

ARTICOLO DI RICERCA

Conseguenze a lungo termine della disfunzione neurologica indotta dalle benzodiazepine: un'indagine

Alexis D. Ritvo¹*, DE Foster², Christy Huff³, AJ Reid Finlayson⁴, Bernard Silvernail⁵, Peter R. Martin⁶

1Dipartimento di Psichiatria, Facoltà di Medicina dell'Università del Colorado, Aurora, Colorado, Stati Uniti d'America, **2**Gruppo di lavoro per l'azione sulle benzodiazepine, Consorzio del Colorado per la prevenzione dell'abuso di farmaci da prescrizione, Aurora, Colorado, Stati Uniti d'America, **3**Benzodiazepine Information Coalition, Midvale, Utah, Stati Uniti d'America, **4**Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, Stati Uniti d'America, **5**Alleanza per le migliori pratiche sulle benzodiazepine, Portland, Oregon, Stati Uniti d'America, **6**Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali e Dipartimento di Farmacologia, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, Stati Uniti d'America

*Questi autori hanno contribuito in egual misura a questo lavoro.

* ALEXIS.RITVO@cuanschutz.edu



OPENACCESS

Citazione:Ritvo AD, Foster DE, Huff C, Finlayson AJR, Silvernail B, Martin PR (2023) Conseguenze a lungo termine della disfunzione neurologica indotta da benzodiazepine: un'indagine. PLoS ONE 18(6): e0285584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584>

Redattore:Simona Zaami, Università di Roma La Sapienza Facoltà di Medicina e Odontoiatria: Università degli Studi di Roma La Sapienza Facoltà di Medicina e Odontoiatria, ITALIA

Ricevuto:14 febbraio 2023

Accettato:27 aprile 2023

Pubblicato:29 giugno 2023

Cronologia della revisione paritaria:PLOS riconosce i vantaggi della trasparenza nel processo di revisione paritaria; pertanto, consentiamo la pubblicazione di tutti i contenuti della revisione paritaria e delle risposte degli autori insieme agli articoli finali pubblicati. La cronologia editoriale di questo articolo è disponibile qui: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584>

Copyright:©2023 Ritvo et al. Questo è un articolo open access distribuito secondo i termini del [Licenza di attribuzione Creative Commons](#), che consente l'uso illimitato, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi mezzo, a condizione che l'originale autore e fonte sono accreditati.

Astratto

Sfondo

È stata descritta l'astinenza acuta da benzodiazepine, ma la letteratura riguardante il danno neurologico indotto dalle benzodiazepine che può provocare sintomi persistenti e conseguenze per la vita è scarsa.

Obiettivo

Abbiamo condotto un sondaggio online tra gli attuali e gli ex utilizzatori di benzodiazepine, chiedendo loro quali fossero i sintomi e gli eventi avversi nella loro vita attribuiti all'uso di benzodiazepine.

Metodi

Si tratta di un'analisi secondaria del più ampio sondaggio mai condotto, che ha coinvolto 1.207 consumatori di benzodiazepine provenienti da gruppi di supporto e siti dedicati alla salute e al benessere. Gli intervistati includevano soggetti che assumevano ancora benzodiazepine (n = 136), che stavano riducendo gradualmente la dose (n = 294) o che avevano interrotto completamente l'assunzione (n = 763).

Risultati

L'indagine ha indagato 23 sintomi specifici e più della metà degli intervistati che hanno manifestato scarsa energia, distrazione, perdita di memoria, nervosismo, ansia e altri sintomi ha dichiarato che questi sintomi sono durati un anno o più. Questi sintomi sono stati spesso segnalati come **di nuovo** e distinti dai sintomi per i quali le benzodiazepine erano state originariamente prescritte. Un sottogruppo di intervistati ha affermato che i sintomi persistevano anche dopo la sospensione delle benzodiazepine per un anno o più. Molti intervistati hanno segnalato anche conseguenze negative per la vita.

Dichiarazione di disponibilità dei dati: I dati sono conservati in un archivio pubblico: <https://osf.io/cewgb/> DOI [10.17605/OSF.IO/CEWGB](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/CEWGB)

Finanziamento: Gli autori non hanno ricevuto alcun finanziamento specifico per questo lavoro.

Conflitti di interesse: Ho letto la politica della rivista e gli autori di questo manoscritto hanno i seguenti conflitti di interesse: Alexis D. Ritvo è direttore medico dell'organizzazione nazionale no-profit Alliance for Benzodiazepine Best Practices. Alexis D. Ritvo e DE Foster sono copresidenti del Benzodiazepine Action Work Group presso il Colorado Consortium for Prescription Drug Abuse Prevention. DE Foster è anche fondatore e proprietario di Easing Anxiety. Christy Huff è direttrice della Benzodiazepine Information Coalition. Bernie Silvernail Sanders è presidente dell'Alliance for Benzodiazepine Best Practices. Ciò non pregiudica la nostra adesione alle politiche di PLOS ONE sulla condivisione di dati e materiali.

Limitazioni

Si è trattato di un sondaggio online autoselezionato, senza gruppo di controllo. Non è stato possibile formulare diagnosi psichiatriche indipendenti sui partecipanti.

Conclusioni

Un'ampia indagine condotta su consumatori di benzodiazepine ha evidenziato numerosi sintomi prolungati successivi all'uso e alla sospensione del farmaco (disfunzione neurologica indotta da benzodiazepine). Il termine "disfunzione neurologica indotta da benzodiazepine" (BIND) è stato proposto per descrivere i sintomi e le conseguenze avverse associate alla vita che possono emergere durante l'uso di benzodiazepine, la riduzione graduale e persistere dopo la sospensione del farmaco. Non tutte le persone che assumono benzodiazepine svilupperanno BIND e i fattori di rischio per BIND devono ancora essere chiariti. Sono necessari ulteriori studi patogenetici e clinici su BIND.

