LINEA GUIDA

Diagnosi e trattamento di demenza e *Mild Cognitive Impairment*

Sistema nazionale per le linee guida

LINEA GUIDA

Diagnosi e trattamento di demenza e *Mild Cognitive Impairment*

Data di pubblicazione: gennaio 2024
Data di aggiornamento previsto: gennaio 2027

Redazione
Giulia Candiani, Valeria Confalonieri, Zadig, Milano

Impaginazione
Luisa Goglio

Gruppo di lavoro

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO (CTS)

Paolo Caffarra Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Antonio Guaita Fondazione Golgi Cenci, Abbiategrasso

Piero Secreto Presidio Ospedaliero "Beata Vergine della Consolata" Fatebenefratelli San Maurizio Canavese

Andrea Stracciari Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna

Nicola Vanacore Istituto Superiore di Sanità

CHAIR

Luciano Sagliocca già dirigente Azienda Sanitaria Locale di Salerno

CO-CHAIR METODOLOGICO

Luca Vignatelli Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

PANEL DI ESPERTI

Petronilla Battista psicologa, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Bari

Consuelo Borgarelli dietista, Policlinico San Martino di Genova

Chiara Cerami neurologa, Fondazione Neurologica C. Mondino IRCCS, Pavia

Annalisa Chiari neurologa, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Massimo Corbo neurologo, Casa di Cura del Policlinico, Milano

Alfredo Costa neurologo, Fondazione Neurologica C. Mondino IRCCS, Pavia

Maria Cotelli neuropsicologa, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia

Alessandra Dodich psicologa, Università di Trento

Elisa Faè operatrice sociosanitaria, Presidio Ospedaliero Fatebenefratelli di S. Maurizio Canavese

Elisa Favaretto assistente sociale, Area anziani Comune di Spinea

Vincenza Frisardi geriatra, IRCCS di Reggio Emilia

Lidia Fubini rappresentante di familiari/*caregiver* e pazienti

Monica Gandelli geriatra, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Donata Gollin logopedista, Azienda Ospedaliera di Padova

Daniele Imperiale medico genetista, Ospedale Maria Vittoria – Asl Città Di Torino

Claudio Ivaldi geriatra, Azienda Sanitaria Locale 3 Genovese

Fabio Izzicupo neuropsicologo, CDCD, U.O.C Governo Clinico Territoriale, Senigallia, Marche

Alessandro Lanzoni terapista occupazionale, Centro Disturbi Cognitivi Demenze, AUSL Modena

Valentina Lavermicocca logopedista, A.U.O. Policlinico di Bari

Margherita Lazzarino fisioterapista, Azienda Sanitaria Locale 3 Genovese

Rosa Liperoti geriatra, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

Massimiliano Massaia geriatra, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino

Giacomo Menabue tecnico della riabilitazione psichiatrica, Nucleo Temporaneo Demenze di II Livello della casa residenza C.I.S.A. di Mirandola

Maria Angela Molinari neuropsicologa, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara, Modena

Alessia Morelli medico di medicina generale, Azienda Sanitaria Locale Roma 2

Anna Peruzzi educatrice, Azienda Ospedaliera di Padova

Fabrizio Piazza biologo, Università degli studi di Milano Bicocca

Mario Possenti rappresentante di familiari/*caregiver* e pazienti, Federazione Alzheimer Italia

Clara Ricci medico di medicina generale, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n°4 "Friuli Centrale"

Stefano Russo rappresentante di familiari/*caregiver* e pazienti

Patrizia Spadin rappresentante di familiari/*caregiver* e pazienti, Federazione Alzheimer Italia

Gianfranco Spalletta psichiatra, IRCCS Fondazione Santa Lucia

Davide Zenaro infermiere, Cooperativa Sociale Coopselios, Reggio Emilia

DEVELOPER

Antonio Ancidoni Istituto Superiore di Sanità

Francesco Della Gatta Istituto Superiore di Sanità, Sapienza Università di Roma

Elisa Fabrizi Istituto Superiore di Sanità

Eleonora Lacorte Istituto Superiore di Sanità

Nicoletta Locuratolo Istituto Superiore di Sanità

Paola Piscopo Istituto Superiore di Sanità

QUALITY ASSURANCE TEAM

Daniela Coclite Istituto Superiore di Sanità

Alice Fauci Istituto Superiore di Sanità

Antonello Napoletano Istituto Superiore di Sanità

EVIDENCE REVIEW TEAM

Antonio Ancidoni Istituto Superiore di Sanità (responsabile *Evidence Review Team*)

Francesco Della Gatta Sapienza Università di Roma (responsabile *Evidence Review Team*)

Elisa Fabrizi Istituto Superiore di Sanità (responsabile *Evidence Review Team)*

Eleonora Lacorte Istituto Superiore di Sanità (responsabile *Evidence Review Team)*

Paola Piscopo Istituto Superiore di Sanità (responsabile *Evidence Review Team)*

Ilaria Bacigalupo Istituto Superiore di Sanità

Guido Bellomo Istituto Superiore di Sanità

Marco Canevelli Istituto Superiore di Sanità

Elena Carbone Istituto Superiore di Sanità

Alessio Crestini Istituto Superiore di Sanità

Eugenio Distaso Ospedale Di Venere, Bari

Ylenia Druda Università di Bologna

Sabrina Esposito Azienda Ospedaliero Universitaria "Luigi Vanvitelli", Napoli

Giorgio Fumagalli Università di Trento

Nicoletta Locuratolo Istituto Superiore di Sanità

Sandra Morelli Istituto Superiore di Sanità

Alice Paggetti Istituto Superiore di Sanità

Giulia Remoli Fondazione IRCCS San Gerardi dei Tintori, Monza

Roberto Rivabene Istituto Superiore di Sanità

Simone Salemme Università di Modena e Reggio Emilia

Francesco Sciancalepore Istituto Superiore di Sanità

Martina Valletta Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Nicola Veronese Università di Palermo

Valerio Zaccaria Sapienza Università di Roma

GRUPPO PER L'ANALISI ECONOMICA

Chiara Bini Università "Tor Vergata", Roma

Francesco Saverio Mennini Università "Tor Vergata", Roma

Paolo Sciattella Università "Tor Vergata", Roma

SERVIZIO DI DOCUMENTAZIONE

Alessandra Ceccarini Istituto Superiore di Sanità

Zuzana Mitrova Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. del Lazio – ASL Roma 1

Scilla Pizzarelli Istituto Superiore di Sanità

Rosella Saulle Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. del Lazio – ASL Roma 1

ESPERTI DI BIOETICA

Sabina Gainotti Istituto Superiore di Sanità

Carlo Petrini Istituto Superiore di Sanità

Luciana Riva Istituto Superiore di Sanità

REFEREE ESTERNI INDIPENDENTI

Salvatore De Masi Clinical Trial Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Francesco Nonino IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

SEGRETERIA TECNICO-ORGANIZZATIVA

Gabriella Martelli Istituto Superiore di Sanità

Maria Cristina Porrello Istituto Superiore di Sanità

Due membri del Panel di esperti, Benedetta Nacmias e Sandro Sorbi, in data 08 novembre 2023 si sono dimessi dal Gruppo di Lavoro della Linea Guida.

Prefazione

In Italia a oggi sono circa due milioni le persone con demenza o con una forma di declino cognitivo (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) e circa quattro milioni sono i loro familiari.

Il Comitato Strategico del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG), istituito con DM del 27 febbraio del 2018, ha identificato la demenza tra i temi prioritari per lo sviluppo di una Linea Guida (LG). Considerata la rilevanza del tema, il Ministero della Salute, nell'ambito delle attività previste dal DM del 23 dicembre 2021 relative al Fondo per l'Alzheimer e le Demenze si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per provvedere alla redazione di una LG per la diagnosi e il trattamento della demenza, nell'ambito del SNLG, sulla base delle prove scientifiche disponibili e delle buone pratiche nazionali e internazionali. Considerate le restanti attività del Fondo per l'Alzheimer e le Demenze, tutte le Regioni e Province Autonome saranno coinvolte nella disseminazione ed implementazione della LG. Questa LG verrà, inoltre, inserita nei PDTA sulla demenza vigenti in tutte le Regioni e Province Autonome con conseguente riformulazione dei relativi indicatori dei PDTA e le raccomandazioni sui farmaci e sui trattamenti non farmacologici verranno inviate ad AIFA e Commissione LEA del Ministero della Salute.

È con grande piacere quindi che presentiamo la LG per la diagnosi e il trattamento della demenza e del MCI. È stato un lavoro faticoso, impegnativo ma sicuramente affascinante condotto con grande spirito di servizio da un gruppo di 82 professionisti sanitari e sociosanitari con la partecipazione di rappresentanti di associazioni di familiari e *caregiver*. È stato possibile redigere questa LG con uno specifico finanziamento pubblico nell'auspicio che un domani anche il nostro Paese possa dotarsi di un capitolo di spesa dedicato esclusivamente alle Linee Guida.

La LG è stata redatta in accordo al Manuale Metodologico prodotto dal SNLG dell'ISS e costituisce un adattamento e un aggiornamento dei 34 quesiti della Linea Guida del *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE (NG97) ai quali sono stati aggiunti 13 nuovi quesiti sul MCI. I quesiti sono stati numerati da 1 a 24 con suddivisione di alcuni in più sotto-quesiti, per un totale di 47 quesiti. Insieme con la LG è stato prodotto un "*care pathway*", uno strumento in cui sono sintetizzate le principali informazioni sui servizi e sui modelli assistenziali disponibili per le persone con demenza o MCI e in cui sono riportate, in un percorso ideale della presa in carico delle persone con demenza o MCI, le raccomandazioni prodotte dalla LG.

Questa LG vuole costituire un supporto alle decisioni che un professionista sanitario e sociosanitario deve assumere nella fase della diagnosi e della presa in carico di

una persona con demenza o con MCI, nonché un aiuto nella complessa relazione che si definisce con i familiari e i *caregiver* di questi pazienti. La LG ha quindi un valore culturale di riferimento e non si sostituisce al processo decisionale del professionista.

La LG dovrà ora essere disseminata e implementata in tutti i servizi dedicati alla diagnosi e all'assistenza delle persone con demenza e MCI, dal *setting* della medicina generale, ai Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD), alle strutture semiresidenziali e residenziali, nei servizi sociali territoriali, nonché nella rete delle cure palliative. Siamo convinti che questa LG contribuirà a ridurre le grandi diseguaglianze presenti e incrementate dopo la pandemia da COVID-19 nell'organizzazione e nell'offerta dei servizi dedicati alle demenze dei 21 sistemi sanitari e sociosanitari del nostro Paese. La LG sarà utile anche ai decisori politici e ai responsabili della sanità pubblica, a livello nazionale e locale, sia per un necessario e doveroso aggiornamento dei LEA, nel definire il livello di assistenza minimo per queste persone, sia nell'adeguare i contenuti dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali per le Demenze, già presenti a livello regionale/aziendale o in corso di redazione, alle raccomandazioni della LG.

Questa LG rappresenta quindi anche una straordinaria occasione, dopo un periodo oscuro, caratterizzato da un pericoloso e diffuso ageismo, per rilanciare e sottolineare l'attenzione verso questo strato della popolazione estremamente fragile, in una prospettiva di sanità pubblica orientata all'appropriatezza degli interventi e alla formazione costante dei professionisti sanitari e sociosanitari.

Infine vorrei ringraziare l'intero Gruppo di Lavoro della LG: dal servizio di documentazione dell'ISS e del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, ai componenti dell'*Evidence Review Team*, dal gruppo per l'analisi economica al gruppo degli esperti di Bioetica, dalla segreteria tecnico-organizzativa ai componenti del *Panel* che hanno rappresentato, operando in una straordinaria contaminazione culturale, ben 17 professioni sanitarie e sociosanitarie (assistenti sociali, biologi, dietisti, educatori, fisioterapisti, geriatri, infermieri, logopedisti, medici di medicina generale, neurologi, neuropsicologi, operatori sociosanitari, psichiatri, psicologi, tecnici della riabilitazione psichiatrica, terapisti occupazionali) nonché i rappresentanti dei familiari e dei *caregiver* dei pazienti.

Un ringraziamento particolare va ai componenti del Comitato Tecnico-Scientifico, Paolo Caffarra, Antonio Guaita, Piero Secreto, Andrea Stracciari, ai due metodologi, Luciano Sagliocca e Luca Vignatelli, e ai componenti del *Quality Assurance Team* del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica dell'ISS, Daniela Coclite, Alice Fauci, Antonello Napoletano per aver affiancato, condiviso e supportato il lavoro di coordinamento della LG del gruppo dell'Osservatorio Demenze dell'ISS composto da Antonio Ancidoni, Francesco Della Gatta, Elisa Fabrizi, Eleonora Lacorte, Nicoletta Locuratolo e Paola Piscopo.

Vorrei ringraziare Francesco Trotta del Settore HTA ed economia del farmaco dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e Roberto Da Cas del Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci dell'ISS per aver svolto

le analisi sui flussi delle prescrizioni farmaceutiche in un'ampia coorte di persone con demenza in Italia.

Vorrei ringraziare inoltre Simona Vecchi della UOC Documentazione Scientifica del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione della Regione Lazio per aver contribuito al lavoro di elaborazione delle strategie ricerca bibliografiche.

Un pensiero e un ringraziamento anche a Giulia Candiani, Valeria Confalonieri e Luisa Goglio della casa editrice Zadig per la professionalità e l'attenzione dedicata a questo volume.

Nicola Vanacore
Responsabile Osservatorio Demenze, Istituto Superiore di Sanità

Indice

3 **Gruppo di lavoro**

5 **Prefazione**

13 **Obiettivi e ambito della Linea Guida**

13 Documenti esistenti
15 Ambito
16 Popolazione
17 *Setting*
17 Principali aree tematiche
17 Esiti considerati
18 Figure e professionalità coinvolte
18 Destinatari della Linea Guida
18 *Bibliografia*

19 **Quesiti**

23 **Metodologia**

25 Calendario delle attività svolte
25 Gruppo di Lavoro
27 Sviluppo della Linea Guida
34 Consultazione aperta e revisione esterna
34 Aggiornamento e diffusione
35 Risorse per l'implementazione
36 *Bibliografia*

37 PERCORSO DI IDENTIFICAZIONE, DIAGNOSI E SUPPORTO POST DIAGNOSTICO

39 **Introduzione**

48 *Bibliografia*

49 **Quesito 1. Strategie di *case finding***

49 **Ricerca della letteratura**
49 **Criteri di eleggibilità**
49 Obiettivo
50 Sintesi delle prove
50 Analisi delle prove
52 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
52 *Bibliografia*

53 **Quesito 2. Diagnosi e diagnosi differenziale di demenze e *Mild Cognitive Impairment***

53 **Ricerca della letteratura**
53 **Criteri di eleggibilità**
54 Obiettivo
55 Sintesi delle prove
86 Analisi delle prove
101 RACCOMANDAZIONI
104 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
106 *Bibliografia*

113 **Quesito 3. Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo**

113 **Ricerca della letteratura**
114 **Criteri di eleggibilità**
114 Obiettivo
114 Sintesi delle prove
116 Analisi delle prove
119 RACCOMANDAZIONI
120 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
120 *Bibliografia*

121 **Quesito 4. Discriminare la demenza o la demenza con *delirum* dal *delirium* isolato**

121 **Ricerca della letteratura**
121 **Criteri di eleggibilità**
121 Obiettivo
122 Sintesi delle prove
124 Analisi delle prove
126 RACCOMANDAZIONI

127 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
127 *Bibliografia*

129 **Quesito 5. *Counselling* pre, peri e post diagnostico**
129 **Ricerca della letteratura**
129 **Criteri di eleggibilità**
129 Obiettivo
130 Sintesi delle prove
131 Analisi delle prove
133 RACCOMANDAZIONI
134 *Bibliografia*

135 **Quesito 6. Bisogni specifici di persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce**
135 **Ricerca della letteratura**
135 **Criteri di eleggibilità**
135 Obiettivo
136 Sintesi delle prove
138 Analisi delle prove
139 RACCOMANDAZIONI
139 *Bibliografia*

141 MODELLI ASSISTENZIALI E COORDINAMENTO DELLE CURE

143 **Introduzione**

145 **Quesito 7. Pianificazione e coordinamento dell'assistenza**
145 **Ricerca della letteratura**
146 **Criteri di eleggibilità**
146 Obiettivo
147 Sintesi delle prove quantitative
154 Sintesi delle prove qualitative
161 Analisi delle prove
162 RACCOMANDAZIONI
163 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
164 *Bibliografia*

167 **Quesito 8. Monitoraggio dopo la diagnosi**
167 **Ricerca della letteratura**
167 **Criteri di eleggibilità**
168 Obiettivo
168 Sintesi delle prove
170 Analisi delle prove
173 RACCOMANDAZIONI
173 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
174 *Bibliografia*

175 **Quesito 9. Formazione del personale**
175 **Ricerca della letteratura**
175 **Criteri di eleggibilità**
175 Obiettivo
176 Sintesi delle prove
181 Analisi delle prove
183 RACCOMANDAZIONI
184 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
184 *Bibliografia*

187 **Quesito 10. Coinvolgimento della persona con demenza nel processo decisionale**
187 **Ricerca della letteratura**
187 **Criteri di eleggibilità**
188 Obiettivo
188 Sintesi delle prove
191 Analisi delle prove
194 RACCOMANDAZIONI
196 *Bibliografia*

197 **Quesito 11. Gestione delle persone con demenza/*Mild Cognitive Impairment* e patologie fisiche croniche coesistenti**
197 Ricerca della letteratura
197 Criteri di eleggibilità
198 Obiettivo
198 Sintesi delle prove
202 Analisi delle prove
206 RACCOMANDAZIONI
206 *Bibliografia*

207 **Quesito 12. Gestione delle persone con demenza/*Mild Cognitive Impairment* e disturbi mentali concomitanti**
207 Ricerca della letteratura
207 Criteri di eleggibilità
208 Obiettivo
208 Sintesi delle prove
208 Analisi delle prove
210 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA

211 **Quesito 13. Transizione tra *setting***
211 Ricerca della letteratura
211 Criteri di eleggibilità
212 Obiettivo
212 Sintesi delle prove
213 Analisi delle prove
216 RACCOMANDAZIONI
217 *Bibliografia*

219 **Quesito 14. Supporto ai *caregiver***
219 Ricerca della letteratura
219 Criteri di eleggibilità
220 Obiettivo
220 Sintesi delle prove
229 Analisi delle prove
232 RACCOMANDAZIONI
232 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
233 *Bibliografia*

239 I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER I SINTOMI COGNITIVI

241 **Introduzione**
244 *Bibliografia*

245 **Quesito 15. Inibitori delle acetilcolinesterasi, memantina e farmaci biologici nella demenza di Alzheimer e nel *Mild Cognitive Impairment***
245 Ricerca della letteratura
245 Criteri di eleggibilità
246 Obiettivo
247 Sintesi delle prove
265 Analisi delle prove
277 RACCOMANDAZIONI
279 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
279 *Bibliografia*

285 **Quesito 16. Riposizionamento di trattamenti farmacologici**
285 Ricerca della letteratura
285 Criteri di eleggibilità
285 Obiettivo
285 Sintesi delle prove
290 Analisi delle prove
293 RACCOMANDAZIONI
294 *Bibliografia*

295 **Quesito 17. Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer: co-prescrizione o interruzione del trattamento**
295 Ricerca della letteratura
295 Criteri di eleggibilità
296 Obiettivo
297 Sintesi delle prove
301 Analisi delle prove
303 RACCOMANDAZIONI
303 *Bibliografia*

305 **Quesito 18. Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza associata a malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Lewy**

305 Ricerca della letteratura
305 Criteri di eleggibilità
306 Obiettivo
306 Sintesi delle prove
310 Analisi delle prove
312 RACCOMANDAZIONI
313 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
313 *Bibliografia*

315 **Quesito 19. Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nelle altre demenze**

315 Ricerca della letteratura
315 Criteri di eleggibilità
316 Obiettivo
316 Sintesi delle prove
319 Analisi delle prove
321 RACCOMANDAZIONI
322 *Bibliografia*

323 **INTERVENTI NON FARMACOLOGICI IN PERSONE CON DEMENZA O *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT***

325 **Introduzione**

327 **Quesito 20. Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi**

327 Ricerca della letteratura
327 Criteri di eleggibilità
328 Obiettivo
328 Sintesi delle prove
350 Analisi delle prove
353 RACCOMANDAZIONI
355 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
356 *Bibliografia*

365 **SINTOMI NON COGNITIVI, MALATTIE INTERCORRENTI E CURE PALLIATIVE**

367 **Introduzione**

369 **Quesito 21. Trattamento dei sintomi non cognitivi della demenza**

369 Ricerca della letteratura
369 Criteri di eleggibilità
370 Obiettivo
370 Sintesi delle prove
393 Analisi delle prove
408 RACCOMANDAZIONI
409 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
410 *Bibliografia*

417 **Quesito 22. Valutazione e trattamento delle malattie intercorrenti**

417 Ricerca della letteratura
417 Criteri di eleggibilità
418 Obiettivo
418 Sintesi delle prove
424 Analisi delle prove
427 RACCOMANDAZIONI
427 *Bibliografia*

429 **Quesito 23. Assistenza in caso di ricovero ospedaliero**

429 Ricerca della letteratura
429 Criteri di eleggibilità
430 Obiettivo
430 Sintesi delle prove
432 Analisi delle prove
435 RACCOMANDAZIONI
435 *Bibliografia*

437 **Quesito 24. Cure palliative**

437 Ricerca della letteratura
437 Criteri di eleggibilità
438 Obiettivo
438 Sintesi delle prove quantitative

442 Sintesi delle prove qualitative
446 Analisi delle prove
453 RACCOMANDAZIONI
454 RACCOMANDAZIONI DI RICERCA
456 *Bibliografia*

457 ASPETTI DI ECONOMIA SANITARIA E DI ETICA

459 ***Cost of illness* della demenza in Italia e *cost-consequences analysis***
459 Introduzione
461 Obiettivi dell'analisi economica
461 Metodi
478 Risultati
482 Conclusioni
483 *Bibliografia*

485 **Aspetti di etica**
488 *Bibliografia*

489 ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

490 Raccomandazioni
511 Raccomandazioni di ricerca

517 APPENDICE

518 **Glossario**
536 **Materiale supplementare**

Indice delle tabelle

Tabella 1 pag. 28
Tabella 2 pag. 29
Tabella 3 pag. 31
Tabella 4 pag. 32
Tabella 5 pag. 34
Tabella 6 pag. 105
Tabella 7 pag. 119
Tabella 8 pag. 216
Tabella 9 pag. 403
Tabella 10 pag. 454
Tabella 11 pag. 455
Tabella 12 pag. 455
Tabella 13 pag. 464
Tabella 14 pag. 464
Tabella 15 pag. 464
Tabella 16 pag. 466
Tabella 17 pag. 468
Tabella 18 pag. 468
Tabella 19 pag. 472
Tabella 20 pag. 473
Tabella 21 pag. 474
Tabella 22 pag. 477
Tabella 23 pag. 480
Tabella 24 pag. 481

Obiettivi e ambito della Linea Guida

La definizione di linee guida per la diagnosi e il trattamento delle demenze è inserita tra gli obiettivi specifici del Fondo Nazionale per l'Alzheimer e le Demenze, che ne definisce l'ambito.

Il Comitato Strategico del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), istituito con DM 27.2.2018, ha identificato la demenza come una tematica prioritaria per lo sviluppo delle Linee Guida (LG). In Italia a oggi sono circa due milioni le persone con demenza o con una forma di declino cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment,* MCI) e circa quattro milioni sono i loro familiari. Considerata la rilevanza del tema, il Ministero della Salute, tra le attività previste dal Fondo per l'Alzheimer e le Demenze, si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per provvedere alla redazione di LG sulla diagnosi e trattamento della demenza, nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), sulla base dell'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche derivanti dalla letteratura scientifica e dalle buone pratiche nazionali e internazionali.

Il documento ha quindi come obiettivo primario produrre raccomandazioni basate sulle migliori e più aggiornate prove disponibili, mirate a facilitare e uniformare la diagnosi tempestiva e a garantire la disponibilità e l'adeguatezza di una presa in carico coordinata e dei migliori trattamenti disponibili, minimizzando inappropriatezza e variabilità del comportamento clinico. La LG si prefigge di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione del problema oggetto della LG. La LG indica per definizione il percorso ideale, in termini sia di *Evidence Based Medicine* (EBM) sia di valutazione costo beneficio per il SSN cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere. La LG, come indicato nei documenti di indirizzo della Conferenza Unificata (Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali [PDTA] per le demenze), dovrebbe essere la base sulla quale i servizi territoriali definiscono i propri PDTA tenendo conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale.

Documenti esistenti

Sulla base delle indicazioni metodologiche fornite dal Manuale Metodologico prodotto dal SNLG dell'ISS (MM SNLG-ISS)[1] è stata condotta una ricerca preliminare con l'obiettivo di identificare possibili documenti di indirizzo e linee guida disponibili nel panorama internazionale.

[1] https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422 (Ultima visita 30/08/2023)

Come indicato dal MM SNLG-ISS, sono state consultate le principali basi di dati di LG internazionali e i siti web delle principali istituzioni internazionali produttrici di LG.

Sono state identificate complessivamente 28 LG internazionali sul database del *Guidelines International Network* (GIN),[2] mentre sono stati reperiti 798 documenti di indirizzo tramite ricerca sul database *NICE Evidence*.[3]

I documenti reperiti sono stati selezionati in base a tipo di ente produttore, ambito di interesse e data di pubblicazione. Delle tre LG prodotte negli ultimi 10 anni da enti pubblici su diagnosi e trattamento delle demenze, solo una LG (linea guida NG97 prodotta dal *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) è risultata sovrapponibile in termini di ambito e obiettivi al documento proposto dal Fondo per l'Alzheimer e le Demenze. Pertanto, in base alla metodologia proposta dal MM SNLG-ISS è stato concordato di procedere all'adattamento, aggiornamento e integrazione del documento NG97 pubblicato dal NICE a giugno 2018 (da qui in poi denominato LG NICE).[4]

La Linea Guida del NICE

La LG NICE è stata elaborata nell'ambito delle attività intraprese dal Governo del Regno Unito tramite la *Challenge on Dementia* 2020 (CD 2020),[5] nata sulla base della precedente *Challenge on Dementia* 2012-2015. La CD 2020 ha stabilito le strategie nazionali per migliorare l'assistenza alle persone con demenza nel Regno Unito.[6] Gli obiettivi della strategia includono: migliorare la diagnosi, la valutazione e l'assistenza delle persone con demenza; garantire a tutte le persone con demenza un accesso equo alla diagnosi; fornire al personale sanitario una formazione sulla demenza appropriata al ruolo; garantire a ciascuna persona con una diagnosi di demenza un'assistenza adeguata.

La LG NICE, in questo contesto, è stata elaborata a complemento della normativa esistente in materia di gestione e organizzazione dell'assistenza alle persone con demenza e include indicazioni per garantire la qualità dell'assistenza fornita dai servizi e dai professionisti sanitari.

Il documento ha inoltre costituito la base per l'elaborazione di ulteriori documenti integrativi finalizzati alla pianificazione dell'assistenza e appropriatezza degli interventi.[7] Tali documenti fanno parte del piano di implementazione della CD 2020, i cui principali strumenti sono costituiti dal "*Well Pathway*"[8] e dalla relativa "*Full implementation guidance*".[9]

[2] https://guidelines.ebmportal.com/ (Ultima visita 30/08/2023)

[3] https://www.evidence.nhs.uk/ (Ultima visita 30/08/2023)

[4] http://www.nice.org.uk/guidance/ng97 (Ultima visita 30/08/2023)

[5] https://www.gov.uk/government/publications/prime-ministers-challenge-on-dementia-2020 (Ultima visita 30/08/2023)

[6] https://www.england.nhs.uk/mental-health/dementia/ (Ultima visita 30/08/2023)

[7] https://www.england.nhs.uk/mental-health/resources/dementia/ (Ultima visita 30/08/2023)

[8] https://www.england.nhs.uk/mentalhealth/wp-content/uploads/sites/29/2016/03/dementia-well-pathway.pdf (Ultima visita 30/08/2023)

[9] https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/nccmh/dementia/nccmh-dementia-care-pathway-full-implementation-guidance.pdf?sfvrsn=cdef189d_8 (Ultima visita 30/08/2023)

Il *Well Pathway*, un *care pathway*, prodotto dal *National Collaborating Centre for Mental Health* (NCCMH) in collaborazione con il NICE, è stato sviluppato sulla base della LG NICE e di altri documenti di indirizzo prodotti dal NICE, e sulla base di esperienze esistenti riportate da *stakeholder* o dalla letteratura scientifica come efficaci ed efficienti. Lo strumento ha l'obiettivo primario di: formare gli operatori sulle nozioni essenziali relative alla demenza e al suo impatto sulle famiglie e sull'assistenza; fornire informazioni sui servizi e sui modelli assistenziali disponibili per le persone con demenza; descrivere i principi del *Well Pathway* ovvero il percorso ideale di presa in carico delle persone con demenza e dei loro *caregiver* a partire dalla diagnosi e supporto post diagnostico fino al fine vita (*diagnose well, support well, live well, die well*); sintetizzare le raccomandazioni di comportamento clinico fornite dalla LG NICE e dagli altri documenti di indirizzo prodotti dal NICE; fornire indicazioni sui principali strumenti utili per l'implementazione dei percorsi assistenziali locali.

Lo strumento del *Well Pathway*, sia nella sua forma originale sia nella sua versione interattiva prodotta dalla *University of Manchester*,[10] è stato elaborato come strumento visivo sintetico per supportare i clinici nella schematizzazione del percorso assistenziale ideale che la persona con demenza dovrebbe seguire al fine di ricevere un'assistenza adeguata e appropriata. Lo strumento si costituisce come un'indicazione basata sulle prove del percorso assistenziale ideale e fornisce quindi una struttura di riferimento su cui costruire i percorsi assistenziali locali.

Adattamento della Linea Guida del NICE

Considerato il contesto e le finalità per le quali sono stati elaborati la LG NICE e il *Well Pathway* assieme alle altre risorse per l'implementazione, l'obiettivo del Gruppo di Lavoro (GdL) è stato aggiornare e adattare tale documento e il relativo *pathway*. Il processo di adattamento si è basato sulle indicazioni fornite dal MM SNLG-ISS.

Ambito

Il Comitato Strategico del SNLG, come citato, ha identificato la demenza tra i temi prioritari per lo sviluppo di una LG. Considerata la rilevanza del tema, il Ministero della Salute, tra le attività previste dal Fondo per l'Alzheimer e le Demenze, si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità per provvedere alla redazione di LG sulla diagnosi e trattamento della demenza, nell'ambito del SNLG, sulla base dell'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche derivanti dalla letteratura scientifica e dalle buone pratiche nazionali e internazionali.

La sintomatologia della demenza, conseguente alla grave compromissione delle funzioni cognitive, è infatti caratterizzata da una disabilità progressiva la cui gestione clinica e assistenziale risulta estremamente complessa. Va, inoltre, tenuto presente che la condizione clinica del paziente con deficit cognitivo è generalmente caratterizzata dal fenomeno della multimorbilità, che è un fattore di rischio importante di disabilità

[10] https://www.cheshire-epaige.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/dementia-interactive-care-toolkit_280217_linked.pdf (Ultima visita 30/08/2023)

a cui si accompagnano problemi somatici, psichiatrici, sociali, etici e medico-legali. Inoltre, a livello locale è spesso presente un'organizzazione differenziata tra le diverse Regioni e talora anche all'interno della stessa Regione, con una marcata variabilità nell'offerta qualitativa e quantitativa dei servizi di diagnosi e cura. Spesso si rileva anche una scarsa integrazione e collaborazione tra CDCD, servizi ospedalieri e territoriali, medici di medicina generale e di assistenza domiciliare integrata, che rischia di compromettere la presa in carico e la continuità assistenziale. La realtà si presenta molto variegata, con aree di sicura eccellenza accanto ad altre dove è assolutamente necessario intervenire per migliorare la qualità. I compiti dei soggetti deputati a svolgere la funzione di *governance* (Ministero della Salute, Regioni e Province Autonome, enti locali), sulla base delle differenti prerogative e responsabilità, sono:

- fissare obiettivi e strategie;
- progettare le strutture di governo e di controllo;
- sorvegliare e valutare il funzionamento;
- misurare e valutare il grado di raggiungimento degli obiettivi;
- prevedere sistemi gestionali volti al miglioramento continuo e capaci d'intervenire in corso d'opera per potenziare determinate *performance*.

In Italia sono numerose le iniziative rivolte alla demenza ma, nonostante gli sforzi di Amministrazioni, Associazioni e professionisti sanitari e sociosanitari, la gestione del problema è ancora spesso affrontata in momenti e con percorsi distinti.

Sulla base dei risultati prodotti da uno studio su persone di età superiore a 60 anni (Sachdev 2015), la prevalenza di MCI si stima essere del 5,9% in persone di età superiore a 60 anni. In un'analisi per specifica fascia di età, la prevalenza va dal 4,5% nella popolazione da 60 a 69 anni, fino al 5,8% nella popolazione da 70 a 79 anni e al 7,1% nella popolazione da 80 a 89 anni.

Il MCI è considerato un rilevante fattore di rischio di demenza e quindi un potenziale *target* per trattamenti farmacologici e non farmacologici. La natura di tale condizione, però, non è stata ancora del tutto chiarita e restano diversi aspetti da esplorare. I soggetti con MCI, infatti, mostrano un tasso di progressione annuale a demenza che va dal 5% al 15% a seconda del *setting* e dei criteri diagnostici applicati.

Popolazione

- Persone di età pari o superiore ai 40 anni con demenza, MCI o con un sospetto di decadimento cognitivo.
- *Caregiver* formali o informali (inclusi i familiari) di persone di età pari o superiore ai 40 anni con demenza, MCI o con un sospetto di decadimento cognitivo.
- Professionisti sanitari che si occupano della gestione di persone di età pari o superiore ai 40 anni con demenza, MCI o con un sospetto di decadimento cognitivo.

Sottogruppi

- Pazienti ricoverati in ospedale.

- Pazienti ricoverati in strutture di lungodegenza.
- Pazienti residenti in strutture sociosanitarie.
- Persone con comorbilità (quali malattie cardio e cerebrovascolari, diabete, eccetera).
- Persone con patologie psichiatriche.
- Persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce.

Popolazioni che non saranno oggetto della presente Linea Guida

- Persone con demenza a esordio in età < 40 anni

Setting

Tutti i *setting*.

Principali aree tematiche

- Identificazione, diagnosi e diagnosi differenziale di MCI e demenze nel *setting* delle cure primarie e non specialistiche e nei *setting* specialistici, inclusa identificazione di possibili cause (per esempio farmaci).
- Modelli di organizzazione delle strutture sociosanitarie per l'assistenza e la presa in carico delle persone con MCI e demenza e dei loro *caregiver*, inclusi coinvolgimento e supporto dei pazienti e dei *caregiver* e formazione del personale.
- Identificazione dei bisogni specifici delle persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce.
- Trattamenti farmacologici (inclusi nuovi trattamenti biologici e riposizionamento di farmaci), riabilitativi, psicoeducativi, cognitivi e psicosociali per i sintomi cognitivi in persone con MCI o demenza.
- Trattamenti farmacologici, riabilitativi, psicoeducativi, cognitivi e psicosociali per i sintomi non cognitivi in persone con MCI o demenza.
- Gestione e trattamento delle condizioni fisiche e dei disturbi psichici coesistenti nelle persone con MCI o demenza.
- Valutazione e trattamento delle patologie intercorrenti in persone con MCI o demenza.
- Interventi di cure palliative o di fine vita nelle persone con demenza.

Esiti considerati

- Incidenza di demenza o MCI correttamente identificati e misure di accuratezza diagnostica.
- Uso di risorse e costi.
- Lista di farmaci comunemente prescritti che possono causare demenza o MCI.
- Variazione della prevalenza di polifarmacoterapia appropriata.

- Tassi di dimissione e piani terapeutici inappropriati.
- Esiti clinici (cognitivi, comportamentali e funzionali).
- Cambiamento e risoluzione dei sintomi non cognitivi.
- Accesso all'assistenza sociosanitaria.
- Esperienza, benessere, soddisfazione e qualità della vita relativa alla salute delle persone con MCI o demenza e dei loro *caregiver*.
- Equità.
- Esiti di processo (aderenza del personale ai protocolli di monitoraggio).
- Eventi ed effetti avversi potenzialmente evitabili.
- Riduzione del dolore.
- Progressione clinica di MCI o demenza.
- Progressione clinica delle comorbilità e dei loro sintomi.
- Nuovi ricoveri e ricoveri potenzialmente evitabili.
- Errori di comportamento clinico (*malpractice*).
- Aderenza.
- Esiti relativi all'intervento (accordo, aderenza e soddisfazione) in persone con demenza o MCI e nei loro *caregiver*.
- Carico e stress del *caregiver*.
- Sovra- e sotto-prescrizione.
- Tempo all'istituzionalizzazione.
- Frequenza di malattie/disturbi intercorrenti correttamente identificati in persone con demenza.
- Benessere, soddisfazione lavorativa e competenza del personale.

Figure e professionalità coinvolte

Assistenti sociali, biologi, *caregiver* formali e informali e rappresentanti di familiari, dietisti, educatori, fisioterapisti, geriatri, infermieri, logopedisti, medici di medicina generale, neurologi, neuropsicologi, operatori sociosanitari, psichiatri, psicologi, tecnici della riabilitazione psichiatrica, terapisti occupazionali.

Destinatari della Linea Guida

Il contenuto della Linea Guida (LG) è destinato a tutti i professionisti sanitari e sociosanitari coinvolti nel processo di presa in carico delle persone con demenza o MCI che operano in qualsiasi *setting* di cura. Le raccomandazioni fornite nel documento sono inoltre destinate anche a tutti i decisori e ai responsabili di strutture che si occupano dell'organizzazione e gestione dell'assistenza della popolazione con demenza o MCI afferente ai diversi contesti di cura, assistenza e presa in carico.

Bibliografia

Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. PLoS One. 2015; 10(11): e0142388. Published 2015 Nov 5.

Quesiti

Il Gruppo di Lavoro, nel corso della prima riunione di *Panel*, ha concordato di adattare e aggiornare 34 quesiti della LG NICE e di aggiungere 13 nuovi quesiti. I quesiti sono stati numerati da 1 a 24 con suddivisione di alcuni in più sotto-quesiti, per un totale di 47 quesiti.

I quesiti sono stati divisi in cinque aree tematiche: *Percorso di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico*; *Modelli assistenziali e coordinamento delle cure*; *Trattamenti farmacologici per i sintomi cognitivi*; *Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi*; *Sintomi non cognitivi, malattie intercorrenti e cure palliative*.

PERCORSO DI IDENTIFICAZIONE, DIAGNOSI E SUPPORTO POST DIAGNOSTICO	
Q1	(Quesito NICE) Quali sono i metodi più efficaci di *case finding*[1] per persone ad alto rischio di demenza?
Q2a	(Quesito NICE). Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di demenza a un servizio di diagnostica specialistica?
Q2b	(Quesito nuovo). Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di deficit cognitivo a un servizio di diagnostica specialistica?
Q2c	(Quesito NICE). Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare la demenza e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?
Q2d	(Quesito nuovo). Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?
Q3a	(Quesito NICE). Quali farmaci che possono peggiorare il declino cognitivo sono comunemente prescritti alle persone con demenza?
Q3b	(Quesito NICE). Quali sono gli strumenti più efficaci per identificare i farmaci che possono causare declino cognitivo?
Q4	(Quesito NICE). Quali sono i metodi più efficaci per discriminare la demenza o la demenza con *delirium*, dal *delirium* isolato?
Q5	(Quesito NICE). Qual è l'efficacia di *counselling* e supporto pre, peri e post diagnostico sugli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*?
Q6	(Quesito NICE). Quali sono i bisogni specifici delle persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce?

[1] Una ricerca attiva per valutare persone a rischio di demenza prima che si presentino i sintomi o siano sospetti.

MODELLI ASSISTENZIALI E COORDINAMENTO DELLE CURE	
Q7a	(Quesito NICE). Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza, con particolare attenzione al miglioramento degli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*?
Q7b	(Quesito nuovo). Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza, con particolare attenzione al miglioramento degli esiti relativi alle persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e ai loro *caregiver*?
Q7c	(Quesito NICE). Come dovrebbe essere coordinata l'assistenza sanitaria e sociosanitaria per le persone con demenza?
Q7d	(Quesito nuovo). Come dovrebbe essere coordinata l'assistenza sanitaria e sociosanitaria per le persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI)?
Q8a	(Quesito NICE). Come dovrebbero essere monitorate le persone con demenza dopo la diagnosi?
Q8b	(Quesito nuovo) Come dovrebbero essere monitorate le persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dopo la diagnosi?
Q9	(Quesito NICE). Qual è l'impatto della formazione del personale sanitario e sociosanitario che si occupa di demenza sull'esperienza delle persone con demenza e dei loro *caregiver*?
Q10a	(Quesito NICE). Quali ostacoli ed elementi facilitatori hanno un impatto sul coinvolgimento delle persone con demenza nelle decisioni riguardo alla loro assistenza presente e futura?
Q10b	(Quesito NICE). Quali ostacoli ed elementi facilitatori hanno un impatto sulla possibilità delle persone con demenza di utilizzare le disposizioni anticipate di trattamento e/o la pianificazione condivisa delle cure?
Q11a	(Quesito NICE). Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con demenza con coesistenti condizioni fisiche croniche?
Q11b	(Quesito nuovo). Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) con coesistenti condizioni fisiche croniche?
Q12a	(Quesito NICE). Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con demenza e con disturbi mentali concomitanti?
Q12b	(Quesito nuovo). Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e con disturbi mentali concomitanti?
Q13	(Quesito NICE). Quali sono i sistemi più efficaci per gestire la transizione tra diversi *setting* (casa, strutture residenziali e semi-residenziali, strutture riabilitative, ospedali, case di riposo) per le persone con demenza?
Q14a	(Quesito NICE). Qual è l'efficacia degli strumenti di valutazione esistenti nell'identificare i bisogni dei *caregiver*?
Q14b	(Quesito nuovo). Quali interventi/servizi sono più efficaci per supportare il benessere dei *caregiver* informali delle persone con demenza?

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER I SINTOMI COGNITIVI

Q15a	(Quesito nuovo). Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di inibitori delle acetilcolinesterasi e di memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?
Q15b	(Quesito nuovo). Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di inibitori delle acetilcolinesterasi e di memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?
Q15c	(Quesito nuovo). Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di un intervento con farmaci biologici (immunizzazione attiva e passiva) in persone con demenza di Alzheimer o *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?
Q16a	(Quesito NICE). Qual è l'utilità di un intervento (riposizionamento) con farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di demenza nel rallentare la progressione dei disturbi cognitivi?
Q16b	(Quesito nuovo). Qual è l'utilità di un intervento (riposizionamento) con farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) nel rallentare la progressione dei disturbi cognitivi?
Q17a	(Quesito NICE). Quanto è efficace la co-prescrizione di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per il trattamento della demenza di Alzheimer?
Q17b	(Quesito NICE). Quando dovrebbe essere interrotto il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza di Alzheimer?
Q18a	(Quesito NICE). Quali sono l'efficacia comparativa e la sicurezza di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel migliorare i sintomi cognitivi nella demenza associata a malattia di Parkinson?
Q18b	(Quesito NICE). Quali sono l'efficacia comparativa e la sicurezza di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel migliorare i sintomi cognitivi nella demenza a corpi di Lewy?
Q19	(Quesito NICE). Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per le forme di demenza diverse dalla demenza di Alzheimer?

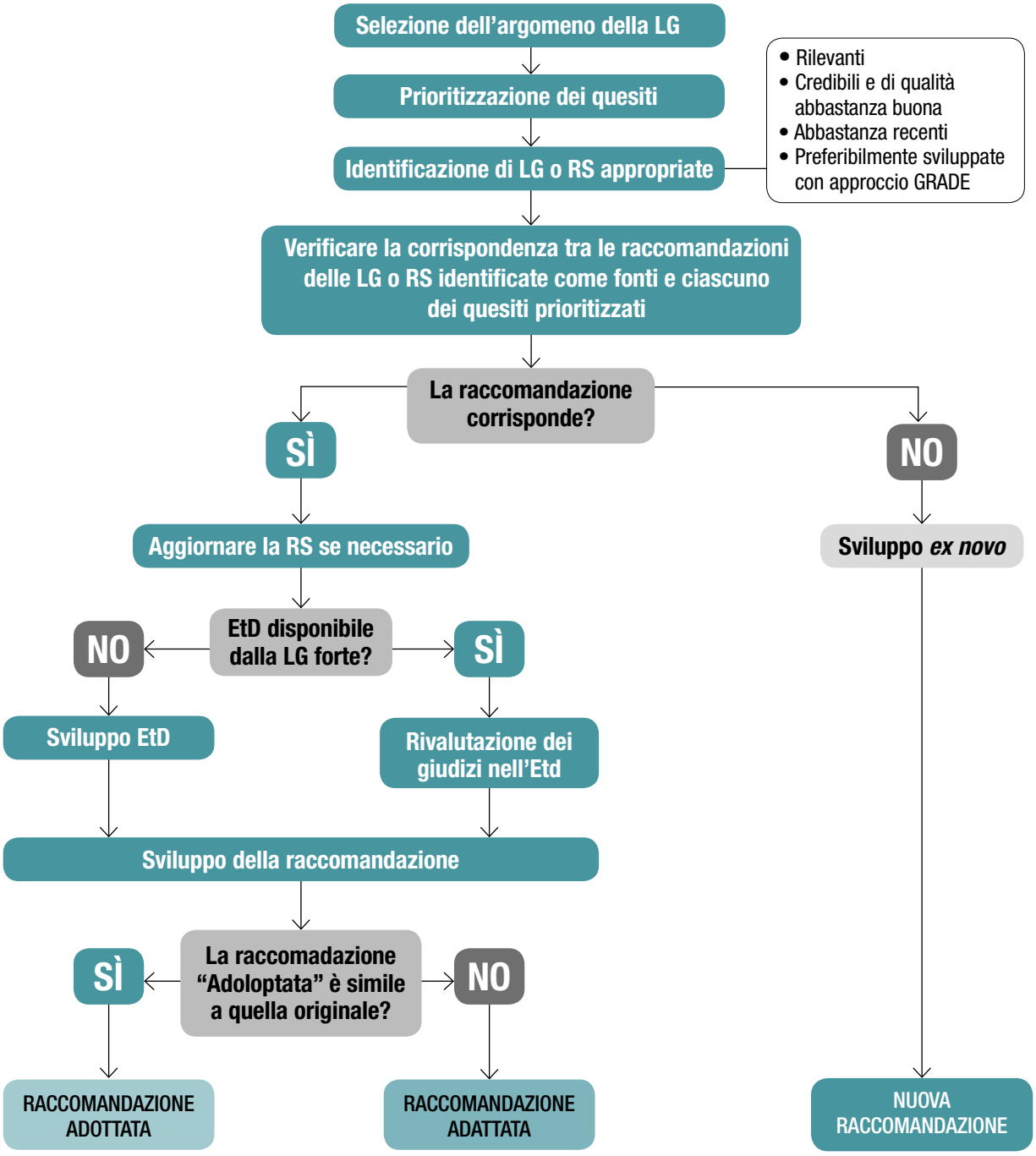
INTERVENTI NON FARMACOLOGICI PER I SINTOMI COGNITIVI

Q20a	(Quesito NICE). Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare le funzioni cognitive in persone con demenza?
Q20b	(Quesito NICE). Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare le abilità funzionali in persone con demenza?
Q20c	(Quesito NICE). Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare il benessere delle persone con demenza?
Q20d	(Quesito NICE). Quali sono i metodi più efficaci per supportare le persone con demenza al fine di promuovere l'autonomia e tutelare la sicurezza?
Q20e	(Quesito nuovo). Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare funzioni cognitive, abilità funzionali e benessere in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI)?

