

RISCHIO DI FRATTURE NEGLI ANZIANI CONSUMATORI OCCASIONALI DI BENZODIAZEPINE

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- L'uso di benzodiazepine (BZD) a lunga durata di azione aumenta il rischio di fratture nei soggetti anziani;
- In una coorte di soggetti di età superiore ai 50 o 75 anni, utilizzatori occasionali di BZD, non è stato riscontrato un elevato rischio di fratture dell'anca e dell'avambraccio rispetto ai non utilizzatori;
- Questo studio è in accordo con le raccomandazioni sull'uso occasionale delle BZD, che ne prevedono l'impiego sino ad un massimo di 4-12 settimane.

INTRODUZIONE

Le fratture generate da continue cadute provocano nelle persone anziane una disabilità funzionale con perdita dell'autonomia, incidendo sulla qualità di vita e portando persino alla morte [1]. Le fratture più frequenti riguardano l'anca e l'avambraccio [2] e sono conseguenti a cadute singole o ripetute. Evidenze scientifiche [3-5] dimostrano che l'uso di benzodiazepine (BZD) come sedativo-ipnotici e ansiolitici, a lunga durata di azione [6], aumenta il rischio di cadute e di fratture nei soggetti anziani [7]. Questo aumento del rischio è stato correlato ad effetti di sedazione, vertigini, ridotta attenzione, disturbi dell'equilibrio e della vista [8] determinati dall'assunzione di BDZ. Tale rischio è maggiore nella fase iniziale del trattamento (24-120 h dalla prima assunzione) [7] e nei pazienti anziani che assumono farmaci psicotropi in somministrazione [4, 9].

Lo scopo del presente studio è stato quello di quantificare il rischio di fratture dell'anca e dell'avambraccio in soggetti di 50 anni e di età pari o superiore a 75 anni che utilizzano BZD occasionalmente, per brevi o lunghi periodi di tempo rispetto ai non consumatori.

METODI

Lo studio ha utilizzato i dati provenienti dal *French National Healthcare Insurance Fund* (NHIF) [14], in particolare dalla banca dati "*Echantillon Généraliste des Bénéficiaires*" (EGB) [14]. Lo studio ha compreso una coorte di 106 437 soggetti di età pari o superiore a 50 anni dal 1° gennaio 2009 che non aveva assunto alcuna BZD né registrato precedenti fratture dell'anca o dell'avambraccio nel 2008. La popolazione è stata monitorata sino al 31 dicembre 2016. È stata presa in considerazione la prima ospedalizzazione dovuta alla

Rischio di fratture nei consumatori anziani di benzodiazepine

frattura, quindi una diagnosi ICD-10 di S72.0, S72.1, S72.2 (fratture dell'anca) o S52 (fratture dell'avambraccio) durante il periodo di *follow-up*.

Il periodo di studio è stato suddiviso in intervalli di 3 mesi e, per ogni trimestre, è stata introdotta la variabile binaria "BZD somministrata almeno una volta (sì/no)". Le BZD identificate durante il periodo di *follow-up* sono state classificate secondo la frequenza e la durata del trattamento. La popolazione di studio è stata suddivisa per età e sesso. Successivamente sono state valutate alcune variabili associate al rischio di caduta riportate in letteratura [15, 16], come la co-somministrazione di altri farmaci (antidepressivi, antipsicotici, anticonvulsivanti, ipoglicemizzanti orali, antipertensivi e farmaci impiegati nell'alcolismo), la presenza di comorbidità associate a rischio di cadute (Morbo di Parkinson, Morbo di Alzheimer, epilessia, disturbi psichiatrici, osteoporosi, degenerazione maculare correlata all'età, diabete e malattie cardiovascolari) [8]. Sono stati utilizzati modelli di classe latente congiunta (JLCM) per identificare la correlazione tra la somministrazione delle BZD e il rischio di fratture nell'intera coorte (soggetti di età pari o superiore a 50 anni) e nella coorte più anziana (soggetti di età pari o superiore a 75 anni).

RISULTATI

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione di studio [17].

Coorte di studio N=106 437		≥ 50 anni N=106 437	≥ 75 anni N=21 852
Sesso	Donne	52.0%	59.9%
Età	50–64	57.4	
	65–74	22.1	
	75–84	15.2	73.9
	≥85	5.4	26.1
Durata del <i>follow-up</i> medio (SD)		7.3 anni (1.8)	6.0 anni (2.6)
Morte durante il <i>follow-up</i>		12.2%	35%
Almeno una BZD somministrata durante il <i>follow-up</i>		36.3%	24.2%

Durante il periodo di *follow-up*, il 5.5% dei pazienti ha presentato una frattura all'anca o all'avambraccio. Il tasso di incidenza percentuale delle fratture per anno è stato significativamente più alto nelle donne rispetto agli uomini (0.97 vs 0.54%) ed è aumentato con l'età (0.32, 0.69, 1.96 e 4.68% in persone di età compresa tra i 50 e i 64 anni, 65-74, 75-84 e ≥ 85 anni rispettivamente).