Introduzione

L'astinenza acuta da benzodiazepine e il suo trattamento efficace sono ben noti e sono stati descritti in letteratura [1–4]. Tuttavia, i sintomi che persistevano per mesi o addirittura anni dopo la completa sospensione delle benzodiazepine sono stati osservati decenni fa [5,6]. Prima della nostra indagine, il più grande studio su questo fenomeno, in cui sono stati esaminati 50 soggetti, è stato condotto nel 1987 e ha rilevato che i sintomi in alcuni pazienti persistevano per mesi o anni [7,8]. Da allora, il riconoscimento clinico di questa condizione, le strategie di trattamento per affrontarla e una comprensione meccanicistica fondamentale di come differisca dall'astinenza acuta rimangono confusi.

La natura dei sintomi di astinenza prolungati porta a diverse interpretazioni, tra cui la convinzione diffusa che rappresentino semplicemente il ritorno dei sintomi originali per i quali le benzodiazepine erano state originariamente prescritte. Tuttavia, se i sintomi si manifestano *di nuovo* durante e dopo la sospensione del trattamento con benzodiazepine, i sintomi possono essere attribuiti a una causa diversa o non correlata a quella per cui la benzodiazepina è stata effettivamente prescritta. Questi sintomi prolungati e altre sequele associate all'uso, alla riduzione graduale e all'interruzione del trattamento con benzodiazepine possono costituire un'entità clinica distinta.

La mancanza di una nomenclatura descrittiva per i sintomi persistenti associati all'uso di benzodiazepine limita sia l'identificazione clinica di questa condizione sia una discussione informata sul rischio con i pazienti. Nella scarsa letteratura sui sintomi prolungati dopo l'interruzione dell'assunzione di benzodiazepine, compaiono terminologie inadeguate come "astinenza", "astinenza subacuta", "astinenza prolungata", "sindrome da astinenza post-acuta" (PAWS), rimbalzo e altri termini privi di definizioni chiare. L'attenzione rivolta a sintomi specifici e il confronto con i sintomi di astinenza acuta da altre sostanze, come alcol o oppioidi, implica che l'astinenza da benzodiazepine segua una traiettoria acuta ben definita che si risolve in un periodo di tempo relativamente breve. Questi risultati e i risultati dei nostri precedenti studi [9,10] conflitto con parte della letteratura [11].

Per quanto a nostra conoscenza, questo sondaggio online è il più ampio mai condotto tra i consumatori di benzodiazepine. Il suo obiettivo era descrivere e quantificare meglio le conseguenze sulla vita associate a questi sintomi prolungati. Ha descritto costellazioni di sintomi indotti dalle benzodiazepine e talvolta *di nuovi* sintomi, molti dei quali duravano più di un anno e spesso erano accompagnati da conseguenze negative per la vita.

Il nostro obiettivo era descrivere e quantificare meglio le conseguenze sulla vita associate a questi sintomi prolungati.

Metodi e materiali

Questo studio rappresenta un'analisi secondaria dei risultati di un sondaggio su Internet pubblicato in precedenza [9]. È stato approvato dal Vanderbilt University Institutional Review Board (IRB) # 20052 e non richiedeva il consenso informato scritto perché era condotto come un sondaggio anonimo che iniziava con una domanda che registrava il consenso di ciascun intervistato alla partecipazione.

Uno statistico medico ha prodotto i risultati iniziali di questo sondaggio utilizzando il software SAS. La successiva analisi dei dati è stata eseguita in modo più dettagliato da un esperto data scientist che ha importato i dati del sondaggio in un modello di dati SQL Server personalizzato. Sono state utilizzate query personalizzate per ottenere correlazioni tra i dati. In particolare, questa analisi ha esaminato le condizioni per cui venivano prescritte benzodiazepine e le ha confrontate con i sintomi protratti riferiti dai pazienti che stavano riducendo gradualmente o avevano interrotto l'uso di benzodiazepine. Anche le conseguenze negative per la vita subite dai pazienti in terapia con benzodiazepine, come riportato nel sondaggio, sono state correlate ai sintomi protratti. Il modulo completo del sondaggio è disponibile in [Appendice S1](#). Le domande e le risposte a scelta multipla utilizzate nel sondaggio sono state derivate da un sottoinsieme di un elenco più lungo di sintomi associati alle benzodiazepine riportato da Ashton [12] e Wright [1].

Tutte le analisi sono state fornite tramite un processo di reporting strutturato e convalidate rispetto ai report SAS originali. Il sondaggio è stato reso disponibile online attraverso siti web, gruppi di supporto per le benzodiazepine e gruppi di salute e benessere generale.

Risultati

Un totale di 1.207 intervistati ha completato il sondaggio, sebbene non tutti abbiano risposto a tutte le domande e alcune domande consentissero risposte multiple. Gli intervistati potrebbero aver assunto la dose completa di benzodiazepine, essere in fase di riduzione graduale delle benzodiazepine o averle completamente interrotte. Agli intervistati è stato chiesto di selezionare tra 23 sintomi che avrebbero potuto aver sperimentato e di indicare la durata di ciascun sintomo (vedere [Appendice S1](#)). Di tutti gli intervistati, l'88,1% ha riferito di provare ansia, nervosismo o paura; l'86,9% disturbi del sonno; l'86,2% bassi livelli di energia; e l'85,3% difficoltà di concentrazione o distrazione. Alcuni intervistati hanno riferito che questi sintomi si sono verificati dopo la completa cessazione delle benzodiazepine e per periodi prolungati di mesi o

Tabella 1. Tra coloro che hanno segnalato i seguenti sintomi mostrati nella tabella, oltre la metà degli intervistati ha affermato che il sintomo è durato ≥ 1 anno.