SINTOMI NON COGNITIVI, MALATTIE INTERCORRENTI E CURE PALLIATIVE	
Q21a	(Quesito NICE). Quali sono gli interventi farmacologici più efficaci per gestire i sintomi non cognitivi della malattia, come disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi depressivi, cambiamenti comportamentali in persone con demenza?
Q21b	(Quesito NICE). Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per gestire i sintomi non cognitivi della malattia, come disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi depressivi, cambiamenti comportamentali in persone con demenza?
Q22a	(Quesito NICE). Esistono metodi efficaci per valutare le malattie intercorrenti in persone con demenza, differenti da quelli già in uso per persone senza demenza?
Q22b	(Quesito NICE). Esistono metodi efficaci per trattare le malattie intercorrenti in persone con demenza, differenti da quelli già in uso per persone senza demenza?
Q23	(Quesito NICE). Come dovrebbero essere assistite le persone con demenza in caso di ricovero ospedaliero?
Q24	(Quesito NICE). Quali interventi e approcci alle cure palliative sono più efficaci per le persone con demenza?

Metodologia

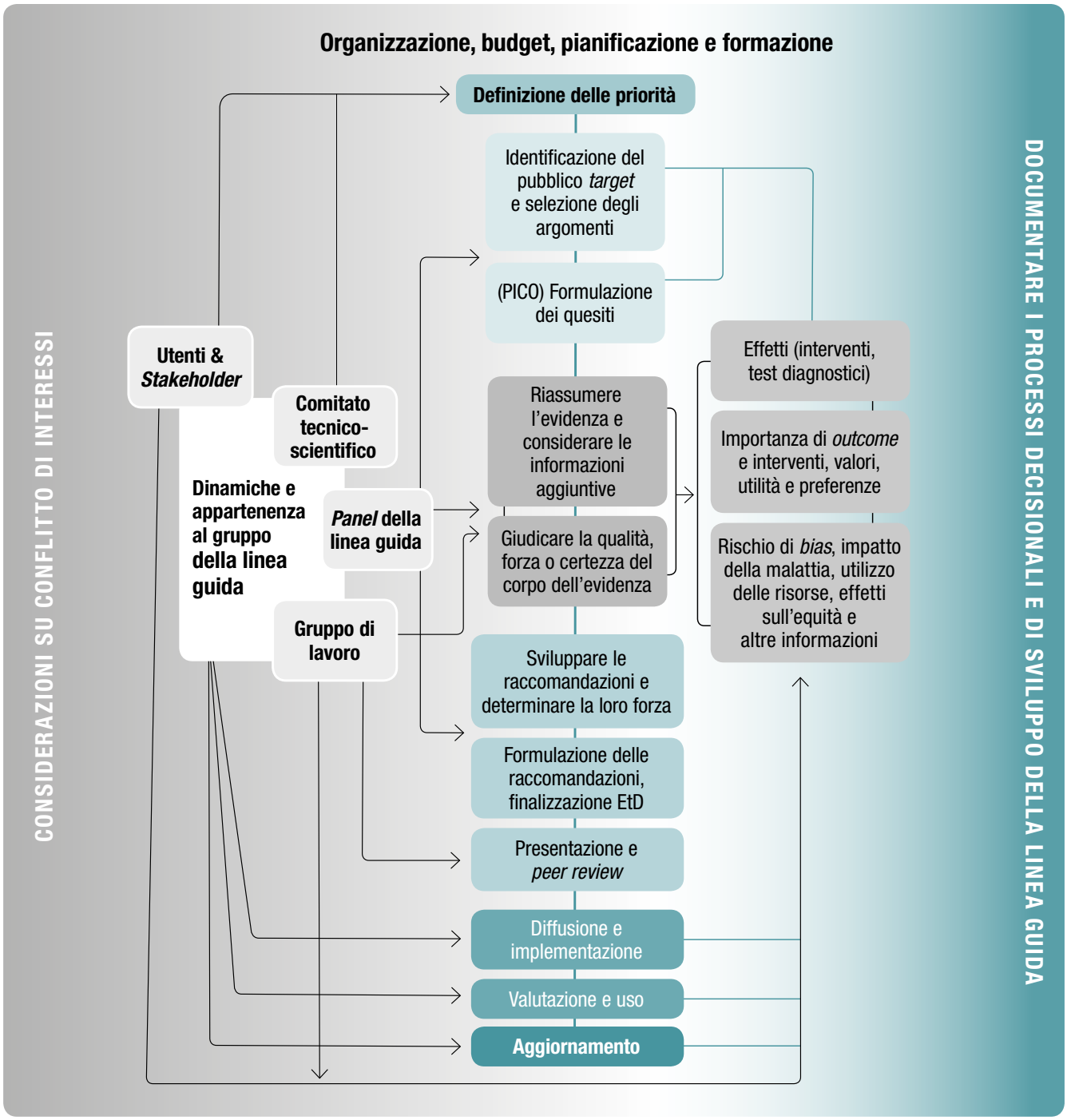
Sulla base del Manuale Metodologico del SNLG-ISS (MM SNLG-ISS) il processo di adattamento ha seguito il seguente schema:



LG = Linea Guida RS = Revisione Sistematica EtD = *Evidence to Decision*

Il procedimento è basato sulla metodologia GRADE-ADOLOPMENT (G-A), sviluppata da Schünemann (2017) per l'adozione, adattamento o sviluppo *ex novo* di raccomandazioni cliniche.

Il seguente schema riassume graficamente il percorso di elaborazione di una LG secondo la metodologia GRADE (GRADE 2013)[1] e del MM SNLG-ISS (CNEC 2023).[2]



[1] GRADE. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html (Ultima visita: 30/08/2023).

[2] CNEC. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. v. 1.3.3 marzo 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422 (Ultima visita: 30/08/2023).

Calendario delle attività svolte

ATTIVITÀ	DATA / PERIODO
Nomina del Comitato Tecnico-Scientifico, *Chair* e *Co-Chair* metodologico, …	15 gennaio 2022
Bando per le candidature al *Panel* multidisciplinare	8 marzo 2022
Workshop per consultazione con le Società Scientifiche sul documento di *Scope*	17 marzo 2022
Nomina *Panel* multidisciplinare	22 aprile 2022
Primo incontro del Gruppo di Lavoro	05 maggio 2022
Secondo incontro del Gruppo di Lavoro con formulazione dei 47 quesiti	11 maggio 2022
Consultazione aperta del documento di *Scope*	27 maggio 2022
Terzo incontro del Gruppo di Lavoro	27 ottobre 2022
Quarto incontro del Gruppo di Lavoro	2 dicembre 2022
Quinto incontro del Gruppo di Lavoro	28 febbraio 2023
Sesto incontro del Gruppo di Lavoro	20 aprile 2023
Settimo incontro del Gruppo di Lavoro	29 maggio 2023
Ottavo incontro del Gruppo di Lavoro	26 giugno 2023
Nono incontro del Gruppo di Lavoro	5 luglio 2023
Ultimo incontro del Gruppo di Lavoro	18 settembre 2023
Consultazione aperta della Linea Guida	6 ottobre - 5 novembre 2023
Revisione da parte di *referee*	18 ottobre - 7 novembre 2023
Pubblicazione della Linee Guida	7 dicembre 2023

Gruppo di Lavoro

Comitato Tecnico-Scientifico (CTS). Il ruolo del CTS comprendeva la definizione della struttura e dei ruoli del Gruppo di Lavoro (GdL), la selezione dei membri del *Panel*, inclusi *stakeholder* e rappresentanti dei pazienti, infine, attraverso il coordinamento delle attività, ha assicurato la trasparenza e la tracciabilità del lavoro in ogni sua fase.

***Panel* multidisciplinare**. Ciascun membro del *Panel* multidisciplinare è stato nominato a seguito di un bando pubblico per la selezione di esperti e di *stakeholder* e rappresentanti di pazienti. Le domande ricevute in risposta al bando sono state valutate dal CTS, che ha poi costituito il *Panel* multidisciplinare. I membri del *Panel* hanno partecipato alle attività della LG in qualità di singoli individui e non come rappresentanti di specifiche organizzazioni, associazioni o società scientifiche. Il *Panel* multidisciplinare è stato coinvolto in tutte le fasi di sviluppo della LG a partire dalla definizione dell'ambito e degli obiettivi fino alla definizione e votazione delle raccomandazioni e stesura del documento finale.

Sono stati inclusi nel *Panel* anche rappresentanti dei familiari/*caregiver* al fine di garantire la considerazione di punti di vista, prospettive, preferenze ed esperienze loro e delle persone con demenza/MCI.

***Chair* e *Co-Chair* metodologico**. Entrambi hanno contribuito alle attività di condivisione con il GdL di obiettivi e quesiti della LG e a tutte le fasi di revisione sistematica della letteratura e definizione delle raccomandazioni, garantendo il coinvolgimento dei membri del *Panel* in tutte le fasi di sviluppo della LG.

Developer. Le figure dei *Developer* hanno avuto il ruolo di coordinare tutte le attività di sviluppo della LG garantendo la continuità delle attività, l'applicazione uniforme e standardizzata della metodologia GRADE e la trasparenza e tracciabilità delle attività.

Evidence Review Team (ERT). Composto da esperti clinici e metodologi, ha avuto il ruolo di valutare, sintetizzare e presentare al *Panel* multidisciplinare i risultati della revisione sistematica della letteratura per ciascun quesito.

Gruppo per l'analisi economica ed **Esperti di bioetica.** Hanno avuto un ruolo di riferimento per tutti gli aspetti economici e i risvolti etici nella sintesi e interpretazione dei risultati della revisione sistematica della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

Servizio di documentazione. È costituito dallo staff del Servizio conoscenza e comunicazione scientifica dell'ISS con competenze in formulazione di strategie di ricerca e interrogazione di banche dati. I documentalisti:

- collaborano con l'ERT alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle prove;
- interrogano le banche dati ed estraggono i documenti da sottoporre all'ERT;
- partecipano alla formulazione dei quesiti PICO;
- non hanno diritto di voto.

È possibile di avvalersi di gruppi metodologici esterni provenienti dai soggetti collaboratori selezionati dalla Direzione Generale dell'ISS tramite procedure di evidenza pubblica.

Quality Assurance Team. È composto dal Direttore e dallo staff di ricercatori del CNEC e ha il compito di assicurare che il processo di produzione delle LG sia conforme agli standard metodologici adottati dal CNEC. Nello specifico, il *team* partecipa alla definizione dello *scope*, assicura che la revisione delle prove e le analisi economiche siano aggiornate, credibili, robuste e rilevanti e verifica che ci sia un valido legame tra prove e raccomandazioni. Il Direttore del CNEC firma le versioni preliminari e finali dello *scope* e delle LG.

Per garantire la trasparenza e l'integrità del giudizio professionale, il MM SNLG-ISS richiede a tutti i soggetti coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale delle funzioni all'in-

terno del GdL. Ciascun membro del GdL, pertanto, ha dichiarato, compilando un modulo predefinito, ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame che potrebbe indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio. La dichiarazione ha incluso tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG è stata valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS). In caso di conflitto potenzialmente o palesemente rilevante, in base al MM, è stata prevista l'applicazione delle seguenti misure per la sua gestione: a) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); b) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Tutti i moduli di *Conflict of Interest* (CoI) sono disponibili come materiale supplementare alla LG sul sito del SNLG-ISS.

Sviluppo della Linea Guida

Strategie di ricerca e selezione della letteratura

La ricerca della letteratura è stata svolta in maniera gerarchica, includendo tutti gli studi già reperiti dalla LG NICE e rilanciando la ricerca alla data di ultimo aggiornamento della stessa.

L'aggiornamento della ricerca della letteratura è stato eseguito sulle banche dati *Cochrane Library*, *PubMed* ed *Embase*. Le strategie di ricerca utilizzate sono quelle desunte dalle stringhe della LG NICE, mentre le stringhe per i quesiti aggiunti sono state elaborate *ex novo* utilizzando come base le stringhe elaborate dal NICE per uniformità. Sono stati ricercati solo studi pubblicati in riviste *peer reviewed* in lingua inglese o italiana.

L'interrogazione delle banche dati ha generato una lista di record per ciascun quesito.

A partire da ciascuna lista è stato selezionato un elenco di articoli rilevanti e pertinenti all'argomento del quesito di riferimento. Per ciascun articolo selezionato è stato reperito il testo completo, cui sono stati applicati i criteri di inclusione ed esclusione predefiniti. La valutazione qualitativa degli studi inclusi, l'estrazione dei dati e la sintesi dei risultati sono state eseguite sulla base del metodo GRADE.

Per ciascun quesito sono stati selezionati studi con il disegno più appropriato a rispondere all'obiettivo della revisione. Nello specifico, per i quesiti relativi all'efficacia e sicurezza degli interventi sono stati selezionati solamente studi sperimentali con un braccio di controllo con placebo o trattamento standard (*usual care*) in quanto studi con confronto tra due interventi sperimentali non consentono di stabilire l'efficacia assoluta dei singoli interventi. Analogamente, studi che analizzavano combinazioni tra due o più interventi non sono stati inclusi (a meno che il *trial* non includesse anche altri bracci con persone allocate ai singoli interventi separatamente) in quanto tale disegno non consente di valutare l'efficacia dei singoli interventi e di comprendere il valore aggiuntivo della combinazione. Per quanto riguarda i quesiti relativi all'utilità e accuratezza

dei test diagnostici sono stati selezionati solamente studi di coorte/trasversali di tipo diagnostico che riportavano dati di sensibilità, specificità e valore predittivo positivo e negativo. La necessità degli studi di riportare i parametri di sensibilità, specificità e valori predittivi è in linea con la metodologia GRADE che richiede la valutazione di implementabilità dei risultati, quindi la valutazione dell'appropriatezza dell'implementazione di un test nel contesto clinico. Laddove i parametri di sensibilità e specificità consentono di valutare l'accuratezza intrinseca del test, quindi la capacità discriminatoria dello strumento, i valori predittivi consentono di valutare la *performance* del test nel contesto in cui lo si vuole applicare, in quanto dipendono dalla prevalenza della condizione nel campione considerato. Di qui la necessità di escludere studi di tipo caso controllo diagnostico in quanto basati su prevalenze che per disegno di studio sono necessariamente artefatte e che quindi non consentono di valutare la *performance* e utilità del test nella pratica clinica. La necessità di tale informazione è essenziale nel contesto di una LG per determinare il profilo di utilità e di costo/utilità di ciascun test al fine di formulare raccomandazioni di sanità pubblica. Per quanto riguarda quesiti che indagavano specificamente le esperienze e preferenze di persone con demenza, *caregiver* e/o professionisti sanitari sono stati selezionati studi di tipo qualitativo.

Tutti i documenti intermedi sono disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG-ISS.

Esiti considerati come importanti

Come da metodologia GRADE, l'analisi delle prove estratte dagli studi è stata eseguita considerando l'elenco degli esiti valutati come rilevanti dal *Panel* multidisciplinare. La scelta dei singoli esiti da considerare per ciascun quesito è stata basata sulla lista di esiti considerati nella LG NICE, discussa e approvata dal *Panel* multidisciplinare. Sulla base degli esiti considerati dalla LG NICE sono state elaborate e votate le liste di esiti per i quesiti elaborati *ex novo*.

A ciascun esito è stato assegnato un punteggio utilizzando una scala a nove punti e sulla base del punteggio mediano della votazione l'esito è stato assegnato a una delle tre categorie riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Categorie di importanza per la votazione degli esiti

VOTO	CATEGORIA DI IMPORTANZA
7, 8, 9	esiti essenziali
4, 5, 6	esiti importanti ma non essenziali
1, 2, 3	esiti non importanti

Valutazione dell'affidabilità delle prove

In accordo con la metodologia GRADE, per formulare le raccomandazioni è stata presa in considerazione l'affidabilità complessiva delle prove a supporto di ciascun

quesito. Gli studi inclusi sono stati reperiti in *full text* e sottoposti all'*Evidence Review Team* per l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità metodologica.

Per ciascun quesito, l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità delle prove sono state effettuate considerando le prove disponibili per ciascun esito, considerato che la qualità intrinseca di uno studio può variare a seconda dell'esito considerato (vedere la Tabella 2). Al termine del processo di valutazione delle prove ed estrazione dei dati sono state compilate tabelle di sintesi delle prove disponibili per ciascun esito considerato in ciascun quesito incluso nella LG (*Summary of Findings*, SoF).

Tutte le tabelle SoF quantitative e qualitative sono state compilate con il supporto del sistema GRADE Pro[3] e sono disponibili come materiale supplementare sul sito SNLG-ISS.

Tabella 2. La valutazione dell'affidabilità delle prove secondo il metodo GRADE

AFFIDABILITÀ	SIGNIFICATO
Alta	È molto probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti siano rappresentative della realtà.
Moderata	È probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti siano rappresentative della realtà, ma è possibile che vi siano differenze anche sostanziali tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali.
Bassa	È possibile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti non siano rappresentative della realtà e che vi siano differenze anche sostanziali tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali.
Molto bassa	È probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti non siano rappresentative della realtà e che le differenze tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali siano anche sostanziali.

PROVE QUANTITATIVE

L'approccio GRADE alla valutazione complessiva dell'affidabilità delle prove parte con la definizione del disegno di studio: sperimentale (*Randomised Controlled Trial*, RCT), che rappresenta lo standard di riferimento; osservazionale, che ha debolezze intrinseche nel metodo.

Per questo motivo alle revisioni sistematiche di RCT viene riconosciuto un livello di affidabilità in partenza alto, mentre alle revisioni sistematiche di studi osservazionali viene riconosciuto un livello di affidabilità in partenza basso per le difficoltà intrinseche al disegno di controllare in particolare *bias* di selezione e confondimento.

Successivamente, nella valutazione dell'affidabilità delle prove intervengono complessivamente sette fattori.

I primi quattro sono i fattori che possono determinare una riduzione della valutazione di affidabilità delle prove a sostegno delle raccomandazioni.

Rischio di *bias* (*Risk of bias*). Possibili distorsioni nel disegno, nella conduzione e nell'analisi dello studio, valutate utilizzando le seguenti *checklist* per la qualità

[3] https://www.gradepro.org/ (Ultima visita: 30/08/2023)

metodologica specifiche per disegno di studio: *Revised Tool for Quality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies II* (QUADAS II) (Whiting 2011) per la valutazione qualitativa degli studi diagnostici, *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* (RoB) (Higgins 2011) per gli studi sperimentali.

Variabilità (*Inconsistency*). Eterogeneità non spiegabile nelle stime riportate dagli studi considerati, che può essere causata da differenze nelle popolazioni, interventi, esiti o metodologie utilizzati e può determinare una minore affidabilità di tali risultati.

Non trasferibilità (*Indirectness*). Non trasferibilità dei risultati degli studi inclusi tramite revisione sistematica della letteratura al contesto di applicazione della Linea Guida. La trasferibilità può essere ridotta a causa di differenze nella popolazione, negli interventi, nelle misure di esito, o nei confronti adottati.

Imprecisione (*Imprecision*). Mancanza di riproducibilità dei risultati prodotti dagli studi inclusi. Gli studi con campioni di piccola dimensione oppure che osservano un numero limitato di eventi possono essere imprecisi e di conseguenza fornire stime con intervalli di confidenza (IC) ampi, determinando quindi un'incertezza rispetto alla riproducibilità dei risultati.

I restanti tre fattori, nello specifico un'ampia **dimensione dell'effetto**, la presenza di un **gradiente dose-risposta** e la presenza di **confondenti residui** che possono aver determinato una sottostima dell'effetto, possono, invece, aumentare l'affidabilità delle prove, in particolare se applicati a studi osservazionali.

Per la valutazione complessiva delle prove a sostegno di ciascuna raccomandazione è stato utilizzato il modello qui di seguito:

Rischio di *bias*	alto / moderato / basso
Variabilità	alta / moderata / bassa
Non trasferibilità	alta / moderata / bassa
Imprecisione	alta / moderata / bassa
Dimensione dell'effetto	ampia / moderata / ridotta
Gradiente dose-risposta	presente / assente / non applicabile
Confondenti residui	presenti / assenti / non applicabile

Le prove a sostegno di ciascun esito considerato nei quesiti costituiscono la base della discussione per la formulazione e *grading* delle raccomandazioni.

La definizione della forza di una raccomandazione, essendo basata su elementi quali per esempio l'affidabilità delle prove e il rapporto tra rischi e benefici, riflette un *continuum*. La valutazione complessiva dell'affidabilità delle prove non è la somma dell'affidabilità dei singoli studi inclusi, ma il riflesso sia della qualità metodologica dei singoli studi sia del ruolo e peso che ciascuno di essi ha nel determinare la stima di effetto complessiva. La categorizzazione discreta dei vari gradi di forza comporta un

certo grado di arbitrarietà. Tuttavia, i vantaggi di semplicità e trasparenza superano queste limitazioni.

PROVE QUALITATIVE

La qualità dei singoli studi qualitativi è stata valutata utilizzando la *checklist* qualitativa CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*)[4]. La *checklist* è composta da 10 *item* raggruppati in tre sezioni identificate dalle seguenti domande: «i risultati dello studio sono validi?», «quali sono i risultati?» e «i risultati aiuteranno a livello locale?».

In base alle valutazioni espresse per ogni *item*, ogni singolo studio è stato classificato come a basso, moderato o alto rischio di *bias*.

Nei casi in cui per un singolo quesito siano stati identificati più studi qualitativi, i risultati di questi sono stati combinati attraverso un'analisi tematica. Esaminando i risultati di ciascuno studio incluso, i temi descrittivi sono stati identificati e codificati in modo indipendente. Una volta che tutti gli studi sono stati esaminati e codificati, i temi e i sottotemi risultanti sono stati valutati per esaminarne la rilevanza rispetto al quesito, l'importanza data a ciascun tema e la misura in cui ciascun tema ricorreva nei diversi studi. Inoltre, i temi e i sottotemi emersi sono stati confrontati ed eventualmente integrati con quelli individuati dalla LG NICE. Si è proseguito con la sintesi utilizzando questi "temi descrittivi" per sviluppare "temi analitici", che sono stati interpretati alla luce dei quesiti di riferimento.

Il metodo CERQual (*Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research*) è stato utilizzato per valutare la fiducia di ogni risultato di sintesi per ogni tema identificato, ovvero per valutare la misura in cui un risultato è una rappresentazione ragionevole del fenomeno di interesse (Lewin 2018). Il CERQual comprende quattro componenti: limitazioni metodologiche, rilevanza, coerenza e adeguatezza dei dati (vedere la Tabella 3). Sulla base del giudizio espresso per ogni componente, si

Tabella 3. Descrizione dei componenti dell'approccio CERQual

COMPONENTE	DESCRIZIONE
Limitazioni metodologiche	Dimensione delle distorsioni e dei problemi nella progettazione o nella conduzione degli studi primari che hanno contribuito al risultato di una revisione.
Rilevanza	Dimensione del livello di applicabilità delle prove degli studi primari a sostegno di un risultato della revisione al contesto specificato nel quesito.
Coerenza	Quanto il risultato della revisione è ben supportato dai dati provenienti dagli studi primari e fornisce una spiegazione convincente per i *pattern* trovati in questi dati.
Adeguatezza dei dati	Valutazione complessiva del grado di ricchezza e quantità di dati a supporto di un risultato della revisione.

[4] CASP qualitative checklist, https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/ (Ultima visita: 30/08/2023)

Tabella 4. Motivazioni per abbassare il giudizio di affidabilità per le prove qualitative

COMPONENTE	MOTIVAZIONI
Limitazioni metodologiche	**Non grave:** se il tema è stato identificato in studi a basso rischio di *bias*, il giudizio non è stato abbassato di livello. **Grave:** se il tema è stato identificato solo in studi a rischio moderato o alto di *bias*, il giudizio è stato abbassato di un livello. **Molto grave:** se il tema è stato identificato solo negli studi ad alto rischio di *bias*, il giudizio è stato abbassato di due livelli.
Rilevanza	**Alto:** se il tema è stato identificato in studi molto rilevanti, il giudizio non è stato abbassato di livello. **Moderato:** se il tema è stato identificato solo in studi rilevanti e parzialmente rilevanti, il giudizio è stato abbassato di un livello. **Basso:** se il tema è stato identificato solo in studi parzialmente pertinenti, il giudizio è stato abbassato di due livelli.
Coerenza	La coerenza è stata affrontata sulla base di due elementi: **tra studi:** il tema emerge in modo coerente da tutti gli studi pertinenti; **teorico:** il tema fornisce una spiegazione teorica convincente per i *pattern* trovati nei dati. Il giudizio è stato abbassato di un livello una volta se vi erano dubbi su uno di questi elementi di coerenza e due volte se vi erano dubbi su entrambi gli elementi.
Adeguatezza dei dati	Il giudizio è stato abbassato se non vi erano dati sufficienti per sviluppare una comprensione del fenomeno di interesse, a causa di studi, partecipanti od osservazioni insufficienti.

assegna un livello di affidabilità complessivo tra alto, moderato, basso o molto basso.

Le prove qualitative sono state inizialmente valutate con un livello di affidabilità alto e il giudizio per ogni tema è stato poi abbassato di uno o più livelli da questo punto iniziale, come riportato nella Tabella 4.

Sviluppo delle raccomandazioni

In accordo con la definizione fornita dal metodo GRADE, la forza di una raccomandazione riflette la fiducia nella superiorità degli effetti desiderati di un intervento rispetto agli effetti non desiderati.

Le raccomandazioni fornite dal presente documento sono classificate come forti o deboli e a favore o contro un intervento, e per quanto l'affidabilità delle prove abbia rappresentato un elemento importante nella determinazione della forza della raccomandazione, non è stato l'unico, in quanto considerazioni cliniche e di contesto, quali difficoltà intrinseche al quesito, costi contenuti, assenza di rischio, migliore accettabilità e accessibilità hanno in alcuni casi consentito di formulare raccomandazioni forti in presenza di affidabilità delle prove bassa. In specifici casi sono state formulate raccomandazioni di ricerca finalizzate a stimolare la produzione di prove

in specifiche aree ritenute promettenti ma per le quali le prove disponibili sono ancora limitate.

Raccomandazioni forti: seguire il comportamento clinico raccomandato determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi.

Raccomandazioni deboli: seguire il comportamento clinico raccomandato potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore attenzione circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici.

Il livello di raccomandazione forte è stato utilizzato solo in presenza di informazioni rilevanti a supporto di una chiara superiorità di effetti desiderabili, in caso di raccomandazione positiva, oppure di effetti non desiderabili in caso di raccomandazione negativa.

Il livello di raccomandazione debole, secondo il principio di cautela, è stato, invece, utilizzato nel caso in cui il bilancio tra effetti desiderabili e non desiderabili presenti un margine di incertezza (in termini sia di ampiezza dell'effetto sia di grado di affidabilità nell'ampiezza dell'effetto, *certainty of evidence*), oppure in caso di superiorità di effetti desiderabili solo per un sottogruppo di pazienti, oppure nel caso di limitazioni di fattibilità, accettabilità, equità, uso delle risorse.

Secondo la metodologia GRADE, la forza delle raccomandazioni è stata attribuita in base ai seguenti elementi:

1. equilibrio tra esiti desiderabili e non desiderabili (*trade-off*) tenendo in considerazione le migliori stime della dimensione di effetti desiderabili e non desiderabili e la rilevanza dell'esito considerato (stima dei valori e delle preferenze);
2. grado di affidabilità nell'ampiezza dell'effetto sugli esiti considerati importanti (affidabilità complessiva del corpo delle prove);
3. grado di fiducia nei valori e nelle preferenze e loro variabilità;
4. fattibilità, accettabilità, equità, uso delle risorse.

Gli elementi sopraelencati sono stati sviluppati secondo il modello dell'*Evidence to decision framework* (vedere la Tabella 5, p. 34).

Una prima versione del testo delle raccomandazioni è stata redatta dai componenti del GdL ed è stata successivamente proposta e discussa con il *Panel* multidisciplinare fino al raggiungimento di una versione finale condivisa votata dai soli componenti del *Panel* multidisciplinare. Eventuali dissensi sono stati annotati e resi espliciti nell'analisi delle prove.

In caso di argomenti ritenuti rilevanti dal GdL ma non supportati da prove o supportati da prove scarse o limitate ma suggestive di un possibile effetto positivo (forte razionale, dati preliminari di importante effetto desiderabile), sono state formulate "Raccomandazioni per la ricerca", secondo la medesima procedura delle raccomandazioni cliniche.

[5] https://www.gradepro.org/ (Ultima visita: 30/08/2023)

Tabella 5. ***Evidence to decision framework***

	CRITERI
Problema	Esiste una priorità del problema?
Benefici e rischi dell'opzione	• Qual è l'affidabilità complessiva delle prove? • Esiste un'incertezza importante riguardo a quanto le gente ritiene rilevanti gli esiti principali? • Gli effetti desiderabili attesi sono ampi? • Gli effetti non desiderabili attesi sono piccoli? • Gli effetti desiderabili sono ampi rispetto a quelli non desiderabili?
Equità	Quale sarebbe l'impatto sulle iniquità?
Acettabilità	L'opzione è accettabile per gli *stakeholder* chiave?
Fattibilità	L'opzione è facilmente implementabile?
Uso delle risorse	• Le risorse richieste sono limitate? • L'aumento di costo è contenuto rispetto ai benefici netti?

Le tabelle EtD sono state compilate con il supporto del sistema GRADE Pro[5] e sono disponibili come materiale supplementare sul sito SNLG-ISS.

Consultazione aperta e revisione esterna

Il documento definitivo condiviso dal *Panel* è stato sottoposto a consultazione aperta per un mese tramite il sito dell'SNLG-ISS[6]. Tutte le osservazioni e i commenti ricevuti a seguito della consultazione aperta sono stati raccolti e la loro integrazione nel documento è stata sottoposta a valutazione da parte del GdL. I commenti degli *stakeholder* e le relative risposte sono riportati come materiale supplementare sul sito del SNLG-ISS.

La versione finale del documento è stata poi sottoposta a valutazione da parte di due *referee* esterni indipendenti con il mandato esplicito di valutare sia i contenuti della LG sia il percorso metodologico seguito. I commenti dei revisori e le relative risposte sono disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG-ISS.

Aggiornamento e diffusione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico-scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro tre anni (gennaio 2027).

Saranno adottate modalità multiple di diffusione del documento, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa;
- invii postali ai centri di riferimento;

[6] https://www.iss.it/snlg (Ultima visita: 30/08/2023)

- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

Risorse per l'implementazione

Care pathway

Considerata l'importanza cruciale di fornire indicazioni per la gestione delle persone con demenza, in tutto il percorso di definizione della LG è stata prestata particolare attenzione alla contestualizzazione delle raccomandazioni e alla loro implementabilità nella pratica clinica. Come citato, il GdL si è quindi posto come obiettivo anche l'elaborazione di un *care pathway*, a partire dalla base proposta dal *Well Pathway* del Regno Unito. Il *care pathway* è stato prodotto come strumento per facilitare la divulgazione e l'implementazione delle raccomandazioni prodotte dalla LG ed è fornito come materiale supplementare sul sito del SNLG-ISS.

Il percorso di diagnosi e presa in carico, o *care pathway*, è una modalità di rappresentazione visiva, in forma appunto di percorso, delle raccomandazioni elaborate nella LG per facilitarne la lettura e l'implementazione. L'obiettivo di un *care pathway* è, infatti, fornire una metodologia per l'organizzazione della presa in carico di un gruppo definito di pazienti in un periodo definito di tempo.

In base alla definizione dell'*European Pathway Association* (EPA)[7] sono stati inclusi nell'elaborazione del *care pathway* tutti gli elementi chiave utili a fornire un'assistenza basata sulle prove (*Evidence Based Medicine*, EBM), considerando valori e preferenze dei pazienti e dei loro familiari/*caregiver*, elementi utili a facilitare la comunicazione e l'interazione tra professionisti sanitari e pazienti e familiari/*caregiver* e il coordinamento del processo di diagnosi e cura, definendo ruoli e sequenza delle attività assieme alle risorse necessarie e appropriate per effettuare ciascun passaggio.

Indicatori

Uno degli obiettivi specifici del Fondo Nazionale per l'Alzheimer e le Demenze è stato quello di condurre tre *survey* nazionali nei principali servizi dedicati alle persone con demenza e disturbi cognitivi (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, Residenze Sanitarie Assistenziali, Centri Diurni) al fine di mappare e monitorare i livelli di assistenza e gestione delle cure sul territorio italiano. Inoltre, nell'ambito dei lavori per la presente linea guida, è stata condotta un'analisi dei dati di prescrizioni di farmaci tramite il flusso dei dati OSMED ed è stata condotta un'analisi di economia sanitaria tramite flussi di dati correnti. L'insieme di tali lavori costituisce la base per la definizione di indicatori di impatto dell'implementazione delle raccomandazioni prodotte dalla presente Linea Guida.

Gli indicatori così identificati saranno monitorati tramite utilizzo dei flussi in-

[7] http://e-p-a.org/care-pathways/ (Ultima visita: 30/08/2023)

formativi correnti e tramite aggiornamento delle *survey* condotte nell'ambito delle attività del Fondo Nazionale per l'Alzheimer e le Demenze. In riferimento alla valutazione diagnostica iniziale, si identifica come indicatore l'aumento della proporzione di persone con diagnosi confermata che hanno effettuato una valutazione neuropsicologica completa. Inoltre, si identifica come indicatore l'aumento del numero di ore e giorni settimanali di apertura delle strutture e l'aumento della proporzione di centri che offrono servizi quali promozione delle figure giuridiche, supporto per pratiche legali e di invalidità civile e fornitura di contatti con associazioni di familiari ed enti del terzo settore.

In relazione all'accesso a interventi non farmacologici e presa in carico multidisciplinare, si identifica come indicatore l'aumento della proporzione di persone con diagnosi confermata e *caregiver* che hanno ricevuto trattamenti e interventi di tipo psicosociale, psicoeducativo e riabilitativo e la proporzione di centri che offrono specifici trattamenti, interventi e servizi (per esempio *counselling*, attività informative, monitoraggio a distanza) direttamente o in convenzione.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, si identifica come indicatore la riduzione della proporzione di persone con diagnosi di demenza che hanno ricevuto una o più prescrizioni di farmaci con carico anticolinergico da medio ad alto. Inoltre, in riferimento ai farmaci utilizzati per il trattamento dei sintomi non cognitivi, si identifica come indicatore la riduzione della proporzione di persone con diagnosi confermata che hanno ricevuto una prescrizione di psicofarmaci e, in riferimento alle persone con prescrizione di antipsicotici, l'aumento della proporzione di persone che ricevono una rivalutazione del trattamento ogni quattro settimane.

Per quanto riguarda l'area del ricovero ospedaliero, si identifica come indicatore la riduzione della durata media del ricovero in persone con diagnosi di demenza.

Bibliografia

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011; 343: d5928.

Lewin S, Booth A, Glenton C et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. Implementation Sci 2018; 13 (Suppl 1): 2.

Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol 2017; 81: 101-110.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-36.

Percorso di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico

Introduzione

Nei Paesi ad alto reddito si assiste a un progressivo invecchiamento della popolazione legato all'aumento della vita media, da una parte sostenuto dalla disponibilità sempre maggiore di cure avanzate e mirate e dalla consapevolezza dell'importanza della prevenzione, e dall'altra dal calo della natalità. Una simile tendenza è stata stimata per il futuro anche nei Paesi a più basso reddito.

Le stime epidemiologiche descrivono un aumento esponenziale delle patologie legate all'invecchiamento, tra le quali la demenza rappresenta la maggiore delle sfide, in termini diagnostici, terapeutici e assistenziali.

Affrontare la demenza è una sfida complessa a partire dalla diagnosi. Per poter accedere alle cure e al sostegno, le persone con demenza devono innanzi tutto ricevere una diagnosi.

La formulazione di una diagnosi tempestiva, accurata e specifica consente di pianificare interventi mirati e opportuni percorsi di assistenza e supporto, che coinvolgano la persona affetta e i suoi familiari, in tutte le fasi di malattia.

Un quadro di demenza può essere sostenuto da diverse condizioni cliniche che, sulla base di specifici criteri diagnostici, vengono inquadrate in entità nosologiche differenti. Caratteristica comune alle diverse forme di demenza è il declino progressivo delle funzioni cognitive che può coinvolgere, in varia combinazione, diversi domini, quali memoria, attenzione, funzioni visuo-spaziali, funzioni esecutive, linguaggio, associato a una varietà di disturbi psicocomportamentali.

La demenza interferisce progressivamente con la capacità critica e di giudizio della persona, rendendola incapace di gestire le più comuni attività della propria vita, con graduale perdita di autonomia in tutte le funzioni, anche le più semplici. La demenza coinvolge non solo la persona che ne è affetta ma, precocemente, i suoi familiari, influenzando affetti e relazioni sociali. Il maggior carico in tutte le fasi di malattia coinvolge primariamente chi si prende direttamente cura del paziente, come i *caregiver* informali, ma anche i professionisti sanitari.

È evidente negli ultimi anni la rilevanza che la comunità scientifica pone sulla ricerca di biomarcatori che potrebbero consentire una diagnosi precoce della demenza, con l'obiettivo ancora più rilevante di intervenire tempestivamente con trattamenti farmacologici che, quando disponibili, possano modificare la storia naturale della malattia. Nonostante tale assunto, non è in questo momento chiara la resa, in termini di effettivo impatto sulla salute dei pazienti e dei familiari, che deriverebbe da un processo di *case finding*, processo di valutazione attiva delle persone a rischio di sviluppare la patologia.

L'opportunità di individuare tempestivamente un declino cognitivo legato a de-

menza, enfatizzata negli ultimi anni dalla comunità scientifica, coinvolge in prima linea nel percorso diagnostico il contesto delle cure primarie. Il Medico di Medicina Generale (MMG) rappresenta il primo contatto con la persona che riferisce modificazioni cognitive e comportamentali e con i suoi familiari. L'anamnesi familiare e patologica, il colloquio clinico e alcuni iniziali esami diagnostici possono orientare il MMG nel percorso che conduce a definire l'iniziale sospetto di demenza. Tale approccio consente inoltre di orientarsi riguardo al sospetto di forme di demenza primaria, da indirizzare presso i centri specialistici per i disturbi cognitivi e le demenze (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD), o di condizioni che coinvolgono secondariamente la sfera cognitiva e possono rappresentare cause reversibili di declino cognitivo, che necessitano di diversi opportuni *setting* e percorsi diagnostici specialistici di trattamento e assistenza (idrocefalo normoteso, patologie internistiche e condizioni tossico-metaboliche, neoplasie cerebrali, ematoma subdurale). La valutazione in ambito specialistico si rende inoltre necessaria per la definizione diagnostica di casi in cui il disturbo neurocognitivo sia associato a una pregressa encefalite, a encefalite limbica e altre condizioni immuno-mediate, a encefaliti paraneoplastiche, condizioni definite peraltro da un peculiare esordio clinico del disturbo cognitivo, in genere subacuto, associato a comparsa di crisi epilettiche. Inoltre, dato che le persone con demenza hanno un aumento significativo del rischio di *delirium* e molte persone anziane con *delirium* hanno demenza non diagnosticata, ma, di contro, alcuni anziani con *delirium* presentano poi un eccellente recupero del disturbo, la distinzione tra *delirium* isolato, demenza e *delirium* nel contesto di una demenza appare fondamentale soprattutto nell'ambito dei ricoveri ospedalieri per acuti, dove la corretta diagnosi può influenzare la decisione sul trattamento da instaurare e la pianificazione terapeutica alla dimissione.

È necessario individuare test utilizzabili nel *setting* delle cure primarie che possano conciliare accuratezza diagnostica e ridotto tempo di somministrazione, considerando le tempistiche disponibili nei vari *setting* sanitari.

Il sospetto di demenza posto in un *setting* di cure primarie consente di affrontare precocemente il successivo più complesso percorso diagnostico presso i CDCD, mirato alla conferma della patologia e alla più raffinata definizione diagnostica differenziale delle diverse forme di demenza, necessaria alla tempestiva pianificazione di interventi mirati.

La diagnosi di demenza primaria resta al momento eminentemente clinica, basata sulla conferma di deficit cognitivo rilevato da valutazioni neuropsicologiche mirate e guidata da specifici criteri diagnostici elaborati in contesti di *Consensus* e *Working Group*.

In tali contesti sono stati elaborati non solo criteri che riguardano la diagnosi di demenza, ma anche criteri che supportano l'identificazione di una condizione definita *Mild Cognitive Impairment* (MCI), caratterizzata da coinvolgimento di lieve entità di uno o più domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, abilità percettivo-motorie, cognizione sociale), basata su: 1) testimonianza del paziente, di un informatore attendibile o di un clinico; 2) chiari deficit delle prestazioni cognitive risultanti da una valutazione neuropsicologica standardizzata.

Il deficit descritto non deve manifestarsi esclusivamente nel contesto di *delirium* e non deve essere attribuibile ad altri disturbi mentali (per esempio disturbo depressivo maggiore o schizofrenia).

La condizione di MCI, che non era stata considerata nei primi criteri per la diagnosi di demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) definiti dal *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e dall'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) *Workgroup* nel 1984, viene inizialmente descritta da Petersen (Petersen 1997) e da Winblad (Winblad 2004) e poi definita nei criteri diagnostici del *workgroup* del *National Institute on Aging* (NIA) nella revisione del 2011. In questa iniziale definizione di MCI si specifica che il coinvolgimento cognitivo di grado lieve non si accompagna a significative ripercussioni sulle relazioni sociali e sull'autonomia della persona, che tuttavia, rispetto al passato, può impiegare più tempo, essere meno efficiente e commettere più errori nello svolgimento di tali attività (Albert 2011).

Ferma restando la preservazione dell'indipendenza nelle abilità funzionali, nella condizione di MCI possono essere presenti sottili deficit nelle attività strumentali di vita quotidiana (*Instrumental Activities of Daily Living*, IADL) (Petersen 1999, Petersen 2004, Petersen 2018, Winblad 2004). Un crescente numero di studi mostra che sono maggiormente interessate quelle IADL che determinano un maggior carico cognitivo e richiedono maggiore *performance* funzionale. Le persone con MCI e deficit delle IADL sembrano avere un rischio maggiore di convertire a demenza rispetto ai pazienti con MCI senza deficit delle IADL (Jekel 2015).

La prevalenza stimata di MCI è del 6,7% nella fascia d'età 60-64 anni, 8,4% nella fascia 65-69 anni, 10,1% nella fascia 70-74 anni, 14,8% nella fascia 75-79 anni e 25,2% nella fascia 80-84 anni (Petersen 2018).

Un concetto importante che va ribadito è che la condizione di MCI non necessariamente progredisce a demenza. Le persone in cui viene diagnosticato un MCI possono rimanere stabili, mostrare regressione del quadro e ritornare cognitivamente intatte o progredire a demenza. La riconversione a normalità dei soggetti con MCI è stimata, nelle diverse casistiche, tra il 14,4% e il 55,6% (Canevelli 2016, Petersen 2018), ma restano a maggior rischio di sviluppare nuovamente una condizione di MCI o di progredire a demenza rispetto alle persone che non hanno mai ricevuto la diagnosi di MCI (tra il 55% e il 65%). Una percentuale stimata fino al 37% di MCI amnesico (aMCI) (Perri 2007) resta stabile, senza mostrare progressivo declino a demenza.

Le persone con MCI hanno un rischio aumentato di progressione a demenza rispetto alla popolazione di pari età senza MCI. L'incidenza cumulativa per lo sviluppo di demenza in soggetti con MCI di età > 65 anni nei due anni successivi alla diagnosi è pari al 14,9%. Nelle persone con MCI, rispetto a soggetti di pari età, il rischio relativo (RR) di sviluppare demenza di ogni tipo è 3,3, quello di sviluppare AD è 3,0 (Petersen 2018).

Sin dal 1980 diversi studi hanno analizzato la condizione di declino cognitivo soggettivo e la sua relazione con il rischio futuro di sviluppare un declino cognitivo

misurabile. Nel 2014 un *working group* internazionale ha coniato il termine di Declino Cognitivo Soggettivo (*Subjective Cognitive Decline*, SCD, o *Subjective Cognitive Impairment*, SCI) per descrivere la condizione in cui la persona riferisca di sperimentare un disturbo delle abilità cognitive, come difficoltà nel ragionamento, memoria, attenzione, che non interferisce con la sua autonomia e soprattutto non è obiettivato clinicamente (Jessen 2014).

I primi criteri clinici diagnostici per la diagnosi di AD del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e l'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) *Workgroup* del 1984 (McKhann 1984) erano in gran parte basati sull'esclusione di altre condizioni che possono causare la demenza e, sinteticamente, definivano l'AD come «un acquisito progressivo deterioramento cognitivo, comportamentale e funzionale senza altre cause evidenti in 2 o più funzioni cognitive». In questi criteri non si faceva cenno all'eziologia degenerativa dell'AD né erano al tempo disponibili criteri diagnostici specifici per altre importanti forme di demenza degenerativa, come la demenza a corpi di Lewy *(Dementia with Lewy Bodies*, DLB), la demenza frontotemporale *(Frontotemporal Dementia*, FTD) e la demenza vascolare sottocorticale, successivamente definiti.

I criteri NINCDS-ADRDA per la diagnosi di AD sono stati successivamente aggiornati nel 2011 (criteri *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*, NIA-AA) (Albert 2011, McKhann 2011, Sperling 2011), in seguito all'incremento delle conoscenze riguardo alla fisiopatologia, la relazione tra patologia molecolare e il decorso temporale che porta alla comparsa dei sintomi clinici. Quattro *workgroup* internazionali hanno definito le diverse fasi della patologia AD, concordando una distinzione semantica e concettuale tra i processi fisiopatologici dell'AD (AD-P) e le varie sindromi clinicamente osservabili che ne derivano (AD-C). In particolare, viene operata una distinzione tra definizioni sindromiche che definiscono diverse espressioni cliniche, qualitative e quantitative, della malattia e il processo fisiopatologico che è alla base di queste. In questo contesto per la prima volta sono esaminate dai *workgroup* del NIA le prove su biomarcatori, epidemiologia e aspetti neuropsicologici, che potrebbero rappresentare i migliori predittori di rischio di progressione da una condizione cognitiva 'normale', a quella di MCI, a quella di demenza, definendo gli stadi preclinici della patologia. Viene proposta una classificazione dell'AD a tre livelli, i primi due intesi a uso clinico, il terzo, che definisce AD Probabile o Possibile sulla base di prove fisiopatologiche, riservato a uso di ricerca (Sperling 2011).

