

LINEA GUIDA.

**SINDROME DEMENZA.
DIAGNOSI E TRATTAMENTO**

Autori

- Antonio Bavazzano (Coordinatore), Medico Geriatra, Coordinatore Centro Regionale di Coordinamento della Rete Assistenziale delle Persone con Demenza
- Carlo Adriano Biagini, Medico Geriatra, Presidente Regionale Associazione Italiana Psicogeriatria (AIP), Direttore UO Geriatria, AUSL 3 Pistoia
- Laura Bracco, Medico Neurologo, 1° Clinica Neurologica, Università degli Studi di Firenze
- Giovanni Carriero, Medico di Medicina Generale, Siena
- Maria Chiara Cavallini, Medico Geriatra, SOD Cardiologia e Medicina Geriatrica, DAI Cuore e Vasi, AOU Careggi
- Andrea Fagiolini, Medico Psichiatra, Professore Associato di Psichiatria, Università degli Studi di Siena
- Carlo Faravelli, Medico Psichiatra, Professore Ordinario di Psichiatria, Università degli Studi di Firenze
- Antonio Federico, Professore Ordinario di Neurologia, Università degli Studi di Siena, Direttore UOC Neurologia e Malattie Neurometaboliche, AOU Senese, Presidente Società Italiana di Neurologia
- Luciano Gabbani, Medico Geriatra, Direttore Agenzia Geriatrica, AOU Careggi
- Niccolò Marchionni, Medico Geriatra, Professore Ordinario di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Firenze, Presidente Nazionale Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)
- Monica Marini, Direzione Infermieristica, AUSL 3 Pistoia
- Sandro Maurri, Medico Neurologo dell'Adulto, Medico di Medicina Generale, Firenze
- Enrico Mossello, Medico Geriatra, Ricercatore, Università degli Studi di Firenze
- Luigi Murri, Medico Neurologo, Professore Ordinario di Neurologia, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa
- Alessio Nastruzzi, Medico di Medicina Generale, Firenze
- Maristella Piccininni, Medico Neurologo, UO Neurologia, Coordinatrice Ambulatori per i Disturbi Cognitivi, AUSL 10 Firenze
- Cristina Rossi, Direttore UO Assistenza Infermieristica Territoriale, AUSL 10, Zona Sudest
- Gabriele Siciliano, Medico Neurologo, Professore Associato di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Pisana e Università degli Studi di Pisa
- David Simoni, Psicologo, Coordinatore Gruppo di lavoro Psicologia dell'Invecchiamento
- Sandro Sorbi, Medico Neurologo e Psichiatra, Professore Ordinario di Neurologia, Università degli Studi di Firenze
- Paolo Stefani, Medico di Medicina Generale, Pisa
- Gloria Tognoni, Medico Neurologo, UO Neurologia, AOU Pisana
- Luigi Tonelli, Medico Epidemiologo, Consiglio Sanitario Regionale
- Sandra Vannucci, Coordinatore Infermieristico, AUSL 4 Prato

Coordinamento « Processo Regionale Linee Guida»

- Pierluigi Tosi

COMPENDIO

- a. In conseguenza dello straordinario aumento della popolazione in età senile, la Demenza è la patologia cronico-degenerativa per la quale nei prossimi decenni è atteso il massimo aumento (+57% nel 2030, +130% nel 2050). E' una condizione morbosa attualmente inguaribile. Il costo medio annuo per le cure formali ed informali di ciascun paziente (rispettivamente il 44% e il 56%) è attualmente stimato in € 21.000. Ne è previsto il costante incremento.
- b. Questa Linea Guida sintetizza per il Medico di Medicina Generale, professionista che avvia il processo diagnostico – terapeutico, le indicazioni più attendibili della letteratura medica su test valutativi, trattamenti farmacologici e trattamenti non farmacologici.
- c. Solitamente il sospetto di un decadimento cognitivo comportamentale è posto dal Medico di Medicina Generale, sulla base dei dati anamnestici, delle indicazioni fornite dai famigliari e di valutazioni psicometriche atte ad escludere fattori confondenti come Depressione e Delirium.
- d. Il Medico di Medicina Generale ipotizza la diagnosi attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo generale, la ricerca di eventuali fattori iatrogeni, un'intervista strutturata ed il Mini-Cognitive Test.
- e. La Demenza è sospettabile (criteri ex DMS-IV) nei soggetti che presentano un profilo clinico caratterizzato da deficit della memoria, una o più alterazioni cognitive (afasia, aprassia, agnosia, disturbo delle funzioni esecutive), disturbi dell' autonomia personale e sociale.
- f. Per escludere un quadro depressivo viene consigliato l'uso della "Geriatric Depression Scale–Short Form" (GDS-SF) e per il Delirium valgono i criteri diagnostici indicati dal DSM-IV.
- g. E' buona pratica ricercare le condizioni patologiche che possono essere causa di disordini cognitivi. Per questo sono necessari esami ematochimici di routine e un esame di visualizzazione cerebrale (TAC o RMN). Gli studi funzionali (SPECT e PET) dell'encefalo non sono usati routinariamente nella valutazione della Demenza.
- h. Per la conferma diagnostica, per la diagnosi differenziale fra le Demenze, per l'organizzazione del Piano Terapeutico e per la stabilizzazione di situazioni complesse il Medico di Medicina Generale è consigliabile che si avvalga della consulenza dei Servizi Specialistici dedicati al trattamento delle Demenze.
- i. Fatta eccezione per rare forme potenzialmente reversibili (idrocefalo normoteso, deficit vitaminici, infezioni, neoplasie primitive dell'encefalo ecc.) al momento attuale non esistono terapie capaci di guarire la Demenza. Obiettivo dei trattamenti, farmacologici e non farmacologici, è quello di rallentare la progressione della malattia e correggere i sintomi.
- j. Per il trattamento dei sintomi principali (declino cognitivo e perdita di funzione) deve essere valutata l'utilità di un trattamento con inibitori della colinesterasi. Esistono dati di efficacia degli inibitori della colinesterasi nella malattia di Alzheimer, nella Demenza a Corpi di Lewy e nella Demenza associata a malattia di Parkinson. Nei

pazienti con malattia di Alzheimer moderata-grave deve essere valutata l'utilità di istituire un trattamento con Memantina. Non ci sono prove di efficacia per i c.d. rimedi naturali (ad es. Gynko Biloba e Salvia Officinalis). E' necessario discutere con paziente e "caregiver" i benefici realisticamente attesi dalla terapia farmacologia ed i potenziali effetti avversi.

- k. Per quanto attiene ai sintomi associati (agitazione psicomotoria, aggressività, depressione, allucinazioni...) le tipologie di farmaci attualmente impiegati sono gli antidepressivi, gli antipsicotici, gli stabilizzatori dell'umore e le benzodiazepine. Per il controllo dei sintomi depressivi può essere utile il ricorso a farmaci antidepressivi, preferibilmente gli inibitori della ricaptazione di Serotonina (SSRI), in particolare il Trazodone. L'uso degli antipsicotici comporta il rischio di gravi effetti collaterali e pertanto il loro impiego deve essere ristretto a situazioni di rischio per il paziente e per chi lo assiste, deve essere limitato nel tempo e devono essere evitate le associazioni di differenti antipsicotici. Per i c.d. "stabilizzatori dell'umore" (ad es. Carbamazepina e Gabapentin) non ci sono attualmente evidenze che ne consiglino l'utilizzazione. Analogamente non esistono evidenze per indicare l'uso delle benzodiazepine in corso di demenza.
- l. Al momento della diagnosi di Demenza deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento non farmacologico (ad es. stimolazioni cognitive, terapie di orientamento alla realtà, psicoterapie brevi). Alcuni studi recenti, utilizzando una combinazione di stimolazioni cognitive, hanno rilevato l'efficacia dell' approccio comportamentale sui sintomi cognitivi e su quelli associati alla Demenza. Sono metodologie d'intervento che vanno sempre più diffondendosi e delle quali, data l'estrema eterogeneità, non esistono attualmente prove di efficacia conclusive.

Introduzione

La Demenza è un quadro patologico caratterizzato dall'interazione fra problemi cognitivi, disturbi psichiatrici e comportamentali, spesso in un quadro di comorbilità in precario equilibrio. E' patologia complessa in quanto età correlata. L'elevata variabilità dei sintomi può comportare ritardi nella definizione diagnostica con perdita delle possibilità di elaborare tempestivamente misure terapeutiche comportamentali e/o farmacologiche che possono ritardarne l'evoluzione o limitarne i sintomi.

Il dato epidemiologico riportato in Tabella 1, riferibile all'intera popolazione suddivisa per classi di età, rende conto del perché si può parlare di demenza come di una "pandemia" incombente:

| Classe età | % Demenza |
|-------------------|------------------|
| 60-64 | 0,6% |
| 65-69 | 1,6% |
| 70-74 | 3,5% |
| 75-79 | 7,4% |
| 80-84 | 15,7% |
| 85-89 | 26,2% |
| 90-94 | 41,0% |
| >95 | 46,3% |

Tab.1 Percentuale di casi di Demenza per classe di età

I costi indotti da questa patologia sono elevatissimi. Le recenti linee guida europee per la sola Malattia di Alzheimer stimano in 21.000 euro/anno il costo per le cure di una persona con demenza. Il costo totale in Europa è stimato intorno ai 141 miliardi di Euro per anno, di cui il 56% è rappresentato dalle cure informali. Nella Tabella 2 si riporta il numero degli ultrasessantenni, suddiviso in classi di età, stimato dall'ISTAT per l'Italia per gli anni 2010-2030-2050, e a fianco il numero prevedibile di quanti saranno affetti da Demenza se il livello delle conoscenze mediche rimarrà l'attuale.

| classi età | Pop.2010 | Dem. 2010 | Pop.2030 | Dem. 2030 | Pop.2050 | Dem. 2050 |
|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 60-64 | 3.684.382 | 22.106 | 4.823.143 | 28.939 | 3.642.751 | 21.857 |
| 65-69 | 3.155.739 | 50.492 | 4.373.703 | 69.979 | 3.782.652 | 60.522 |
| 70-74 | 3.023.563 | 105.825 | 3.602.723 | 126.095 | 4.073.641 | 142.577 |
| 75-79 | 2.524.699 | 186.828 | 3.012.315 | 222.911 | 4.157.191 | 307.632 |
| 80-84 | 1.889.263 | 296.614 | 2.558.545 | 401.692 | 3.659.133 | 574.484 |
| 85-89 | 1.157.855 | 303.358 | 1.602.491 | 419.853 | 2.601.176 | 681.508 |
| 90-94 | 324.912 | 133.214 | 911.073 | 373.540 | 1.373.270 | 563.041 |
| 95+ | 140.155 | 64.892 | 380.223 | 176.043 | 707.677 | 327.654 |
| Tutti | 15.900.568 | 1.163.329 | 21.264.216 | 1.819.052 | 23.997.491 | 2.679.276 |
| Pop.Gen. | 60.224.114 | | 62.128.993 | | 61.716.517 | |

Tab. 2. Popolazione italiana anni 2010, 2030 e 2050 e numero di casi di Demenza.
Pop. = Popolazione per anno e per classi di età. Dem. = soggetti affetti da Demenza.