Sintomo	Il sintomo persiste ≥ 1 anno
Basso consumo energetico	59,9%
Difficoltà di concentrazione, distrazione	58,3%
perdita di memoria	57,5%
Nervoso, ansia	57,0%
Disturbi del sonno	56,4%
Sensibilità alle immagini e ai suoni	54,3%
problemi digestivi	52,2%
Sintomi scatenati da cibo o bevande	52,0%
Debolezza muscolare	51,2%
Dolori muscolari e articolari	50,7%

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584.t001>

anni. Infatti, il 76,6% di tutte le risposte affermative alle domande sui sintomi ha riportato che la durata dei sintomi era di mesi o "un anno o più". I sintomi più frequentemente segnalati che durano un anno o più compaiono in [Tabella 1](#).

I sintomi riportati in [Tabella 1](#) si sono verificati in tutti gli intervistati, indipendentemente dallo stato di riduzione graduale e dal motivo della prescrizione originale della benzodiazepina. Quando i gruppi sono stati separati in coloro che assumevano ancora benzodiazepine a dose piena (11,3%), coloro che stavano riducendo gradualmente la dose (24,4%) e coloro che avevano interrotto completamente la terapia (63,2%), i risultati hanno mostrato che gli intervistati che assumevano la dose piena al momento dell'indagine hanno riferito di aver sperimentato il minor numero di sintomi, con modeste differenze tra coloro che avevano ridotto gradualmente la dose e coloro che avevano interrotto completamente la terapia. L'indagine ha chiesto agli intervistati quali fossero le condizioni o le situazioni per cui le benzodiazepine venivano prescritte. Le cause più comuni delle prescrizioni erano ansia situazionale (43,7%), insonnia (40,3%), attacchi di panico (39,9%), depressione (33,0%) e disturbo d'ansia generalizzato (23,7%). Tuttavia, i sintomi prolungati dopo l'uso, la riduzione graduale o la cessazione delle benzodiazepine spesso non corrispondevano al motivo per cui le benzodiazepine erano state originariamente prescritte. Vedi [Tabella 2](#).

Oltre la metà degli intervistati (54,7%) ha manifestato 17 o più sintomi dei 23 elencati; e oltre il 40% di questi ha dichiarato che i sintomi duravano "un anno o più".

Oltre ai sintomi persistenti associati alle benzodiazepine, molti intervistati hanno riferito che si sono verificate conseguenze negative in molteplici ambiti della loro vita (vedere [Tabella 3](#)). Oltre il 90% degli intervistati ha attribuito una o più conseguenze avverse generali per la vita all'uso di benzodiazepine. Un'ampia maggioranza degli intervistati (79,3%) ha segnalato da sei a tredici conseguenze generali per la vita, e il 53,2% degli intervistati ha segnalato otto o più conseguenze specifiche per la vita, tutte attribuite all'uso di benzodiazepine. In media, ogni intervistato ha avuto 8,1 delle 16 conseguenze avverse per la vita. Oltre il 90% degli intervistati ha attribuito una o più conseguenze avverse generali per la vita all'uso di benzodiazepine. Queste includevano effetti negativi sulla vita lavorativa, sul divertimento e sul tempo libero, sulla capacità di prendersi cura della casa e di altri, sulla capacità di guidare o camminare, sulle interazioni sociali o sulle amicizie e sui rapporti con il coniuge o la famiglia. Sono state segnalate anche conseguenze avverse più specifiche per la vita (vedere [Tabella 3](#)) e sono stati associati a una frequenza media dei sintomi più elevata rispetto alla popolazione complessiva del sondaggio, rispettivamente 19/23 contro 15/23. Una sottopopolazione di intervistati (n = 225, 18,6%) ha dichiarato che nessuna di queste specifiche conseguenze negative sulla vita si applicava a loro e, in media, ha riferito la durata dei sintomi in giorni o settimane anziché in mesi o anni; in altre parole, hanno sperimentato sintomi di astinenza acuti.

Gli intervistati che assumevano una dose completa di benzodiazepine tendevano ad avere i tassi più bassi di conseguenze negative per la vita. Vedi [Tabella 4](#).

Un totale di 763 intervistati ha dichiarato di aver interrotto l'assunzione di benzodiazepine, di cui 426 hanno dichiarato di averne interrotto l'assunzione per un anno o più. Conseguenze negative per la vita

Tabella 2. Percentuale di intervistati che hanno manifestato un sintomo prolungato per il quale le benzodiazepine non erano state originariamente prescritte.

Motivo della prescrizione originale di benzodiazepine	Percentuale di intervistati (n = 1.207) che hanno segnalato questo sintomo ma a cui non è stata prescritta alcuna terapia
Ansia/ansia situazionale	55,6%
Insonnia	57,5%
Problemi digestivi, di stomaco/intestino	75,8%
Irrequietezza	95,3%
Spasmi muscolari	88,8%
Dolore, spasmi nervosi	88,1%

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584.t002>

Tabella 3. Conseguenze specifiche sulla vita correlate ai sintomi attribuiti all'uso di benzodiazepine. Nel sondaggio è stato possibile selezionare un totale di 23 sintomi. Per tutte le conseguenze sulla vita, la durata media dei sintomi segnalati è stata >1 anno.

