



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

TESI di LAUREA

“La prevenzione della caduta farmaco-correlata nel paziente anziano in terapia con benzodiazepine”

Relatore:

Dott.ssa Dassi Francesca

Laureanda:

Fuser Claudia

Matricola: 1196772

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE.....	5
CAPITOLO I – PRESENTAZIONE DEL PROBLEMA.....	8
1.1 Sintesi e presentazione del problema.....	8
1.2 Scopo della revisione	9
1.3 Quesiti di ricerca.....	9
CAPITOLO II: QUADRO TEORICO DI RIFERIMENTO	10
2.1 Anziani e processo di invecchiamento.....	10
2.1.1 Farmacocinetica e farmacodinamica dell’anziano.....	12
2.2 La caduta.....	15
2.2.1 I fattori di rischio per la caduta.....	16
2.2.2 Possibili conseguenze della caduta.....	17
2.2.3 La valutazione del rischio di cadere nel soggetto anziano	18
2.3 Polifarmacoterapia e cadute farmaco-correlate nell’anziano	23
2.3.1 Frids (fall risk increasing drugs)	25
2.3.2 Le benzodiazepine	26
2.3.3 Benzodiazepine nell’anziano	29
2.3.4 Tolleranza, dipendenza e tossicità da benzodiazepine	31
2.3.5 Fenomeno sommers.....	33
CAPITOLO III - MATERIALI E METODI.....	36
3.1 Criteri di selezione degli studi.....	36
3.2 Strategia di ricerca per individuare gli articoli.....	36
3.3 Metodologia di ricerca nelle banche dati.....	37
3.4 Selezione degli studi.....	37
3.5 Descrizione degli studi esclusi nella revisione.....	38
3.6 Limiti della ricerca.....	38
CAPITOLO IV – RISULTATI.....	44
4.1 Risultati	44
4.1.1 Interventi sulla prescrizione farmacologica	46
4.1.1.1 Sospensione delle bdz/frids.....	46
4.1.1.2 Sospensione delle bzd/frids psicotropi con psicoterapia e/o terapia cognitivo comportamentale.....	47
4.1.1.3 Sospensione delle bzd/frids psicotropi con adiuvanti farmacologici	49

4.1.1.4 Adozione di supporti per la decisione clinica: allarmi o sistemi computerizzati.....	50
4.1.1.5 Sospensione con interventi prescrittivi.....	51
CAPITOLO V – DISCUSSIONE	54
5.1 Implicazioni per la pratica infermieristica quotidiana:	59
5.2 Implicazione per la ricerca:	60
CAPITOLO VI – CONCLUSIONI	62
SITOGRAFIA	63
BIBLIOGRAFIA.....	63
BIBLIOGRAFIA ARTICOLI REVISIONATI	66

ABSTRACT

PROBLEMA: La caduta è una sindrome geriatrica ed è uno degli eventi avversi più temibili in cui gli anziani possono incorrere. Le cause che determinano tale evento sono molteplici e tra queste viene contemplata anche la poli-farmacoterapia. Le benzodiazepine sono una classe di farmaci esempio, indicata come potenzialmente pericolosa e inappropriata soprattutto per la popolazione anziana, proprio per le loro proprietà sedative, ipnotiche, amnesiche, miorilassanti e ansiolitiche; proprietà che si le rendono farmaci adatti a molteplici situazioni e di largo consumo, ma che al tempo stesso concorrono anche ad aumentare il rischio di eventi avversi. A differenza delle altre classi che incorrono ad aumentare il rischio caduta, contemplate nella macrocategoria “FRIDs” (Fall Risk Increasing Drugs) come cardiovascolari ed altri psicotropi, le benzodiazepine presentano anche la capacità di creare dipendenza, fatto che potrebbe portare ad un abuso con effetti farmacologici incontrollati ed esponenzialmente più pericolosi. Qualora si associ al naturale processo di invecchiamento una terapia che altera e riduce la vigilanza, ritarda l’elaborazione centrale e rallenta la reattività, il coordinamento e inficia sullo stato di coscienza, si andrebbe ad aumentare il rischio di incidenza di eventi avversi come la caduta. Sinora sono stati condotti numerosi studi che confermano la stretta associazione che sussiste tra le benzodiazepine e la caduta, e sono state introdotte diverse linee guida e protocolli, i quali però sconsigliano di iniziare a prescindere una terapia con questi farmaci e di prediligere scelte di trattamento alternative, ove possibile, quando si parla dei pazienti anziani.

IPOTESI: In considerazione dell’ancora attuale ed evidente prevalenza dell’evento caduta nella popolazione anziana e dell’elevato numero di benzodiazepine che continua ad essere prescritto in questa categoria di soggetti, vi sono illustrati in letteratura interventi di comprovata efficacia in grado di prevenire le cadute benzodiazepine-correlate (o psicotropi-correlati) e ridurre, di conseguenza, le complicanze che esse comportano?

CAMPIONE: Pazienti anziani over 65 in terapia con benzodiazepine

MATERIALI E METODI: Sono stati ricercati, individualizzati e posti ad analisi critica, gli articoli che andassero a descrivere il fenomeno della caduta associato alla terapia con benzodiazepine nell’anziano over 65 e la sua relativa prevenzione. In particolar modo, la ricerca si è concentrata nell’individuare se vi sono stati, nell’ultimo decennio (2012-2022),

passi in avanti rispetto a nuove strategie di prevenzione dell'evento caduta associato ai FRIDs e, in modo più specifico, alle benzodiazepine. Sono state consultate al fine della revisione le banche dati PubMed, Google Scholar, CINHAIL e Cochrain Library. Sono stati analizzati articoli in modalità free full-text in lingua inglese, nei quali ognuno riporta uno o più interventi finalizzati a prevenire le cadute BZD-correlate.

RISULTATI: Sono stati selezionati ed inclusi nella revisione 9 articoli, di cui n. 5 revisione sistematica della letteratura (Inghilterra e altri paesi europei), n.1 studio multicentrico randomizzato (Finlandia), n.1 studio controllato randomizzato a cluster (Spagna), n.1 metanalisi di studi randomizzati controllati (Inghilterra), n.1 revisione narrativa di studi randomizzati (Olanda). Sono stati individuati e posti sotto analisi critica cinque possibili interventi: sospensione singola e graduale delle BZD, sospensione accompagnata da psicoterapia, sospensione adiuvata da farmaci sostitutivi, controllo mirato dell'atto prescrittivo con supporto digitale e sospensione con "interventi prescrittivi", ovvero educazione sanitaria, revisione della terapia e consulto/follow-up medico.

CONCLUSIONI: Dall'analisi degli studi inclusi si evince che la strategia più efficace per prevenire le cadute correlate all'uso di benzodiazepine nell'anziano sarebbe quella di associare la sospensione del farmaco stesso ad interventi paralleli e/o multipli. Infatti, la sola sospensione delle BZD non risulta efficace e deve essere accompagnata da azioni a lungo termine che la supportino. La natura e la scelta di queste azioni differiscono principalmente in base al disturbo primario, causa dell'assunzione delle BZD. Solo un intervento, tra i cinque revisionati, è risultato efficace, indipendentemente dalla condizione d'origine dei pazienti: l'educazione sanitaria. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che prendano in considerazione la tematica, data la scarsità in termini quantitativi, qualitativi e di durata degli studi che analizzano questa problematica presente in letteratura.

Parole chiave: "caduta/ caduta accidentale", "anziano", "prevenzione/controllo delle cadute", "farmaci/benzodiazepine/"FRIDs psicotropi", "FRIDs"

Key words: "falls" "accidental falls", "elderly" e/o "aged", "falls prevention", "falls controll", "pharmaceutical preparation", "drug", "benzodiazepines" o "psychotropic Drugs", e "fall risk increasing drugs (FRIDs)

INTRODUZIONE

L'età è un concetto vasto, che può essere classificato secondo parametri temporali, biologici, psicologici e psicosociali; pertanto, la definizione dell'età in cui si diventa anziani non è univoca ed esistono diversi cut-off che cambiano in base alla classificazione presa in considerazione. La "World Health Organization- WHO", definisce i 65 anni come età di passaggio dall'età adulta a quella anziana. È stata creata una nuova categoria di anzianità, dividendo le persone con più di 65 anni tra chi appartiene alla terza età (condizionata da buone condizioni di salute, inserimento sociale e disponibilità di risorse) e chi alla quarta età (caratterizzata da dipendenza da altri e decadimento fisico). Un'altra metodologia adottata è quella di suddividere i decenni successivi in tre categorie, che abbracciano circa 10 anni di vita per ognuna: 65-75 ("young-old"), 75-85 ("middle-old"), over 85 ("old-old"). Tuttavia, non vi è una vera e propria definizione che accompagna il concetto di anziano o che possa accomunare "i nostri anziani" con quelli del passato e con quelli del futuro; l'anziano di oggi non è l'anziano di ieri, e l'età cronologica in molti casi non corrisponde più all'età fisica (SIGG. Oct.15, 2020, Società Italiana di Gerontologia e Geriatria). Nonostante non vi sia un consenso sull'età dalla quale far iniziare l'età geriatrica, considerando come valida la classificazione WHO e analizzando i dati ISTAT (gennaio 2019), in Italia la percentuale di persone di persone di età pari o superiore ai 65 anni è superiore al 20% e tra questi l'11,7% dei residenti ha compiuto i 75 anni di età (7.058.755 di abitanti, 60% donne). Sono oltre 4 milioni e 300 mila i cittadini italiani ad aver raggiunto e superato gli 80 anni con circa 770.000 cittadini, ad aver compiuto 90 anni (ISTAT; 27/04/2020). Dai rapporti ISTAT 2021 il nostro paese è il più vecchio dell'U.E, seguito solo da Grecia e Portogallo, dati che sono destinati a crescere ulteriormente nel prossimo decennio, anni in cui i cosiddetti "baby boomers", nati tra gli anni 61'e 76', raggiungeranno progressivamente i vertici della piramide dell'età. La "questione demografica" Italiana sta richiamando a sé sempre più attenzione in quanto il progressivo invecchiamento della popolazione sta rimodellando gran parte degli assetti sociali ed economici, con conseguenze pervasive e trasversali soprattutto nel welfare, nel cui ambito sanità e sistema previdenziale sono e saranno i settori più colpiti (ISTAT 2020 "invecchiamento attivo e aspettative di vita degli anziani in Italia"). Per quanto riguarda la spesa sanitaria, non è difficile immaginare che sia quindi destinata ad incrementare all'aumento del numero di nuovi anziani, anche a causa degli eventi avversi a

cui, per decadimento fisiologico e/o patologico, sono soggetti. Uscendo dalle condizioni legate al processo di fisiologico invecchiamento della popolazione, in ambito patologico gli eventi avversi possono derivare da quadri pluripatologici che normalmente si associano alle cosiddette sindromi geriatriche che aumentano fragilità e disabilità di questa fascia di popolazione. Tra i molti esempi che si potrebbero fornire, la caduta ha lo sfortunato primato di essere uno degli eventi avversi più frequente e sottovalutato, le cui ripercussioni non interessano solo l'ambito fisico, ma anche psico-sociale dell'anziano. Questo è un fenomeno di indubbia rilevanza, non solo nell'ambito ospedaliero ma anche in quello domiciliare, in quanto il 60% delle cadute avviene all'interno della casa, l'11% in giardino e il 21% in strada. (Istituto Superiore di Sanità 2018). Volendo quindi analizzare le cause principali della caduta si trovano non solo il fattore ambientale, che può minare la stabilità nell'andatura e dell'equilibrio, ma anche il fattore farmacologico. Difatti il rischio di caduta sale quasi al 100% nei casi in cui il paziente assume 10 o più farmaci al giorno dimostrando come la polifarmacoterapia rappresenti un importante fattore di rischio in particolare quando si utilizzino farmaci attivi sul sistema nervoso centrale che, dati alla mano, causano la maggior parte della sintomatologia correlata al rischio di caduta. Tra i farmaci neuroattivi un'attenzione particolare va rivolta alle benzodiazepine; infatti, nonostante siano ampiamente riconosciuti nell'anziano sia la loro pericolosità, in termini di eventi avversi farmaco correlati aspettati e non, e la correlazione con l'aumento del rischio di sviluppare una sindrome geriatrica, questa classe di farmaci è ancora ampiamente prescritta e assunta nell'anziano e la frequenza dei fenomeni avversi benzodiazepine correlati permangono invariati o addirittura peggiorati, soprattutto quando si considera la sfera domiciliare. Lo scopo di questo studio è quello di analizzare con metodo critico la letteratura per ricercare, se presente, le migliori tecniche preventive al fine di ridurre l'incidenza dell'evento caduta nell'anziano e, di conseguenza, ridurre il rischio di complicanze correlate all'evento, complicanze che nel 40-50% dei casi portano all'exitus del paziente entro l'anno dalla caduta. Per il tipo di indagine condotta si prenderanno in considerazione i soggetti anziani di età superiore ai 75 anni in terapia con benzodiazepine.

1.1 SINTESI E PRESENTAZIONE DEL PROBLEMA

La prevenzione delle cadute è uno dei pilastri per i piani futuri rivolti agli anziani, in quanto fenomeno di riconosciuta rilevanza e pericolosità. I fattori di rischio, le relative complicanze e le strategie preventive sono ormai oggetto di studio, trattati in numerose linee guida, piani e protocolli nazionali ed internazionali, come la NICE guidelines 2004, aggiornata nel 2013, il PNLG 13 del 2009, e la Raccomandazione ministeriale n°13/2011. Nonostante le ampie conoscenze in merito al potenziale traumatico sia fisico che psicologico del fenomeno caduta, le statistiche ISTAT del nostro paese riportano che persiste un'alta percentuale (40%) di soggetti con più di 65 anni che cade; di questi il 43% è caduto nuovamente entro l'anno dall'episodio precedente e circa il 60-70% di queste cadute è avvenuta al domicilio del soggetto (Dati EpiCentro ISS). Di ognuna di queste cadute, è difficile specificare la causa esatta, essendo l'eziologia stessa del fenomeno di natura multifattoriale, ma dati certi sottolineano come minimo comun denominatore la polifarmacoterapia e la presenza di farmaci FRIDs nella terapia domiciliare della maggior parte dei pazienti anziani. Lo studio Clements, riporta che su una totalità di 100 pazienti ospedalizzati a seguito di una caduta, il 50% assumeva a domicilio uno o più farmaci psicotropi. I FRIDs (Fall Risk Increasing Drugs) sono una vasta categoria di farmaci riconosciuti come in grado di cagionare l'evento caduta, con un aumento del rischio differente a seconda della classe farmacologica analizzata; le benzodiazepine sono riconosciute come la classe farmacologica di FRIDs, seconda solo agli antipsicotici, con la più alta probabilità di causare le cadute, e come la prima tra i farmaci psicotropi se si va a guardare la distribuzione numerica globale di questi farmaci. Dal rapporto OSMED 2021, si attesta che in Italia le benzodiazepine siano i farmaci di categoria C che presentano il maggior consumo a dispetto delle altre classi farmacologiche della stessa categoria, soprattutto nella popolazione anziana. Molteplici sono le misure preventive che si possono applicare alla caduta correlata all'assunzione di questi farmaci nell'ambito ospedaliero, ove la sorveglianza sanitaria rappresenta la prima linea d'attacco contro l'evento traumatico. Differentemente, nell'ambito domiciliare, luogo in cui si verificano la maggior parte delle cadute (Passi D'Argento ISS), la prevenzione può essere ostacolata da diversi fattori: la possibile assenza di figure di supporto, sia in ambito

famigliare che socio-sanitario, l'educazione sanitaria insufficiente da parte dei professionisti in merito ai fattori di rischio, la stessa poca attenzione che l'anziano può riservare alla prevenzione dell'evento, l'ambiente domestico non protetto che causa un aumento del rischio di caduta e la terapia domiciliare che può aumentarne l'incidenza. I soggetti che cadono annoverano nella loro terapia domiciliare il più alto numero di FRIDs, (circa un anziano su tre ne assume più di 1-2); gli interventi mirati alla prevenzione delle cadute tra gli anziani, che possono migliorare la qualità e la sicurezza della gestione farmacologica di questi farmaci, dovrebbero concentrarsi sulla riduzione del numero totale o sulla sospensione graduale dei farmaci psicotropi FRIDs³¹ (Milos et al., 2014).

1.2 SCOPO DELLA REVISIONE

Per la stesura e lo sviluppo dell'elaborato di tesi è stata scelta la revisione di letteratura; lo scopo principale di tale studio è quella di verificare se vi siano presenti in letteratura articoli che riguardino la tematica della prevenzione delle cadute farmaco-correlate in ambito domiciliare, con focus specifico sulla classe farmacologica delle benzodiazepine.

1.3 QUESITI DI RICERCA

- a) Chi è il soggetto anziano
- b) Cos'è l'evento caduta
- c) In che modo la terapia farmacologica influisce sull'evento caduta
- d) Cosa sono le benzodiazepine
- e) Quali sono i rischi principali associati all'assunzione delle benzodiazepine nell'anziano
- f) Quali sono gli interventi presenti in letteratura che aiutano a prevenire la caduta benzodiazepine correlata

2.1 ANZIANI E PROCESSO DI INVECCHIAMENTO

Lo studio dell'invecchiamento umano prevede che ci si concentri su una panoramica ampia e una vasta gamma di aspetti: demografici ed epidemiologici, fisiologici, cognitivi, farmacologici e psicosociali. L'invecchiamento è un processo fisiologico, irreversibile, dinamico ed individuale che si sviluppa nel tempo e che si manifesta a carico della sfera non solo biologica, ma anche psicologica e psicosociale di ogni individuo. È un processo naturale ed irreversibile che, a seconda dei casi, può concorrere ad essere definito come invecchiamento "di successo", tipico o patologico. L'invecchiamento cosiddetto biologico è caratterizzato da cambiamenti età-correlati a carico del metabolismo e delle proprietà fisico-chimiche delle cellule, che portano a cambiamenti strutturali e funzionali di organi e tessuti e ad un'alterazione della capacità di autoregolazione e rigenerazione cellulare. I cambiamenti biologici si riflettono sulla consapevolezza e sulla capacità del soggetto di adattarsi allo stesso processo. Con l'avanzare del processo, compaiono le prime difficoltà nella capacità di autocura, prendono posto affezioni e alterazioni delle capacità cognitive quali percezione, pensiero, memoria, intelletto e linguaggio che compromettono l'immagine del sé del paziente e la capacità di condurre una vita socialmente attiva. L'invecchiamento nella sfera sociale è limitato al ruolo che una persona anziana ha in una società, il che può variare a seconda dei costumi. Il "*social ageing*" si riferisce a come un essere umano e la società percepisce l'invecchiamento (Dziechciaż & Filip, 2014).