L'estensione del problema è correlata con il fenomeno della Transizione Demografica, cioè con il passaggio da una popolazione con alti tassi di natalità e di mortalità ad una popolazione con

entrambi i tassi in progressiva riduzione. L'Italia è già ora uno dei Paesi più avanti nella Transizione Demografica, con un saldo di popolazione che si approssima ad essere negativo. Ne consegue che, nel nostro Paese, il numero assoluto degli anziani e quindi anche degli affetti da Demenza, è destinato nei prossimi decenni a crescere, forse ancora più che negli altri Paesi. L'estensione di questa patologia, con i costi diretti ed indiretti che comporta, è destinata ad incidere in modo significativo sul welfare della Nazione.

Il particolare rilievo che la Demenza assume nell'ambito delle patologie croniche è correlato, oltre che al progressivo declino delle funzioni cognitive, anche alla frequente presenza di gravi disturbi del comportamento. Questo aspetto della malattia scompensa l'intero ambiente di vita della persona, impedisce o complica le normali attività familiari, determina una forte domanda di istituzionalizzazione. Tutte le tipologie di servizi sociali, dalle così dette badanti alla domanda di ricovero in RSA, vengono investite dal progressivo aumento della Demenza.

Una presa in carico precoce, una forte personalizzazione e una costante revisione del piano di intervento, possono consentire il contenimento del disturbo comportamentale, favorire attività di "caregiving" e quindi consentire il permanere della persona nel proprio ambiente, con un supporto di servizi assistenziali commisurato al grado di disabilità. Si deve intendere con ciò che una patologia con forti risvolti sociali, della durata media di 8/10 anni, progressiva, fino alla problematica delle cure di fine vita, necessita di un costante tutoraggio, soprattutto di tipo assistenziale.

Un progetto generale di cura della Demenza deve necessariamente partire dagli aspetti propriamente sanitari quali la diagnosi e il trattamento sia farmacologico che non farmacologico. In parallelo si rendono necessari specifici servizi dedicati alle diverse fasi della malattia, ai problemi familiari e ai luoghi delle cure. In sintesi, accanto all'integrazione delle varie competenze sanitarie ed assistenziali, si deve ipotizzare un sistema che, tenendo conto della situazione ambientale e sociale del singolo paziente, garantisca:

1. diagnosi e presa in carico tempestiva;
2. terapia non farmacologica e farmacologica;
3. educazione al paziente e soprattutto al caregiver;
4. affidamento ad un team territoriale con specifiche competenze;
5. competenze specialistiche sanitarie e sociali finalizzate alla consulenza per il monitoraggio e la gestione delle fasi di scempenso;
6. disponibilità di strutture socio-sanitarie, dedicate all'accoglienza temporanea;
7. nuclei residenziali organizzati secondo specifiche indicazioni anche architettoniche.

Il governo clinico della Demenza richiede dunque un approccio sistematico che integri le competenze della Medicina Generale e dei Servizi Specialistici dedicati alla cura delle Demenze. Questa Linea Guida è dedicata alla diagnosi tempestiva ed alla terapia, farmacologica e non farmacologica, della Demenza. E' diretta al Medico di Medicina Generale che, per primo, può identificare i segni clinici del decadimento cognitivo e che resta l'unico responsabile della salute del paziente nell'intero percorso di cura, ed ai Servizi Specialistici, dove sono concentrate le competenze cliniche, psicologiche, infermieristiche e sociali dedicate alla cura delle Demenze.

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello delle prove

- I.** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II.** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III.** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV.** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi
- V.** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo
- VI.** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida

Forza delle raccomandazioni

- A.** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
- B.** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C.** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D.** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata
- E.** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento

PARTE I: INDICAZIONI GENERALI PER LA DIAGNOSI

1. *La Demenza è una sindrome clinica caratterizzata da deficit delle funzioni cognitive, quali la memoria, il linguaggio, le prassie, la gnosis, le funzioni esecutive, e frequentemente da disturbi psicologici e del comportamento.*

Di recente identificazione è il “Mild Cognitive Impairment”¹, caratterizzato da un lieve deficit cognitivo che non configura un quadro di demenza ma che può evolvere verso una situazione di franca patologia nel 5-10% dei soggetti ogni anno, rispetto all’1% dei coetanei nella popolazione generale².

In conseguenza dell’elevata varietà dei sintomi la Demenza non viene diagnosticata precocemente³. Una Revisione Sistemica della US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha concluso che il colloquio ed un breve test possono rilevare in maniera attendibile i segni del decadimento cognitivo⁴.

La diagnosi tempestiva di Demenza consente di elaborare e sperimentare interventi, anche farmacologici, prima che il danno neuronale sia avanzato e dunque inemendabile⁵. E’ rilevante la questione delle Demenze trattabili, alcune delle quali potenzialmente reversibili ove identificate e trattate il prima possibile⁶. La diagnosi tempestiva di Demenza permette una migliore gestione di alcune fondamentali implicazioni psicologiche e pratiche della malattia, influenzando anche sull’equilibrio del contesto familiare e sociale in cui il malato è inserito⁷.

Raccomandazione 1

Il Medico di Medicina Generale conosce il profilo cognitivo/comportamentale dei suoi assistiti e può identificare i segni clinici del decadimento cognitivo al loro insorgere, anche avvalendosi delle segnalazioni dei familiari.

Livello di prova I, Forza A

2. *Nella fase preclinica della Demenza una notevole percentuale dei pazienti manifesta sintomi depressivi^{8,9}. Recenti dati di letteratura indicano che il 67% di tutti i pazienti con Demenza iniziale soffrivano anche di un certo grado di Depressione e che la maggior parte di questi aveva una storia precedente di Depressione¹⁰.*

Uno studio prospettico su oltre 22.000 pazienti con disturbi depressivi, anche bipolari, ha documentato¹¹ che ciascun episodio acuto comporta un incremento del 13% del rischio di sviluppare la Demenza negli anni successivi.

La malattia depressiva può, soprattutto nel paziente anziano, manifestarsi fino dalle fasi iniziali con deficit cognitivi, che possono regredire in seguito al trattamento antidepressivo. Questa atipica sintomatologia rende spesso complessa la diagnosi differenziale e pone indicazione a monitorare il paziente nel tempo ai fini di valutare una eventuale evoluzione in Demenza.¹²

Per quanto attiene la rilevazione di sintomi depressivi da parte del Medico di Medicina Generale, da una Metanalisi analizzata nel "Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)"¹³ si evince che i Medici di Medicina Generale correttamente escludono la presenza di una situazione depressiva nella larga maggioranza dei pazienti non affetti.

Raccomandazione 2

Nel sospetto di alterazioni cognitivo-comportamentali, il Medico di Medicina Generale dovrebbe valutare la presenza di sintomi depressivi, eventualmente avvalendosi di strumenti psicometrici e di altre competenze professionali. E' consigliabile l'uso della Geriatric Depression Scale a 15 item¹⁴
Livello di prova III, Forza A

| Geriatric Depression Scale -Short Form (GDS-SF) | | | |
|--|---|----------------------------|-----------|
| | | SI | NO |
| 1 | E' soddisfatto della sua vita? | 0 | 1 |
| 2 | Ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi? | 1 | 0 |
| 3 | Ritiene che la sua vita sia vuota? | 1 | 0 |
| 4 | Si annoia spesso? | 1 | 0 |
| 5 | E' di buon umore per la maggior parte del tempo? | 0 | 1 |
| 6 | Teme che le stia per capitare qualcosa di brutto? | 1 | 0 |
| 7 | Si sente felice per la maggior parte del tempo? | 0 | 1 |
| 8 | Si sente spesso indifeso, abbandonato ? | 1 | 0 |
| 9 | Preferisce stare a casa, piuttosto che uscire a fare cose nuove? | 1 | 0 |
| 10 | Pensa di avere più problemi di memoria della maggior parte delle persone? | 1 | 0 |
| 11 | Pensa che sia bello stare al mondo, adesso? | 0 | 1 |
| 12 | Si sente un po' inutile così come lei è o vive oggi? | 1 | 0 |
| 13 | Si sente pieno di energia? | 0 | 1 |
| 14 | Pensa di essere in una situazione priva di speranza? | 1 | 0 |
| 15 | Pensa che gli altri stiano per lo più meglio di lei? | 1 | 0 |
| Normale = 0-5; Depressione = > 5 | | Punteggio: _____/15 | |

3. *La Demenza, pur potendo coesistere con un Delirium, va distinta da questo¹⁵. Il Delirium è un problema età correlato che riguarda oltre il 30% della popolazione anziana con una patologia acuta o cronica scompensata¹⁶. È uno stato confusionale che si sviluppa in un arco di tempo variabile da ore a giorni, sebbene in alcuni soggetti può iniziare all'improvviso. Fluttua nel corso della giornata. Fino al 60% dei residenti delle Case di Riposo di età superiore ai 75 anni può presentare Delirium in qualsiasi momento. Fino all' 80% dei pazienti con malattie terminali sviluppa Delirium in prossimità della morte.*

Il Delirium è generalmente conseguenza diretta di una condizione generale medica e/o della somministrazione o dell' interruzione di farmaci. In particolare deve essere sospettato in presenza di patologia infettiva, recenti interventi chirurgici, traumi, scompensi metabolici, stati allucinatori acuti, sospensione o introduzione di trattamenti farmacologici¹⁷.

Il problema più comune di diagnosi differenziale è quello di stabilire se il soggetto presenta una Demenza anziché un Delirium, in quanto il Delirium è trattabile e potenzialmente reversibile.

Raccomandazione 3

Un Delirium è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico/comportamentale analogo a quello descritto nei criteri diagnostici del DSM IV.

Livello di prova III, Forza A

Criteri Diagnostici per “Delirium” dovuto a Condizione Medica Generale

(Rivisto da “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4°, 2000)

- A. Alterazione della coscienza (cioè riduzione della lucidità della percezione dell' ambiente), con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l' attenzione.
- B. Una modificazione cognitiva (quale deficit di memoria, disorientamento, alterazioni del linguaggio) o lo sviluppo di un' alterazione percettiva che non risulta meglio giustificata da una preesistente demenza, stabilizzata o in evoluzione.
- C. L' alterazione si sviluppa in un breve periodo di tempo (generalmente di ore o di giorni) e tende a presentare fluttuazioni giornaliere.
- D. Vi è la dimostrazione, fondata sulla storia, sull' esame fisico, o sugli esami di laboratorio, che il disturbo è causato dalle conseguenze fisiologiche dirette di una condizione medica generale.