Conseguenze avverse specifiche per la vita	Totale segnalazioni (% del totale)	Numero medio di sintomi in questo gruppo
Matrimonio e altre relazioni significativamente influenzati	686 (56,8%)	18.2
Pensieri suicidi o tentativi di suicidio	657 (54,4%)	18.3
Ho perso il lavoro, sono stato licenziato e non sono più stato in grado di lavorare	585 (46,8%)	18.5
Ha subito un aumento significativo dei costi medici	494 (40,9%)	18.5
Perdita di salario o salari più bassi in caso di capacità lavorativa ridotta	394 (32,6%)	18.4
Risparmi o fondi pensione persi	322 (26,7%)	19.1
Pensieri violenti o violenza effettiva contro gli altri	284 (23,5%)	19.3
Ho perso una casa	152 (12,6%)	19.2
Hai perso un'attività, se sei un imprenditore	101 (8,4%)	18.4
Affidamento del figlio perduto	31 (2,6%)	20.9

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584.t003>

segnalati da coloro che avevano interrotto l'assunzione di benzodiazepine per un anno o più sono stati considerati gravi o peggiori dal 55,9% all'83,6% degli intervistati. Vedi [Tabella 5](#).

Discussione

Questa analisi presenta prove di indagine che dimostrano che sono emersi sintomi persistenti insieme a conseguenze negative sulla vita *di nuovo* con l'uso di benzodiazepine. Sebbene siano stati segnalati in precedenza sintomi prolungati a seguito dell'interruzione dell'uso di benzodiazepine [9, 13, 14], si è generalmente dato per scontato che questi sintomi fossero fenomeni di astinenza che si sarebbero risolti con il tempo. Questo studio rivela qualcosa di completamente diverso: nuovi e spesso persistenti sintomi indotti dall'uso di benzodiazepine possono emergere durante l'uso, la riduzione graduale o dopo l'interruzione di questi farmaci. Infatti, un sottogruppo di intervistati che aveva interrotto completamente l'assunzione di benzodiazepine, compresi coloro che avevano smesso di assumerle per un anno o più, ha continuato a sperimentare conseguenze durature nella vita.

Questa analisi ha mostrato 17 sintomi di cui oltre il 40% degli intervistati ha segnalato una durata di 1 anno dopo l'interruzione del trattamento. Questo non è il primo caso in cui i sintomi di "astinenza" da benzodiazepine persistono a lungo dopo l'interruzione del farmaco. Già nel 1981, Hallström e Lader riscontrarono punteggi elevati di ansia alla scala Hamilton diversi mesi dopo che i pazienti avevano interrotto l'assunzione di benzodiazepine [5]. Smith e Wesson hanno osservato che i sintomi successivi all'astinenza da benzodiazepine a basso dosaggio impiegavano in genere dai sei ai dodici mesi per scomparire completamente [6]. Nel 1987, Ashton, il cui studio su 50 pazienti era stato, a nostra conoscenza, il più grande studio sulle sequele prolungate delle benzodiazepine prima della nostra indagine, notò sintomi che duravano più di un anno dopo l'astinenza [7]. Ashton ha anche scritto che ". . .tutti i pazienti presentavano una varietà di sintomi di ansia/depressione al momento della presentazione, e questi erano gradualmente aumentati nel corso degli anni nonostante l'uso continuo di benzodiazepine" [7]. Uno studio di quattro settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'astinenza da diazepam ha anche mostrato sintomi post-astinenza elevati [15]. Otto settimane dopo la fine dell'astinenza, i punteggi medi per mal di testa, vertigini, depressione, tinnito, parestesia e sintomi motori sono rimasti più alti rispetto ai punteggi pre-astinenza; altri sintomi erano diminuiti ma pochi erano scomparsi [15]. Una serie di casi (n = 104) viene discussa come parte del rapporto non pubblicato che ha portato all'avvertenza in riquadro della FDA sulla classe delle benzodiazepine del 2020. In questo rapporto, di

Tabella 4. Conseguenze negative sulla vita dei pazienti sottoposti a terapia con benzodiazepine a dose piena, di quelli che hanno ridotto gradualmente la dose e di quelli che hanno interrotto completamente la terapia con benzodiazepine. I totali rappresentano il numero di intervistati che hanno risposto affermativamente a questa domanda e le percentuali indicano la proporzione della popolazione specifica che ha segnalato tali conseguenze.

Conseguenze della vita	Totale (%) n = 1.207	Dose completa n = 136	Riduzione n = 294	Interrotto n = 763
<i>In che misura la tua condizione ha influenzato il tuo lavoro o la tua vita personale? Quanto gravemente ti ha colpito questo problema? (Gli intervistati potevano rispondere su una scala da 1 a 6, dove 1 era "per niente" e 6 era "un problema enorme.") I tassi di risposta sono per coloro che hanno dichiarato 2.</i>				
Vita lavorativa	1000 (82,9%)	90 (66,2%)	258 (87,8%)	650 (85,2%)
Divertimento, svago, hobby	1072 (88,8%)	98 (72,1%)	280 (95,2%)	692 (90,7%)
Capacità di prendersi cura della casa e degli altri	1031 (85,4%)	91 (66,9%)	271 (92,2%)	667 (87,4%)
Capacità di guidare o camminare	921 (76,3%)	77 (56,6%)	233 (79,3%)	610 (79,9%)
Interazione sociale, amicizie	1042 (86,3%)	92 (67,6%)	275 (93,5%)	673 (88,2%)
Rapporti con il coniuge, la famiglia	1023 (84,8%)	88 (64,7%)	272 (92,5%)	661 (86,6%)
<i>Specificamente, hai avuto una qualsiasi di queste conseguenze a causa dell'uso o dell'astinenza dalle benzodiazepine?</i>				
Matrimonio e altre relazioni significativamente influenzati	686 (56,8%)	63 (46,3%)	165 (56,1%)	456 (59,8%)
Pensieri suicidi o tentativi di suicidio	657 (54,4%)	50 (36,8%)	176 (59,9%)	430 (56,4%)
<small>Ho perso il lavoro, sono stato licenziato e non sono più stato in grado di lavorare</small>	565 (46,8%)	52 (38,2%)	147 (50,0%)	365 (47,8%)
Ha subito un aumento significativo dei costi medici	494 (40,9%)	39 (28,7%)	134 (45,6%)	320 (41,9%)
Perdita di salario o salari più bassi in caso di ridotta capacità lavorativa	394 (32,6%)	31 (22,8%)	97 (33,0%)	265 (34,7%)
Risparmi o fondi pensione persi	322 (26,7%)	19 (14,0%)	78 (26,5%)	223 (29,2%)
Pensieri violenti o violenza effettiva contro gli altri	284 (23,5%)	24 (17,6%)	76 (25,9%)	184 (24,1%)
Ho perso una casa	152 (12,6%)	13 (9,6%)	39 (13,3%)	99 (13,0%)
Hai perso un'attività, se sei un imprenditore	101 (8,4%)	11 (8,1%)	24 (8,2%)	65 (8,5%)
Affidamento del figlio perduto	31 (2,6%)	5 (3,7%)	5 (1,7%)	21 (2,8%)