L'età anziana è definita come la fase che segue lo stadio della maturità, ovvero è lo stadio finale del processo di invecchiamento. È caratterizzata da progressiva riduzione delle funzioni biologiche e da cambiamenti strutturali e chimico fisici a carico di sistemi ed apparati; essa termina con la morte dell'individuo. I cambiamenti età-correlati si verificano a carico dei sistemi corporei quali:

- Il cardiovascolare caratterizzato da una riduzione della compliance ventricolare con aumento della dipendenza del contributo atriale; riduzione della frequenza cardiaca massima; ridotta tolleranza all'esercizio fisico;

- Il respiratorio che si manifesta con una ridotta espansione toracica ed elasticità del parenchima polmonare
- Il tegumentario caratterizzato da una maggiore fragilità di cute e annessi cutanei con predisposizione alla formazione di lesioni traumatiche associate anche ad un ritardo nella guarigione;
- il muscoloscheletrico per il quale l'invecchiamento è dovuto a una riduzione di massa ossea, muscolare, altezza e lunghezza del passo, velocità media di andatura (del 5-15%) associate ad un incremento delle oscillazioni posturali in posizione di equilibrio statico anche dovute a un logoramento dei legamenti, dei tendini e delle cartilagini articolari caratterizzate da una riduzione del liquido sinoviale e del contenuto di acqua;
- l'urogenitale e riproduttivo caratterizzata da una progressiva atrofia tissutale con alterazione funzionale e predisposizione alle infezioni.
- il sistema nervoso centrale e periferico associato a una riduzione di velocità della conduzione assonale che si manifesta con riduzione della risposta agli stimoli di varia natura termica e dolorifica ma anche dei riflessi evocati e disturbi di propriocezione;
- Gli organi di senso, caratterizzati per quanto riguarda l'occhio da un'iride più piccola e rigida, un cristallino opacizzato che portano ad una riduzione dell'acuità visiva e della visione notturna con una riduzione del senso di profondità; mentre per quanto riguarda l'orecchio l'ipoacusia dell'anziano è dovuta sia da secrezioni più compatte a livello dell'orecchio medio ed esterno, all'irrigidimento della catena degli ossicini acustici e alla perdita delle cellule cigliate e dei neuroni a livello cocleare; per l'olfatto vi può essere iposmia legata all'invecchiamento dei rispettivi recettori a livello nasale.
- il sistema nervoso centrale e periferico associato a una riduzione di velocità della conduzione assonale che si manifesta con riduzione della sensibilità tattile, termica e dolorifica ma anche dei riflessi evocati e disturbi di propriocezione;

- Gli organi di senso, caratterizzati per quanto riguarda l'occhio da un'iride più piccola e rigida, un cristallino opacizzato che portano ad una riduzione dell'acuità visiva e della visione notturna con una riduzione del senso di profondità; mentre per quanto riguarda l'orecchio l'ipoacusia dell'anziano è dovuta a cerume disidratato e più compatto, all'irrigidimento della catena degli ossicini acustici e alla perdita delle cellule cigliate e dei neuroni a livello cocleare; per l'olfatto vi può essere iposmia legata all'invecchiamento dei rispettivi recettori a livello nasale.

2.1.1 FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DELL'ANZIANO

Farmacocinetica

La farmacocinetica è un ramo della farmacologia che studia quantitativamente il processo che subisce il farmaco una volta assunto; comprende tutte le modificazioni che il farmaco subisce dall'organismo; essa include:

- Assorbimento
- Metabolismo
- Distribuzione corporea nei vari compartimenti
- Escrezione

Con l'invecchiamento, si realizzano modificazioni multi-sistemiche di questi processi e, alcune di queste, sono clinicamente rilevanti. Il metabolismo e l'escrezione di molti farmaci si riducono, comportando la necessità di una riduzione del loro dosaggio. La tossicità può svilupparsi lentamente poiché le concentrazioni di farmaci assunti cronicamente possono aumentare l'emivita di 5-6 volte, fino al raggiungimento di livelli stazionari. Alcune benzodiazepine (p. es., diazepam, flurazepam, clordiazepossido), o i loro metaboliti attivi, hanno un'emivita fino a 96 h nei pazienti anziani; i segni di tossicità possono non essere evidenti per giorni o settimane dopo l'inizio della terapia.

Distribuzione:

Con l'invecchiamento, la massa grassa corporea aumenta e l'acqua totale corporea diminuisce. Tanto da incrementare il volume di distribuzione dei farmaci lipofili (p.

es., diazepam, clordiazepossido) e anche la loro emivita di eliminazione. Inoltre, l'albumina sierica si riduce e nel corso di un evento acuto o in soggetti malnutriti, la rapida riduzione dei livelli di albumina sierica può potenziare gli effetti di alcuni farmaci, poiché aumentano le concentrazioni sieriche (libere) di tali farmaci. Come dimostrato in questo studio, a contribuire alle modifiche della distribuzione nell'anziano i *cambiamenti nella composizione corporea, nella funzione epatica e renale sono responsabili di un aumento del volume di distribuzione dei farmaci liposolubili, rispettivamente della ridotta clearance dei farmaci liposolubili e idrosolubili. Tutti questi cambiamenti portano ad un prolungamento dell'emivita di eliminazione plasmatica*" (Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. 2004)

Metabolismo epatico

Il metabolismo epatico di molti farmaci avviene attraverso il citocromo P-450 e con l'avanzare dell'età si riduce. La clearance di farmaci con metabolismo epatico si riduce tipicamente del 30-40%. In linea teorica, le dosi di mantenimento dei farmaci con metabolismo epatico devono essere ridotte proprio di tale percentuale; tuttavia, la velocità del metabolismo dei farmaci varia notevolmente da un individuo all'altro e gli aggiustamenti della dose dovrebbero essere personalizzati. Nelle persone anziane sembra che la clearance epatica di farmaci metabolizzati per fase I (reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi) sia prolungata. Il metabolismo di primo passaggio (metabolismo, tipicamente epatico, che si verifica prima che un farmaco raggiunga il circolo e che riduce la biodisponibilità del farmaco stesso) è influenzato dall'invecchiamento, riducendosi di circa l'1% all'anno dopo i 40 anni. Così, per una stessa dose orale di un farmaco, gli anziani possono avere concentrazioni circolanti più elevate. Altri fattori possono anche influenzare il metabolismo epatico dei farmaci assunti, compresi il fumo, la diminuzione del flusso ematico epatico nei pazienti con insufficienza cardiaca e l'assunzione di farmaci che inducono o inibiscono gli enzimi metabolici del citocromo P-450.

Eliminazione renale

Una delle più importanti modificazioni farmacocinetiche associate all'invecchiamento è la ridotta eliminazione renale di farmaci. Dopo i 40 anni, la clearance della creatinina diminuisce in media di 8 mL/min/1,73 m²/decennio; tuttavia, la riduzione correlata all'età varia considerevolmente da persona a persona. I livelli sierici di creatinina spesso rimangono

nei limiti di normalità malgrado una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare perché le persone anziane sono di solito sarcopeniche e in genere meno attive fisicamente rispetto ai giovani, quindi producono meno creatinina. Il mantenimento di livelli di creatinina sierica in un range di normalità per l'anziano potrebbe indurre ad errori di calcolo del dosaggio corretto di farmaco qualora attribuisse a tali livelli una funzione renale normale. La funzione tubulare si riduce con l'età parallelamente a quella glomerulare.

Queste modificazioni riducono l'eliminazione renale di molti farmaci. Le implicazioni cliniche dipendono dalla misura in cui l'eliminazione renale contribuisce all'eliminazione sistemica complessiva e dall'indice terapeutico del farmaco (rapporto tra dose massima tollerata e dose minima efficace). La posologia giornaliera e/o la frequenza di somministrazione di farmaci eliminati prevalentemente per via renale in alcuni casi dovrebbe essere ridotta. Poiché la funzione renale si modifica, per esempio in corso di altri processi patologici o disidratazione, la posologia dei farmaci necessita di un parallelo aggiustamento.

Farmacodinamica

La farmacodinamica è lo studio degli effetti che il farmaco ha sull'organismo o della risposta del corpo al farmaco stesso; essa è influenzata dal legame recettoriale, dall'effetto post recettoriale e dalle interazioni chimiche. Negli anziani, gli effetti di uguali concentrazioni di farmaco a livello del sito d'azione possono essere maggiori o minori rispetto a quelli nei pazienti giovani. Le differenze possono essere dovute a modificazioni nell'interazione farmaco-recettore, negli eventi post-recettoriali o nelle risposte omeostatiche adattive e, nei pazienti più fragili (gran parte anziani), sono spesso dovute anche alla contemporanea presenza del danno d'organo.

Gli anziani sono particolarmente sensibili agli effetti dei farmaci anticolinergici. Molti farmaci (p. es., antidepressivi triciclici, antistaminici con effetto sedativo, antimuscarinici urinari, alcuni antipsicotici, antiparkinsoniani con attività atropino-simile, la maggior parte degli ipnotici da banco e preparati per il raffreddore) hanno effetti anticolinergici. Gli anziani, specialmente quelli affetti da deterioramento cognitivo, sono particolarmente predisposti a sviluppare gli effetti avversi di tali farmaci sul sistema nervoso centrale e possono apparire confusi e sonnolenti. I farmaci anticolinergici possono inoltre causare stipsi, ritenzione urinaria (specialmente negli anziani con ipertrofia prostatica benigna),

offuscamento della vista, ipotensione ortostatica e xerostomia. Anche a basse dosi, questi farmaci possono aumentare il rischio di colpo di calore da inibizione della diaforesi

2.2 LA CADUTA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la caduta come *“un improvviso, non intenzionale, inaspettato spostamento verso il basso dalla posizione ortostatica, seduta o clinostatica cioè da sdraiati a letto.”* Tinetti,

nel 1988 la definisce come *“Un evento che risulta in una persona che si trova a decombere sul pavimento o a un più basso livello, non intenzionalmente, tale evento non deve essere secondario a un evento intrinseco maggiore (es ICTUS) o alla caduta di un carico sospeso”*

La caduta è un evento traumatico e in alcuni casi prevedibile, le cui lesioni rappresentano la quinta causa di morte negli anziani e la principale causa di lesioni non fatali e di molteplici ricoveri anche nell'arco di pochi mesi. L'OMS ha indicato le cadute negli anziani come uno dei “quattro giganti della geriatria” insieme a depressione, incontinenza urinaria e deficit di memoria. Le cause di questo evento sono da imputare ad una sfera multifattoriale; essa è basata su fattori individuali intrinseci, determinati e correlabili al soggetto, e su fattori ambientali estrinseci che non dipendono dal soggetto (determinati dall'ambiente domiciliare o extra domiciliare, e dall'accessibilità a strutture e servizi). La maggior parte delle cadute è determinata da un mix di entrambi i fattori (EPICENTRO; Passi d'argento)

Le cadute si possono dividere in diverse categorie:

- A. **Cadute prevedibili:** cadute che possono essere prevenute laddove il paziente presenti determinati fattori di rischio e sia stato valutato come soggetto a rischio caduta.
- B. **Cadute non prevedibili:** cadute che non possono essere previste prima della loro effettiva comparsa (p. es: soggetti che non sono mai ancora caduti).
- C. **Cadute accidentali:** cadute che possono essere attribuite a fattori ambientali prevalentemente domestici.

2.2.1 I FATTORI DI RISCHIO PER LA CADUTA

I fattori di rischio implicati in questo campo, ovvero quelle condizioni che concorrono a cagionare o ad aumentare la probabilità di cadere, sono dunque suddivisi in due macrocategorie:

- 1) I fattori estrinseci, ovvero i determinanti che non dipendono da caratteristiche immutabili dell'individuo, comprendono quelli ambientali ed ergonomici; presenza al domicilio di:
 - a. **Pavimentazione:** la presenza di piani di appoggio scivolosi/sdruccevoli, irregolari, con presenza di tappeti non adesi alla superficie,
 - b. **Illuminazione:** scarsa/assente, irregolare oppure eccessiva, assenza di luci o di guide notturne, interruttori distanti dall'entrata delle camere o troppo distanti dal letto.
 - c. **Scale:** mancanza di corrimano, gradini troppo alti, troppo stretti o diseguali.
 - d. **Letto** non regolabile in altezza, o tenuto troppo alto per preferenza o abitudine, materasso troppo soffice.
 - e. **Camere di degenza e bagni:** locali di piccole dimensioni, assenza di supporti per sollevarsi dal WC o per fare la doccia, apertura della porta verso l'interno, sedile del WC eccessivamente basso, piatto doccia con gradino d'accesso, assenza di tappetini antisdrucciolo nella doccia/vasca o tappetini non fissati, percorsi inagibili o difficili da percorrere per raggiungere il bagno, eccessiva distanza tra il letto e il bagno.
 - f. **Abbigliamento:** calzature inadeguate, vestaglie o pantaloni troppo lunghi.
 - g. **Ausili per la deambulazione:** uso non corretto di bastoni o stampelle, ausilio inadeguato come per esempio le carrozzine non a norma.
 - h. **Arredamento** ingombrante, poltrone troppo alte o basse o troppo imbottite, sedie senza braccioli, scaffali di comune utilizzo troppo alti, televisore raggiungibile con difficoltà
- 2) I fattori intrinseci invece, possono comprendere fattori epidemiologici, patologici (comorbilità coincidenti) e farmacologici; comprendono

- a. l'età avanzata (> 65 anni) e un'anamnesi positiva per cadute precedenti.
- b. Condizioni determinate dall'invecchiamento a carico dei sistemi ed apparati. Con il termine "**presbiastasia**" ci si riferisce ad alterazioni strutturali e fisiologiche conseguenti all'invecchiamento delle strutture implicate nel mantenimento dell'equilibrio. Il declino fisiologico di tali strutture varia da persona a persona, ma può essere accelerato da periodi di immobilità forzata, da patologie dell'orecchio medio o da cadute.
- c. Polifarmacoterapia (il rischio aumenta significativamente se una persona assume più di 4 farmaci, indipendentemente dal tipo) e utilizzo di farmaci attivi sul SNC; secondo l'OMS le benzodiazepine sono associate ad un aumento fino al 44% di rischio di frattura di femore e caduta nelle ore notturne.
- d. Condizioni concomitanti che compromettono la forza e la massa muscolare, la resistenza, la tolleranza all'attività fisica, l'equilibrio e il sensorio soprattutto visivo (p. es: vita sedentaria, deficit nutrizionali e/o obesità,
- e. Disturbi psicologici: la "**basofobia**", ovvero la paura di cadere (timore persistente, anormale e ingiustificato di camminare e scivolare o proprio cadere, non riuscendo a tenersi in piedi) è un fattore di rischio che può fungere da "red flag" nella prevenzione delle cadute.

2.2.2 POSSIBILI CONSEGUENZE DELLA CADUTA

Negli anziani, le cadute e le relative complicanze possono comportare problematiche lievi, come patologie tendinee, lividi, o strappi muscolari, o mortali. Si attestano comunque tra le cause più frequenti di morbilità e mortalità, basti pensare che il 5-10% di queste sono fatali. Nell'introduzione del capitolo del PNLG "Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani" vengono riportate le percentuali in merito alle problematiche relative alla caduta: circa il 20% delle cadute richiede un intervento medico, il 5-10% causa una frattura dell'anca e il 7% delle persone che hanno una frattura dell'anca muore entro l'anno dalla caduta. Le cadute sono inoltre la seconda causa di trauma cranico (35%) e spinale (37%).

La frattura del femore è tra gli esiti di caduta più frequente che si presenta nello 0,6% delle persone sotto i 64 anni, sale al 10,8% per le persone sopra i 64 anni, al 12,9% per quelle sopra i 74 anni e al 14,2% per quelle sopra i 79 anni (PNLG 13 “conseguenze della caduta”). Le ripercussioni fisiche della caduta nell’anziano possono comportare altre complicanze nel periodo post caduta: la frattura di femore, per esempio, può richiedere un intervento chirurgico di riduzione, il quale comporta un periodo di immobilità, seppur limitato. Anche se le ultime linee guida consigliano una mobilizzazione precoce post-chirurgica entro le 24h, lo sviluppo della cosiddetta “sindrome da immobilizzazione”, e le relative conseguenze sistemiche devastanti che ha sull’organismo, ha una percentuale di rischio che nell’anziano rimane elevata. Connesso alla caduta con frattura vi è anche il fatto che se l’anziano rimane abbandonato a terra per un certo tempo può andare incontro a disidratazione, ulcere da decubito, raddomiolisi e ipotermia. Oltre

alle ricadute fisiche che questo genere di evento comporta, sono di interesse del professionista sanitario anche quelle emozionali e psicologiche che possono risultare egualmente devastanti sia per il soggetto che cade sia per i membri del nucleo familiare. Nella sindrome post-caduta, che interessa per lo più la sfera psicologica, tali ripercussioni possono includere: la paura di cadere, fattore da considerare soprattutto nella valutazione iniziale di soggetti già caduti in precedenza, perdita di sicurezza con minor agilità nei movimenti, diminuzione della mobilità, allettamento prolungato volontario, depressione e perdita dell’autonomia e autosufficienza. Secondo la revisione sistematica di Scheffer et al., la prevalenza di FOF (fear of falling) negli anziani, soprattutto donne di età > 65anni sta tra il 10-85% con conseguente calo delle prestazioni fisiche e mentali, aumento del rischio di caduta e una progressiva perdita della qualità della vita. Il vivere quotidiano a cui prima il soggetto era abituato può cambiare drasticamente: una percentuale che varia tra il 18 e il 33% muore entro l’anno a causa delle complicanze tardive delle cadute, e almeno un 50% presenta un grado di autonomia e/o di qualità di vita nettamente inferiore rispetto a prima dell’evento (Huang et al., 2012).

2.2.3 LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CADERE NEL SOGGETTO ANZIANO

Essendo la caduta un evento di causa multifattoriale con conseguenze che pongono il soggetto ad aumento delle comorbilità e della mortalità, è necessario eseguire a priori una valutazione multidimensionale del soggetto. Tramite l’accertamento infermieristico difatti

si vanno a ricostruire le diverse anamnesi del paziente e si ricercano i fattori predisponenti; esso deve dunque comprendere:

- Valutazione del rischio di osteoporosi
- Valutazione della capacità funzionale percepita dalla persona anziana e della **paura di cadere**
- Valutazione di eventuale deficit visivo
- **Valutazione di deficit cognitivi (esame neurologico)** ed Esame cardiovascolare
- Valutazione dell'incontinenza urinaria
- **Valutazione di pericoli nell'ambiente domestico**
- Revisione dei **farmaci assunti**
- **Storia di cadute precedenti**
- Inoltre, deve essere indagata l'eventuale presenza di artrite, diabete, demenza, disordini del sistema vestibolare e deficit cognitivi.

(PNLG 2009)

La raccolta anamnestica va completata riportando i risultati forniti da scale di valutazione del rischio di caduta standardizzate; le scale principali sono 4: la scala Conley, Tinetti, Stratify e Morse. Ognuna di queste scale richiede sia la partecipazione attiva del paziente o di familiari/caregiver nel rispondere ai quesiti posti, sia l'affinata capacità di osservazione da parte del professionista sanitario che somministra la scala.