4. *Esiste evidenza che i criteri diagnostici per la Demenza contenuti nel “Diagnostic and Statistical Manual – IV edition (DSM IV)”¹⁸ hanno un elevato livello di accuratezza (sensibilità superiore all’80%)^{19,20}.*

Raccomandazione 4

La demenza è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico analogo a quello descritto nei criteri per la definizione di Demenza del DSM-IV

Livello di prova I, Forza A

Criteri diagnostici per la Demenza da DSM IV (tutte le tipologie)

- A. Sviluppo di deficit cognitivi multipli, manifestati da entrambe le condizioni seguenti:
- 1) deficit della memoria (compromissione della capacità di apprendere nuove informazioni o di ricordare informazioni già acquisite)
 - 2) una (o più) delle seguenti alterazioni cognitive:
 - a) afasia (alterazione del linguaggio)
 - b) aprassia (compromissione della capacità di eseguire attività motorie nonostante l’integrità della funzione motoria)
 - c) agnosia (incapacità di riconoscere o di identificare oggetti nonostante l’integrità della funzione sensoriale)
 - d) disturbo delle funzioni esecutive (cioè, pianificare, organizzare, ordinare in sequenza, astrarre).
- B. Ciascuno dei deficit cognitivi dei Criteri A1 e A2 causa una compromissione significativa del funzionamento sociale o lavorativo, e rappresenta un significativo declino rispetto ad un precedente livello di funzionamento.
- C. I deficit non si presentano esclusivamente durante il decorso di un delirium.

5. *Esiste evidenza scientifica²¹ sull'utilità di effettuare tempestivamente, a livello delle cure primarie, una valutazione clinica ed un colloquio mirato in tutte le situazioni in cui siano presenti segni di decadimento cognitivo o segnalazione di questi da parte dei familiari.*

Per tale fine il Medico di Medicina Generale si può avvalere di strumenti psicometrici semplici²² con l'obiettivo di raggiungere precocemente una diagnosi e, quindi, la messa in atto di interventi terapeutici e assistenziali potenzialmente utili²³.

Riferimenti di letteratura evidenziano che anche un'intervista iniziale strutturata condotta da Infermieri può essere un metodo accurato per rilevare deficit cognitivi suggestivi di una Demenza²⁴.

Raccomandazione 5

Il Medico di Medicina Generale formula l'ipotesi diagnostica di Demenza attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo generale, la ricerca di eventuali fattori iatrogeni ed un'intervista strutturata, eseguita nell'ambito del team multiprofessionale.

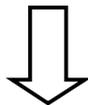
Livello di prova I, Forza A

Check list per la diagnosi del deterioramento cognitivo²⁵

(da effettuarsi con la persona che conosce meglio il paziente, con riferimento alla situazione degli ultimi anni)

| | | | | |
|----|---|----|----|-------------------------|
| 1 | Ha difficoltà a ricordare recenti conversazioni, eventi e appuntamenti | SI | NO | TEAM MULTIPROFESSIONALE |
| 2 | Ha difficoltà a ricordare il giorno della settimana o la data attuale | SI | NO | |
| 3 | Ripone frequentemente gli oggetti in luoghi inappropriati | SI | NO | |
| 4 | È più ripetitivo nel parlare | SI | NO | |
| 5 | Ha difficoltà nel seguire un pensiero complesso o nell'eseguire compiti che richiedono numerose azioni | SI | NO | |
| 6 | È incapace di rispondere a problemi banali insorti a casa o sul lavoro | SI | NO | |
| 7 | Si mostra stranamente poco riguardoso delle regole sociali di comportamento | SI | NO | |
| 8 | Ha difficoltà nell'orientamento durante la guida dell'automobile | SI | NO | |
| 9 | Tende a perdersi anche in luoghi familiari | SI | NO | |
| 10 | È passivo, non reagisce adeguatamente alle differenti situazioni e si mostra indifferente e distaccato | SI | NO | |
| 11 | Interpreta in modo sbagliato stimoli uditivi e visivi | SI | NO | |
| 12 | È più irritabile e sospettoso del solito | SI | NO | |
| 13 | Ha difficoltà sempre maggiori a trovare le parole che esprimono ciò che vuole comunicare ("sulla punta della lingua") ed a seguire le conversazioni | SI | NO | |

**Se la risposta è SI ad almeno una
delle domande precedenti**



Valutazione cognitiva iniziale

Per la valutazione cognitiva iniziale si consiglia la somministrazione del **Mini-Cog Test**²⁶, che consente di verificare la memoria a lungo e a breve termine, la capacità di rappresentazione visiva e spaziale, la capacità di attenzione e le funzioni esecutive. Il test, della durata di 3 minuti, consiste nell'apprendimento di tre parole, nel disegno del quadrante di un orologio e nel ricordo delle tre parole.

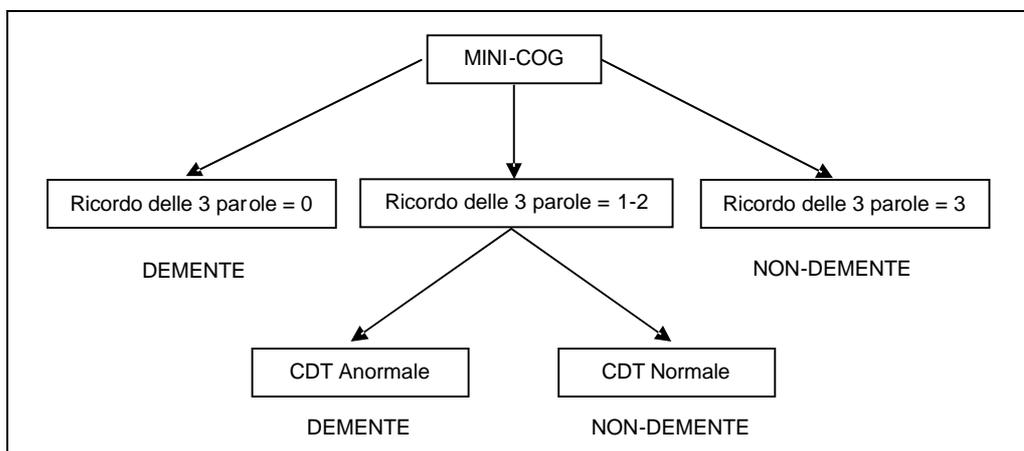
Mini-Cog Test

1. Inizialmente si chiede al paziente di ripetere 3 parole prive di attinenza tra loro. Come nel Mini-Mental State Examination (MMSE).
2. Si chiede alla persona sottoposta al test di:
 - Disegnare un orologio
 - Completarlo con i numeri
 - Mettere le lancette alle undici e dieci

Il test dell'orologio (CDT) viene considerato normale se tutti i numeri sono presenti nella sequenza e nella posizione corretta e le lancette indicano l'ora richiesta.

3. Si chiede poi al paziente di ripetere le tre parole

Il test risulta sospetto per la presenza di demenza sulla base dell'algoritmo seguente:



Algoritmo del punteggio Mini-Cog²⁶

6. Molte situazioni patologiche possono determinare la Demenza²⁷. Nelle forme ad esordio dopo i 60 anni il 60% è rappresentato dalla Malattia di Alzheimer, il 15-20% è determinato da patologia cerebrovascolare (Demenza Vascolare) o da Malattia a Corpi di Lewy. Le forme ad esordio precoce riconoscono come causa più frequente la Demenza Fronto-Temporale seguita dalla Malattia di Alzheimer. Forme meno comuni di Demenza accompagnano la Malattia di Parkinson, la Sclerosi Multipla e l'infezione da HIV. Meno frequenti sono, tra le altre, la Malattia di Huntington, la Sindrome di Korsakoff e la Malattia di Jakob-Kreutzfeld.

Nella scheda allegata²⁸ vengono indicate le varie forme patologiche che possono essere causa di una Demenza, parte delle quali potenzialmente reversibili.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE FORME DI DEMENZA
(in grassetto le forme potenzialmente reversibili)

| | Forme Comuni | Forme Infrequenti | Forme Rare |
|----------------------------------|--|--|---|
| DEGENERATIVO / EREDITARIO | - Malattia di Alzheimer | - Demenza a corpi di Lewy - Demenza Frontotemporale - Malattia di Parkinson - Malattia di Huntington - Degenerazione Corticobasale - Paralisi Sopranucleare Progressiva - Malattia a Granuli Argirofili - SLA - Demenza | - Malattia di Wilson |
| CEREBROVASCOLARE | - Malattia diffusa dei piccoli vasi | - Angiopatia Amiloide - Embolie multiple - Danno ischemico – ipossico diffuso | - Vasculite Cerebrale - Malattia di Binswanger - CADASIL |
| NEOPLASTICO | - Metastasi cerebrali | - Tumori primitivi dell' encefalo - Malattia da raggi | - Sindromi Paraneoplastiche |
| TRAUMATICO | - Ematoma Sottodurale Cronico | - Danno Assonale Diffuso | - Demenza Pugilistica |
| IDROCEFALO | | - I. comunicante/ I. non comunicante - I. normoteso | |
| TOSSICO/ALIMENTARE | - da Abuso Etílico - da Farmaci | - da deficit di Tiamina (s.Wernicke-Korsakoff) - da deficit di Vit.B12 - da deficit di Niacina (Pellagra) - da deficit di Vit. E | - Avvelenamento da CO - Avvelenamento da Pb, Hg, As |
| METABOLICO / ENDOCRINO | - Uremia - Epatopatia cronica | - Ipo e Iper tiroidismo - S. di Cushing - S.di Addison - Iperparatiroidismo | |
| INFETTIVO / INFIAMMATORIO | | - HSV latente - Malattia di Lyme (Borreliosi) - Infezione da HIV (primaria o associata a Toxoplasmosi, Criptococchi, Leucoencefalite Progressiva Multifocale) - Meningite tubercolare o fungina | |
| MALATTIE DEMIELINIZZANTI | - Sclerosi Multipla | | - Leucodistrofie dell' adulto - Trauma da corrente elettrica |
| PSICHIATRICHE | - Depressione | - Post Terapia Elettroconvulsivante | |
| DA PRIONI | | - Malattia di Creutzfeldt - Jacob | - Malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker |
| EPILESSIA | | - Epilessie refrattarie | - Stato di Male Epilettico |
| ALTRE | | - Apnea notturna - Ipercapnia / Ipossiemia cronica - Privazione cronica di sonno | |

Il dato epidemiologico sulla prevalenza relativa delle diverse forme di Demenza è in letteratura ancora controverso. In particolare gli studi sulla diagnosi di Demenza di origine vascolare sono meno presenti rispetto a quelli per la Malattia di Alzheimer²⁹. La Demenza Vascolare non è un'entità omogenea e spesso è associata al quadro patologico della Malattia di Alzheimer.