Si noti che sono stati intervistati 1.207 persone, ma solo 1.193 hanno risposto a queste domande.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584.t004>

nei pazienti che hanno segnalato l'astinenza, la durata media dell'astinenza è stata di 9,5 mesi [16]. Sono stati segnalati sintomi prolungati dopo l'interruzione della terapia con benzodiazepine, che vanno dall'ansia, all'insonnia, agli incubi e ai deficit di memoria o concentrazione [17]. Sebbene pochi studi formali abbiano esaminato i sintomi persistenti delle benzodiazepine, ci sono migliaia di resoconti online di individui che segnalano sintomi prolungati e angoscianti anche dopo la completa interruzione del farmaco [18].

Tabella 5. Gli intervistati che avevano interrotto completamente l'assunzione di benzodiazepine da almeno un anno al momento dell'indagine (n = 426) hanno valutato la gravità delle conseguenze sulla vita su una scala da 1 a 6, dove 6 rappresenta il punteggio più grave.

Conseguenze della vita	Nessun problema, problema lieve o problema moderato (1, 2, 3)	Problema grave, molto grave o enorme (4, 5, 6)
<i>In che misura la tua condizione ha influenzato il tuo lavoro o la tua vita personale? Quanto gravemente ti ha colpito questo problema? (Gli intervistati potevano rispondere su una scala da 1 a 6, dove 1 era "per niente" e 6 era "un problema enorme.") I tassi di risposta sono per coloro che hanno dichiarato 2.</i>		
Divertimento, svago, hobby	70 (16,4%)	356 (83,6%)
Vita lavorativa	88 (20,7%)	338 (79,3%)
Interazione sociale, amicizie	99 (23,2%)	327 (76,8%)
Capacità di prendersi cura della casa, degli altri	117 (27,5%)	309 (72,5%)
Rapporti con il coniuge, la famiglia	133 (31,2%)	293 (68,8%)
Capacità di guidare o camminare	188 (44,1%)	238 (55,9%)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285584.t005>

L'insorgenza di conseguenze negative per la vita associate alle benzodiazepine non è stata studiata a fondo. Nonostante gli sforzi profusi, non è stato possibile stabilire correlazioni statistiche tra specifiche conseguenze per la vita riportate nel nostro studio e i sintomi, ma, sulla base dei dati disponibili forniti dagli intervistati, sembra che i sintomi persistenti possano aver svolto un ruolo importante nelle conseguenze negative per la vita subite. Questo studio mostra che oltre l'80% degli intervistati ha identificato più di cinque gravi conseguenze per la vita attribuite all'uso di benzodiazepine. Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio a esplorare le conseguenze negative per la vita associate a questi sintomi persistenti, molti dei quali erano neurocognitivi. Una meta-analisi degli effetti cognitivi ha rilevato che gli utilizzatori di benzodiazepine a lungo termine presentavano maggiori compromissioni in tutte le categorie cognitive rispetto ai controlli [19,20]. Ciò supporta i nostri risultati, poiché diverse conseguenze sulla vita riportate nel nostro sondaggio sono probabilmente correlate a un deterioramento delle funzioni cognitive. Ciò sarebbe in linea con i risultati recentemente pubblicati in Europa, dove la valutazione neuropsicologica della cognizione in 92 pazienti trattati a lungo termine con benzodiazepine ha rilevato che il 20,7% di essi poteva essere classificato come affetto da deterioramento cognitivo in tutti i domini, con la velocità di elaborazione e l'attenzione sostenuta come i domini con le prestazioni peggiori [21].

Il termine disfunzione neurologica indotta da benzodiazepine e il suo acronimo BIND sono stati conati da un gruppo di lavoro di esperti riunito separatamente per fornire un nome a questa condizione che possa essere utile sia ai medici che ai pazienti che ne soffrono. Vedere [Appendice S2](#) BIND è un termine clinicamente valido per le persistenti sequele neurologiche dell'uso di benzodiazepine e renderebbe questa condizione più concreta per gli operatori sanitari. I pazienti del nostro sondaggio hanno talvolta scritto nei commenti di sentirsi presi in giro dagli operatori sanitari o di non averli presi sul serio o di averli apertamente contestati o di non aver creduto ai loro sintomi persistenti [9]. Riconoscere questa condizione con un termine specifico accettato in ambito medico può incoraggiare una maggiore compassione professionale, un trattamento migliore e una ricerca futura. Qualsiasi condizione medica con molti nomi vaghi o sovrapposti o senza nome può essere facilmente diagnosticata erroneamente o liquidata come insignificante o inesistente. Un nome confermerebbe questa entità clinica. Sono urgentemente necessari approcci pratici, basati sull'evidenza, sicuri ed efficaci per la sospensione della prescrizione delle benzodiazepine e la gestione delle persistenti sequele neurologiche derivanti dall'uso di benzodiazepine. Il nome BIND è un primo passo importante in questa direzione. Pertanto, BIND descrive una costellazione di sintomi neurologici funzionalmente limitanti (sia fisici che psicologici) che sono la conseguenza del neuroadattamento e/o della neurotossicità derivanti dall'esposizione alle benzodiazepine.