La scala Conley

La Scala di Conley è costituita da 2 sezioni distinte che indagano 3 item ciascuna per un totale di 6 quesiti mirati e specifici; la prima sezione comprende 3 domande, poste direttamente ai pazienti e/o ai familiari/caregiver. L'altra sezione invece, indaga il deterioramento cognitivo (compromissione della marcia e dell'equilibrio, attività afinalistica o irrequietezza motoria, stato di agitazione, angoscia) ed è compilata esclusivamente basandosi sull'osservazione diretta dell'infermiere. Il punteggio va da 0 a 10, dove lo zero rappresenta il rischio nullo e 10 il rischio massimo di caduta:

- punteggi tra 0 e < 2 indicano assenza di rischio
- punteggi tra 2 e 10 indicano rischio di caduta ingraviscente. Più alto è il punteggio, maggiore è il rischio di caduta.

Il punteggio massimo attribuibile a ciascun item varia a seconda della forza predittiva del rischio di caduta che quell'item rappresenta (es: risposta "sì" al quesito "Ha avuto cadute negli ultimi 3 mesi" ha punteggio 2, in quanto, anche se singolo, è un'importante fattore predittivo di cadute future)

La scala Tinetti

Scala composta da 15 item di interesse che vanno ad indagare e valutare l'equilibrio e l'andatura di un individuo attraverso l'osservazione di abilità motorie di grande rilevanza nella vita quotidiana. Il primo oggetto di studio (l'equilibrio) racchiude 9/15 item, con un punteggio totale pari a 16 punti. Il secondo oggetto di studio è l'andatura che racchiude 10/15 item con punteggio totale pari a 12 punti. Il punteggio per ciascuno item va da 0 a 2/3, dove 0 indica un deficit e 2/3 indica l'assenza di deficit. L'interpretazione dello score dovrebbe essere:

≤ 18 punti corrisponde ad un alto rischio di cadute

19-24 punti corrisponde ad un medio rischio di cadute

≥ 25 punti corrisponde ad un basso rischio di cadute

Molti studi che hanno comprovato l'efficacia di tale scala asseriscono che generalmente il punteggio è indirettamente proporzionale all'avanzare dell'età; per cui più un soggetto invecchia, più il rischio aumenta.

La scala Stratify

Dall'acronimo di St. Thomas Risk Assessment Tool in Falling elderly inpatient è anch'essa una scala di valutazione che indaga il rischio di caduta. Differentemente dalle altre scale questa viene compilata senza la visione diretta del paziente ma attraverso osservazioni precedenti o informazioni riportate. Gli item analizzati sono 5 e hanno il compito di indagare sui fattori di rischio di caduta. In particolare, per quanto riguarda la versione validata in Italia, ci si soffermerà su:

- Se il paziente è ricoverato in un reparto a seguito di una caduta o se la caduta si è verificata durante la degenza.
- Lo stato psico-motorio del paziente, in relazione ad agitazione motoria, capacità di controllo emotivo e irrequietezza.
- La funzione visiva, soprattutto se ciò corrisponde a una limitazione delle ADL del paziente.
- La frequenza della minzione.
- La mobilità del paziente e il suo grado di indipendenza.

Il risultato finale della valutazione potrà variare da 0 a 5, a seconda della risposta del paziente agli items indicati. Ad ogni risposta dei 5 item deriva una risposta “sì” oppure “no”. All’interno del ventaglio, il punteggio di cut-off per la versione italiana prevede un effettivo rischio di caduta per il paziente con punteggio uguale o maggiore di 2. Sull’utilizzo di tale scala però vi sono ancora molti dibattiti in merito ad applicabilità e affidabilità per cui rimane la meno usata in ambito infermieristico a dispetto di Conley e Tinetti.

La scala di Morse

La scala Morse è una scala ordinale a risposta dicotomica come le precedenti. Gli item valutano lo stato di salute attuale e pregresso, indagando:

- **Storia di caduta;** se l’ospite ha avuto esperienza di caduta nei tre mesi precedenti la valutazione viene assegnato un punteggio di 25, in caso contrario 0.
- **Diagnosi;** se più di una diagnosi medica è riportata nella cartella dell’ospite viene assegnato un punteggio di 15, in caso contrario 0.
- **Mobilità;** se l’ospite cammina senza l’utilizzo di ausili, usa una sedia a rotelle o è allettato viene assegnato un punteggio di 0. Nel caso l’ospite usasse ausili per deambulare verrà assegnato un punteggio di 15. Infine, nel caso l’ospite deambulasse aggrappandosi all’arredo verrà assegnato un punteggio di 30.
- **Terapia endovenosa;** se l’ospite ha in terapia infusioni endovenose o è portatore di un catetere venoso verrà assegnato un punteggio di 20.

- **Cammino;** se l'ospite cammina con la testa eretta, le braccia che oscillano liberamente e senza grandi passi esitanti o se l'ospite è costretto a letto verrà assegnato un punteggio pari a 0. Se l'ospite cammina con passo corto e trascinato, cammina con la testa china che rialza senza perdere l'equilibrio verrà assegnato un punteggio di 10. Infine, nel caso in cui il paziente abbia difficoltà ad alzarsi dalla sedia, alzandosi sfruttando i braccioli o con rincorsa; difficoltà a iniziare la marcia; cammina a testa china guardando a terra; equilibrio precario e debba aggrapparsi agli arredi o necessiti di appoggiarsi a una persona o ad ausili e senza di essi non sia in grado di camminare verrà assegnato un punteggio di 20.
- **Stato mentale;** per valutarlo verrà chiesto al paziente di autovalutare le sue abilità. “Sei in grado di andare al bagno da sola/o? Hai bisogno di assistenza per andarci? Ti è permesso alzarti da sola/o?” Il punteggio verrà assegnato in base alla coerenza delle risposte con la realtà. Se coerente il punteggio assegnato sarà 0, altrimenti nel caso la risposta non fosse coerente o l'ospite non dimostrasse di aver compreso la domanda o in caso di risposta senza alcun senso, il punteggio

Il punteggio va da un minimo di 0 a un massimo di 125.

- Un punteggio di 0-24 indica assenza di rischio
- 25-50 un rischio basso
- >50 un rischio alto.

Il ministero della salute, nella “*raccomandazione per la prevenzione e la gestione della caduta del paziente (1/12/2011)*”, ha inoltre indicato altre due scale di valutazione, oltre a quelle sopracitate, ovvero la Berg Balance Scale (BBS) e la Timed Up and Go (TUG), poiché possono fungere da corollari di verifica nella valutazione dell'equilibrio e dell'andatura del paziente; inoltre presentano le caratteristiche più significative dei test specifici, ovvero semplice esecuzione, breve durata e ripetibilità per consentire il follow up e la rivalutazione.

La Berg Balance scale

È una scala per la valutazione dell'equilibrio del paziente anziano (in particolare in comunità), compilabile in circa 20 minuti. Valuta principalmente l'equilibrio statico e minimamente quello dinamico. È costituita da 14 item per un punteggio complessivo di 56

punti; a ciascun item viene assegnato un punteggio che va da 0 a 4. Differentemente dalle altre scale sono necessari più strumenti per completare la valutazione, ovvero un cronometro, una normale sedia, un gradino di media altezza (15-20 cm) e un metro. Il punteggio è indirettamente proporzionale al rischio; maggiore è lo score ottenuto dalla somma dei 14 item, maggiore è l'equilibrio, di conseguenza minore è il rischio di caduta:

- valori al di sotto dei 20 punti indicano la necessità per il paziente di utilizzare una sedia a rotelle per gli spostamenti;
- valori tra i 21 e i 45 suggeriscono di utilizzare un ausilio durante la deambulazione;
- per valori superiori ai 45 (cut-off) il paziente dovrebbe essere in grado di muoversi in sicurezza senza necessità di ausili.

Il Time Up and Go Test (TUG)

Il Time Up and Go Test (TUG) è utilizzato per valutare la mobilità funzionale di un soggetto. Misura in secondi il tempo impiegato da un paziente ad alzarsi da una sedia con braccioli (altezza della seduta circa 46 cm, altezza dei braccioli circa 65 cm) e a percorrere 3 metri di cammino, girarsi e tornare indietro e sedersi nuovamente. La prova va ripetuta 3 volte e va preso il punteggio migliore. Il paziente non deve essere aiutato durante la prova e può utilizzare ausili per la deambulazione come bastoni o tripodi se usualmente li utilizza. Generalmente lo score ottenuto si interpreta nel seguente modo:

- Score minore o uguale a 10, indica che la persona ha una buona mobilità
- Score tra 11 e 20, moderate limitazioni della persona con fragilità
- Maggiore di 20, la persona necessita assistenza
- Maggiore di 30, la persona è soggetta a cadute

2.3 POLIFARMACOTERAPIA E CADUTE FARMACO-CORRELATE NELL'ANZIANO

Per "polifarmacoterapia" si intende l'assunzione contemporanea di 5 o più farmaci nello stesso individuo, e la somministrazione di 9-10 principi attivi differenti equivale ad un "iperpolifarmacoterapia" pericolosa per la vita. La prevalenza di tale condizione nella

popolazione anziana aumenta con l'aumentare dell'età, in relazione alle possibili e numerose comorbilità tipiche proprio età avanzata. In Italia nel 2019, circa 7 milioni di ultrasessantacinquenni, più di un anziano su due, presentano multi-morbilità, riferendo almeno tre patologie croniche; le patologie più diffuse (in una lista di 22) sono artrosi (47,6%), ipertensione (47%), patologia lombare (31,5%) e cervicale (28,7%), iperlipidemia (24,7%), malattie cardiache (19,3%) e diabete (16,8%), lasciando per ultime ma non meno importanti la demenza e la depressione (11,3%). [Report 14/07/2021 ISTAT]. L'SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS) nell'ultimo rapporto aggiornato al 3/02/2022 dichiara che *“l'utilizzo contemporaneo di un elevato numero di farmaci nel contesto di un organismo che invecchia ed accumula patologie e deficit funzionali, aumenta la probabilità che si verifichino reazioni avverse, tra cui le interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia”*. In Italia, secondo i dati amministrativi OsMed, il numero medio di farmaci assunti è di 1,9 per gruppo d'età > 65 anni, fino ad una media di 7.4 per la fascia di età tra i 75 e gli 84 anni; è il gruppo di età risultato essere esposto al più alto carico farmacologico. Più di 1.300.000 individui (11,3%) con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci. (Dati AIFA 2016). Numerosi studi inoltre asseriscono che regimi politerapeutici sono associati ad esiti infausti, quali, per esempio, ricoveri ospedalieri, cadute, disabilità e conseguenti prognosi negative. Le complicanze correlate alle cadute negli anziani producono “outcomes” rilevanti e pesano non solo sul soggetto che subisce la caduta, ma anche sul sistema sanitario, l'economia nazionale e sui sistemi di supporto sociale a livello territoriale. (Correa-Pérez et al., 2019). Dai dati rilevati dal Sistema Informativo Nazionale Incidenti in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA), nel 2005 l'ammontare della spesa sanitaria nazionale, derivata da ricoveri per caduta e/o per conseguenze di caduta, era di 395 milioni di euro; uno studio spagnolo ha calcolato che, per i soggetti che hanno subito una caduta correlata all'assunzione di benzodiazepine, che sono stati istituzionalizzati e che sono stati rinviiati a servizi territoriali per la prosecuzione delle cure, la spesa pro capite era pari a 1850 euro (Díaz-Gutiérrez et al., 2018). Valori attualmente in crescita e destinati ad aumentare ulteriormente se si leggono i dati attraverso le previsioni demografiche dei prossimi anni che prevedono un aumento dei nuovi anziani in un paese come l'Italia già in inverno demografico. Difatti, va di pari passo al numero di nuovi anziani. È stato stimato che se attualmente la percentuale di anziani (over 65) in Italia è del 22,8% (più di 13 milioni) nel 2040 gli anziani rappresenteranno oltre il 30% della popolazione e che nell'anno 2048 il

numero di decessi potrebbe doppiare il numero di nascite (784mila contro 391mila). La problematica in tema, dunque, desta non poche preoccupazioni non solo perché fortemente attuale, ma soprattutto futura.

2.3.1 FRIDS (FALL RISK INCREASING DRUGS)

La prima volta che si è parlato di FRID è stato con Nathalie Van der Velde, che nel 2007 usò l'acronimo per identificare questa peculiare macrocategoria: sono denominati "FRIDs" (Fall Risk Increasing Drugs) quei farmaci, appartenenti a diverse classi, che incidono sul rischio di caduta. È dimostrato che almeno un anziano su tre assume almeno uno di questi farmaci (De Groot et al., 2013). Molteplici studi hanno confermato che le principali classi farmacologiche associate al rischio di caduta sono due: farmaci ad azione cardiovascolare e farmaci ad azione psicotropa. Secondo lo studio Thorell et al., appartengono alla prima classe i farmaci che agiscono direttamente o indirettamente sul sistema cardiocircolatorio; sono considerati FRIDs i vasodilatatori ad azione diretta (p.es: nitrati), gli antiipertensivi, i diuretici, poiché esplicano la loro funzione riducendo le resistenze periferiche e causando ipotensione ortostatica, e in minima parte altri agenti, come i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti e ACE-inibitori quando vengono associati alle prime tre tipologie. Benzodiazepine, oppioidi, anticolinergici, antiepilettici, antiparkinsoniani ed antidepressivi invece, sono le molecole identificate come FRIDs per la categoria dei farmaci ad azione psicotropa; questi vanno ad agire sul SNC e, a seconda del soggetto, provocano diversi effetti collaterali, primi fra tutti la sedazione e la ridotta reattività a cui consegue l'aumentato rischio di cadute e di frattura (soprattutto di femore ed anca) (Thorell et al., 2014). Nonostante i FRIDs siano stati riconosciuti come macrocategoria farmacologica che aumenta notevolmente il rischio di caduta, non vi sono per ora studi approfonditi che spieghino i rischi associati, e/o le relative strategie di prevenzione, alle specifiche classi farmacologiche che essa comprende. Per questo motivo, quando la domanda è "come prevenire il rischio di caduta farmaco-correlato", la letteratura rimanda ad interventi generali applicabili con discrezione a seconda del/i farmaco/i coinvolti. Nell'anziano, in cui la percentuale di FRIDs è elevata e, in molti casi, racchiude la maggior parte della terapia domiciliare, quadruplicando i rischi. Persiste tuttavia, da parte dei medici curanti, l'abitudine di ignorare la maggior parte delle raccomandazioni associate a questa categoria di farmaci, poiché i benefici sono ritenuti maggiori dei rischi (Tamblyn et al., 2012). Gli interventi

sinora adottati per fronteggiare il rischio di caduta determinato dai FRIDs si sono concentrati prevalentemente sulla revisione terapeutica da parte di professionisti sanitari quali medici prescrittori/revisionatori e farmacisti, che andrebbero a contenere i rischi e prevenire le complicanze riducendo il numero di farmaci FRIDs prescritti o sospendendo selettivamente uno o più di questi farmaci dalla terapia domiciliare. Mentre molti studi dimostrano l'efficacia della sospensione o della riduzione del farmaco, altri dimostrano che, nel soggetto anziano, giocano molti fattori concomitanti che rendono tale approccio difficile; uno tra questi è la ridotta compliance e aderenza del paziente ai cambiamenti che si vorrebbero apportare alla terapia sinora assunta (Musich et al., 2017). La prevenzione dell'evento caduta, quando si parla di evento farmaco-correlato, non trova in letteratura ampio riscontro, con pochi articoli che trattino in maniera specifica i diversi farmaci appartenenti ai FRIDs, rimandando le strategie preventive ad un ambito estremamente generico; e per tale motivo gli interventi di prevenzione si basano largamente sulle opinioni degli studiosi che possono essere contrastanti.

2.3.2 LE BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine (BZD) sono una categoria farmacologica ad azione psicotropa, ovvero con azione sul SNC; hanno, in base alla durata d'azione e alla posologia, effetti sedativi, ipnotici, miorilassanti, ansiolitici e anticonvulsivanti. Questa classe farmacologica trova impiego in numerosi campi, principalmente nel trattamento di alcuni disturbi psichiatrici (es: disturbi d'ansia, attacchi di panico, disturbo ossessivo-compulsivo) al fine di evitare l'escalation dello stato angoscioso, dell'insonnia (come ipnoinducenti serali), dell'astinenza da alcool e dell'epilessia. Sono indicati inoltre nei pazienti che richiedono un blanda sedazione per alcune procedure diagnostico-terapeutiche (ad esempio RMN, gastroscopia, colonscopia), per contrastare l'agitazione psicomotoria e alleviare le allucinazioni indotte da sostanze psicoattive e, infine, come sedativo preanestetico nell'ambito chirurgico. Le benzodiazepine agiscono stimolando il sistema GABAergico. Il GABA è un γ -amminoacido ed è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale; il sistema nervoso centrale (SNC) ha due tipi di recettori del GABA ma è sul GABA_A che è presente il legame specifico con le benzodiazepine:

1. **GABA-A:** corrisponde al canale ionico del cloro ed è un recettore inibitorio del SNC. È un recettore formato da cinque domini transmembrana (*alfa*, *beta*, *gamma* sono le subunità più comuni nelle numerose varianti dei recettori GABA A). Contiene siti di legame per benzodiazepine, barbiturici, etanolo ed alcuni neuro-steroidi. Le benzodiazepine potenziano l'effetto del neurotrasmettitore acido gamma-amino butirrico (GABA) a livello del recettore GABA A.
2. **GABA-B:** presente sia in periferia che nel SNC; riduce il flusso di calcio intra ed extra membrana e aumenta la conduttanza al potassio.