Raccomandazione 6

Nell'ambito delle attività del Medico di Medicina Generale è buona pratica ricercare le condizioni patologiche che possono essere causa di disturbi cognitivi.

Livello di prova VI, Forza A

7. *Nell'ipotizzare una Demenza, soprattutto nella fascia più anziana di popolazione, diviene necessario valutare il rapporto tra situazione cognitivo-comportamentale e la presenza di patologie croniche simultanee (comorbidità)³⁰. Le comorbidità sono frequenti, particolarmente nelle persone anziane, e possono far peggiorare rapidamente lo stato cognitivo e lo stato funzionale del paziente³¹. La presenza di comorbidità complica la valutazione di quale sia la patologia di maggior significato nel determinare la disabilità³².*

Esistono studi^{33,34} che rilevano come fattori di isolamento sociale possano favorire la comparsa di disturbi della sfera cognitiva. È pertanto utile valutare la situazione ambientale di soggetti con sospetti disturbi cognitivi.

Raccomandazione 7

Nel formulare l'ipotesi diagnostica di Demenza il Medico di Medicina Generale valuta la presenza di comorbidità e identifica elementi di rischio riferibili ad isolamento sociale.

Livello di prova VI, Forza A

8. *L'esecuzione di test di laboratorio di routine, per quanto scarsamente documentata da studi clinici, è generalmente ritenuta una componente necessaria³⁵ nella diagnostica iniziale dei pazienti che presentano disturbi cognitivi, per rilevare eventuali comorbidità e fattori di rischio. I disturbi cognitivi, infatti, possono essere associati a diverse situazioni dismetaboliche, infettive o tossiche che potrebbero essere suscettibili di trattamento. Agli esami di screening riportati in tabella - selezionati in accordo con quelli raccomandati dalle più recenti Linee Guida³⁶ - in situazioni individuali possono essere aggiunte rilevazioni più specifiche, quali i Test sierologici per la Sifilide, la ricerca di infezioni da HIV o da Borrelia.*

- Emocromo con formula
- Elettroliti (Na, K, Ca)
- Glicemia
- Creatininemia, azotemia
- ALT, AST, gamma GT
- TSH
- Acido folico, vitamina B12

Raccomandazione 8

Nel sospetto di una Demenza, il Medico di Medicina Generale propone al paziente esami ematochimici di screening.

Livello di prova VI, Forza B

9. *Il DSM-IV¹⁸ testualmente indica che: “studi di visualizzazione cerebrale possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale della Demenza. La Tomografia Computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica (RMN) possono rivelare atrofia cerebrale, lesioni cerebrali focali, idrocefalo, o lesione ischemica cerebrale periventricolare. Gli studi di visualizzazione funzionale, come la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) o la Tomografia Computerizzata a Emissione di Singoli Fotoni (SPECT) non sono usate routinariamente nella valutazione della Demenza“. Raccomandazione analoga è contenuta in molte Linee Guida sulla Demenza^{37,38,39, 40.}*

Recenti studi stimano l' incidenza dell' Idrocefalo Normoteso una delle cause di Demenza potenzialmente curabili, maggiore (tra il 9 e il 15%) di quanto si ritenesse in precedenza⁴¹.

Raccomandazione 9

Per una definizione diagnostica di Demenza, il Medico di Medicina Generale propone al paziente un esame di visualizzazione cerebrale (TC o RMN)

Livello di prova VI, Forza A

10. *Sebbene i pazienti con Demenza iniziale possano essere trattati utilmente dal Medico di Medicina Generale^{37, 42}, il ricorso a Servizi Specialistici può essere indicato nei seguenti casi:*

- *la ricerca di un'eventuale causa trattabile*
- *la necessità di definire la diagnosi*
- *la necessità di studiare una possibile ipotesi genetica*
- *il deterioramento rapido del paziente*
- *la presenza di una comorbilità psichiatrica o internistica*
- *l'insorgenza in età inferiore a 60 anni*
- *la possibile esposizione professionale a metalli pesanti*
- *la presenza di disturbi del comportamento*

Il "Centre for Reviews and Dissemination" dell'Università di York ha confermato⁴³ la conclusione di una analisi economica⁴⁴ circa il rapporto costo/beneficio del ricorso alle "Memory Clinics"⁴⁵ per persone con Demenza. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo, in termini economici e di salute, con il ricorso a questo Servizio per la diagnosi, il trattamento ed il monitoraggio delle Demenze.

Raccomandazione 10

Per la conferma diagnostica, per la diagnosi differenziale fra le Demenze, per l'organizzazione del Piano Terapeutico e per la stabilizzazione di situazioni complesse, il Medico di Medicina Generale può avvalersi dei Servizi Specialistici dedicati alla cura delle Demenze.

Livello VI, Forza A

Parte II: TRATTAMENTO

1. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La Demenza è dovuta a un danno neurodegenerativo e/o a un danno vascolare cerebrali. Le forme più comuni sono rappresentate da Malattia di Alzheimer, Demenza Vascolare, Demenza a Corpi di Lewy, Demenze Fronto Temporali e forme miste. Una rara forma di Demenza neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante è la Corea di Huntington. Al momento attuale non esistono terapie capaci di guarire la Demenza. Obiettivo del trattamento farmacologico è rallentare la progressione di malattia e correggere i sintomi ⁴⁶.

Adottando il criterio pratico di classificazione della Linea Guida SIGN#86³⁹, i sintomi principali possono essere distinti in “core” (declino cognitivo e perdita di funzione) e “associati” (agitazione psicomotoria, aggressività, depressione, allucinazioni, disturbi del sonno, altre manifestazioni aspecifiche).

Lo schema sottostante riassume le indicazioni di trattamento per i principali sintomi.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Sintomi “Core” | trattamento |
| <i>Declino Cognitivo</i> | <i>Donepezil, Galantamina, Rivastigmina, Memantina</i> |
| <i>Perdita di Funzione</i> | <i>Donepezil, Galantamina, Rivastigmina, Memantina</i> |
| Sintomi associati | trattamento |
| <i>Agitazione psicomotoria</i> | <i>Trazodone</i> |
| <i>Aggressività</i> | <i>Antipsicotici</i> |
| <i>Depressione</i> | <i>Antidepressivi</i> |
| <i>Allucinazioni</i> | <i>Donepezil, Antipsicotici</i> |
| <i>Disturbi del sonno</i> | <i>Non ci sono evidenze</i> |
| <i>Manifestazioni aspecifiche</i> | <i>Donepezil, Galantamina, Rivastigmina, Memantina, Antipsicotici</i> |

(da: Linea Guida SIGN #86 , modificata)

A. Sintomi “Core”

I Sintomi “Core” sono quelli descritti dal DSM IV e riportati nella tabella allegata alla Raccomandazione n.4.

Le tipologie di farmaci attualmente impiegati per i sintomi “core” sono gli Inibitori dell’Acetilcolinesterasi e la Memantina, la cui efficacia è stata dimostrata in alcune forme di demenza. La letteratura internazionale, inoltre, riporta effetti terapeutici di estratti naturali - in particolare Ginkgo Biloba, alcaloidi dell’Huperzia Serrata, Salvia Officinalis, Curcuma Longa, estratti della Pervinca Minore - di efficacia non provata⁴⁷.

a. Inibitori dell’ Acetilcolinesterasi

| <i>Molecola</i> | <i>Prodotto</i> | <i>Dosaggio</i> | <i>Tollerabilità</i> | <i>Effetti Avversi</i> |
|-----------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Donepezil | Aricept, Memac | 5-10 mg/d | Buona | Iperstimolazione colinergica |
| Galantamina | Reminyl Reminyl RP | 4-8- 12 mg x 2/d 8-16-24 mg/d | Buona | Iperstimolazione colinergica |
| Rivastigmina | Exelon Exelon cerotto | 1,5–6mg x 2/d 4,6–9,5mg /d | Buona | Iperstimolazione colinergica |

Nella Malattia di Alzheimer vi è una prevalente compromissione del sistema colinergico con conseguente riduzione del neurotrasmettitore Acetilcolina. E’ noto che è possibile ridurre il catabolismo dell’ acetilcolina⁴⁸ utilizzando molecole che inibiscono l’enzima acetilcolinesterasi. Due Revisioni Sistematiche con meta-analisi di trial randomizzati controllati^{49,50} rilevano che, nella Demenza di tipo Alzheimer lieve e moderata, il Donepezil, la Galantamina e la Rivastigmina hanno un effetto statisticamente significativo nel ritardare il declino delle funzioni cognitive e dell’autonomia nelle attività quotidiane dopo 6-12 mesi di trattamento. Molte Linee Guida^{36,51,52} sottolineano come tale beneficio sia mediamente modesto dal punto di vista clinico e limitato ad un sottogruppo di pazienti; raccomandano pertanto di offrire tale trattamento al momento della diagnosi, discutendo con pazienti e familiari i benefici realisticamente attesi e i potenziali effetti avversi.

Nella Demenza Vascolare il dato neuropatologico preminente è la perdita di tessuto nervoso secondaria a danno ischemico o emorragico. Esiste un numero limitato di studi sull’impiego degli Inibitori dell’acetilcolinesterasi in questa forma di Demenza. In particolare esistono tre Revisioni Sistematiche della Cochrane Collaboration^{53,54,55} che rilevano, in particolare per Donepezil, evidenze di un beneficio sul livello cognitivo e sull’autonomia funzionale dei pazienti con demenza vascolare lieve-moderata. Una successiva meta-analisi⁵⁶ mostra tuttavia che tali benefici sono inferiori rispetto a quanto osservato nella Malattia di Alzheimer e poco significativi dal punto di vista clinico.

Nella Demenza a Corpi di Lewy e nella demenza associata a Malattia di Parkinson il dato neuropatologico caratterizzante⁵⁷ è la presenza della proteina alfa-sinucleina all’ interno di nuclei neuronali encefalici. Una Revisione Sistematica della Cochrane Collaboration⁵⁸ indica che i pazienti con Demenza a corpi di Lewy, che soffrono di disturbi del comportamento o con problemi psichiatrici, possono trarre vantaggio dal trattamento con Rivastigmina, se questa è ben tollerata. Esistono deboli prove di efficacia anche sull’utilizzo della Galantamina e del Donepezil^{59,60}. Per quanto riguarda la demenza associata a Malattia di Parkinson, vi è evidenza di efficacia della Rivastigmina nel migliorare livello cognitivo e autonomia nelle attività della vita quotidiana, supportata da una Revisione della Cochrane Collaboration⁶¹

La Demenza Fronto Temporale⁶² è caratterizzata da perdita neuronale, gliosi e spongiosi degli strati superficiali della corteccia frontale e temporale con relativo risparmio delle aree sottocorticali. Una Revisione Sistemática⁶³, attualmente in revisione da parte del DARE, ha evidenziato nei pazienti affetti da Demenza Fronto Temporale la carenza dei neurotrasmettitori Serotonina e Dopamina e non Acetilcolina.^{64,65} Non c'è evidenza di efficacia degli Inibitori dell'Acetilcolinesterasi^{66,67,68}.