È molto importante considerare che il NIA sviluppa due serie di criteri di consenso: 1) i criteri clinici di base (*Core Clinical Criteria*) che possono essere utilizzati in tutti i *setting* specialistici clinici e assistenziali e che possano essere ampiamente applicati, senza necessità di ricorrere a test e/o procedure avanzate, da distinguere chiaramente da 2) i criteri di ricerca (*Clinical Research Criteria*) che possono essere utilizzati in ambito accademico e nella ricerca clinica, inclusi i *trial* clinici (criteri di eleggibilità in *trial* clinici che riducano l'eterogeneità dei soggetti arruolati, individuino le persone a maggior rischio per *endpoint* e a maggior probabilità di risposta). Nel

contesto di ricerca viene dunque considerato l'uso di biomarcatori, rappresentati da metodiche avanzate di diagnostica per immagini e misurazione di parametri valutati sul liquido cefalorachidiano (liquor). Viene sottolineato nel documento che tali raccomandazioni sono intese esclusivamente per ricerca, mirate a consentire un intervento più precoce in una fase di patologia preclinica/prodromica in cui eventuali terapie in grado di modificarne il decorso possano essere più efficaci. Viene anche ribadito come sia necessario un notevole lavoro per validare i biomarcatori e convalidare i criteri che li utilizzano, in previsione di un uso in ambito assistenziale di comunità, lavoro di validazione che al momento è in corso ma non è stato completato per nessun biomarcatore. Quindi, la condizione che il *workgroup* NIA definisce come MCI dovuto ad AD non può essere attualmente diagnosticata con un test di laboratorio. Il MCI è una sindrome definita da criteri clinici, cognitivi e funzionali che richiede, per la sua definizione, il giudizio di un medico specialista.

Nel 2018 il NIA definisce un *Research Framework* a uso esclusivo di ricerca e non nella pratica clinica, in cui l'AD è definita in base ai processi patologici sottostanti che possono essere documentati dall'esame *post mortem* o *in vivo* da biomarcatori e non diagnosticata in relazione alle conseguenze cliniche della patologia (sintomi/segni) (Jack 2018). Questo assunto sposta la definizione di AD nelle persone viventi da un costrutto sindromico a uno biologico.

Nel 2007 anche l'*International Working group* (IWG) aveva proposto una rivisitazione dei criteri NIA e DSM IV proponendo nuovi criteri, a esclusivo scopo di ricerca, successivamente rielaborati nel 2010, 2014 e 2021, nei quali viene evidenziato il possibile ruolo dei biomarcatori nell'accrescere l'accuratezza diagnostica, definendo l'AD come una entità clinico-biologica. Nell'ultimo aggiornamento del *framework* dell'IWG l'AD è caratterizzata come un'entità clinico-biologica, definita da uno specifico fenotipo clinico associato all'evidenza *in vivo* di patologia caratteristica dell'AD, che può essere valutata e definita *in vivo* da biomarcatori quali β amiloide (*amyloid*-β, Aβ) (bassa concentrazione di Aβ 42 o aumento del rapporto Aβ 40 / Aβ 42 nel liquor; aumentata captazione del tracciante nella PET per amiloide) e biomarcatori della patologia *Tau* (aumento della *Tau* fosforilata nel liquor; aumento della captazione del tracciante nella PET per la *Tau*). Gli stessi Autori sottolineano che la definizione di biomarcatore non è pronta per essere applicata in ambito clinico e per la diagnosi di persone che non presentino deterioramento cognitivo (Dubois 2007, 2010, 2014, 2021).

Diversi *workgroup* hanno definito i criteri neuropatologici dell'AD. I criteri più comunemente utilizzati sono i criteri di Khachaturian (Khachaturian, 1985), i *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) *criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease* (Mirra 1991) e i Criteri del NIA-*Reagan Institute* (*Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease Neurobiology of Aging,* 1997).

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali-DSM (*American Psychiatric Association* DSM-5-TR) categorizza la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo (*Neurocognitive Disorder*, NCD) distinguendo un Disturbo Neurocognitivo Minore (*Minor* NCD) e un Disturbo Neurocognitivo Maggiore (*Major* NCD).

La diagnosi di NCD Maggiore è supportata dall'evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto a un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi, basato su preoccupazione dell'individuo, di un informatore esperto o del clinico che ha verificato un declino significativo delle funzioni cognitive, e su una sostanziale compromissione delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di questi, da un'altra valutazione clinica quantificata. I deficit cognitivi devono interferire con l'indipendenza nelle attività quotidiane. La diagnosi di sottotipo di demenza è poi supportata da criteri diagnostici specifici per ogni forma.

La diagnosi di NCD Minore si fonda su modesto declino cognitivo rispetto a un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi sulla base di preoccupazione dell'individuo, di un informatore esperto o del rilievo del clinico. L'individuazione del disturbo deve preferibilmente essere documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di questi, da un'altra valutazione clinica quantificata. I deficit cognitivi del NCD Minore non interferiscono con la capacità di autonomia nelle attività quotidiane che appaiono conservate, anche se può essere richiesto alla persona uno sforzo maggiore e strategie di compensazione o di adattamento.

In entrambi i casi, NCD Maggiore e Minore, va escluso che i deficit cognitivi, soprattutto in occasione di una nuova diagnosi, si verifichino esclusivamente nel contesto di un *delirium* o siano spiegati da altri disturbi psichiatrici.

È importante sottolineare che, dal momento che l'AD è una malattia lenta e progressiva, non caratterizzata da eventi specifici determinanti che ne possano definire l'insorgenza, la sua diagnosi resta particolarmente impegnativa per i medici, data l'impossibilità di individuare con certezza i momenti di transizione che ne identificano l'esordio.

Nel corso degli ultimi anni un crescente rilievo è stato dato al supporto alla diagnosi di demenza offerto da metodiche sempre più avanzate di neuroradiologia strutturale e funzionale e di analisi bioumorale, in particolare su liquor, per l'identificazione di biomarcatori che possano consentire un supporto alla diagnosi differenziale di sottotipo di demenza. Ampia discussione è in corso sull'utilità e validità di questi approcci nell'orientamento diagnostico, validità che richiede che la metodica diagnostica indagata sia confrontata con il miglior test disponibile di comprovata efficacia. Nella diagnosi di demenza, l'esame neuropatologico costituisce al momento il migliore e più adeguato standard di riferimento (*gold standard*) rispetto al quale valutare l'accuratezza di qualsiasi altro criterio clinico o strumento diagnostico da utilizzare. L'esame istopatologico, tuttavia, è riservato all'osservazione *post mortem*, non essendo prevista, da buona pratica clinica, una biopsia in vita, salvo in situazioni eccezionali legate a particolari diagnosi differenziali. Per tale ragione, i test diagnostici utilizzati negli studi sono per lo più confrontati con *reference standard* rappresentati dai criteri clinici diagnostici prima elencati.

Tecniche diagnostiche di neuroradiologia avanzate sono disponibili per esami di tipo strutturale e funzionale.

La Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo, o nel caso non disponibile o controindicata, la Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale, consentono di valutare morfologicamente e volumetricamente il cervello. Il ruolo di queste metodiche nella pratica clinica è quello di individuare alterazioni strutturali caratterizzate da riduzione di volume corticale e sottocorticale e dilatazione ventricolare indicative di atrofia parenchimale o condizione di idrocefalo, lesioni di natura vascolare (ischemica, emorragica, malformativa), lesioni infiammatorie, infettive, o lesioni occupanti spazio.

La RM volumetrica consente un'analisi anatomica regionale mirata di tipo quantitativo, volta a evidenziare, nello specifico contesto diagnostico dell'AD, perdita di tessuto e ridotto volume (atrofia), in particolare a livello dell'ippocampo e di altre strutture temporali, sedi caratteristiche della degenerazione. La valutazione delle scansioni in RM può essere supportata da scale qualitative approvate (per esempio *Global Cortical Atrophy scale*, GCA, e Indice di Scheltens per atrofia, scala Fazekas per il carico cerebrovascolare).

Le più recenti metodiche di neuroimmagine funzionale in diagnostica medico-nucleare (PET, SPECT) consentono, mediante utilizzo di radiofarmaci, traccianti e radioligandi, di studiare l'attività metabolica e l'integrità funzionale di specifiche regioni cerebrali, corticali e sottocorticali. In particolare, la ^{18}F-fluoro-desossiglucosio PET (^{18}F-FDG PET), che mediante infusione di analogo marcatore del glucosio consente di valutarne il metabolismo regionale cerebrale, appare la metodica maggiormente utilizzata nel sospetto di AD. In alternativa la *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), mediante specifici radionuclidi/radioisotopi iniettati nel soggetto, consente, dopo ricostruzione tomografica, di valutare specifiche regioni di interesse cerebrale, corticale e sottocorticale. I traccianti maggiormente utilizzati sono ^{99m}Tc-HMPAO (^{99m}Tc-esametil-propilene-amino-ossima), o ^{99m}Tc-esametazima. Dal momento che il flusso ematico cerebrale è strettamente correlato al metabolismo locale e all'energia utilizzata, il tracciante ^{99m}Tc-HMPAO (così come il similare ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-etil-cisteinato dimero) è utilizzato per valutare il metabolismo cerebrale delle diverse regioni.

Nel sospetto di demenza in corso di malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease*, PD) e di demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB), sinucleinopatie definite da degenerazione caratteristica del *pathway* nigrostriatale, è di supporto diagnostico la ^{123}I-FP-CIT (DaT scan) SPECT, che consente di valutare la funzionalità del recettore presinaptico della dopamina (*dopamine transporter*, DAT), a livello striatale. L'alterazione che può essere evidente in queste due forme di parkinsonismo consente tuttavia di porre diagnosi differenziale solo rispetto a patologie che non presentino degenerazione nigrostriatale, ma non tra i diversi parkinsonismi atipici primari che condividono questa alterazione. A tale riguardo appare invece utile la scintigrafia miocardica MIBG radiomarcata con iodine 123 (*123 iodine metaiodobenzylguanidine,* ^{123}I-MIBG) che valuta in modo non invasivo l'integrità delle terminazioni simpatiche cardiache presinaptiche postgangliari. Questa metodica, originariamente utilizzata nello studio di patologie cardiache, ha successivamente mostrato una riduzione dell'*uptake* in soggetti con patologie a corpi di Lewy, come PD e DLB, tanto da essere

considerata a supporto della diagnosi clinica in caso di incertezza diagnostica rispetto ad altri parkinsonismi atipici.

La neuropatologia dell'AD è sostenuta da una doppia proteinopatia, caratterizzata dalla patognomonica coesistenza a livello cerebrale di aggregati extracellulari di fibrille di Aβ 42, che costituiscono le placche amiloidee, e aggregati intraneuronali di proteina *Tau* iperfosforilata (p-*Tau*), chiamati grovigli neurofibrillari (*neurofibrillary tangle*, NFT). Su questo presupposto si sono sviluppate le più recenti metodiche di indagine volte a individuarne biomarcatori diagnostici.

L'*imaging* PET mediante *^{11}C-Pittsburgh compound B* (^{11}C-PiB) e altri analoghi traccianti fluorurati più tardi sviluppati, quali ^{18}F-florbetapir, ^{18}F-florbetaben, ^{18}F-flutemetamol, marcando nello specifico il legame alla forma fibrillare dell'Aβ, ha consentito di evidenziarne l'aumentata deposizione a livello corticale, consentendo la quantificazione del carico amiloideo cerebrale (PET amiloide). Tale esame di neuroimmagine medico-nucleare è attualmente disponibile e utilizzato principalmente in contesti specialistici di ricerca. Analogamente, è stata più recentemente messa a punto la *Tau*-PET (^{18}F-flortaucipir *Positron Emission Tomography*), che utilizza un tracciante specifico per la proteina *Tau* fosforilata.

Per quanto riguarda invece gli esami bioumorali, un ampio campo della ricerca a fine diagnostico ha focalizzato l'attenzione sul dosaggio di Aβ 42, p-*Tau* e t-*Tau* a livello liquorale e, più recentemente, plasmatico, con lo scopo di individuare marcatori bioumorali che consentano di supportare la diagnosi di AD e la diagnosi differenziale rispetto alle altre forme di demenza.

In particolare, in relazione all'AD, vengono descritte una riduzione della concentrazione di Aβ 1-42 e del rapporto tra Aβ 1-42 / Aβ 1-40 nel liquor, a causa del sequestro della Aβ 1-42 a livello delle placche amiloidee cerebrali, e un aumento di *Tau* iperfosforilata (p-*Tau*) che concorre alla formazione dei NFT, e di *Tau* totale (t-*Tau*), legata al danno neuronale e considerata *marker* di neurodegenerazione. L'aumentata concentrazione di p-*Tau* è considerata più specifica nell'AD.

I biomarcatori descritti in esami di neuroimmagine e liquorali possono essere globalmente distinti in marcatori che evidenziano specificamente la presenza di depositi di amiloide (PET amiloide, dosaggio liquorale di Aβ 1-42), e marcatori di neurodegenerazione (^{18}F-FDG PET, SPECT e RM, dosaggio liquorale di p-*Tau* e t-*Tau*).

Il ruolo effettivo di questi biomarcatori nel supportare la diagnosi precoce di demenza resta tuttavia da definire, mediante il percorso di validazione necessario (dimostrazione di validità analitica, validità clinica, utilità clinica) tuttora in corso e non ancora completato per nessun biomarcatore.

Alcuni casi di AD possono presentare un esordio precoce, anche prima dei 40 anni. Sono talora legati a rare forme genetiche di malattia sostenuta da mutazioni del gene della presenilina 1 e 2 (*PSEN1*, *PSEN2*) e della proteina precursore dell'amiloide (*Amyloid Precursor Protein*, APP), causa di malattie a trasmissione autosomica dominante. Il genotipo *ApoE ε4*, invece, rappresenta il principale fattore di rischio genetico per la forma sporadica di AD, ma non ne costituisce una causa.

Il 15-20% dei casi di demenza è rappresentato da demenza vascolare (*Vascular De-*

mentia, VaD), mentre circa il 10% delle demenze si ritiene associato a forme miste. Diversi criteri diagnostici sono stati proposti per inquadrare le diverse forme di demenza vascolare sulla base di dati clinici e radiologici, legati alla distribuzione delle lesioni cerebrali (criteri diagnostici NINDS-AIREN, *modified* NINDS-AIREN per SIVD-*Subcortical Ischaemic Vascular Dementia*, criteri ADDTC, DSMIV, ICD10).

Una rara forma di demenza vascolare ereditaria, a esordio giovanile, è la CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) che costituisce un modello di demenza vascolare ischemica sottocorticale (*Subcortical Ischaemic Vascular Dementia*, SIVD) sostenuta da mutazione del gene *Notch 3*. Il decorso clinico è caratterizzato da emicrania con aura, ricorrenti *stroke* sottocorticali, disturbi dell'umore, progressivo declino cognitivo fino a demenza.

La demenza associata a patologie con corpi di Lewy, come la demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB) e la demenza associata a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia*, PDD), costituisce la seconda forma di demenza degenerativa. In particolare, per la DLB le stime di prevalenza variano dallo 0,1% al 5% della popolazione anziana in generale e dall'1,7% al 30,5% di tutti i casi di demenza. Nelle banche-dati autoptiche la presenza dei corpi di Lewy nel tessuto cerebrale raggiunge il 20%-35% di tutti i casi di demenza. Viceversa, l'esame neuropatologico nella DLB può dimostrare anche la presenza di Aβ fibrillare, caratteristica tipica dell'AD (Zaccai 2005). La diagnosi di DLB in vita è sostenuta da criteri clinici di *Consensus* recentemente aggiornati (McKeith 2017). La PDD è definita nei *Movement Disorders Society-MDS criteria for Parkinson's disease dementia* (Postuma 2015).

La demenza frontotemporale (*Frontotemporal Dementia*, FTD) è la terza più comune demenza degenerativa dopo l'AD e la DLB e la seconda forma più frequente in età presenile (< 65 anni). Circa il 40% degli individui con FTD ha infatti una storia familiare a insorgenza precoce; fra questi, il 10% mostra un *pattern* ereditario autosomico dominante. Diversi fattori genetici sono stati identificati, quali mutazioni nel gene che codifica la proteina *Tau* (*Microtubule Associated Protein Tau,* MAPT), nel gene della progranulina (*Granulin Precursor*, GRN) e nel gene *C9ORF72*. Sebbene siano state identificate diverse famiglie con mutazioni causative di malattia, molti individui con trasmissione familiare non sono portatori di una mutazione nota.

Con il termine di FTD si indica in realtà una famiglia di malattie degenerative definite da quadri clinici a esordio insidioso, caratterizzati da alterazioni progressive e ingravescenti delle funzioni esecutive, linguaggio, comportamento e personalità, potendo mimare per questo diverse malattie psichiatriche. Tale aspetto peculiare può ritardarne la diagnosi e può essere responsabile di una sottostima della prevalenza di malattia. Una delle varianti di malattia si può presentare in corso di malattia del motoneurone, associata a un decorso più rapidamente infausto. La diagnosi clinica delle tre principali varianti della FTD è sostenuta dai criteri di consenso *International FTD criteria for frontotemporal dementia* per l'afasia progressiva primaria non fluente e la demenza semantica (Rascovsky 2013) e dai criteri *International Frontotemporal Dementia Consortium criteria* per la variante comportamentale (*behavioural variant of frontotemporal dementia*, bv-FTD) (Rascovsky 2011).

Bibliografia

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 270-279.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 2022 (5th ed., text rev.)

Canevelli M, Grande G, Lacorte E et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. JAMDA 2016; 17: 943-948.

Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Neurobiol Aging 1997; 18(4 Suppl): S1-2.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007; 6(8): 734-46.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 2010; 9(11): 1118-27.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014; 13(6): 614-29. Erratum in: Lancet Neurol 2014; 13(8): 757.

Dubois B, Villain N, Frisoni GB et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol 2021; 20(6): 484-496.

Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2018; 14(4): 535-562.

Jekel K, Damian M, Wattmo C et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. Alzheimers Res Ther 2015; 7(1): 17.

Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2014; 10(6): 844-52.

Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol 1985; 42(11): 1097-105.

McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 2017; 89(1): 88-100.

McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-944.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 263-269.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology 1991; 41(4): 479-86.

Perri R, Serra L, Carlesimo GA et al. Preclinical dementia: an Italian multicentre study on amnestic mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23(5): 289-300.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004; 256(3): 183-94.

Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2018; 90(3): 126-135.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. Int Psychogeriatr 1997; 9 Suppl 1: 65-9.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56(3): 303-8.

Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015; 30(12): 1591-601.

Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. Int Rev Psychiatry 2013; 25(2): 145-58.

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011; 134(Pt 9): 2456-77.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 280-92.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256(3): 240-6.

Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. Age Ageing. 2005;34(6):561-566.

Strategie di *case finding*

Quesito 1 **Quali sono i metodi più efficaci di *case finding*[1] per persone ad alto rischio di demenza?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	2.422
Studi selezionati e letti in *full text*	11
Studi inclusi	0
Studi inclusi NICE	1
Totale studi inclusi	1

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni a rischio di demenza tra cui: persone di età > 60 ad alto rischio vascolare (precedente ictus); persone con disturbi del neurosviluppo, persone con altri disturbi neurologici.
Intervento	Test cognitivi standard.
Esiti	• Incidenza di demenze correttamente identificate nella popolazione classificata a rischio. • Ritardo diagnostico. • Sensibilità, specificità, valori predittivi. • Qualità della vita relativa alla salute. • Eccesso di trattamento. • Uso di risorse e costi.
Setting	Primario, acuto, residenziale.

Obiettivo

L'obiettivo primario della revisione sistematica della letteratura, come definito dalla LG NICE, è stato stabilire la possibile influenza delle strategie di *case finding* sull'incidenza di diagnosi corrette di demenza in persone ad alto rischio di declino cognitivo e le possibili conseguenze in termini di esiti per le persone che ricevono una nuova diagnosi.

[1] Una ricerca attiva per valutare persone a rischio di demenza prima che si presentino i sintomi o siano sospetti.

A tale scopo sono stati considerati rilevanti solo studi prospettici di coorte e *trial* randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial,* RCT) che investigavano approcci di *case finding* e includevano, accanto al dato di incidenza di nuovi casi, anche una componente di intervento per chi riceveva una diagnosi di demenza.

Sintesi delle prove

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato un solo studio che rispondeva ai criteri di eleggibilità predefiniti. Nessuno studio è stato identificato dall'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura.

L'unico RCT incluso (van den Dungen 2016) valutava l'impatto, in una prima fase, di un intervento di formazione dei Medici di Medicina Generale (MMG) in un *setting* di cure primarie sul numero di nuove diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o demenza in una popolazione di persone anziane con sospetto di declino cognitivo. Lo studio indagava anche, in una seconda fase, l'impatto di un processo di valutazione cognitiva e funzionale da parte di infermieri professionali in un sottogruppo di partecipanti alla prima fase dello studio.

Sono stati arruolati un totale di 647 partecipanti con sospetto di declino cognitivo afferenti a 15 studi di MMG. Per quanto riguarda l'esito primario, nell'arco della prima fase dello studio è stata effettuata una diagnosi di MCI o demenza nel 42,3% dei 326 partecipanti afferenti ai sette studi di MMG randomizzati al braccio di intervento e nel 30,5% dei partecipanti afferenti agli otto studi randomizzati al braccio di controllo (RR 1,33, IC 95% 0,70 – 2,07, affidabilità molto bassa). Nella seconda fase sono stati inclusi 145 partecipanti alla fase 1 dello studio, ed è stato osservato un aumento del rischio di nuove diagnosi di MCI o demenza di (RR 1,07, IC 95% 0,60 – 1,62, affidabilità molto bassa).

Per quanto riguarda gli esiti secondari, non sono state osservate differenze significative nella salute mentale né dei partecipanti a sei mesi (*Mental Health Inventory-5*, MH-5: MD 2,11, IC 95% -3,31 – 7,53, affidabilità bassa) e a 12 mesi di *follow-up* (MH-5: MD 0,21, IC 95% -6,35 – 6,77, affidabilità molto bassa), né dei loro familiari a sei mesi (*General Health Questionnaire-12 items*, GHQ-12: MD -0,30, IC 95% -1,19 – 0,59, affidabilità molto bassa) e a 12 mesi di *follow-up* (GHQ-12: MD -0,33, IC 95% -1,30 – 0,64, affidabilità molto bassa). Analogamente, non sono state osservate differenze significative tra gruppi nella qualità della vita dei partecipanti a sei mesi (QoL-AD: MD -0,61, IC 95% -2,31 – 1,09, affidabilità bassa) e a 12 mesi di *follow-up* (QoL-AD: MD -0,85, IC 95% -2,46 – 0,76, affidabilità bassa). Per entrambi gli esiti la qualità del dato è stata valutata come moderata a causa dell'eterogeneità del campione e del tipo di diagnosi.

Analisi delle prove

La diagnosi tempestiva di demenza è sempre più riconosciuta come una priorità di sanità pubblica. In termini di sanità pubblica, la procedura di *case finding* configura una ricerca attiva dei casi condotta rivolgendosi a gruppi ad alto rischio di sviluppare la pa-

tologia. Nel caso della demenza i gruppi a rischio potrebbero essere identificati in base alla conoscenza di condizioni cliniche/*report* o storia familiare di demenza, valutati dal medico secondo giudizio clinico.

È importante enfatizzare il concetto che l'approccio metodologico che definisce la procedura di *case finding* è ben distinto e non va confuso con quello che definisce la procedura di *screening*.[2]

Lo *screening* è rivolto a tutti gli individui di un determinato gruppo, che non necessariamente percepiscono di essere a rischio o hanno (ancora) i sintomi della malattia, a cui vengono poste domande o offerto un test per individuarla (per esempio *screening* oncologico).

Questa distinzione è tanto più necessaria nel caso della demenza, condizione nella quale lo *screening* non è opportuno né raccomandato sulla base di considerazioni metodologiche ed etiche. Il bilanciamento tra i potenziali danni e benefici della ricerca attiva di casi di persone con demenza è una questione molto controversa e dibattuta, poiché allo stato attuale non sono disponibili trattamenti in grado di modificare la patologia e una diagnosi formale potrebbe non avere lo stesso beneficio per tutti.

Nel contesto specifico della demenza, nonostante la procedura di *case finding* sia fondata su una identificazione mirata delle persone ad alto rischio, è importante che questa sia associata a un intervento che fornisca assistenza alle persone dopo la diagnosi. È infatti improbabile che possa risultare vantaggioso un intervento che si limiti a identificare le persone ma che poi non modifichi nulla in merito alla loro assistenza futura. Tale situazione potrebbe risultare dannosa, in quanto introdurrebbe un fattore fortemente destabilizzante in termini di proiezione per il futuro, sia per la persona interessata sia per la sua famiglia, senza di contro fornire un vantaggio adeguato.

Nessun nuovo studio è stato identificato rispetto alla revisione sistematica del NICE che aveva individuato un unico studio, un *cluster* RCT in cui il *case finding* era condotto da un'infermiera professionale e un MMG che aveva partecipato a un corso di formazione con lo scopo di permettere un maggior numero di diagnosi di MCI/demenza.

Gli esiti secondari utilizzati con lo scopo di valutare nei partecipanti e *caregiver* eventuali benefici e danni associati al *case finding* e alla successiva gestione dei casi, sono stati considerati appropriati (van den Dungen 2016).

La valutazione degli esiti sulla qualità della vita non riporta prove che suggeriscano che i partecipanti e i loro familiari abbiano benefici o traggano sostegno dal *case finding*.

Va sempre tenuto presente che in una procedura di *case finding* di questo tipo, a causa dell'imprecisione dei test diagnostici, esiste la probabilità che si formuli una erronea diagnosi di demenza (falso positivo) in una certa percentuale di persone. Questa situazione produrrebbe non solo uno stress ingiustificabile per la persona, ma porterebbe a instaurare un trattamento inappropriato. Dal punto di vista del rapporto costo-beneficio, il *case finding* avrebbe costi alti in termini di utilizzo di strutture specialisti-

[2] https://www.gov.uk/government/collections/uk-national-screening-committee-annual-reports
UK National Screening Committee: annual reports.
These reports summarise the work of the UK National Screening Committee (UK NSC).

che per la diagnosi di demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD) a causa del conseguente aumento di accessi che potrebbero poi rilevarsi inappropriati e che aumenterebbero la latenza dei tempi di accesso alle cure per le persone con la patologia. Esiste inoltre la possibilità, come evidenziato nello studio analizzato, che una percentuale non irrilevante di persone ad alto rischio di demenza non acconsenta successivamente a sottoporsi a test di secondo livello per la conferma diagnostica. Questo determinerebbe non solo l'impossibilità per la persona di essere opportunamente seguita nel percorso, ma aumenterebbe il dispendio di risorse che potrebbero essere utilizzate più convenientemente altrove.

Pertanto, considerata l'attuale non disponibilità di prove a supporto, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha ritenuto opportuno sollecitare ulteriori studi di ricerca adeguatamente progettati che includano un intervento per le persone con diagnosi di demenza dopo l'identificazione.

In particolare, la mancanza attuale di prove sull'efficacia della ricerca attiva di casi di demenza rende opportuna una raccomandazione di ricerca che definisca un *case finding* strutturato con criteri definiti per la selezione dei pazienti ad alto rischio, e che sia adeguatamente progettato con l'inclusione di un intervento per le persone con diagnosi di demenza a seguito della loro identificazione.

Raccomandazioni

Non è stata formulata alcuna raccomandazione di pratica clinica.

Raccomandazioni di ricerca

Strategie di *case finding*

1R **In persone ad alto rischio di demenza, qual è l'efficacia di strategie strutturate di *case finding* (che includono un conseguente intervento per le persone che ricevono la diagnosi di demenza), che arruolano e seguono nel tempo sia persone che ricevono sia persone che non ricevono una diagnosi di demenza?**

Bibliografia

Van den Dungen P, van Charante EPM, van de Ven PM et al. Case Finding of Mild Cognitive Impairment and Dementia and Subsequent Care; Results of a Cluster RCT in Primary Care. PLoS One 2016; 11(6): e0156958.

Diagnosi e diagnosi differenziale di demenze e *Mild Cognitive Impairment*

Quesito 2a	**Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di demenza a un servizio di diagnostica specialistica?**
Quesito 2b	**Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di deficit cognitivo a un servizio di diagnostica specialistica?**
Quesito 2c	**Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare la demenza e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?**
Quesito 2d	**Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 2A	QUESITO 2B	QUESITO 2C	QUESITO 2D
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	11.905	11.030	11.905	11.030
Studi selezionati e letti in *full text*	19	11	82	94
Studi inclusi	2	1	9	19
Studi inclusi NICE	7	–	123	–
Totale studi inclusi	9	1	132	19

Criteri di eleggibilità

QUESITO 2A E QUESITO 2B

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una sospetta diagnosi di demenza o deficit cognitivo.
Variabili diagnostiche	Le potenziali variabili diagnostiche includono: • storia clinica; • valutazione cognitiva (per esempio MMSE); • test neuropsicologici; • esame fisico; • revisione dei trattamenti farmacologici.
Esiti	• Incidenza di diagnosi di demenza corrette. • Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi). • Uso di risorse e costi.
Setting	Cure primarie.

QUESITO 2C E QUESITO 2D

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una sospetta diagnosi di demenza o MCI.
Intervento	Le potenziali variabili diagnostiche includono: • specifici criteri clinici; • neuroradiologia strutturale (per esempio RM, TC); • SPECT (per esempio perfusione, dopamina); • PET (per esempio ^{18}F-FDG, amiloide); • esame del liquor; • elettroencefalografia (EEG); • biopsia cerebrale; • valutazione neuropsicologica; • valutazione funzionale; • test genetici; • esame neurologico.
Esiti	• Incidenza di diagnosi di demenza o MCI corrette. • Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi). • Uso di risorse e costi.
Setting	Cure specialistiche (per esempio CDCD).

Obiettivo

Quesito 2a e Quesito 2b

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, sia per l'aggiornamento del Quesito 2a sia per l'elaborazione della ricerca per il Quesito 2b, sulla base della strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno diagnostico che valutavano l'accuratezza dei test per l'identificazione di un sospetto di demenza o di deficit cognitivo nel *setting* non specialistico.

Per entrambi i quesiti, la strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche (RS) aggiornate sui diversi strumenti utilizzati per la diagnosi di demenza. Le RS sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti.

Sono stati inclusi solo studi con disegno di tipo diagnostico, che riportavano dati sufficienti per calcolare tutti i parametri di accuratezza diagnostica, inclusi sensibilità, specificità e valori predittivi, mentre sono stati esclusi tutti gli studi di tipo caso-controllo diagnostico.

Quesito 2c

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno diagnostico che valutavano l'accuratezza dei test nell'identificare le persone con demenza e nel classificare i diversi sottotipi di demenza nel *setting* di cure specialistiche.

La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare RS aggiornate sui diversi strumenti utilizzati per la diagnosi di demenza. Le RS sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti.

Sono stati inclusi solo studi con disegno di tipo diagnostico, che riportavano dati sufficienti per calcolare tutti i parametri di accuratezza diagnostica, inclusi sensibilità, specificità e valori predittivi, mentre sono stati esclusi tutti gli studi di tipo caso-controllo diagnostico.

Quesito 2d

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno diagnostico che valutavano l'accuratezza dei test nell'identificare le persone con MCI e nel classificare i suoi diversi sottotipi nel *setting* di cure specialistiche.

La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare RS aggiornate sui diversi strumenti utilizzati per la diagnosi di MCI, per poi analizzarle al fine di reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti.

Sono stati inclusi solo studi con disegno di tipo diagnostico, che riportavano dati sufficienti per calcolare tutti i parametri di accuratezza diagnostica, inclusi sensibilità, specificità e valori predittivi, mentre sono stati esclusi tutti gli studi di tipo caso-controllo diagnostico.

Sintesi delle prove

Valutazione iniziale nel *setting* non specialistico **Quesito 2a e Quesito 2b**

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato sette studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Due studi sono stati identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura per entrambi i quesiti.

Gli studi sono stati classificati per tipo di strumento diagnostico e i dati sono stati riportati per tipo di test e relativo *cut-off* laddove considerato.

6-item Cognitive Impairment Test (6-CIT)

Uno studio (Abdel-Aziz 2015) riporta dati sull'accuratezza del test 6-CIT rispetto ai criteri clinici. Lo studio arruola 245 partecipanti e riporta valori di sensibilità di 0,88 e di specificità di 0,78 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* > 9 (affidabilità alta). Un secondo studio (Creavin 2023) su 240 partecipanti, riporta valori di sensibilità di 0,76 e di specificità di 0,70 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* > 7 (affidabilità moderata).

6-item Screener (6-IS)

Un solo studio (Callahan 2002) riporta dati sull'accuratezza del test 6-IS rispetto ai criteri clinici su un campione di 651 partecipanti. Per quanto riguarda i valori di accuratezza nel discriminare partecipanti con demenza da partecipanti senza demenza ha mostrato valori di sensibilità di 1 e di specificità di 0 applicando un punteggio di *cut-off* ≥ 0 (affidabilità molto bassa), valori di sensibilità di 0,97 e di specificità di 0,53 con un punteggio di *cut-off* ≥ 1 (affidabilità bassa), valori di sensibilità di 0,90 e di specificità di 0,79 con un punteggio di *cut-off* ≥ 2 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,81 e di specificità di 0,91 con un punteggio di *cut-off* ≥ 3 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,68 e di specificità di 0,96 con un punteggio di *cut-off* ≥ 4 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,49 e di specificità di 0,99 con un punteggio di *cut-off* ≥ 5 (affidabilità bassa) e valori di sensibilità di 0,30 e di specificità di 0,99 con un punteggio di *cut-off* ≥ 6 (affidabilità moderata).

10-point Cognitive Screener (10-CS)

Un solo studio (Apolinario 2015) riporta dati sull'accuratezza del test 10-CS rispetto alla diagnosi clinica su un campione di 230 partecipanti. Per quanto riguarda i valori di accuratezza nel discriminare partecipanti con demenza da partecipanti senza demenza ha mostrato valori di sensibilità di 0,69 e di specificità di 0,94 applicando un punteggio di *cut-off* ≤ 5 (affidabilità bassa), valori di sensibilità di 0,94 e di specificità di 0,60 con un punteggio di *cut-off* ≤ 7 (affidabilità molto bassa) e valori di sensibilità di 0,97 e di specificità di 0,40 con un punteggio di *cut-off* ≤ 8 (affidabilità bassa).

Abbreviated Mental Test (AMT)

Un solo studio (Flicker 1997) riporta dati sull'accuratezza del test AMT rispetto alla diagnosi clinica su un campione di 299 partecipanti. Per quanto riguarda i valori di accuratezza nel discriminare partecipanti con demenza da partecipanti senza demenza ha mostrato valori di sensibilità di 0,97 e di specificità di 0,28 applicando un punteggio di *cut-off* < 10 (affidabilità bassa), valori di sensibilità di 0,88 e di specificità di 0,53 con un punteggio di *cut-off* < 9 (affidabilità molto bassa), valori di sensibilità di 0,73 e di specificità di 0,71 con un punteggio di *cut-off* < 8 (affidabilità molto bassa), valori di sensibilità di 0,58 e di specificità di 0,87 con un punteggio di *cut-off* < 7 (affidabilità molto bassa).

Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Un singolo studio (Cruz-Ordũna 2012) riporta dati sull'accuratezza del test FAQ rispetto alla diagnosi clinica. Lo studio arruola 160 partecipanti e riporta valori di sensibilità di 0,87 e di specificità di 0,82 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* < 9 (affidabilità bassa).

GP-Cog

Uno studio (Brodaty 2016) riporta dati sull'accuratezza del test GP-Cog rispetto alla scala CAMCOG. Lo studio arruola 1.717 partecipanti e riporta valori di sensibilità di 0,79 e di specificità di 0,92 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* < 11 (affidabilità moderata). Un secon-

do studio (Creavin 2023) su 240 partecipanti, riporta valori di sensibilità di 0,93 e di specificità di 0,52 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* < 8 (affidabilità bassa).

Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly – 26 items (IQCODE26-item)

Uno studio (Cruz-Ordũna 2012) riporta dati sull'accuratezza del test IQCODE26-*item* rispetto alla diagnosi clinica su un campione di 160 partecipanti. Lo studio riporta valori di sensibilità di 0,80 e di specificità di 0,77 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* > 3,6 (affidabilità bassa).

Memory Impairment Screen (MIS)

Un solo studio (Carnero-Pardo 2011) riporta dati sull'accuratezza del test MIS rispetto alla diagnosi clinica su un campione di 117 partecipanti. Per quanto riguarda i valori di accuratezza nel discriminare partecipanti con demenza da partecipanti senza demenza ha mostrato valori di sensibilità di 0,93 e di specificità di 0,80 applicando un punteggio di *cut-off* < 4 (affidabilità alta), valori di sensibilità di 0,97 e di specificità di 0,71 con un punteggio di *cut-off* < 5 (affidabilità alta).

Mini-Cog

Uno studio (Carnero-Pardo 2013) riporta dati sull'accuratezza del test Mini-Cog rispetto alla diagnosi clinica su un campione di 142 partecipanti. Lo studio riporta valori di sensibilità di 0,99 e di specificità di 0,40 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* ≤ 2 (affidabilità moderata). Un secondo studio (Creavin 2023) su 240 partecipanti, riporta valori di sensibilità di 0,70 e di specificità di 0,73 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* < 3 (affidabilità moderata).

Mini Mental State Examination (MMSE)

Tre studi riportano dati sull'accuratezza del MMSE rispetto alla diagnosi clinica (Brodaty 2016, Carnero-Pardo 2013, Cruz-Ordũna 2012). Per quanto riguarda i valori di accuratezza nel discriminare partecipanti con demenza da partecipanti senza demenza uno studio su 360 partecipanti (Carnero-Pardo 2013) riporta valori di sensibilità di 0,70 e di specificità di 0,93 applicando un punteggio di *cut-off* < 17 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,81 e di specificità di 0,92 con un punteggio di *cut-off* < 18 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,94 e di specificità di 0,82 con un punteggio di *cut-off* < 20 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,95 e di specificità di 0,73 con un punteggio di *cut-off* < 21 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,96 e di specificità di 0,67 con un punteggio di *cut-off* < 22 (affidabilità moderata), valori di sensibilità di 0,99 e di specificità di 0,57 con un punteggio di *cut-off* < 23 (affidabilità bassa), valori di sensibilità di 0,1 e di specificità di 0,38 con un punteggio di *cut-off* < 25 (affidabilità moderata). Due studi su un totale di 520 partecipanti (Carnero-Pardo 2013, Cruz-Ordũna 2012) riportano valori di sensibilità da 0,80 a 0,88 e di specificità da 0,86 a 0,87 per un punteggio di *cut-off* < 19 (affidabilità

bassa) e due studi su un totale di 2.388 partecipanti (Brodaty 2016, Carnero-Pardo 2013) riportano valori di sensibilità da 0,51 a 1 e di specificità da 0,46 a 0,97 per un punteggio di *cut-off* < 24 (affidabilità bassa).

Phototest

Un singolo studio (Carnero-Pardo 2011) riporta dati sull'accuratezza del *Phototest* rispetto alla diagnosi clinica su un campione di 140 partecipanti. Lo studio riporta valori di sensibilità di 0,81 e di specificità di 0,89 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza applicando un valore di *cut-off* > 9 (affidabilità alta).

Diagnosi di demenza nel *setting* specialistico **Quesito 2c**

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato 123 studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Undici studi sono stati identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura.

Le prove sono state categorizzate per obiettivo del test, con una prima categoria riferita alla diagnosi (discriminazione tra persone con demenza e persone senza demenza) e le successive riferite alla diagnosi differenziale. All'interno di ciascuna di queste macrocategorie, gli studi sono stati classificati per tipo di strumento diagnostico e i dati sono stati riportati per tipo di test e relativo *cut-off* laddove considerato.

DIAGNOSI (demenza *versus* non demenza)

TEST COGNITIVI

AD8 Dementia Screening Interview (AD8)

Un solo studio su 212 partecipanti (Larner 2015) analizzava l'accuratezza dello strumento AD8 rispetto ai criteri clinici su un totale di 212 partecipanti, riportando un valore di sensibilità di 0,97 e di specificità di 0,11 applicando un *cut-off* di punteggio ≥ 2 (affidabilità moderata).

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), ACE-III, ACE-R e Mini-ACE

Sette studi riportano dati sull'accuratezza delle varie versioni della scala ACE rispetto alla diagnosi clinica o ai criteri diagnostici standard.

Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento ACE nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza, uno studio su 285 partecipanti (Mathuranath 2000) riporta valori di sensibilità di 0,85 e specificità di 0,83 applicando un punteggio di *cut-off* < 75 (affidabilità alta). Due studi su un totale di 424 partecipanti (Larner 2007, Mathuranath 2000) riportano valori di sensibilità da 0,82 a 0,96 e di specificità da 0,63 a 0,96 per un *cut-off* < 83 (affidabilità molto bassa) e valori di sensibilità da 0,93 a 1 e di specificità da 0,43 a 0,71 per un *cut-off* < 88 (affidabilità molto bassa).

Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento ACE-III, uno studio su 59 partecipanti (Jubb 2015) riporta valori di sensibilità di 0,81 e specificità di 0,97 per un *cut-off* < 81 (affidabilità bassa), valori di sensibilità di 0,81 e specificità di 0,70 per un *cut-off* < 82 (affidabilità bassa), valori di sensibilità di 0,92 e specificità di 0,61 per un *cut-off* < 84 (affidabilità molto bassa) e valori sensibilità di 0,96 e specificità di 0,50 per un *cut-off* < 88 (affidabilità bassa).

Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento ACE-R, uno studio su 140 partecipanti (Hancock 2011) riporta valori di sensibilità di 0,90 e specificità di 0,93 applicando un valore di *cut-off* < 74 (affidabilità moderata). Due studi su un totale di 442 partecipanti (Bastide 2012, Terpening 2011) riportano valori di sensibilità da 0,79 a 0,92 e di specificità da 0,69 a 0,80 per un *cut-off* < 83 (affidabilità moderata). Uno studio su 122 partecipanti (Terpening 2011) riporta valori di sensibilità di 0,85 e 0,91 e di specificità di 0,80 e 0,69 per *cut-off* rispettivamente < 85 (affidabilità moderata) e < 89 (affidabilità bassa).

Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento Mini-ACE, due studi su un totale di 859 partecipanti (Larner 2007, Williamson 2018) riportano valori di sensibilità da 0,98 a 0,99 e valori di specificità da 0,34 a 0,35 (affidabilità moderata).

Boston Naming Test (BNT)

Un solo studio (Beinhoff 2005) analizzava l'accuratezza del BNT rispetto ai criteri clinici in un totale di 232 partecipanti riportando, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,39 e di specificità di 0,93 per un *cut-off* < 13 e, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,55 e 0,71 e di specificità di 0,84 e 0,63 rispettivamente per i *cut-off* < 14 e < 15.

Brief Neuropsychological Test Battery (BNTB)

Un solo studio su 131 partecipanti (Coutinho 2013) analizzava l'accuratezza della batteria BNTB rispetto ai criteri clinici e riporta valori di sensibilità di 0,91 e di specificità di 0,83 (affidabilità alta).

Batteria del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)

Un solo studio su 100 partecipanti (Hentschel 2005) analizzava l'accuratezza della batteria CERAD riportando valori di sensibilità di 0,74 e di specificità di 0,98 (affidabilità bassa).

Clock Drawing Test (CDT)

Quattro studi analizzavano l'accuratezza dei diversi sistemi di calcolo del punteggio al CDT rispetto a criteri clinici per la diagnosi di demenza. Uno studio su 232 partecipanti (Beinhoff 2005) riporta valori di sensibilità di 0,86 e 0,71 e di specificità di 0,52 e 0,88 rispettivamente per i punteggi di *cut-off* > 0 (affidabilità bassa) e > 1 (affidabilità moderata) del sistema di Shulman. Per lo stesso sistema, due studi su un totale di 734 partecipanti (Beinhoff 2005, Milian 2012) riportano valori di sensibilità da 0,29 a 0,78 e di specificità da 0,97 a 0,98 per il *cut-off* > 2 (affidabilità molto bassa), mentre uno studio su 462 partecipanti (Berger 2008) riporta valori di sensibilità di

0,90 e di specificità di 0,56 per il *cut-off* > 3 (affidabilità bassa). Quest'ultimo studio riporta anche un valore di sensibilità di 0,72 e di specificità di 0,64 per il *cut-off* > 4 con il sistema di valutazione di Watson (affidabilità bassa) e un valore di sensibilità di 0,88 e di specificità di 0,49 per il *cut-off* < 3 con il sistema di Lin (affidabilità bassa). Lo stesso studio riporta valori di sensibilità di 0,58 e di specificità di 0,81 per un *cut-off* < 7 con il sistema di Wolf-Klain (affidabilità bassa), e valori di sensibilità di 0,81 e 0,93 e di specificità di 0,60 e 0,37 rispettivamente per *cut-off* < 8 (affidabilità bassa) e < 9 (affidabilità bassa) con il sistema di Manos e Wu. Un ultimo studio su 364 partecipanti (Sager 2006) riporta un valore di sensibilità di 0,72 e di specificità di 0,83 per un *cut-off* < 8 con un sistema di punteggio non specificato (affidabilità moderata).

Free recall score of 5-word test

Un solo studio su 145 partecipanti (Mormont 2012) analizzava l'accuratezza del *5-word test* rispetto alla diagnosi clinica, riportando un valore di sensibilità di 0,78 e di specificità di 0,90 per un *cut-off* ≤ 6 del punteggio di *free recall* (affidabilità bassa) e valori di sensibilità di 0,81 e 0,75 e di specificità di 0,90 e 0,96 rispettivamente per un *cut-off* ≤ 9 dei valori di *total recall* (affidabilità bassa) e per un *cut-off* ≤ 15 dei valori totali pesati (affidabilità bassa).

Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) 16 e 26 item

Cinque studi analizzavano l'accuratezza delle diverse versioni dello strumento IQCODE rispetto alla diagnosi clinica.

Per quanto riguarda la versione a 16 *item*, due studi su un totale di 436 partecipanti (Garcia 2002, Knaefelc 2003) riportano, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,92 a 0,94 e di specificità da 0,47 a 0,83 per un *cut-off* > 3,5 mentre uno studio su 204 partecipanti (Gonçalves 2011) riporta, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,72 e di specificità di 0,67 per un *cut-off* > 4,1.