Mediante il legame delle benzodiazepine sul recettore GABA A avviene la modulazione; in questo complesso macromolecolare il GABA si lega nell'interfaccia tra la subunità *alfa* e quella *beta*: questo legame comporta un'apertura dei canali del cloro (Cl-) con conseguente ingresso dello ione nelle cellule nervose determinando un'iperpolarizzazione e quindi una riduzione della eccitabilità delle cellule stesse. Le benzodiazepine si legano invece nell'interfaccia tra la subunità γ e la α determinando un aumento di frequenza di apertura del canale e un aumento dell'affinità del GABA al suo sito di legame: ne consegue un flusso maggiore di Cl- in entrata, una maggiore iperpolarizzazione della membrana neuronale (con ampliamento del periodo 'refrattario') e un ritardo dell'insorgenza del nuovo potenziale d'azione. Altre molecole che si legano al recettore GABA (su siti di legame differenti da quello per le benzodiazepine) sono l'alcool, i barbiturici e i derivati glutetimidici (ad es. gli antiepilettici). *La loro biodisponibilità sui siti d'azione nonché i loro effetti farmacodinamici sono in parte legati al tasso di albuminemia (l'albumina lega le molecole debolmente acide come il midazolam)* EMC - Anestesia-Rianimazione Volume 15, Issue 1, 2010, Pages 1-7

Le benzodiazepine possono essere somministrate per via orale (gocce o compresse), per via rettale (microclismi), e per via endovenosa e data la loro elevata liposolubilità, si distribuiscono bene in tutti i tessuti. Sono metabolizzate a livello epatico e il loro metabolismo può aumentare in caso di associazione con barbiturici e alcool, mentre può diminuire anche drasticamente nell'anziano per alterazione fisiologica (da invecchiamento) o patologica della funzionalità epato-renale. L'escrezione del farmaco avviene per via urinaria (circa 80%) e fecale (circa 10%). Hanno un'emivita variabile da poche ore (2h) ad alcuni giorni (100h), per questo motivo esse vengono utilizzate in diverse patologie per

scopi diversi. Il dosaggio, l'emivita plasmatica e l'affinità recettoriale determinano l'applicazione principale dei diversi tipi di benzodiazepine. Sebbene possano sembrare una classe unica di farmaci, esistono molte differenze strutturali tra una molecola e l'altra; per questo motivo la loro classificazione è basata sulla struttura chimica e sull'emivita di ciascuna molecola. La classificazione chimica divide le benzodiazepine in 4 categorie, che sono illustrate nella tabella 1

Tabella 1. Classificazione delle benzodiazepine

STRUTTURA CHIMICA CLASSI	EMIVITA PLASMATICA
1,4 Benzodiazepine	Benzodiazepine a lunga durata d'azione Emivita maggiore di 48 ore:
1,5 Benzodiazepine	Benzodiazepine a durata d'azione intermedia Emivita compresa tra 24 e 48 ore:
Triazolobenzodiazepine	Benzodiazepine a breve durata d'azione Emivita compresa tra 6 e 24 ore:
Imidazolobenzodiazepine	Benzodiazepine a durata d'azione brevissima Emivita minore di 6 ore:

Reazioni avverse da farmaco possono essere sperimentate dalla maggioranza dei soggetti che fanno uso di benzodiazepine a lungo termine o che le usano di frequente soprattutto se anziani. Generalmente a questa classe farmacologica sono associati effetti collaterali a carico del SNC con comparsa di effetti acuti o cronici, a seconda della durata della terapia e dall'instaurarsi di una possibile dipendenza. L'uso di benzodiazepine a breve durata d'azione influisce negativamente in più aree cognitive: l'effetto più importante è l'interferenza con la formazione e il consolidamento dei nuovi ricordi e può indurre amnesia anterograda. Tra gli effetti acuti sono riconosciute manifestazioni quali sonnolenza, sedazione, confusione, disorientamento e rallentamento della reattività, accompagnati da deficit della memoria e della funzionalità motoria (Samanta A. Steward, M.D. 2005); i pazienti difatti possono

presentare compromissione della marcia (passo strisciante, dondolante, lento ed instabile), mancanza di coordinazione e ipotensione ortostatica. In alcuni soggetti si denota anche da una lieve ad una grave depressione respiratoria. Le benzodiazepine sono una classe per la quale si può instaurare una certa tolleranza che può portare ad un necessario aumento della dose terapeutica. Quando, nonostante l'aumento, la dose somministrata non è sufficiente per raggiungere l'effetto farmacologico atteso, può portare alla comparsa dei cosiddetti "effetti paradossi", ovvero un aumento della frequenza e dell'intensità dei sintomi per cui vengono assunte le benzodiazepine come l'aumento delle convulsioni negli epilettici, l'aggressività, la violenza, l'impulsività, l'irritabilità e comportamenti suicidari. Il rischio di ideazioni suicidarie, tuttavia, è strettamente correlato alla presenza di soggetti con disturbi psichiatrici concomitanti o che sfruttano le benzodiazepine a scopo ricreativo o in associazione con altre sostanze (CANADIAN JOURNAL OF COMMUNITY MENTAL HEALTH VOL. 30 no. 1, Spring 2011).

2.3.3 BENZODIAZEPINE NELL'ANZIANO

L'American Geriatric Society ha inserito le benzodiazepine nella lista di farmaci che dovrebbero essere evitati nei pazienti di età superiore ai 65 anni; nonostante queste raccomandazioni le BZD continuano ad essere prescritte a questa categoria di soggetti, la quale presenta il più alto rischio di sviluppare serie reazioni avverse come l'alto rischio di dipendenza, affezioni cognitive, cadute che evolvono in fratture o altri tipi di traumi, incidenti stradali, disabilità e aumento della mortalità (Markota et al., 2016). Negli anziani, i vantaggi delle benzodiazepine sono inferiori mentre i rischi maggiori.

L'anziano ha un'augmentata sensibilità alle benzodiazepine e un ridotto metabolismo degli agenti *long-acting*. Le raccomandazioni indicano fortemente di evitare le benzodiazepine a breve/intermedia durata negli over 65. Quando la loro prescrizione non può essere evitata, per esempio in caso si dovesse trattare l'astinenza alcolica, disturbi d'ansia generalizzati, anestesia peri-procedurale, attacchi epilettici o disordini del sonno, le benzodiazepine a lungo termine considerate appropriate e meno pericolose sono il diazepam e il clonazepam. Sembra che le benzodiazepine a breve termine siano strettamente correlate ad eventi come cadute e fratture.

Secondo vari studi condotti, l'uso di benzodiazepine da parte della popolazione anziana è stato associato ad alterazione delle capacità intellettive e cognitive. Il deficit cognitivo è

caratterizzato da amnesia anterograda, deficit a carico della memoria a breve termine e dimenticanze ricorrenti che ostacolano il normale svolgimento delle attività di vita quotidiana. Tali sintomi corrispondono agli stadi iniziali della demenza, ma anche dell'invecchiamento fisiologico, per questo motivo la riconducibilità ad un abuso o un frequente uso delle benzodiazepine è difficilmente diagnosticabile. Le benzodiazepine a lunga durata d'azione sono quelle associate ad un maggior rischio di disfunzione cognitiva (Bogunovic & Greenfield, 2004) (Markota et al., 2016). Inoltre, le benzodiazepine contribuiscono alla comparsa di deficit psicomotori e aumentano notevolmente il rischio di caduta, di fratture soprattutto a femore ed anca, di traumi cranici e di incidenti stradali. Gli anziani in terapia cronica sono caratterizzati da una reattività minore e più lenta e da movimenti meno rapidi e goffi, da passo oscillante e strisciante con alterazione della coordinazione e della stabilità. Il rischio di caduta è altamente associato all'improvviso aumento del dosaggio e dall'uso continuo di questi farmaci (Bogunovic & Greenfield, 2004). Le conseguenze a lungo termine degli effetti delle benzodiazepine e della dipendenza negli anziani possono assomigliare a demenza, depressione o sindromi ansiose: col passare del tempo si instaura un peggioramento progressivo ed ingravescente. Negli anziani, le benzodiazepine devono essere prescritte dopo attenta valutazione multidimensionale, con cautela ed a basse dosi, per un breve periodo di tempo (Bogunovic & Greenfield, 2004). Quelle ad azione breve o intermedia sono preferibili, come l'oxazepam e il temazepam. Le benzodiazepine ad alto potenziale, come alprazolam e triazolam, e quelle a lunga attività non sono raccomandate negli anziani a causa di un aumento degli effetti avversi. L'uso a lungo termine delle benzodiazepine è stato associato a un aumento del rischio di deterioramento cognitivo.

Le benzodiazepine sono talvolta prescritte per trattare i sintomi comportamentali della demenza. Gli effetti cognitivi delle benzodiazepine che si verificano frequentemente negli anziani possono anche peggiorare uno stato già presente di demenza senile. Con l'invecchiamento, si realizzano modificazioni multi-sistemiche e, alcune di queste, sono clinicamente rilevanti. Il metabolismo e l'escrezione di molti farmaci si riducono, comportando la necessità di una riduzione del loro dosaggio. La tossicità può svilupparsi lentamente poiché le concentrazioni di farmaci assunti cronicamente possono aumentare l'emivita di 5-6 volte, fino al raggiungimento di livelli stazionari. Alcune benzodiazepine (p. es., diazepam, flurazepam, clordiazepossido), o i loro metaboliti attivi, hanno un'emivita fino a 96 h nei pazienti anziani;

i segni di tossicità possono non essere evidenti per giorni o settimane dopo l'inizio della terapia.

2.3.4 TOLLERANZA, DIPENDENZA E TOSSICITA' DA BENZODIAZEPINE

L'FDA (U.S Food & Drug Administration) ha pubblicato il 23/09/2020 "Drug Safety communication" il più recente documento in merito l'uso sicuro delle benzodiazepine, rimarcando la pericolosità di tale classe farmacologica. Le benzodiazepine possono essere un trattamento di primo ordine in alcuni tipi di disturbi. A prescindere da questo, anche se assunte al dosaggio raccomandato, possono essere usate impropriamente, portare ad un abuso e alla dipendenza fino all'overdose. In alcuni casi, se associate ad altre sostanze psicoattive per uso ricreativo, all'alcohol o analgesici (p. es: oppioidi) possono portare alla morte. Nell'uso cronico di benzodiazepine, uno dei problemi principali che può insorgere è lo sviluppo di tolleranza e dipendenza:

Per "tolleranza" si intende la perdita della responsività da parte dell'organismo ad una determinata dose di farmaco, la quale, non producendo più l'effetto farmacologico desiderato, porta il corpo a necessitare di un aumento del dosaggio stesso. Si manifesta con un potere farmacologico diminuito e si sviluppa in tempi relativamente brevi per quanto riguarda gli effetti sedativi, ipnotici, anticonvulsivanti e miorilassanti. Negli anziani, la tolleranza rappresenta un rischio ancora maggiore poiché con l'avanzare dell'età si ha una diminuzione nell'affinità di legame tra un farmaco e un recettore e una diminuzione nel numero di recettori. Dalla tolleranza, può instaurarsi la dipendenza sia fisica che psicologica:

La dipendenza fisica è un processo comune all'utilizzo di molti farmaci e secondario all'instaurarsi della tolleranza farmacocinetica; nel caso delle BDZ la tolleranza fisica può manifestarsi soprattutto sull'uso delle benzodiazepine per insonnia o disturbi d'ansia e depressione. Essa può instaurarsi anche solo dopo poche settimane, motivo per cui esse dovrebbero essere prescritte per un breve periodo di tempo e senza variare troppo velocemente le dosi giornaliere. Stopparle bruscamente può causare la comparsa di segni e sintomi di astinenza, tra i quali, i più frequenti, sono: insonnia, stato d'ansia sino alla crisi di panico, tachicardia (no aritmie), tremori, spasmi e movimenti afinalistici ripetuti, disforia, perdita dell'appetito, agitazione e confusione. Sono frequenti anche i cosiddetti "effetti paradossi", ovvero l'estremizzazione dei sintomi per i quali si è iniziata la terapia.

Più brusca e forzata è la sospensione, quindi senza un adeguato e graduale processo di detossificazione, peggiori e maggiori saranno gli effetti avversi.

Dipendenza psichica: cascata di eventi neurochimici che porta il soggetto che ne soffre a non poter più condurre una vita normale senza l'assunzione di una determinata sostanza. Si manifesta a causa del cosiddetto "craving" ovvero il desiderio irrefrenabile ed incontrollabile di assumere una determinata sostanza, al quale segue la somministrazione della stessa e il processo di soddisfazione che porta il soggetto a ripetere l'azione all'infinito. È particolarmente presente in coloro che assumono le BDZ per combattere gli effetti collaterali o per timore che questi possano presentarsi prevenendo la loro comparsa. In alcuni casi l'intossicazione da benzodiazepine porta fino all'overdose farmacologica che può causare sonnolenza, atassia marcata con cadute, confusione, stupor, depressione respiratoria e, infine, il decesso. L'intossicazione acuta generalmente richiede ospedalizzazione con attenta e costante osservazione e monitoraggio della pervietà delle vie aeree e della funzionalità respiratoria. La sua gestione differisce in base a come si presenta il paziente: Se il paziente è ancora cosciente e il riflesso faringeo è conservato quindi, se il paziente è in grado di proteggere le vie aeree, possono essere somministrati 50 g di carbone attivo per ridurre ulteriormente l'assorbimento (se l'ingestione è avvenuta entro 1 h). Nel caso in cui il paziente sia già in uno stato comatoso, non risponde agli stimoli (verbali o dolorifici), si prosegue con la somministrazione dell'antagonista specifico per benzodiazepine: flumazenil. L'antidoto antagonizza in maniera competitiva il sito recettoriale delle benzodiazepine e può far regredire la sedazione grave e la depressione respiratoria secondaria a sovradosaggio. La dose è di 0,2 mg EV somministrati in 30 secondi; 0,3 mg possono essere somministrati dopo 30 secondi, seguiti da 0,5 mg ogni 1 min per un totale di 3 mg. Tuttavia, la sua applicabilità genera controversie e non è ancora ben definita. Si prendono ad esempio diversi studi: una revisione sistematica, condotta per valutare i rischi associati all'uso del flumazenil in pazienti con perdita di coscienza indotta da nota, o sospetta, overdose da benzodiazepine. Prende in considerazione 13 trial per un totale 994 pazienti, di cui 498 trattati con flumazenil (primo gruppo) e 492 trattati con placebo (secondo gruppo). Nel primo gruppo 138/498 presentano AEs (adverse effects sintoms) come sintomi gastrointestinali e agitazione, mentre 12/498 presentano SAEs (serious advers effects sinthoms) come aritmie sopraventricolari e convulsioni. Di contro, il secondo gruppo presenta una netta discrepanza numerica, con soli 47/492 pazienti che presentano AEs e

2/492 che presentano SAEs. Lo studio sottolinea dunque la pericolosità del flumazenil e ne riduce nettamente l'applicabilità clinica nella routine perché la maggior parte dei soggetti che va in overdose di benzodiazepine ritorna in condizione di stabilità clinica con la sola terapia di supporto senza l'uso dell'antidoto (Penninga et al., 2016). Le controindicazioni al flumazenil difatti comprendono l'uso prolungato di benzodiazepine (poiché può scatenare una sindrome da astinenza), una sottostante epilessia (che si aggraverebbe con la sua somministrazione), la presenza di spasmi o di altre anomalie motorie, una concomitante overdose di un farmaco epilettogeno (in particolare di antidepressivi triciclici) e aritmie cardiache. Date queste condizioni generalmente sconosciute nell'overdose da strada o al domicilio, il flumazenil viene riservato ai pazienti ospedalizzati con alterazione dello stato di coscienza e depressione respiratoria (quando la storia medica è chiaramente nota) (Penninga et al., 2016). Tuttavia, altri studi (Nguyen, T et al. 2015) (Kreshak et al., 2012) creano un bias tra le opinioni fondanti; sono entrambi studi osservazionali che dimostrano la non epilettogenicità assoluta del flumazenil in somministrazione singola, o che l'effetto epilettogeno deriva in realtà dalla concomitante somministrazione di un farmaco proconvulsivante. Un altro studio ancora prende in esame 60 pazienti in overdose acuta da benzodiazepine (intubati a causa della perdita di coscienza) suddividendoli anch'essi in due gruppi: il primo ha ricevuto solo terapia di supporto, mentre il secondo ha ricevuto flumazenil in aggiunta alla terapia di base; l'analisi sottolinea che non vi sono risultati statisticamente rilevanti o differenti che giustificerebbe l'abbandono del flumazenil come terapia per l'overdose da benzodiazepine. Al contrario evidenzia come, tra i due gruppi, i pazienti che hanno ricevuto l'antidoto non presentino né crisi convulsive né aritmie potenzialmente mortali, ma addirittura necessitino per tempo minore dell'intubazione endotracheale (Razavizadeh et al., 2021).

2.3.5 FENOMENO SOMMERS

La pericolosità di questa classe farmacologica appare tanto ampiamente riconosciuta nella letteratura, quanto trascurata nella realtà effettiva. I rapporti nazionali indicano ancora un tasso troppo elevato di cadute e/o di eventi avversi imputabili ad un largo e inappropriato uso delle BZD, nonostante esistano criteri di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva come il metodo STOPP&START e i criteri BEERS, i quali indicano il corretto management terapeutico di determinate classi farmacologiche nella popolazione anziana. Il documento

revisionato e aggiornato dall'America Geriatric Society del 2019 (AGS Beers Criteria), che tratta *“l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano”*, inserisce le benzodiazepine nella categoria dei farmaci “più pericolosi” per questa categoria di soggetti. Il metodo STOPP&START invece, è un sistema di valutazione dell'inappropriatezza prescrittiva basato su due tipologie di criteri: classi di farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e classi di farmaci che sarebbero da prescrivere (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Gli STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk) invece, è una sottocategoria che indica i farmaci specifici da evitare per scongiurare il rischio di caduta, in cui le benzodiazepine ricoprono le fasce più alte di rischio. Nonostante ciò, la loro prescrizione nella popolazione anziana rimane ancora molto, forse troppo, frequente. L'ultimo rapporto OSMED di AIFA pubblicato a luglio 2018 ha contato nel 2017 47,9 DDD/1000 ab die (dosi assunte per 1000 abitanti ogni giorno), di cui 25 DDD di benzodiazepine con funzione ansiolitica, 18 DDD con funzione ipnotica e 4,3 sedativa. Si tratta di un numero di consumo elevato in crescita costante. Il loro successo è dovuto sicuramente dagli immediati o rapidi effetti benefici nel trattamento di condizioni molto diffuse, come ansia e insonnia, e all'assenza di tossicità acuta (salvo nel sovradosaggio). Il problema principale è la tacita accettazione, da parte di medici e pazienti, dell'uso a lungo termine di tali farmaci, fenomeno che coinvolge tra il 2 e il 7,5 % della popolazione dei paesi ad alto sviluppo economico. L'uso non medico, o l'uso a discrezione unica del soggetto e non discussa col medico è un fenomeno largamente diffuso e in crescita. Il World drug report della Unodc, 2018 e 2019, lo considera una delle minacce emergenti di salute pubblica. I professionisti dell'Unità di degenza Medicina delle Dipendenze, AOUI, Policlinico GB Rossi di Verona, nell'articolo *“Dipendenza da alte dosi di benzodiazepine: un fenomeno trascurato”* analizzano il problema; viene diviso il possibile utilizzo delle benzodiazepine in 4 situazioni: 1) uso episodico (p. es: momenti di stress da cause specifiche, insonnia transitoria, modalità assuntiva che incontra in pieno le indicazioni d'uso di questi farmaci), 2) uso prolungato oltre i limiti temporali raccomandati (generalmente 2 settimane per l'insonnia, 4 settimane per l'ansia) ma a dosi terapeutiche, 3) un abuso saltuario di dosi inappropriate e 4) un uso prolungato di alte dosi non concordate e liberamente assunte. Prima categoria di soggetti “user and abuser”, gli anziani. L'articolo in questione rimarca inoltre la facilità con cui i cittadini possono procurarsi questi farmaci *“off-label”*; al giorno d'oggi la

loro diffusione è possibile anche attraverso le nuove piattaforme digitali, il web (in cui non mancano i falsari delle ricette) e, letteralmente, la concessione, dalla propria fonte di approvvigionamento (parenti prossimi o da soggetti con regolare prescrizione), ad altri consumatori senza regolare ricetta. Difatti, proprio per la larga diffusione off-label, è impossibile quantificare quanti soggetti ad oggi facciano uso di benzodiazepine a domicilio anche all'insaputa del medico curante, ed è ancora più difficile quantificare statisticamente i possibili danni che queste autosomministrazioni non controllate possono aver causato. A sostegno e dimostrazione dell'inappropriatezza prescrittiva a carico delle benzodiazepine negli ospedali e nel territorio italiano lo studio condotto da Franchi et al., riporta dati preoccupanti: tra 4651 pazienti over 65 dimessi da 100 ospedali tra il 2010 e il 2018, seguendo i "Beers criteria", il 15% (N = 710) sono stati dimessi con prescrizione di benzodiazepine: il 62% di queste (N=441) erano prescrizioni inappropriate, il 21% a dosi più elevate di quelle raccomandate, e il 17% a pazienti con condizioni cliniche non appropriate per sostenere tale terapia.