BIND include anche conseguenze di vita inquietanti. A differenza di altri studi sull'uso e l'interruzione di benzodiazepine, la nostra indagine ha preso in considerazione sia i sintomi che gli eventi avversi di vita, come perdite finanziarie, licenziamento e altri eventi devastanti. Il sottogruppo di pazienti che ha assunto benzodiazepine e ha sviluppato BIND sperimenta una serie di effetti prolungati sconcertanti, a volte gravi, che sono rimasti in gran parte inosservati dalla professione medica [22]. I meccanismi alla base di questi effetti prolungati non sono stati chiariti, ma sono probabilmente diversi dai meccanismi di astinenza acuta, che sono ben compresi [1].

Esistono solo pochi studi di bassa o bassissima qualità che valutano la sicurezza e l'efficacia degli interventi farmacologici per aiutare a gestire i sintomi dell'uso cronico di benzodiazepine e nessuno di questi interventi ha dimostrato di essere efficace in modo coerente su porzioni significative dei soggetti interessati [23]. Poiché gli utilizzatori di benzodiazepine sono una popolazione eterogenea, è improbabile che esista un approccio unico per la riduzione graduale e l'interruzione del trattamento [24].

Oltre 30 milioni di americani dichiarano di aver fatto uso di benzodiazepine nell'ultimo anno e questa popolazione è eterogenea. Include anziani e giovani, persone in forma e fragili, e tutti i gruppi demografici. Molti di questi consumatori di benzodiazepine presentano un rischio elevato di sviluppare BIND, che può non essere diagnosticato. Anche quando la BIND viene diagnosticata, mancano protocolli terapeutici. Sebbene la maggior parte dei consumatori di benzodiazepine non sviluppi BIND, i fattori di rischio per la BIND non sono noti. Poiché le benzodiazepine sono

tra i farmaci più frequentemente prescritti negli Stati Uniti, i trattamenti per BIND rappresentano un urgente bisogno medico insoddisfatto [25]. Ciò giustifica una ricerca più ampia e approfondita.

La nostra indagine è stata conclusa prima dello scoppio della pandemia e non è noto in che modo i lockdown e il COVID-19 abbiano influenzato i disturbi da uso di sostanze in generale o l'uso di benzodiazepine in particolare [26]. Di conseguenza, esistono anche ricerche limitate sull'impatto della pandemia sui modelli di consumo di benzodiazepine e sull'effetto dell'emergere delle cosiddette "benzodiazepine sintetiche". Si tratta di un argomento molto complesso, poiché i dati sull'uso devono essere distinti dalle tendenze prevalenti e dalle tendenze nei modelli di consumo di droghe che potrebbero non essere correlate alla pandemia.

Una preoccupazione crescente è che gli individui a cui vengono ridotte o sospese le benzodiazepine troppo bruscamente potrebbero rivolgersi a ciò che è disponibile per loro, tra cui alcol, oppioidi, depressori del sistema nervoso centrale e, cosa sempre più preoccupante, le "benzodiazepine sintetiche", come diclazepam, conazolam e nitrazolam; fenazepam ed etizolam sono stati autorizzati come agenti medici in alcuni paesi ma non negli Stati Uniti o nell'Europa occidentale [27]. Sono state identificate oltre due dozzine di distinte "benzodiazepine di sintesi" e molte possono essere acquistate online [28]. Dalle prove disponibili molto limitate, sembra che l'uso di benzodiazepine sintetiche si verifichi in genere nell'abuso di più sostanze piuttosto che nella prescrizione di benzodiazepine prescritte dal medico [29]. Il nostro sondaggio non ha chiesto informazioni su questi prodotti; tuttavia, il 90,4% dei nostri intervistati ha dichiarato di assumere sicuramente o principalmente benzodiazepine come prescritto.

Il nostro studio presenta diverse limitazioni. Si basa su un gruppo autoselezionato di intervistati, reclutati principalmente tramite siti web di gruppi di supporto per le benzodiazepine, e potrebbe non essere rappresentativo di tutti gli utilizzatori di benzodiazepine. Non è stato previsto alcun gruppo di controllo. Si è trattato di un sondaggio a risposta multipla e, sebbene siano state accettate informazioni scritte, i nostri risultati si basano interamente sulle risposte a domande a risposta multipla. Il sondaggio era anonimo e non è stato possibile accedere alle cartelle cliniche degli intervistati per confermare il loro uso o stato di assunzione di benzodiazepine. I sintomi inclusi nel sondaggio a risposta multipla erano un sottoinsieme di sintomi forniti da Ashton [12] e Wright [1] e non riflette necessariamente la gamma completa dei sintomi sperimentati dagli intervistati. Poiché si trattava di un sondaggio, non siamo stati in grado di determinare se gli intervistati soddisfacessero i criteri per un disturbo psichiatrico formale che presentasse i sintomi. Non sono stati utilizzati criteri di esclusione per età avanzata, comorbilità o disturbo da uso di sostanze. Agli intervistati non è stato chiesto se stessero assumendo o riducendo gradualmente altri farmaci sedativi o ipnotici non benzodiazepinici. Non sono state poste domande che avrebbero potuto consentire di confrontare i sintomi iniziali con quelli riscontrati in altri momenti del percorso di utilizzo delle benzodiazepine.