Per quanto riguarda la versione a 26 *item*, due studi su un totale di 443 partecipanti (Flicker 1997, Hancock 2009) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,86 a 0,87 e di specificità da 0,39 a 0,83 per un *cut-off* > 3,5. Per la stessa versione, uno studio su 299 partecipanti (Flicker 1997) riporta, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità di 0,81 e 0,78 e di specificità di 0,61 e 0,65 rispettivamente per i *cut-off* > 3,6 e > 3,7, valori di sensibilità di 0,75 e 0,70 e di specificità di 0,71 e 0,75 rispettivamente per i *cut-off* > 3,8 e > 3,9 e valori di sensibilità di 0,65 e 0,58 e di specificità di 0,80 e 0,83 rispettivamente per i *cut-off* > 4 e > 4,1.

Letter Sorting Test (LST)

Un solo studio su 232 partecipanti (Beinhoff 2005) analizzava l'accuratezza del test LST rispetto ai criteri clinici, riportando valori di sensibilità di 0,12, 0,44 e 0,80 e di specificità di 0,99, 0,93 e 0,69 rispettivamente per i punteggi di *cut-off* < 1 (affidabilità moderata), < 2 (affidabilità bassa) e < 3 (affidabilità bassa).

Mini-Cog (Scanlan & Borson)

Uno studio su 502 partecipanti (Milian 2012) analizzava l'accuratezza del test Mi-

ni-Cog rispetto ai criteri clinici. Lo studio riporta una sensibilità di 0,87 e una specificità di 0,99 per il sistema di valutazione di Scanlan e Borson (affidabilità moderata).

Memory Impairment Screen (MIS)

Uno studio su 232 partecipanti (Beinhoff 2005) analizzava l'accuratezza del test MIS rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,82, 0,88 e 0,98 e di specificità di 0,81, 0,70 e 0,32 per i punteggi di *cut-off* < 5, < 6 e < 8 e, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,92 e di specificità di 0,53 per un *cut-off* < 7.

Mini Mental State Examination (MMSE)

Un totale di 18 studi analizzava l'accuratezza dell'applicazione di diversi punteggi di *cut-off* di MMSE rispetto a criteri clinici, diagnosi clinica e neuropatologia per la diagnosi di demenza. Uno studio su 299 partecipanti (Flicker 1997) riporta, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità di 0,50 e 0,56 e di specificità di 0,90 e 0,97 per i *cut-off* < 18 e < 19 e valori di sensibilità di 0,62 e 0,69 e di specificità di 0,84 e 0,76 per i *cut-off* < 20 e < 21. Quattro studi su un totale di 1.214 partecipanti (Callahan 2002, Flicker 1997, Kukull 1994, Torkpoor 2022) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,56 a 0,75 e di specificità da 0,71 a 1 per un *cut-off* < 22, mentre sei studi su un totale di 1.489 partecipanti (Abdel-Aziz 2015, Callahan 2002, Flicker 1997, Kukull 1994, Nielsen 2013, Torkpoor 2022), riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,54 a 0,80 e di specificità da 0,69 a 1 per un *cut-off* < 23. Dodici studi su un totale di 3.100 partecipanti (Bastide 2012, Callahan 2002, Flicker 1997, Gonçalves 2011, Hancock 2011, Knaefelc 2003, Kukull 1994, Mathuranath 2000, Nielsen 2013, Postel-Vinay 2014, Sager 2006, Torkpoor 2022) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,39 a 0,88 e di specificità da 0,60 a 0,99 applicando un *cut-off* < 24, mentre otto studi su un totale di 2.145 partecipanti (Callahan 2002, Flicker 1997, Kukull 1994, Larner 2007, Milian 2012, Nielsen 2013, Torkpoor 2022, Yeung 2014) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,70 a 0,95 e di specificità da 0,53 a 1 per un *cut-off* < 25. Sei studi su un totale di 1.934 partecipanti (Callahan 2002, Flicker 1997, Milian 2012, Morris 2020, Nielsen 2013, Torkpoor 2022) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,52 a 0,92 e di specificità da 0,46 a 1 per un *cut-off* < 26, e quattro studi su un totale di 1.241 partecipanti (Bastide 2012, Callahan 2002, Mathuranath 2000, Nielsen 2013) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,74 a 0,94 e di specificità da 0,63 a 0,96 per un *cut-off* < 27. Infine, due studi su un totale di 796 partecipanti (Callahan 2002, Mormont 2012) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,93 a 0,98 e di specificità da 0,65 a 0,78 per un *cut-off*< 28.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Cinque studi analizzavano l'accuratezza di diversi *cut-off* della scala MoCA rispetto ai criteri clinici e alla diagnosi clinica per la diagnosi di demenza. Due studi su un totale di 495 partecipanti (Chen 2011, Yeung 2014) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,92 a 0,94 e di specificità da 0,66 a 0,92 per punteggi

di *cut-off* < 19. Uno studio su 693 partecipanti (Dautzenberg 2022) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,74 rispetto a diagnosi clinica applicando un *cut-off* < 26. Uno studio su 272 partecipanti (Yeung 2014) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 1 e specificità di 0,37 per un *cut-off* < 22, mentre uno studio su 81 partecipanti (Goldstein 2014) riporta, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,96 e 0,98 e di specificità di 0,31 e 0,23 rispettivamente per *cut-off* < 24 e < 25. Due studi su 953 partecipanti (Dautzenberg 2022, Larner 2017) riportano, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,98 a 0,99 e valori di specificità da 0,29 a 0,31, rispetto a diagnosi clinica e criteri clinici, applicando un *cut-off* < 26.

Orientation Test (OT)

Un solo studio su 232 partecipanti (Beinhoff 2005) analizzava l'accuratezza dell'OT rispetto alla diagnosi clinica per la diagnosi di demenza riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,39 e una specificità di 0,99 per un *cut-off* < 7 e, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,65 e una specificità di 0,90 per un *cut-off* < 8.

Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS)

Quattro studi analizzavano l'accuratezza della scala RUDAS per la diagnosi di demenza. Uno studio su 116 partecipanti (Daniel 2022) riporta, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,67 e 0,74 e valori di specificità di 0,83 e 0,82 rispetto a criteri clinici rispettivamente per i *cut-off* ≤ 19 e ≤ 20. Due studi su 320 partecipanti (Daniel 2022, Gonçalves 2011) riportano, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,66 a 0,85 e valori di specificità da 0,82 a 0,90 rispetto a diagnosi clinica e criteri clinici applicando punteggi di *cut-off* < 21. Tre studi su un totale di 376 partecipanti (Daniel 2022, Nielsen 2013, Torkpoor 2022), confrontando la scala con i criteri clinici, riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,49 a 0,92 e di specificità da 0,75 a 0,91 per il *cut-off* < 22, valori di sensibilità da 0,61 a 0,97 e di specificità da 0,62 a 0,83 per il *cut-off* < 23, valori di sensibilità da 0,69 a 1,00 e di specificità da 0,56 a 0,80 per il *cut-off* < 24. Due studi su un totale di 260 partecipanti (Nielsen 2013, Torkpoor 2022), confrontando la scala con i criteri clinici, riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,76 a 0,92 e di specificità da 0,60 a 0,66 per il *cut-off* < 25 e valori di sensibilità da 0,82 a 0,90 e di specificità da 0,50 a 0,65 per il *cut-off* < 26.

Seven Minute Screen (SMS)

Un solo studio su 95 partecipanti (Skjerve 2008) analizzava l'accuratezza del test SMS rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,72, 0,72 e 0,71 e di specificità di 0,65, 0,69 e 0,73 per i punteggi di *cut-off* < 0,6, < 0,7 e < 0,8.

Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

Uno studio su 127 partecipanti (Malhotra 2013) analizzava l'accuratezza del test SPMSQ rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità molto bassa, valori

di sensibilità di 0,79, 0,78 e 0,72 e di specificità di 0,75, 0,75 e 0,42 per i punteggi di *cut-off* ≥ 4, ≥ 5 e ≥ 6.

Syndrome Kurztest (SK)

Un solo studio su 95 partecipanti (Skjerve 2008) analizzava l'accuratezza del test SK rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,71, 0,65 e 0,58 e di specificità di 0,54, 0,65 e 0,69 per i punteggi di *cut-off* ≥ 7, ≥ 8 e ≥ 9.

Test per la fluenza semantica

Due studi analizzavano l'utilità della valutazione della fluenza semantica per la diagnosi di demenza. Uno studio su 364 partecipanti (Sager 2006) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,85 e una specificità di 0,60 per punteggi di *cut-off* < 14 rispetto ai criteri diagnostici. Un secondo studio su 232 partecipanti (Beinhoff 2005) confrontando il test rispetto alla diagnosi clinica riporta, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,85, 0,94, 0,94 e 0,95 e di specificità di 0,63, 0,58, 0,52 e 0,46 rispettivamente per punteggi di *cut-off* < 19, < 20, < 21 e < 22, mentre riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,97 e 0,98 e di specificità di 0,39 e 0,31 per punteggi di *cut-off* < 23 e < 24.

Test Your Memory (TYM)

Due studi analizzavano l'accuratezza dello strumento TYM rispetto alla diagnosi clinica. Uno studio su 224 partecipanti (Hancock 2011) riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,73 e 0,95 e di specificità di 0,88 e 0,45 rispettivamente per punteggi di *cut-off* ≤ 30 e ≤ 42, mentre un secondo studio su 201 partecipanti (Postel-Vinay 2014) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,70 per un *cut-off* ≤ 39.

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Tre studi analizzavano l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto alla diagnosi clinica o alla diagnosi neuropatologica per la diagnosi di demenza. I tre studi, su un totale di 386 partecipanti (Döbert 2005, Frisoni 2009, Silverman 2001), riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,54 a 1 e di specificità da 0,76 a 0,83.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Due studi, su un totale di 234 partecipanti (Frisoni 2009, Hentschel 2005) analizzavano l'accuratezza della RM rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,69 a 0,92 e di specificità da 0,55 a 0,58.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Uno studio su 24 partecipanti (Döbert 2005) analizzava l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,89 e una specificità di 0,33.

Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale

Uno studio su 116 partecipanti (O'Brien 2000) analizzava l'accuratezza della TC rispetto ai criteri clinici per la diagnosi di demenza, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,54 e una specificità di 0,77.

LIQUOR

β amiloide (Aβ) 1-42 e Tau totale (t-Tau)

Un solo studio su 94 partecipanti (Frisoni 2009) analizzava l'accuratezza dell'analisi di Aβ 1-42 e t-*Tau* nel liquor rispetto ai criteri clinici per la diagnosi di demenza, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,42 e una specificità di 0,79.

ALTRI TEST

Segno dell'applauso (Applause sign, AS)

Un solo studio su 275 partecipanti (Bonello 2016) analizzava l'accuratezza del test AS rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,54 e una specificità di 0,85.

Short Smell Test (SST) e riflesso palmo mentoniero (Palmomental Reflex, PMR)

Uno studio su 154 partecipanti (Streit 2015) analizzava l'accuratezza dei test SST e PMR singolarmente o in combinazione rispetto ai criteri clinici per la diagnosi di demenza. Lo studio riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,53 e una specificità di 0,75 per il test SST, e, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,41 e una specificità di 0,82 per il test PMR. Per quanto riguarda la combinazione dei due test, lo studio riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,64 per la presenza di positività ad almeno uno dei due test, e una sensibilità di 0,24 e una specificità di 0,93 per la presenza di positività a entrambi i test.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Demenza di Alzheimer (AD) *versus* demenza a corpi di Lewy (DLB)

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Uno studio su 70 partecipanti (Ossenkoppele 2013) valutava l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri clinici nel discriminare partecipanti con AD da partecipanti con DLB riportando, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,58 e una specificità di 0,20.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 315 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,29 e una specificità di 0,77.

LIQUOR

β amiloide (Aβ) 1-42

Uno studio su 172 partecipanti (Andreasen 2001) valutava l'accuratezza dell'analisi della Aβ 1-42 nel liquor rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,65 e una specificità di 0,67.

Demenza di Alzheimer (AD) *versus* demenza frontotemporale (FTD)

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Uno studio su 83 partecipanti (Ossenkoppele 2013) valutava l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,58 e una specificità di 0,78.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 315 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,29 e una specificità di 0,77.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Tre studi valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola o multipla rispetto alla diagnosi clinica nel discriminare partecipanti con AD da partecipanti con FTD. Per quanto riguarda la camera singola, due studi su un totale di 59 partecipanti (Launes 1991, Velakoulis 1998) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,64 a 0,89 e di specificità da 0,67 a 0,80, mentre per la camera multipla, uno studio su 29 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,78 e una specificità di 0,73.

LIQUOR

Tau iperfosforilata (p-Tau) 181

Uno studio su 100 partecipanti (Toledo 2012) valutava l'accuratezza dell'analisi di p-*Tau* 181 nel liquor rispetto alla neuropatologia per la diagnosi differenziale, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,83.

Demenza di Alzheimer (AD) *versus* nessuna demenza

TEST COGNITIVI

Free recall score of 5-word test

Un solo studio su 110 partecipanti (Mormont 2012) analizzava l'accuratezza del *5-word test* rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,81 e di specificità di 0,99 per un *cut-off* ≤ 5 e valori di sensibilità di

0,92 e 0,90 e di specificità di 0,90 e 0,96 rispettivamente per un *cut-off* ≤ 9 dei valori di *total recall* e per un *cut-off* ≤ 15 dei valori totali pesati.

Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) 16 e 26 item

Uno studio su 269 partecipanti (Sikkes 2010) analizzava l'accuratezza dello strumento IQCODE nella sua versione a 16 *item* rispetto i criteri clinici e riporta, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità di 0,96 e 0,92 e di specificità di 0,47 e 0,63 per punteggi di *cut-off* > 3,3 e > 3,4 e, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,96, 0,89 e 0,86 e di specificità di 0,42, 0,69 e 0,74 per punteggi di *cut-off* > 3,2, > 3,5 e > 3,6.

Mini Mental State Examination (MMSE)

Uno studio su 110 partecipanti (Mormont 2012) analizzava l'accuratezza del MMSE rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,98 e di specificità di 0,78 per un *cut-off* < 28.

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Uno studio su 46 partecipanti (Yakushev 2010) valutava l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri clinici nel discriminare partecipanti con AD da partecipanti senza demenza, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,79 e una specificità di 0,91.

LIQUOR

β amiloide (Aβ) 1-42 e p-Tau 181

Uno studio su 70 partecipanti (Maddalena 2003) valutava l'accuratezza dell'analisi di Aβ 1-42 e p-*Tau* 181 nel liquor rispetto ai criteri clinici nel discriminare partecipanti con AD da partecipanti senza demenza. Lo studio riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,84 e una specificità di 0,84 per Aβ 1-42 e una sensibilità di 0,67 e una specificità di 0,23 per la p-*Tau* 181. Lo stesso studio riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,89 per il rapporto tra p-*Tau* e Aβ 1-42.

Tau totale (t-Tau)

Uno studio su 46 partecipanti (Yakushev 2010) valutava l'accuratezza dell'analisi della t-*Tau* nel liquor rispetto ai criteri clinici, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,46 e una specificità di 0,95.

ALTRI TEST

Segno dell'applauso (Applause sign, AS)

Uno studio su 275 partecipanti (Bonello 2016) valutava l'accuratezza del test AS rispetto ai criteri clinici, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,54 e una specificità di 0,85.

Demenza di Alzheimer (AD) *versus* nessuna demenza o altre demenze

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Sei studi su un totale di 544 partecipanti (Döbert 2005, Frisoni 2009, Ossenkoppele 2013, Panegyres 2009, Silverman 2001, Yakushev 2010) valutavano l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri clinici, alla diagnosi clinica e alla neuropatologia e riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,38 a 0,94 e valori di specificità da 0,69 a 0,94.

PET amiloide

Tre studi su un totale di 11.729 partecipanti (Matsuda 2022, Rabinovici 2019, Zwan 2017) valutavano l'accuratezza della PET amiloide rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,52 a 0,76 e valori di specificità da 0,48 a 0,66.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Tre studi valutavano l'accuratezza della RM per la diagnosi differenziale di AD. Due studi su un totale di 637 partecipanti (Frisoni 2009, Koikkalainen 2016) valutavano l'accuratezza della RM rispetto alla diagnosi clinica. Gli studi riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,29 a 0,87 e valori di specificità da 0,56 a 0,84. Per quanto riguarda l'accuratezza dell'analisi delle singole aree, uno studio su 100 partecipanti (Suppa 2015) riporta una sensibilità di 0,61 e una specificità di 0,86 per il volume della materia grigia ippocampale totale (*cut-off* 4,95 ml), una sensibilità di 0,70 e una specificità di 0,71 per il volume della materia grigia ippocampale sinistra (*cut-off* 2,69 ml), una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,66 per il rapporto tra volume della materia grigia ippocampale sinistra e il volume della materia grigia totale (*cut-off* 4,69 per mille), una sensibilità di 0,75 e una specificità di 0,77 per il volume della materia grigia ippocampale destra (*cut-off* 2,70 ml), una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,80 per il rapporto tra volume della materia grigia ippocampale destra e il volume della materia grigia ippocampale totale (*cut-off* 4,54 per mille), una sensibilità di 0,66 e una specificità di 0,88 per il rapporto tra volume della materia grigia ippocampale totale e il volume della materia grigia totale (*cut-off* 8,36 per mille).

Spettrometria di massa

Uno studio su 86 partecipanti (Jahn 2011) valutava l'accuratezza diagnostica dei peptidi sinaptici nel liquor misurati con la spettrometria di massa rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,87 e una specificità di 0,83.

^{99m}Tc-ECD SPECT

Due studi valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-ECD SPECT rispetto alla diagnosi clinica per la diagnosi differenziale tra AD e non AD. I due studi, su un totale di 206 partecipanti (Kaneta 2016, Tripathi 2010), riportano, con affidabilità molto

bassa, valori di sensibilità da 0,33 a 0,93 e valori di specificità da 0,73 a 0,95 per la valutazione visiva, mentre uno studio su 89 partecipanti riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,40 e una specificità di 0,83 per la valutazione automatizzata e, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,68 per qualsiasi metodo di valutazione.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Sette studi valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. Cinque studi su un totale di 505 partecipanti (Bergman 1997, Holman 1992, Launes 1991, Masterman 1997, McMurdo 1994) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,58 a 0,92 e valori di specificità da 0,28 a 0,94 rispetto alla diagnosi clinica per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola, mentre due studi su un totale di 72 partecipanti (Döbert 2005, Rollin-Sillaire 2012) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,31 a 0,57 e valori di specificità da 0,92 a 1 rispetto alla diagnosi clinica e alla neuropatologia per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera multipla.

LIQUOR

β *amiloide (Aβ) 1-42, Aβ 1-40, t-Tau, p-Tau*

Complessivamente, 13 studi valutavano l'accuratezza dell'analisi di Aβ 1-42, Aβ 1-40, t-*Tau* e p-*Tau* nel liquor per la diagnosi differenziale di AD. Otto studi su un totale di 4.216 partecipanti (Andreasen 2001, Brandt 2008, Duits 2014, Dumurgier 2015, Gabelle 2012, Knapskog 2016, Mulder 2010, Tariciotti 2018), riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,43 a 0,90 e valori di specificità da 0,45 a 0,83 rispetto alla diagnosi clinica per la Aβ 1-42. Sette studi su un totale di 3.979 partecipanti (Brandt 2008, Duits 2014, Dumurgier 2015, Gabelle 2012, Knapskog 2016, Mulder 2010, Tariciotti 2018) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,33 a 0,86 e valori di specificità da 0,60 a 0,92 rispetto alla diagnosi clinica per la p-*Tau*.

Per quanto riguarda la combinazione di marcatori, uno studio su 1.149 partecipanti (Duits 2014) riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,86 e una specificità di 0,72 rispetto ai criteri clinici per la presenza di positività ad almeno due tra i marcatori Aβ 1-42 e t-*Tau* o p-*Tau* e una sensibilità di 0,74 e una specificità di 0,86 per la presenza di positività a tutti e tre. Uno studio su 147 partecipanti (Brandt 2008) riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,42 e una specificità di 0,90 rispetto a criteri per la presenza di positività a due marcatori su tre, mentre due studi per un totale di 225 partecipanti (Brandt 2008, Jahn 2011) riportano, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,62 e una specificità di 0,93 rispetto alla diagnosi clinica per la presenza di positività a tutti e tre i marcatori. Uno studio su 94 partecipanti (Frisoni 2009) riporta una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,88 per la positività a Aβ 1-42 e t-*Tau*. Uno studio su 303 partecipanti (Dumurgier 2015) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,87 e una specificità di 0,91 per la presenza di positività sia al rapporto tra Aβ 1-42/1-40 sia alla p-*Tau*.

Per quanto riguarda i rapporti tra i marcatori considerati, uno studio su 1.200

partecipanti (Gabelle 2012) riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,81 a 0,85 e valori di specificità da 0,80 a 0,84 rispetto alla diagnosi clinica per il rapporto tra Aβ 1-42 e p-*Tau*, mentre due studi, su un totale di 1.731 partecipanti (Gabelle 2012, Tariciotti 2018), riportano valori di sensibilità da 0,84 a 0,97 e valori di specificità da 0,43 a 0,79 rispetto alla diagnosi clinica per il rapporto tra Aβ 1-42 e t-*Tau*. Uno studio su un totale di 367 partecipanti (Dumurgier 2015) riporta valori di sensibilità da 0,64 a 0,90 e valori di specificità da 0,67 a 0,84 rispetto alla diagnosi clinica per il rapporto tra Aβ 1-42 e Aβ 1-40. Due studi su un totale di 1.434 partecipanti (Duits 2014, Dumurgier 2015) riportano valori di sensibilità da 0,85 a 0,90 e valori di specificità da 0,84 a 0,94 rispetto a diagnosi clinica per il rapporto tra p-*Tau* e Aβ 1-42.

Formule di biomarcatori

Uno studio su 1.149 partecipanti (Duits 2014) valutava l'accuratezza di diverse formule di biomarcatori rispetto ai criteri diagnostici per la diagnosi differenziale di AD. Lo studio riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,93 e una specificità di 0,74 per la formula Hulstaert (240 + 1,18 x t-*Tau* = Aβ 42), una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,85 per la formula Mattson (3.694 + 0,0105 x *Tau* = Aβ 42/*p-Tau*), una sensibilità di 0,93 e una specificità di 0,73 per la formula Mulder (373 + 0,82 x *Tau* = Aβ 42) e una sensibilità di 0,91 e una specificità di 0,78 per la formula Schoonenboom (152 + 8,25 x p-*Tau* = Aβ 42).

ALTRI TEST

Elettroencefalografia (EEG)

Un solo studio valutava l'accuratezza dell'EEG in 372 partecipanti (Engedal 2015) riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,70 e una specificità di 0,40 rispetto alla diagnosi clinica.

Livelli di AD7c-NTP nelle urine

Uno studio (Goodman 2007) valutava l'accuratezza dei livelli di AD7c-NTP (*Alzheimer-associated neuronal thread protein*) nelle urine rispetto ai criteri clinici in 168 partecipanti riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,59 e una specificità di 0,73.

Test olfattivo

Uno studio valutava l'accuratezza del test olfattivo rispetto alla diagnosi clinica. Lo studio (Christensen 2017), su 50 partecipanti, riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,79 e 0,50 e valori di specificità di 0,46 e 0,73 rispettivamente per punteggi di *cut-off* ≥ 3 e ≥ 4 e, con affidabilità bassa una sensibilità di 0,21 e specificità di 0,85 per punteggi di *cut-off* ≥ 5.

Demenza di Alzheimer (AD) *versus* altre demenze

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Sei studi su un totale di 300 partecipanti (Arslan 2015, Frisoni 2009, Hoffman 2000, Jagust 2007, Ossenkoppele 2013, Yakushev 2010) analizzavano l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto a diagnosi clinica, criteri clinici e neuropatologia riportando, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,58 a 0,93 e valori di specificità da 0,55 a 1.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Due studi su un totale di 471 partecipanti (Frisoni 2009, Koikkalainen 2016) analizzavano l'accuratezza della RM rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,29 a 0,87 e valori di specificità da 0,53 a 0,77.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Uno studio su un totale di 33 partecipanti (Velakoulis 1998) riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,89 e una specificità di 0,71 rispetto alla diagnosi clinica per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola.

Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale

Uno studio su 103 partecipanti (O'Brien 2000) valutava l'accuratezza della TC rispetto ai criteri clinici, riportando una sensibilità di 0,51 e una specificità di 0,38 con affidabilità bassa.

LIQUOR

β *amiloide (Aβ) 1-42, proteina 14-3-3, t-Tau, p-Tau 181*

Complessivamente, sette studi valutavano l'accuratezza dell'analisi di Aβ 1-42, proteina 14-3-3, t-*Tau* e p-*Tau* 181 nel liquor per la diagnosi differenziale di AD. Cinque studi su un totale di 1.099 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012, Ibach 2006, Maddalena 2003, Mattsson-Carlgren 2022, Tariciotti 2018) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,71 a 1 e valori di specificità da 0,38 a 0,70 per l'analisi della Aβ 1-42 rispetto alla diagnosi clinica e alla neuropatologia. Cinque studi su un totale di 1.095 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012, Ibach 2006, Maddalena 2003, Mattsson-Carlgren 2022, Tariciotti 2018) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,63 a 0,94 e valori di specificità da 0,20 a 0,86 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per l'analisi della p-*Tau*. Cinque studi su un totale di 1.055 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012, Ibach 2006, Yakushev 2010, Mattsson-Carlgren 2022, Tariciotti 2018) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,54 a 0,89 e valori di specificità da 0,34 a 0,92 rispetto a diagnosi clinica, criteri clinici e neuropatologia per l'analisi della t-*Tau*.

Per quanto riguarda i rapporti tra marcatori considerati, tre studi su un totale di 302 partecipanti (Ibach 2006, Maddalena 2003, Mattsson-Carlgren 2022) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,78 a 1 e valori di specificità da 0,73 a

0,83 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per l'analisi del rapporto tra p-*Tau* e Aβ 1-42. Uno studio su 749 partecipanti (Tariciotti 2018) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,97 e una specificità di 0,60 rispetto ai criteri clinici per l'analisi del rapporto tra Aβ 1-42 e t-*Tau*, mentre uno studio su 124 partecipanti (Ibach 2006) riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,75 e una specificità di 0,75 rispetto ai criteri clinici per l'analisi del rapporto tra t-*Tau* e Aβ 1-42.

Per quanto riguarda la combinazione dei marcatori considerati, uno studio su 66 partecipanti (Frisoni 2009) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,96 rispetto ai criteri clinici per la presenza di positività a Aβ 1-42 e t-*Tau*, mentre uno studio su 44 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012) riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,97 e una specificità di 0,69 per la presenza di positività a proteina 14-3-3, t-*Tau* e p-*Tau*.

ALTRI TEST

Alzheimer's disease (AD) Scale

Uno studio (Gustafson 2010) valutava l'accuratezza della scala AD rispetto alla neuropatologia in 190 partecipanti riportando, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,87 applicando un *cut-off* ≥ 6.

Apolipoproteina E

Uno studio su un totale di 2.188 partecipanti (Mayeux 1998) valutava l'accuratezza dell'analisi genetica dell'apolipoproteina E (allele ε4, *ApoE ε4*) rispetto alla neuropatologia riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,65 e una specificità di 0,68 per la presenza di almeno un allele *ApoE ε4*.

Demenza di Alzheimer (AD) *versus* demenza vascolare (VaD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 247 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,29 e una specificità di 0,88 nel discriminare tra AD e VaD.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Tre studi valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nelle sue versioni a singola e multipla camera. Due studi su un totale di 97 partecipanti (Launes 1991, McMurdo 1994) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,58 a 0,64 e valori di specificità da 0,85 a 1 rispetto alla diagnosi clinica per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola, mentre uno studio su un totale di 26 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012) riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,78 e una specificità di 0,50 rispetto alla diagnosi clinica per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera multipla.

Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale

Uno studio su 94 partecipanti (O'Brien 2000) valutava l'accuratezza della TC rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,51 e una specificità di 0,32 nel discriminare tra AD e VaD.

LIQUOR

β amiloide (Aβ) 1-42

Uno studio su 186 partecipanti (Andreasen 2001) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,65 e una specificità di 0,48 rispetto ai criteri clinici per l'analisi della Aβ 1-42.

Variante comportamentale (*bv, behavioural variant*) della demenza frontotemporale (FTD) *versus* non-*bv*-FTD

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET e RM encefalo

Uno studio su 111 partecipanti (Vijverberg 2016b) valutava l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET e della RM rispetto alla diagnosi clinica. Lo studio riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,89 e una specificità di 0,68 per la ^{18}F-FDG PET, una sensibilità di 0,70 e una specificità di 0,93 per la RM e una sensibilità di 0,96 e specificità di 0,73 per la combinazione delle due tecniche.

CRITERI CLINICI

FTD Consortium Criteria (FTDCC)

Due studi valutavano l'accuratezza dell'applicazione dei criteri FTDCC per la diagnosi della variante comportamentale della FTD. Uno studio su 147 partecipanti (Harris 2013) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,79 e una specificità di 0,96 rispetto alla neuropatologia. Un secondo studio su 116 partecipanti (Vijverberg 2016a) riporta una sensibilità di 0,85 e una specificità di 0,27 rispetto alla diagnosi clinica per la categorizzazione di FTD possibile in base ai criteri FTCC e una sensibilità di 0,85 e specificità di 0,82 per la categorizzazione di FTD probabile.

CADASIL *versus* sindromi CADASIL-*like*

ALTRI TEST

Biopsia cutanea

Uno studio su 90 partecipanti (Ampuero 2009) valutava l'accuratezza della biopsia cutanea rispetto alla diagnosi clinica. Lo studio riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,96 e una specificità di 0,68 nel discriminare tra partecipanti con CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) e partecipanti con sindromi CADASIL-*like*.

Degenerazione corticobasale (CBD) *versus* non-CBD

CRITERI CLINICI

CBD Consensus Criteria (CBDCC)

Uno studio su 33 partecipanti (Alexander 2014) valutava l'accuratezza dei criteri CBDCC rispetto alla neuropatologia per la diagnosi differenziale di CBD. Lo studio riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,93 e una specificità di 0,03.

Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) *versus* non-CJD

CRITERI CLINICI

Tre studi valutavano l'accuratezza di diversi criteri clinici per la diagnosi di CJD. Uno studio su 236 partecipanti (Brandel 2000) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,91 e una specificità rispetto all'esame neuropatologico di 0,28 per i criteri europei per la CJD (*European Criteria for CJD*), una sensibilità di 0,88 e una specificità di 0,50 per i criteri francesi per la CJD (*French Criteria for CJD*) e una sensibilità di 0,98 e una specificità di 0,10 per i criteri di Masters per la CJD (*Masters Criteria for CJD*). Uno studio su 74 partecipanti (Zerr 2009) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,98 e una specificità di 0,71 rispetto a neuropatologia e diagnosi clinica dei nuovi criteri proposti per la CJD sporadica. Due studi su un totale di 306 partecipanti (Heath 2010, Zerr 2009) riportano, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,89 a 0,92 e valori di specificità da 0,71 a 0,71 rispetto a criteri clinici e neuropatologia per i criteri del 1998 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la CJD.

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Quattro studi su un totale di 564 partecipanti (Schröter 2000, Tagliapietra 2013, Tschampa 2005, Van Everbroeck 2004) valutavano l'accuratezza della RM rispetto alla diagnosi clinica e neuropatologica riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,37 a 0,67 e valori di specificità da 0,80 a 0,98.

LIQUOR

β amiloide (Aβ) 1-42, t-Tau, p-Tau, proteina 14-3-3, proteina S-100B

Un totale di 23 studi valutava l'accuratezza dell'analisi di Aβ 1-42, t-*Tau*, p-*Tau* e delle proteine 14-3-3 e S-100B nel liquor per la diagnosi di CJD.

Per quanto riguarda i diversi metodi di analisi della proteina 14-3-3, due studi su un totale di 292 partecipanti (Kenney 2000, Leitão 2016) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,89 a 0,97 e valori di specificità da 0,95 a 0,98 per l'analisi della proteina 14-3-3 tramite ELISA, mentre 18 studi su un totale di 6.266 partecipanti (Bahl 2009, Beaudry 1999, Burkhard 2001, Chohan 2010, Coulthart

2011, Cuadrado-Corrales 2006, Fiorini 2020, Fourier 2017, Foutz 2017, Hamlin 2012, Kenney 2000, Lattanzio 2017, Lemstra 2000, Rohan 2015, Tagliapietra 2013, Van Everbroeck 2003, Zerr 1998, Zerr 2000) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,81 a 1 e valori di specificità da 0,28 a 1 per l'analisi della proteina 14-3-3 tramite *immunoblotting*. Uno studio su 268 partecipanti (Fourier 2017) riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,94 e una specificità di 0,95 rispetto alla diagnosi clinica per l'analisi della proteina 14-3-3 tramite *Automated Capillary Western Assay*, mentre uno studio su 174 partecipanti (Tschampa 2005) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,91 e una specificità di 0,44 rispetto a neuropatologia e diagnosi clinica per l'analisi della proteina 14-3-3 tramite metodi multipli.

Tre studi (Beaudry 1999, Coulthart 2011, Chohan 2010) valutavano l'accuratezza dell'analisi della proteina S-100B nel liquor. Di questi, due studi su un totale di 1.053 partecipanti (Beaudry 1999, Coulthart 2011) riportano, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,87 a 0,88 e valori di specificità da 0,85 a 0,87 rispetto alla diagnosi clinica, applicando un *cut-off* di 2,5 ng/ml, uno studio su 412 partecipanti (Chohan 2010) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,65 e una specificità di 0,90 rispetto a neuropatologia, applicando un *cut-off* di 1 ng/ml, e un ultimo studio su 924 partecipanti (Coulthart 2011) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,52 e una specificità di 0,97 applicando un *cut-off* di 4,2 ng/ml.

Un totale di 12 studi su un numero cumulativo di 3.796 partecipanti (Bahl 2009, Chohan 2010, Coulthart 2011, Fiorini 2020, Foutz 2017, Hamlin 2012, Lattanzio 2017, Leitão 2016, Rohan 2015, Tagliapietra 2013, Van Everbroeck 2003, Van Everbroeck 2004) valutava l'accuratezza dell'analisi della t-*Tau* nel liquor, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,78 a 0,97 e valori di specificità da 0,67 a 0,98 rispetto a criteri clinici, diagnosi clinica e neuropatologia.

Per quanto riguarda i rapporti tra i marcatori considerati, due studi su un totale di 282 partecipanti (Bahl 2009, Leitão 2016) riportano, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,86 a 0,97 e valori di specificità da 0,88 a 0,90 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologica per il rapporto tra p-*Tau* e t-*Tau*.

Per quanto riguarda la combinazione dei marcatori considerati, uno studio su 250 partecipanti (Van Everbroeck 2003) riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,87 e una specificità di 0,98 per la presenza di positività alla Aβ 1-42 e alla t-*Tau*, e una sensibilità di 0,99 e una specificità di 0,98 per la presenza di positività alla proteina 14-3-3 e alla Aβ 1-42. Uno studio su 411 partecipanti (Chohan 2010) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,62 e una specificità di 0,95 per la presenza di positività alla proteina 14-3-3 e alla proteina S-100B. Uno studio su 351 partecipanti (Chohan 2010) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,75 e una specificità di 0,88 rispetto alla neuropatologia per la presenza di positività alla proteina 14-3-3 e alla t-*Tau*, una sensibilità di 0,59 e specificità di 0,95, con affidabilità bassa, per la presenza di positività a t-*Tau* e S-100B e una sensibilità di 0,57 e specificità di 0,96, con affidabilità bassa, per la presenza di positività a proteina 14-3-3, t-*Tau* e proteina S-100B.

Enolasi neurone specifica

Due studi su un totale di 295 partecipanti (Bahl 2009, Beaudry 1999) valutavano l'accuratezza dell'analisi della enolasi neurone specifica (*neuron-specific enolase*) rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,73 a 0,80 e valori di specificità da 0,90 a 0,91.

Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC)

Tre studi su un totale di 961 partecipanti (Fiorini 2020, Foutz 2017, Lattanzio 2017) valutavano l'accuratezza della metodica RT-QuIC rispetto a criteri clinici e neuropatologia, riportando, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,82 a 0,96 e valori di specificità da 0,99 a 1.

ALTRI TEST

Elettroncefalografia (EEG)

Due studi su un totale di 202 partecipanti (Tagliapietra 2013, Tschampa 2005) valutavano l'accuratezza dell'esame EEG rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,32 a 1 e valori di specificità da 0,04 a 0,94.

Demenza a corpi di Lewy (DLB) *versus* demenza di Alzheimer (AD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 270 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra DLB e AD, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,43 e una specificità di 0,71.

ALTRI TEST

Lewy Body Composite Risk Score (LBCRS)

Uno studio su 153 partecipanti (Galvin 2015) valutava l'accuratezza dello *score* composito per il rischio di patologia a corpi di Lewy rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra DLB e AD, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,94 e una specificità di 0,78 applicando valori di *cut-off* ≥ 3.

Demenza a corpi di Lewy (DLB) *versus* demenza frontotemporale (FTD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 270 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra DLB e FTD, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,43 e una specificità di 0,86.

Demenza a corpi di Lewy (DLB) *versus* non-DLB

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Tre studi su un totale di 387 partecipanti (Caminiti 2019, Ossenkoppele 2013, Panegyres 2009) valutavano l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per la diagnosi differenziale di DLB, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,20 a 0,89 e valori di specificità da 0,95 a 0,99.

^{123}I-FP-CIT SPECT

Cinque studi valutavano l'accuratezza della ^{123}I-FP-CIT SPECT nelle sue versioni a camera singola o multipla per la diagnosi di DLB. Quattro studi su un totale di 179 partecipanti (Jung 2018, Kemp 2011, O'Brien 2009, Thomas 2017) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,63 a 0,92 e valori di specificità da 0,83 a 1 per la ^{123}I-FP-CIT SPECT a camera multipla, mentre uno studio su 23 partecipanti (Walker 2009) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 1 e una specificità di 0,92 per la ^{123}I-FP-CIT SPECT a camera singola.

^{123}I-IMP SPECT e scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG

Complessivamente, sei studi valutavano l'accuratezza della ^{123}I-IMP SPECT e della scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG o della combinazione tra esse per la diagnosi differenziale di DLB.

Sei studi su un totale di 663 partecipanti (Estorch 2008, Manabe 2017, Matsubara 2022, Sakamoto 2014, Sakamoto 2017, Slaets 2015) valutavano l'accuratezza della scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG rispetto a diagnosi clinica ed esame neuropatologico per la diagnosi differenziale di DLB, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,67 a 1 e valori di specificità da 0,75 a 1.

Uno studio su 101 partecipanti (Sakamoto 2014) valutava l'accuratezza di ^{123}I-IMP SPECT e scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG per la diagnosi differenziale di DLB. Lo studio riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,62 e una specificità di 0,75 rispetto ai criteri clinici per la^{123}I-IMP SPECT e, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,88 e una specificità di 0,86 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per la combinazione di ^{123}I-IMP SPECT e scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 504 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale di DLB, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,43 e una specificità di 0,76.

ALTRI TEST

Elettroencefalografia (EEG)

Uno studio su 387 partecipanti (Engedal 2015) valutava l'accuratezza dell'EEG rispetto alla diagnosi clinica per la diagnosi differenziale di DLB, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,87 e una specificità di 0,48.

Presenza di disturbi del sonno REM (Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder, RBD), allucinazioni visive, parkinsonismo, fluttuazioni di attenzione e concentrazione

Uno studio su 234 partecipanti (Ferman 2011) valutava l'accuratezza della presenza di RBD, allucinazioni visive, parkinsonismo, fluttuazioni di attenzione e concentrazione e la combinazione tra tali sintomi rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale di DLB. Lo studio riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,73 per la presenza di RBD e almeno due tra i restanti sintomi, una sensibilità di 0,85 e una specificità di 0,73 per la presenza di almeno due sintomi tra allucinazioni visive, parkinsonismo e fluttuazioni di attenzione e concentrazione, una sensibilità di 0,83 e una specificità di 0,85 per la presenza di almeno due sintomi tra allucinazioni visive, parkinsonismo e RBD, e una sensibilità di 0,88 e una specificità di 0,73 per la presenza di almeno due sintomi tra allucinazioni visive, parkinsonismo, fluttuazioni di attenzione e concentrazione e RBD.

Demenza a corpi di Lewy (DLB) *versus* altre demenze

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Uno studio su 98 partecipanti (Ossenkoppele 2013) valutava l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri diagnostici, riportando, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,20 e una specificità di 0,95.

^{123}I-FP-CIT SPECT

Due studi valutavano l'accuratezza della ^{123}I-FP-CIT SPECT nelle sue versioni a camera singola o multipla per la diagnosi differenziale di DLB. Uno studio su 31 partecipanti (Treglia 2012) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,91 rispetto ai criteri clinici per la ^{123}I-FP-CIT SPECT a camera singola, mentre uno studio su 20 partecipanti (Walker 2007) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,88 e una specificità di 1 rispetto a neuropatologia per la ^{123}I-FP-CIT SPECT a camera multipla.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 386 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,43 e una specificità di 0,76.

CRITERI CLINICI

Criteri di consenso

Uno studio su 55 partecipanti (Skogseth 2017) valutava l'accuratezza dei criteri diagnostici di consenso per la DLB rispetto alla neuropatologia, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,89.

ALTRI TEST

Lewy Body Composite Risk Score (LBCRS)

Uno studio su 177 partecipanti (Galvin 2015) valutava l'accuratezza dello *score* composito per il rischio di patologia a corpi di Lewy rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale di DLB, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,98 e una specificità di 0,86 applicando un punteggio di *cut-off* ≥ 3.

Scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG

Uno studio su 31 partecipanti (Treglia 2012) valutava l'accuratezza della scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,91.

Demenza a corpi di Lewy (DLB) *versus* demenza vascolare (VaD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 71 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,43 e una specificità di 0,88.

Demenza frontotemporale (FTD) *versus* demenza di Alzheimer (AD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 315 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,50 e una specificità di 0,72.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Un totale di sei studi valutava l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nelle sue versioni a camera singola e a camera multipla per la diagnosi differenziale tra FTD e AD.

Quattro studi su un totale di 291 partecipanti (Launes 1991, Read 1995, Talbot 1998, Velakoulis 1998) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,40 a 1 e valori di specificità da 0,96 a 1 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola. Due studi su un totale di 64 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012, Rollin-Sillaire 2012) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,73 a 0,75 e valori di specificità da 0,96 a 1 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera multipla.

Demenza frontotemporale (FTD) *versus* demenza a corpi di Lewy (DLB)

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Uno studio su 23 partecipanti (Ossenkoppele 2013) valutava l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra FTD e DLB, riportando, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,34 e una specificità di 0,92.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 139 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra FTD e DLB, riportando, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,50 e una specificità di 0,94.

Demenza frontotemporale (FTD) *versus* non-FTD

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Due studi su un totale di 255 partecipanti (Ossenkoppele 2013, Panegyres 2009) valutavano l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia, riportando, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,33 a 0,53 e valori di specificità da 0,91 a 0,95.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Due studi su un totale di 638 partecipanti (Koikkalainen 2016, Mendez 2007) valutavano l'accuratezza della RM encefalo rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia, riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,50 a 0,63 e valori di specificità da 0,70 a 0,84.

^{99m}Tc-ECD SPECT

Uno studio su 117 partecipanti (Tripathi 2010) valutava l'accuratezza della ^{99m}Tc-ECD SPECT con valutazione visiva rispetto ai criteri clinici riportando una sensibilità di 0,96 e una specificità di 0,99 con affidabilità moderata.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Cinque studi valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nelle sue versioni a camera singola e a camera multipla per la diagnosi differenziale di FTD.

Tre studi su un totale di 501 partecipanti (Launes 1991, Read 1995, Talbot 1998) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,36 a 1 e valori di specificità da 0,92 a 1 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola. Due studi su un totale di 108 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012, Rollin-Sillaire 2012) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,73 a 0,75 e valori di specificità da 0,80 a 0,97 rispetto a diagnosi clinica e neuropatologia per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera multipla.

CRITERI CLINICI

Frontotemporal dementia (FTD) Consensus Criteria

Uno studio su 134 partecipanti (Mendez 2007) valutava l'accuratezza dei criteri di consenso per la FTD rispetto alla diagnosi clinica e riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,37 e una specificità di 0,99.

Demenza frontotemporale (FTD) *versus* altre demenze

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Due studi su un totale di 146 partecipanti (Arslan 2015, Ossenkoppele 2013) valutavano l'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,33 a 0,47 e valori di specificità da 0,65 a 0,88.

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 386 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici e riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,50 e una specificità di 0,78.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Uno studio su 33 partecipanti (Velakoulis 1998) valutava l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola rispetto alla diagnosi clinica e riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,56 e una specificità di 0,96.

ALTRI TEST

Scala FTD

Uno studio su 190 partecipanti (Gustafson 2010) valutava l'accuratezza della scala FTD rispetto alla neuropatologia per la diagnosi differenziale di demenza frontotemporale e riporta, con affidabilità alta, una sensibilità di 0,92 e una specificità di 0,92 applicando punteggi di *cut-off* ≥ 6.

Demenza frontotemporale (FTD) *versus* demenza vascolare (VaD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 116 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici e riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,50 e una specificità di 0,96.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Tre studi valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nelle sue versioni

a camera singola e a camera multipla per la diagnosi differenziale tra FTD e VaD. Due studi su un totale di 196 partecipanti (Launes 1991, Talbot 1998) riportano, con affidabilità molto bassa, valori di sensibilità da 0,40 a 0,46 e valori di specificità da 0,73 a 0,94 rispetto alla diagnosi clinica per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola. Uno studio su 19 partecipanti (Boutoleau-Bretonnière 2012) riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,73 e una specificità di 0,75 rispetto alla diagnosi clinica per la ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera multipla.

Demenza associata a malattia di Parkinson (PDD) e demenza a corpi di Lewy (DLB) *versus* altre demenze

ALTRI TEST

Scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG

Uno studio su 96 partecipanti (Hanyu 2006) valutava l'accuratezza della scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG rispetto ai criteri clinici e riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,95 e una specificità di 0,87.

Demenza associata a malattia di Parkinson (PDD) *versus* non-PDD

CRITERI CLINICI

Criteri della Movement Disorders Society (MDS) per la PDD

Uno studio su 40 partecipanti (Kiesmann 2013) valutava l'accuratezza dei criteri MDS per la demenza associata a malattia di Parkinson rispetto alla diagnosi clinica e riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,95 applicando punteggi di *cut-off* ≤ 120, una sensibilità di 0,94 e una specificità di 0,78 applicando punteggi di *cut-off* ≤ 123, una sensibilità di 0,98 e una specificità di 0,45 applicando punteggi di *cut-off* ≤ 132.

ALTRI TEST

Free and Cued Selective Reminding Test-Immediate Recall 3-FR (FCSRT-IR 3-FR)

Uno studio su 40 partecipanti (Kiesmann 2013) valutava l'accuratezza dello strumento FCSRT-IR 3-FR per la demenza associata a malattia di Parkinson rispetto alla diagnosi clinica e riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,84 e una specificità di 0,78 applicando punteggi di *cut-off* ≤ 22.

