

# Uso di benzodiazepine e rischio di demenza, uno studio prospettico di popolazione [Numero 10. Novembre 2015]

## Introduzione:

Le benzodiazepine (BZD) sono ampiamente prescritte in tutti i paesi occidentali, principalmente per il trattamento di sindromi ansiose e disturbi del sonno. L'uso è particolarmente frequente negli anziani; si calcola che faccia uso di BZD il 30% degli over 65 in Francia, il 20% in Canada e Spagna e il 15% in Australia. Nonostante l'esistenza di linee guida che suggeriscono trattamenti della durata di poche settimane, nella pratica clinica l'uso di BZD è spesso cronico, perdurante anche per anni o decenni. Gli effetti cognitivi a breve termine delle BZD sono ben noti, e sono mediati dall'azione agonista sul recettore del GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. Al contrario, gli effetti a lungo termine non sono ancora del tutto accertati. Precedenti studi che hanno analizzato l'associazione tra uso di BZD e demenze hanno dato risultati contrastanti. Alcuni hanno evidenziato un aumento del rischio di demenze in pazienti trattati con BZD, altri hanno sconsigliato tale associazione. Contribuisce all'incertezza su questo tema il fatto che i segni prodromici di una demenza in fase iniziale possono mimare i sintomi di altre condizioni psichiatriche (insonnia, depressione, ansia) che sono comunemente trattate con BZD. Pertanto, una volta ravvisata un'associazione tra uso di BZD e demenze, può risultare difficile accertare se le BZD siano realmente un fattore causale delle demenze o sia piuttosto la presenza di questi sintomi dementigeni iniziali a condizionare l'uso di BZD (causalità inversa). La demenza è una patologia pesantemente invalidante e responsabile di elevati costi sociali ed assistenziali. Nei prossimi anni, il costo sociale delle demenze è destinato ad aumentare ulteriormente, con oltre 81 milioni di casi attesi nel 2040. Dato che in atto le possibilità terapeutiche sono limitate, appare cruciale definire con certezza i fattori causali. L'obiettivo di questo studio era valutare l'associazione tra il trattamento con BZD e il successivo sviluppo di demenza in una popolazione anziana monitorata prospetticamente per 20 anni.

## Metodi:

Una popolazione di oltre 3700 anziani over 65 non ospedalizzati è stata selezionata a random tra la popolazione generale di due distretti della Francia sud-occidentale. I soggetti sono stati seguiti prospetticamente per 20 anni, con visite di controllo ogni 2-3 anni. All'inizio dello studio e a ogni visita di follow-up un neuropsichiatra ha raccolto informazioni dettagliate su caratteristiche sociodemografiche, abitudini di vita, condizioni di salute, uso di farmaci, abilità funzionali e disturbi cognitivi. I dati sull'uso di farmaci, comprese le BZD, sono stati raccolti tramite un questionario standardizzato ad ogni visita di controllo.

E' inoltre stato previsto un periodo di osservazione di cinque anni prima dell'inizio del vero e proprio follow-up. I soggetti erano considerati idonei a partecipare allo studio solo se alla visita di controllo dopo i 5 anni non presentavano segni di demenza e non avevano assunto BZD durante i primi tre anni di osservazione. Questa fase di osservazione era necessaria per escludere eventuali fattori confondenti, e minimizzare la possibilità di una relazione causale inversa tra BZD e demenze. I partecipanti erano suddivisi in due gruppi a seconda se fossero in trattamento con BZD o no al momento della visita di controllo a 5 anni. I pazienti che non avevano mai assunto BZD costituivano il gruppo controllo. Ogni nuovo caso di demenza riscontrato in occasione delle visite di controllo veniva conteggiato e registrato.

Le caratteristiche dei pazienti trattati con BZD o non trattati sono state comparate considerando anche la differenze interquartili. Le curve di Kaplan-Meier sono state utilizzate per paragonare la sopravvivenza dei due gruppi.

E' stata realizzata un'analisi di regressione logistica per valutare l'associazione tra uso di BZD e rischio di demenza. Sono stati anche applicati i correttivi per possibili fattori confondenti (età sesso, scolarità, stato civile, assunzione di

alcolici o di altri farmaci).

## **Risultati:**

Un totale di 2084 pazienti, sui 3777 iniziali, ha completato il periodo di osservazione di cinque anni. Sono stati considerati idonei allo studio 1063 pazienti che fino a quel momento non presentavano demenza e che non avevano usato BZD nei primi tre anni di osservazione. I soggetti in trattamento con BZD avevano maggior probabilità di avere bassa scolarità, (< 7 anni di durata studi), di essere single o vedovi, di avere sintomi depressivi rilevanti, di usare antipertensivi, antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti. Durante il follow-up di 15 anni, 253 casi di demenza sono stati rilevati in pazienti che facevano uso di BZD (32%), e 223 (23%) in pazienti che non assumevano BZD. L'uso di BZD negli ultimi due anni di osservazione era associato ad un più breve periodo libero da demenza ( $P=0.03$ ). Il tasso di incidenza per demenza nei 15 anni di follow-up era 4.4% per anno nel gruppo esposto a BZD e 3.2% per anno in quello non esposto. Aver assunto BZD nei due anni precedenti l'inizio del follow-up era associato ad un rischio significativamente aumentato di demenza (tasso di rischio 1.60, IC 95% 1.08-2.38), dopo aver considerato i possibili fattori confondenti. Anche dopo aver considerato l'influenza dei sintomi depressivi, il risultato restava immutato (tasso di rischio 1.62, IC 95% 1.08-2.43). Non è stata rilevata alcuna influenza significativa di età, sesso e scolarità. Considerando l'analisi multivariata, il rischio di demenza era 1.40 (IC 95% 1.06-1.85).

