

# RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE ASSOCIATO ALL'USO DI BDZ E Z-DRUGS: UNO STUDIO ITALIANO

*A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia*

## TAKE HOME MESSAGES

- ✓ BZD e "Z-Drugs" rappresentano due classi di farmaci, tra i più comunemente prescritti nella reale pratica clinica, che possono creare dipendenza ed essere potenzialmente fatali, specialmente se combinati con alcool o oppioidi;
- ✓ I risultati ottenuti sottolineano i possibili pericoli associati all'uso di tali classi di farmaci e la necessità di migliorarne la prescrizione, in particolare in pazienti a rischio, come le donne e gli anziani;
- ✓ Le principali reazioni avverse sono state riscontrate in pazienti trattati con formulazioni orali ed in quelli esposti a più di un sedativo-ipnotico ed a farmaci con un'emivita plasmatica intermedia o lunga.

## INTRODUZIONE

Le benzodiazepine (BZD) e i farmaci simil benzodiazepinici o "Z-Drugs" (ZD) rappresentano due classi di farmaci psicoattivi, utilizzati in particolare per trattare una serie di condizioni patologiche quali ansia e insonnia (1). Tali farmaci, soprattutto negli ultimi anni, risultano tra i più prescritti in assoluto, specialmente fra gli adulti (2). Se da un lato, però, l'utilizzo a breve termine risulta efficace e sicuro, quello a lungo termine è associato ad un maggior rischio di insorgenza di reazioni avverse più o meno gravi, con conseguente incremento del rischio di ospedalizzazione (3-5). I pazienti anziani, in particolare, risultano i soggetti principalmente a rischio (6); l'utilizzo di tali farmaci comporta infatti, compromissione dell'equilibrio, con conseguenti cadute che possono determinare fratture dell'anca, e declino funzionale (7). Nonostante le linee guida a livello internazionale raccomandino, dunque, di evitare la prescrizione in tali pazienti, a prescindere dalla durata del trattamento (8,9), BDZ e ZD sono ugualmente e frequentemente prescritti in maniera inappropriata (10). A tale scopo, visti i problemi riscontrati a livello internazionale, gli autori di questo studio (11), pubblicato ad aprile del 2020 su *Internal and Emergency Medicine*, hanno analizzato retrospettivamente la situazione a livello italiano, andando, in particolare, a correlare BZD e ZD prescritti con le reazioni avverse registrate, considerando soprattutto l'emivita plasmatica di questi farmaci.

## **METODI DELLA RICERCA**

L'analisi osservazionale retrospettiva è stata eseguita andando ad analizzare tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse raccolte dal 1° Gennaio 2007 al 31 Dicembre 2018 nei Pronto Soccorso (PS) partecipanti al progetto di farmacovigilanza attiva MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico delle Reazioni e degli Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) (12,13).

Lo studio, in particolare, ha coinvolto 92 strutture di PS in differenti parti d'Italia: Piemonte, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Campania (14). Tutte le reazioni avverse, che hanno portato all'accesso in PS, sono state raccolte dalle cartelle cliniche, mentre i dati di ospedalizzazione sono stati ricavati dai database di dimissioni degli ospedali. I farmaci sospetti sono stati suddivisi secondo la classificazione ATC (Anatomical Therapeutical Chemical) e, nello specifico, sono stati considerati quelli appartenenti alle classi N05BA e N05CD (derivati delle BDZ) e N05CF (derivati non benzodiazepinici). I pazienti, che hanno riportato almeno una reazione avversa correlata ai suddetti farmaci, sono stati inclusi nell'analisi. La descrizione delle reazioni avverse è stata codificata utilizzando il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

## **RISULTATI E DISCUSSIONE**

Su un totale di 3203 accessi al PS a causa delle reazioni avverse correlate a BZD e ZD (di cui il 67.1% di sesso femminile, e l'87.4% caucasici) il 52% hanno richiesto un'ospedalizzazione. L'età media era di 52.9 anni e, di questi, il 4.6% erano pazienti pediatriche, il 63.8% adulti ed il 30.5% anziani. Al momento dell'ingresso al PS, la maggior parte dei pazienti (85.1%) aveva manifestato una sola reazione avversa, mentre la restante parte (14.9%) due o più reazioni avverse. Nello specifico, la concomitante presenza di due o più reazioni avverse è stata riscontrata maggiormente nelle donne (70.0%). In particolare, i casi sospetti riportati più frequentemente erano correlati all'assunzione di lorazepam/alprazolam in associazione.

La maggior parte dei farmaci sospetti sono stati somministrati per via orale (98.5%) e le terapie concomitanti sono state riportate nel 42.5% dei casi; i farmaci coinvolti erano soprattutto antidepressivi, antitrombotici e antipsicotici ed il 45.3% dei pazienti mostrava inoltre comorbidità. Nel 39.4% dei casi si è ottenuta una "risoluzione completa" e nel 45.6% "miglioramento" della condizione. I dati "non disponibili" sono stati osservati, invece, nell'11.5% dei casi, poiché non risultavano completate tutte le sezioni presenti nel modulo di segnalazione. Sono stati osservati, inoltre, quattro casi di decesso. Nello specifico i pazienti deceduti erano tutte donne di età  $\geq 75$  anni, per le quali la valutazione di causalità, tramite l'algoritmo di Naranjo, era coerente con una relazione "possibile" tra gli eventi e i farmaci sospetti. Inoltre, sono stati segnalati abuso / uso improprio e sovradosaggio nel 25% dei casi e nel 61% di questi è stato necessario il ricovero ospedaliero.

