieve pijnbestrijding. Vaak wordt het dan voorafgaand aan de ingreep toegediend om de pijn te verminderen.^{4,5}

Pregabaline is een GABA-analoon en bindt aan de auxiliaire subeenheden van spanningsafhankelijke calciumkanalen, waardoor de calciuminflux afneemt. Hierdoor worden de zenuwen minder prikkelbaar.⁴

Het werkingsmechanisme van gabapentine is nog niet volledig opgehelderd. Gabapentine lijkt wat betreft structuur op GABA, maar grijpt niet aan op de GABA-receptor en is geen GABA-agonist. Via binding aan de α_2 -delta-subeenheid van de spanningsafhankelijke calciumkanalen wordt de neuronale gevoeligheid verminderd.⁵

Het mechanisme voor onderdrukking van de ademhaling is onduidelijk. Er wordt verondersteld dat gabapentinoïden de ademhalingsdepressie, die veroorzaakt wordt door opioïden, kunnen versterken.⁶

Literatuurlijst

- [1] Savelloni J, Gunter H, Lee KC, et al. Risk of respiratory depression with opioids and concomitant gabapentinoids [published correction appears in J Pain Res. 2018 Sep 17;11:1877]. J Pain Res. 2017;10:2635-2641. Published 2017 Nov 10.
- [2] Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanyl. *Anesthesiology*. 2016;124(1):141-149.
- [3] Eipe N, Penning J. Postoperative respiratory depression with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm. *Pain Res Manag*. 2011;16(5):353-356.
- [4] KNMP. *Informatorium Medicamentorum* in de [KNMP Kennisbank](#); Pregabaline. [geraadpleegd op 13-07-2021]
- [5] KNMP. *Informatorium Medicamentorum* in de [KNMP Kennisbank](#); Gabapentine. [geraadpleegd op 09-08-2021]
- [6] Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002396. Published 2017 Oct 3.

PICO

P(atient)	Patiënt met COPD
I(ntervention)	Pregabaline
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Ademhalingsproblemen, verergering van COPD

Zoektermen:

PUBMED:

- "Respiration"[Mesh] AND ("Pregabalin"[Mesh] OR "Gabapentin"[Mesh])
- "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] AND ("Pregabalin"[Mesh] OR "Gabapentin"[Mesh])
- (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome"[Mesh]) AND ("Pregabalin"[Mesh] OR "Gabapentin"[Mesh])
- COPD and (gabapentin OR pregabalin)

EMBASE:

- ('chronic obstructive lung disease'/mj and synonyms) AND ('pregabalin'/mj and synonyms) AND ('placebo'/mj and synonyms)
- ('chronic obstructive lung disease'/mj and synonyms) AND ('gabapentin'/mj and synonyms) AND ('placebo'/mj and synonyms)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van pregabaline op het ontstaan van ademhalingsproblemen bij COPD-patiënten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanyl. <i>Anesthesiology</i>. 2016;124(1):141-149. Dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek	Resultaten In dit dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek is onderzoek gedaan naar de effecten van pregabaline, remifentanyl en hun combinatie op experimentele pijn, beademing en cognitieve functie. Hierbij hebben alle deelnemers (n=12) alle vier de behandelingen op een gerandomiseerde wijze ontvangen: (1) pregabaline + placebo, (2) placebo + remifentanyl, (3) pregabaline + remifentanyl en (4) placebo + placebo. De ademhaling werd gemeten door spirometrie. • Ademhalingsdepressie werd versterkt door pregabaline aan remifentanyl toe te voegen (62% extra ademhalingsdepressie (95% CI, 10 tot 113%; $p = 0,012$)). • ETCO₂ (niveau CO₂ aan het einde van de expiratie) was 39,3 mmHg (37,2 tot 41,3) met placebo, verhoogd met 1,8 mmHg (-0,9 tot 4,6, $p = 0,4$) met pregabaline, 10,1 mmHg (4,9 tot 15,4; $p < 0,001$) met remifentanyl en 16,4 mmHg (11,3 tot 21,5; $p < 0,001$) met pregabaline + remifentanyl op het hoogste TCI-niveau. Opmerkingen auteurs • De resultaten laten zien dat pregabaline, vergelijkbaar met andere sedativa zoals propofol en benzodiazepinen, de ademhalingsdepressieve effecten van opioïden versterkt. Opmerkingen SHB • Er zijn hier geen COPD-patiënten geïnccludeerd, maar gezonde volwassenen. Om deze redenen kan het effect bij COPD hiermee lastig voorspeld worden.
Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Subjective, psychomotor, and physiological effects of	Resultaten Een dubbelblind gerandomiseerd cross-over studie naar de subjectieve effecten van pregabaline alleen en in combinatie met oxycodon.

pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers. Pharmacol Biochem Behav. 2012;100(3):560-565. Dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek	• In totaal kregen 16 gezonde vrijwilligers capsules toegediend (in verschillende sessies) met placebo, 75 mg pregabaline, 150 mg pregabaline, 10 mg oxycodon en 75 mg pregabaline gecombineerd met 10 mg oxycodon. • De ademhalingsfrequentie bij de placebo, 75 mg pregabaline/10 mg oxycodon en 150 mg pregabaline/10 mg oxycodon was respectievelijk 12, 9,3 en 10 ademhalingen/min. • De ademhalingsfrequentie was ook verlaagd met 75 en 150 mg pregabaline. • De afname van de ademhalingsfrequentie bij 75 mg pregabaline (alleen en in combinatie met oxycodon) was klinisch significant (d.w.z. >20% van de placebowaarden). • Oxycodon alleen en i.c.m. 75 mg pregabaline verminderde de pupilgrootte en de ademhalingsfrequentie. Opmerkingen auteurs • De vermindering van de ademhalingsfrequentie was onverwachts en hier is geen duidelijke verklaring voor. Opmerkingen SHB • Er zijn hier geen COPD-patiënten geïnccludeerd, maar gezonde volwassenen. Om deze redenen kan het effect bij COPD hiermee lastig voorspeld worden.
Lee C, Wanson A, Frangou S, Chong D, Halpape K. Opioid toxicity due to CNS depressant polypharmacy: A case report. Ment Health Clin. 2021;11(2):70-74. Published 2021 Mar 31. Case-report	Resultaten In dit case-report wordt het optreden van ademhalingsdepressie als gevolg van opioïde-intoxicatie bij een 47-jarige vrouw met onder andere COPD gerapporteerd. • De medische voorgeschiedenis van de patiënt bestond uit o.a. COPD, scoliose, endometriose, hypertensie en oedeem. • De medicatie bestond uit: Atenolol 50 mg, Cyclobenzaprine 10 mg, Doxepine 150 mg, Estradiol 0.5 mg, Fluoxetine 80 mg, Furosemide 40 mg, Gabapentine 600 mg, Methadon 75 mg, Naproxen 500 mg, Salbutamol 200 mcg inhalaties, Tiotropium 5 mcg inhalaties. • De patiënt werd opgenomen met een verhoogde ademhalingsfrequentie (25 ademhalingen/min). De urinotoxicologische test reageerde positief op methadon en tricyclische antidepressiva. Serumcreatinine was verhoogd tot 1,23 mg/dl en leverfunctie, volledig bloedbeeld en elektrolyten waren allemaal onopvallend. • Op dag 6 en 11 bleek de patiënte 3 tot 4 uur na de toediening van haar ochtendmedicatie niet meer te reageren waarbij de ademhaling daalde (op dag 6: 8 ademhalingen/min, op dag 11: 4-6 ademhalingen/min) Opmerkingen auteurs • Het gecombineerd gebruik van methadon, lorazepam, divalproex, gabapentine en cyclobenzaprine droeg vermoedelijk bij aan een opioïde-intoxicatie bij onze patiënt. • Ondanks dat de patiënt bij aanvang hoge risicofactoren had voor opioïdtoxiciteit, zoals COPD en het gebruik van meerdere CZS-antidepressiva, werd op basis van haar medicatiegeschiedenis ook aangenomen dat ze een hoge tolerantie had. • De patiënt nam de combinatie van methadon, divalproex, gabapentine en lorazepam van dag 8 tot 10 zonder significante bijwerkingen. De toevoeging van cyclobenzaprine voor het slapengaan op dag 10 leek de balans te hebben doorgeslagen en droeg bij aan de episode op dag 11. Opmerkingen SHB