Afasia primaria progressiva (*Primary Progressive Aphasia*, PPA) *versus* non-PPA

NEUROIMMAGINI

^{18}F-FDG PET

Uno studio su 102 partecipanti (Panegyres 2009) valutava l'accuratezza della ^{18}F-

FDG PET rispetto ai criteri clinici e riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,50 e una specificità di 0,99 per la diagnosi differenziale di afasia primaria progressiva.

Demenza vascolare (VaD) e mista *versus* demenza di Alzheimer (AD)

ALTRI TEST

Hachinski Ischemic Score (HIS)

Uno studio su 214 partecipanti (Siritho 2006) valutava l'accuratezza della scala HIS rispetto alla diagnosi clinica per la diagnosi differenziale tra demenza vascolare o mista rispetto ad AD riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,86 e una specificità di 0,73 applicando valori di *cut-off* ≥ 5.

Demenza vascolare (VaD) *versus* demenza di Alzheimer (AD) e demenza mista

CRITERI CLINICI

Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers Criteria (ADDTC)

Due studi valutavano l'accuratezza dei criteri ADDTC rispetto alla neuropatologia per la diagnosi differenziale tra demenza vascolare e AD o demenza mista. Uno studio su 89 partecipanti (Gold 2002) riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,70 e di 0,25 e valori di specificità di 0,78 e di 0,91 rispettivamente per la definizione di diagnosi possibile e probabile. Il secondo studio, su 110 partecipanti (Bacchetta 2007), riporta una sensibilità di 0,58 e una specificità di 0,74 con affidabilità bassa.

Criteri del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) e dell'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) (Criteri NINDS-AIREN)

Due studi valutavano l'accuratezza dei criteri NINDS-AIREN rispetto alla neuropatologia per la diagnosi differenziale tra demenza vascolare e AD o demenza mista. Uno studio su 89 partecipanti (Gold 2002) riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,55 e di 0,84 e valori di specificità di 0,20 e di 0,93 rispettivamente per la definizione di diagnosi possibile e probabile. Il secondo studio, su 110 partecipanti (Bacchetta 2007), riporta una sensibilità di 0,56 e una specificità di 0,73 con affidabilità bassa.

ALTRI TEST

Hachinski Ischemic Score (HIS)

Uno studio su 110 partecipanti (Bacchetta 2007) valutava l'accuratezza della scala HIS rispetto alla diagnosi clinica per la diagnosi differenziale tra demenza vascolare rispetto ad AD o demenza mista riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,56 e una specificità di 0,66 applicando valori di *cut-off* ≥ 7.

Demenza vascolare (VaD) *versus* demenza di Alzheimer (AD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 247 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici nel discriminare demenza vascolare da AD, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,97.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Due studi su un totale di 97 partecipanti (Launes 1991, McMurdo 1994) valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera singola rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra demenza vascolare e AD e riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,76 a 1 e valori di specificità da 0,72 a 0,85.

Demenza vascolare (VaD) *versus* demenza a corpi di Lewy (DLB)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 71 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici nel discriminare demenza vascolare da demenza a corpi di Lewy, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,97.

Demenza vascolare (VaD) *versus* demenza frontotemporale (FTD)

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 116 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici nel discriminare demenza vascolare da demenza frontotemporale, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,96.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Uno studio su 38 partecipanti (Launes 1991) valutava l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale tra demenza vascolare e demenza frontotemporale riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,76 e una specificità di 0,60.

Demenza vascolare (VaD) *versus* non-VaD

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 504 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della

RM rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale di demenza vascolare, riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,96.

^{99m}Tc-HMPAO SPECT

Due studi su un totale di 204 partecipanti (Launes 1991, McMurdo 1994) valutavano l'accuratezza della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT rispetto alla diagnosi clinica per la diagnosi differenziale di demenza vascolare riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,76 a 1 e valori di specificità da 0,53 a 0,76.

Demenza vascolare (VaD) *versus* altre demenze

NEUROIMMAGINI

Risonanza Magnetica (RM) encefalo

Uno studio su 386 partecipanti (Koikkalainen 2016) valutava l'accuratezza della RM rispetto ai criteri clinici per la diagnosi differenziale di demenza vascolare, riportando, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,71 e una specificità di 0,96.

ALTRI TEST

Hachinski Ischemic Score (HIS)

Uno studio su 190 partecipanti (Gustafson 2010) valutava l'accuratezza della scala HIS rispetto alla neuropatologia per la diagnosi differenziale di VaD riportando, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,69 e una specificità di 0,92.

Diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) nel *setting* specialistico **Quesito 2d**

La revisione sistematica della letteratura ha identificato 19 studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Gli studi sono stati classificati per tipo di strumento diagnostico e i dati sono stati riportati per tipo di test e relativo *cut-off* laddove considerato.

TEST COGNITIVI

AD8 Dementia Screening Interview (AD8)

Due studi su un totale di 200 partecipanti (Larner 2015, Razavi 2014) valutavano l'accuratezza dello strumento AD8 rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,97 a 1 e valori di specificità da 0,17 a 0,77 applicando un punteggio di *cut-off* ≥ 2.

Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

Un solo studio su 697 partecipanti (Woolf 2016) analizzava l'accuratezza della sca-

la CDR rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità moderata, un valore di sensibilità di 0,24 e di specificità di 0,95 applicando un *cut-off* di punteggio di 0,5.

Clock Drawing Test (CDT)

Cinque studi analizzavano l'accuratezza dei diversi sistemi di calcolo del punteggio al CDT rispetto alla diagnosi clinica. Per quanto riguarda il sistema di Sunderland, due studi su un totale di 257 partecipanti (Ravaglia 2005, Yamamoto 2004) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,06 a 0,40 e di specificità da 0,85 e 0,95 per un *cut-off* di 5, mentre uno studio su 89 partecipanti (Yanamoto 2004) riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,60 e 0,67 e di specificità di 0,95 e 0,90 rispettivamente per i *cut-off* di 7 e 8. Lo stesso studio riporta, con affidabilità bassa, valori di sensibilità di 0,60, 0,75 e 0,83 e di specificità di 0,93, 0,76 e 0,66 rispettivamente per i *cut-off* di 6, 7 e 8 del sistema di Cahn. Per il sistema di Rouleau, uno studio su 108 partecipanti (Ramlall 2014) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,43 e una specificità 0,92 per il *cut-off* di 5, mentre due studi su un totale di 643 partecipanti (Lee 2008, Yamamoto 2004) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,56 a 0,79 e di specificità da 0,66 a 0,93 per il *cut-off* da 7 a 8. Un solo studio (Beinhoff 2005) sul sistema di Shulman, su 105 partecipanti, riporta, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,40 e di specificità di 0,60 rispetto ai criteri clinici. Uno studio su 168 partecipanti (Ravaglia 2005) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,23 e una specificità di 0,89 per il *cut-off* di 6 con il sistema di Wolf-Klein. Un ultimo studio (Lee 2008) su 465 partecipanti, riporta, con affidabilità moderata, valori di sensibilità di 0,44 e 0,41 e di specificità di 0,81 e 0,83 rispettivamente per il *cut-off* da 6 a 6,5 con il sistema di Todd e il *cut-off* da 9 a 10 con il sistema di Freedman.

Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)

Un solo studio su 57 partecipanti (Razavi 2014) analizzava l'accuratezza dello strumento IQCODE rispetto ai criteri clinici, riportando, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,46 e di specificità di 0,89 applicando un *cut-off* di punteggio ≥ 3,4.

Mini Addenbrooke's Cognitive Examination (Mini-ACE)

Due studi su un totale di 717 partecipanti (Larner 2017, Williamson 2018) valutavano l'accuratezza del Mini-ACE rispetto alla diagnosi clinica riportando, con affidabilità moderata, valori di sensibilità da 0,95 a 0,97 e valori di specificità da 0,49 a 0,51 applicando un punteggio di *cut-off* di 25.

Mini Mental State Examination (MMSE)

Nove studi valutavano l'accuratezza di vari punteggi di *cut-off* della scala MMSE rispetto alla diagnosi clinica o ai criteri diagnostici per la diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Quattro studi su un totale di 574 partecipanti (Dong 2013, Larner 2015, Luis 2009, Ravaglia 2005) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,17 a 0,76 e valori di specificità da 0,75 a 0,96 applicando un punteggio di *cut-off* di 24-25, mentre sei studi su un totale di 2.805 partecipanti (Biundo 2013, Dong 2013, Mellor 2016, Saxton 2009, Smith 2007, Yu 2012) riportano, con affidabilità molto bassa, valori

di sensibilità da 0,06 a 0,87 e valori di specificità da 0,74 a 1 applicando un punteggio di *cut-off* di 25-26. Uno studio su 89 partecipanti (Biundo 2013) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,53 e una specificità di 0,78 applicando un punteggio di *cut-off* di 26-27, mentre tre studi su un totale di 701 partecipanti (Biundo 2013, Luis 2009, Saxton 2009) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,29 a 0,85 e valori di specificità da 0,45 a 0,92 applicando un punteggio di *cut-off* di 27-28.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Sette studi valutavano l'accuratezza di vari punteggi di *cut-off* della scala MoCA rispetto alla diagnosi clinica o ai criteri diagnostici per la diagnosi di MCI. Uno studio su 211 partecipanti (Dong 2013) riporta, con affidabilità bassa, una sensibilità di 0,80 e una specificità di 0,92 applicando un punteggio di *cut-off* di 19-20. Uno studio su 693 partecipanti (Dautzenberg 2022) riporta, con affidabilità molto bassa, una sensibilità di 0,37 e una specificità di 0,78 rispetto a diagnosi clinica, applicando un *cut-off* di 21. Uno studio su 980 partecipanti (Yu 2012) riporta, con affidabilità moderata, una sensibilità di 0,69 e una specificità di 0,64 applicando un punteggio di *cut-off* di 21-22. Due studi su un totale di 1.064 partecipanti (Luis 2009, Mellor 2016) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,87 a 0,96 e valori di specificità da 0,73 a 0,95 applicando un punteggio di *cut-off* di 22-23, mentre sei studi su un totale di 9.994 partecipanti (Dautzenberg 2022, Larner 2017, Lu 2011, Luis 2009, Smith 2007, Yu 2012) riportano, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,80 a 1 e valori di specificità da 0,31 a 0,82 applicando un punteggio di *cut-off* di 26.

Trail Making Test-A (TMT-A)

Due studi su un totale di 1.596 partecipanti (Ramlall 2014, Wei 2018) valutavano l'accuratezza del TMT-A rispetto ai criteri clinici riportando, con affidabilità bassa, valori di sensibilità da 0,48 a 0,77 e valori di specificità da 0,63 a 0,78 applicando un punteggio di *cut-off* da 72 a 72,5.

Analisi delle prove

Valutazione iniziale nel *setting* non specialistico **Quesito 2a e Quesito 2b**

Il processo diagnostico della demenza è complesso e articolato e va attuato attraverso una logica consequenziale. È importante tenere presente che gli strumenti diagnostici da utilizzare possono variare tra i diversi *setting*, primario e specialistico (generale e CDCD), poiché ognuno di essi sarà volto a individuare un esito di interesse differente. Per tale motivo è stata mantenuta l'analisi delle prove separate tra i diversi contesti clinici.

La diagnosi di demenza è per la persona che la riceve un'esperienza stressante e traumatica non solo nel momento in cui viene comunicata, ma anche durante tutte le fasi dell'*iter* diagnostico che portano a definirla, per cui deve essere guidata con estrema cura.

Per tale motivo la scelta dello strumento a supporto della diagnosi deve combinare

accuratezza, semplicità di somministrazione e minor dispendio in termini temporali al fine di ridurre l'impatto sulla persona in termini di stress fisico e/o emotivo ma garantendo l'appropriatezza della prestazione diagnostica. È essenziale inoltre essere disponibili a fornire informazioni e chiarimenti durante tutto il processo diagnostico perché la persona e/o il suo *caregiver*/amministratore possano fornire un consenso informato alle indagini proposte, soprattutto se particolarmente impegnative.

La revisione delle prove nel contesto del *setting* primario è stata mirata a individuare gli strumenti diagnostici più accurati in tale ambito (Medico di Medicina Generale, MMG; ospedale) che possano definire al meglio quali persone con sospetto di demenza/deterioramento cognitivo è probabile ne siano effettivamente affette e dovrebbero quindi essere inviate presso un CDCD per proseguire l'*iter* diagnostico.

Gli strumenti individuati sono test di valutazione delle funzioni cognitive validati, informativi, che necessitano di breve tempo di somministrazione e la cui *performance* è verificata da studi scientifici rispetto a criteri clinici diagnostici o ad altri test di riferimento di riconosciuta utilità nel supportare il sospetto di demenza.

La minore latenza temporale con cui la persona arriva a visita nel *setting* non specialistico rispetto ai *setting* specialistici consente di accedere a una valutazione più rapida del sospetto di demenza, ma di contro obbliga a una riduzione del tempo che può essere dedicato alla valutazione della persona. I medici che operano nel *setting* primario (MMG o medico ospedaliero) devono quindi poter utilizzare un test cognitivo validato che coniughi brevità di somministrazione e buona accuratezza (sensibilità e specificità) per determinare rapidamente la possibilità di trovarsi di fronte a una demenza/decadimento cognitivo.

Per le suddette considerazioni nessun test diagnostico invasivo viene preso in considerazione per questo *setting* né dalla LG NICE né dal presente aggiornamento.

L'approccio alla persona con sospetto di demenza deve iniziare dalla raccolta di una storia informativa guidata da un'accurata anamnesi sulla storia clinica ma anche sulle attività quotidiane della persona, sui suoi rapporti familiari e sociali, con particolare riguardo alle modificazioni degli interessi e dei comportamenti e alla qualità del sonno. È necessario concentrare l'attenzione non solo su sintomi cognitivi e psicocomportamentali, ma anche sull'impatto che questi hanno sulla vita quotidiana dell'individuo e sulla sua autonomia.

A tale riguardo, il NICE raccomanda di considerare uno strumento strutturato, l'*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) o il *Functional Activities Questionnaire* (FAQ), che può essere completato autonomamente da un informatore anche in un secondo momento. Dal momento che questo strumento non trova applicazione nella pratica clinica in Italia, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha deciso unanimemente di rimuovere la raccomandazione riguardo a tale strumento.

Il colloquio clinico è rivolto alla persona e ai suoi familiari stretti che possano fornire elementi informativi. La valutazione iniziale condotta secondo buona pratica clinica dovrebbe includere un esame fisico in cui il MMG valuta globalmente la persona in relazione ai suoi parametri clinici di base (parametri vitali), stato nutrizionale, motricità, orientamento, capacità di mantenere l'attenzione durante il collo-

quio e capacità espressiva. Vengono inoltre considerate le condizioni e le patologie che potrebbero avere un peso nella valutazione cognitiva e far sospettare la presenza di una possibile demenza, come per esempio i deficit sensoriali (ipovisione e ipoacusia), i disturbi depressivi, la condizione di *delirium*, l'utilizzo di farmaci anticolinergici o altri farmaci psicotropi.

Una parte integrante fondamentale di questo approccio diagnostico iniziale è rappresentata dall'utilizzo di un test cognitivo validato che coniughi accuratezza e brevi tempi di somministrazione.

La valutazione iniziale nel *setting* di cure primarie è mirata a confermare il sospetto di demenza o deficit cognitivo ma anche a escludere condizioni di decadimento cognitivo secondarie e potenzialmente reversibili, legate a problematiche di natura internistica o a patologie neurologiche di altra natura. In questo contesto specifico, oltre all'indicazione di effettuare i test ematochimici e un esame citochimico delle urine, come già suggerito dal NICE, il GdL ha discusso e deliberato di inserire nell'iniziale percorso nel contesto delle cure primarie la prescrizione di un esame neuroradiologico di base (TC cerebrale e/o RM encefalo). Questa indicazione viene considerata nelle LG NICE solo nel *setting* specialistico con la motivazione che, al pari di SPECT, PET e biomarcatori, questi esami siano inaccessibili in un *setting* primario. Il GdL ritiene invece che in tale contesto l'esame neuroradiologico strutturale di base assuma un ruolo rilevante consentendo di individuare eventuali condizioni, alcune anche comuni, come le problematiche vascolari (per esempio l'ematoma subdurale), neoformazioni cerebrali, idrocefalo, che determinano disturbi cognitivi e che richiedono una presa in carico tempestiva da parte di specialisti e strutture di secondo livello.

Particolare attenzione meritano situazioni in cui il disturbo cognitivo e/o la demenza si esplicitino clinicamente in un lasso temporale breve mostrandosi rapidamente progressivi; questa condizione dà indicazione a una valutazione specialistica neurologica generale da effettuarsi in tempi rapidi, mirata a escludere patologie infettive, infiammatorie, vascolari, tossico-metaboliche mediante l'espletamento di esami di secondo livello. In tale contesto va anche considerato il sospetto di CJD (*Creutzfeldt-Jakob Disease*) che necessita di una specifica diagnostica di secondo livello sostenuta da esami di neuroimmagine, elettrofisiologici (EEG) e bioumorali specifici.

La mancata considerazione di un eventuale decadimento cognitivo di natura secondaria aumenta significativamente la latenza temporale tra esordio dei sintomi e definizione della diagnosi, soprattutto se la persona è inopportunamente indirizzata a effettuare una prima visita neurologica presso un CDCD rispetto a una valutazione neurologica generale o, se necessario, neurochirurgica. Questo eccesso di rinvii nel formalizzare la diagnosi determina un ritardo nell'iniziare un trattamento della patologia oltre che uno stress inutile per le persone e un dispendio di risorse.

Analogamente a quanto considerato dal NICE, in base all'esperienza clinica del GdL, non è stato ritenuto opportuno considerare altri test quali SPECT, PET e biomarcatori liquorali nel *setting* di cure primarie per supportare la decisione di indirizzare una persona con sospetta demenza a un *setting* specialistico, in quanto tali test

non solo non sono disponibili in questo contesto ma risultano essere economicamente dispendiosi.

Il loro valore informativo va tuttavia considerato in una fase successiva del percorso diagnostico in *setting* specialistico, per supportare la diagnosi differenziale e la classificazione del sottotipo di demenza, che devono essere definite da uno specialista esperto.

I benefici della diagnosi precoce di demenza primaria sono intesi attualmente in senso speculativo in relazione alla non disponibilità di un trattamento farmacologico in grado di modificare la storia naturale della malattia. È comunque necessario sottolineare che la tempestività diagnostica può consentire ai pazienti e alle famiglie di prendere importanti decisioni mediche, legali e finanziarie per il futuro, oltre che sviluppare misure di sicurezza in casa, definire obiettivi e sostenere i professionisti sanitari per la pianificazione condivisa del percorso.

Tra le criticità della fase diagnostica iniziale è importante includere la possibilità che una persona esprima la volontà di non voler ricevere riscontro di una valutazione e/o della diagnosi, con conseguente non attivazione del processo di presa in carico, anche se a discapito della cura della persona.

Considerato il *setting* primario e l'utilizzo di strumenti per la valutazione iniziale di sospetto deficit cognitivo, viene rafforzata la raccomandazione di non escludere una diagnosi di demenza solamente sulla base di un punteggio normale a seguito di una valutazione cognitiva in questo ambito.

Si conferma l'indicazione del NICE a scegliere test cognitivi brevi, idonei al contesto di cure primarie, con una buona sensibilità (≥ 80%) e una buona specificità (≥ 70%). Il GdL ha convenuto che le prove presentate non sono a favore di un singolo test e ha quindi raccomandato una selezione di possibili test.

Avendo identificato nuovi studi dopo l'aggiornamento della letteratura, sono stati ricalcolati i valori di accuratezza per i diversi *cut-off* dei test analizzati, considerando sia gli studi precedentemente identificati dal NICE sia quelli individuati dalla presente revisione sistematica e valutando sia test già inclusi dal NICE sia nuovi test.

Va considerato che alcuni test utilizzati negli studi individuati, non indicati tra i precedenti, apparivano troppo selettivi in quanto mirati all'analisi di un solo dominio cognitivo, che potrebbe essere alterato in un sottotipo di demenza e non in un altro, non consentendo correttamente di formulare un sospetto di demenza nel contesto di cure primarie.

Comunque, alla luce delle nuove analisi, rispetto al NICE, è stata inserita la raccomandazione che riguarda l'utilizzo, tra gli strumenti standardizzati brevi, del *General Practitioner assessment of Cognititon* (GPCog) *cut-off* < 11 che ha mostrato una buona accuratezza diagnostica nel discriminare la condizione di demenza rispetto a non demenza, in uno studio con un'ampia dimensione del campione e di qualità moderata.

Sono confermate le raccomandazioni del NICE sull'uso del *10-point Cognitive Screener* (10-CS), *6-item Cognitive Impairment Test* (6-CIT), *6-item Screener* (6-IS), *Memory Impairment Screen* (MIS), *Mini-Cog, Test Your Memory* (TYM).

L'analisi delle prove, concordemente a quanto evidenziato dal NICE, conferma

una qualità delle prove bassa in molti test a causa di rischio di *bias* alto o molto alto, legato in particolare a una mancata segnalazione di procedure di cecità (in particolare riguardo all'utilizzo di *index test* verso *reference standard*), oppure sull'uso di *cut-off* ottimizzati e sull'analisi di sottogruppo che hanno escluso ampi segmenti della popolazione in studio (per esempio persone con deterioramento cognitivo lieve), declassando la qualità delle prove per rischio di parzialità.

Il GdL, in linea con la LG NICE, ha convenuto che i medici dovrebbero essere consapevoli delle ulteriori difficoltà di diagnosi di demenza in alcuni soggetti fragili e vulnerabili, come persone con deficit di sviluppo e sindrome di Down, persone con disturbi del linguaggio e sensoriali, persone con basso livello di alfabetizzazione. Sebbene le prove di base non permettano di formulare raccomandazioni specifiche su come il percorso diagnostico debba essere condotto per questi gruppi di persone, il GdL, in linea con la LG NICE, ha concordato sull'importanza che le persone con questi quadri clinici, in cui la diagnosi è più complessa, siano valutate da un medico con competenze specifiche, che conosca le difficoltà e sia in grado di apportare appropriati adattamenti al processo diagnostico utilizzato. Inoltre, è stato inserito nella LG il riferimento alla LG NG54[1] riguardante le persone con problemi di salute mentale e disabilità nell'apprendimento, che fornisce indicazioni su alcuni strumenti specifici da utilizzare per la valutazione della demenza in queste categorie di malattie.

Il GdL, in linea con la LG NICE, ha inoltre evidenziato la criticità legata alla somministrazione di alcuni test (per esempio il MoCA) che forniscono valutazioni meno robuste in alcuni gruppi di popolazione a causa delle differenze culturali, dei livelli di istruzione, delle questioni linguistiche, che potrebbero condurre erroneamente alla formulazione di una diagnosi di demenza o al sospetto di demenza.

Va dunque ribadito come sia necessario tener conto di queste criticità, anche nel *setting* specialistico, nella scelta dei test cognitivi, definendo se necessario in modo appropriato e specifico i *cut-off*. Per tale motivo, il NICE ha convenuto che non è appropriato specificare i *cut-off* da utilizzare per i test, in quanto questi dovrebbero essere sempre considerati in relazione ai singoli individui e contesti.

Il GdL ha osservato che i test neuropsicologici non sono concepiti per essere utilizzati per la diagnosi di demenza in un *setting* primario. Queste valutazioni richiedono una competenza specifica e tempi di somministrazione e analisi più lunghi. Oltre a ciò, questi test spesso valutano le prestazioni in un singolo dominio o vengono inseriti in batterie di valutazione che includono prestazioni che riguardano diversi aspetti di costrutti complessi (per esempio la memoria).

Le informazioni dettagliate che derivano dalla valutazione neuropsicologica accurata contribuiscono a fornire informazioni utili al processo di diagnosi di demenza e a distinguere tra i vari sottotipi di demenza nel contesto di un *setting* specialistico.

[1] NICE. Mental health problems in people with learning disabilities: prevention, assessment and management. NICE guideline [NG54]. Published: 14 September 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ng54

Diagnosi di demenza nel *setting* specialistico **Quesito 2c**

Il percorso diagnostico che conduce a diagnosi di demenza in *setting* specialistico, quali i servizi diagnostici specializzati – Centri per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) – è necessario che sia pianificato in sequenza e misurato alla persona in relazione alla capacità dei test utilizzati nei vari livelli diagnostici di dirimere la diagnosi. La decisione di inserire nell'*iter* diagnostico ulteriori test va programmata per livelli, quando si renda necessario un supporto aggiuntivo per dirimere l'incertezza diagnostica e operare una diagnosi differenziale che definisca un sottotipo di demenza. Nelle persone in cui appare più difficile giungere a una diagnosi si può considerare di utilizzare tutti i test che potrebbero fornire un contributo diagnostico rilevante, oltre al singolo test considerato il migliore per una determinata diagnosi.

La diagnosi di demenza in vita resta una diagnosi eminentemente clinica, con i *reference standard* rappresentati da criteri clinici specifici per sottotipo di demenza.

Il giudizio clinico dello specialista nel percorso diagnostico deve dunque essere guidato dai Criteri clinici di riferimento riconosciuti e aggiornati per i diversi sottotipi di demenza:

- *International consensus criteria for dementia with Lewy bodies* (McKeith 2017);
- *International criteria for Creutzfeldt-Jakob disease* (Watson 2022);
- *International FTD criteria for frontotemporal dementia (primary progressive nonfluent aphasia and semantic dementia)* (Gorno-Tempini 2011);
- *International Frontotemporal Dementia Consortium criteria for behavioural variant frontotemporal dementia* (Rascovsky 2011);
- *NINDS-AIREN criteria for vascular dementia* (Román 1993);
- *NIA criteria for Alzheimer's disease* (McKhann 2011);
- *Movement Disorders Society criteria for Parkinson's disease dementia* (Dubois 2007);
- *WHO Global Surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies* (1998).[2]

Sono disponibili limitate prove sull'accuratezza diagnostica dei criteri clinici verso i criteri neuropatologici, con un'affidabilità delle prove variabile.

Nelle LG NICE e nell'aggiornamento non sono stati reperiti studi che valutino l'accuratezza diagnostica dei criteri clinici per la diagnosi di AD (McKhann 2011) rispetto alla diagnosi neuropatologica, che costituisce il *gold standard* di riferimento.

Tra gli studi selezionati, uno studio di bassa qualità, relativo alla *performance* diagnostica dei criteri di consenso per la DLB rispetto a diagnosi neuropatologica, mostra valori di sensibilità e specificità alti che supportano la diagnosi differenziale della DLB rispetto alle altre demenze.

[2] WHO. Global Surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of WHO consultation, February 9-11, 1998, Geneva, Switzerland. 1998. https://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO_EMC_ZDI_98_9/en/ (Ultima visita 30/08/2023).

I criteri FTD *Consortium Criteria* (FTDCC) per la demenza frontotemporale, in particolare i criteri che riguardano la variante *bv*-FTD (diagnosi differenziale *bv*-FDT e non-*bv*-FTD) rispetto a diagnosi neuropatologica, mostrano globalmente buona sensibilità e specificità come rivelato da uno in studio di qualità moderata in relazione alla diagnosi di FTD senza precisazione di sottogruppi di malattia.

Uno studio di qualità bassa valuta i criteri della *Movement Disorders Society* (MDS) per la diagnosi di PDD in relazione alla diagnosi clinica (*reference standard*), rilevando una buona accuratezza per i *cut-off* più alti.

I criteri NINDS-AIREN valutati rispetto all'analisi neuropatologica mostrano una sensibilità bassa e una buona specificità nel distinguere demenza vascolare rispetto ad AD e demenza mista

L'analisi dei sei studi che valutano l'accuratezza di diversi criteri clinici per la diagnosi di CJD sporadica evidenzia buona sensibilità e specificità dei criteri del 1998 del'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO). Si deve tuttavia tener presente che si tratta di studi con un livello di qualità molto basso; in contrasto, la valutazione dei criteri francesi per la diagnosi CJD (*French Criteria for CJD*), di qualità moderata, mostra parametri di accuratezza inferiori.

I criteri di *Consensus* per la degenerazione corticobasale (CBD) (*Corticobasal degeneration Consensus Criteria*, CBDCC) rispetto alla neuropatologia hanno mostrato, in uno studio di bassa qualità, una buona sensibilità ma bassissima capacità di identificare i veri negativi.

I criteri clinici sono stati utilizzati come standard di riferimento per la valutazione dell'accuratezza dei test diagnostici per i sottotipi di demenza nella maggior parte degli studi individuati. Può essere accettato che siano i migliori standard di riferimento in vita per la diagnosi dei sottotipi di demenza, dal momento che l'esame neuropatologico, *gold standard* diagnostico, è disponibile solo *post mortem*, eccetto in casi eccezionali.

Nel contesto clinico che conduce alla definizione diagnostica specialistica iniziale, l'esame neuropsicologico assume un ruolo rilevante in quanto consente non solo di confermare un coinvolgimento delle funzioni cognitive (demenza verso non demenza) ma, utilizzando test o batterie di test che analizzano specifici domini, è determinante nel supportare la diagnosi differenziale tra le diverse forme di demenza.

La valutazione specialistica iniziale non può prescindere da un esame clinico neurologico e da test cognitivi in grado di discriminare la condizione di demenza da non demenza.

Dal momento della conferma del coinvolgimento cognitivo, i criteri clinici diagnostici aggiornati disponibili sostengono il clinico anche nella valutazione della diagnosi differenziale.

L'analisi delle prove relative a test cognitivi somministrati con lo scopo di discriminare tra demenza e non demenza mediante una valutazione complessiva ma sintetica del quadro cognitivo ha individuato diversi test.

L'*Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE) e *il Clock Drawing Test* (CDT), entrambi validati nella popolazione italiana (Caffarra 2011, Pigliautile 2011), limitata-

mente ad alcuni *cut-off* mostrano una buona accuratezza in studi di qualità moderata, mentre il *Boston Naming Test,* BNT (< 13) rivela una buona accuratezza nel confermare la presenza di malattia ma una capacità molto bassa di escluderla.

La *Brief Neuropsychological Test Battery* secondo uno studio di alta qualità risulta avere una buona accuratezza.

Il *Mini-Cog (Scanlan & Borson)* presenta ottime *performance* in uno studio di qualità moderata.

Il *Memory Impairment Screen* (MIS) *cut-off* < 4 e < 5 ha buona *performance* in uno studio di alta qualità.

Il *Mini Mental State Examination* (MMSE) fino a *cut-off* < 22 in uno studio di qualità moderata ha mostrato buoni parametri di accuratezza rispetto ai criteri diagnostici nel *setting* di cure primarie, tuttavia il test mostrava minore accuratezza nell'individuare la condizione di demenza negli studi in ambiente specialistico.

Tra i diversi studi che analizzano il MoCA, validato nella popolazione italiana (Bosco 2017, Pirani 2022), è evidente una buona *performance* per *cut-off* < 19 anche se l'affidabilità delle prove è bassa.

Il *Rowland Universal Dementia Assessment Scale* (RUDAS) ha una buona capacità di individuare i veri negativi in due studi di qualità moderata.

Il test per la fluenza semantica ha, in uno studio di livello moderato rispetto ai criteri diagnostici, una migliore *performance* a *cut-off* < 14.

L'analisi complessiva dei test non ha fornito prove di accuratezza che consentano di indicare l'utilizzo di un test rispetto agli altri.

In considerazione dell'importanza della fase iniziale del processo diagnostico nel contesto specialistico, il GdL ha deliberato che una valutazione delle funzioni cognitive con test neuropsicologici validati debba essere parte integrante dell'*iter* diagnostico della demenza e delle sue sottocategorie diagnostiche (offrire *versus* considerare), modificando la forza della raccomandazione del NICE. Va sempre considerato che la somministrazione e la corretta interpretazione di test neuropsicologici rende spesso necessario il contributo di un neuropsicologo o di uno specialista in neuropsicologia.

Dal momento che le diagnosi di AD costituiscono approssimativamente i due terzi del totale delle diagnosi di demenza, nel caso di sospetto di questa forma di demenza si ritiene necessario indicare che la valutazione diagnostica debba includere anche un test di memoria verbale episodica, considerato che il deficit della memoria e del richiamo verbale sono presenti in modo peculiare nell'AD.

Il GdL ha deliberato, modificando le indicazioni del NICE, che TC cerebrale e/o RM encefalo siano considerate nella valutazione del sospetto di demenza già nel *setting* delle cure non specialistiche (vedere prima), in relazione al loro potenziale valore diagnostico nell'escludere condizioni di decadimento cognitivo di natura secondaria che necessitino di un trattamento tempestivo presso un altro *setting* specialistico rispetto ai CDCD. È bene comunque tenere presente che l'interpretazione dei dati complessi di neuroradiologia rende necessario il contributo di specialisti anche nel *setting* di cure primarie.

Tuttavia nel caso in cui questa fase del processo non sia stata messa a punto nell'am-

bito delle cure primarie, o se a discrezione dello specialista si ritenga opportuna una rivalutazione (per esempio nel sospetto di una possibile condizione di idrocefalo normoteso), è necessario prescrivere un esame di diagnostica per immagini strutturale (TC e/o RM) per escludere cause reversibili di declino cognitivo e a supporto della diagnosi differenziale della sottocategoria diagnostica, a meno che la diagnosi di demenza sia già stata ben stabilita e il suo sottotipo sia chiaramente identificato. L'analisi dell'affidabilità delle prove che riguardano il ruolo di TC e RM mostra scarsa capacità discriminante tra condizione di demenza e non demenza. Tale dato conferma quanto già convenuto dal NICE, che, sebbene la RM abbia una buona specificità per la maggior parte dei sottotipi di demenza, la sensibilità è bassa. Migliori *performance* sono offerte per la demenza vascolare e la variante comportamentale della FTD (*bv*-FTD), sulla base di prove con affidabilità da bassa a moderata (buona sensibilità, specificità e rapporti di verosimiglianza positivi da moderati ad ampi). Da rimarcare la considerazione che una diagnosi di AD non andrebbe mai esclusa solo sulla base dei risultati di una TC o di una RM.

È necessario ribadire come anche in un ambiente specialistico sia importante formulare una diagnosi accurata sulla base del minor numero di esami necessari, non solo per limitare l'uso di test diagnostici potenzialmente stressanti ma anche per contenere gli alti costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Sulla base di questo presupposto, l'utilizzo di ulteriori test diagnostici andrebbe considerato solo nel caso in cui si ritenga necessario un supporto per ridurre l'incertezza diagnostica riguardo al sottotipo di demenza e solo nelle circostanze in cui questo intervento consenta poi di modificare la gestione della malattia.

Ampia discussione è stata condotta su quali test eseguire per diagnosticare i sottotipi di demenza se a questo punto permane ancora incertezza diagnostica.

Rimarcando il vantaggio indiscusso per la persona di giungere a una diagnosi certa del sottotipo di demenza, si raccomanda che alcuni test di secondo livello, quali esami di neuroimmagine funzionale (SPECT, PET) e biomarcatori liquorali, che necessitano di rachicentesi per il prelievo di campione liquorale, siano eseguiti in serie piuttosto che in parallelo, per minimizzare il carico sulla persona. Va ricordato che, soprattutto nella condizione di fragilità delle persone con demenza, gli esami di neuroimmagine potrebbero non essere ben tollerati, a causa della durata e della possibilità che la persona soffra di claustrofobia. La rachicentesi per il prelievo liquorale è un esame invasivo non esente da possibili complicanze.

L'esecuzione di test in parallelo potrebbe indubbiamente in alcuni casi consentire una diagnosi più rapida, ma bisogna ricordare che nei casi in cui ciò non sia realmente necessario potrebbe comportare situazioni di stress indotto da procedure diagnostiche lunghe e/o invasive, non esenti da possibili complicanze. Il GdL dunque conferma, sulla base delle prove, la raccomandazione del NICE con l'indicazione a eseguire questi test in sequenza, pur considerando di eseguire ulteriori test rimanenti se la diagnosi dovesse restare incerta.

In relazione alla diagnosi di AD, ulteriori test specifici individuati negli studi sono rappresentati dalla ricerca di biomarcatori in esami di neuroimmagine e liquorali.

L'uso di biomarcatori o esami di neuroimmagine più specializzati (^{18}F-FDG PET,

SPECT di perfusione – ^{99m}ECD SPECT, ^{99m}HMPAO SPECT) per persone con sospetto di AD vanno considerati nel caso di persistenza di incertezza diagnostica.

Le *performance* di ^{99m}ECD SPECT e ^{99m}HMPAO SPECT (a camera singola o multipla) nel distinguere AD da non AD sono state descritte in studi di qualità da molto bassa a moderata. L'accuratezza della ^{18}F-FDG PET rispetto ai criteri clinici e alla neuropatologia ha mostrato negli studi individuati, di qualità molto bassa, una sensibilità variabile da molto scarsa a buona, e una specificità variabile ma complessivamente buona.

Quando ^{18}F-FDG PET è stata utilizzata per distinguere AD da altre demenze, da nessuna demenza e da non-AD, ha mostrato buona sensibilità, specificità e rapporti di verosimiglianza (*Likelyhood Ratio*, LR), pur considerando che si tratta di studi di bassa qualità. L'esame appare invece meno informativo nel distinguere AD da FTD e da DLB, in studi di qualità molto bassa.

L'analisi delle prove sull'accuratezza di PET amiloide nella diagnosi di AD rispetto ai criteri clinici, ha mostrato, in studi di qualità bassa, parametri di accuratezza molto variabili e comunque inferiori alla *performance* diagnostica dei criteri clinici considerati come *reference standard*. A tale riguardo il GdL ha confermato la raccomandazione di ricerca allo scopo di esaminare l'utilità e il rapporto costo-efficacia della PET amiloide nel supportare la diagnosi di AD e delle altre demenze in confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri test di *imaging* o biomarcatori.

Sulla base della qualità variabile delle prove, è stata confermata dal GdL l'indicazione che lo specialista consideri per la diagnosi di AD l'uso della ^{18}F-FDG PET e, qualora non disponibile, della SPECT di perfusione, considerando che la differenza tra l'accuratezza di questi test non consente di esprimere una preferenza nell'utilizzo di uno rispetto all'altro. In entrambi i casi, la qualità delle prove è apparsa variabile (da molto bassa a moderata), con una buona sensibilità e specificità.

In alternativa agli esami di neuroimmagine può essere considerato, quale test specifico per dirimere un sospetto di AD, il dosaggio dei biomarcatori liquorali, in particolare di t-*Tau* e p-*Tau* 181, analizzati insieme alla Aβ 1-42 o al rapporto tra Aβ 1-42 e Aβ 1-40.

L'analisi complessiva delle prove mostra che il dosaggio di queste proteine liquorali e l'individuazione dei relativi rapporti possono essere utili per indirizzare la diagnosi di alcuni sottotipi di demenza, in particolare l'AD e la CJD. Per quanto riguarda la raccomandazione sulla diagnosi di AD, si è deciso di considerare di eseguire solo l'analisi di t-*Tau* insieme con p-*Tau* (quindi non considerare la t-*Tau* da sola senza p-*Tau*) più l'analisi della Aβ 1-42 o al rapporto tra Aβ 1-42 e Aβ 1-40, dopo aver valutato la letteratura selezionata dall'aggiornamento.

Per quanto riguarda la diagnosi di CJD, alcune proteine liquorali mostrano alte *performance* diagnostiche. La combinazione della proteina 14-3-3 e Aβ 1-42 rispetto al *gold standard* neuropatologico permette di differenziare persone affette da CJD da persone non affette da CJD con sensibilità 99% e specificità 98%, in uno studio di alta qualità. Inoltre, la metodica RT-QuIC differenzia soggetti con CJD da senza CJD rispetto ai criteri clinici e all'analisi neuropatologica con alta *performance* (sensibilità fino a 96% e specificità fino a 100%), in studi di qualità moderata.

Pur considerando l'utilità dei biomarcatori liquorali, occorre sempre considerare una serie di aspetti, tra cui la difficoltà di ottenere campioni dai pazienti, considerando l'invasività della procedura e la scarsa affidabilità di alcuni di questi test nelle persone anziane. I livelli di questi biomarcatori, infatti, variano con l'aumentare dell'età, anche in soggetti cognitivamente normali; per tale ragione è molto importante considerare l'età del paziente prima di sottoporlo a questo tipo di test data la possibilità di ottenere un maggior numero di falsi positivi nelle persone più anziane. Quindi, l'età media e il *range* di età della popolazione negli studi vanno considerati nell'interpretazione delle prove di accuratezza diagnostica dei test, soprattutto in relazione ai dati sui biomarcatori liquorali.

Sulla base della discussione del GdL riguardo ai benefici per la persona con sospetta demenza di eseguire test di secondo livello in serie, viene confermata la raccomandazione del NICE, in relazione alla diagnosi di AD, di considerare di effettuare l'analisi alternativa rispetto a PET/SPECT e ai biomarcatori liquorali, vale a dire, in caso di impossibilità di raggiungere una diagnosi in seguito all'effettuazione di uno di tali test, si raccomanda di effettuare l'altro.

Un'altra questione discussa a lungo dal GdL è che l'uso di questi biomarcatori liquorali rimane limitato a causa dell'invasività della puntura lombare che richiede esperienza dell'operatore e il ricovero in ospedale del paziente, delle controindicazioni e complicanze associate alle procedure di prelievo del liquor e dei costi alti.

Per ovviare a queste problematiche sarebbe utile poter effettuare queste analisi nel plasma, ma a oggi le prove scientifiche non permettono di formulare una raccomandazione. Pertanto, a oggi, effettuare un'analisi sui biomarcatori plasmatici ha un'utilità solo ai fini di ricerca per permettere di capire se possano sostituire quelli liquorali o rappresentare un primo passo all'interno del percorso diagnostico per identificare quei pazienti che necessitano di una successiva valutazione del liquor.

Il GdL conferma la raccomandazione di non utilizzo del test genetico per apolipoproteina E (*ApoE*), in quanto si tratta di un fattore di rischio identificato per AD e non può essere considerato un biomarcatore per la diagnosi di demenza.

Si conferma l'indicazione a non raccomandare l'uso dell'EEG in quanto non fornisce informazioni diagnostiche significative specifiche per la diagnosi di AD, in studi di alta qualità. Il ruolo dell'EEG resta fondamentale nella pratica clinica a supporto della diagnosi differenziale rispetto a condizioni specifiche quali encefalopatie secondarie o encefaliti quali quelle virali, encefalite limbica e altre condizioni immuno-mediate, o attività epilettiformi nel contesto di sindromi paraneoplastiche o epilessia *late-onset*, condizioni specifiche di sofferenza cerebrale associate a peculiari quadri clinici.

Si ribadisce la necessità di tenere sempre presente che una quota di persone con AD a esordio precoce presenta un'eziologia genetica della demenza, per cui, a conferma della diagnosi, può essere considerato l'uso del test genetico-molecolare.

Diagnosi di demenza a corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia*, DLB)

La demenza a corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia*, DLB) è una sinucleinopatia caratterizzata clinicamente da demenza e parkinsonismo con coinvolgimento peculiare

della degenerazione della via nigrostriatale e della corteccia posteriore. L'analisi delle prove sul ruolo degli esami di neuroimmagine a supporto della diagnosi di DLB sottolinea l'utilità della ^{123}I-FP-CIT SPECT (*DaTScan*) che consente, mediante captazione del radio farmaco a livello del trasportatore presinaptico della dopamina nello striato, di evidenziarne la funzionalità. Questo esame consente in effetti di differenziare questa forma di demenza da altre patologie con demenza non caratterizzate dalla presenza di corpi di Lewy e in cui non è presente il coinvolgimento del circuito dei nuclei della base. Per tale ragione, questo test non è utile a differenziare la DLB dalla PDD. L'uso della ^{123}I-FP-CIT SPECT per la diagnosi di DLB viene raccomandato sulla base di prove di qualità da bassa (DLB verso non-DLB rispetto a neuropatologia) a moderata (DLB verso altre demenze) che supportano valori buoni di sensibilità e specificità.

L'analisi delle prove della SPECT con *N-isopropyl-p-(^{123}I) iodoamphetamina* (^{123}I-IMP SPECT) ha mostrato ridotta accuratezza rispetto alla ^{123}I-FP-CIT SPECT, in studi di bassa qualità, per cui il suo utilizzo non è raccomandato per la diagnosi e diagnosi differenziale della DLB.

La scintigrafia miocardica MIBG radiomarcata con iodio 123 (^{123}I-MIBG) valuta in modo non invasivo l'integrità delle terminazioni simpatiche presinaptiche postgangliari cardiache. Questa metodica, originariamente utilizzata nello studio di patologie cardiache, ha successivamente mostrato una riduzione dell'*uptake* in soggetti con patologie a corpi di Lewy come la malattia di Parkinson e la DLB, tanto da essere considerato a supporto della diagnosi clinica di queste patologie in caso di incertezza diagnostica rispetto ad altri parkinsonismi atipici.

Le prove di cinque studi che considerano l'uso della scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG per la diagnosi di DLB rispetto a non-DLB sono di bassa qualità, ma mostrano buoni parametri di accuratezza, con rapporti di verosimiglianza da grandi a molto grandi. Un altro singolo studio che ha esaminato la DLB rispetto ad altre demenze ha fornito prove di qualità da moderata ad alta con un'accuratezza diagnostica simile.

L'insieme di queste prove ha portato il GdL a confermare la raccomandazione di considerare la scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG come supporto alla diagnosi di DLB nel caso di non disponibilità della ^{123}I-FP-CIT SPECT. È importante ribadire che questo esame non è utile per la diagnosi differenziale con PDD, poiché la scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG può mostrare una denervazione simpatica postgangliare nel PD come nella DLB. Una diagnosi di DLB non deve essere tuttavia esclusa solamente sulla base di un risultato normale alla ^{123}I-FP-CIT SPECT o alla scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG in relazione alla non assoluta accuratezza dei test.

La valutazione delle prove relative alla *performance* diagnostica dell'EEG rispetto alla diagnosi clinica di DLB ha mostrato, in uno studio di qualità moderata, buona sensibilità ma scarsa specificità. L'accuratezza migliore si è rilevata in studi che utilizzavano metodiche EEGrafiche che richiedevano un'elaborazione del segnale con valutazione EEG quantitativa che non è sempre proponibile nella *routine* di pratica clinica del SSN per la quale è necessaria una valutazione in centri speciali-

stici. L'esame polisonnografico con registrazione EEGrafica può essere considerato a conferma del dubbio di *REM sleep Behavior Disorder* (RBD), criterio *core* nella diagnosi di DLB (McKeith 2017). Per tale motivo il GdL ha deciso di modificare la raccomandazione di pratica clinica della LG NICE, inserendo l'indicazione, in caso di diagnosi incerta e sospetto di DLB, in caso di indisponibilità di ^{123}I-FP-CIT SPECT, a considerare in alternativa scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG o esame polisonnografico con registrazione EEGrafica.