3.1 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI

I seguenti criteri di selezione degli studi si sono applicati per eseguire la presente revisione sistematica della letteratura;

Disegno degli studi: sono stati ricercati prevalentemente revisioni bibliografiche, trial clinici e studi clinici randomizzati controllati e studi con on attività retrospettiva di almeno 10 anni che illustrassero e trattassero gli interventi atti a prevenire le cadute farmaco-correlate negli anziani in terapia con benzodiazepine.

Tipologia di partecipanti: si sono considerati studi in pazienti anziani, intendendo come anziano il soggetto con più di 65 anni (secondo la classificazione WHO), in terapia cronica con benzodiazepine e/o FRIDs psicotropi con o senza storia di cadute precedenti. Non sono stati posti limiti per comorbidità concomitanti di cui i pazienti potevano essere affetti.

Tipologia di interventi: non sono stati posti limiti nella ricerca degli interventi atti a prevenire la caduta benzodiazepine-correlata. Data la preliminarità della ricerca, sono stati ricercati articoli che trattassero anche più interventi contemporaneamente, così da non escludere eventuali e possibili interventi efficaci.

Tipologia di out-comes: sono stati inclusi articoli che avessero come obiettivo e misura dell'efficacia di un intervento: la riduzione nel consumo di BZD e la riduzione del tasso di cadute.

3.2 STRATEGIA DI RICERCA PER INDIVIDUARE GLI ARTICOLI

Sono stati ricercati, individualizzati e posti ad analisi critica, gli articoli che vanno a descrivere il fenomeno della caduta associato alla terapia con benzodiazepine nell'anziano over 65 e la sua relativa prevenzione. In particolar modo, la ricerca si è concentrata nell'individuare se vi sono stati, nell'ultimo decennio (2012-2022), passi in avanti rispetto a nuove strategie di prevenzione dell'evento caduta associato ai FRIDs psicotropi con focus specifico sulle benzodiazepine. Sono state consultate al fine della revisione, le banche dati PubMed, Google Scholar e Cochrain Library. Tuttavia, la maggior parte degli articoli deriva dalla creazione di più stringhe di ricerca sul database PubMed.

3.3 METODOLOGIA DI RICERCA NELLE BANCHE DATI

I termini di ricerca includevano combinazioni di termini Medical Subject Heading (MeSH), le parole chiave utilizzate nelle diverse combinazioni sono “falls“accidental falls”, “elderly” e/o “aged”, “falls prevention”, “falls controll”, “pharmaceutical preparation”, “drug” o “benzodiazepines” o “psychotropic Drugs”, e solo “fall risk increasing drugs (FRIDs)” come termine libero, non essendo contemplato tra i MeSH delle banche dati. Sono stati selezionati gli operatori booleani “AND” e “NOT” per la maggior parte delle stringhe di ricerca create; sono stati abbinati i “Mesh terms” o le parole chiave libere ai “search details” per creare le stringhe di ricerca:

- Accidental Falls (prevention and control) [Mesh] AND "Benzodiazepines"
- Accidental Falls/prevention and control"[Mesh]) AND "Psychotropic Drugs"[Mesh]
- Accidental Falls (prevention and control) [Mesh] AND Fall Risk Increasing Drugs (free word) NOT cardiovascular OR Fall Risk Increasing Drugs (free word) NOT cardiovascular AND intervention aimed to reduce fall's risk (free terms)

Nella ricerca sulla banca dati Pubmed sono stati selezionati filtri aggiuntivi il cui uso è finalizzato a restringere il campo di ricerca e specificare gli articoli da selezionare, come: Age > 65, Free full text e Full text, Published in last 10 years, systematic review, clinical trial e Randomized controlled trials, Lingua inglese o italiana. Sette articoli su nove sono stati trovati e scelti attraverso l'opzione di ricerca “similar articles” da due articoli ricercati attraverso le stringhe di ricerca.

3.4 SELEZIONE DEGLI STUDI

La selezione si è basata sull'individuare quali articoli, tra quelli trovati in letteratura, si avvicinassero di più al problema evidenziato e scelto come oggetto di studio. In tutti gli articoli probabili era rimarcata la pericolosità delle benzodiazepine e la loro stretta associazione al rischio di caduta, ma solo alcuni di questi includevano o trattavano esclusivamente i possibili interventi per prevenire l'evento, motivo per cui è stato scelto questo come principale criterio di inclusione insieme agli studi che trattavano il fenomeno nell'anziano over 65, a quelli che menzionavano interventi incentrati sull'aspetto farmacologico non su altri fattori scatenanti (come un ambiente domestico favorevole a cagionare le cadute) e a quelli che includevano pazienti in terapia con benzodiazepine per disturbi diversi. Sono stati selezionati ed analizzati nove articoli in modalità free full-text in lingua inglese di cui n. 5 revisione sistematica della letteratura (Inghilterra e altri paesi

europei), n.1 studio multicentrico randomizzato (Finlandia), n.1 studio controllato randomizzato a cluster (Spagna), n.1 metanalisi di studi randomizzati controllati (Inghilterra), n.1 revisione narrativa di studi randomizzati (Olanda).

3.5 DESCRIZIONE DEGLI STUDI ESCLUSI NELLA REVISIONE

I criteri di esclusione si basavano sull'anno di pubblicazione, quindi sono stati esclusi gli articoli pubblicati prima del 2012: questo sia per revisionare articoli aggiornati in maniera tale che la ricerca riguardasse le scoperte più recenti su questo argomento, sia perché data la scarsità di studi in merito, molti degli articoli risalenti al decennio selezionato includono citazioni o riferimenti a studi precedenti.

Altri criteri di esclusione considerati che hanno guidato la scelta di escludere gli articoli non pertinenti, sono elencati di seguito:

- Non pertinenza del titolo/abstract
- Presenza nello studio di altre tipologie di FRIDs (non psicotropi) trattati come principali oggetto di studio
- Studi che non prendevano in considerazione la diminuzione del rate di caduta tra gli indici di risultato
- Studi che trattavano le benzodiazepine e la dipendenza da esse esclusivamente dal punto di vista psichiatrico, quindi derivanti da patologie psichiatriche di base
- Studi con risultati inconcludenti che non avrebbero portato alcun contributo alla stesura dell'elaborato.

3.6 LIMITI DELLA RICERCA

Nella consultazione delle banche dati il limite principale è stata la scarsità studi specifici in merito all'oggetto di ricerca. Le stesse revisioni bibliografiche incluse nello studio evidenziano la scarsa qualità e numerosità degli studi riguardanti l'oggetto di ricerca suggerendo un ulteriore approfondimento sulla tematica con studi che abbiano anche un miglioramento del design dello studio che comprenda non solo studi osservazionali, ma anche studi sperimentali.

Un altro limite è rappresentato dal fatto che le benzodiazepine sono spesso incluse nella macrocategoria dei FRIDs, psicotropi, per cui molti articoli generalizzavano gli interventi, volti a prevenire la caduta, a tutti i farmaci che ne fanno parte. Questo rappresentava un limite per l'intenzione di ricercare interventi efficaci mirati ad una sola classe farmacologica.

Un altro limite della ricerca è rappresentato dall'assenza nei termini mesh dell'acronimo "FRIDs", che avrebbe reso la ricerca più specifica e di conseguenza avrebbe potuto portare alla luce più articoli che trattavano l'argomento di interesse.

Figura 1. Tabella 2: Diagramma di flusso

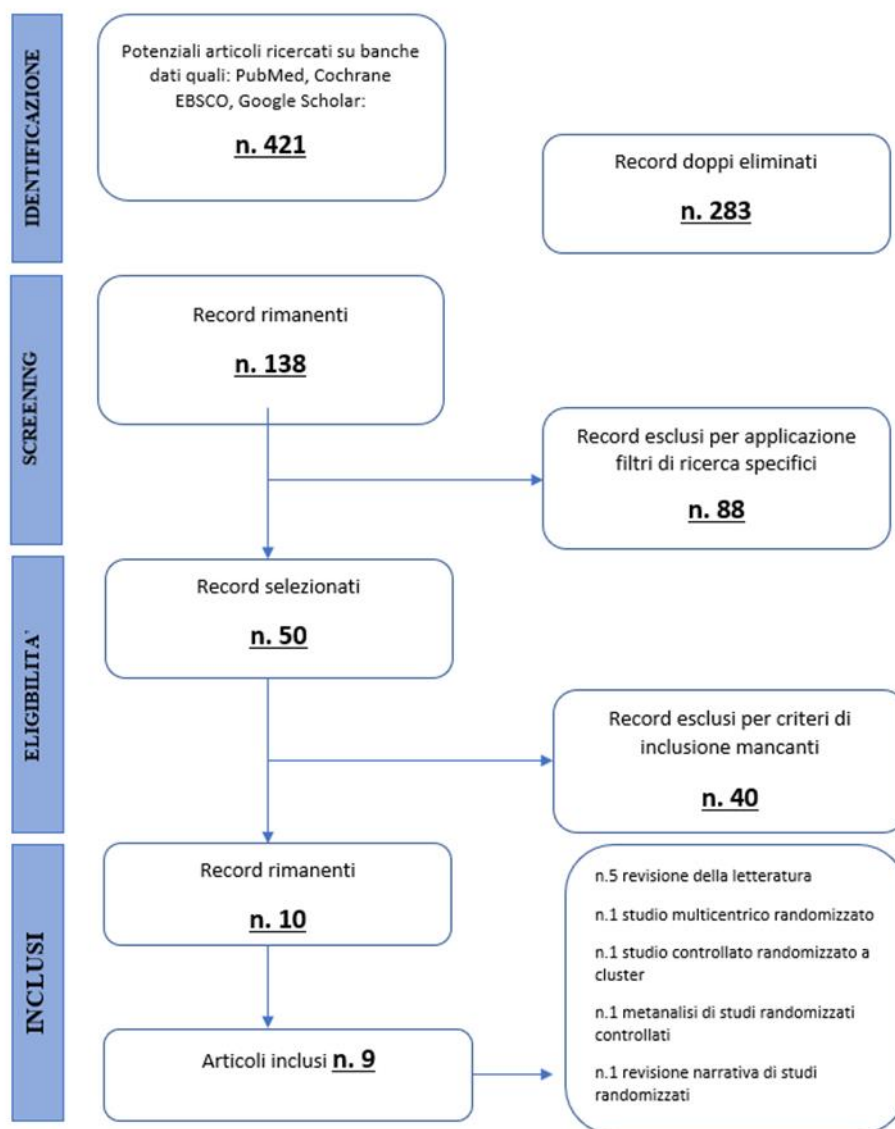


Tabella 3: Tabella riassuntiva degli articoli inclusi nella revisione

ARTICOLI	TIPO DI STUDIO	CAMPIONE	OBIETTIVO	RISULTATI	AUTORE/ ANNO
Deprescribing fall-risk increasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications	Revisione sistematica della letteratura e metanalisi	Anziani over 65 provenienti da qualsiasi realtà (ospedaliera, domiciliare, case di riposo) coinvolti in 5 trials clinici randomizzati per un totale di 1305 pazienti con periodo di follow-up di 6-12 mesi	Determinarne l'efficacia della sola sospensione farmacologica dei FRIDs nella prevenzione delle cadute e delle complicanze correlate alla caduta	La deprescrizione dei FRID non ha modificato il tasso di cadute (rate ratio 0,98, IC 95% da 0,63 a 1,51) l'incidenza delle cadute (differenza di rischio 0,01, IC 95% da -0,06 a 0,09; rischio relativo 1,04, IC 95% 0,86 a 1,26) o il tasso di infortuni da caduta (RaR 0,89, IC 95% da 0,57 a 1,39).	Lee, J., Negm, A., Peters, R., Wong, E. K. C., & Holbrook, A. (2021)
Interventions for reducing benzodiazepine use in older people	metanalisi di trials clinici randomizzati	16 trials clinici che includono anziani over 65 in terapia con benzodiazepine.	Rivedere l'efficacia degli interventi di sospensione volti a ridurre l'uso di benzodiazepine negli anziani e prevenire gli eventi avversi associati al loro consumo.	Sono state riscontrate probabilità significativamente più elevate di non utilizzare le benzodiazepine con la sospensione supervisionata con la psicoterapia (odds ratio (OR) = 5,06, IC 95% 2,68-9,57, $P < 0,00001$) e la sospensione con interventi di prescrizione (OR = 1,43, 95% CI 1,02-2,02, $p=0,04$) rispetto agli interventi di controllo trattamento usuali, educazione placebo, sospensione con o senza placebo farmaco o solo psicoterapia.	Gould, R. L., Coulson, M. C., Patel, N., Highton-Williamson, E., & Howard, R. J. (2014)
Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventing strategies	Articolo di revisione della letteratura	nessuno	Revisionare la letteratura riassumendo gli interventi sino ad allora ritenuti efficaci per la prevenzione delle cadute farmaco-correlate, con particolare menzione delle benzodiazepine	Una delle strategie potenzialmente utile per ridurre le cadute associate all'uso di benzodiazepine è evitare di iniziare una prescrizione a lungo termine prediligendo come prima soluzioni interventi non-farmacologici; se questi non risultassero efficaci e l'assunzione di benzo diventa imperativa, rispettare le indicazioni delle linee guida e iniziare una graduale sospensione del	Huang, A. R., Mallet, L., Rochefort, C. M., Eguale, T., Buckeridge, D. L., & Tamblyn, R. (2012)

				<p>farmaco oltre il periodo di assunzione consentito (4 settimane consecutive). Avvisi computerizzati accoppiato a strumenti di prescrizione elettronici, può modificare efficacemente i comportamenti di prescrizione. LIMITI: La maggior parte degli studi pubblicati sulle cadute negli anziani correlate ai farmaci si basano su dati osservazionali, quindi l'evidenza è debole.</p>	
<p>Effectiveness of medication withdrawal in older fallers: results from the IMPROVeFALL</p>	<p>Trial multicentrico randomizzato</p>	<p>612 pazienti over 65 recatisi in pronto soccorso a seguito di una caduta che presentavano uno o più FRIDs nella terapia domiciliare</p>	<p>Investigare l'effetto positivo o negativo della sospensione dei FRIDs applicata al gruppo di partecipanti rispetto alle "cure usuali" applicate al gruppo di controllo nella prevenzione e riduzione delle cadute farmaco correlate.</p>	<p>L' intervento di sola sospensione da FRIDs (benzodiazepine e altri) non è stato efficace nel ridurre le cadute. Durante i 12 mesi di follow-up, 91 partecipanti (34%) di controllo e 115 (37%) partecipanti all'intervento hanno subito una caduta;</p>	<p>Boyé, N. D. A., van der Velde, N., de Vries, O. J., van Lieshout, E. M. M., Hartholt, K. A., Mattace-Raso, F. U. S., Lips, P., Patka, P., van Beeck, E. F., van der Cammen, T. J. M., (2017).</p>
<p>Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use</p>	<p>Studio randomizzato controllato su gruppi</p>	<p>Un totale di 532 pazienti over 65 provenienti da case di riposo, domicilio o reparti a lunga degenza in terapia con benzodiazepine da almeno 6 mesi continuativi</p>	<p>Analizzare l'efficacia di due interventi strutturati comparati, A) sospensione + visite di follow up regolari (SIF) B) sospensione + indicazioni scritte riguardo la gestione delle benzodiazepine a domicilio, (SIW) che portino il paziente a smettere efficacemente le benzodiazepine entro un anno dall'intervento.</p>	<p>Entrambi gli interventi hanno portato a riduzioni significative dell'uso di benzodiazepine a lungo termine in pazienti senza grave comorbidità. Un intervento strutturato con una riduzione della dose per gradi e individualizzata scritta richiede meno tempo ed è efficace nelle cure primarie come un intervento più complesso che prevede visite di follow-up. A 12 mesi, 76 su 168 (45%) pazienti nel gruppo SIW e 86 su 191 (45%) nel gruppo SIF avevano interrotto l'uso di benzodiazepine.</p>	<p>Vicens, C., Bejarano, F., Sempere, E., Mateu, C., Fiol, F., Socias, I., Aragonès, E., Palop, V., Beltran, J. L., Piñol, J. L., Lera, G., Folch, S., Mengual, M., Basora, J., Esteva, M., Llobera, J., Roca, M., Gili, M., & Leiva, A. (2014)</p>