La Demenza Mista è una condizione in cui sono presenti il quadro neuropatologico della Malattia di Alzheimer e lesioni di origine vascolare. I rilievi autoptici dimostrano che nel 45% dei deceduti con Demenza le due situazioni coesistevano e che tale associazione diviene più frequente all'aumentare dell'età⁶⁹. In un campione di soggetti molto anziani, il 46% dei soggetti con quadro di Malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri clinici mostrava all'autopsia la coesistenza di lesioni cerebrovascolari. Non ci sono Revisioni Sistematiche a riguardo del trattamento con Inibitori dell'Acetilcolinesterasi. Un trial randomizzato sull'uso della Galantamina in un campione di soggetti con Demenza Mista e con Demenza Vascolare dimostra complessivamente un modesto miglioramento ai test cognitivi, statisticamente significativo solo nel sottogruppo con Demenza Mista⁷⁰.

La Corea di Huntington è una malattia ereditaria neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante a penetranza completa, caratterizzata da progressivo declino cognitivo motorio e psichico. L'età della diagnosi è tipicamente intorno alla 4° decade di vita. L'aspettativa di vita è di 15-20 anni dalla diagnosi. Non ci sono evidenze sull'efficacia degli Inibitori dell'Acetilcolinesterasi nell'Huntington. L'unico agente terapeutico è la Tetrabenazina, farmaco che provoca la deplezione di monoamine nel Sistema Nervoso Centrale e che ha un effetto positivo sui sintomi motori della malattia ma non su quelli cognitivi⁷¹.

b. Memantina

| Molecola | Prodotto | Dosaggio | Tollerabilità | Effetti Avversi |
|-----------|-----------------------|-----------------------------|---------------|--|
| Memantina | Ebixa cp 10 - 20mg | Titolazione da 5 a 20 mg | Buona | Instabilità, cefalea, costipazione, sonnolenza http://www.ebixa.com/prescribing_information/default.aspx |

La Memantina è una molecola che agisce sul sistema glutammatergico bloccando i recettori NMDA (N-methyl D-aspartate) - glutammato, riducendo pertanto l'effetto eccito-tossico del glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale⁷².

Una Revisione Sistemática della Cochrane Collaboration⁷³ ha documentato un effetto positivo modesto ma clinicamente rilevabile della Memantina sul livello cognitivo e l'autonomia funzionale di soggetti con Demenza di grado moderato-grave, rilevabile nella forma Alzheimer e non nella forma vascolare. Ha anche rilevato che la Memantina "è ben tollerata".

Non c'è evidenza dell'efficacia della Memantina nella Demenza Fronto Temporale⁷⁴.

Un trial clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato⁷⁵ dell'associazione fra Donepezil e Memantina, confermato da Evidence-based Mental Care⁷⁶, ha documentato che l'associazione di Memantina e Donepezil conferisce benefici significativi sul livello cognitivo e l'autonomia nella vita quotidiana di pazienti affetti da malattia di Alzheimer moderata-grave rispetto al trattamento con il solo Donepezil.

Non ci sono evidenze sull'efficacia della Memantina nella Corea di Huntington.

c. Estratti naturali

Una Revisione Sistemática⁴⁷ del 2009 non ha portato a conclusioni significative pur riconoscendo alcuni modesti effetti sulle funzioni cognitive. Tali effetti sono stati giudicati non attendibili da una valutazione DARE⁷⁷.

Raccomandazione 11

Al momento della diagnosi di Malattia di Alzheimer in stadio lieve e moderato, deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con inibitori delle colinesterasi, la cui efficacia è stata dimostrata sui sintomi “core” della malattia. È necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi ed i potenziali effetti avversi della terapia. Esistono dati di efficacia degli Inibitori dell’Acetilcolinesterasi anche nella Demenza a corpi di Lewy e nella Demenza associata a Malattia di Parkinson. Nei pazienti con Malattia di Alzheimer moderata-grave deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con Memantina per il trattamento dei sintomi “core” della malattia.

Non ci sono prove in merito ai c.d. rimedi naturali.

Livello I, Forza A

B. Sintomi “Associati”

Nella Demenza i sintomi associati sono molteplici, eterogenei e mutevoli⁷⁸. Tra i più frequenti⁷⁹ vanno ricordati agitazione motoria, agitazione verbale, aggressività, atteggiamenti depressivi, deliri, allucinazioni, tendenza al vagabondaggio (“wandering”), disturbi del sonno. I sintomi depressivi riguardano il 20-32% degli affetti da Demenza in qualunque forma, i sintomi psicotici tra il 12% e il 24%, l’aggressività mediamente il 27% e l’ansia circa il 20%⁸⁰.

I sintomi associati possono essere primitivi e/o secondari⁸¹ a situazioni di disagio (modificazioni dell’ambiente, ricoveri, cambiamento del personale di assistenza, eventi patologici acuti, etc.). Un recente studio sugli stati emozionali in pazienti con gravi lesioni ippocampali bilaterali e conseguente perdita di memoria “a breve” ha dimostrato una persistenza maggiore rispetto ai controlli delle emozioni pur in assenza della memoria dell’ evento⁸².

Il DARE⁸³ nel 2005 ha prodotto una valutazione critica di una Revisione Sistemica pubblicata su JAMA⁸⁴ relativa al trattamento farmacologico dei sintomi neuropsichiatrici in corso di Demenza. La Revisione, che comprende 25 RCT e 4 Metanalisi, ha preso in considerazione antipsicotici tipici (aloperidolo, tioridazina, tiotixene, clorpromazina, trifluoperazina acetofenazina, perfenazina), antipsicotici atipici (risperidone e olanzapina), antidepressivi (fluoxetina, trazodone, citalopram e sertralina), stabilizzatori dell’umore (carbamazepina, divalproato, valproato), inibitori dell’ Acetilcolinesterasi (rivastigmina, donepezil, galantamina, metropinato, taurina, velnacrina, fisostigmina) e memantina. La Revisione conclude che “fra i farmaci usati nella Demenza... Risperidone e Olanzapina hanno maggiori prove di efficacia, tuttavia gli effetti sono sempre modesti ed esiste comunque il rischio di aumentare l’incidenza di accidenti vascolari cerebrali”.

Le tipologie di farmaci attualmente impiegati per i sintomi associati sono gli **Antidepressivi**, gli **Antipsicotici** e gli **Stabilizzatori dell’ Umore**

a. Antidepressivi

| | CLASSE | COMPOSTO |
|---|---|-----------------|
| Non selettivi | Triciclici | Amitriptilina |
| | | Imipramina |
| | | Clormipramina |
| | Imao | Fenezina |
| | | Tranilcipromina |
| | | Isocarbazide |
| | | Selegilina |
| Inibitori selettivi del reuptake | della Serotonina (SSRI) | Fluvoxamina |
| | | Fluoxetina |
| | | Paroxetina |
| | | Citalopram |
| | | Escitalopram |
| | | Sertralina |
| | della Serotonina e della Norepinefrina (SNRI) | Duloxetina |
| | | Venlafaxina |
| della Norepinefrina e della Dopamina (NDRI) | Bupropione | |
| della Noradrenalina (NARI) | Reboxetina | |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| Bloccanti dei recettori | Noradrenergici e Serotoninergici (NASSA) | Mirtazapina |
| | della Serotonina e inibitori del reuptake della Serotonina | Trazodone |
| | | Nefazodone |

I farmaci antidepressivi vengono classificati sulla base del loro meccanismo d'azione.

La classe dei Triciclici è quella impiegata da maggior tempo. Gli antidepressivi triciclici bloccano il reuptake della Norepinefrina e della Serotonina. Una Revisione Cochrane⁸⁵ sull'uso degli antidepressivi nella popolazione anziana ha evidenziato una minore compliance dei Triciclici, correlata agli effetti collaterali, rispetto all'utilizzo dei farmaci che agiscono aumentando i livelli di serotonina a livello sinaptico, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI).

La prima molecola approvata per uso terapeutico è stata la Fluoxetina. Recentemente sono stati introdotti farmaci che aumentano anche il reuptake della Norepinefrina (SNRI), il cui capostipite è la Venlafaxina.

La ricerca sull'efficacia degli antidepressivi per i sintomi associati alla Demenza è ancora scarsa³⁹.

Non esistono in letteratura prove conclusive in merito all'efficacia dei farmaci antidepressivi in Demenza, e in particolare:

- *Revisione Cochrane⁸⁶, recentemente aggiornata, sull'uso degli antidepressivi amitriptilina, amoxapina, citalopran, dotiepina, doxepina, fluoxetina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nefalazone, nortriptilina, paroxetina, roboxetina, sertralina e sulpiride, in soggetti con sintomi depressivi in Demenza ha evidenziato un'efficacia debole per tutti i farmaci presi in considerazione. Tuttavia la revisione non ha considerato i nuovi antidepressivi e pochi studi erano riferibili ai serotoninergici.*
- *Per quanto riguarda il trattamento con Antidepressivi nell'agitazione nella Demenza, una Revisione⁸⁷ di 4 Revisioni Sistematiche relative a 7 trial clinici randomizzati non ha evidenziato differenze significative fra l'uso di Trazodone, Citalopram, Sertralina, Fluoxetina e placebo.*
- *Un recente RCT⁸⁸ non ha rilevato effetti significativi nel trattamento con farmaci serotoninergici sui sintomi depressivi in corso di malattia di Alzheimer.*
- *Una Revisione non sistematica⁸⁹ sul trattamento dei sintomi della Demenza Fronto Temporale ha concluso che i serotoninergici, sebbene non approvati per questo uso, possono avere un qualche effetto sui comportamenti impulsivi.*
- *Per quanto riguarda il Trazodone, un RCT⁹⁰ ne ha rilevato un'efficacia nel contenimento dell'agitazione. Due Revisioni successive, riguardanti Trazodone e Citalopram, non hanno giudicato l'evidenza sufficiente per raccomandarne l'uso^{91, 92}.*

Attualmente è in corso una Revisione Sistematica della Cochrane Coll. sull'uso degli Antidepressivi per il trattamento di agitazione e sintomi psicotici nella Demenza⁹³.

Raccomandazione 12

Nel trattamento di pazienti con Demenza con sintomi depressivi può essere utile il ricorso a farmaci antidepressivi, preferibilmente SSRI. In caso di agitazione può essere utile l'uso del Trazodone.