Tra i pazienti non ospedalizzati e ospedalizzati è stata osservata una differenza statisticamente significativa per gruppi di età ( $p = 0.001$ ), età media ( $p < 0.001$ ), numero di farmaci sospetti ( $p < 0.001$ ) e via di somministrazione ( $p = 0.001$ ), presenza di condizioni concomitanti ( $p < 0.001$ ), abuso / uso improprio ( $p < 0.001$ ), errore terapeutico ( $p < 0,001$ ) ed esito ( $p < 0.001$ ).

Sono stati analizzati un totale di 3762 farmaci sospetti, i farmaci maggiormente segnalati sono stati lorazepam (21.4%), alprazolam (18.2%), delorazepam (11.6%). Più del 50% delle visite di pronto soccorso ha comportato il ricovero in ospedale per furazepam (65,2%), lorazepam (58,2%), diazepam (53,1%), triazolam (52,7%), alprazolam (52,5%), delorazepam (52,5%) e bromazepam (51,5%). Un'analisi multivariata ha evidenziato che il rischio di ospedalizzazione è stato significativamente più alto per prazepam (3,26 [1,31–8,11]), flurazepam (1.62 [1.15–2.27]) e lorazepam (1.36 [1.15–1.61]). Diversamente, midazolam (0,22 [0,09–0,53]) è risultato associato a un minor rischio di ospedalizzazione.

Considerando la fascia di età  $\geq 65$  anni, i farmaci sospetti più frequentemente segnalati per insorgenza di reazioni avverse, sono stati: lorazepam, alprazolam, zolpidem, lormetazepam e bromazepam. In questo gruppo, il rischio di ospedalizzazione era significativamente più alto per prazepam (3.98 [1.03–15.3]) e lorazepam (1.58 [1.19–2.11]) e significativamente più basso per midazolam (0.20 [0.04–0.89]). Le principali reazioni avverse riscontrate sono riportate nella tabella 1. In base alla classificazione MedDRA “Medical Dictionary for Regulatory Activities”, gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati: disturbi psichiatrici (52.9%), seguiti da disturbi del sistema nervoso centrale (19.7%), traumatismi/avvelenamenti (7.5%), disturbi generali ed al sito di somministrazione (4.8%) e patologie gastrointestinali (3.4%).

<b>Reazioni Avverse</b>	<b>Incidenza (%)</b>
Disturbi psichiatrici	52.9
Disturbi del sistema nervoso centrale	19.7
Traumatismi/avvelenamenti	7.5
Disturbi generali ed al sito di somministrazione	4.8
Patologie gastrointestinali	3.4

## CONCLUSIONE

In conclusione, i dati mostrati sottolineano i potenziali pericoli associati all'uso di BZD e ZD in Italia e la necessità di migliorarne la prescrizione nella reale pratica clinica, in particolare in pazienti potenzialmente a rischio come le donne e gli anziani. Nello specifico, le reazioni avverse sono state riscontrate nei pazienti

trattati con formulazioni orali, in quelli esposti a più di un sedativo-ipnotico ed a composti con un'emivita plasmatica intermedia o lunga.

Aumentare, dunque, la consapevolezza riguardo le reazioni avverse legate all'uso inappropriato di BZD e ZD, può ridurre sostanzialmente il carico di visite ed i ricoveri determinati da questi farmaci, con un conseguente miglioramento nella cura dei pazienti di ogni età. Studi di farmacovigilanza attiva come questo sembrano, dunque, essere un valido approccio scientifico per ridurre le reazioni avverse associate all'uso inappropriato di determinate classi di farmaci.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS (2015) Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 350:h2698
- 2) Hayhoe B, Lee-Davey J (2018) Tackling benzodiazepine misuse. *BMJ* 362:k3208
- 3) Tamburin S, Lugoboni F (2019) High-dose lorazepam dependence: strange case of Dr Jekyll and Mr. Hyde-reply. *Intern Emerg Med* 15:343–345
- 4) Patorno E, Glynn RJ, Levin R, Lee MP, Huybrechts KF (2017) Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: cohort study. *BMJ* 358:j2941
- 5) Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS (2016) US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014. *JAMA* 316:2115–2125
- 6) Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI (2016) Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc* 91:1632–1639
- 7) Brandt J, Leong C (2017) Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs R D* 17:493–507
- 8) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44:213–218
- 9) By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society (2019) Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019(67):674–694
- 10) Perez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T (2018) Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. *BMJ*
- 11) Lombardi N, Bettiol A, Crescioli G, Ravaldi C, Bonaiuti R, Venegoni M, Vighi GD, Mugelli A, Mannaioni G, Vannacci A; MEREAFaPS Study group. Risk of hospitalisation associated with benzodiazepines and z-drugs in Italy: a nationwide multicentre study in emergency departments. *Intern Emerg Med*. 2020 Oct;15(7):1291-
- 12) Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, Calvani AM, Masi S, Lucenteforte E, Mugelli A, Giovannelli L, Vannacci A (2018) Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol* 19:16
- 13) Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Rossi M, Bonaiuti R, Ravaldi C, Levi M, Mugelli A, Ricci S, Lippi F, Azzari C, Bonanni P, Vannacci A (2019) Vaccines safety in children and in general population: a pharmacovigilance study on adverse Events following anti-infective vaccination in Italy. *Front Pharmacol*
- 14) Italian Statistics Bureau (ISTAT). National Demographic Report 2018. Available at: <https://www.istat.it/it/files//2019/07/Statistica-report-Bilancio-demografico-2018.pdf>.
- 15) Mazzitello C, Esposito S, De Francesco AE, Capuano A, Russo E, De Sarro G (2013) Pharmacovigilance in Italy: An overview. *J Pharmacol Pharmacother* 4:S20–S28
- 16) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30:239–245