Conclusioni

Sebbene l'astinenza acuta da benzodiazepine sia ben descritta in letteratura, si sa molto meno sui sintomi, spesso angoscianti e persistenti, che compromettono il normale svolgimento della vita in coloro che hanno interrotto o stanno interrompendo l'assunzione di benzodiazepine. Proponiamo il termine disfunzione neurologica indotta da benzodiazepine (BIND) per questa costellazione di sintomi. La nostra indagine mostra che per alcuni utilizzatori di benzodiazepine, questi sintomi sono gravi, alterano la vita e non sono infrequenti. Una sottopopolazione significativa di intervistati con BIND ha riportato sintomi multipli e gravi, molti dei quali non erano i sintomi per i quali le benzodiazepine erano state originariamente prescritte. I meccanismi della BIND, il suo decorso clinico, i fattori di rischio e le modalità di trattamento meritano ulteriori studi.

Informazioni di supporto

Appendice S1. È l'indagine nella sua interezza.

(DOCX)

Appendice S2. Descrive gli sforzi del gruppo di lavoro sulla nosologia delle benzodiazepine.

(DOCX)

Ringraziamenti

Gli autori esprimono la loro gratitudine alla Dott.ssa Jane Macoubrie, che ha svolto un ruolo determinante nella creazione del sondaggio originale, nell'ideazione di questa pubblicazione e nel supporto agli sforzi a tutti i livelli per esplorare meglio la natura di questi sintomi. Gli autori esprimono i loro più sentiti ringraziamenti a tutti gli intervistati che hanno condiviso le loro esperienze nel sondaggio.

Gli autori ringraziano sentitamente il Benzodiazepine Nosology Workgroup per il supporto, il voto e l'intenso dibattito forniti. Il gruppo è composto dagli autori e, in ordine alfabetico: Sumit Agarwal, MD, Harvard Medical School e Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; Richard Bailey, BSc (Hons), Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito; Christopher Blazes, MD, Oregon Health Sciences University e Veterans Administration Medical Center, entrambi a Portland, Oregon, USA; Leslie Brooks, MD, Sunrise Community Health e North Colorado Health Alliance, Evans, Colorado, USA; Jaden Brandt, Msc.Pharm, University of Manitoba College of Pharmacy, Winnipeg, Manitoba, Canada; Cathal Cadogan, PhD, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, Irlanda; Doryn Davis Chervin, DrPH, Chervin and Associates, Cherry Hill, New Jersey, USA; David Crabtree, MD, QuitGenius e PlushCare, San Francisco, California USA; Tim MacDonald, MD, Griffith University e Currumbin Clinic, Currumbin, Queensland, Australia; Darrin Mangiacarne, DO, MPH, DFASAM, FAOAM, Banyan Treatment Centers, Indianapolis, Indiana USA; Lori Mor, PharmD, Prisma Health Midlands, Family Medicine Residency Program, Florida, USA; Chinyere Ogbonna, MD, MPH, Kaiser Permanente, San Jose e Stanford Health, Stanford, entrambi in California USA; Jocelyn Pederson; Arwen Podesta, MD, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana USA; Erick Turner, MD, Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon USA; Jayne Violette, PhD, University of South Carolina Beaufort, Bluffton, South Carolina USA; e Steven Wright, MD [in pensione].

Gli autori ringraziano Jo Ann LeQuang per i servizi di redazione di testi medici, coperti dall'Alliance for Benzodiazepine Best Practices.

Gli autori ringraziano l'Alliance for Benzodiazepine Best Practices per il supporto nell'attuazione delle discussioni che hanno portato alla stesura del presente articolo.

Contributi degli autori

Concettualizzazione:Alexis D. Ritvo, DE Foster, AJ Reid Finlayson, Bernard Silvernail, Peter R. Martin.

Cura dei dati:DE Foster.

Analisi formale:DE Foster.

Indagine:Christy Huff.

Metodologia:DE Foster.

Amministrazione del progetto:Christy

Huff. **Validazione:**DE Foster.

Scrittura – bozza originale:Alexis D. Ritvo, DE Foster, Christy Huff, AJ Reid Finlayson, Bernard Silvernail, Peter R. Martin.

Scrittura – revisione e editing: Alexis D. Ritvo, DE Foster, Christy Huff, AJ Reid Finlayson, Bernard Silvernail, Peter R. Martin.