Il *Lewy Body Composite Risk Score* (LBCRS) è un questionario a 10-*item* che individua segni e sintomi comunemente associati alla patologia a corpi di Lewy, pertanto, non può essere considerato come un test diagnostico per la demenza. Per questo motivo, nonostante la buona accuratezza valutata del test, non è raccomandato.

Diagnosi di demenza frontotemporale (*Frontotemporal Dementia*, FTD)

Diverse considerazioni riguardano le prove relative alla ^{18}F-FDG PET e alla SPECT di perfusione (ECD SPECT e HMPAO SPECT) per la diagnosi di FTD.

Le prove relative alla ^{18}F-FDG PET per la diagnosi di FTD rispetto a non-FTD, per differenziare la variante *bv*-FTD o per la diagnosi differenziale rispetto ad AD o altre demenze mostrano livelli di accuratezza variabile, con sensibilità molto bassa e in alcuni casi buona specificità, in studi di qualità da bassa o molto bassa. Anche nel caso della diagnosi di afasia primaria progressiva (*Primary Progressive Aphasia*, PPA) rispetto a non-PPA, l'affidabilità delle prove è bassa. Ne consegue che il GdL conferma l'indicazione a utilizzare questo test quando permane incertezza diagnostica, in particolare a causa della buona specificità riscontrata.

La ^{99m}Tc-HMPAO SPECT a camera multipla per la diagnosi differenziale tra FTD e altre demenze rispetto a diagnosi clinica e neuropatologica ha mostrato una maggiore sensibilità e una specificità simile rispetto alla valutazione automatizzata e alla combinazione con i dati relativi all'acquisizione a telecamera singola (non più in uso).

Di contro, ^{99m}Tc-ECD SPECT (*visual assessment*) appare un test molto sensibile e specifico nel distinguere FTD da non-FTD ma la prova è limitata a un solo studio di qualità moderata.

In considerazione della diversa disponibilità delle due metodiche, non si ritiene opportuno specificare quale tipo di SPECT eseguire in caso di diagnosi incerta e sospetto di FTD, e si raccomanda la SPECT di perfusione con lettura semi-quantitativa come alternativa alla ^{18}F-FDG PET.

Inoltre, nonostante sia possibile che l'interpretazione dell'esame mostri un chiaro interessamento dei lobi frontale e temporale, questo parametro non può essere ritenuto condizione necessaria alla diagnosi, considerando la possibilità di test non dirimenti in soggetti con diagnosi clinica di FTD. Di conseguenza, si conferma la raccomandazione a non escludere la diagnosi di FTD sulla base degli esami raccomandati.

La demenza frontotemporale riconosce in alcuni casi una causa genetica. Tale considerazione va sempre tenuta presente nel percorso diagnostico.

Diagnosi di demenza vascolare (*Vascular Dementia*, VaD)

La demenza vascolare (*Vascular Dementia*, VaD) è la seconda forma di demenza dopo l'AD, ma numerosi aspetti quali classificazione della malattia, criteri diagnostici e natura esatta della relazione tra patologia cerebrovascolare e deterioramento cognitivo sono ancora controversi.

Non è definito quale entità di patologia vascolare sia sufficiente a compromettere le funzioni cognitive della persona. Inoltre, se è relativamente più semplice interpretare gli effetti di basso o alto carico vascolare evidenziato in un esame di diagnostica per immagini, è spesso più difficile interpretare le situazioni intermedie e moderate.

L'analisi delle prove che riguardano la RM encefalo mostra studi di qualità da bassa a moderata, con buona sensibilità e specificità rispetto a AD, DLB e altre demenze, moderata rispetto a non-VaD. Dunque, in caso di diagnosi incerta e sospetto di demenza vascolare, si conferma l'indicazione a effettuare una RM dell'encefalo e, nel caso non disponibile o controindicata (claustrofobia, presenza di dispositivi elettronici, oggetti e dispositivi in materiale metallico non magneto-compatibile) può essere utilizzata al suo posto la TC cerebrale. Sebbene non siano state identificate prove specifiche sull'accuratezza diagnostica della TC per la demenza vascolare, viene ritenuto che i risultati positivi evidenziati per la RM indirettamente implichino che anche altre metodiche di neuroradiologia strutturale potrebbero avere un valore diagnostico. La RM resta l'esame di prima scelta, in quanto è l'esame che ha mostrato prove chiare e solide a sostegno del suo utilizzo.

L'analisi della *performance* diagnostica dell'*Hachinski Ischemic Score* (HIS) in uno studio di qualità moderata rispetto all'analisi neuropatologica, per la diagnosi differenziale di VaD, ha mostrato buona sensibilità e specificità.

Considerando complessivamente l'incertezza diagnostica legata alla diagnosi di VaD, e alla possibilità che ci si trovi davanti a una demenza mista con componente degenerativa, si ribadisce di non formulare una diagnosi di VaD solo sulla base del carico lesionale vascolare. Inoltre, nel formulare una diagnosi di VaD è sempre indicato fare riferimento ai criteri clinici disponibili e, se necessario, chiedere il parere di esperti.

Anche per la demenza vascolare a esordio precoce deve essere considerata una causa genetica (per esempio CADASIL) per cui bisogna sempre tenere presente questo aspetto nell'eventualità di stabilire la necessità di ulteriori test diagnostici.

A considerazione finale sull'utilizzo di esami di neuroimmagine nelle demenze, il costo maggiore è rappresentato dall'acquisto iniziale del macchinario stesso per gli esami strutturali mentre in seguito il costo incrementale di ciascun test eseguito è molto più basso, e più dispendioso per il SSN appare l'acquisto dei radiofarmaci per gli esami funzionali.

In conclusione, il GdL sottolinea come il giudizio clinico dello specialista nel percorso diagnostico deve dunque essere guidato dai criteri validati per l'*iter* diagnostico dei sottotipi di demenza, il che implica quindi l'utilizzo di tutti i test clinici e strumentali contenuti nei criteri citati nella Raccomandazione 11. Nel caso di incertezza diagnostica e quindi a supporto della diagnosi di sottotipo, si fornisce indicazione

all'utilizzo di ulteriori test diagnostici, in base alle indicazioni riportate nelle Raccomandazioni da 14 a 27.

Il NICE sottolinea che la variabilità della sensibilità e della specificità osservata tra gli studi che utilizzano gli stessi test può essere dovuta a differenze nelle popolazioni analizzate. Il GdL ha convenuto che alcuni test sono più vulnerabili a questo problema rispetto ad altri (per esempio, alcuni test cognitivi).

Confermando quanto rilevato dal NICE, le prove relative ai sottotipi di demenza più rari (HIV-*Associated Neurocognitive Disorder* – HAND, neurosifilide, CADASIL e degenerazione corticobasale) non sono sufficientemente solide per formulare raccomandazioni. Tuttavia, queste persone sono probabilmente sottoposte a cure altamente specializzate e quindi l'impossibilità di formulare raccomandazioni nella LG è improbabile abbia un impatto sulla loro assistenza.

Diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) nel *setting* specialistico **Quesito 2d**

La diagnosi di MCI è attualmente supportata, nel contesto specialistico clinico-assistenziale, da criteri esclusivamente clinici (Albert 2011).

Non sono disponibili biomarcatori validati per la diagnosi e diagnosi differenziale di MCI in questo *setting* di cure. Lo studio dei biomarcatori in esami di neuroimmagine e liquorali è attualmente riservato, nel caso della diagnosi di MCI, esclusivamente al contesto di ricerca, compresi anche i *trial* clinici, a supporto dei criteri di eleggibilità della popolazione da includere. Il *National Institute on Aging* (NIA), che definisce i criteri diagnostici per MCI "dovuto ad AD", ribadisce che questa condizione non può essere attualmente diagnosticata con un test di laboratorio. Il MCI è una condizione definita da criteri clinici, cognitivi e funzionali che richiede, per la sua definizione, il giudizio di un medico specialista (vedere Introduzione del capitolo «Percorsi di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico»).

Per tale motivo la discussione volta a definire raccomandazioni di pratica clinica in questa LG non si è estesa ad altri test oltre a quelli di valutazione neuropsicologica.

L'analisi delle prove relative all'individuazione di test più efficaci per diagnosticare MCI nel *setting* specialistico (CDCD) si fonda sull'individuazione di test neuropsicologici validati, analizzati a diversi *cut-off*, valutati a confronto con *reference standard* costituito da criteri clinici diagnostici per MCI o diagnosi clinica dello specialista.

Diversi test sono stati individuati (*Mini Mental State Examination* – MMSE, *Montreal Cognitive Assessment* – MoCA, *Clinical Dementia Rating Scale* – CDR, *AD8 Dementia Screening Interview* – AD8, *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* – IQCODE, *Mini Addenbrooke's Cognitive Examination* – Mini-ACE, *Clock Drawing Test* – CDT, *Trail Making Test-A* –TMT-A). Complessivamente gli effetti dimostrati sono piccoli e la certezza delle prove appare da bassa a moderata.

Tra i test maggiormente utilizzati, il MMSE ha mostrato valori molto variabili di accuratezza per supportare la diagnosi di MCI in termini sia di sensibilità sia di

specificità a tutti i *cut-off* analizzati. Il MoCA mostra, in due diversi studi, buona accuratezza globale a *cut-off* di 19-20 e 22-23.

Il GdL formula, come per la diagnosi di demenza, la raccomandazione di effettuare un'iniziale valutazione nel contesto specialistico mediante test neuropsicologici validati, che includano test sulla memoria episodica, come parte integrante dell'*iter* diagnostico del MCI e dei suoi sottotipi, considerando la maggiore probabilità, nel caso di progressione a demenza, di sviluppare un'AD.

Si ritiene necessario raccomandare per le persone con una diagnosi di MCI una valutazione regolare nel tempo con lo scopo di monitorare in modo standardizzato eventuali variazioni nelle abilità cognitive, che possono esplicitarsi in regressione dei sintomi, mantenimento di una stabilità cognitiva, o prova di progressione a demenza.

Raccomandazioni

Valutazione iniziale nel *setting* non specialistico

1	Al momento della valutazione iniziale raccogliere un'anamnesi che includa sintomi cognitivi, comportamentali e psicologici e l'impatto che tali sintomi hanno nella vita quotidiana: · dalla persona con sospetto di declino cognitivo e · se possibile, da un conoscente stretto (per esempio un familiare e/o *caregiver*).	FORTE POSITIVA
2	In caso di sospetto di declino cognitivo a seguito della valutazione iniziale: · condurre un esame fisico e · eseguire i test del sangue e delle urine più appropriati per escludere le cause reversibili di declino cognitivo e · utilizzare test cognitivi e · prescrivere TC e/o RM encefalo per escludere cause secondarie di declino cognitivo.	FORTE POSITIVA
3	In caso di utilizzo di test cognitivi per la valutazione del paziente e intervista al conoscente stretto (per esempio familiare), utilizzare strumenti brevi strutturati e validati: · *10-point cognitive screener (10-CS)*; · *6-item cognitive impairment test (6-CIT)* (tradotto in italiano); · *6-item screener (6-IS)*; · *Memory Impairment Screen (MIS)*; · *Mini-Cog*; · *Test Your Memory (TYM)* (tradotto in italiano); · *General Practitioner Assessment of Cognititon (GPCOG)* (unico test validato sulla popolazione italiana per il suo utilizzo nel *setting* delle cure primarie).	FORTE POSITIVA

4	Non escludere il declino cognitivo solamente sulla base di un punteggio normale a seguito di una valutazione cognitiva e prevedere un monitoraggio dello stato cognitivo.	FORTE NEGATIVA
5	Riferire la persona a un servizio specialistico per la diagnosi di demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD) qualora: · siano state valutate ed escluse cause reversibili di declino cognitivo (incluso *delirium*, disturbi depressivi, deficit sensoriali [perdita di vista o udito] o declino cognitivo causato da farmaci associati a un aumentato carico anticolinergico) e · sussista ancora un sospetto di demenza.	FORTE POSITIVA
6	Riferire le persone con sospetto di demenza a progressione rapida a un servizio di neurologia che abbia accesso a test (incluso l'esame del liquor) per la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.	FORTE POSITIVA
7	Per maggiori indicazioni sulla valutazione della demenza in persone con disturbi specifici dell'apprendimento, fare riferimento alla Tabella 6 a p. 105.	FORTE POSITIVA

Diagnosi di demenza nel *setting* specialistico

8	Nel caso in cui la valutazione specialistica iniziale (inclusi appropriata valutazione neurologica e test cognitivi) confermi il declino cognitivo e siano state escluse le possibili cause reversibili diagnosticare, se possibile, il sottotipo di demenza.	DEBOLE POSITIVA
9	In caso di sospetto di demenza di Alzheimer includere nella valutazione un test di memoria verbale episodica.	FORTE POSITIVA
10	Offrire una valutazione neuropsicologica utilizzando test neuropsicologici validati come parte integrante dell'*iter* diagnostico della demenza e delle sue sottocategorie diagnostiche.	FORTE POSITIVA
11	Utilizzare criteri validati per guidare il giudizio clinico nell'*iter* diagnostico dei sottotipi di demenza, inclusi: · criteri di consenso internazionali per la demenza a corpi di Lewy; · criteri internazionali per la demenza frontotemporale (afasia primaria progressiva non fluente e demenza semantica); · criteri dell'*International Frontotemporal Dementia Consortium* per la variante comportamentale della demenza frontotemporale; · criteri *NINDS-AIREN* per la demenza vascolare*;* · criteri *NIA-AA* per la demenza di Alzheimer*;* · criteri della *Movement Disorders Society* per la demenza associata a malattia di Parkinson*;* · criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e criteri internazionali per la malattia di *Creutzfeldt-Jakob.*	FORTE POSITIVA
12	Offrire esami di neuroradiologia strutturale per escludere cause reversibili di declino cognitivo e a supporto della diagnosi differenziale della sottocategoria diagnostica, a meno che la diagnosi di demenza sia già ben stabilita e il suo sottotipo sia chiaro.	FORTE POSITIVA

13	Considerare l'utilizzo di ulteriori test diagnostici solo nel caso in cui: · siano di supporto alla diagnosi del sottotipo e · la conoscenza della sottocategoria diagnostica modifichi la gestione.	DEBOLE POSITIVA

Ulteriori test specifici per la demenza di Alzheimer

14	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza di Alzheimer, considerare in alternativa: · ^{18}F-FDG PET, o la SPECT di perfusione qualora la ^{18}F-FDG PET non sia disponibile oppure · esame del liquor per il dosaggio di: – *Tau* totale e p-*Tau* 181 insieme a – rapporto tra β amiloide 1-42 e β amiloide 1-40 o β amiloide 1-42. In caso di impossibilità a raggiungere una diagnosi a seguito di uno di tali test, considerare l'utilizzo dell'alternativa.	DEBOLE POSITIVA
15	Tenere in considerazione che all'aumento dell'età corrisponde un aumento della probabilità di ottenere un risultato falso positivo all'esame del liquor.	DEBOLE POSITIVA
16	Non escludere una diagnosi di demenza di Alzheimer solamente sulla base dei risultati di una TC o RM.	FORTE NEGATIVA
17	Non utilizzare l'esame del genotipo *ApoE ε4* o l'EEG per diagnosticare la demenza di Alzheimer.	FORTE NEGATIVA
18	Considerare che la demenza di Alzheimer a esordio precoce ha una causa genetica in alcune persone.	DEBOLE POSITIVA

Ulteriori test per la demenza a corpi di Lewy

19	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza a corpi di Lewy, prescrivere un esame di ^{123}I-FP-CIT SPECT.	FORTE POSITIVA
20	In caso di non disponibilità di ^{123}I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: · scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG o · esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica.	DEBOLE POSITIVA
21	Non escludere una diagnosi di demenza a corpi di Lewy solamente sulla base di un risultato normale all'esame con ^{123}I-FP-CIT SPECT o scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG.	FORTE NEGATIVA

Ulteriori test per la demenza frontotemporale

22	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza frontotemporale, utilizzare, con lettura semi-quantitativa, in alternativa: · ^{18}F-FDG PET o · SPECT di perfusione.	FORTE POSITIVA

23	Non escludere una diagnosi di demenza frontotemporale solamente sulla base dei risultati degli esami di neuroradiologia strutturale, di perfusione o metabolici.	FORTE NEGATIVA
24	Considerare che la demenza frontotemporale ha una causa genetica in alcune persone.	DEBOLE POSITIVA

Ulteriori test per la demenza vascolare

25	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza vascolare, prescrivere una RM. In caso di non disponibilità o controindicazione alla RM, prescrivere una TC.	FORTE POSITIVA
26	Non formulare una diagnosi di demenza vascolare solo sulla base del carico lesionale vascolare.	FORTE NEGATIVA
27	Considerare che la demenza vascolare a esordio giovanile ha una causa genetica in alcune persone.	DEBOLE POSITIVA

Diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* nel *setting* specialistico

28	Offrire una valutazione neuropsicologica utilizzando test neuropsicologici validati, che includano test sulla memoria episodica, come parte integrante dell'*iter* diagnostico del *Mild Cognitive Impairment* e dei suoi sottotipi.	FORTE POSITIVA
29	Non offrire biomarcatori per la diagnosi e diagnosi differenziale di *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA
30	Offrire alle persone con una diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* una valutazione regolare nel tempo per monitorare eventuali variazioni nelle funzioni cognitive.	FORTE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Diagnosi e diagnosi differenziale di demenze e *Mild Cognitive Impairment*

2R	Qual è l'utilità e il rapporto costo-efficacia della PET amiloide nel fornire supporto alla diagnosi di demenza di Alzheimer e altre demenze a confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri biomarcatori di neuroimmagine o liquorali?
3R	Qual è l'utilità dei biomarcatori plasmatici nel fornire supporto alla diagnosi di demenza di Alzheimer e altre demenze a confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri biomarcatori di neuroimmagine o liquorali?
4R	Qual è l'utilità clinica dei biomarcatori per l'inquadramento diagnostico, la diagnosi differenziale e la prognosi di *Mild Cognitive Impairment*?

Tabella 6. Documenti di riferimento per la gestione di specifiche condizioni

Condizione	Documenti di riferimento	Fonte
Multimorbilità	Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia	SNLG 2021
	Multimorbidity: clinical assessment and management	NICE NG56
	Older people with social care needs and multiple long-term conditions	NICE-NG22
Delirium	*Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care*	NICE-CG103
Diabete	La terapia del diabete mellito di tipo 2	SNLG 2022
	Type 2 diabetes in adults: management	NICE-NG28
	Type 2 diabetes in adults	NICE-QS209
Ipertensione	*Hypertension in adults: diagnosis and management*	NICE-NG136
Problemi cardiovascolari/obesità	*Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification*	NICE-CG181
	Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbilità metaboliche	SNLG 2022
Incontinenza	*Faecal incontinence in adults: management*	NICE-CG49
	Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management	NICE-CG148
Disabilità sensoriali	*Hearing loss in adults: assessment and management*	NICE-NG98
Cadute/fratture	Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle fratture da fragilità	SNLG 2021
	Fratture del femore prossimale nell'anziano	SNLG 2021
	Falls in older people: assessing risk and prevention	NICE CG161
	Falls in older people	NICE-QS86
	Hip fracture: management	NICE-CG124
Malattie oncologiche	Tumori dell'anziano (parte generale)	SNLG 2022
Depressione	*Depression in adults: treatment and management*	NICE-NG222
Malattia di Parkinson	*Parkinson's disease in adults*	NICE-NG71
Disturbi specifici dell'apprendimento	*Mental health problems in people with learning disabilities: prevention, assessment and management*	NG54

Bibliografia

Abdel-Aziz K, Larner AJ. Six-item cognitive impairment test (6CIT): pragmatic diagnostic accuracy study for dementia and MCI. Int Psychogeriatr 2015; 27(6): 991-7.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 270-279.

Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH et al. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(8): 925-9.

Ampuero I, Alegre-Abarrategui J, Rodal I et al. On the diagnosis of CADASIL. J Alzheimers Dis 2009; 17(4): 787-94.

Andreasen N, Minthon L, Davidsson P et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol 2001; 58(3): 373-9.

Apolinario D, Lichtenthaler DG, Magaldi RM et al. Using temporal orientation, category fluency, and word recall for detecting cognitive impairment: the 10-point cognitive screener (10-CS). Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(1): 4-12.

Arslan E, Ekmekçioğlu Ö, Görtan FA et al. The value of FDG-PET/CT by using 3-dimensional stereotactic surface projection software analysis in the differential diagnosis of dementia. Turk J Med Sci 2015; 45(5): 1149-58.

Bacchetta JP, Kövari E, Merlo M et al. Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldest-old. Neurobiol Aging 2007; 28(4): 579-85.

Bahl JM, Heegaard NH, Falkenhorst G et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2009; 30(11): 1834-41.

Bastide L, De Breucker S, Van den Berge M et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised is as effective as the original to detect dementia in a French-speaking population. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 34(5-6): 337-43.

Beaudry P, Cohen P, Brandel JP et al. 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10(1): 40-6.

Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D et al. Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(5): 278-85.

Berger G, Frölich L, Weber B et al. Diagnostic accuracy of the clock drawing test: the relevance of "time setting" in screening for dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol 2008; 21(4): 250-60.

Bergman H, Chertkow H, Wolfson C et al. HM-PAO (CERETEC) SPECT brain scanning in the diagnosis of Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 1997; 45(1): 15-20.

Biundo R, Weis L, Pilleri M et al. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) 2013; 120(4): 627-33.

Bonello M, Larner AJ. Applause sign: screening utility for dementia and cognitive impairment. Postgrad Med 2016; 128(2): 250-3.

Bosco A, Spano G, Caffò AO et al. Italians do it worse. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) optimal cut-off scores for people with probable Alzheimer's disease and with probable cognitive impairment. Aging Clin Exp Res. 2017; 29(6): 1113-1120.

Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Delaroche O et al. Value of neuropsychological testing, imaging, and CSF biomarkers for the differential diagnosis and prognosis of clinically ambiguous dementia. J Alzheimers Dis 2012; 28(2): 323-36.

Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. Neurology 2000; 54(5): 1095-9.

Brandt C, Bahl JC, Heegaard NH et al. Usability of cerebrospinal fluid biomarkers in a tertiary memory clinic. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25(6): 553-8.

Brodaty H, Connors MH, Loy C et al. Screening for Dementia in Primary Care: A Comparison of the GPCOG and the MMSE. Dement Geriatr Cogn Disord 2016; 42(5-6): 323-330.

Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T et al. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. Neurology 2001; 56(11): 1528-33.

Caffarra P, Gardini S, Zonato F et al. Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. J Clin Exp Neuropsychol 2011; 33(9): 982-8.

Callahan CM, Unverzagt FW, Hui SL et al. Six-item screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research. Med Care 2002; 40(9): 771-81.

Caminiti SP, Sala A, Iaccarino L et al. Brain glucose metabolism in Lewy body dementia: implications for diagnostic criteria. Alzheimers Res Ther 2019; 11(1): 20.

Carnero-Pardo 2013 {published and unpublished data} Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S et al. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. BMC Neurology 2011; 11: 92. [Personal communication to Creavin et al. 2016 Cochrane Review. Email from: C Carnero-Pardo 31 October 2014.]

Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S et al. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. BMC Neurol 2011; 11: 92

Chen C, Dong YH, Merchant R et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in detecting patients with moderate cognitive impairment, no dementia (CIND) and at high risk of dementia. Conference: Alzheimer's Association International Conference, Paris France. Conference Start: 20110716 Conference

End: 20110721. 2011. [Dati presi da Davis et al. 2015 Cochrane Review]

Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(11): 1243-8.

Christensen IT, Larsson EM, Holm IE et al. Olfactory testing in consecutive patients referred with suspected dementia. BMC Geriatr 2017; 17(1): 129.

Creavin ST, Fish M, Lawton M et al. A Diagnostic Test Accuracy Study Investigating General Practitioner Clinical Impression and Brief Cognitive Assessments for Dementia in Primary Care, Compared to Specialized Assessment. J Alzheimers Dis 2023; 95(3): 1189-1200.

Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: a 6-year prospective study. BMC Neurol 2011; 11: 133.

Coutinho G, De Oliveira-Souza R, Moll J et al. Is it possible to identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using a 30-minute neuropsychological battery? Revista de Psiquiatria Clinica 2013; 40(4): 139-143.

Cruz-Orduña I, Bellón JM, Torrero P et al. Detecting MCI and dementia in primary care: effectiveness of the MMS, the FAQ and the IQCODE [corrected]. Fam Pract 2012;29(4): 401-6.

Cuadrado-Corrales N, Jiménez-Huete A, Albo C et al. Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. BMC Neurol 2006; 6:25.

Daniel B, Agenagnew L, Workicho A et al. Validation of the Rowlands Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) to detect major neurocognitive disorder among elderly people in Ethiopia, 2020. PLoS One 2022; 17(1): e0262483.

Dautzenberg GMFC, Lijmer JG, Beekman ATF. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) with a double threshold: improving the MoCA for triaging patients in need of a neuropsychological assessment. Int Psychogeriatr 2022; 34(6): 571-583.

Döbert N, Pantel J, Frölich L et al. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(2-3) :63-70.

Dong Y, Yean Lee W, Hilal S et al. Comparison of the Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination in detecting multi-domain mild cognitive impairment in a Chinese sub-sample drawn from a population-based study. Int Psychogeriatr 2013; 25(11): 1831-8.

Dubois B, Burn D, Goetz C et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. Mov Disord 2007; 22(16): 2314-24.

Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? Alzheimers Dement 2014; 10(6): 713-723.e2.

Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A et al. Cerebrospinal fluid amyloid-β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. Alzheimers Res Ther 2015; 7(1): 30.

Engedal K, Snaedal J, Hoegh P et al. Quantitative EEG Applying the Statistical Recognition Pattern Method: A Useful Tool in Dementia Diagnostic Workup. Dement Geriatr Cogn Disord 2015; 40(1-2): 1-12.

Estorch M, Camacho V, Paredes P et al. Cardiac (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging allows early identification of dementia with Lewy bodies during life. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(9): 1636-41.

Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. Neurology 2011; 77(9): 875-82.

Fiorini M, Iselle G, Perra D et al. High Diagnostic Accuracy of RT-QuIC Assay in a Prospective Study of Patients with Suspected sCJD. Int J Mol Sci 2020; 21(3): 880.

Flicker L, Logiudice D, Carlin JB et al. The predictive value of dementia screening instruments in clinical populations. Int J Geriatr Psychiatry 1997; 12(2): 203-9.

Fourier A, Dorey A, Perret-Liaudet A et al. Detection of CSF 14-3-3 Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients Using a New Automated Capillary Western Assay. Mol Neurobiol 2018; 55(4): 3537-3545.

Foutz A, Appleby BS, Hamlin C et al. Diagnostic and prognostic value of human prion detection in cerebrospinal fluid. Ann Neurol 2017; 81(1): 79-92.

Frisoni GB, Prestia A, Zanetti O et al. Markers of Alzheimer's disease in a population attending a memory clinic. Alzheimers Dement 2009; 5(4): 307-17.

Gabelle A, Dumurgier J, Vercruysse O et al. Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center: the PLM Study. J Alzheimers Dis 2013; 34(1): 297-305.

Galvin JE. Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. Alzheimers Dement (Amst) 2015; 1(3): 316-324.

Garcia M, Perlado Ortiz de Pinedo F. Cognitive deterioration: use of the short version of the Informant Test (IQCODE) in the geriatrics consultations. Revista Española de Geriatria y Gerontolgia 2002; 37: 81-5. [Dati presi da Harrison et al. 2015 Cochrane Review]

Gold G, Bouras C, Canuto A et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. Am J Psychiatry 2002; 159(1): 82-7.

Goldstein FC, Ashley AV, Miller E et al. Validity of the montre-

al cognitive assessment as a screen for mild cognitive impairment and dementia in African Americans. J Geriatr Psychiatry Neurol 2014; 27(3): 199-203.

Gonçalves DC, Arnold E, Appadurai K et al. Case finding in dementia: comparative utility of three brief instruments in the memory clinic setting. Int Psychogeriatr 2011; 23(5): 788-96.

Goodman I, Golden G, Flitman S et al. A multi-center blinded prospective study of urine neural thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease. J Am Med Dir Assoc 2007; 8(1): 21-30.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 2011; 76(11): 1006-14.

Gustafson L, Englund E, Brunnström H et al. The accuracy of short clinical rating scales in neuropathologically diagnosed dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2010; 18(9): 810-20.

Hamlin C, Puoti G, Berri S et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2012; 79(6): 547-52.

Hancock P, Larner AJ. Diagnostic utility of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) and its combination with the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in a memory clinic-based population. Int Psychogeriatr 2009; 21(3): 526-30.

Hancock P, Larner AJ. Test Your Memory test: diagnostic utility in a memory clinic population. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(9): 976-80.

Hanyu H, Shimizu S, Hirao K et al. The role of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22(5-6): 379-84.

Harris JM, Gall C, Thompson JC et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. Neurology 2013; 80(20): 1881-7.

Heath CA, Cooper SA, Murray K et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2010; 67(6): 761-70.

Hentschel F, Kreis M, Damian M et al. The clinical utility of structural neuroimaging with MRI for diagnosis and differential diagnosis of dementia: a memory clinic study. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(7): 645-50.

Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J Nucl Med 2000; 41(11): 1920-8.

Holman BL, Johnson KA, Gerada B et al. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. J Nucl Med 1992; 33(2): 181-5. Erratum in: J Nucl Med 1992; 33(4): 484.

Ibach B, Binder H, Dragon M et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample. Neurobiol Aging 2006; 27(9): 1202-11.

Jagust W, Reed B, Mungas D et al. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? Neurology 2007; 69(9): 871-7.

Jahn H, Wittke S, Zürbig P et al. Peptide fingerprinting of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: identification and prospective evaluation of new synaptic biomarkers. PLoS One 2011; 6(10): e26540.

Jubb MT, Evans JJ. An Investigation of the Utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in the Early Detection of Dementia in Memory Clinic Patients Aged over 75 Years. Dement Geriatr Cogn Disord 2015; 40(3-4): 222-32.

Jung Y, Jordan LG 3rd, Lowe VJ et al. Clinicopathological and 123I-FP-CIT SPECT correlations in patients with dementia. Ann Clin Transl Neurol 2018; 5(3): 376-381.

Kaneta T, Nakatsuka M, Nakamura K et al. Improved Diagnostic Accuracy of SPECT Through Statistical Analysis and the Detection of Hot Spots at the Primary Sensorimotor Area for the Diagnosis of Alzheimer Disease in a Community-Based Study: "The Osaki-Tajiri Project". Clin Nucl Med 2016; 41(1): e1-6.

Kemp PM, Clyde K, Holmes C. Impact of 123I-FP-CIT (DaTSCAN) SPECT on the diagnosis and management of patients with dementia with Lewy bodies: a retrospective study. Nucl Med Commun 2011; 32(4): 298-302.

Kenney K, Brechtel C, Takahashi H et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to quantify 14-3-3 proteins in the cerebrospinal fluid of suspected Creutzfeldt-Jakob disease patients. Ann Neurol 2000; 48(3): 395-8.

Kiesmann M, Chanson JB, Godet J et al. The Movement Disorders Society criteria for the diagnosis of Parkinson's disease dementia: their usefulness and limitations in elderly patients. J Neurol 2013; 260(10): 2569-79.

Knafelc R, Lo Giudice D, Harrigan S et al. The combination of cognitive testing and an informant questionnaire in screening for dementia. Age Ageing 2003; 32(5): 541-7.

Knapskog AB, Engedal K, Braekhus A. Performance of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease in a Memory Clinic in Norway. Alzheimer Dis Assoc Disord 2016; 30(1): 8-14.

Koikkalainen J, Rhodius-Meester H, Tolonen A et al. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. Neuroimage Clin 2016; 11: 435-449.

Kukull WA, Larson EB, Teri L et al. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. J Clin Epidemiol 1994; 47(9): 1061-7.

Larner AJ. AD8 Informant Questionnaire for Cognitive Impairment: Pragmatic Diagnostic Test Accuracy Study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2015; 28(3): 198-202.

Larner AJ. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) for the diagnosis and differential diagnosis of dementia. Clin Neurol Neurosurg 2007; 109(6): 491-4.

Larner AJ. MACE versus MoCA: equivalence or superiority? Pragmatic diagnostic test accuracy study. Int Psychogeriatr 2017; 29(6): 931-937.

Lattanzio F, Abu-Rumeileh S, Franceschini A et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and Aβ42 levels. Acta Neuropathol 2017; 133(4): 559-578.

Launes J, Sulkava R, Erkinjuntti T et al. 99Tcm-HMPAO SPECT in suspected dementia. Nucl Med Commun 1991; 12(9): 757-65.

Lee KS, Kim EA, Hong CH et al. Clock drawing test in mild cognitive impairment: quantitative analysis of four scoring methods and qualitative analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 26(6): 483-9.

Leitão MJ, Baldeiras I, Almeida MR et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic accuracy is improved by a new CSF ELISA 14-3-3γ assay. Neuroscience 2016; 322: 398-407.

Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP et al. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: a prospective study in 112 patients. Neurology 2000; 55(4): 514-6.

Lu J, Li D, Li F. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2011; 24(4): 184-90.

Luis CA, Keegan AP, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(2): 197-201.

Maddalena A, Papassotiropoulos A, Müller-Tillmanns B et al. Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. Arch Neurol 2003; 60(9): 1202-6.

Malhotra C, Chan A, Matchar D et al. Diagnostic performance of short portable mental status questionnaire for screening dementia among patients attending cognitive assessment clinics in Singapore. Ann Acad Med Singap 2013; 42(7): 315-9.

Manabe Y, Inui Y, Toyama H et al. 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy with early images alone is useful for the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. Psychiatry Res Neuroimaging 2017; 261: 75-79.

Masterman DL, Mendez MF, Fairbanks LA et al. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of technetium 99-HMPAO SPECT in discriminating Alzheimer's disease from other dementias. J Geriatr Psychiatry Neurol 1997; 10(1): 15-21.

Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurology 2000; 55(11): 1613-20.

Matsubara T, Kameyama M, Tanaka N et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. Neurology 2022; 98(16): e1648-e1659.

Matsuda H, Okita K, Motoi Y et al. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. Ann Nucl Med 2022; 36(12): 1039-1049.

Mattsson-Carlgren N, Grinberg LT, Boxer A et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Autopsy-Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. Neurology 2022; 98(11): e1137-e1150.

Mayeux R, Saunders AM, Shea S et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med 1998; 338(8): 506-11. Erratum in: N Engl J Med 1998; 338(18): 1325.

McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 2017; 89(1): 88-100.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 263-269.

McMurdo ME, Grant DJ, Kennedy NS et al. The value of HMPAO SPECT scanning in the diagnosis of early Alzheimer's disease in patients attending a memory clinic. Nucl Med Commun 1994; 15(6): 405-9.

Mellor D, Lewis M, McCabe M et al. Determining appropriate screening tools and cut-points for cognitive impairment in an elderly Chinese sample. Psychol Assess 2016; 28(11): 1345-1353.

Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A et al. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. Arch Neurol 2007; 64(6): 830-5.

Milian M, Leiherr AM, Straten G et al. The Mini-Cog versus the Mini-Mental State Examination and the Clock Drawing Test in daily clinical practice: screening value in a German Memory Clinic. Int Psychogeriatr 2012; 24(5): 766-74.

Mormont E, Jamart J, Robaye L. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting. J Geriatr Psychiatry Neurol 2012; 25(2): 78-84.

Morris GM, Holden TR, Weng H et al. Comparative Performance and Neuropathologic Validation of the AD8 Dementia Screening Instrument. Alzheimer Dis Assoc Disord 2020; 34(2): 112-117.

Mulder C, Verwey NA, van der Flier WM et al. Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. Clin Chem 2010; 56(2): 248-53.

Nielsen TR, Andersen BB, Gottrup H et al. Validation of the Rowland Universal Dementia Assessment Scale for multicultural screening in Danish memory clinics. Dement Geriatr Cogn Disord 2013; 36(5-6): 354-62.

O'Brien JT, McKeith IG, Walker Z et al. Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. Br J Psychiatry 2009; 194(1): 34-9.

O'Brien JT, Metcalfe S, Swann A et al. Medial temporal lobe width on CT scanning in Alzheimer's disease: comparison with

vascular dementia, depression and dementia with Lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11(2): 114-8.

Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. Alzheimers Dement 2013; 9(4): 414-21.

Panegyres PK, Rogers JM, McCarthy M et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. BMC Neurol 200912; 9: 41.

Pigliautile M, Ricci M, Mioshi E et al. Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. Dement Geriatr Cogn Disord 2011; 32(5): 301-7.

Pirani A, Nasreddine Z, Neviani F et al. MoCA 7.1: Multicenter Validation of the First Italian Version of Montreal Cognitive Assessment. J Alzheimers Dis Rep. 2022; 6(1): 509-520.

Postel-Vinay N, Hanon O, Clerson P et al. Validation of the Test Your Memory (F-TYM Test) in a French memory clinic population. Clin Neuropsychol 2014; 28(6): 994-1007.

Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. JAMA 2019; 321(13): 1286-1294

Ramlall S, Chipps J, Bhigjee AI et al. Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for dementia and mild cognitive impairment in a sample of residential elderly in South Africa. South African Journal of Psychiatry 2014; 20(4): 153-159.

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011; 134(Pt 9): 2456-77.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Screening for mild cognitive impairment in elderly ambulatory patients with cognitive complaints. Aging Clin Exp Res 2005; 17(5): 374-9.

Razavi M, Tolea MI, Margrett J et al. Comparison of 2 informant questionnaire screening tools for dementia and mild cognitive impairment: AD8 and IQCODE. Alzheimer Dis Assoc Disord 2014; 28(2): 156-61.

Read SL, Miller BL, Mena I et al. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. J Am Geriatr Soc 1995; 43(11): 1243-7.

Rohan Z, Smetakova M, Kukal J et al. Proteinase-activated receptor 2 and disease biomarkers in cerebrospinal fluid in cases with autopsy-confirmed prion diseases and other neurodegenerative diseases. BMC Neurol 2015; 15:50.

Rollin-Sillaire A, Bombois S, Deramecourt V et al. Contribution of single photon emission computed tomography to the differential diagnosis of dementia in a memory clinic. J Alzheimers Dis 2012; 30(4): 833-45.

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43(2): 250-60.

Sager MA, Hermann BP, La Rue A et al. Screening for dementia in community-based memory clinics. WMJ 2006; 105(7): 25-9.

Sakamoto F, Shiraishi S, Tsuda N et al. Diagnosis of dementia with Lewy bodies: can 123I-IMP and 123I-MIBG scintigraphy yield new core features? Br J Radiol 2017; 90(1070): 20160156.

Sakamoto F, Shiraishi S, Yoshida M et al. Diagnosis of dementia with Lewy bodies: diagnostic performance of combined ^{123}I-IMP brain perfusion SPECT and ^{123}I-MIBG myocardial scintigraphy. Ann Nucl Med 2014; 28(3): 203-11.

Saxton J, Morrow L, Eschman A et al. Computer assessment of mild cognitive impairment. Postgrad Med 2009; 121(2): 177-85.

Schröter A, Zerr I, Henkel K et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 2000; 57(12): 1751-7.

Sikkes SA, van den Berg MT, Knol DL et al. How useful is the IQCODE for discriminating between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints? Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 30(5): 411-6.

Silverman DH, Small GW, Chang CY et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 2001; 286(17): 2120-7.

Siritho S, Senanarong V, Nako A et al. Use of Hachinski Ischemic Score in the memory clinic: Thai experience. J Med Assoc Thai 2006; 89(11): 1822-8.

Skjerve A, Nordhus IH, Engedal K et al. Validation of the Seven Minute Screen and Syndrom Kurztest among elderly Norwegian outpatients. Int Psychogeriatr 2008; 20(4): 807-14.

Skogseth R, Hortobágyi T, Soennesyn H et al. Accuracy of Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies versus Neuropathology. J Alzheimers Dis 2017; 59(4): 1139-1152.

Slaets S, Van Acker F, Versijpt J et al. Diagnostic value of MIBG cardiac scintigraphy for differential dementia diagnosis. Int J Geriatr Psychiatry 2015; 30(8): 864-9.

Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. Can J Psychiatry 2007; 52(5): 329-32.

Streit S, Limacher A, Zeller A et al. Detecting dementia in patients with normal neuropsychological screening by Short Smell Test and Palmo-Mental Reflex Test: an observational study. BMC Geriatr 2015; 15: 90.

Suppa P, Anker U, Spies L et al. Fully automated atlas-based hippocampal volumetry for detection of Alzheimer's disease in a memory clinic setting. J Alzheimers Dis 2015; 44(1): 183-93.

Tagliapietra M, Zanusso G, Fiorini M et al. Accuracy of diagnostic criteria for sporadic creutzfeldt-jakob disease among rapidly progressive dementia. J Alzheimers Dis 2013; 34(1): 231-8.

Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS et al. A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64(3): 306-13.

Tariciotti L, Casadei M, Honig LS et al. Clinical Experience with

Cerebrospinal Fluid Aβ42, Total and Phosphorylated Tau in the Evaluation of 1,016 Individuals for Suspected Dementia. J Alzheimers Dis 2018; 65(4): 1417-1425.

Terpening Z, Cordato NJ, Hepner IJ et al. Utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination--Revised for the diagnosis of dementia syndromes. Australas J Ageing 2011; 30(3): 113-8.

Thomas AJ, Attems J, Colloby SJ et al. Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. Neurology 2017; 88(3): 276-283.

Toledo JB, Brettschneider J, Grossman M et al. CSF biomarkers cutoffs: the importance of coincident neuropathological diseases. Acta Neuropathol 2012; 124(1): 23-35.

Torkpoor R, Frolich K, Nielsen TR et al. Diagnostic Accuracy of the Swedish Version of the Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS-S) for Multicultural Cognitive Screening in Swedish Memory Clinics. J Alzheimers Dis 2022; 89(3): 865-876.

Treglia G, Cason E. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. J Neuroimaging 2012; 22(2): 111-7.

Tripathi M, Tripathi M, Vibha D et al. Tc-99m ethylcysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of dementias. Neurol India 2010; 58(6): 857-62.

Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. Brain 2005; 128(Pt 9): 2026-33.

Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M et al. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. J Neurol 2004; 251(3): 298-304.

Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J et al. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(9): 1210-4.

Velakoulis D, Lloyd JH. The role of SPECT scanning in a neuropsychiatry unit. Aust N Z J Psychiatry 1998; 32(4): 511-22.

Vijverberg EG, Dols A, Krudop WA et al. Diagnostic Accuracy of the Frontotemporal Dementia Consensus Criteria in the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome. Dement Geriatr Cogn Disord 2016; 41(3-4): 210-9. (a)

Vijverberg EG, Wattjes MP, Dols A et al. Diagnostic Accuracy of MRI and Additional [18F]FDG-PET for Behavioral Variant Frontotemporal Dementia in Patients with Late Onset Behavioral Changes. J Alzheimers Dis 2016; 53(4): 1287-97. (b)

Walker RW, Walker Z. Dopamine transporter single photon emission computerized tomography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Mov Disord 2009; 24 Suppl 2: S754-9.

Walker Z, Jaros E, Walker RW et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(11): 1176-81.

Watson N, Hermann P, Ladogana A et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. JAMA Netw Open 2022; 5(1): e2146319.

Wei M, Shi J, Li T et al. Diagnostic Accuracy of the Chinese Version of the Trail-Making Test for Screening Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc 2018; 66(1): 92-99.

Williamson JC, Larner AJ. MACE for the Diagnosis of Dementia and MCI: 3-Year Pragmatic Diagnostic Test Accuracy Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2018; 45(5-6): 300-307.

Woolf C, Slavin MJ, Draper B et al. Can the Clinical Dementia Rating Scale Identify Mild Cognitive Impairment and Predict Cognitive and Functional Decline? Dement Geriatr Cogn Disord 2016; 41(5-6): 292-302.

Yakushev I, Bartenstein P, Siessmeier T et al. Cerebrospinal fluid tau protein levels and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 30(3): 245-53.

Yamamoto S, Mogi N, Umegaki H et al. The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 18(2): 172-9.

Yeung PY, Wong LL, Chan CC et al. A validation study of the Hong Kong version of Montreal Cognitive Assessment (HK-MoCA) in Chinese older adults in Hong Kong. Hong Kong Med J 2014; 20(6): 504-10.

Yu J, Li J, Huang X. The Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study. BMC Psychiatry 2012; 12: 156.

Zerr I, Bodemer M, Gefeller O et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1998; 43(1): 32-40.

Zerr I, Kallenberg K, Summers DM et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2009; 132(Pt 10): 2659-68. Erratum in: Brain. 2012 Apr;135(Pt 4):1335.

Zerr I, Pocchiari M, Collins S et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000; 55(6): 811-5.

Zwan MD, Bouwman FH, Konijnenberg E et al. Diagnostic impact of [18F]flutemetamol PET in early-onset dementia. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 2.

Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo

Quesito 3a	**Quali farmaci che possono peggiorare il declino cognitivo sono comunemente prescritti alle persone con demenza?**
Quesito 3b	**Quali sono gli strumenti più efficaci per identificare i farmaci che possono causare declino cognitivo?**

Ricerca della letteratura

QUESITO 3A

Sulla base dell'approccio adottato dalla LG NICE non è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura per questo quesito dal momento che la revisione avrebbe avuto come unico possibile obiettivo raccogliere dati sui possibili rischi associati a farmaci già ben conosciuti. L'obiettivo del quesito era invece identificare quali farmaci associati a un maggior rischio di causare declino cognitivo sono attualmente prescritti più comunemente nel territorio. Nel caso della LG NICE il territorio di riferimento era il Regno Unito, mentre le analisi effettuate per il presente adattamento sono state riferite al territorio italiano. Le prove per il Quesito 3a nella LG NICE sono state ottenute tramite una *survey* affidata allo *UK Prescribing Observatory for Mental Health* (POMH), che ha elaborato un'analisi dei *pattern* prescrittivi all'interno di un *cluster* di strutture di salute mentale. Per il presente adattamento del dato al territorio italiano è stato contattato il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci (CNRVF) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'analisi è stata effettuata utilizzando il flusso delle prestazioni farmaceutiche erogate attraverso le farmacie, pubbliche e private, convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), istituito ai sensi della L. 448/1998, monitorate dall'Osservatorio sui Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

QUESITO 3B

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1.711
Studi selezionati e letti in *full text*	20
Studi inclusi	8
Studi inclusi NICE	7
Totale studi inclusi	15

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una sospetta diagnosi di demenza.
Variabili diagnostiche	• Valutazioni con strumenti standardizzati, strumenti e protocolli utilizzati per identificare farmaci che possono causare declino cognitivo. • Storia clinica.
Esiti	• Incidenza di demenza correttamente identificata. • Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi). • Variazione nella prevalenza di polifarmacoterapia appropriata. • Ricoveri ospedalieri potenzialmente evitabili. • Uso di risorse e costi.
Setting	Primario, specialistico, acuto, residenziale.

Obiettivo

L'obiettivo primario della revisione sistematica della letteratura, come definito dalla LG NICE, è stato identificare studi di accuratezza diagnostica utilizzati per identificare i farmaci a maggior rischio di causare declino cognitivo. A tale scopo sono stati inclusi solamente studi con disegno di tipo diagnostico e con dati sufficienti a calcolare le principali misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi).