<p>Interventions to improve benzodiazepine tapering success in the elderly:</p>	<p>revisione sistematica di trial clinici randomizzati</p>	<p>11 trial randomizzati che includono anziani in terapia con benzodiazepine a domicilio. Non sono disponibili altre informazioni per impossibilità di reperire il full-text</p>	<p>Esaminare studi randomizzati controllati (RCT) che trattassero i diversi metodi efficaci per ridurre e sospendere l'uso benzodiazepine nella popolazione geriatrica.</p>	<p>L' intervento che si è dimostrato più efficace è l'educazione del paziente, sia perché questo risulta conveniente in termini di tempo e costi e perché che può aiutare in modo significativo il successo dell'interruzione del trattamento con benzodiazepine. Anche la CBT può essere un approccio efficace.</p>	<p>Dou, C., Rebane, J., & Bardal, S. (2019)</p>
<p>Interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura</p>	<p>7 studi che vanno a valutare gli interventi atti a sospendere l'uso prolungato di benzodiazepine nella popolazione anziana over 65. cinque trial clinici randomizzati e due studi comparativi pre e post-intervento.</p>	<p>Valutare criticamente il successo degli interventi utilizzati per ridurre le benzodiazepine e l'impatto di questi interventi sui risultati clinici negli anziani.</p>	<p>I tassi di interruzione del trattamento con benzodiazepine erano del 64,3% in uno studio che utilizzava la sostituzione farmacologica con melatonina e del 65,0% in uno studio che utilizzava un intervento mirato al medico generico. Interventi misti tra cui educazione del paziente e riduzione graduale (n = 2), sostituzione farmacologica con supporto psicologico (n = 1) e riduzione graduale con supporto psicologico (n = 1) hanno prodotto tassi di interruzione tra il 27,0 e l'80,0%. La maggior parte (n = 4) non ha osservato differenze nella prevalenza dei sintomi di astinenza o nella qualità del sonno, mentre uno studio ha riportato un calo della qualità della vita in coloro che hanno continuato ad assumere benzodiazepine rispetto a coloro che hanno interrotto per 8 mesi.</p>	<p>Reeve, E., Ong, M., Wu, A., Jansen, J., Petrovic, M., & Gnjidic, D. (2017)</p>
<p>Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura</p>	<p>5 studi randomizzati sul l'astinenza da farmaci psicotropi per prevenire la caduta negli anziani in terapia con farmaci psicotropi</p>	<p>Rivedere la letteratura relativa all'effetto dei farmaci psicotropi sulle cadute nelle persone anziane, con particolare attenzione alle prove a sostegno della minimizzazione del loro uso per</p>	<p>Vi è una forte evidenza di un'associazione tra il rischio sostanzialmente aumentato di cadute e l'uso di una serie di farmaci psicotropi, comprese le benzodiazepine (in particolare, gli agenti a lunga durata d'azione). L'intervento che ha dimostrato minor tasso di cadute successive è stata l'educazione terapeutica rivolta al paziente in merito alla gestione del rischio clinico di caduta e</p>	<p>Hill, K. D., & Wee, R. (2012)</p>

			ridurre il rischio di cadute.		
Interventions to reduce Fall-Risk-Increasing Drug use to prevent falls	Revisione narrativa di trials randomizzati.	7 trial randomizzati che trattano le cadute correlate all'uso dei FRIDs nei pazienti di età superiore ai 65 anni	Ricerca attraverso la consultazione delle banche dati, evidenze in merito agli interventi più efficaci per ridurre l'uso dei FRIDs per prevenire le cadute negli anziani	Due studi hanno utilizzato un intervento di supporto decisionale computerizzato, tre hanno utilizzato un intervento guidato da un professionista sanitario (farmacista o geriatra) e due erano interventi diretti di sospensione dei farmaci. Di questi, solo uno ha riportato una riduzione del FRID. Di quattro studi che non hanno riscontrato una riduzione delle cadute, uno studio ha riportato una riduzione significativa dei FRID, due non hanno riscontrato alcuna riduzione e uno non ha riportato questo risultato.	Gray, S. L., Elsis, Z., Phelan, E. A., & Hanlon, J. T. (2021)

4.1 RISULTATI

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura che affermano come l'utilizzo di benzodiazepine sia strettamente correlato all'evento caduta (Seppala et al., 2018); Nonostante ciò, la percentuale di prescrizione delle benzodiazepine permane elevata e, in molti casi, tali prescrizioni possono risultare inappropriate³² (Franchi et al., 2019). Interrompere o ridurre la dose di psicotropi e benzodiazepine funziona, ma garantire che un paziente rimanga senza questi farmaci è una sfida (Huang et al., 2012). Questo può accadere per numerose ragioni: conoscenze insufficienti in merito alla corretta e opportuna prescrizione del farmaco da parte dei professionisti sanitari, difficoltà nel tradurre le indicazioni delle linee guida (criteri Beers e START/STOPP) nella pratica clinica reale, mancanza di evidenze che suggeriscano efficaci metodi alternativi che sostituiscano le benzodiazepine, la non volontà da parte dei pazienti a smettere le benzodiazepine legata anche ai noti problemi di dipendenza sia fisica che mentale che esse creano e il velato assenso da parte dei medici nel continuare a prescrivere tali farmaci per i benefici a discapito dei rischi leganti al trattamento (Rebecca L et al., 2014) (Tamblyn et al., 2012).

Gli studi inclusi in questa revisione trattano la tematica della prevenzione delle cadute sia con un particolare sguardo rivolto alla sola classe farmacologica delle benzodiazepine sia analizzando la macroclasse dei FRIDs e quindi anche i farmaci psicotropi, di cui di fatto le BDZ fanno parte. Tuttavia, gli stessi studi analizzati propongono numerose e diverse metodiche di prevenzione, senza delineare alla fine un unico intervento o strategia efficace, ma una sommatoria di interventi, che se protratti nel tempo potrebbero risultare efficaci nella maggior parte dei pazienti anziani che alla fine dovrebbero interrompere l'uso delle benzodiazepine. Nonostante i molteplici studi quindi, non ci sono ancora prove chiare di un singolo intervento efficace, ma vi sono molte evidenze in merito al fatto che la prevenzione delle cadute farmaco-correlate avviene con interventi multipli.

La ricerca bibliografica condotta ha individuato gli interventi presenti in letteratura che possono essere divisi in due macrocategorie: 1) gli interventi rivolti direttamente alla modifica della terapia farmacologica e 2) gli interventi rivolti direttamente al paziente. Alla prima categoria appartengono i seguenti sottogruppi di interventi possibili: a) la sospensione

o la riduzione graduale del farmaco, b) la sospensione o la riduzione graduale del farmaco che viene effettuata con altri farmaci adiuvanti (SSRI, melatonina, progesterone), c) il monitoraggio degli effetti farmacologici e la revisione costante e continua della terapia, d) l'adozione di strumenti o “allerts” digitali. Alla seconda categoria invece appartengono: a) l'utilizzo della psicoterapia e/o della terapia comportamentale, b) l'educazione sanitaria al paziente e alla famiglia in merito ai vari aspetti inerenti l'utilizzo delle BZD o dei FRIDs, c) il ricorso al consulto regolare del medico prescrittore e il follow-up della prescrizione. A causa della variabilità della tipologia di studi e dei risultati raccolti, i risultati di questo elaborato sono riportati secondo revisione narrativa degli studi, raggruppati per tipo di intervento (Tab.3).

Tab.3: Interventi reperiti in letteratura presenti o assenti per singolo articolo incluso

ARTICOLI SELEZIONATI	Sospensione singola BZD/FRIDs	Sospensione BZD/FRIDs e psicoterapia	Sospensione BZD/FRIDs e aggiunta farmaci adiuvanti	Sospensione BZD/FRIDs ed interventi “prescrittivi”	Supporti informatici per prevenzione e management
Lee et al., 2022	P	A	A	A	A
Gould et al., 2014	A	P	P	P ^[1,2,3]	A
Huang et al., 2012	A	P	A	P ¹	P
Reeve et al., 2017	A	P	P	P ¹	A
Gray et al., 2021	A	A	A	P ^[2]	P
Boyé et al., 2017	P	A	A	A	A
Vicens et al., 2014	A	A	A	P ^[1,3]	A
Dou et al., 2019	A	P	P	P ^[1]	A
Hill & Wee, 2012	P	A	A	P ^[1,2]	A

Legenda: ¹Educazione sanitaria, ² Revisione della terapia, ³ Consulto e follow-up
P=Presente
A=Assente

4.1.1 INTERVENTI SULLA PRESCRIZIONE FARMACOLOGICA

I seguenti sottocapitoli trattano gli interventi, reperiti in letteratura, relativi alla prevenzione della caduta benzodiazepine-correlata. È necessario il seguente chiarimento: alcuni degli articoli citati contemplano le benzodiazepine non singolarmente, ma nella macrocategoria FRIDs (Fall Risk Increasing Drugs), il cui rischio intrinseco, che viene dato per assodato, è la caduta. Questi interventi sono finalizzati a prevenire l'evento caduta adiuvando direttamente la sospensione delle BZD in modo tale da prevenire di conseguenza gli eventi avversi causati dalle stesse. Per questo motivo gli studi, come criteri di risultato, scelgono la ridotta numerosità delle prescrizioni delle BZD insieme alla ridotta numerosità di pazienti che, dopo l'intervento, assumono ancora il farmaco. Il non menzionare l'effetto dell'intervento sulla frequenza delle cadute è una scelta dettata dal ragionamento secondo cui, se la sospensione del farmaco rappresenta già in sé l'atto preventivo più efficace, gli eventi avversi farmaco-correlati (in primo luogo la caduta) non si dovrebbero verificare qualora il farmaco venga sospeso efficacemente.

4.1.1.1 SOSPENSIONE DELLE BDZ/FRIDs

La sospensione delle BDZ come intervento singolo ed isolato è stata considerata in tre studi (tab 2). Lee et al., si esprime negativamente, non solo per i risultati analizzati nella revisione, ma per la stessa scarsità di studi e per la bassa qualità di quei pochi presenti. Riporta che su 1305 pazienti appartenenti a 5 differenti trial clinici, la riuscita interruzione e l'aderenza ai protocolli di riduzione della prescrizione erano basse e che i tassi di interruzione completa di almeno un FRID variavano dal 40% entro mese dalla prescritta sospensione fino al 10% dopo il primo mese con una progressiva riduzione nei mesi successivi per la ripresa del farmaco da parte dei pazienti o per la sostituzione con un farmaco analogo invalidando i risultati ottenuti nell'immediato periodo successivo all'interruzione della prescrizione. Sono stati analizzati sia il tasso che l'incidenza delle cadute, comparando i risultati del gruppo di intervento con quello dei gruppi di controllo per ogni studio. La riduzione della prescrizione dei FRID non ha ridotto il tasso di caduta (RaR 0,98, IC 95% da 0,63 a 1,51) né la sua incidenza (RR 1,04, IC 95% da 0,86 a 1,26) concludendo che, come intervento singolo, la sospensione graduale non diminuisce la rate delle cadute. Boyè et al., ha condotto uno studio per valutare l'effetto della sospensione dei

FRIDs sul tasso di cadute, a questo scopo sono stati coinvolti 679 pazienti suddivisi rispettivamente in un gruppo di intervento coloro in cui veniva sospeso il trattamento con FRIDs (n= 310) e un gruppo di controllo nei quali non veniva sospeso il (n= 310). Nei 620 pazienti analizzati, 308 assumevano FRIDs sia psicotropi che cardiovascolari, 265 assumevano FRIDs solo cardiovascolari e 114 assumevano solo FRIDs psicotropi. Di questi, 65% (79/114 pazienti) non ha completato il processo di sospensione, o per invalidazione del progetto (pazienti che avevano ricominciato ad assumere lo stesso farmaco sospeso o una tipologia analoga) o per sospensione fallita con ritorno a dosi ancora più alte rispetto a quelle precedenti all'intervento. Il restante 35% in cui la sospensione sembrava essere stata efficace, al follow up del dodicesimo mese, aveva ricominciato ad assumere il farmaco sospeso. Ciò ha reso nulli i risultati, non potendo così evincere l'efficacia dell'intervento sulla frequenza delle cadute successive al periodo di follow up. Hill et al., ha analizzato 5 differenti trial clinici eseguiti tra il 1999 e il 2010. In questo articolo si considera tra gli interventi, mirati a ridurre le cadute, la sospensione come intervento unico, la sospensione come parte di interventi multipli e come ultimo intervento considera la revisione generale della terapia. La sospensione come unico intervento viene trattato in un solo studio di quelli inclusi nella revisione; tale studio riporta una significativa riduzione (66%) dell'uso di farmaci psicotropi e del rate di cadute entro la fine dell'intervento a 12 mesi. Nonostante l'intervento sembrasse efficace, entro un mese dalla cessazione dello studio, il 47% dei pazienti che si erano astenuti dalla terapia con psicotropi ha ripreso i farmaci; lo studio imputa tale risultato ad una mancanza di supporto continuo nel sostenere il cambio farmacologico, il che determina l'intervento singolo come inefficace nel lungo termine, come di fatto dimostrato anche nel precedente studio. le conclusioni in merito alle altre tipologie di intervento verranno presentate nei capitoli seguenti.

4.1.1.2 SOSPENSIONE DELLE BZD/FRIDs PSICOTROPI CON PSICOTERAPIA E/O TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE

L'intervento di sospensione accompagnato da psicoterapia e/o terapia cognitivo comportamentale (CTP) è stato un intervento considerato in quattro studi^{25,26,28,31}. In due di questi studi clinici^{31,25}, l'intervento è contemplato come singolo intervento, nel terzo e nel quarto studio^{26,28} invece fa parte di un intervento multiplo e in particolare è trattato in associazione come secondo intervento corollario insieme alla farmacoterapia sostitutiva che verrà trattata in seguito. Solo in uno di questi studi²⁵, viene riportato o specificato per quale

disturbo i pazienti assumevano tali farmaci (insonnia cronica); tale informazione da parte degli altri tre studi avrebbe potuto migliorare la qualità dei risultati. Huang et al., cita uno studio (da Lader et al.) che riporta, nel complesso, risultati positivi nell'uso della terapia cognitivo-comportamentale associata alla sospensione delle BZD; si è dimostrato che un'efficace sospensione è stata raggiunta più spesso quando il processo di sospensione non durava oltre i 6 mesi e quando i pazienti coinvolti partecipavano (singolarmente o a gruppi) alle sedute di terapia presiedute da professionisti esperti ed allenati. Il tasso di sospensione riportato dallo studio citato era del 62-77 % per i gruppi sperimentali e del 21-30% per i gruppi di controllo. Poiché le principali indicazioni per le benzodiazepine (disturbi d'ansia e insonnia) tendono ad essere condizioni croniche, i pazienti che smettono di assumere questi farmaci sono soggetti a ricadute. Per tale motivo, la terapia cognitivo-comportamentale viene ritenuta uno strumento utile nella prevenzione di tali ricadute, soprattutto poiché queste esporrebbero nuovamente i pazienti allo stesso rischio di caduta BZD-correlata che si intende prevenire, insieme agli altri eventi avversi associati. Gould et al., riporta i risultati sotto forma di "probabilità di non usare le benzodiazepine" per ogni intervento analizzato nello studio; analizzando la CTP in associazione alla sospensione delle BZD, la probabilità di non usare BZD era dalle 3 alle 5.06 volte più alta, sia al follow up del terzo mese che del dodicesimo, nel gruppo di intervento piuttosto che nel gruppo di controllo. L'unica specifica raccomandazione dello studio è di non considerare questa raccomandazione come assoluta, poiché questo approccio potrebbe non essere efficace in ogni singolo individuo, in quanto si dovrebbe tenere in considerazione il disturbo primario per cui ogni paziente aveva iniziato a prendere le benzodiazepine. Lo studio Reeve et al.,³¹ prende in considerazione il supporto psicologico sia nei pazienti che affrontano la sospensione dalle BZD adjuvati da farmacoterapia sostitutiva, sia in quelli che la affrontano con la sola riduzione del dosaggio. Quest'ultimi sono stati analizzati solo da uno studio analizzato da Reeve et al., (Curran H et al.) nel quale la sospensione graduale delle BZD accompagnata da supporto psicologico ha portato ad una percentuale di interruzione del farmaco pari all'80%, con miglioramento della qualità di vita, dell'umore e con una riduzione dei rischi associati. In questo studio, la sostituzione farmacologica viene considerata come intervento principale in cui la psicoterapia è solo un intervento corollario o adjuvante, per questo motivo verrà trattata nel paragrafo seguente.

4.1.1.3 SOSPENSIONE DELLE BZD/FRIDs PSICOTROPI CON ADIUVANTI FARMACOLOGICI

Reeve et al., tra gli interventi singoli analizzati in letteratura, riporta i risultati ottenuti dalla sospensione delle BZD che veniva coadiuvata con la somministrazione di farmaci non psicotropi. In questo caso, lo studio citato analizzava la somministrazione di melatonina ad un gruppo caso, e la somministrazione di placebo al gruppo di controllo come farmaci alternativi alle BZD; il tasso di interruzione dopo l'utilizzo della melatonina era del 64,3% (9/14 pazienti partecipanti al trial clinico) con un miglioramento della qualità del sonno e dell'ansia. Ciononostante, lo studio che ha analizzato precedentemente il dato, non specifica che il gruppo di intervento a cui è stata somministrata la melatonina presentava l'insonnia o disturbi del sonno come ragione per la quale era stata iniziata la terapia con le BZD. Pur essendo un risultato notevole, rimane il fatto che la melatonina è un adiuvante specifico per questa problematica, il che la rende adatta ad una specifica categoria di pazienti; potrebbe perciò non essere efficace in quei pazienti che assumono le BZD non per disturbi legati al sonno. Gould et al., tra i vari interventi analizzati, si esprime a favore della terapia sostitutiva con farmaci adiuvanti, includendo melatonina, benzodiazepina a breve durata d'azione (lormetazepam) e stabilizzatore dell'umore (carbamazepina). In realtà il risultato che Gould et al., riporta, ovvero una probabilità di non usare le BZD grazie alla melatonina di 1.86 volte in più rispetto al placebo, proviene da uno studio (Cardinali et al., 2002) che ha sperimentato la melatonina in pazienti con disturbi del sonno minori, il che potrebbe sostenere l'ipotesi che questo approccio ed i suoi risultati positivi sono limitati al campo dell'insonnia. La melatonina è stata citata anche da Dou et al., che definisce inconcludente l'uso del farmaco per aiutare a migliorare il successo del tapering delle BZD, record che può essere dovuto sia alle sostanziali differenze presenti nella metodologia con cui questo intervento veniva applicato nei differenti studi, sia per il disegno di studio che differiva da articolo ad articolo. Altri farmaci vengono menzionati nella revisione, come progesterone paragonato al placebo o agli SSRI, riportando risultati contrastanti od inconcludenti per mancanza di studi effettuati sugli anziani in merito a questa tematica.