Livello VI, Forza B

b. Antipsicotici

| CLASSE | COMPOSTO |
|----------------------|-----------------------|
| Fenotiazine | Clorpromazina |
| | Dixirazina |
| | Flufenazina |
| | Flufenazina decanoato |
| | Levomepromazina |
| | Perfenazina |
| | Perfenazina enantato |
| | Promazina |
| | Propericiazina |
| | Tioridazina |
| | Trifluoperazina |
| | Zuclopentixolo |
| Butirrofenoni | Aloperidolo |
| | Aloperidolo decanoato |
| | Bromperidolo |
| | Dipiperone |
| | Droperidolo |
| Benzamidi | Amisulpride |
| | Levosulpride |
| | Sulpiride |
| | Sultopride |
| | Tiapride |
| Atipici | Risperidone |
| | Olanzapina |
| | Quetiapina |
| | Clozapina |

Gli Antipsicotici (Neurolettici, Tranquillanti Maggiori) esplicano un'azione terapeutica nei confronti degli stati psicotici acuti e cronici agendo su deliri, allucinazioni, stati di eccitazione psicomotoria, aggressività. Influenzano l'attività dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali, in particolare del sistema dopaminergico.

La prima generazione di Antipsicotici risale agli anni '50: l'azione di queste molecole si estrinseca su tutti i recettori del sistema dopaminergico, causando per questo anche importanti effetti collaterali extrapiramidali. La seconda generazione di Antipsicotici (c.d. Atipici) è stata impiegata a partire dagli anni '70 e si caratterizza per la selettività solo su alcune classi recettoriali della Dopamina e della Serotonina, pertanto con minori effetti collaterali extrapiramidali.

| Effetti collaterali extrapiramidali | Manifestazioni | Trattamento |
|--------------------------------------|---|----------------------------|
| Parkinsonismo | Bradicinesia, rigidità, tremore, facies amimica, camptocormia. | Farmaci dopaminergici |
| Distonia acuta | Spasmo dei muscoli della lingua, della faccia, del collo e del dorso. | Farmaci antiparkinsoniani |
| Acatisia | Irrequietezza motoria senza ansia. | Propranololo |
| Discinesia tardiva | Discinesia orofacciale, distonia diffusa, coreoatetosi. | Insoddisfacente. |
| Tremore periorale | Fini tremori delle labbra. | Farmaci antiparkinsoniani. |
| Sindrome neurolettica maligna | Catatonìa, stupor, febbre elevata, distonia muscolare, PA instabile, insufficienza renale, iperCPKemia. | Dantrolene. |

Le conclusioni di una Conferenza di Consenso (2004) di 48 tra i maggiori Esperti statunitensi sull'uso di psicofarmaci nella popolazione anziana⁹⁴, per quanto concerne i disturbi del comportamento dei pazienti con Demenza, sono state le seguenti:

- *nella Demenza con manifestazioni deliranti è indicato l'uso di un unico antipsicotico atipico (Risperidone, Olanzapina o Quetiapina);*
- *la durata del trattamento dovrebbe non superare le 3-6 settimane alla dose minima efficace;*
- *nel caso di comorbilità diabetica o dislipidemia, dovrebbe essere evitata l'associazione tra Clozapina e Olanzapina con i Neurolettici tipici;*
- *in presenza di parkinsonismo il farmaco di prima scelta è la Quetiapina;*
- *nei pazienti con Scompenso Cronico di Cuore è sconsigliato l'uso di Clozapina, Ziprasidone e dei Neurolettici tipici;*
- *gli Antipsicotici tipici non dovrebbero essere associati a Fluoxetina e Paroxetina.*

Ci sono estesi dati di letteratura che collegano l'uso di antipsicotici tipici e atipici al rischio di morte cardiaca improvvisa⁹⁵. Nel 2005 una Metanalisi pubblicata da JAMA⁹⁶ ha messo in evidenza un aumentato rischio di morte per eventi cerebro vascolari acuti in soggetti affetti da Demenza e trattati con neurolettici atipici. Nel 2006 la Cochrane Coll.⁹⁷ ha ripreso il dato, ottenendo la conferma dell'aumentata mortalità. Più in particolare, la Revisione Cochrane sottolinea l'efficacia di Risperidone e Olanzapina nel controllo di deliri ed aggressività in corso di Demenza, specificando che l'uso deve essere limitato a situazioni di rischio o di estrema sofferenza per il paziente o per chi lo assiste, e comunque deve essere molto limitato nel tempo. Successivi studi^{98,99,100} hanno riconfermato la più alta mortalità totale dei soggetti trattati con antipsicotici rispetto ai non trattati, anche evidenziando che, nei pazienti affetti da Demenza, l'uso dei neurolettici tipici è gravato da una maggior frequenza di eventi fatali rispetto agli antipsicotici atipici^{101,102,103}. Particolarmente evidente (studio DART - AD¹⁰⁴) è la differenza fra non Trattati e Trattati (con qualunque neurolettico) nella probabilità di sopravvivenza nel lungo periodo: a 1 anno 70% vs 77%, a 2 anni 46% vs 71%, a 3 anni 30% vs 59%. Nel Novembre 2009 una valutazione critica¹⁰⁵ sull'uso degli Antipsicotici nei soggetti con Demenza, commissionata dal Department of Health, ha raccomandato il massimo contenimento possibile delle prescrizioni, riservando il trattamento farmacologico ai soli casi di rischio per il paziente o per chi lo assiste. La prima scelta viene indicata nel trattamento non farmacologico.

Raccomandazione 13

Gli antipsicotici hanno parziale efficacia nel trattamento di psicosi ed aggressività associati a demenza. In considerazione dei potenzialmente gravi effetti collaterali degli antipsicotici, il loro impiego deve essere ristretto a situazioni di rischio o di estrema sofferenza per il paziente o per chi lo assiste, possibilmente limitato nel tempo. Dovrebbero essere evitate le associazioni di antipsicotici.

Livello II, Forza A

c. Stabilizzatori dell'umore

Gli stabilizzatori dell'umore sono un gruppo disomogeneo di farmaci (Sali di Litio ed alcuni anticonvulsivanti) che talora si sono dimostrati utili a contenere, nei pazienti affetti da Demenza, comportamenti quali agitazione, aggressività, impulsività, disinibizione e manifestazioni maniacali. La letteratura in merito all'efficacia ed ai rischi dei farmaci "stabilizzatori dell'umore" nella Demenza è ancora scarsa e in prevalenza costituita da studi osservazionali.

- **Sali di Litio.** Sono attualmente in corso trial clinici¹⁰⁶, fondati sul dato sperimentale di una ridotta amiloidogenesi, riguardo al trattamento con Sali di Litio in soggetti portatori di MCI.
- **Carbamazepina.** Esistono studi osservazionali ed alcuni trial che portano a conclusioni contraddittorie. La Cochrane Coll. ha avviato un protocollo per produrre una Revisione Sistemica¹⁰⁷.
- **Gabapentin.** Una revisione non sistematica¹⁰⁸ ha concluso che non ci sono ancora dati sufficienti per l'utilizzazione off-label del Gabapentin nei disturbi comportamentali della Demenza.
- **Valproato.** Una Revisione della Cochrane Coll.¹⁰⁹ ha concluso per l'attuale inefficacia del Valproato nei confronti dell'agitazione dei pazienti con Demenza e con un'inaccettabile frequenza di effetti collaterali. Ritiene necessari ulteriori studi.
- **Lamotrigina.** La limitata letteratura suggerisce che il farmaco è abbastanza ben tollerato e può essere efficace nell'agitazione dei pazienti con Demenza¹¹⁰.
- **Topiramato.** Un unico recente studio segnala che il Topiramato potrebbe avere un'efficacia pari al Risperidone nei disturbi comportamentali dei soggetti con Demenza¹¹¹.

Raccomandazione 14

Attualmente non ci sono evidenze per consigliare l'utilizzazione dei cosiddetti "stabilizzatori dell'umore" nei disturbi comportamentali delle persone con Demenza.

Livello V, Forza A

d. Benzodiazepine

In letteratura non sono rintracciabili Revisioni Sistematiche o RCT che prendano in esame l'utilità delle Benzodiazepine nel trattamento dei disturbi associati alla Demenza, inclusa l'ansia.

Nel Regno Unito, una recente "survey"¹¹² sul trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali associati alla demenza ha rilevato che, mentre il farmaco più adeguato è ritenuto essere la Quetiapina, i farmaci più prescritti sono le Benzodiazepine.

La Società Italiana di Farmacologia¹¹³ sconsiglia "l'uso a lungo termine delle benzodiazepine e di farmaci affini nelle persone anziane a causa del rischio di assuefazione, d'impossibilità di sospensione, di mascheramento della depressione e della comparsa o dell'aggravamento di disturbi mnesici".

Raccomandazione 15

Non esistono evidenze per l'utilizzazione delle Benzodiazepine in corso di Demenza.

Livello V, Forza A

2. TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI (comportamentali)

In conseguenza della relativa efficacia e dei gravi effetti avversi della terapia farmacologica, si sta sempre più diffondendo fra gli Esperti l'opinione che per il trattamento dei sintomi associati alla Demenza l'uso dei farmaci dovrebbe costituire la seconda opzione, limitando la prima opzione ai trattamenti non farmacologici, in particolare per quanto riguarda agitazione, aggressività, disturbi dell'umore, sintomi psicotici, disinibizione, disturbi dell'alimentazione e ripetitività verbale. Il tentativo è quello di elaborare specifiche procedure che, basandosi sulla plasticità neuronale, possano favorire riorganizzazioni corticali come nel caso di deprivazioni sensoriali.

| TRATTAMENTO DEI SINTOMI COGNITIVI E DELLA DISABILITÀ | TRATTAMENTO DEI SINTOMI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI | PSICOTERAPIE BREVI |
|--|---|-----------------------------------|
| ROT (Reality Orientation Therapy) | Musicoterapia | Terapia Cognitivo-Comportamentale |
| Terapia di Validazione | Terapia comportamentale | Approccio Interpersonale |
| Terapia della Reminiscenza | Bright-Light Therapy | |
| Terapia Occupazionale | Approccio Multisensoriale (Snoezelen) | |
| | Aromaterapia | |
| | Terapie con l'Ausilio di Animali | |
| | Arte Terapia | |

Le modalità di intervento non farmacologico utilizzate¹¹⁴ sono numerose (v. Tabella). Tuttavia le evidenze di efficacia sono ancora parziali, a causa del limitato numero di studi con disegno adeguato, della scarsa numerosità di pazienti inclusi in tali studi e della disomogeneità di pazienti ed interventi utilizzati¹¹⁵. In particolare:

- *RCT hanno fornito documentazione di efficacia della stimolazione cognitiva, inclusa la ROT, sulle funzioni cognitive, sia da sola¹¹⁶ che associata al Donepezil¹¹⁷. Un successivo RCT pilota ha mostrato benefici sulla funzione cognitiva con la stimolazione multimediale rispetto a quella tradizionale e al placebo¹¹⁸;*
- *In un RCT la terapia occupazionale ha dimostrato di essere in grado di ridurre significativamente il declino dell'autonomia nelle attività quotidiane in soggetti con demenza dopo 12 settimane¹¹⁹;*
- *Una Revisione Sistemica¹²⁰, validata dal DARE¹²¹, ha concluso che non c'è sufficiente evidenza per raccomandare interventi non farmacologici per ridurre il "wandering" nei soggetti con Demenza;*
- *Una Revisione Sistemica di RCT¹²², validata dal DARE¹²³, ha concluso che interventi di supporto e formazione ai caregiver finalizzati alla messa in atto di interventi comportamentali e alla identificazione di bisogni insoddisfatti del paziente possono avere efficacia nel contenimento dei sintomi psicologici e comportamentali, e in particolare dell'agitazione;*
- *Sebbene una Cochrane Collaboration abbia identificato la necessità di ulteriori studi a supporto dell'uso della musica nella demenza¹²⁴, due successivi RCT^{125,126} hanno dimostrato l'efficacia dell'uso terapeutico della musica nel trattamento dei sintomi non cognitivi, in particolare agitazione, wandering, ansia e depressione;*
- *Un Revisione Sistemica¹²⁷, parzialmente (casistica ridotta) validata dal DARE¹²⁸, ha concluso che tra gli interventi non farmacologici per i sintomi associati alla Demenza, l'unico che sembra avere efficacia è l'Approccio Multisensoriale. Una Revisione Sistemica della Cochrane Coll.¹²⁹ ha tuttavia concluso che non ci sono sufficienti evidenze di efficacia della stimolazione multisensoriale (Snoezelen) nel trattamento della Demenza;*

- *Una Revisione Sistemica della Cochrane Coll.¹³⁰ ha messo in evidenza che forme di Terapia Complementare come massaggio e tocco possono avere una qualche efficacia nei disturbi associati alla Demenza ma occorrono prove più significative;*
- *Una Revisione Sistemica¹³¹ della Cochrane Coll. ha concluso che non ci sono sufficienti dati per affermare l'efficacia della Terapia di Validazione;*
- *Una Revisione Sistemica della Cochrane Coll.¹³² ha concluso che non ci sono sufficienti evidenze per affermare che la Bright-Light Therapy abbia efficacia sui disturbi associati alla Demenza;*
- *Due RCT hanno dimostrato che un approccio personalizzato, basato sull'osservazione dei pazienti e finalizzato all'identificazione e al miglioramento delle problematiche fisiche e psichiche dei pazienti con demenza, hanno ridotto i comportamenti agitati in RSA^{133,134};*
- *Un RCT ha dimostrato che un programma di supporto strutturato dei caregiver di pazienti affetti da demenza è in grado di migliorarne il benessere psicologico e di ridurre il rischio di istituzionalizzazione a lungo termine¹³⁵;*
- *Il gruppo di esperti che ha redatto questa Linea Guida ritiene utile organizzare un registro regionale sulle esperienze.*

Raccomandazione 16

Al momento della diagnosi di Demenza, deve essere valutata la possibilità di trattamento non farmacologico dei sintomi cognitivi, anche se le evidenze della letteratura non sono ancora conclusive. E' necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi.

Il trattamento di prima linea dei sintomi psicologici e comportamentali è non farmacologico, in considerazione degli eventi avversi potenzialmente gravi connessi al trattamento farmacologico.

È necessario prevedere momenti e strumenti di formazione e supporto ai caregiver.

Per queste finalità il Medico di Medicina Generale si avvale dei Servizi Specialistici dedicati alla cura delle Demenze.

Livello V, Forza A

-
- 1 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos G, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol.* 56, 303-308, 1999.
 - 2 Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 119, 252-265, 2009.
 - 3 Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 23(4), 306-314, 2009.
 - 4 Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr K. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.*, 138, 927-937, 2003.
 - 5 Dubois B et Al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS—ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, (6)8, 734 - 746, 2007.
 - 6 Kabasakalian A, Finney GR. Reversible dementias. *Int Rev Neurobiol.* 84, 283-302, 2009.
 - 7 Ashford J, Borson S, O'Hara R, Dash P, Frank L, Robert P, Shankle W, Tierney M, Brodaty H, Schmitt F. Should older adults be screened for dementia? It is important to screen for evidence of dementia! *Alzheimer's and Dementia* (3) 2, 75-80, 2007.
 - 8 Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, Santamato A, Vendemmiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Sforzini V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 18(2), 98-116, 2008.
 - 9 Chen R, Hu Z, Wei L, Oin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry* 193(5), 373-377, 2008.
 - 10 Rosness TA, Barca ML, Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010 (in press).
 - 11 Evidence Based Mental Health 2005;8:46 doi:10.1136/ebmh.8.2.46.
 - 12 Steffens DC et Al. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 2008, 38:163-175; Sàez-Fonseca JA et Al. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of affective disorders*, 2007, 101:123-129.
 - 13 DARE 2009. Mitchell A J, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 372: 609-619.
 - 14 Sheikh RL, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of shorter version. *Clin Gerontol* 5, 165-73, 1986.
 - 15 Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Guideline 86. Management of patients with dementia, february 2006.
 - 16 Royal College of Physicians. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people, 2006.
 - 17 Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines. Care of Patients with Dementia in General Practice. NSW Department of Health, 2003.
 - 18 Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
 - 19 Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 2001;56:1143-1153.
 - 20 Lim A, Tsuang D, Kukull W, et Al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:564-569.
 - 21 Screening for Dementia U.S. Preventive Services Task Force AHRQ Pub. No. 03-520A, June 2003.
 - 22 Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW. Does this patient have dementia? *JAMA* 297, 2391-404, 2007.
 - 23 Löppönen M, Riihã I, Isoaho R, Vahlberg T and Kivela SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care – a more active approach is needed *Age and Ageing* , 32, 606-61, 2003.
 - 24 Page S, Hope K, Bee P, Burns A. Nurses making a diagnosis of dementia-a potential change in practice? *Int J Geriatr Psychiatr.* 23(1):27-33, 2008.

-
- 25 Musicco M, Caltagirone C, Sorbi S, Bonavita V for the Dementia Study Group of the Italian Neurological Society. Italian Neurological Society Guidelines for the diagnosis of dementia: I revision. *Neurol Sci* , 25, 154–182, 2004.
- 26 Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive “Vital Signs” measure for Dementia screening in multi-lingual elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 1021-1027, 2000.
- 27 Dementia 2010. Alzheimer’s Research Trust. The Stables, Station Road, Great Shelford, Cambridge, 2010.
- 28 Moo LR. <http://sws.bu.edu/abudson/DDx-Dementia-Syllabus-2009.pdf>
- 29 Rocca W et Al. The prevalence of vascular dementia in europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann. Neurol.* 30, 817-824, 2004.
- 30 California Workgroup on Guideline for Alzheimer’s Disease Management, 2008.
- 31 Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and Impact of medical Comorbidity in alzheimer’s disease. *J of Gerontology* (57)3, MI73-MI77, 2001.
- 32 Verbrugge LM, Lepkowski JM, Imanaka Y. Comorbidity and its impact on disability. *Milbank Quarterly*, 67, 450-484, 1989.
- 33 House JS, Landis KR, and Umberson D. Social relationships and health. *Science*, Vol 241, Issue 4865, 540-545, 1988.
- 34 Fratiglioni L, Wang H, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study . *The Lancet* (355) 9212, 1315-1319, 2000.
- 35 Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B, EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 14(1), e1-26, 2007.
- 36 Hort J, O’Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P on Behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease. *European Journal of Neurology* 2010 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
- 37 Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines. Care of patients with Dementia in General Practice. NSW Department of Health, 2003.
- 38 Musicco M, Caltagirone C, Sorbi S, Bonavita V for the Dementia Study Group of the Italian Neurological Society. Italian Neurological Society guidelines for the diagnosis of dementia: revision I. *Neurol Sci* 25, 154–182, 2004.
- 39 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with Dementia. *SIGN* 86, 2005.
- 40 National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical Guideline 42, november 2006.
- 41 Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* 22:E1, 2007.
- 42 Iliffe S, Robinson L, Brayne C, Goodman C, Rait G, Mathorpe J, Ashley P. DeNDRoN Primary Care Studies Group. Primary Care and Dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 24 (9), 895-901, 2009.
- 43 University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, december 2009. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102331>
- 44 Banerjee S, Wittenberg R. Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 24(7), 748-754, 2009.
- 45 Hejl A, Høgh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 390–394, 2002.
- 46 Qaseem A, Snow V, Cross T, Forcica M, Hopkins R, Shekelle P, Adelman A, Mehr D, Schellhase K, Campos-Outcalt D, Owens D; the joint AAFP/ACP Panel on Dementia. Current Pharmacological Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 148, 370-378, 2008.
- 47 May BH, Lit M, Xue CC, Yang AW, Zhang AL, Owens MD, Head R, Cobiac L, Li CG, Hugel H, Story DF. Herbal medicine for dementia: a systematic review. *Phytotherapy Research* 23(4), 447-459, 2009.

- 48 Birks JS, Melzer D, Beppu H: Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue I, 2003. Edited (no change to conclusions) in Issue 1, 2009.
- 49 Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan CL, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 3 (2), 211-221, 2008.
- 50 Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.:CD005593, 2006.
- 51 APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*, 164(12 Suppl), 5-56, 2007.
- 52 Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, Adelman A, Mehr D, Schellhase K, Campos-Outcalt D, Santaguida P, Owens DK; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 148, 370-378, 2008.
- 53 Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Edited (no change to conclusions) in Issue 1, 2009.
- 54 Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. The last edit or substantive update was made on 27 october 2008.
- 55 Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. The last edit or substantive update was made on 27 october 2008.
- 56 Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 6, 782-792, 2007.
- 57 National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementiawithlewybodies/dementiawithlewybodies.htm>
- 58 Wild R, Pettit TACL, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. The record was last assessed up to date on 27 april 2008.
- 59 Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, O'Brien JT, Burn D, Mosimann U, Newby J, Daniel S, Sanders J, Wesnes K. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23 (3):161-7.
- 60 Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, Hake A, Farlow M, Pasquier F, Johnson S. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. , 23(6): 401-5, 2007.
- 61 Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2006.
- 62 Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis, *Arch Gerontol Geriatr*. 6, 209-223, 1987.
- 63 Huey ED, Putnam KT, and Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 66, 17-22, 2006.
- 64 Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine* 148 (5), 379-397, 2008.
- 65 University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, march 2009. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008008106>
- 66 Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 25(2), 178-185, 2008.
- 67 Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging*. 21 (14): 931-937, 2004.
- 68 Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 15 (1): 84-87, 2007.