Non sono stati inclusi studi di tipo caso-controllo diagnostico.

Sintesi delle prove

Quesito 3a

Le analisi del NICE partono da una popolazione di riferimento di 9.180 persone afferenti a 54 strutture di salute mentale. Di queste, al 2013, 1.600 ricevevano prescrizioni farmaceutiche con un carico anticolinergico cumulativo valutato tramite *score* ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*) ≥ 2, mentre 115 ricevevano prescrizioni farmaceutiche con un carico ACB cumulativo ≥ 3. In quest'ultimo sottogruppo, i farmaci con carico ACB = 3 più frequentemente prescritti sono risultati essere amitriptilina (20%), quetiapina (19%), olanzapina (13%) e solifenacina (11%). Le analisi effettuate dal NICE concludono che i farmaci con un alto carico anticolinergico (ACB = 3) sono prescritti a una quota limitata di persone con demenza e che i farmaci responsabili della maggior parte del carico anticolinergico sono un sottogruppo limitato, per il quale esistono alternative con un carico ACB inferiore se non nullo.

L'adattamento delle analisi al territorio italiano si è basato su una coorte di 183.982 persone di età ≥ 65 anni sull'intero territorio italiano che hanno ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco per il trattamento della demenza nel 2020. I dati hanno mostrato che il 49,2% della coorte riceveva prescrizioni farmaceutiche con un carico ACB cumulativo ≥ 3, il 13,4% riceveva prescrizioni farmaceutiche con un carico ACB cumulativo di 2 e il 17,9% riceveva prescrizioni farmaceutiche con un carico ACB

cumulativo di 1. I farmaci con carico ACB = 3 più frequentemente prescritti sono risultati essere quetiapina (19,4%), paroxetina (5,9%) e olanzapina (2,7%). I risultati mostrano come nel caso della realtà italiana il carico ACB cumulativo non sia sempre attribuibile a un sottogruppo di farmaci con *score* ACB = 3, ma anche alla combinazione di più farmaci con un carico ACB ≥ 1.

Quesito 3b

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato sette studi primari che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Tramite aggiornamento della revisione sistematica della letteratura sono stati identificati otto nuovi studi primari che sono stati aggiunti al corpo delle prove.

Gli studi sono stati classificati per tipo di strumento utilizzato e i dati sono riportati per tipo di scala utilizzata.

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)

Sei studi riportano dati sul rischio di demenza in popolazioni esposte a diversi livelli di carico ACB. Le analisi del rischio cumulativo di incidenza di demenza non mostrano un aumento significativo del rischio di demenza in persone con carico ACB = 1 (RR 0,99, IC 95% 0,78 – 1,26, I^2 0%, n = 1.360) (Brombo 2018, Chuang 2017) o ≥ 1 (RR 1,02, IC 95% 0,99 – 1,05, I^2 0%, n = 119.496) (Hafdi 2020, Hsu 2021), mentre mostrano una lieve ma significativa riduzione del rischio in persone con carico ACB = 1-2 (RR 0,94, IC 95% 0,90 – 0,98, I^2 90%, n = 675.160) (Grossi 2019, Liu 2020) e un aumento significativo del rischio in persone con carico ACB ≥ 2 (RR 1,08, IC 95% 1,06 – 1,11, I^2 77%, n = 748.739) (Brombo 2018, Chuang 2017, Liu 2020), ACB = 3 (RR 1,88, IC 95% 1,24 – 2,84, I^2 NA, n = 3.045) (Grossi 2019) e in persone con carico ACB ≥ 3 confrontate con persone con carico ACB ≤ 2 (RR 4,14, IC 95% 1,71 – 10,05, I^2 NA, n = 109) (Naharci 2017). Un solo studio (Sheu 2019) non riporta un aumento significativo del rischio di demenza in persone con malattia di Parkinson e carico ACB ≥ 2 (RR 0,91, IC 95% 0,72 – 1,15, I^2 NA, n = 1.232).

Tutti i dati sono stati valutati di qualità bassa principalmente a causa dell'eterogeneità statistica e metodologica degli studi inclusi e, in un caso, dell'imprecisione delle stime. Tutti gli studi inclusi considerano popolazioni, categorie di rischio diverse e durate di *follow-up* diverse. Due studi, uno su pazienti dimessi dall'ospedale e uno su volontari sani, riportano un aumento del rischio significativo a 12 e a 11 anni in persone con carico ACB ≥ 1 in modelli multivariati (Brombo 2018, Chuang 2017). Due studi su campioni di popolazioni di comunità non riportano un aumento del rischio a 10 e a 6 anni nella categoria ACB = 1-2, né nelle categorie ACB = 3 e ACB ≥ 3 (Grossi 2019, Hafdi 2020). Uno studio su dati assicurativi nella popolazione di persone di età ≥ 65 riporta un aumento significativo dell'incidenza di demenza a 10 anni in tutte le classi di età (65-74, 75-84, ≥ 85) per tutti i *cut-off* di carico ACB considerati (ACB = 1, ACB = 2, ACB = 3, ACB ≥ 4) (Hsu 2021), mentre un altro studio su dati assicurativi riporta un aumento significativo del rischio solamente nella categoria ACB ≥ 5 (Liu 2020).

Anticholinergic Risk Scale (ARS)

Due studi (Brombo 2018, Hsu 2021) riportano un aumento significativo del rischio cumulativo di diagnosi di demenza in un totale di 117.166 partecipanti (RR 1,28, IC 95% 1,25 – 1,32, I^2 98%). Il dato è stato valutato di qualità bassa principalmente a causa dell'eterogeneità statistica e metodologica dei due studi inclusi. I due studi considerano popolazioni e categorie di rischio differenti e hanno una durata di *follow-up* diversa. Il primo studio (Brombo 2018) riporta un'incidenza di demenza a 12 mesi in pazienti a seguito di dimissione ospedaliera significativamente maggiore nel sottogruppo in trattamento con farmaci con carico ARS = 1, ma tale aumento di rischio diventa non significativo quando analizzato in un modello multivariato. Il secondo studio (Hsu 2021) utilizza un database assicurativo di prescrizioni farmaceutiche nella popolazione di persone di età ≥ 65 e riporta un aumento significativo dell'incidenza di demenza a 10 anni in tutte le classi di età (65-74, 75-84, ≥ 85) per tutti i *cut-off* di carico ARS considerati (ARS = 1, ARS = 2, ARS = 3).

Serum Anticholinergic Activity (SAA)

Solo due studi riportano dati sull'incidenza di demenza in persone con carico anticolinergico calcolato tramite la misura SAA. Uno studio su 327 partecipanti (Ancelin 2006) riporta un'incidenza di MCI dell'80% e di demenza del 16% in persone che utilizzano farmaci con carico SAA (presente *versus* assente) rispetto al 35% e 14% in persone che non ne utilizzano. Un secondo studio su 235 partecipanti (Ehrt 2010) riporta una frequenza di demenza a otto anni del 64,3% in persone con PD che facevano uso di farmaci con un carico SAA rispetto al 30% in persone con PD che non ne facevano uso.

Altre scale

Uno studio su 544 partecipanti (Han 2008) riporta un'associazione tra l'esposizione a carico anticolinergico misurata tramite *Clinician's rated Anticholinergic Scale* e un peggioramento della *performance* cognitiva. Un altro studio su 1.112 partecipanti (Sittironnarit 2011) non riporta differenze nella frequenza di MCI e AD tra persone che facevano uso di farmaci con un carico anticolinergico misurato tramite *Anticholinergic Loading Scale* (ACL) e persone che non ne facevano uso.

Analisi delle prove

Alcune classi di farmaci, in particolare gli anticolinergici, hanno dimostrato in studi clinici e neuropatologici di essere associati a un aumentato rischio di demenza. Questi effetti sarebbero particolarmente evidenti nella popolazione più anziana, spesso già in polifarmacoterapia per una condizione di multimorbilità che di per sé rappresenta un aumentato rischio di declino funzionale, scarsa qualità della vita, maggiore necessità di assistenza sanitaria e aumento della mortalità.

I farmaci anticolinergici sono ampiamente prescritti anche nella popolazione anziana per i loro effetti su disfunzione urinaria (incontinenza e iperattività vescicale), ulcera peptica, sindrome dell'intestino irritabile. Oltre a essere utilizzati come mio-

rilassanti in interventi chirurgici o durante l'esecuzione di esami endoscopici, sono considerati nel trattamento di patologie neurologiche, come la malattia di Parkinson, o psichiatriche.

L'acetilcolina è un neurotrasmettitore coinvolto in molte importanti funzioni, a livello sia del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia del Sistema Nervoso Periferico (SNP), mediante la sua interazione con due tipi di recettori, nicotinici e muscarinici. La sua azione sul SNC sostiene funzioni attentive, apprendimento e meccanismi della memoria. Nel SNP modula tra l'altro il controllo della minzione, del transito intestinale e regola il ritmo cardiaco.

L'azione dei farmaci anticolinergici si esplica in modo diverso in relazione ai diversi recettori con cui il farmaco interagisce e, allo stesso modo, può essere responsabile di diversi effetti indesiderati in relazione al coinvolgimento del SNC o del SNP. Secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, costipazione, tachicardia e visione offuscata sono da attribuire a effetti indesiderati sul SNP. Sonnolenza e disfunzione cognitiva, stati confusionali, rallentamento motorio e psichico sono legati a coinvolgimento del SNC (disturbi dello spettro anticolinergico).

Il meccanismo con cui gli anticolinergici agirebbero nell'aumentare il rischio di demenza resta non chiaro. Recenti studi (Risacher 2016) hanno dimostrato alterazioni del metabolismo cerebrale, riduzione del volume corticale (in particolare della corteccia temporale) e dilatazione ventricolare correlati ad alto carico anticolinergico. Si ritiene che la *down* regolazione colinergica concorra con azione a cascata a esacerbare i meccanismi che sostengono la neurodegenerazione.

L'influenza farmacologica negativa sulle funzioni cognitive potrebbe precipitare una precedente condizione, anche clinicamente asintomatica, soprattutto in una situazione concomitante di fragilità organica. Tuttavia, va considerato che l'alto carico anticolinergico potrebbe produrre una condizione clinica che imita un decadimento cognitivo, inducendo, soprattutto negli anziani, a formulare una diagnosi errata di demenza. Va inoltre considerato che l'uso combinato di farmaci con azione di inibizione delle acetilcolinesterasi e farmaci anticolinergici è comune nella pratica clinica in diverse condizioni.

Dal momento che la demenza ha un decorso cronico e progressivo, considerare di agire sul carico di farmaci anticolinergici prescritti potrebbe migliorare, anche se relativamente, le funzioni cognitive.

Le condizioni legate all'assunzione di un farmaco con alto carico anticolinergico, o di più farmaci anticolinergici contemporaneamente, comporta un aumento cumulativo del rischio di declino cognitivo. L'uso di questi farmaci in persone anziane, e soprattutto in soggetti con decadimento cognitivo, potrebbe risultare inappropriato. Nel caso in cui, viceversa, si ritenga necessario inserirlo o confermarlo nel piano di trattamento, è necessario condurre uno stretto monitoraggio della persona.

L'analisi della letteratura individuata per questo quesito si è concentrata specificatamente sui farmaci anticolinergici, nonostante sia già ben nota la loro azione sfavorevole sulle funzioni cognitive. L'obiettivo della revisione sistematica è tuttavia quello di aumentare la consapevolezza relativa all'entità del problema, al fine di sollecitare, ove

possibile, a considerare di ridurre la prescrizione di questi farmaci nella popolazione anziana e con decadimento cognitivo. Gli studi individuati fornivano prove riguardo all'utilità di strumenti a supporto dell'identificazione dei farmaci che influenzano il declino cognitivo.

Sono stati considerati nella revisione tutti i *setting* di cura, primario, specialistico, acuto e residenziale. Particolari e specifiche problematiche potrebbero emergere proprio in relazione al diverso ambito in cui viene effettuata la nuova prescrizione o si stia procedendo a una revisione farmacologica e si debba decidere se proseguire un trattamento già in atto.

L'indicazione è quella di valutare l'assetto cognitivo in qualsiasi *setting* ci si trovi a confrontarsi con l'assunzione di un farmaco anticolinergico. Nell'iniziale fase diagnostica che valuta un sospetto di demenza, sarebbe opportuno ridurre o, se sono disponibili alternative, sospendere i farmaci anticolinergici, al fine di limitare potenziali false diagnosi. È importante considerare che esistono farmaci per i quali il livello di attività anticolinergica non è chiaramente definito. Per tale ragione sarebbero molto utili strumenti strutturati e validati che consentano di valutare il carico anticolinergico.

L'analisi condotta dal NICE conclude che i farmaci con un alto carico anticolinergico (ACB = 3) sono prescritti a una quota limitata di persone con demenza e che i farmaci responsabili della maggior parte del carico anticolinergico sono un sottogruppo limitato, per il quale esistono alternative con un carico ACB inferiore se non nullo.

Un'analisi specifica sul territorio italiano è stata considerata nell'adattamento della LG. È stata studiata sull'intero territorio un'ampia coorte di soggetti di età ≥ 65 anni che, nel 2020, ha ricevuto almeno una prescrizione con un farmaco per il trattamento della demenza. È stato osservato che quasi metà della popolazione considerata aveva ricevuto prescrizioni di farmaci con un carico ACB cumulativo ≥ 3 (in particolare quetiapina, paroxetina e olanzapina). Va sottolineato che l'analisi dei risultati nella realtà italiana dimostra che il carico ACB cumulativo non è da attribuire solo al sottogruppo di farmaci con *score* ACB = 3, ma anche alla combinazione, nello stesso soggetto, di più farmaci con un carico ACB ≥ 1.

Gli studi individuati dalla revisione sistematica che valutavano scale di misurazione del carico anticolinergico, generalmente condotti su popolazioni anziane, hanno mostrato grande eterogeneità, soprattutto per le diverse categorie di rischio considerate e per la diversa durata di *follow-up*. Ciascuna scala, inoltre, in relazione alle diverse metodologie con cui è stata ideata, valuta in maniera diversa i farmaci.

Lo strumento utilizzato nel maggior numero di studi è l'*Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB), ma non è l'unico strumento disponibile che si può considerare. Globalmente l'affidabilità delle prove è bassa, e dunque, confermando quanto descritto dal NICE, non vi sono prove per raccomandare l'uso di una scala rispetto a un'altra. È tuttavia importante che i medici mantengano consapevolezza della problematica del carico anticolinergico durante tutte le fasi del percorso clinico del paziente, sapendo che sono disponibili strumenti di supporto soprattutto quando si sta operando una revisione farmacologica e possibili alternative possono essere ricercate. In termini di costo, l'utilizzo di farmaci anticolinergici potrebbe gravare sul dispendio economico, in relazione

sia alla possibile comparsa di effetti collaterali sia ai costi associati a diagnosi imprecise.

Considerata la attuale carenza di prove che consentano di valutare se la riduzione del carico anticolinergico possa effettivamente migliorare gli esiti cognitivi delle persone con deterioramento cognitivo, è stata formulata una raccomandazione di ricerca mirata a colmare questa lacuna.

Raccomandazioni

Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo

31	**Considerare che alcuni farmaci comunemente prescritti sono associati a un aumento del carico anticolinergico e conseguentemente a un aumento del rischio di declino cognitivo.**	DEBOLE POSITIVA
32	**Considerare di minimizzare l'uso di farmaci associati a un aumento del carico anticolinergico, e laddove possibile considerare una strategia alternativa in fase di:** **· valutazione dell'opportunità di riferire la persona con sospetto di demenza al servizio di diagnosi specialistica;** **· revisione del trattamento farmacologico in persone con una diagnosi di demenza.**	DEBOLE POSITIVA
33	**Considerare l'esistenza di strumenti validati per la valutazione del carico anticolinergico (per esempio *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*).**	DEBOLE POSITIVA
34	**Per indicazioni sulla revisione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici, fare riferimento alle indicazioni riportate nella Tabella 7.**	FORTE POSITIVA

Tabella 7. Dichiarazioni tradotte dal documento NICE QS120, riferito alla LG NICE (NG5)[1]

Dichiarazione 1. Le persone devono avere la possibilità di essere coinvolte nel processo decisionale in merito ai propri trattamenti farmacologici.
Dichiarazione 2. Le persone che ricevono una prescrizione farmacologica devono ricevere una spiegazione riguardo a come identificare e riportare eventuali effetti collaterali ed eventi avversi correlati al farmaco.
Dichiarazione 3. Coloro che forniscono l'assistenza sociosanitaria devono monitorare eventuali effetti collaterali ed eventi avversi correlati al farmaco al fine di migliorare le loro competenze in materia di uso dei farmaci.
Dichiarazione 4. Le persone ricoverate in un *setting* ospedaliero acuto devono avere una lista riconciliata dei propri trattamenti farmacologici entro 24 ore dal ricovero.
Dichiarazione 5. Le persone dimesse da un *setting* assistenziale devono avere una lista riconciliata dei propri trattamenti farmacologici inserita all'interno della cartella clinica del Medico di Medicina Generale (MMG) entro una settimana dalla ricezione da parte del MMG delle informazioni e prima di una qualsiasi prescrizione o somministrazione di un nuovo farmaco.
Dichiarazione 6. Coloro che forniscono assistenza sanitaria locale devono identificare le persone che ricevono un trattamento farmacologico che potrebbe beneficiare di un piano di revisione strutturato.

[1] Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. [NG5] Pubblicata: 04 March 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng5; Medicines optimisation. [QS120] Published: 24 March 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/qs120

Raccomandazioni di ricerca

Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo

5R **Qual è l'utilità di ridurre il carico anticolinergico in persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* nel migliorare gli esiti cognitivi rispetto alla terapia standard?**

Bibliografia

Ancelin ML, Artero S, Portet F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ 2006; 332(7539): 455-9.

Brombo G, Bianchi L, Maietti E et al. Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. Drugs Aging 2018; 35(10): 917-924.

Chuang YF, Elango P, Gonzalez CE et al. Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults. Alzheimers Dement (N Y) 2017; 3(3): 471-479.

Ehrt U, Broich K, Larsen JP et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(2): 160-5.

Grossi CM, Richardson K, Fox C et al. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: a UK cohort study. BMC Geriatr 2019; 19(1): 276.

Hafdi M, Hoevenaar-Blom MP, Beishuizen CRL et al. Association of Benzodiazepine and Anticholinergic Drug Usage With Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of Community-Dwelling Older Adults. J Am Med Dir Assoc 2020; 21(2): 188-193.e3.

Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. J Am Geriatr Soc 2008; 56(12): 2203-10.

Hsu WH, Huang ST, Lu WH et al. Impact of Multiple Prescriptions With Anticholinergic Properties on Adverse Clinical Outcomes in the Elderly: A Longitudinal Cohort Study in Taiwan. Clin Pharmacol Ther 2021; 110(4): 966-974.

Liu YP, Chien WC, Chung CH et al. Are Anticholinergic Medications Associated With Increased Risk of Dementia and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? A Nationwide 15-Year Follow-Up Cohort Study in Taiwan. Front Pharmacol 2020; 11: 30.

Naharci MI, Cintosun U, Ozturk A et al. Effect of anticholinergic burden on the development of dementia in older adults with subjective cognitive decline. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2017; 27(3): 269-276.

Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. JAMA Neurol 2016; 73(6): 721-732.

Sheu JJ, Tsai MT, Erickson SR et al. Association between Anticholinergic Medication Use and Risk of Dementia among Patients with Parkinson's Disease. Pharmacotherapy 2019; 39(8): 798-808.

Sittironnarit G, Ames D, Bush AI et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. Dement Geriatr Cogn Disord 2011; 31(3): 173-8.

Discriminare la demenza o la demenza con *delirium* dal *delirium* isolato

Quesito 4 **Quali sono i metodi più efficaci per discriminare la demenza o la demenza con *delirium* dal *delirium* isolato?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1.746
Studi selezionati e letti in *full text*	17
Studi inclusi	2
Studi inclusi NICE	6
Totale studi inclusi	8

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con declino cognitivo ma senza una diagnosi di demenza o *delirium*.
Variabili diagnostiche	Le variabili diagnostiche rilevanti possono includere: • storia clinica; • durata del *delirium*; • *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE).
Esiti	• Incidenza di demenza correttamente identificata. • Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi). • Tasso di dimissione inappropriata. • Frequenza di piani di trattamento inadeguati. • Uso di risorse e costi.
Setting	Primario, specialistico, acuto, residenziale.

Obiettivo

L'obiettivo primario della revisione sistematica della letteratura, come definito dalla LG NICE, è stato identificare studi mirati a determinare l'utilità di diversi test diagnostici per discriminare la demenza dal *delirium* associato a demenza e dal *delirium* isolato.

A tale scopo sono stati inclusi studi di coorte e trasversali di tipo diagnostico, mentre sono stati esclusi gli studi diagnostici di tipo caso-controllo.

Sintesi delle prove

La revisione sistematica condotta dal NICE ha incluso sei studi primari, mentre l'aggiornamento della revisione sistematica ha portato all'inclusione di due studi primari. Le prove sono state categorizzate per strumento utilizzato e i risultati sono riportati per singola scala.

4 A's Test (4AT)

Uno studio su 350 partecipanti (O'Sullivan 2017) riporta dati sull'accuratezza della scala 4AT rispetto alla diagnosi clinica in pazienti consecutivi afferenti al pronto soccorso. Lo studio riporta valori di sensibilità di 0,84 e di specificità di 0,63 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza, e valori di sensibilità di 0,93 e di specificità di 0,91 nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti senza *delirium* (affidabilità moderata).

6-item Cognitive Impairment Test (6-CIT)

Uno studio su 378 partecipanti (O'Sullivan 2017) riporta dati sull'accuratezza della scala 6-CIT rispetto alla diagnosi clinica in pazienti consecutivi afferenti al pronto soccorso. Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza, lo studio riporta valori di sensibilità di 0,84 e di specificità di 0,76 applicando un punteggio di *cut-off* di 8-9 e di sensibilità di 0,84 e di specificità di 0,76 applicando un punteggio di *cut-off* di 9-10. Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti senza *delirium*, lo studio riporta valori di sensibilità di 0,89 e di specificità di 0,74 applicando un punteggio di *cut-off* di 9-10 e di sensibilità di 0,83 e di specificità di 0,87 applicando un punteggi di *cut-off* di 13-14 (affidabilità moderata).

Cognitive Test for Delirium – Spatial Span Forward (CTD-SSF)

Uno studio su 233 partecipanti (Leonard 2016) riporta dati sull'accuratezza della scala CTD-SSF rispetto alla diagnosi clinica in pazienti ricoverati con stato mentale alterato. Applicando un punteggio di *cut-off* < 4 la scala mostra valori di sensibilità di 0,15 e di specificità di 0,97 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza, valori di sensibilità di 0,65 e di specificità di 0,97 nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti senza *delirium*, e valori di sensibilità di 0,63 e di specificità di 0,97 nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti senza *delirium* né demenza (affidabilità molto bassa).

Confusion Assessment Method (CAM)

Uno studio su 168 partecipanti (Cole 2002) riporta dati sull'accuratezza della scala CAM rispetto a IQCODE per demenza, DSM-III-R per *delirium* in pazienti afferenti al pronto soccorso. Applicando un punteggio di *cut-off* ≥ 7 la scala mostra valori di sensibilità di 0,27 e di specificità di 0,83 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza e senza *delirium*, valori di sensibilità di 0,95 e di specificità di 0,83 nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti senza demenza e senza

delirium, e valori di sensibilità di 0,98 e di specificità di 0,83 nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti senza demenza e senza *delirium* (affidabilità bassa).

Delirium Rating Scale Revised 98 (DRS-R98)

Complessivamente, tre studi valutavano l'accuratezza della scala DRS-R98. Uno studio su 37 partecipanti (Trzepacz 2001) riporta dati sull'accuratezza della scala DRS-R98 rispetto ai criteri del DSM-5 in pazienti con demenza o *delirium* e altre condizioni psichiatriche arruolati da diversi *setting* clinici. Per quanto riguarda l'accuratezza dello strumento nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti con demenza, lo studio riporta valori di sensibilità di 1 e di specificità di 0,85 applicando un punteggio di *cut-off* di 17,75, valori di sensibilità di 0,92 e di specificità di 0,85 applicando un punteggio di *cut-off* di 21,5, e valori di sensibilità di 0,92 e di specificità di 1 applicando un punteggio di *cut-off* di 22,5. Altri due studi (Leonard 2016, Meagher 2010) riportano un'associazione tra punteggi della scala DRS-R98 e la presenza di sintomi di *delirium* (rispettivamente punteggio medio in persone con: *delirium* 22,0 ± 8,4 e 26,9 ± 6,7, demenza 14,0 ± 6,8 e 13,9 ± 4,2; affidabilità molto bassa).

Modified Richmond Agitation Sedation Scale (mRASS)

Un singolo studio su 285 partecipanti (Grossman 2017) valuta l'uso dello strumento mRASS, usualmente adottato per valutare lo stato di vigilanza, come strumento per l'identificazione di *delirium* e ne riporta i dati di accuratezza rispetto ai criteri del DSM-IV-TR. Lo studio arruolava pazienti consecutivi di età ≥ 65 anni afferenti al pronto soccorso e riporta valori di sensibilità di 0,27 e di specificità di 0,91 nel discriminare pazienti con demenza da pazienti senza demenza, e valori di sensibilità di 0,70 e di specificità di 0,93 nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti senza *delirium* (affidabilità bassa).

Observational Scale of Level of Arousal (OSLA) e Attention Test (AT)

Uno studio su 114 partecipanti (Richardson 2017) riporta dati sull'accuratezza delle scale OSLA e AT da sole o in combinazione rispetto ai criteri del DSM-5 per il *delirium* e la scala IQCODE o MMSE per la demenza in pazienti ricoverati in acuto o riabilitazione. Applicando un punteggio di *cut-off* 3-4 la scala OSLA mostra valori di sensibilità di 0,85 e di specificità di 0,82 nel discriminare pazienti con *delirium* o *delirium* e demenza da pazienti senza *delirium* (indipendentemente dalla presenza di demenza) e valori di sensibilità di 0,74 e di specificità di 0,96 nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti con demenza senza *delirium*. Applicando un punteggio di *cut-off* 3-4 la scala AT mostra valori di sensibilità di 0,90 e di specificità di 0,65 nel discriminare pazienti con *delirium* o *delirium* e demenza da pazienti senza *delirium* (indipendentemente dalla presenza di demenza) e valori di sensibilità di 0,84 e di specificità di 0,73 nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti con demenza senza *delirium*. In combinazione, con un valore di *cut-off* di 9-10, le scale OSLA e AT mostrano valori di sensibilità di 0,85 e di specificità di 0,97 nel discriminare pazienti con *delirium* o *delirium* e demenza da pazienti senza *delirium* (indipendentemente dalla presenza di demenza) e valori di sensibilità di 0,94

e di specificità di 0,93 nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti con demenza senza *delirium* (affidabilità molto bassa).

Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

Uno studio su 233 partecipanti (Erkinjuntti 1987) riporta dati sull'accuratezza della scala SPMSQ rispetto alla diagnosi clinica in pazienti afferenti a reparti di area medica. Applicando un punteggio di *cut-off* > 5 la scala mostra valori di sensibilità di 0,67 e di specificità di 1 nel discriminare pazienti con demenza senza *delirium* da pazienti senza alcuna sindrome cerebrale organica, valori di sensibilità di 0,17 e di specificità di 1 nel discriminare pazienti con *delirium* senza demenza da pazienti senza alcuna sindrome cerebrale organica, e valori di sensibilità di 0,78 e di specificità di 1 nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti senza alcuna sindrome cerebrale organica (affidabilità molto bassa).

Analisi delle prove

Il DSM-5 definisce il *delirium* come un disturbo neuropsichiatrico a esordio acuto caratterizzato principalmente da disturbo dell'attenzione, con ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere o spostare l'attenzione, e alterata consapevolezza di sé rispetto all'ambiente. A questi sintomi possono associarsi alterazioni della memoria, dell'orientamento, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali e della percezione.

La gravità del quadro clinico ha andamento fluttuante nel corso della giornata. I criteri diagnostici sottolineano che i deficit delle funzioni cognitive non devono essere spiegabili sulla base di un preesistente disturbo neurocognitivo e non devono verificarsi in un contesto di grave riduzione dei livelli di *arousal*.

La diagnosi di *delirium* è complessa. La condizione spesso riconosce eziologie molteplici. Il *delirium* può essere dovuto ad altra condizione medica sottostante (per esempio tossico-metabolica) che può essere sospettata con il supporto di anamnesi, esame obiettivo ed esami ematochimici. Il *delirium* può essere legato a intossicazione (per esempio da alcol, oppiodi, ipnotici o amfetamina) o sospensione di sostanze (per esempio alcol, oppiodi, sedativi, ipnotici, ansiolitici), ed esposizione a tossine.

Molte persone anziane che presentano *delirium* hanno una sottostante condizione di demenza non diagnosticata. Di contro, alcuni anziani con *delirium* manifestano un eccellente recupero del disturbo, non mostrando poi evidenza di sottostante declino cognitivo alla successiva valutazione. Va comunque considerato che le persone con demenza hanno un rischio di *delirium* significativamente maggiore e che le persone che hanno sperimentato in precedenza *delirium* hanno un rischio maggiore di sviluppare la demenza.

Nei pazienti anziani ricoverati presso i dipartimenti di emergenza e pronto soccorso la comparsa di *delirium* è associata a prognosi negativa in termini sia di prolungato ricovero in ospedale e aumentata mortalità, sia di rischio di persistenza di declino cognitivo e funzionale. La diagnosi di *delirium* in un ambito di emergenza è complessa, in particolare per la difficoltà di stabilire se si tratti di un episodio di *delirium* isolato oppure di una condizione di *delirium* nel contesto di una preesistente demenza

o di una demenza senza *delirium*. La diagnosi differenziale in questo contesto è molto importante in quanto influenza la decisione sul trattamento da instaurare durante il ricovero e il piano di trattamento alla dimissione. Altrettanto fondamentale è la diagnosi differenziale negli altri contesti di cure primarie, dove deve essere valutata l'opportunità di un approfondimento diagnostico in un *setting* specialistico. A tale scopo sono necessarie indicazioni, derivanti da prove consistenti, su come il MMG o il professionista ospedaliero in dipartimenti di emergenza debba procedere quando si trova di fronte a una condizione di *delirium*.

È necessario individuare strumenti agili, che possano conciliare accuratezza diagnostica e ridotto tempo di somministrazione, tenendo conto della disponibilità dei sanitari nel *setting* di cure non specialistiche, anche somministrabili al letto del paziente nel caso di ricovero ospedaliero o in strutture residenziali, senza escludere tuttavia il *setting* di cure specialistiche.

Le variabili diagnostiche analizzate sono rappresentate da storia clinica e durata del *delirium*. Gli studi selezionati dal NICE e dalla revisione sistematica attuale hanno consentito di individuare diversi test, con caratteristiche intrinseche differenti. Alcuni test analizzano più domini, che tuttavia appaiono compromessi sia nelle persone con demenza sia in quelle con *delirium*; altri test, per esempio quelli volti a valutare attenzione e capacità di concentrazione, supportano la diagnosi di *delirium* ma non necessariamente appaiono alterati nella demenza. L'analisi delle prove mostra che alcuni test sembrano intrinsecamente più adatti rispetto ad altri nel distinguere tra *delirium* e demenza.

Una questione che va sempre tenuta presente è la lunghezza del test, elemento dirimente nella valutazione del *delirium*, proprio in relazione alla condizione clinica.

Il *Delirium Rating Scale Revised 98* (DRS-R98), in particolare, sebbene abbia mostrato una buona sensibilità e specificità nel rilevare *delirium* rispetto a demenza, è esaminato in studi di qualità molto bassa. La qualità dei dati, associata al lungo tempo necessario per la somministrazione del test, non permette di raccomandarlo in un contesto sanitario non specialistico.

Anche il *Cognitive Test for Delirium – Spatial Span Forward* (CTD-SSF) è stato considerato problematico a causa della sua lunghezza e soprattutto perché include una serie di *item* non specifici che potrebbero essere alterati sia nelle persone con demenza sia in quelle con *delirium*. Tale considerazione, associata anche a qualità molto bassa legata a limiti metodologici dello studio e imprecisione delle stime, non ne suggerisce la raccomandazione.

Il Gruppo di Lavoro (GdL), in modo analogo a quanto discusso dal NICE, ha convenuto che la buona sensibilità e specificità mostrata dal *Confusion Assessment Method (*CAM*)*, in particolare a *cut-off* ≥ 7, nel discriminare pazienti con *delirium* da pazienti senza demenza e senza *delirium*, e nel distinguere pazienti con *delirium* e demenza da pazienti senza demenza e senza *delirium*, lo rendono una scelta adeguata per la diagnosi differenziale di queste condizioni. È stata confermata la raccomandazione a considerare, e non a offrire, l'uso di questo test a causa della bassa-moderata qualità delle prove esaminate. Una riflessione può essere fatta in relazione all'utilizzo

della forma più lunga o di quella più breve del test; è ragionevole considerare che le informazioni aggiuntive fornite dalla scala CAM estesa possano essere utili nelle situazioni in cui la diagnosi differenziale è più complessa, mentre la scala CAM breve rimane appropriata nei casi meno complessi.

Una prova altrettanto forte è emersa per l'uso dello strumento 4AT che mostra una buona acuratezza nel discriminare tra *delirium* o *delirium* associato a demenza, e demenza. Pertanto, è stato aggiunto anche questo test nella raccomandazione.

Lo *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ) ha mostrato una buona accuratezza nel discriminare pazienti con *delirium* e demenza da pazienti senza alcuna sindrome cerebrale organica, ma si è dimostrato incapace di discriminare i pazienti con *delirium* ma senza demenza. In termini economici, diagnosi inaccurate di *delirium* o demenza sarebbero sia costose sia dannose per la persona interessata.

Dal momento che i test analizzati non hanno mostrato una prova solida nel differenziare tra *delirium* sovrapposto a demenza e *delirium* isolato, si è confermata la raccomandazione del NICE di non basare la diagnosi differenziale tra queste condizioni solamente sui risultati dei test standardizzati. In caso di incertezza diagnostica e impossibilità a discriminare le condizioni, secondo logica clinica, la persona che presenta uno stato mentale alterato dovrebbe essere trattata prima per il *delirium*. Se di contro ci si trova di fronte a persone con uno stato mentale alterato che risultano negative allo screening per il *delirium*, dopo che il trattamento per il *delirium* abbia avuto esito positivo, si può procedere a un'ulteriore valutazione per verificare la presenza di una sottostante demenza, nel caso di persistenza di declino cognitivo.

Dal momento che esiste un'incertezza relativa a quale sia l'intervallo di tempo ottimale che deve intercorrere prima di effettuare questa valutazione, è stata confermata la raccomandazione di ricerca volta a identificare il momento più appropriato per procedere.

Raccomandazioni

Discriminare la demenza o la demenza con *delirium* dal *delirium* isolato

35	In persone ricoverate in ospedale che presentano un declino cognitivo dovuto a cause non note, considerare l'utilizzo dei seguenti strumenti per discriminare tra *delirium* o *delirium* associato a demenza, e demenza da sola: · *Confusion Assessment Method* (CAM) versione estesa; · 4-A's Test (4AT).	DEBOLE POSITIVA
36	Non basare la diagnosi differenziale tra *delirium* e *delirium* associato a demenza solamente sui risultati di test standardizzati (inclusi test cognitivi).	FORTE NEGATIVA
37	In caso di impossibilità a discriminare tra *delirium*, demenza, o *delirium* associato a demenza, trattare per prima cosa il *delirium*. Per indicazioni sull'identificazione e gestione del *delirium*, vedere la Tabella 6 a p. 105.	FORTE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Discriminare la demenza o la demenza con *delirum* dal *delirium* isolato

6R	In persone che a seguito del trattamento per il *delirium* non rientrano nei criteri del DSM-5 per il *delirium*, ma continuano a presentare un declino cognitivo, qual è il momento appropriato per eseguire una valutazione diagnostica per demenza?
7R	Qual è l'accuratezza degli strumenti 4-A's Test (4AT) e *Confusion Assessment Method* (CAM) per discriminare tra *delirium* o *delirium* associato a demenza, e demenza da sola nel *setting* delle cure primarie e residenziale?

Bibliografia

Cole MG, McCusker J, Dendukuri N et al. Symptoms of delirium among elderly medical inpatients with or without dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14(2): 167-75.

Erkinjuntti T, Sulkava R, Wikström J et al. Short Portable Mental Status Questionnaire as a screening test for dementia and delirium among the elderly. J Am Geriatr Soc 1987; 35(5): 412-6.

Grossmann FF, Hasemann W, Kressig RW et al. Performance of the modified Richmond Agitation Sedation Scale in identifying delirium in older ED patients. Am J Emerg Med 2017; 35(9): 1324-1326.

Leonard M, McInerney S, McFarland J et al. Comparison of cognitive and neuropsychiatric profiles in hospitalised elderly medical patients with delirium, dementia and comorbid delirium-dementia. BMJ Open 2016; 6(3): e009212.

Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S et al. A comparison of neuropsychiatric and cognitive profiles in delirium, dementia, comorbid delirium-dementia and cognitively intact controls. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(8): 876-81.

O'Sullivan D, Brady N, Manning E et al. Validation of the 6-Item Cognitive Impairment Test and the 4AT test for combined delirium and dementia screening in older Emergency Department attendees. Age Ageing 2018; 47(1): 61-68.

Richardson SJ, Davis DHJ, Bellelli G et al. Detecting delirium superimposed on dementia: diagnostic accuracy of a simple combined arousal and attention testing procedure. Int Psychogeriatr 2017; 29(10): 1585-1593.

Trzepacz PT, Mittal D, Torres R et al. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001; 13(2): 229-42. Erratum in: J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001 Summer;13(3):433.

Counselling pre, peri e post diagnostico

Quesito 5 **Qual è l'efficacia di *counselling* e supporto pre, peri, e post diagnostico sugli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1.965
Studi selezionati e letti in *full text*	5
Studi inclusi	4
Studi inclusi NICE	3
Totale studi inclusi	7

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni che ha ricevuto una diagnosi di demenza nell'arco dei precedenti 12 mesi.
Interventi	Interventi di *counselling* e supporto per persone con demenza e i loro *caregiver*, che possono includere elementi quali: • *counselling* diagnostico; • supporto psicosociale; • gruppi di supporto tra pari; • informazione e consulenza; • sistemi di comunicazione strutturati.
Confronti	• Cure standard. • Diversi interventi.
Esiti	• Esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali. • Accesso all'assistenza sanitaria e sociale. • Esperienza e soddisfazione del paziente e del *caregiver*. • Qualità della vita del paziente del *caregiver.* • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo primario della revisione sistematica della letteratura, come definito dalla LG NICE, è stato identificare studi mirati a determinare l'efficacia di interventi pre, peri e post diagnostici nel migliorare gli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*.

A tale scopo sono stati inclusi solo *trial* randomizzati controllati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) che riportavano dati sufficienti a calcolare stime di RR o MD con le relative misure di dispersione.

Sintesi delle prove

La revisione sistematica condotta dal NICE ha incluso tre studi primari i cui risultati erano riportati in quattro pubblicazioni, mentre l'aggiornamento della revisione sistematica ha portato all'inclusione di quattro studi primari.

Cinque studi riportano dati sugli esiti relativi alla persona con demenza. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, tre RCT su un totale di 609 partecipanti (Koivisto 2016, Phung 2013, Villars 2021) non riportano un miglioramento significativo dei punteggi MMSE (MD -0,47, IC 95% -1,31 – 0,37, I^2 0%, affidabilità bassa). Due studi su un totale di 372 partecipanti (Koivisto 2016, Laakkonen 2016) non riportano un miglioramento significativo dei punteggi della *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes* (CDR-SB) (MD 0,30, IC 95% -1,48 – 2,09, I^2 85%, affidabilità molto bassa).

Per quanto riguarda gli esiti comportamentali, tre studi su un totale di 631 partecipanti (Koivisto 2016, Phung 2013, Villars 2021) non riportano un miglioramento significativo dei punteggi *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (MD 0,27, IC 95% -0,94 – 1,47, I^2 55%, affidabilità bassa). Per quanto riguarda lo stato funzionale, due RCT su un totale di 436 partecipanti (Koivisto 2016, Phung 2013) riportano un peggioramento significativo dei punteggi della scala *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Scale* (ADCS-ADL) (MD -5,09, IC 95% -8,92 – -1,27, I^2 0%, n = 436, affidabilità bassa) e altri due RCT su un totale di 257 partecipanti (Kim 2017, Villars 2021) non riportano un miglioramento significativo dello stato funzionale misurato con diversi strumenti (SMD -0,05, IC 95% -0,30 – 0,19, I^2 0%, affidabilità bassa). Per quanto riguarda gli esiti di salute mentale, uno studio su 62 partecipanti (Kim 2017) riporta un miglioramento dei sintomi depressivi misurati tramite *Geriatric Depression Scale* (GDS) (MD -2,55, IC 95% -3,91 – -1,19, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre altri due studi non riportano alcun miglioramento dei sintomi depressivi misurati rispettivamente tramite *Beck Depression Inventory* (BDI) (MD -1,37, IC 95% -3,10 – 0,35, I^2 n.a., n = 236, affidabilità bassa) (Kim 2017) e *Cornell Scale for Depression in Dementia* (CSDD) (MD 0,55, IC 95% -0,78 – 1,88, I^2 n.a., n = 194, affidabilità bassa) (Phung 2013). Per quanto riguarda la qualità della vita, tre RCT su un totale di 630 partecipanti (Koivisto 2016, Phung 2013, Villars 2021) non riportano un miglioramento significativo della qualità della vita globale misurata con la scala QoL-AD (MD 0,15, IC 95% -1,46 – 1,76, I^2 63%, affidabilità bassa) e un RCT su 136 partecipanti (Laakkonen 2016) non riporta un miglioramento della qualità della vita relativa alla salute misurata con lo strumento *Health-Related Quality of Life* (HR-QoL) (MD 0,01, IC 95% -0,00 – 0,02, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio su 62 partecipanti (Kim 2017) riporta una diminuzione significativa dei punteggi della scala di ideazione suicidaria (*Suicidal Ideation Scale*: MD -2,35, IC 95% -3,46 – -1,24, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dello stato di salute percepito misurato con la scala *Perceived Health Status* (PHS) (MD 1,33, IC 95% 0,37 – 2,29, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Sei studi riportano dati sugli esiti relativi al *caregiver* della persona con demenza. Uno studio su 222 partecipanti (Livingston 2020) riporta una riduzione significativa dei punteggi della scala *Hospital Anxiety and Depresssion Scale* (HADS) totali (MD -1,45, IC 95% -2,80 – -0,10, I^2 n.a., n = 222, affidabilità moderata) e relativi alla depressione (MD -0,93, IC 95% -1,63 – 0,24, I^2 n.a., n = 222, affidabilità moderata). Due studi non riportano un miglioramento significativo né del carico né dello stress del *caregiver* misurati con le scale *Zarit Burden Interview* (ZBI) (MD -0,49, IC 95% -4,54 – 3,57, I^2 n.a., n = 195, affidabilità molto bassa) (Villars 2021), *Burden Scale for Family Caregivers* (BSFC-*short version*) (MD -0,70, IC 95% -5,78 – 4,38, I^2 n.a., n = 61, affidabilità molto bassa) (Metcalfe 2019) e *Caregiver Perceived Stress Scale* (CPSS) (MD -3,30, IC 95% -7,95 – 1,35, I^2 n.a., n = 61, affidabilità molto bassa) (Metcalfe 2019). Per quanto riguarda la qualità della vita, quattro studi non riportano un miglioramento della qualità della vita relativa alla salute misurata tramite le scale NHP (MD -7,12, IC 95% -35,48 – 21,23, I^2 n.a., n = 196, affidabilità molto bassa) (Villars 2021), QoL 15D (MD 0,0, IC 95% -0,03 – 0,02, I^2 n.a., n = 236, affidabilità bassa) (Koivisto 2016), GHQ (MD -0,92, IC 95% -2,51 – 0,67, I^2 n.a., n = 236, affidabilità bassa) (Koivisto 2016), EQ-5D-5L (MD 0,03, IC 95% -0,09 – 0,15, I^2 n.a., n = 61, affidabilità bassa) (Metcalfe 2019), HR-QoL (MD 1,70, IC 95% -0,38 – 3,78, I^2 n.a., n = 136, affidabilità bassa) (Laakkonen 2016). Le prove sono state valutate di qualità da bassa a molto bassa per limiti metodologici e imprecisione delle stime. Per quanto riguarda la salute mentale un solo studio non riporta un miglioramento significativo dei sintomi depressivi misurati tramite GDS (MD 0,67, IC 95% -0,64 – 1,98, I^2 n.a., n = 197, affidabilità bassa) (Phung 2013).

Analisi delle prove

La demenza è una malattia progressiva che causa non solo deficit strettamente cognitivo, ma è responsabile primariamente o secondariamente di una serie di altri sintomi psicocomportamentali tra cui disturbo d'ansia, disturbi depressivi, fino a modificazioni della personalità. È una condizione che influenza pesantemente la qualità di vita non solo della persona che ne è affetta ma anche delle persone che vivono a contatto e la assistono.

Le tre fasi che scandiscono l'iniziale processo diagnostico, cioè la fase che immediatamente precede la diagnosi, la fase della comunicazione della diagnosi e la fase successiva alla diagnosi, rappresentano momenti determinanti per la definizione di interventi di supporto.

Lo scopo della revisione sistematica è stato quello di valutare l'efficacia di alcuni tipi di intervento, in particolare di *counselling* e supporto, sulle persone che hanno ricevuto la diagnosi di demenza (entro i primi 12 mesi) e sui loro *caregiver*, misurando ove possibile gli esiti nel tempo.

Sono state individuate due diverse tipologie di interventi, interventi psicosociali e interventi di *self-management*, che comprendono consulenza, supporto psicosociale, informazioni e consigli alle persone con demenza e ai loro *caregiver*.

Uno degli studi selezionati ha valutato il supporto a disturbi depressivi e di ansia

in soggetti con demenza e nei loro familiari presso il loro domicilio. Prove crescenti identificano la demenza nello stadio iniziale come la condizione a maggior rischio di suicidio nella popolazione anziana. La persona anziana con demenza in fase iniziale, che ha consapevolezza della sua condizione, ha una maggiore ideazione suicidaria rispetto agli anziani cognitivamente integri. Su questo presupposto, uno studio ha sperimentato l'efficacia di un programma di prevenzione del suicidio. Un altro studio individuato era volto a valutare l'efficacia di un programma web multimediale, con caratteristiche informative e di rafforzamento delle competenze, rivolto a migliorare l'assistenza in particolare a persone con demenza a esordio precoce. In uno studio veniva valutato un articolato intervento educativo rivolto a persone con demenza e *caregiver* che riguardava la comprensione e realizzazione della diagnosi, valutando anche il sentimento e le considerazioni che ne derivano per il soggetto e i familiari.