4.1.1.4 ADOZIONE DI SUPPORTI PER LA DECISIONE CLINICA: ALLARMI O SISTEMI COMPUTERIZZATI

La creazione di software di supporto per la decisione prescrittoriale²⁷ e l'uso delle tecnologie per la contiguità nel passaggio delle informazioni relative alla salute dei pazienti²⁸, sono due dei molti tentativi di integrare il controllo digitale nella prevenzione delle cadute associate a farmaci. È una macro-tipologia di interventi eterogenei rivolti sia ai professionisti sanitari (p. es: medici prescrittori, infermieri e farmacisti) che ai pazienti. La prescrizione computerizzata e il supporto decisionale dovrebbero aiutare ad affrontare gli errori terapeutici prevenibili poiché possono guidare il dosaggio e fornire “*alerts*” per identificare l'appropriatezza prescrittiva, le controindicazioni e gli errori di interazione farmacologica, soprattutto se integrati con le informazioni su tutti i farmaci somministrati²⁸. Le precedenti revisioni Gray et al., e Huang et al., sono due studi condotti su trial clinici randomizzati che valutano l'efficacia di questo tipo di intervento, insieme ad altri, nel campo della prevenzione delle cadute farmaco correlate. Lo studio²⁸ riporta che l'utilizzo di avvisi computerizzati accompagnati da strumenti di prescrizione elettronici, può modificare efficacemente i comportamenti di prescrizione, riducendo il numero di prescrizioni inappropriate. Tale riduzione non solo contribuisce a ridurre il rischio di cadute e lesioni, ma anche a diminuire il numero di anziani ricoverati per complicanze dovute alle cadute. Gray et al., inserisce i sistemi di supporto computerizzati in una delle tre categorie di interventi ritenuti possibili: 1) “*interventi guidati dai professionisti sanitari*”, che racchiudono la revisione della terapia con raccomandazioni sul rischio di cadute completata da un farmacista o geriatra e inviate tramite la cartella clinica elettronica (EMR) al medico di medicina generale, 2) “*interventi di sospensione dei FRIDs*” che includono il ritiro graduale dei farmaci psicotropi come singolo intervento. Tale studio contempla, nella lista di trial analizzati, un trial in comune con lo studio precedente; essendoci un considerevole arco temporale che distacca i due studi, e contemplando più studi uguali nella loro revisione, i risultati che riporta Gray et al., vengono considerati i più aggiornati e affidabili. Lo studio difatti include altri trial realizzati dopo l'anno di pubblicazione dello studio “gemello”. Gray et al., non si esprime totalmente sull'efficacia dei sistemi di supporto digitale, poiché dagli studi analizzati, risulta difficile discernere gli elementi chiave comuni degli studi, sperimentando i sistemi di supporto in diverse situazioni e con fini anche diversi.

4.1.1.5 SOSPENSIONE CON INTERVENTI PRESCRITTIVI

I sopracitati “interventi prescrittivi” comprendono tre sotto-interventi associabili alla sospensione delle BZD, ovvero l’educazione sanitaria, la revisione della terapia e regolari visite di follow-up con opportunità di consultare il medico. Sette dei nove articoli inclusi trattano, singolarmente o combinati tra di loro l’effetto dell’educazione sanitaria

L’educazione sanitaria è presente in 6 studi, la revisione terapeutica in 3 studi e l’opzione follow-up/consulto in 2 studi; questi ultimi vengono solo citati dagli studi ma non riportano risultati imputabili agli stessi. L’efficacia maggiore e il responso migliore sono stati riscontrati in quegli studi che hanno implementato la sospensione con l’educazione dei pazienti e dei sanitari. L’educazione è prevalentemente orientata ad aumentare la consapevolezza del paziente o del care giver e famiglia in merito alle seguenti tematiche: cosa sono le benzodiazepine, quali sono gli effetti collaterali ad esse associati, come le benzodiazepine aumentano il rischio di caduta e perché la sospensione dalle benzodiazepine aiuta a prevenire tale evento. Gould et al., afferma che sono state riscontrate probabilità significativamente più elevate di non utilizzare benzodiazepine con interventi di prescrizione multiforme e che l’effetto medio del trattamento post-intervento era di 1,37 volte superiori per gli interventi multi-sfaccettati (IC 95% 1,10-1,72, $P = 0,006$, NNT = 15) rispetto agli interventi di controllo. Si spiega la mancanza di ulteriori risultati più specifici in quanto non è stato possibile esaminare le differenze di sottogruppi rispetto alla patologia sottostante poiché gli studi raramente hanno riportato questi dati e poiché gli studi esaminati non riportavano l’efficacia a lungo termine degli interventi prescrittivi multipli e singoli poiché nessuno studio ha valutato i risultati a 0,5-3 mesi o 12 mesi di follow-up. Huang et al., cita anche lo studio Salonoja et al., uno studio prospettico controllato condotto in Finlandia su 591 anziani residenti in comunità; lo studio in questione viene citato in quanto trattava come principale intervento l’educazione. I pazienti partecipavano ad una sessione di consulenza sui FRIDs con un geriatra, seguita da una lezione di un’ora sugli effetti avversi di questi farmaci. Il numero di utilizzatori regolari di benzodiazepine è diminuito del 35% (OR = 0,61 [IC 95% 0,44, 0,86]) rispetto all’aumento del 4,0% dei consumatori regolari di farmaci BZD/Z che hanno ricevuto cure abituali, e gli effetti sono persistiti fino al follow up del dodicesimo mese. Huang et al., concorda pienamente sull’importanza dell’informazione e dell’educazione ma asserisce anche che gli studi che hanno utilizzato un approccio

multiforme hanno avuto il successo più ampio e duraturo per quanto riguarda l'astinenza da benzodiazepine. Reeve et al., aggiunge all'educazione sanitaria l'impatto positivo delle indicazioni scritte rispetto a quelle solo orali, riportando che l'utilizzo degli opuscoli informativi e educativi hanno avuto effetti positivi sulla sospensione delle BDZ (studio citato: Tannenbaum C. et al., 2014): il 27% di coloro che hanno ricevuto l'opuscolo informativo ha smesso di assumere BZD, significativamente più del 5% nel gruppo di controllo a 6 mesi di follow-up. Mentre gli interventi di educazione del paziente identificati da Reeve et al., hanno avuto un tasso di successo inferiore (27 e 35%) rispetto ad altri interventi, riflettono potenzialmente la pratica della vita reale meglio degli studi di sostituzione farmacologica controllata. Gli interventi diretti al paziente hanno l'ulteriore vantaggio di essere a basso costo, facilmente integrabili nelle cure regolari e garantire che i pazienti siano coinvolti nelle decisioni sui cambiamenti nell'uso dei farmaci. Vincens et al., approfondisce il tema dell'educazione e dell'informazione scritta con lo studio controllato randomizzato a cluster che prevede di comparare l'intervento educativo strutturato con visite di follow-up (SIF) o un intervento educativo strutturato con istruzioni scritte (SIW). Su 532 pazienti partecipanti 168 erano destinati al gruppo SIF, 191 al gruppo SIW e 173 al gruppo di controllo. In entrambi i gruppi di intervento il tasso di interruzione, al follow up dei 6 mesi, era del 45% contro il 23% del gruppo di controllo. Lo studio, tuttavia, si dichiara a favore della sospensione graduale associata ad indicazioni scritte poiché richiede meno tempo ed è efficace come un intervento più complesso che prevede visite di follow-up. Dou et al., concorda con lo studio precedente, in quanto definisce l'educazione del paziente un intervento efficace, conveniente in termini di tempo e di costi che può aiutare in modo significativo il successo dell'interruzione del trattamento con benzodiazepine ²⁵. Propone, come lo studio precedente, un intervento educativo basato su incontri frontali, istruendo i pazienti sulle proprietà delle BZD/FRIDs psicotropi, sulla correlazione BZD-caduta e sull'importanza della sospensione di questi farmaci entro i termini stabiliti dalle linee guida. Nel gruppo di intervento viene associata anche la distribuzione ai pazienti di opuscoli informativi **scritti**, che trattano le stesse tematiche; al follow up del dodicesimo mese i dati riportano una riduzione del 45% dell'uso di BZD nel gruppo di intervento contro un 7% in quello di controllo, con significativa riduzione delle cadute.

La revisione della terapia è trattata in tre studi come intervento corollario della sospensione, ma mai singolarmente. Hill et al., valuta, tra gli altri interventi, l'effetto di una

revisione dei farmaci e la modifica dei regimi terapeutici, con l'obiettivo di ridurre le cadute. Questo tipo di intervento è mirato prevalentemente a identificare i pazienti a rischio in base alla terapia che assumono; consiste nel verificare o meno la presenza di BZD o altri FRIDs (prevalentemente psicotropi), da quanto tempo assumono tali farmaci, controllare le dosi giornaliere ed allertarli, o inviarli al proprio medico di medicina generale, qual ora si riscontrassero incongruenze o comportamenti a rischio. Gray et al., ha riportato i risultati condotti da trial clinici precedenti all'anno di pubblicazione limite di questa revisione (2012), effettuati solo con il coinvolgimento di medici e farmacisti, senza menzione dell'infermiere nemmeno nella sfera preventiva o di sorveglianza. Gray et al., riporta il tentativo di un trial clinico di implementare l'intervento di revisione del regime farmacologico completata da un farmacista o geriatra, con raccomandazioni sul rischio di cadute del paziente, inviate al fornitore di cure primarie tramite la cartella clinica elettronica (EMR). Per cui l'intervento singolarmente non è stato valutato, e nonostante l'associazione al follow up dei 12 mesi, non è stata osservata una riduzione significativa delle cadute nel gruppo di intervento. Tuttavia, l'analisi che ha utilizzato solo i dati EMR ha rilevato una significativa riduzione degli infortuni da caduta nel gruppo di intervento; per assurdo, l'uso del supporto informatico ha ottenuto più risultati come intervento singolo piuttosto che in associazione con la revisione della terapia. Lo studio Gould et al., riconosce la revisione della terapia tra gli interventi prescrittivi insieme all'educazione e al feedback/follow up, ma non la tratta singolarmente; riporta i dati di efficacia ottenuti dalla somma dei tre interventi insieme, senza fare distinzioni. Non è per cui possibile valutare l'efficacia singola dell'intervento da questo studio.

Limite: Il fatto che alcuni studi non riportino i risultati dell'intervento sul rate delle cadute sia nel breve che nel lungo termine (durante lo studio e post follow-up finale) rappresenta il limite principale della ricerca e un dato mancante nella letteratura. La decisione di prediligere come criterio di efficacia il ridotto numero di BZD assunte nei pazienti campione, non è sbagliata, ma se si intende prevenire le complicanze dettate dalla loro assunzione, menzionare come l'intervento abbia influito sulla frequenza dell'evento caduta sia nel breve che nel lungo termine migliorerebbe la qualità e l'attendibilità degli studi in questione.

Il ricorso, o la necessità, di una terapia polifarmacologica nell'anziano dovrebbe essere attentamente valutata, in quanto non solo potenzialmente dannosa e, soprattutto, fattore predittivo di caduta (l'assunzione di quattro o più farmaci è associata a un aumento dei tassi di caduta del 18% nelle persone di età superiore ai 60 anni, Dhalwany N.N et al., 2017), ma anche troppo frequente (circa un anziano su tre prende più di quattro/cinque farmaci al giorno). La polifarmacoterapia, tuttavia, è un problema sottovalutato in molte realtà; questa è tanto frequente quanto lo sono le prescrizioni psicotrope che l'accompagnano, sia nelle realtà cliniche che domestiche in cui l'anziano vive, (spt. Benzodiazepine ed antidepressivi) (Izza et al., 2020). Le benzodiazepine sono farmaci di largo uso ed over prescritte nella popolazione anziana (53,4 DDD/1000 abitanti die, Rapporto OsMed 2021), proprio per l'elevato potere benefico che esse hanno su una vasta gamma di disturbi; nonostante ciò, molti dei loro effetti farmacologici (sedazione, ansiolitico, miorellassante, anticonvulsivante, anestetico) possono presentare risvolti negativi, anche fatali, quando la terapia non viene gestita correttamente o non vengono rispettate le raccomandazioni. Per le loro stesse proprietà, sono farmaci associati ad un elevato rischio di lesione derivante da eventi quali cadute ed incidenti. La caduta nell'anziano è l'evento avverso più frequente che deriva da cause di origine multifattoriale e, di conseguenza, gli interventi di prevenzione differiscono di molto non solo in termini di tipologia, ma anche di applicabilità. Quando la causa della caduta nell'anziano è imputabile alla poli-terapia farmacologica ed all'assunzione di farmaci associati ad un'elevata incidenza di cadute, la prevenzione dell'evento è incentrata prevalentemente sul correggere tale terapia. In primo luogo, la terapia con BZD deve rispettare i criteri di prescrizione appropriata (criteri BEERs aggiornati dall'American Geriatric Society 2015/ criteri STOPP/START) per evitare che questi farmaci siano prescritti inappropriatamente e senza che siano state prese in considerazione soluzioni alternative (tecniche non farmacologiche o farmaci con effetti analoghi non potenzialmente pericolosi); questo dipende però dal disturbo di base per il quale si ricorrerebbe all'uso delle BZD. Nel caso in cui la loro prescrizione nell'anziano fosse inevitabile, tenendo conto che l'utilizzo delle BZD deve essere limitato nel tempo (American Geriatric Society, 2019), l'approccio interventistico che sembra portare a risultati efficaci è associare una graduale sospensione ad interventi multipli e combinati, una volta raggiunto il limite massimo consentito per la

loro somministrazione (3-4 settimane). La sospensione risulta l'unica via percorribile per ridurre i rischi associati alla terapia con BZD, in cui la caduta occupa il primo posto a parità di frequenza e d'incidenza. Tuttavia, per ragioni anch'esse di natura multifattoriale, la sospensione da questi farmaci risulta una sfida (Huang et al., 2012) e non sono emersi dalla letteratura risultati che propendano per un intervento singolo piuttosto che per un altro. Lo studio di Lee et al., dichiara inefficace la sospensione come intervento singolo in quanto non diminuisce né il numero di benzodiazepine assunte, né il tasso di cadute; tenendo presente il criterio temporale, numerosi studi hanno dimostrato che non solo è difficile la sospensione delle BZD nel breve periodo, ma anche quando questa avviene, non viene mantenuta nel lungo termine, con un elevato tasso di insuccesso e di ricaduta nell'utilizzo delle BZD che supera il 45% dei casi e che, in definitiva, aumenta nuovamente il rischio di caduta nell'anziano; questo poiché il paziente non riesce o non vuole sospendere il trattamento. Al fine di rendere definitiva la sospensione delle BZD si sono provati approcci di diverse tipologie tra cui: l'associazione tra gli interventi di sospensione e interventi di psicoterapia e/o terapia comportamentale. L'intervento combinato si è dimostrato estremamente efficace nei pazienti affetti da disturbi d'ansia o altri disturbi psichiatrici, ma non efficace nei soggetti, per esempio, con disturbi di insonnia. Un'altra strategia multidimensionale in letteratura prevedeva la sospensione delle BZD adiuvata da una terapia in associazione: in definitiva gli studi che hanno trattato pazienti con disturbi del sonno con la melatonina hanno ottenuto ottimi risultati a breve termine e un buon mantenimento anche oltre il follow up del dodicesimo mese, mentre ai pazienti con diagnosi di disturbo d'ansia dello studio Dou et al., associare la sospensione alla somministrazione sostitutiva di melatonina o SSRI si è rivelato inconcludente, in quanto i risultati (incidenza delle cadute, tasso di sospensione delle BZD) tra il gruppo di intervento e quello di controllo non differivano; i pazienti che hanno sperimentato una sospensione efficace sia nelle tempistiche dei follow-up previsti sia nel periodo post-studio sono quelli a cui è stata fornita educazione sanitaria e/o psicoterapia.

Gli interventi che sono più difficili da analizzare sono la revisione della terapia e le richieste di feedback/follow up con visita di controllo perché da un lato non vengono trattati o menzionati singolarmente ma sempre in associazione (quindi accompagnati ad altri interventi maggiori), dall'altro lato, sono tipologie di intervento incentrate sul medico prescrittore/revisionatore: questi perdono efficacia qualora questi professionisti avessero a che fare, per esempio, con pazienti che non aderiscono alle indicazioni fornite o difficili da

monitorare; come nel caso, ad esempio, del paziente che deve sospendere le benzodiazepine a domicilio, quindi “monitorato” a distanza. La revisione della terapia può risultare efficace se questo accetta i cambiamenti apportati alla terapia e li applica ascoltando le indicazioni. È un intervento strettamente condizionato dall’ambiente in cui avviene la sospensione, dal rapporto professionista-paziente e anche dal paziente stesso, soprattutto dal livello di consapevolezza che il paziente ha del rischio che corre assumendo tali farmaci. Quello che si evince dall’analisi degli studi, è che, quando si considera l’associazione tra benzodiazepine e rischio di caduta, la prevenzione dovrebbe essere l’unica forma di gestione del rischio, e la letteratura indica che la miglior strategia preventiva consiste nel non iniziare il paziente ad una terapia inappropriata e/o a lungo termine con questi farmaci, soprattutto se si parla di soggetti anziani (Huang et., al 2012). Questo approccio non sempre è possibile, in alcuni soggetti è addirittura utopico; se la terapia è già iniziata, essendo il fattore di rischio più facilmente modificabile per la caduta, il monitoraggio continuo nel tempo attraverso il follow up e le revisioni della terapia sono interventi sì validi (Huang et al., 2012), ma non sempre accessibili; essi hanno un costo, non solo in termini di soldi ma anche di tempo. Sono facilmente realizzabili per gli anziani degenti o residenti in strutture in cui è sempre presente la sorveglianza da parte dei professionisti sanitari, ma per i soggetti a domicilio, anche per le ragioni spiegate in precedenza, la prevenzione può risultare più complicata se il paziente non è consapevole del rischio. In questi casi l’educazione sanitaria non solo è l’intervento maggiormente utilizzato in associazione con i diversi citati per ogni articolo, ma è quello che conduce a risultati positivi ed efficaci sia nel breve che nel lungo termine.