Il 76.7% (n= 81 667) dei membri della coorte **non** era **utilizzatore di BZD**, il 15.2% (n = 16 224) era **consumatore occasionale** (un 12.6% di età ≥ 75 anni) di almeno una confezione di BZD durante il *follow-up*. La prevalenza dei consumatori occasionali risultava diminuita con l'età (16.3 vs 11.0% in persone di età compresa tra i 50 e i 64 anni e ≥ 85 anni rispettivamente) e il numero medio di episodi di trattamento con BZD è stato di 2.9 (SD 1.7) ciascuno di durata media pari a 45.1 giorni (SD 55).

Il 2.6% (n=2755) dei pazienti era **decreasing users** (il 2.7% nella coorte più anziana). Questo tipo di utilizzatori è stato ugualmente prevalente in tutte le fasce di età. Il 2.4% (n=2559) della coorte di studio era rappresentato da **early increasing users** (il 3.6% nella coorte più anziana) ed il 3.0% (n=3232) era costituito

Rischio di fratture nei consumatori anziani di benzodiazepine

da **late increasing users** (il 4.4% della coorte più anziana), ossia solo dopo due anni di *follow-up*. Queste ultime due classi di utilizzatori sono stati ritenuti consumatori cronici di BZD, poiché dopo la prima assunzione hanno raggiunto un livello di utilizzo costante.

Per altro, nei consumatori cronici di BZD è stato registrato un rischio di fratture significativamente più elevato rispetto ai non utilizzatori, in particolare all'interno della popolazione di studio è stato rilevato un aHR (adjusted hazard ratio) pari a 1.86; 95% CI: 1.62-2.14) negli utilizzatori **early increasing users** e un aHR pari a 1.39 (95% CI 1.15-1.60) negli utilizzatori in **late increasing users**. Analogamente è accaduto nella coorte più anziana.

Al contrario, il rischio di fratture dell'anca e dell'avambraccio tra i consumatori occasionali è risultato confrontabile a quello riportato dai non utilizzatori ed indipendente dall'età. Sono stati rilevati un aHR pari a 0.99 (95% CI 0.99-1.00) rispetto all'intera coorte e un aHR di 1.00 (95% CI 0.99-1.00) nella coorte più anziana. Il rischio di fratture tra i consumatori in diminuzione e i non consumatori è anche risultato simile, considerando sia l'intera coorte che la coorte più anziana.

CONCLUSIONI

Il presente studio suggerisce che i trattamenti occasionali di BZD sono accettabili in termini di rischio di fratture provocate da cadute frequenti [10-13]. I medici dovrebbero prescrivere ai pazienti tali farmaci per un arco di tempo limitato ed eventualmente indicarne saltuariamente la somministrazione. I risultati di questo studio sono in linea con i precedenti studi [3-5], sottolineando le conseguenze di un uso cronico delle BZD [10, 12, 13]. Per altro, l'uso di BZD a lungo termine è prevalente tra gli anziani. Il raggiungimento di un utilizzo occasionale delle BZD può essere un obiettivo perseguibile dai consumatori cronici, soprattutto quando è irraggiungibile la sospensione di questi farmaci, come nei soggetti anziani.

BIBLIOGRAFIA

1. Guirguis-Blake, J. M.; Michael, Y. L.; Perdue, L. A.; Coppola, E. L.; Beil, T. L., Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* **2018**, 319, (16), 1705-1716.
2. Court-Brown, C. M.; Caesar, B., Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury* **2006**, 37, (8), 691-7.
3. Bloch, F.; Thibaud, M.; Dugue, B.; Breque, C.; Rigaud, A. S.; Kemoun, G., Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *Journal of aging and health* **2011**, 23, (2), 329-46.
4. Leipzig, R. M.; Cumming, R. G.; Tinetti, M. E., Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society* **1999**, 47, (1), 40-50.
5. Woolcott, J. C.; Richardson, K. J.; Wiens, M. O.; Patel, B.; Marin, J.; Khan, K. M.; Marra, C. A., Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine* **2009**, 169, (21), 1952-60.
6. Fuller, G. F., Falls in the elderly. *American family physician* **2000**, 61, (7), 2159-68, 2173-4.
7. Diaz-Gutierrez, M. J.; Martinez-Cengotitabengoa, M.; Saez de Adana, E.; Cano, A. I.; Martinez-Cengotitabengoa, M. T.; Besga, A.; Segarra, R.; Gonzalez-Pinto, A., Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas* **2017**, 101, 17-22.
8. INSERM. Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées. Paris: INSERM; 2015.
9. Lader, M., Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British journal of clinical pharmacology* **2014**, 77, (2), 295-301.
10. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2007.
11. McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in older adults: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Rapid response report: peer-reviewed summary with critical appraisal 2011.
12. NICE. NICE clinical knowledge summaries: benzodiazepine and z-drug withdrawal. 2013.
13. NHS West Essex. Guidelines for prescribing and withdrawing benzodiazepines and Z drugs. A resource for general practitioners. 2012.