## **Discussione:**

I risultati di questo grande studio prospettico di popolazione hanno dimostrato che l'uso di BZD è associato ad un aumento di circa il 50% del rischio di demenza. Questo dato rimaneva stabile anche dopo l'aggiustamento per possibili fattori confondenti, incluso il declino cognitivo precedente al trattamento e la presenza di depressione.

Questi risultati confermano i dati di tre precedenti studi caso-controllo, condotti in Francia e Taiwan, che mostravano un incrementato rischio di demenza in pazienti che assumono BZD. Comunque la durata massima di questi studi era 8 anni, non consentendo quindi di fugare i dubbi che i primi sintomi della demenza potessero aver influenzato l'uso di BZD. Al contrario, altri due studi pregressi non hanno evidenziato un'associazione tra uso di BZD e demenza nell'anziano. La validità di questo studio si fonda sul numero nettamente più elevato di partecipanti e sul follow-up a lungo termine, oltre che sulla prolungata fase di osservazione iniziale. Le BZD sono certamente presidi molto utili per il trattamento dell'ansia in acuto e dell'insonnia transitoria. Tuttavia, è ben noto che il loro utilizzo può indurre effetti collaterali anche seri, specie nell'anziano, tra cui cadute e fratture. I dati di questo studio aggiungono una ulteriore prova che l'uso di BZD è associato ad un incrementato rischio di demenza. Dato l'elevato e spesso cronico uso di questa classe di farmaci in molti paesi del mondo, questa associazione costituisce un importante problema di salute pubblica. Pertanto, i medici dovrebbero valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio al momento di prescrivere una BZD, e se possibile limitarne la prescrizione a poche settimane, come raccomandato dalle linee guida di buona pratica clinica. In particolare l'uso cronico di BZD dovrebbe essere evitato. Altri studi dovranno accertare se l'uso a lungo termine di BZD sia associato ad aumentato rischio di demenze, stabilendo correlazioni con dose e durata dell'esposizione.

## **Commenti del revisore-importanza per la Medicina Generale**

Questo studio aggiunge ulteriori evidenze di un'associazione tra uso di BZD e sviluppo di demenze. Tuttavia ciò non deve portare a demonizzare l'uso delle BZD, che restano importanti presidi nel trattamento dell'ansia e dell'insonnia acute. Infatti, anche una volta accertata la correlazione tra uso di BZD e demenze, dovrà essere confermata la forza di tale associazione, ovvero sia quanto le BZD siano effettivamente in grado di indurre demenza. Sulla base delle informazioni attuali, le BZD potrebbero essere uno dei fattori determinanti nella genesi della demenza, così come esserne solo una blanda concausa. Ulteriori studi dovranno chiarire l'importanza del dosaggio assunto e della durata totale di esposizione. Finché non ci saranno dati più certi, lo psichiatra ed il MMG dovranno attenersi ad un principio di cautela, limitando l'uso delle BZD ai casi di reale necessità e ad una durata totale di poche settimane, scoraggiando fortemente l'uso cronico e l'abuso. Il consumo di benzodiazepine nel nostro paese è relativamente alto, ed è stimato in 52,9 DDD/1000 abitanti/die secondo l'ultimo rapporto OSMED 2014 sull'uso dei farmaci in Italia.

Si calcola che un anziano su quattro faccia uso di BZD oltre i 65 anni. Di essi i 3/4 sono consumatori cronici. La prevalenza di demenza in Italia ha mostrato un trend crescente negli ultimi anni, passando dall'1,3% del 2005 al 2,5% del 2013. Stime sensibilmente maggiori si registrano nelle donne rispetto agli uomini (3,1% vs 1,7% nel 2013). Le demenze possono essere considerate la più grave epidemia non infettiva del nostro tempo. Nel 2010 hanno colpito circa 35 milioni di persone in tutto il mondo, con previsione di 65 milioni di casi nel 2030. Per la rilevanza sociale del problema e per la carenza di terapie in grado di modificare la storia della malattia, appare indispensabile agire sulla prevenzione delle cause e sulla diagnosi precoce. Le demenze degenerative, e la malattia di Alzheimer in particolare, sono caratterizzate da una lunga fase preclinica e da una fase iniziale con sintomi sfumati. Spesso però la diagnosi viene posta solo tardivamente, quando i sintomi cognitivi sono ormai evidenti e la malattia è ormai in fase medio-avanzata. Il MMG, per il rapporto di fiducia e la conoscenza pluriennale con paziente e famiglia, oltre che per la possibilità di contatti frequenti e ripetuti, sembra la figura ideale per cogliere i primi segni di un deterioramento cognitivo, permettendo così di avviare un iter diagnostico-terapeutico già in fase iniziale. Negli ultimi tempi sono stati sviluppati specifici strumenti diagnostici pensati e validati appositamente per il setting della Medicina Generale e disponibili anche on-line ([www.demenzemedicinagenerale.net](http://www.demenzemedicinagenerale.net)). A fronte dell'atteso incremento del numero dei casi di demenza nei prossimi anni, il MMG dovrà essere pronto a raccogliere questa sfida e ritagliarsi un ruolo di primo piano nella gestione del paziente con demenza.