Riferimenti

1. Wright S. Astinenza da benzodiazepine: aspetti clinici. In: Peppin J, Pergolizzi J, Jr., Raffa R, Wright S, a cura di. *La crisi delle benzodiazepine: le ramificazioni di una classe di farmaci abusata*. New York, New York: Oxford University Press; 2020. pp. 117–148.
2. Lader M. Benzodiazepine rivisitate: impareremo mai? *Dipendenza (Abingdon, Inghilterra)*. 2011; 106(12):2086–109. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x> PMID:21714826
3. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Dipendenza da benzodiazepine e trattamento con flumazenil a basso dosaggio. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(2):285–94. <https://doi.org/10.1111/bcp.12023> PMID:23126253
4. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mathewson S, Verbanck P, Des Jarlais DC, et al. Dipendenza da benzodiazepine ad alto dosaggio: descrizione di 29 pazienti trattati con infusione di flumazenil e stabilizzati con clonazepam. *Psychiatry Res*. 2012; 198(3):457–62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.008> PMID: 22424905
5. Hallstrom C, Lader M. Fenomeni di astinenza da benzodiazepine. *Farmacopsichiatria internazionale*. 1981; 16(4):235–44. <https://doi.org/10.1159/000468500> PMID:6121767
6. Smith DE, Wesson DR. Sindromi da dipendenza da benzodiazepine. *J Farmaci psicoattivi*. 1983; 15(1–2):85–95. *Italiano:* <https://doi.org/10.1080/02791072.1983.10472127> PMID:6136575
7. Ashton H. Astinenza da benzodiazepine: esito in 50 pazienti. *Br J Addict*. 1987; 82(6):665–71. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1987.tb01529.x> PMID:2886145
8. Lugoboni F, Quaglio G. Esplorando il lato oscuro della luna: il trattamento della tolleranza alle benzodiazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(2):239–41. <https://doi.org/10.1111/bcp.12148> PMID:23617374
9. Finlayson A, Macoubrie J, Huff C, Foster D, Martin P. Esperienze con l'uso, la riduzione e l'interruzione delle benzodiazepine: un sondaggio online. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022; 2:1–10.
10. Huff C, Finlayson A, Foster D, Martin P. Sequele neurologiche persistenti dell'uso di benzodiazepine: un sondaggio su Internet. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022; 12:1–9.
11. Cosci F, Chouinard G. Sindromi da astinenza acute e persistenti dopo la sospensione di farmaci psicotropi. *Psychother Psychosom*. 2020; 89(5):283–306. <https://doi.org/10.1159/000506868> PMID: 32259826
12. Ashton H. Diagnosi e gestione della dipendenza da benzodiazepine. *Curr Opin Psychiatry*. 2005; 18(3):249–55. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84> PMID:16639148
13. Ashton H. Sindromi di astinenza prolungate da benzodiazepine. *J Subst Abuse Treat*. 1991; 8(1–2):19–28. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(91\)90023-4](https://doi.org/10.1016/0740-5472(91)90023-4) PMID:1675688
14. Fixsen AM, Ridge D. Storie di inferno e guarigione: la costruzione da parte degli utenti di Internet del disagio e dell'astinenza da benzodiazepine. *Qual Health Res*. 2017; 27(13):2030–41. <https://doi.org/10.1177/1049732317728053> PMID:28891380
15. Ashton CH, Rawlins MD, Tyrer SP. Uno studio in doppio cieco controllato con placebo sul buspirone nell'astinenza da diazepam in consumatori cronici di benzodiazepine. *Br J Psychiatry*. 1990; 157:232–8. <https://doi.org/10.1192/bjp.157.2.232> PMID:2224374
16. Food and Drug Administration. *Revisione integrata dell'utilizzo dei farmaci, epidemiologia e farmacovigilanza: uso, abuso, dipendenza, astinenza, morbilità e mortalità delle benzodiazepine*. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration; 2020 [Disponibile da: <https://www.benzoinfo.com/wpcontent/uploads/2020/11/Benzodiazepine-Information-Coalition-FOIA-FDA-.pdf/>].
17. Authier N, Balaýssac D, Sautereau M, Zangarelli A, Courty P, Somogyi AA, et al. Dipendenza da benzodiazepine: focus sulla sindrome da astinenza. *Ann Pharm* p. 2009; 67(6):408–13. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.07.001> PMID:19900604
18. Huff C. Risposta alle sindromi da astinenza acute e persistenti dopo l'interruzione dei farmaci psicotropi di Cosci et al. (2020). *Psychother Psychosom*. 2021; 90(3):207–8.
19. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Effetti cognitivi dell'uso a lungo termine di benzodiazepine: una meta-analisi. *Farmaci per il SNC*. 2004; 18(1):37–48. *Italiano:* <https://doi.org/10.2165/00023210-200418010-00004> PMID: 14731058
20. Crowe SF, Stranks EK. Gli effetti cognitivi residui a medio e lungo termine dell'uso di benzodiazepine: una meta-analisi aggiornata. *Archives Clin Neuropsychol*. 2018; 33(7):901–11. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx120> PMID:29244060

21. Zetsen SPG, Schellekens AFA, Paling EP, Kan CC, Kessels RPC. Funzionamento cognitivo negli utilizzatori di benzodiazepine a lungo termine. *Eur Addict Res.* 2022; 28(5):377–81. <https://doi.org/10.1159/000525988> PMID: [36041417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041417/)
22. Dubovsky SL, Marshall D. Le benzodiazepine rimangono importanti opzioni terapeutiche nella pratica psichiatrica. *Psychother Psychosom.* 2022; 91(5):307–34. <https://doi.org/10.1159/000524400> PMID: [35504267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35504267/)
23. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen J, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Interventi farmacologici per la sospensione delle benzodiazepine negli utilizzatori cronici di benzodiazepine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3(3):Cd011481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2> PMID: [29543325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543325/)
24. Brett J, Murnion B. Gestione dell'abuso e della dipendenza da benzodiazepine. *Aust Prescr.* 2015; 38(5):152–5. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.055> PMID: [26648651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648651/)
25. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Uso e abuso di benzodiazepine tra gli adulti negli Stati Uniti. *Psychiatr Serv.* 2019; 70(2):97–106. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800321> PMID: [30554562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554562/)
26. Jager J, Keyes KM. L'uso di sostanze sta cambiando a causa della pandemia di COVID-19? Considerazioni concettuali e metodologiche per delineare l'impatto della pandemia di COVID-19 sull'uso di sostanze e sui disturbi. *Addiction (Abingdon, Inghilterra).* 2021; 116(6):1301–3. <https://doi.org/10.1111/add.15414> PMID: [33449443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449443/)
27. Moosmann B, Auwärter V. Benzodiazepine sintetiche: un'altra classe di nuove sostanze psicoattive. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 252:383–410. https://doi.org/10.1007/164_2018_154 PMID: [30367253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367253/)
28. Orsolini L, Corkery JM, Chiappini S, Guirguis A, Vento A, De Berardis D, et al. "Benzodiazepine nuove/designate": un'analisi della letteratura e dei resoconti di viaggio degli psiconauti. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(9):809–37. [Italiano: https://doi.org/10.2174/1570159X18666200110121333](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200110121333) PMID: [31933443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933443/)
29. Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanperä I. Abuso di fenazepam in Finlandia: risultati da conducenti arrestati, casi post-mortem e confische della polizia. *Forensic Sci Int.* 2012; 220(1–3):111–7. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.02.006> PMID: [22391477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22391477/)