I due studi che supportano la digitalizzazione dell’informazione e della prescrizione, con sviluppo di supporti computerizzati, destinano a loro volta l’intervento alla sola figura medica; nonostante questa sia un’epoca in cui tutti hanno accesso alle informazioni digitali e la divulgazione attraverso tali sistemi sia alla portata di tutti, anche degli anziani, è possibile che questo tipo di intervento abbia successo, ma solo se i pazienti vengono educati a cercare ed informarsi. La mancanza di collaborazione da parte del paziente in sospensione da BZD può essere determinata da molti fattori, ma spesso la scarsa compliance deriva da una mancata educazione in merito ai rischi che possono incorrere assumendo questi farmaci. Il potere benefico delle BZD nei molteplici campi in cui sono implicate, è pari solo al loro potere lesivo; nella popolazione anziana attuale, questo pericolo non è rappresentato solo dalla capacità che il farmaco ha di generare dipendenza e, di conseguenza, riluttanza nel

sospendere (soprattutto per il timore che la sintomatologia iniziale possa ricomparire), ma anche dalla mancanza di conoscenze, o dall'errata percezione, che i pazienti hanno in merito ai farmaci di interesse e agli eventi avversi che questi potrebbero cagionare. Lo studio Bell et al., ha condotto un'indagine qualitativa proprio su questo aspetto, riportando tre temi principali ricorrenti tra i partecipanti allo studio: la maggior parte dei pazienti intervistati non correlava il rischio di caduta all'utilizzo di farmaci come le BZD, e adottavano soluzioni "fai da te" per gestire effetti quali sedazione, capogiri o vertigini, questo per non "*disturbare il medico*". Altri pazienti, che invece sospettavano che sussistesse tale correlazione, preferivano adeguare da soli le dosi giornaliere di farmaco senza consultare il medico, fenomeno molto più diffuso di quel che possano riportare gli indici statistici. Altri che si sono rivolti al loro medico prescrittore chiedendo chiarimenti, dichiarano di essersi sentiti "*rifiutati*", o di "*aver preferito i benefici a discapito dei rischi*" in accordo con lo stesso. Lo studio conclude asserendo che, non solo i medici, ma tutti i professionisti sanitari dovrebbero informare ed educare i pazienti, valutando regolarmente il trattamento degli anziani in terapia con farmaci a rischio di caduta. In altre parole, prevenire l'evento educando il paziente. In questo frangente la professione infermieristica, nonostante l'atto e la scelta di prescrizione sia competenza medica, può trovare voce. L'educazione sanitaria è nel pieno delle competenze infermieristiche, come asserisce l'art.1 comma 2 del DM 739/94, ed essa rappresenta un efficacissimo strumento di prevenzione. L'infermiere è una figura professionale che lavora a strettissimo contatto con i pazienti e che può sviluppare le competenze e conoscenze avanzate necessarie a prevenire l'evento caduta BZD correlato in collaborazione con la figura medica; a tali competenze devono essere associate le capacità relazionali-educative, qualità fondamentali per impartire un'educazione efficace. Stabilendo una relazione terapeutica rafforzata nel tempo col paziente, basata sul rispetto reciproco del ruolo e sulla fiducia, l'infermiere induce l'assistito ad ascoltare ciò che gli viene insegnato, a partecipare in maniera attiva al programma di cura e ad aumentare la compliance e la consapevolezza, elementi chiave per la riuscita positiva del processo di educazione. Lo studio di Juola et al., ha condotto un trial randomizzato controllato studiando se e come un'educazione specifica impartita all'infermiere e dall'infermiere al paziente, possa ridurre l'utilizzo di farmaci "pericolosi" (contemplando le benzodiazepine) e ridurre l'incidenza degli eventi avversi correlati (diminuzione del rate di caduta come primo criterio di

risultato). L'intervento educativo consisteva fornire al personale infermieristico due incontri da quattro ore ciascuno di approfondimento in merito a tematiche come:

- Conoscere i farmaci potenzialmente dannosi per gli anziani
- Conoscere gli eventi avversi correlati all'uso dei farmaci inappropriati negli anziani
- Conoscere i farmaci benefici, in sostituzione a quelli non raccomandati, per gli anziani fragili istituzionalizzati
- Comprendere i rischi legati alla polifarmacoterapia, in particolare le interazioni farmaco-farmaco
- Comprendere i cambiamenti di base nel metabolismo dei farmaci in età avanzata, in particolare in relazione all'insufficienza renale

Gli incontri sfruttavano la modalità “*discussione e conferenza*” su casistiche cliniche reali presenti nella struttura di lavoro e workshop su pazienti anziani in regime farmacologico complicato. Al follow up del dodicesimo mese, la prevalenza dell'uso di farmaci a rischio per l'anziano è diminuita nel gruppo di intervento dell'11,7% rimanendo quasi costante nel gruppo di controllo, ove la percentuale d'uso era aumentata del 3,5; mentre nei reparti di intervento ci sono state 171 cadute (2,25 cadute/anno persona), nei reparti di controllo le cadute sono state 259 (3,25 cadute/anno persona). Lo studio conclude che l'ottimo risultato è stato possibile grazie alla riduzione degli psicotropi attraverso l'intervento educativo, relativamente leggero e poco dispendioso in termini di tempo, fornito al personale infermieristico utilizzando metodi di apprendimento attivanti; trasmettere lo stesso intervento al paziente ha portato effetti benefici riducendo il numero di BZD assunte e il numero di cadute sia durante lo svolgimento dello studio (dodici mesi) sia post-studio. La responsabilità di monitorare l'andamento e la riuscita del processo di sospensione dei pazienti è stata data all'infermiere, tramite follow up telefonici o tramite visite domiciliari di controllo, in cui il professionista aveva il compito di segnalare l'eventuale ripresa dell'assunzione farmaco sospeso o l'errata gestione della terapia domiciliare. È ferma convinzione che, nella prevenzione di un evento così ampiamente presente su larga scala, anche e soprattutto l'infermiere deve e può cooperare con le altre figure professionali per la riuscita del processo di sospensione, attraverso una delle abilità che rientrano nel pieno delle sue competenze. È da notare in tal senso, oltre allo studio appena menzionato, la

scarsità nella letteratura di riferimenti alla professione infermieristica, di cui l'educazione sanitaria rappresenta una delle principali competenze.

La mancanza in letteratura di riferimenti alla professione infermieristica nell'ambito della prevenzione delle cadute domiciliari nelle polifarmacoterapie rappresenta uno dei limiti della revisione, e un punto di riflessione per studi futuri che, relativamente all'intervento educativo, potrebbero considerare anche il supporto della professione infermieristica nella prevenzione delle cadute BZD-correlate. L'utilizzo del farmaco in questione, come anche l'evento caduta, sono tematiche costantemente presenti nell'attività lavorativa giornaliera dell'infermiere. La prevenzione di tale evento nel paziente anziano è di alto interesse sia per la pratica infermieristica attuale, sia soprattutto per quella futura; gli anziani del prossimo ventennio arriveranno a rappresentare oltre il 30% della popolazione nazionale, in accordo con le previsioni ISTAT. Il fenomeno "baby boomers" contribuirà ad aumentare notevolmente il numero dei soggetti in terapia con le BZD, e di conseguenza l'aumento dei ricoveri per complicanze derivanti dalle cadute, comportando una spesa sanitaria raddoppiata rispetto a quella attuale e una mortalità crescente. In tal senso, è necessario considerare l'educazione non solo come intervento risolutore dell'evento già avvenuto, ma come intervento di prevenzione primaria attuato sia sugli anziani attuali sia quelli futuri, che un giorno potrebbero dover affrontare la stessa problematica. Si può contare sul fatto che la futura popolazione anziana, a cui appartengono la maggior parte dei care-giver famigliari attuali, veda indirettamente nei loro cari gli effetti nocivi della terapia con BZD e le complicanze che possono seguire; di conseguenza, avremmo a che fare con una popolazione più consapevole, stimolata a riconoscere la pericolosità delle BZD e ad informarsi, contrastando il cosiddetto "fenomeno sommers" che dilaga negli ultimi anni.

5.1 IMPLICAZIONI PER LA PRATICA INFERMIERISTICA QUOTIDIANA:

- Contemplare il "rischio di caduta BZD/psicotropi correlato" come complicanza potenziale completando la diagnosi infermieristica "Rischio di caduta".
- Completare l'educazione rivolta all'infermiere in merito alla prevenzione delle cadute generica, inserendo corsi informativi o di aggiornamento che trattino la prevenzione specifica nel caso di cadute BZD/psiotropi-correlate, i possibili interventi, la sospensione e il mantenimento dell'astinenza dal farmaco, focalizzandosi sull'importanza del follow up e del monitoraggio a lungo termine. Integrare inoltre la conoscenza delle tecniche non farmacologiche o dei possibili

farmaci sostitutivi che possono precedere le BZD come opzioni di trattamento iniziale, in base al tipo di disturbo.

- Integrare ai colloqui orali finalizzati all'educazionale del paziente, l'uso di indicazioni scritte, come suggerito dagli studi citati (p.es: opuscoli informativi scritti, chiari e semplici da leggere, istruzioni riguardanti la gestione autonoma della terapia domiciliare, diari giornalieri su segni e sintomi riconducibili all'uso del farmaco o dell'astinenza dallo stesso).
- Se presente un eventuale care-giver, rivolgere l'educazione sia a lui/lei che al paziente.
- Rinforzare il ruolo dell'assistenza infermieristica territoriale nel monitoraggio "a distanza" per prevenire le cadute BZD correlate nell'ambito domiciliare (ambiente dove si verifica il 60% delle cadute) e garantire una migliore continuità assistenziale nella gestione del rischio. Associare alle modifiche dell'ambiente domestico e dello stile di vita anche modifiche della terapia domiciliare, segnalando al medico prescrittore presenza di BZD e/o farmaci FRIDs in terapia ed eventuali associazioni o dosaggi pericolosi per il paziente. Effettuare più visite nell'arco della settimana, quante ritenute necessarie, qualora si sospetti una gestione inefficace della terapia o una ripresa non segnalata del farmaco a rischio caduta.
- Valutare, attraverso ulteriori studi, l'applicabilità del modello Hendrich II come scala di valutazione del rischio di cadute anche a domicilio e/o nelle strutture residenziali per anziani, in quanto essa considera, tra gli item, sia le BZD e caratteristiche oggettive del paziente rilevabili facilmente.

5.2 IMPLICAZIONE PER LA RICERCA:

In seguito ai risultati emersi nella seguente revisione bibliografica, vengono proposti alcuni orientamenti per la ricerca futura:

- Sono necessari ulteriori studi che trattino la tematica in questione concentrandosi sulle BZD come farmaci singoli.
- Prediligere disegni di studio come studi osservazionali-descrittivi, trials clinici o studi caso controllo anziché ulteriori revisioni della letteratura per ottenere conclusioni che abbiano la maggior evidenza scientifica possibile, riducendo invece le opinioni dell'esperto

- Indagare l'efficacia delle diverse associazioni di interventi relativi alla prevenzione delle cadute BZD-correlate in pazienti che presentano lo stesso disturbo, anziché in più pazienti con disturbi differenti.
- Inserire tra i MeSh Terms l'acronimo FRIDs per semplificare la ricerca, renderla più specifica e portare all'attenzione degli autori gli articoli di interesse.
- Considerare la frequenza delle cadute come principale criterio di efficacia dell'intervento insieme a quelli proposti in precedenza; questo non solo durante i follow up previsti dallo studio, ma anche nel periodo post studio, per dimostrare l'efficacia di un intervento nel lungo termine.
- Effettuare più studi nel setting domiciliare
- Ricercare eventuali aggiornamenti in merito all'applicazione del modello Hendrich II e alla sua relativa efficacia nel prevenire le cadute anche nei pazienti a domicilio oltre che in quelli ospedalizzati.

La caduta è un concetto che caratterizza in particolar modo la figura dell'anziano; è un evento traumatico e fin troppo frequente, imputato a cause di origine multifattoriale. La polifarmacoterapia e l'uso di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, come le Benzodiazepine, rappresentano una di queste cause e sono attualmente ingiustificatamente sovraprescritti in questi soggetti con numerose complicanze, tra le quali le cadute benzodiazepine correlate. Nella prevenzione delle cadute correlate alle benzodiazepine, una visione multiprofessionale e multi-interventistica che agisca nel lungo termine si è dimostrato, per ora, il metodo di approccio più efficace; tale risultato può essere indotto dalla difficile gestione della classe farmacologica in questione, dall'estrema varietà di disturbi per cui vengono assunte, dai pazienti stessi e dalle difficoltà che essi incontrano nell'affrontare la sospensione del farmaco. La sospensione graduale è solo il primo intervento step di un lungo percorso, che deve prevedere altri interventi paralleli attuati e mantenuti nel lungo termine, non solo dal medico prescrittore, ma anche da altri professionisti sanitari, quali sono gli infermieri, i quali attraverso un'educazione sanitaria continuativa possono agire in termini di prevenzione primaria, secondaria e compliance alla terapia.

SITOGRAFIA

Capitolo I e II

PNLG 13 (2009) “Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani”
Ministero della Salute.

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_975_allegato.pdf

“Raccomandazione per la prevenzione e la gestione della caduta del paziente nelle strutture sanitarie”. Dipartimento della programmazione e dell’ordinamento del SSN direzione generale della programmazione ex Ufficio III- Ministero della salute.

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1639_allegato.pdf

NICE Guidelines (2013) “Falls in older people: assessing risk and prevention” Clinical guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161>

Dati EpiCentro ISS (2017-2020)

<https://www.epicentro.iss.it/passiargento/dati/cadute#:~:text=In%20Italia%20nel%202014%20secondo,di%20donne%20ultrasettantacinquenni%20%5B%5D>.

Rapporto OSMED (2021) “L’uso dei farmaci in Italia” Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>

[American Geriatrics Society Updated Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults \(2019\)](#)

BIBLIOGRAFIA

Capitolo I e II

[1] Bogunovic, O. J., & Greenfield, S. F. (2004). Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 55(3), 233–235.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.233>

[2] Clements, R. M. (2008). Reducing psychotropic medications in elderly rehabilitation inpatients with a fall-related admission: how often is it happening? *Geriatrics & Gerontology International*, 8(3), 139–142.

<https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2008.00462>.

[3] Correa-Pérez, A., Delgado-Silveira, E., Martín-Aragón, S., & Cruz-Jentoft, A. J. (2019). Fall-risk increasing drugs and recurrent injurious falls association in older patients after hip fracture: a cohort study protocol. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 10,

2042098619868640. <https://doi.org/10.1177/2042098619868640>

- [4] De Groot, M. H., van Campen, J. P. C. M., Moek, M. A., Tulner, L. R., Beijnen, J. H., & Lamoth, C. J. C. (2013). The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drugs & Aging*, 30(11), 901–920. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0113-9>
- [5] Díaz-Gutiérrez, M. J., Martínez-Cengotitabengoa, M., Bermúdez-Ampudia, C., García, S., López, P., Martínez-Cengotitabengoa, M., Besga, A., & González-Pinto, A. (2018). Overdosing of benzodiazepines/Z-drugs and falls in older adults: Costs for the health system. *Experimental Gerontology*, 110, 42–45
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.05.002>
- [6] Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 21(4), 835–838.
<https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>
- [7] Donovan T. Maust, M.D., M.S., Lewei A. Lin M.D., Frederic C. Blow, Ph.D. (2018) *Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States*. (s.d.).
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800321>
- [8] Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. D. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), 6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
- [9] Franchi, C., Rossio, R., Ardoino, I., Mannucci, P. M., Nobili, A., & REPOSI collaborators. (2019). Inappropriate prescription of benzodiazepines in acutely hospitalized older patients. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 29(7), 871–879.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.05.004>
- [10] Kreshak, A. A., Cantrell, F. L., Clark, R. F., & Tomaszewski, C. A. (2012). A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *The Journal of Emergency Medicine*, 43(4), 677–682.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.01.05>
- [11] Lugoboni, F., Faccini, M., Casari, R., Morbioli, L., & Resentera, C. (2016). *La dipendenza da alte dosi di benzodiazepine: un fenomeno trascurato*. Unità di degenza

Medicina delle Dipendenze, AOUI, Policlinico GB Rossi di Verona
(www.medicinadipendenze.it)

- [12] Markota, M., Rummans, T. A., Bostwick, J. M., & Lapid, M. I. (2016). Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(11), 1632–1639. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.024>
- [13] Milos, V., Bondesson, Å., Magnusson, M., Jakobsson, U., Westerlund, T., & Midlöv, P. (2014). Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatrics*, 14(1), 40. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-40>
- [14] Musich, S., Wang, S. S., Ruiz, J., Hawkins, K., & Wicker, E. (2017). Falls-Related Drug Use and Risk of Falls Among Older Adults: A Study in a US Medicare Population. *Drugs & Aging*, 34(7), 555–565. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0470-x>
- [15] Na, I., Seo, J., Park, E., & Lee, J. (2022). Risk of Falls Associated with Long-Acting Benzodiazepines or Tricyclic Antidepressants Use in Community-Dwelling Older Adults: A Nationwide Population-Based Case-Crossover Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8564. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148564>
- [16] Nguyen, T. T., Troendle, M., Cumpston, K., Rose, S. R., & Wills, B. K. (2015). Lack of adverse effects from flumazenil administration: an ED observational study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(11), 1677–1679. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.07.031>
- [17] Penninga, E. I., Graudal, N., Ladeparl, M. B., & Jürgens, G. (2016). Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 118(1), 37–44. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12434>
- [18] *Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial* / *Cochrane Library*. (s.d.). <https://doi.org/10.1002/central/CN-02204699>
- [19] Razavizadeh, A. S., Zamani, N., Ziaefar, P., Ebrahimi, S., & Hassanian-Moghaddam, H. (2021). Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 547–554. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03031-7>

- [20] Scheffer, A. C., Schuurmans, M. J., van Dijk, N., van der Hooft, T., & de Rooij, S. E. (2008). Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age and Ageing*, 37(1), 19–24.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afm169>
- [21] Schmitz, A. (2016). Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Mental Health Clinician*, 6(3), 120–126. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.05.120>
- [22] Tamblyn, R., Eguale, T., Buckeridge, D. L., Huang, A., Hanley, J., Reidel, K., Shi, S., & Winslade, N. (2012). The effectiveness of a new generation of computerized drug alerts in reducing the risk of injury from drug side effects: a cluster randomized trial. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*, 19(4), 635–643.
<https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000609>
- [23] Thorell, K., Ranstad, K., Midlöv, P., Borgquist, L., & Halling, A. (2014). Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. *BMC Geriatrics*, 14, 131. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-131>

BIBLIOGRAFIA ARTICOLI REVISIONATI

- [24] Boyé, N. D. A., van der Velde, N., de Vries, O. J., van Lieshout, E. M. M., Hartholt, K. A., Mattace-Raso, F. U. S., Lips, P., Patka, P., van Beeck, E. F., van der Cammen, T. J. M., & IMPROVeFALL trial collaborators. (2017). Effectiveness of medication withdrawal in older fallers: results from the Improving Medication Prescribing to reduce Risk Of FALLs (IMPROVeFALL) trial. *Age and Ageing*, 46(1), 142–146.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afw161>
- [25] Dou, C., Rebane, J., & Bardal, S. (2019). Interventions to improve benzodiazepine tapering success in the elderly: a systematic review. *Aging & Mental Health*, 23(4), 411–416. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1423030>
- [26] Gould, R. L., Coulson, M. C., Patel, N., Highton-Williamson, E., & Howard, R. J. (2014). Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 204(2), 98–107. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126003>

- [27] Gray, S. L., Elsis, Z., Phelan, E. A., & Hanlon, J. T. (2021). Interventions to Reduce Fall-Risk-Increasing Drug Use to Prevent Falls: A Narrative Review of Randomized Trials. *Drugs & Aging*, 38(4), 301–309. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00835-9>
- [28] Huang, A. R., Mallet, L., Rochefort, C. M., Eguale, T., Buckeridge, D. L., & Tamblyn, R. (2012). Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs & Aging*, 29(5), 359–376. <https://doi.org/10.2165/11599460-000000000-00000>
- [29] Hill, K. D., & Wee, R. (2012). Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs & Aging*, 29(1), 15–30. <https://doi.org/10.2165/11598420-000000000-00000>
- [30] Lee, J., Negm, A., Peters, R., Wong, E. K. C., & Holbrook, A. (2021). Deprescribing fall-risk increasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 11(2), e035978. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035978>
- [31] Reeve, E., Ong, M., Wu, A., Jansen, J., Petrovic, M., & Gnjjidic, D. (2017). A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(8), 927–935. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2257-8>
- [32] Vicens, C., Bejarano, F., Sempere, E., Mateu, C., Fiol, F., Socias, I., Aragonès, E., Palop, V., Beltran, J. L., Piñol, J. L., Lera, G., Folch, S., Mengual, M., Basora, J., Esteva, M., Llobera, J., Roca, M., Gili, M., & Leiva, A. (2014). Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 204(6), 471–479. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134650>