	De ademhalingsdepressie die is ontstaan, is vermoedelijk veroorzaakt door een combinatie van meerdere geneesmiddelen, waaronder gabapentine. De invloed van enkel gabapentine op het veroorzaken van ademhalingsdepressie is hiermee niet duidelijk.
Eipe N, Penning J. Postoperative respiratory depression with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm. Pain Res Manag. 2011;16(5):353-356. Case-reports	Resultaten In deze serie van case-reports wordt het perioperatieve verloop van drie patiënten gerapporteerd, die pregabaline kregen en een significante postoperatieve ademhalingsdepressie vertoonden. <u>Case 1:</u> - Een 77-jarige vrouw onderging een hersenoperatie waarvoor ze preoperatief werd behandeld met pregabaline 75 mg 2 uur voordat ze werd verdoofd. - Medische historie: hypertensie, waarvoor ze diltiazem kreeg en asymptomatische gastro-oesofageale refluxstoornis, waarvoor ze behandeld werd met rabeprazol. Daarnaast had ze ook een milde nierfunctiestoornis (creatinine 108 mmol/L). - Verdoving werd geïnduceerd met propofol 150 mg, lidocaïne 100 mg, fentanyl 200 µg en rocuronium 40 mg (allemaal IV), en het werd onderhouden met tracheale intubatie en desfluraan met behulp van gecontroleerde ventilatie. - Toen ze eenmaal in de uitslaapkamer was, reageerde ze plotseling niet meer en stopte met ademen. Haar zuurstofsaturatie (SpO2) daalde tot 90% en beademing met zakmasker werd gestart. De patiënt kreeg naloxon 0,2 mg, waarna haar ademhalingsfrequentie en inspanning verbeterden. <u>Case 2:</u> - Een 67-jarige vrouw met artrose van de knieën stond gepland voor een totale knieprothese. - Medische historie: milde astma, hypertensie, gastro-oesofageale refluxstoornis, milde depressie en obesitas (BMI 46 kg/m2). - Medicatie: fluticason- en salbutamol-inhalatoren, pantoprazol, citalopram, diltiazem en irbesartan. Voor haar kniepijn gebruikte ze ibuprofen 400 mg en oxycodon 5 mg tot 10 mg (beide naar behoefte). - Premedicatie: paracetamol 975mg, celecoxib 400mg en pregabaline 75mg (2 uur voor de operatie). In de OK kreeg ze een ruggenprik met hyperbare bupivacaïne 12,5mg, fentanyl 15 µg en morfine 200µg. - In de uitslaapkamer kreeg ze paracetamol 650mg, pregabaline 50 mg en werd aangesloten op een PCA-pomp met hydromorfon. Ze kreeg ook het advies om de pregabaline (3 dd 50mg) voort te zetten met paracetamol (6 dd 650mg) en celecoxib (2 dd 200mg). - Eenmaal nadat de spinale anesthesie was uitgewerkt, kreeg ze allerlei klachten, o.a. haar ademhalingsfrequentie bleek langzaam en oppervlakkig te zijn. De PCA-pomp werd zorgvuldig onderzocht en ze had sinds haar anesthesie geen opioïden gekregen. Na toediening van naloxon reageerde de patiënt met verbeterde ademhaling en enig ontwaken. <u>Case 3:</u> - Een 82-jarige vrouw met lumbale kanaalstenose zou lumbale decompressie ondergaan. - Medicatie: paracetamol 325mg, 2 dd diclofenac 50mg, voor de nacht quelizipine 25mg en trazadon 50mg, en lorazepam 0,5mg. - Premedicatie: pregabaline 50mg. In de OK werd de anesthesie geïnduceerd met propofol 100mg, rocuronium 40mg en fentanyl 200 µg (allemaal IV).

	• Tijdens de operatie kreeg ze nog eens 0,6mg IV hydromorfon en bleef ze stabiel. • In de uitslaapkamer stopte ze plotseling met ademen en haar SpO2 zakte naar 0%. Beademing met zakmasker werd gestart en de SpO2 nam toe tot 98%. • De ademhaling keerde terug na toediening van naloxon. Opmerkingen auteurs • We zien een toename van de incidentie van postoperatieve sedatie en ademhalingsdepressie sinds de introductie van pregabaline. • Gezien het frequente verband tussen verminderde nierfunctie en door pregabaline geïnduceerde ademhalingsdepressie bij oudere patiënten, raden we aan om de nierfunctie te bepalen alvorens pregabaline wordt voorgeschreven en om de dosering aan te passen op geleide van de nierfunctie. • Slaaptekort kan als belangrijke risicofactor gezien worden voor ademhalingsdepressie door pregabaline. • Patiënten met OSA die perioperatief zowel opioïden als pregabaline krijgen, kunnen een verhoogd risico hebben op ademhalingsdepressie, wegens verhoogde gevoeligheid voor opioïden. Sedatie en slaperigheid zijn de meest gemelde bijwerkingen van pregabaline. • Elk van de in de huidige serie beschreven patiënten had andere risicofactoren die mogelijk hebben bijgedragen aan de ademhalingsdepressie. Een gemeenschappelijk kenmerk van de ademhalingsdepressie die in al deze gevallen wordt gezien, is de snelle omkering ervan met naloxon. • Het gebruik van de opiaten in onze gevallen is het belangrijkste mechanisme is voor ademhalingsdepressie. We stellen echter voor dat de toevoeging van pregabaline-sedatie de mate van opioïd-geïnduceerde ademhalingsdepressie over de klinisch aanvaardbare grens duwde. Opmerkingen SHB • Er zijn hier geen COPD-patiënten geïnccludeerd, maar gezonde volwassenen. Om deze redenen kan het effect bij COPD hiermee niet voorspeld worden. • De klinische relevantie is onduidelijk. • Verminderde nierfunctie bij de patiënten kan zorgen voor opstapeling van pregabaline en daarmee een sterker CZS-effect en dus ook meer kans op ademhalingsproblemen.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Standaard COPD. Versie 5.0, april 2021.	Er is geen informatie opgenomen over het gebruik van pregabaline of gabapentine bij COPD.
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. NVALT, maart 2021	Er is geen informatie opgenomen over het gebruik van pregabaline of gabapentine bij COPD.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