-
- 69 Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed Dementia: Emerging Concepts and Therapeutic Implications *JAMA*. 2004; 292 (23): 2901-2908.
- 70 Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju C. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *The Lancet*, Volume 359, Issue 9314, Pages 1283-1290, 2002.
- 71 Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3
- 72 Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi YB, Lipton SA. NMDA receptors: from genes to channels. *Trends in Pharmacological Science* 17, 348-55, 1996.
- 73 McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 2. Last assessed as up-to-date: may 12.2010.
- 74 Diehl-Schmid J, Förstl H, Pernecky R, Pohl C, Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *23 (7): 754-759*, 2008.
- 75 Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et Al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* , 291, 317-24, 2004.
- 76 *Evid Based Mental Health* 2004; 7:76 doi:10.1136/ebmh.7.3.76.
- 77 Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Produced by the Centre for Reviews and Dissemination <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009105291>
- 78 Lawlor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. Editorial. *The British Journal of Psychiatry* 181: 463-465, 2002.
- 79 The International Psychogeriatric Association (IPA). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), 1998, 2002.
- 80 Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et Al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*, 2000; 157:708-714.
- 81 Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et Al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 8 (suppl. 3), 497-500, 1996.
- 82 Feinstein JS, Duff MC, and Tranel D. Sustained experience of emotion after loss of memory in patients with amnesia. *PNAS* 107, 7674-7679, 2010.
- 83 University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, July 31.2005. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12005008150>
- 84 Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 293(5), 596-608, 2005.
- 85 Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 1.
- 86 Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. The last edit or substantive update was made on 22 October 2008.
- 87 Health Services and Population Research Department. Section for Evidence-Based Mental Health. Best Evidence Summaries of Topics in Mental Healthcare. www.bestinmh.org.uk
- 88 Rosenberg PB, Dreyer LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, Porsteinsson AP, Schneider LS, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Lyketsos CG. DIADS-2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 18(2), 136-45, 2010.
- 89 Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci*, 2009; 24:168-78, Epub Jan 26.2009.
- 90 Sultzer DL, Kevin F, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Michael E, Mahler ME. Does Behavioral Improvement with Haloperidol or Trazodone Treatment Depend on Psychosis or Mood Symptoms in Patients with Dementia? *J Am Ger Soc* 49 (10), 1294 - 1300, 2002.
- 91 Martínón-Torres G, Fioravanti M, Grimley Evans J. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Substantive update: May 13.2008.

- 92 Herrmann N, Lanctôt KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 52(10):630-646, 2007.
- 93 Dallas S, Adunuri N, Sudeep G, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1.
- 94 Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. *J Clin Psychiatry*. 65 (Suppl 2), 5-99, 2004.
- 95 Baldessarini RJ, Price LH, Ray WA, Murray KT, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death *N Engl J Med* 360, 2136-2138, 2009.
- 96 Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 294, 1934-1943, 2005.
- 97 Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1, 2006.
- 98 Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients *CMAJ* 176 (5), 627 – 632, 2007.
- 99 Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, Blow FC. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 164 (10), 1568-1576, 2007.
- 100 Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study *BMJ* 337:a1227, 2008.
- 101 Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*, 353, 2335-2341, 2005.
- 102 Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*, 146, 775-786, 2007.
- 103 Liperoti R, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Risk of death associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia. *J Clin Psychiatry* 70, 1340-1347, 2009.
- 104 Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et Al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 8, 151–157, 2009.
- 105 Department of Health. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Nov.2009. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_108302.pdf
- 106 The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR/CENTRAL). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010.
- 107 Tampi R, Aziz R, Kantrowitz J, Wilkins KM, Zdanys K, Muralee S. Carbamazepine and oxcarbazepine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
- 108 Kim Y, Wilkins KM, Tampi R. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 25 (3),187-196, 2008.
- 109 Lonergan E, Luxenberg Jay. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- 110 Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 22 (10), 945-950, 2007.
- 111 Mowla A, Pani A. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 40, 40-43, 2010.
- 112 Bishara D, Taylor D, Howard RJ, Abdel-Tawab R. Expert opinion on the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. 24 (9), 944-954, 2009.
- 113 <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/050930-09.asp>
- 114 Douglas S, James I, Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment* 10, 171-177, 2004.

-
- 115 Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean P. Effectiveness of non pharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patient with dementia: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 166, 2182-2188, 2006.
- 116 Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 183, 248-254, 2003.
- 117 Onder G, Zanetti O, Giacobini E, Frisoni GB, Bartorelli L, Carbone G, Lambertucci P, Silveri MC, Bernabei R. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 187, 450-455, 2007.
- 118 Tárraga L, Boada M, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Morera A, Guitart M, Balcells J, López OL, Becker JT. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 1116-1121, 2006.
- 119 Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WHL, Olde Rikkert MGM. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 333, 1196, 2006.
- 120 Robinson L, Hutchings D, Dickinson HO, Corner L, Beyer F, Finch T, et Al. Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions to reduce wandering in dementia: a systematic review. *Int J Ger Psychiatry* 22,9-22, 2007.
- 121 University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination. 2008. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12006008359>
- 122 Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of non pharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 166 (20): 2182-2188, 2006.
- 123 University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2007. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12006008440>
- 124 Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, Scholten RJ. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003477.
- 125 Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Villani D, Trabucchi M. Efficacy of Music Therapy in the Treatment of Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22:158-162, 2002.
- 126 Guétin S, Portet F, Picot MC, Pommié C, Messaoudi M, Djabelkir L, Olsen AL, Cano MM, Lecourt E, Touchon J. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):36-46.
- 127 Kong EH, Evans LK, Guevara JP. Non pharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging and Mental Health* 13 (4), 512-520, 2009.
- 128 University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2010. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009108796>
- 129 Chung JCC, Lai CKY. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Last assessed as up-to-date: april 22.2008.
- 130 Hansen NV, Jørgensen T, Ørtenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
- 131 Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Last assessed as up-to-date: august 5.2005.
- 132 Forbes D, Culum I, Lischka AR, Morgan DG, Peacock S, Forbes J, Forbes S. Light therapy for managing cognitive, sleep, functional, behavioural, or psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
- 133 Cohen-Mansfield J, Libin A, Marx MS. Nonpharmacological Treatment of Agitation. A Controlled Trial of Systematic Individualized Intervention. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, 62, 908-916, 2007.
- 134 Chenoweth L, King MT, Jeon YH, Brodaty H, Stein-Parbury J, Norman R, Haas M, Luscombe G. Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol*, 8, 317-325, 2009.
- 135 Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 1592-1599, 2006.

Raccomandazione 1

Il Medico di Medicina Generale conosce il profilo cognitivo/comportamentale dei suoi assistiti e può identificare i segni clinici del decadimento cognitivo al loro insorgere, anche avvalendosi delle segnalazioni dei familiari.

Livello di prova I, Forza A

Raccomandazione 2

Nel sospetto di alterazioni cognitive-comportamentali, il Medico di Medicina Generale dovrebbe valutare la presenza di sintomi depressivi, eventualmente avvalendosi di strumenti psicometrici e di altre competenze professionali. E' consigliabile l'uso della *Geriatric Depression Scale a 15 item*¹³⁵

Livello di prova III, Forza A

Raccomandazione 3

Un Delirium è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico/comportamentale analogo a quello descritto nei criteri diagnostici del DSM IV.

Livello di prova III, Forza A

Raccomandazione 4

La demenza è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico analogo a quello descritto nei criteri per la definizione di Demenza del DSM-IV

Livello di prova I, Forza A

Raccomandazione 5

Il Medico di Medicina Generale formula l'ipotesi diagnostica di Demenza attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo generale, la ricerca di eventuali fattori iatrogeni ed un'intervista strutturata, eseguita nell'ambito del team multiprofessionale.

Livello di prova I, Forza A

Raccomandazione 6

Nell'ambito delle attività del Medico di Medicina Generale è buona pratica ricercare le condizioni patologiche che possono essere causa di disturbi cognitivi.

Livello di prova VI, Forza A

Raccomandazione 7

Nel formulare l'ipotesi diagnostica di Demenza il Medico di Medicina Generale valuta la presenza di comorbilità e identifica elementi di rischio riferibili ad isolamento sociale.

Livello di prova VI, Forza A

Raccomandazione 8

Nel sospetto di una Demenza, il Medico di Medicina Generale propone al paziente esami ematochimici di routine.

Livello di prova VI, Forza B

Raccomandazione 9

Per una definizione diagnostica di Demenza, il Medico di Medicina Generale propone al paziente un esame di visualizzazione cerebrale (TC o RMN)

Livello di prova VI, Forza A

Raccomandazione 10

Per la conferma diagnostica, per la diagnosi differenziale fra le Demenze, per l'organizzazione del Piano Terapeutico e per la stabilizzazione di situazioni complesse, il Medico di Medicina Generale può avvalersi dei Servizi Specialistici dedicati alla cura delle Demenze.

Livello VI, Forza A

Raccomandazione 11

Al momento della diagnosi di Malattia di Alzheimer in stadio lieve e moderato, deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con inibitori delle colinesterasi, la cui efficacia è stata dimostrata sui sintomi "core" della malattia. È necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi ed i potenziali effetti avversi della terapia. Esistono dati di efficacia degli Inibitori dell'Acetilcolinesterasi anche nella Demenza a corpi di Lewy e nella Demenza associata a Malattia di Parkinson. Nei pazienti con Malattia di Alzheimer moderata-grave deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con Memantina per il trattamento dei sintomi "core" della malattia.

Non ci sono prove in merito ai c.d. rimedi naturali.

Livello I, Forza A

Raccomandazione 12

Nella trattamento di pazienti con Demenza con sintomi depressivi può essere utile il ricorso a farmaci antidepressivi, preferibilmente SSRI. In caso di agitazione può essere indicato l'uso del Trazodone.

Livello VI, Forza B

Raccomandazione 13

Dati gli elevati effetti collaterali che l'uso degli antipsicotici comporta, l'impiego di questi deve essere ristretto a situazioni di rischio per il paziente o per chi lo assiste, possibilmente limitato nel tempo, e dovrebbero essere evitate le associazioni di neurolettici.

Livello II, Forza A

Raccomandazione 14

Attualmente non ci sono evidenze per consigliare l'utilizzazione dei cosiddetti "stabilizzatori dell'umore" nei disturbi comportamentali delle persone con Demenza.

Livello V, Forza A

Raccomandazione 15

Non esistono evidenze per l'utilizzazione delle Benzodiazepine in corso di Demenza.

Livello V, Forza A

Raccomandazione 16

Al momento della diagnosi di Demenza deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento non farmacologico (possibilmente con più metodologie), anche se le evidenze della letteratura non sono ancora conclusive. E' necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi.

Per queste finalità il Medico di Medicina Generale si avvale dei Servizi Specialistici dedicati alla cura delle Demenze.

Livello V, Forza A