

Polmonite da benzodiazepine e farmaci correlati

A cura di Claudia Giardina*, Giovanni Polimeni

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,

c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino" di Messina

**borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"*

Le benzodiazepine e i farmaci correlati sono utilizzati principalmente per i disturbi del sonno e per l'ansia ed anche come anticonvulsivanti. Gli effetti collaterali includono principalmente sedazione, deficit cognitivo, dipendenza, depressione respiratoria, debolezza muscolare, atassia e anche disturbi della deglutizione (1).

Uno studio caso-controllo pubblicato nel 2013 ha dimostrato un aumento dell'incidenza di polmonite in pazienti trattati con benzodiazepine (2).

In questo studio è stata valutata la possibile associazione tra incidenza di polmonite acquisita in comunità e l'uso di benzodiazepine o farmaci correlati, sulla base dei dati presenti in un database britannico di cure primarie.

- Tra il 2001 e il 2002, lo studio ha incluso 4.964 pazienti di età diversa con diagnosi di polmonite acquisita in comunità.
- Sono stati confrontati con 29.697 controlli senza diagnosi di polmonite acquisita in comunità, distribuiti per età, sesso e sede del medico curante.

I dati sono stati aggiustati per altri fattori di rischio per la polmonite: abitudine al fumo, consumo di alcol, storia di disturbi psichiatrici (depressione o psicosi) e altre rilevanti comorbilità (infarto miocardico, malattia polmonare preesistente, precedenti episodi di polmonite, etc).

L'esposizione alle benzodiazepine o *zopiclone* durante i 30 giorni prima della diagnosi era più frequente nei pazienti con polmonite acquisita in comunità rispetto ai controlli, con un odds ratio di 1,5 (IC 95% 1,4-1,7). Il valore dell'odds ratio era simile per tutti i farmaci considerati: 1,4 (IC 95% 1,3-1,6) con *temazepam*, 1,5 (1,3-1,7) con *diazepam* e 2 (1,5-2,6) con *zopiclone*.

Lo *zolpidem* non era stato considerato in questo studio.

Nella coorte dei 4.964 pazienti con polmonite acquisita in comunità, l'esposizione alle benzodiazepine è stata associata ad un aumento statisticamente significativo della mortalità sia durante i 30 giorni seguenti all'episodio di polmonite (odds ratio 1,2; IC 95% 1,1-1,4), sia durante i 3 anni seguenti all'infezione polmonare (1,3; 1,2-1,5).

Altri quattro studi (1 di coorte e 3 caso-controllo) (3-6) non hanno mostrato un aumento del rischio di polmonite associato ad esposizione alle benzodiazepine. Tuttavia, il potere statistico di questi studi è inferiore rispetto a quello dell'ampio studio britannico. Il livello di evidenza è anche indebolito da fattori di confondimento, come la valutazione imprecisa dell'esposizione alle benzodiazepine, basata esclusivamente su un questionario.

Come altri sedativi, le benzodiazepine e i farmaci correlati possono provocare disordini della motilità esofagea (a causa dell'effetto miorelassante) e disturbi della deglutizione, che portano ad un eccessivo accumulo di saliva nella bocca (scialorrea). Questi effetti qualche volta portano ad un'aspirazione, che può causare polmonite *ab ingestis* o distress respiratorio, soprattutto perché le benzodiazepine sono farmaci che provocano depressione respiratoria.

Tuttavia, lo studio britannico non specifica se i casi di polmonite osservati erano correlati all'aspirazione.

In uno degli studi che non mostrava un aumento del rischio di polmonite, la possibilità di aspirazione era un criterio di esclusione (5). Inoltre, alcuni studi sugli animali suggeriscono che le benzodiazepine alterano la funzione leucocitaria (7,8).

In pratica

Nonostante i numerosi limiti dello studio caso-controllo britannico, i dati e le proprietà farmacologiche delle benzodiazepine e dei farmaci correlati sono in linea con un aumento del rischio di polmonite e di morte in seguito a questa patologia.

Questo è un ulteriore motivo per evitare le iper-prescrizioni di questi farmaci, per soppesare attentamente i benefici verso i rischi prima di iniziare il trattamento, e per rivalutare periodicamente il rapporto rischio/beneficio.

Riferimenti bibliografici

1. Prescrire International 2014; 23: 294-295.
2. Obiora E et al. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax* 2013; 68: 163-170.
3. Iqbal U et al. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax* 2013; 68: 591-592.
4. Dublin S et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1899-1907.
5. Almirall J et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008; 31: 1274-1284.
6. Almirall J et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13: 349-355.
7. Sanders RD et al. Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 687-706.
8. Huemer HP et al. Diazepam leads to enhanced severity of orthopoxvirus infection and immune suppression. *Vaccine* 2010; 28: 6152-6158.