<i>Productinformatie Lyrica®</i> (pregabaline). EMA Product Information (NL); 08-04-2021. *	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Onderdrukte ademhaling</u> Er zijn meldingen geweest van ernstige onderdrukte ademhaling met betrekking tot het gebruik van pregabaline. Patiënten met een gecompromitteerde ademhalingsfunctie, ademhalings- of neurologische aandoening, nierfunctiestoornis, gelijktijdig gebruik van CZS-onderdrukkende geneesmiddelen en ouderen kunnen een verhoogde kans hebben op deze ernstige bijwerking. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij deze patiënten (zie rubriek 4.2). 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie <u>Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden</u> Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen, coma en overlijden bij patiënten die pregabaline en opioïden gebruikten en/of andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodon. 4.8 Bijwerkingen Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: - Niet bekend: longoedeem, toegeknepen keel onderdrukte ademhaling.
<i>SPC Neurontin®</i> (gabapentine). CBG Geneesmiddeleninformatie bank; 07-06-2021. **	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Ademdepressie</u> Gabapentine is in verband gebracht met ernstige ademhalingsdepressie. Bij het gelijktijdig gebruik van middelen die het centraal zenuwstelsel dempen en bij ouderen kan een hoger risico op deze bijwerking voorkomen. Hetzelfde geldt voor patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie, een luchtweg- of neurologische aandoening of nierinsufficiëntie. Het kan noodzakelijk zijn de dosis bij deze patiënten aan te passen. 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Er bestaan zowel spontane meldingen als casuïstiek in de literatuur over onderdrukte ademhaling, sedatie en overlijden bij het gebruik van gabapentine bij gelijktijdige toediening met middelen die het CZS dempen, waaronder opioïden. In enkele van deze casussen beschouwden de auteurs de combinatie van gabapentine met opioïden als een bijzondere reden tot bezorgdheid bij zwakke patiënten, ouderen, patiënten met een ernstige onderliggende ademhalingsaandoening, polyfarmacie en bij patiënten met middelenmisbruik. In een onderzoek onder gezonde vrijwilligers (N=12), waarbij een capsule met gereguleerde afgifte van 60 mg morfine werd toegediend twee uur vóór een capsule van 600 mg gabapentine, nam de gemiddelde AUC van gabapentine met 44% toe ten opzichte van het gebruik van gabapentine zonder morfine. Om die reden dient bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, goed te worden gelet op tekenen van CZS-depressie, zoals slaperigheid, sedatie en onderdrukte ademhaling. Indien nodig dient de dosis gabapentine of de dosis van het opioïde te worden verlaagd. 4.8 Bijwerkingen Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: - Vaak: dyspnoe, bronchitis, faryngitis, hoest, rhinitis - Zelden: ademdepressie

* SPC Pregabaline Teva (10-06-2021); SPC Pregabaline AmaroX (11-12-2020); SPC Pregabaline Aurobindo (26-03-2021); SPC Pregabaline Sandoz (23-06-2021); SPC Pregabaline Mylan (31-05-2021).

** SPC Gabapentine Mylan (03-11-2019); SPC Gabapentine Sandoz (08-04-2019); SPC Gabapentine Centrafarm (02-04-2019); SPC Gabapentine PCH (16-09-2020); SPC Gabapentine Aurobindo (29-03-2021); SPC Gabapentine Accord (08-07-2021); SPC Gabapentine Strides (09-04-2021).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021