È indubbio che prove di efficacia a lungo termine relativamente ad aspetti cognitivi, psichici e di qualità della vita sarebbero di maggiore rilevanza per rispondere al quesito. La maggior parte degli studi individuati ha tuttavia arruolato persone nel primo anno dalla diagnosi, con problematiche lievi. Bisogna dunque considerare che sarebbero necessarie prove relative a periodi di *follow-up* più lunghi che possano rilevare una differenza significativa negli esiti. Altri interessanti esiti sarebbero rappresentati da differenze in termini di ingresso nell'assistenza a tempo pieno e di mortalità. È tuttavia improbabile che gli studi che reclutano persone nel periodo vicino alla diagnosi siano in grado di rilevare differenze relative a questi esiti.

Analogamente a quanto evidenziato dal NICE, gli studi non hanno provato un chiaro beneficio per nessuno degli interventi post diagnostici identificati (supporto psicosociale o *self-management*). Sebbene si siano registrati mediante strumenti inclusi negli studi miglioramenti a breve termine su aspetti cognitivi, psicocomportamentali e sulla qualità della vita, questi effetti non si sono dimostrati persistenti né sono stati replicati con altri strumenti in studi che misuravano esiti simili. In particolare, per l'esito qualità della vita non è stato riportato un miglioramento significativo né con la scala QoL-AD né con HR-QoL.

L'identificazione di pochi studi sull'uso dei *counselling* e supporto alla fase pre e peri diagnostica per le persone con demenza e le loro famiglie sembrerebbe confermare che tale approccio, sebbene riconosciuto come buona pratica, è al momento oggetto di scarsa ricerca scientifica.

La maggior parte delle prove era di affidabilità bassa e molto bassa in relazione a limitazioni metodologiche e imprecisione delle stime. In particolare, sorgono dubbi relativi alla randomizzazione dei gruppi e ai tempi di somministrazione degli interventi (trattamenti in atto già precedentemente in alcuni soggetti). Solo due studi, uno con esito valutato con GDS e uno con valutazione HADS, hanno mostrato qualità superiore.

È indubbio che l'indicazione definita dal NICE a considerare per l'identificazione delle prove per questo quesito il *cut-off* temporale di un anno dalla diagnosi possa apparire arbitraria. Tuttavia, è impossibile definire con certezza la transizione dalla fase post diagnostica a quella dei servizi di supporto più generali, considerando quanto

questa traiettoria possa considerevolmente variare tra gli individui. Il NICE discute inoltre come la capacità attuale di diagnosticare più precocemente la demenza rispetto al passato potrebbe far ipotizzare che le popolazioni studiate in passato potrebbero non essere più rappresentative della popolazione reale che attualmente costituisce la fase immediatamente post diagnostica.

Il NICE ha convenuto che la mancanza di efficacia negli studi potrebbe suggerire che il periodo prossimo alla diagnosi non debba essere trattato come una fase separata e distinta nel percorso della demenza, tanto da richiedere interventi specifici, diversi dalle altre fasi. La gravità della demenza, e non il tempo trascorso dalla diagnosi, potrebbe rappresentare un fattore più rilevante da considerare per determinare l'efficacia degli interventi, considerando che gli studi individuati erano limitati all'arruolamento di persone a 12 mesi dalla diagnosi. Di conseguenza, il NICE non ha elaborato raccomandazioni relative a questo quesito, argomentando che le prove individuate non consentivano di formularne. Ha inoltre indicato che per la popolazione considerata in questa sezione si poteva far riferimento alle raccomandazioni formulate per la demenza lieve nella sezione della LG relativa agli interventi non farmacologici per gli aspetti cognitivi, la capacità funzionale e il benessere.

Tale argomento è stato ampiamente dibattuto dal Gruppo di Lavoro (GdL). Anche se gli interventi considerati negli studi non si sono dimostrati efficaci, non vuol dire che altri interventi non si possano dimostrare tali. Nonostante l'esiguità delle prove individuate, il GdL ha ribadito l'importanza di supportare le problematiche che caratterizzano la vita della persona con demenza e i suoi familiari in questo momento critico del percorso diagnostico. Per tale motivo ha deciso di formulare una raccomandazione a considerare interventi di *counselling* peri e post diagnostico in persone che hanno ricevuto una diagnosi di demenza e i loro *caregiver*, fermo restando che vada comunque sempre affermata l'importanza della continuità nel passaggio dalla fase peri diagnostica ai servizi di supporto più generali che caratterizzano tutte le fasi del decorso di malattia.

Raccomandazioni

Counselling pre, peri e post diagnostico

38	Considerare di offrire alle persone che hanno ricevuto una diagnosi di demenza e/o ai loro *caregiver* interventi di *counselling* peri e post diagnostico che siano individualizzati sulla base delle condizioni del singolo paziente (inclusa la gravità dei sintomi della malattia).	DEBOLE POSITIVA
39	Per la comunicazione della diagnosi e il supporto post diagnostico si fa riferimento alla sezione «La Comunicazione della diagnosi di demenza» del documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze»[1] redatto dal Tavolo permanente sulle demenze.	FORTE POSITIVA

[1] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023).

Bibliografia

Kim JP, Yang J. Effectiveness of a community-based program for suicide prevention among elders with early-stage dementia: A controlled observational study. Geriatr Nurs 2017; 38(2): 97-105.

Koivisto AM, Hallikainen I, Välimäki T et al. Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSOVA 3-year follow-up. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(3): 273-83.

Laakkonen ML, Kautiainen H, Hölttä E et al. Effects of Self-Management Groups for People with Dementia and Their Spouses--Randomized Controlled Trial. J Am Geriatr Soc 2016; 64(4): 752-60.

Livingston G, Manela M, O'Keeffe A et al. Clinical effectiveness of the START (STrAtegies for RelaTives) psychological intervention for family carers and the effects on the cost of care for people with dementia: 6-year follow-up of a randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2020; 216(1): 35-42.

Metcalfe A, Jones B, Mayer J et al. Online information and support for carers of people with young-onset dementia: A multisite randomised controlled pilot study. Int J Geriatr Psychiatry 2019; 34(10): 1455-1464.

Phung KT, Waldorff FB, Buss DV et al. A three-year follow-up on the efficacy of psychosocial interventions for patients with mild dementia and their caregivers: the multicentre, rater-blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). BMJ Open 2013; 3(11): e003584.

Villars H, Cantet C, de Peretti E Impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life: results of the randomized controlled trial THERAD. Alzheimers Res Ther 2021; 13(1): 152.

Bisogni specifici di persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce

Quesito 6 **Quali sono i bisogni specifici delle persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce?**

Ricerca della letteratura

È stata condotta un'unica ricerca bibliografica per tutti i quesiti qualitativi inclusi in questa Linea Guida (LG) riferiti alle persone con demenza (Quesiti 6, 7c, 10a, 10b, 24).

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	21.475
Studi selezionati e letti in *full text*	33
Studi inclusi	2
Studi inclusi NICE	7
Totale studi inclusi	9

Criteri di eleggibilità

Popolazione	• Persone di età compresa tra i 40 e i 65 anni con una diagnosi di demenza. • *Caregiver* di persone con demenza (di età compresa tra i 40 e i 65 anni).
Fenomeno di interesse	Tutti i fattori che riguardano e influiscono unicamente o in modo particolare sulle persone con demenza a esordio precoce, che possono includere: • essere ancora in età lavorativa al momento della diagnosi; • avere un partner ancora in età lavorativa; • avere figli a carico; • essere *caregiver* di parenti più anziani; • avere ingenti impegni finanziari (per esempio mutuo).
Esiti	• Esperienze e soddisfazione della persona con demenza. • Esperienze e soddisfazione dei *caregiver* delle persone con demenza.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica era identificare studi qualitativi e sintesi di prove qualitative che esploravano i bisogni specifici delle persone con demenza a esordio precoce, concentrandosi sul miglioramento degli esiti per le persone con demenza e per i loro *caregiver*.

Gli studi sono stati esclusi se non includevano le opinioni delle persone con demenza o dei loro *caregiver* e se includevano solo l'analisi quantitativa delle informazioni raccolte.

Sintesi delle prove

La revisione sistematica condotta dal NICE ha incluso sette studi primari, mentre l'aggiornamento della revisione sistematica ha portato all'inclusione di due studi primari. Dall'analisi qualitativa delle prove sono emerse tre categorie di temi: esperienze e *coping* nel mondo del lavoro, esperienze generali e *coping* e attività e servizi di supporto.

Esperienze e *coping* nel mondo del lavoro

Due studi condotti nel Regno Unito che comprendono un totale di 13 persone con demenza a esordio precoce hanno contribuito allo sviluppo dei temi sotto riportati (Chaplin 2016, Clemerson 2014). I dati sono stati raccolti tramite interviste o interviste semi strutturate.

I seguenti temi sono stati identificati per questa categoria per le persone con demenza:

- le persone avevano bisogno di informazioni sui propri diritti sul posto di lavoro e i datori di lavoro dovevano essere istruiti in merito (affidabilità bassa);
- le persone con demenza erano consapevoli dei cambiamenti, dovuti allo sviluppo della demenza, sul posto di lavoro (affidabilità bassa);
- le persone con demenza hanno sperimentato un senso di shock nella percezione di perdita dei progetti di vita futuri (affidabilità bassa);
- le persone con demenza erano riluttanti a riconoscere i segni del declino cognitivo (affidabilità bassa);
- tentativo di *self-management* – sviluppare strategie di *coping* e dedicare più tempo e sforzi alla pianificazione e all'organizzazione delle attività (affidabilità bassa);
- sensazione di controllo da parte di *manager* e colleghi (affidabilità bassa);
- mancanza di consultazione sulle decisioni del *management* – assenza di eventuali offerte di aggiustamenti ragionevoli a cui avevano diritto sul posto di lavoro (affidabilità bassa);
- sensazione di abbandono sul posto di lavoro e conseguente risentimento nei confronti di quest'ultimo (affidabilità bassa);
- difficoltà finanziarie e conseguente preoccupazione (affidabilità bassa).

Esperienze generali e *coping*

Questa categoria comprende quattro studi condotti nel Regno Unito con un campione totale composto da 58 persone con demenza a esordio precoce e 15 *caregiver*

(Clayton-Turner 2015, Clemerson 2014, Pipon-Young 2012, Rabanal 2018). I dati sono stati raccolti tramite interviste, discussioni di gruppo o interviste semi-strutturate.

I seguenti temi sono stati identificati per questa categoria per le persone che vivono con la demenza e i loro *caregiver*:

- senso di shock e di smarrimento nel ricevere la diagnosi, ma anche sollievo nel vederla confermata (affidabilità bassa);
- esperienze di sentirsi "troppo giovani" – supponendo che la demenza fosse qualcosa che colpiva solo le persone anziane (affidabilità alta);
- sensazione di pressione per avere ancora la responsabilità dei figli, di un mutuo o di un'impresa da gestire (affidabilità bassa);
- affrontare la situazione normalizzandola – la creazione di un'identità di persona anziana, anche transitoria, ha permesso alle persone di dare un senso allo sviluppo della demenza di Alzheimer normalizzando il ciclo di vita (affidabilità molto bassa);
- perdita delle competenze degli adulti – emersa attraverso la sensazione di sentirsi più "infantili" a causa di una perdita di abilità o di essere trattate in questo modo da altri (affidabilità molto bassa);
- impatto negativo sulla persona con demenza delle percezioni altrui in riferimento alla patologia (affidabilità bassa);
- ridotto senso di autostima (affidabilità molto bassa);
- cercare di aggrapparsi al loro concetto di sé esistente – importanza di riconoscere che sebbene abbiano la demenza, ci sono molti aspetti della loro vita che sono rimasti gli stessi (affidabilità alta);
- paura di rivelare la diagnosi e desiderio di nasconderla agli altri (affidabilità bassa);
- importanza di rimanere indipendenti, attivi e coinvolti (affidabilità bassa);
- importanza di conoscere altre persone con demenza ed essere in grado di condividere il vissuto attraverso esperienze simili (affidabilità bassa);
- mancanza di servizi adeguati all'età (affidabilità molto bassa);
- l'intenzione di riprendere il controllo è emersa come strategia di *coping* comune in risposta all'esperienza della perdita della capacità di essere liberi di agire (affidabilità molto bassa);
- è possibile che le persone utilizzino ancora l'automobile e questo dovrebbe essere discusso (affidabilità bassa).

Attività e servizi di supporto

Quattro studi esplorano le esperienze di persone con demenza a esordio precoce coinvolte in diversi tipi di attività e servizi di supporto (Davies-Quarrel 2010, Hegarty 2014, Johnson 2008, Stamou 2020). Il campione totale di questi studi è composto da 260 persone con demenza e 222 *caregiver*. La raccolta dei dati è stata effettuata tramite *focus group*, questionari, interviste, *feedback* scritto e verbale.

I seguenti temi sono stati individuati per questa categoria:

- miglioramenti nella costruzione di relazioni di supporto positive e di una rete sociale (affidabilità bassa);
- acquisizione di un senso di appartenenza, di scopo e di realizzazione (affidabilità bassa);
- aumento della fiducia in sé stessi essendo in grado di interagire con un gruppo di persone in condizioni simili alle loro (affidabilità bassa);
- miglioramento nella possibilità di ricevere informazioni specifiche per prepararsi meglio al futuro, di avere accesso a servizi appropriati per la loro età, a interventi per la salute fisica e mentale e a interventi di supporto per la gestione delle finanze e delle relazioni familiari (affidabilità moderata).

Analisi delle prove

La revisione sistematica mirava a identificare eventuali esigenze specifiche peculiari delle persone con demenza a esordio precoce e dei loro *caregiver*, pertanto diverse da quelle della popolazione anziana con demenza, al fine di garantire un percorso di diagnosi, cura e presa in carico strutturato ed equamente accessibile.

Due studi hanno dimostrato che al momento della diagnosi, alla persona e ai suoi familiari o *caregiver* dovrebbero essere offerte informazioni verbali e scritte in merito ai diritti e alle esigenze sul lavoro della persona con demenza. Ci sono casi in cui persone con demenza a esordio precoce continuano a lavorare per molti anni, ragion per cui è importante attenzionare queste situazioni anche alle strutture statali che si occupano di favorire l'accesso al lavoro delle persone con disabilità. I professionisti sanitari dovrebbero fornire formazione e tutoraggio, in presenza, al personale che fornisce assistenza e supporto alle persone con demenza. Ciò dovrebbe includere le esigenze specifiche delle persone con demenza a esordio precoce (ove ciò sia rilevante per il loro ruolo).

Sono stati discussi i problemi relativi alle persone con demenza a esordio precoce e gli impegni finanziari come i mutui che potrebbero ancora avere. Tutto ciò aumenta l'importanza delle precedenti raccomandazioni con l'obiettivo di implementare consulenze di tipo finanziario e legale per tutte le persone con demenza.

Alcuni degli studi hanno esplorato le esperienze di persone con demenza a esordio precoce all'interno di gruppi di sostegno, altri ne hanno discusso la necessità. Dai risultati è emerso che questo tipo di servizi può creare un ambiente protetto che supporta questa popolazione, in particolare al fine di ristabilire e mantenere un senso di identità positiva nonostante la malattia. Tuttavia, le persone con demenza a esordio precoce e i loro *caregiver* potrebbero avere difficoltà ad accedere a questi servizi per via degli orari di lavoro. Pertanto, viene proposto di progettare i servizi di supporto in modo che siano accessibili al maggior numero di persone con ogni tipo di esigenza.

Raccomandazioni

Ulteriori indicazioni riguardo ai bisogni delle persone con demenza a esordio precoce sono state aggiunte nelle sezioni riguardanti il coinvolgimento delle persone con demenza nella condivisione delle decisioni riguardo alla loro assistenza (Quesito 10a e Quesito 10b), formazione del personale (Quesito 9) e pianificazione e coordinamento dell'assistenza (Quesito 7a, Quesito 7b, Quesito 7c, Quesito 7d).

Bibliografia

Chaplin R, Davidson I. What are the experiences of people with dementia in employment? Dementia (London) 2016; 15(2): 147-61.

Clayton-Turner A et al. Approaching an unthinkable future: understanding the support needs of people living with young onset dementia. Wolverhampton: Dementia Pathfinders; 2015.

Clemerson G, Walsh S, Isaac C. Towards living well with young onset dementia: An exploration of coping from the perspective of those diagnosed. Dementia (London) 2014; 13(4): 451-66.

Hegarty K, Ackermann E, Evans A. Walking side by side. Journal of Dementia Care 2014; 22(2): 18-19.

Davies-Quarrel V, Higgins A, Higgins J et al. The ACE approach: promoting well-being and peer support for younger people with dementia. Journal of Mental Health Training Education and Practice 2010; 5(3): 41-50.

Johnson A, Walker D. The ladies who lunch. Journal of Dementia Care 2008; 16(2): 14-15.

Pipon-Young FE, Lee KM, Jones F et al. I'm not all gone, I can still speak: The experiences of younger people with dementia. An action research study. Dementia 2012; 11(5): 597-616.

Rabanal LI, Chatwin J, Walker A et al. Understanding the needs and experiences of people with young onset dementia: a qualitative study. BMJ Open 2018; 8(10): e021166.

Stamou V, Fontaine J, O'Malley M et al. The nature of positive post-diagnostic support as experienced by people with young onset dementia. Aging Ment Health 2021; 25(6): 1125-1133.

Modelli assistenziali e coordinamento delle cure

Introduzione

La demenza rappresenta una sfida, in termini di sanità pubblica, per la complessità che ne caratterizza il quadro clinico, con interessamento delle funzioni cognitive e del comportamento, perdita della capacità della persona di gestire le più comuni attività della vita quotidiana, fino a progressiva perdita di autonomia in tutte le funzioni, anche le più semplici.

L'approccio assistenziale alla persona con demenza è difficoltoso a partire dalla formulazione e comunicazione della diagnosi, che coinvolge direttamente la persona e i suoi familiari, e per tutte le fasi che caratterizzano il decorso della malattia.

Il quadro clinico della persona con demenza è per sua natura suscettibile di modificazioni, anche imprevedibili, che necessitano di un tempestivo adeguamento dell'articolato programma assistenziale e di un approccio interdisciplinare.

È importante considerare che ogni individuo può presentare una propria traiettoria di malattia in relazione alle eventuali comorbilità e conseguenti terapie polifarmacologiche. Alcune condizioni cliniche preesistenti allo sviluppo dei disturbi cognitivi, siano queste di carattere internistico o psichiatrico, pongono la persona in condizioni di particolare fragilità. È inoltre possibile che il paziente assuma un trattamento farmacologico per una patologia preesistente, che risulta poi inadeguato nel momento in cui si sviluppa una condizione di declino cognitivo.

Le persone con demenza e i *caregiver* si trovano a sperimentare differenti contesti, ambienti e professionisti, soprattutto nel momento di transizione tra *setting* di cure, come lo spostamento tra il proprio domicilio e le strutture residenziali od ospedaliere.

Durante tali passaggi, è essenziale garantire continuità assistenziale in termini di coerenza dei trattamenti, comunicazione tra le strutture di accoglienza, ma anche un'adeguata gestione delle conseguenze che tali cambiamenti potrebbero determinare sul benessere psicofisico e sulla qualità della vita della persona con demenza e del *caregiver*.

A questo proposito appare evidente come sia necessario individuare modelli assistenziali e di coordinamento delle cure più opportuni e mirati, in grado di intercettare i bisogni, le capacità e competenze individuali della persona e del *caregiver* (per esempio quanto quest'ultimo sia in grado di utilizzare strumenti tecnologici) nell'ambiente in cui vivono, e che siano efficaci nel migliorare le condizioni cliniche e la qualità della vita. Inoltre, è fondamentale che queste strategie siano di supporto al benessere fisico e psichico dei *caregiver* in considerazione del fatto che questo si ripercuote sulla persona da assistere.

Tali modelli di cura dovranno prevedere un monitoraggio programmato e regolare da parte delle figure professionali che incontrano la persona nel suo percorso, e do-

vranno anche considerare la possibilità di ulteriori accessi ai servizi sanitari e sociali non pianificati, se si rendono necessari, permettendo di identificare qualsiasi tipo di cambiamento sia clinico sia sociale della persona con demenza e del suo *caregiver*. Uno degli aspetti più delicati è la gestione del coinvolgimento della persona con declino cognitivo nelle decisioni riguardo alle proprie cure, dalla scelta dei trattamenti fino alle scelte riguardanti il fine vita. Tale processo implica, da parte del personale che si occupa delle cure delle persone con demenza, una consapevolezza dell'impatto emotivo e psicologico del processo stesso, ma anche della sua estrema importanza sia per il paziente sia per il *caregiver*.

Tutto ciò consentirebbe un approccio volto all'ottimizzazione dei servizi di intervento e supporto effettivamente *person-centered* e in linea con i principi dell'*International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF).[1]

Una riflessione conclusiva fondamentale riguardo all'efficacia di un modello di assistenza non può prescindere dal sottolineare l'importanza di una formazione costante e specifica del personale sanitario, sociosanitario e anche del *caregiver*, affinché qualsiasi modello possa essere realizzato, utilizzato e implementato nel tempo.

[1] World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health (Utima visita 30/08/2023).

Pianificazione e coordinamento dell'assistenza

Quesito 7a	**Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza, con particolare attenzione al miglioramento degli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*?**
Quesito 7b	**Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza, con particolare attenzione al miglioramento degli esiti relativi alle persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e ai loro *caregiver*?**
Quesito 7c	**Come dovrebbe essere coordinata l'assistenza sanitaria e sociosanitaria per le persone con demenza?**
Quesito 7d	**Come dovrebbe essere coordinata l'assistenza sanitaria e sociosanitaria per le persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI)?**

Ricerca della letteratura

PROVE QUANTITATIVE	QUESITO 7A	QUESITO 7B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	5.371	1.763
Studi selezionati e letti in *full text*	13	0
Studi inclusi	2	0
Studi inclusi NICE	26	–
Totale studi inclusi	28	0

È stata condotta un'unica ricerca bibliografica per tutti i quesiti qualitativi inclusi in questa Linea Guida (LG) riferiti alle persone con demenza (Quesiti 6, 7c, 10a, 10b, 24).

PROVE QUALITATIVE	QUESITO 7C	QUESITO 7D
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	21.475	10.292
Studi selezionati e letti in *full text*	33	3
Studi inclusi	0	0
Studi inclusi NICE	18	–
Totale studi inclusi	18	0

Criteri di eleggibilità

PROVE QUANTITATIVE (QUESITO 7A, QUESITO 7B)

Popolazione	• Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI. • *Caregiver* di persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI.
Intervento	Metodi e modelli di pianificazione delle cure per persone con demenza/MCI.
Confronti	Assistenza standard.
Esiti	• Esiti clinici incluse misure cognitive, funzionali e comportamentali. • Accesso all'assistenza di supporto sanitario e sociosanitario. • Benessere, esperienza e soddisfazione della persona con demenza/MCI e dei *caregiver*. • Qualità della vita della persona con demenza/MCI e dei *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

PROVE QUALITATIVE (QUESITO 7C, QUESITO 7D)

Popolazione	• Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI. • *Caregiver* di persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI.
Fenomeno di interesse	• Metodi e modelli di pianificazione delle cure per persone con demenza/MCI. • Modelli di coordinamento dell'assistenza sanitaria e sociosanitaria, che possono includere aspetti quali: – configurazione e integrazione dei servizi; – tempi e fornitura dei servizi (per esempio trasferimenti, percorsi di riferimento); – comunicazione con il personale sanitario e sociosanitario; – collocazione dei servizi.
Esiti	• Esperienza e soddisfazione delle persone con demenza/MCI. • Esperienza e soddisfazione dei *caregiver* delle persone con demenza/MCI.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi di tipo *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) o qualitativo che esploravano l'utilità e l'efficacia di diversi metodi di pianificazione e coordinamento dell'assistenza al fine di migliorare gli esiti relativi alle persone con demenza/*Mild Cognitive Impairment* (MCI) e ai loro *caregiver*. Per tutti i quesiti sono stati considerati solamente studi che riportano dati relativi alle persone con demenza/MCI e ai loro *caregiver*.

In tutto il documento è stato definito come "piano di cura e supporto" un documento elaborato dal professionista responsabile delle cure in collaborazione con gli altri professionisti sanitari, la persona con demenza e i suoi *caregiver*, al fine di stabilire il tipo e le modalità di assistenza e supporto necessari in ogni fase della malattia, garantendo il più possibile l'autonomia della persona con demenza e il coinvolgimento suo e dei suoi *caregiver* nel processo decisionale.

Sintesi delle prove quantitative

Per il Quesito 7a, la revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato un totale di 26 studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha identificato due nuovi studi pertinenti.

Per il Quesito 7b non sono stati identificati studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Gli studi sono stati analizzati singolarmente e classificati per frequenza di *follow-up*, metodo di contatto per le visite di *follow-up*, professione del responsabile della gestione/coordinamento/pianificazione dell'assistenza e Paese in cui sono stati condotti gli studi.

Protocollo/piano di azione (inclusa formazione dei *caregiver*) e incontri ogni tre mesi

Uno studio (Jansen 2011) su 99 diadi di partecipanti con demenza e i loro *caregiver* valutava un intervento di *case management* gestito da infermieri professionali specializzati in assistenza geriatrica che hanno avuto principalmente funzioni di coordinamento che prevedevano valutazione, informazione e consulenza, pianificazione, coordinamento, organizzazione e monitoraggio delle cure. Lo studio non riporta alcuna differenza tra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo né per la qualità della vita della persona con demenza (Dem-QoL: MD 0,40, IC 95% -0,14 – 0,94, I^2 n.a., affidabilità bassa) né per la qualità della vita fisica e mentale dei *caregiver* (SF-36, *Short Form Health Survey* mentale: MD -2,90, IC 95% -8,10 – 2,30, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; SF-36 fisica: MD 1,90, IC 95% -4,06 – 7,86, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), i loro sintomi depressivi (CES-D, *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*: MD -0,30, IC 95% -4,12 – 3,52, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e il loro carico assistenziale (SPPIC, *Self-Perceived Pressure by Informal Care*: MD 0,30, IC 95% -1,14 – 1,74, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Coordinamento/gestione delle cure con contatti telefonici di *follow-up* mensili e visite ogni tre mesi

Uno studio (Schoenmakers 2010) su 46 diadi di partecipanti con demenza e i loro *caregiver* valutava un intervento di *case counselling* gestito da un professionista sanitario nell'ambito delle cure primarie con esperienza nella cura domiciliare delle demenze, che ha avuto il ruolo di guidare le famiglie nell'organizzazione delle cure domiciliari tramite visite e contatti telefonici. Lo studio riporta una riduzione della frequenza di sintomi depressivi dei *caregiver* (OR 0,16, IC 95% 0,03 – 0,86, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), ma nessuna differenza tra gruppi nel loro carico assistenziale (OR 0,09, IC 95% 0,007 – 1,1, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Protocollo/piano di azione (inclusa formazione dei *caregiver*) e incontri mensili

Sette studi valutavano l'efficacia di interventi di coordinamento delle cure, con la designazione di *care manager/care coordinator*, e interventi di collaborazione interdisciplinare tra professionisti sanitari specialistici e/o di cure primarie. Tutti gli studi

prevedevano protocolli di azioni mirate al supporto dei *caregiver* nella gestione delle cure e nell'accesso ai servizi. Tutte le prove sono state valutate di affidabilità da bassa a molto bassa. Un solo studio su 486 partecipanti (Bass 2013) riporta un miglioramento della frequenza media delle necessità percepite dai *caregiver* come non soddisfatte (MD -4,30, IC 95% -7,29 – -1,31, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda gli esiti relativi ai partecipanti con demenza, due studi su un totale di 481 diadi (Bass 2015, Callahan 2006) non riportano differenze significative né nei sintomi cognitivi (SMD 0,03, IC 95% -0,15 – 0,22, I^2 0%, affidabilità molto bassa) né nei sintomi comportamentali (SMD -0,11, IC 95% -0,29 – 0,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) tra i gruppi sperimentali e i gruppi di controllo e uno studio (Callahan 2006) su 153 diadi non riporta differenze significative tra gruppi nei sintomi depressivi (CSDD, *Cornell Scale for Depression in Dementia*: MD -0,20, IC 95% -2,36 – 1,96, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Tre studi (Callahan 2006, Eloniemi-Sulkava 2001, Fortinsky 2009) su un totale di 337 diadi non riportano una riduzione significativa del tasso di istituzionalizzazione (RR 0,74, IC 95% 0,49 – 1,12, I^2 12%, affidabilità bassa). Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri e in pronto soccorso, due studi (Bass 2003, Bass 2015) su un totale di 510 diadi non riportano una riduzione significativa nel numero medio di ricoveri ospedalieri e accessi al pronto soccorso (ospedale MD -0,05, IC 95% -0,20 – 0,10, I^2 0%, affidabilità bassa; pronto soccorso MD -0,18, IC 95% -0,42 – 0,05, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno studio su 328 partecipanti (Bass 2015) non riporta una riduzione significativa della percentuale di ricoveri ospedalieri e accessi al pronto soccorso (ospedale RR 1,25, IC 95% 0,91 – 1,72, I^2 n.a., affidabilità bassa; pronto soccorso RR 0,94, IC 95% 0,77 – 1,15, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Per quanto riguarda gli esiti relativi ai *caregiver*, due studi su 590 diadi (Bass 2003, Vickrey 2006) non riportano differenze significative tra gruppi nella soddisfazione rispetto alla qualità dei servizi (SMD 0,10, IC 95% -0,07 – 0,26, I^2 0%, affidabilità molto bassa); due studi su un totale di 266 diadi (Bass 2003, Fortinsky 2009) non riportano differenze nei sintomi depressivi (SMD -0,17, IC 95% -0,42 – 0,08, I^2 0%, affidabilità molto bassa); uno studio su 84 diadi (Fortinsky 2009) non riporta differenze nel carico assistenziale percepito (ZBI: MD 1,21, IC 95% -7,87 – 10,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio su 408 partecipanti (Vickrey 2006) non riporta differenze nella qualità della vita (EuroQol-5D: MD 0,01, IC 95% -0,05 – 0,07, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Protocollo/piano di azione (inclusa formazione al *caregiver*) e circa 10-14 incontri in quattro mesi

Uno studio (Lam 2010) valutava un modello di *case management* gestito da un terapista occupazionale con il compito di redigere un piano di cura e coordinare attività di sostegno alle famiglie. Lo studio, su 92 diadi, non riporta differenze significative tra gruppo di intervento e gruppo di controllo né nei sintomi cognitivi (MMSE, *Mini Mental State Examination*: MD 0,50, IC 95% -2,94 – 3,94, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), depressivi (CSDD: MD -0,50, IC 95% -3,49 – 2,49, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e comportamentali (NPI, *Neuropsychiatric Inventory*: MD 5,00, IC 95% -14,87

– 24,87, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) della persona con demenza, né nel carico assistenziale percepito dal *caregiver* (ZBI, *Zarit Burden Interview*: MD 1,50, IC 95% -18,06 – 21,06, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Protocollo/piano di azione (inclusa formazione al *caregiver*) e un incontro al mese con altri incontri su richiesta

Due studi valutavano interventi di coordinamento delle cure multicomponenti mirati a supportare le persone con demenza e i loro *caregiver*, anche tramite gruppi multidisciplinari e sostegno all'accesso a servizi di supporto. Uno studio su 188 diadi (Samus 2014) non riporta differenze significative tra gruppo di intervento e gruppo di controllo nei sintomi depressivi (CSDD: MD 0,10, IC 95% -1,76 – 1,96, I^2 n.a., affidabilità bassa), comportamentali (NPI: MD 0,90, IC 95% -1,25 a 3,05, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella qualità della vita (QoL-AD: MD 1,90, IC 95% -0,66 – 4,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) della persona con demenza. Il secondo studio (Tanner 2015), su 289 diadi, non riporta differenze significative tra gruppi nella qualità della vita fisica (SF-12-f: MD 1,54, IC 95% -2,58 – 5,66, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e mentale (SF-12-m: MD 0,66, IC 95% -3,37 – 4,69, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) dei *caregiver*, nei loro sintomi depressivi (*Caregiver Depression*: MD -0,39, IC 95% -1,53 - 0,75, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel carico assistenziale percepito (ZBI: MD -1,91, IC 95% -5,18 – 1,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Protocollo/piano di azione (inclusa formazione al *caregiver*) e circa due incontri al mese per sei mesi

Due studi valutavano interventi di *case management* e di gestione dell'assistenza mirati a formare e supportare i *caregiver* nella gestione delle cure e nell'accesso ai servizi, anche con il supporto di gruppi multidisciplinari. Uno studio (Chien 2008) su 88 diadi riporta una riduzione del tasso medio di istituzionalizzazione (MD -3,10, IC 95% -3,90 – -2,30, I^2 n.a., affidabilità moderata), una riduzione significativa del carico assistenziale percepito (FCBI, *Family Caregiver Burden Inventory*: MD -17,90, IC 95% -26,65 – -9,15, I^2 n.a., affidabilità moderata) e un miglioramento della qualità della vita dei *caregiver* (WHO-QoL: MD 18,40, IC 95% 9,19 – 27,61, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta un miglioramento significativo dei sintomi cognitivi della persona con demenza (MMSE: MD -0,30, IC 95% -3,34 – 2,74, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Il secondo studio (Dias 2008) su 81 diadi non riporta un miglioramento del carico assistenziale percepito dal *caregiver* (ZBI: MD -5,50, IC 95% -13,17 – 2,17, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), ed entrambi gli studi non riportano un miglioramento dei sintomi comportamentali delle persone con demenza (SMD -0,74, IC 95% -1,70 – 0,22, I^2 89%, affidabilità molto bassa).

Protocollo/piano di azione (inclusa formazione al *caregiver*) e incontri settimanali per un mese, seguiti da un incontro ogni due settimane per cinque mesi

Uno studio (Chien 2011) su 92 diadi valutava un intervento di *case management*

mirato al supporto delle persone con demenza e dei loro familiari in ogni aspetto e fase dell'assistenza, anche attraverso piani personalizzati di formazione e supporto. Lo studio riporta una riduzione del tasso medio di istituzionalizzazione (MD -3,00, IC 95% -4,21 – -1,79, I^2 n.a., affidabilità moderata), un miglioramento della qualità della vita (WHO-QoL: MD 20,50, IC 95% 12,73 – 28,27, I^2 n.a., affidabilità moderata) e del carico assistenziale percepito dal *caregiver* (FCBI: MD -19,70, IC 95% -26,76 – -12,64, I^2 n.a., affidabilità moderata) e un miglioramento dei sintomi comportamentali della persona con demenza (NPI: MD -6,80, IC 95% -12,23 – -1,37, I^2 n.a., affidabilità bassa) ma non di quelli cognitivi (MMSE: MD -0,20, IC 95% -2,46 – 2,06, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Follow-up organizzato dalle *Memory clinic* rispetto a *follow-up* organizzato dal Medico di Medicina Generale

Uno studio su 175 partecipanti (Meeuwsen 2012) valutava l'efficacia di mantenere il coordinamento delle cure da parte dei servizi specialistici rispetto allo spostamento del coordinamento assistenziale al Medico di Medicina Generale (MMG). Lo studio riporta un peggioramento dei sintomi depressivi (CES-D, *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*: MD 2,09, IC 95% 0,16 – 4,02, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di ansia nei *caregiver* (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*: *trait* MD 2,14, IC 95% 0,25 – 4,03, I^2 n.a.; *state* MD 2,35, IC 95% 0,34 – 4,36, I^2 n.a., affidabilità bassa), possibilmente dovuto al numero di perdite al *follow-up* nel corso dello studio, e non riporta differenze significative né nella qualità della vita del *caregiver* (QoL-AD: MD 0,17, IC 95% -070 – 1,04, I^2 n.a., affidabilità bassa), né nei sintomi comportamentali (NPI: MD 1,13, IC 95% -0,51 – 2,77, I^2 n.a., affidabilità bassa) e depressivi (GDS, *Geriatric Depression Scale*: MD 0,25, IC 95% -0,36 – 0,86, I^2 n.a., affidabilità bassa) del paziente e della sua qualità della vita (QoL-AD: MD 0,25, IC 95% -0,73 – 1,23, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Medicare Alzheimer's Disease Demonstration (coordinamento/gestione delle cure con frequenza di *follow-up* non specificata)

Uno studio (Newcomer 1999) su 5.303 diadi valutava un modello di *case management* e sostegno anche economico, che prevedeva servizi di supporto alla persona con demenza e ai *caregiver*. Lo studio riporta un miglioramento dei sintomi depressivi del *caregiver* (GDS: MD -0,32, IC 95% -0,58 – -0,06, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non una riduzione del carico assistenziale percepito (CB, *Caregiver Burden*: MD -0,50, IC 95% -1,11 – 0,11, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Supporto assistenziale personalizzato per minoranze

Uno studio (Xiao 2016) su 61 diadi valutava un intervento di *case management* gestito da coordinatori delle cure formati a fornire assistenza e supporto personalizzati, anche culturalmente e linguisticamente, al *caregiver* e alla persona con demenza. Lo studio riporta un miglioramento della qualità della vita mentale (SF-36-m: MD 12,70, IC 95% 7,09 – 18,31, I^2 n.a., affidabilità bassa) del *caregiver*, ma non della sua

qualità della vita fisica (SF-36-f: MD 2,20, IC 95% -3,28 – 7,68, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e del suo livello di stress (CD, *Caregiver Distress*: MD -6,40, IC 95% -12,87 – 0,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda gli esiti relativi alla persona con demenza, lo studio non riporta un miglioramento dei sintomi psicocomportamentali (BPSD: MD -3,30, IC 95% -7,35 – 0,75, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Coordinamento/gestione dell'assistenza con il modello DEM-DISC

Uno studio (Van Mierlo 2015) su 49 diadi valutava un intervento di *case management* e supporto ai *caregiver* basato su uno strumento digitale, il DEM-DISC (*DEMentia Digital Interactive Social Chart*) mirato a personalizzare la gestione e il supporto delle persone con demenza e i loro *caregiver*. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di sintomi depressivi nei *caregiver* (GDS: RR 1,48, IC 95% 0,87 – 2,51, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Gruppo multidisciplinare

Uno studio (Chen 2019) su 129 diadi valutava l'efficacia di un *team* interdisciplinare costituito da figure professionali specificamente formate alla gestione delle persone con demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD). Lo studio non mostra differenze significative nei sintomi cognitivi (MMSE: MD -0,17, IC 95% -3,75 – 3,41, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e comportamentali (NPI: MD -2,65, IC 95% -7,75 – 2,45, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (QoL: MD 0,68, IC 95% -1,97 – 3,33, I^2 n.a., affidabilità bassa) dei partecipanti con demenza e nessuna differenza tra gruppi nel carico assistenziale percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -3,39, IC 95% -10,33 – 3,55, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Revisione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici con il modello *Care Ecosystem*

Uno studio (Liu 2023) su 49 diadi valutava l'efficacia del programma *Care Ecosystem* (CE), un programma di cura collaborativo che, accanto a interventi di supporto e coinvolgimento dei *caregiver*, includeva la revisione e l'ottimizzazione dei trattamenti farmacologici per monitorare e ridurre le prescrizioni inappropriate. Lo studio riporta una riduzione del numero medio di prescrizioni potenzialmente inappropriate (MD -0,35, IC 95% -0,49 – -0,20, I^2 n.a., affidabilità bassa) e del numero medio di farmaci prescritti (MD -0,53, IC 95% -0,92 – -0,14, I^2 n.a., affidabilità bassa) e una riduzione del numero di persone con almeno una prescrizione potenzialmente inappropriata (-1 persona su CE *versus* +13 persone su controllo, affidabilità moderata).

Case management: combinato, per frequenza di *follow-up*

Analizzando gli studi per frequenza di *follow-up*, l'unico studio con *follow-up* settimanale (Chien 2011) mostra, su 92 diadi, un miglioramento della qualità della vita (WHO-QoL: MD 20,50, IC 95% 12,73 – 28,27, I^2 n.a., affidabilità moderata) e del carico assistenziale percepito (FCBI: MD -19,70, IC 95% -26,76 – -12,64, I^2 n.a.,

affidabilità moderata) dal *caregiver*, e un miglioramento dei sintomi comportamentali (NPI: MD -6,80, IC 95% -12,23 – -1,37, I^2 n.a., affidabilità bassa) ma non cognitivi (MMSE: MD -0,20, IC 95% -2,46 – 2,06, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) della persona con demenza. Lo studio riporta anche una riduzione del tasso medio di istituzionalizzazione (MD -3,00, IC 95% -4,21 – -1,79, I^2 n.a., affidabilità moderata).

Dei sette studi che prevedevano un *follow-up* mensile, quattro riportano dati sugli esiti relativi ai partecipanti con demenza. Di questi, due studi su un totale di 711 partecipanti (Samus 2014, Vickrey 2006) riportano un miglioramento della QoL della persona con demenza (SMD 0,16, IC 95% 0,01 – 0,31, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 456 partecipanti (Callahan 2006, Samus 2014) non riportano differenze nei sintomi depressivi (CSDD: MD -0,03, IC 95% -1,44 – 1,38, I^2 0%, affidabilità molto bassa), due studi su un totale di 481 partecipanti (Bass 2015, Callahan 2006) non riportano differenze nei sintomi cognitivi (SMD 0,03, IC 95% -0,15 – 0,22, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e tre studi su un totale di 456 partecipanti (Bass 2015, Callahan 2006, Samus 2014) non riportano differenze nei sintomi comportamentali (SMD -0,04, IC 95% -0,20 – 0,13, I^2 18%, affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 456 partecipanti (Callahan 2006, Samus 2014) non riportano differenze nei tassi di istituzionalizzazione (RR 1,23, IC 95% 0,72 – 2,11, I^2 0%, affidabilità bassa), e dei tre studi che riportano dati sugli esiti relativi ai *caregiver*, due studi su un totale di 471 partecipanti (Bass 2003, Tanner 2015) non riportano differenze significative nei sintomi depressivi (SMD -0,12, IC 95% -0,31 – 0,06, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e due studi, uno su 408 partecipanti (Vickrey 2006) e uno su 289 partecipanti (Tanner 2015) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nella qualità della vita (Euro-QoL: MD 0,01, IC 95% -0,05 – 0,07, n = 408, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel carico percepito (MD -1,91, IC 95% -5,18 – 1,36, n = 289, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Dei tre studi con *follow-up* ogni due mesi, uno studio (Chien 2008) su 88 diadi riporta un miglioramento della qualità della vita dei *caregiver* (WHO-QoL: MD 18,40, IC 95% 9,19 – 27,61, I^2 n.a., affidabilità bassa) e del carico percepito (FCBI: MD -17,90, IC 95% -26,65 – -9,15, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre un secondo studio su 81 diadi (Dias 2008) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con uno strumento diverso (ZBI: MD -5,50, IC 95% -13,17 – 2,17, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Lo studio su 88 diadi (Chien 2008) riporta una riduzione del tasso medio di istituzionalizzazione (MD -3,10, IC 95% -3,90 – -2,30, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre uno studio su 125 diadi (Eloniemi-Sulkava 2001) non riporta una riduzione del rischio di istituzionalizzazione (RR 0,82, IC 95% 0,46 – 1,48, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda gli esiti relativi ai partecipanti con demenza, due studi su un totale di 169 partecipanti (Chien 2008, Dias 2008) non riportano differenze nei sintomi comportamentali (SMD -0,74, IC 95% -1,70 – 0,22, I^2 89%, affidabilità molto bassa) mentre uno studio su 88 partecipanti (Chien 2008) non riporta differenze nei sintomi cognitivi (MD -0,30, IC 95% -3,34 – 2,74, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Un unico studio su 92 diadi (Lam 2010) con 10/14 *follow-up* nell'arco di quattro

mesi non riporta differenze nei sintomi cognitivi (MMSE: MD 0,50, IC 95% -2,94 – 3,94, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), comportamentali (NPI: MD -0,50, IC 95% -3,49 – 2,49, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e depressivi (CSDD: MD 5,00, IC 95% -14,87 – 24,87, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) dei partecipanti con demenza e nel carico assistenziale del *caregiver* (ZBI: MD 1,50, IC 95% -18,06 – 21,06, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Case management: combinato, per metodo di contatto al *follow-up*

Dei due studi che prevedevano un *follow-up* in clinica (Callahan 2006, Dias 2008), uno studio (Callahan 2006), su 153 partecipanti, non riporta differenze significative nei sintomi cognitivi (0-41 *scale*: MD -0,10, IC 95% -3,83 – 3,63, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e depressivi delle persone con demenza (CSDD: MD -0,20, IC 95% -2,36 – 1,96, I^2 n.a., affidabilità bassa), due studi (Callahan 2006, Dias 2008), su un totale di 234 partecipanti, non riportano differenze nei sintomi comportamentali delle persone con demenza (NPI: MD -2,37, IC 95% -5,37 – 0,64, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno studio su 81 diadi (Dias 2008) non riporta differenze nel carico percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -5,50, IC 95% -13,17 – 2,17, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Dei quattro studi che prevedevano un *follow-up* a domicilio (Chien 2008, Chien 2011, Lam 2010, Newcomer 1999), uno studio su 5.307 diadi (Newcomer 1999) riporta un miglioramento nei sintomi depressivi del *caregiver* (GDS: MD -0,32, IC 95% -0,58 – -0,06, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre due studi su un totale di 180 diadi (Chien 2008, Chien 2011) riportano una riduzione nel tasso di istituzionalizzazione (MD -3,07, IC 95% -3,73 – -2,41, I^2 0%, affidabilità moderata). Gli stessi due studi (Chien 2008, Chien 2011) riportano un miglioramento nel carico percepito dal *caregiver* misurato con la scala FCBI (MD -18,99, IC 95% -24,48 – -13,50, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre altri due studi su 5.396 diadi (Lam 2010, Newcomer 1999) non riportano differenze nello stesso esito misurato con la scala ZBI (MD -0,50, IC 95% -1,11 – 0,11, I^2 0%, affidabilità bassa). Per quanto riguarda gli esiti relativi ai partecipanti con demenza, due studi su 180 diadi (Chien 2008, Chien 2011) non riportano differenze nei sintomi cognitivi (MMSE: MD -0,24, IC 95% -2,05 – 1,58, I^2 0%, affidabilità molto bassa), uno studio su 92 diadi (Lam 2010) non riporta differenze nei sintomi depressivi (CSDD: MD -0,50, IC 95% -3,49 – 2,49, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e tre studi su 272 diadi (Chien 2008, Chien 2011, Lam 2010) non riportano differenze nei sintomi comportamentali (NPI: MD -9,34, IC 95% -20,04 – 1,37, I^2 80%, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda gli esiti relativi ai *caregiver*, due studi su 180 diadi (Chien 2008, Chien 2011) riportano una differenza tra gruppi nella qualità della vita (WHO-QoL: MD 19,63, IC 95% 13,69 – 25,56, I^2 0%, affidabilità bassa).

Dei tre studi che prevedono un *follow-up* per via telefonica (Bass 2003, Bass 2015, Vickrey 2006), uno studio su 328 partecipanti (Bass 2015) non riporta differenze nei sintomi cognitivi (0-14 *scale*: MD 0,03, IC 95% -1,13 – 1,19, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e comportamentali (BPSD, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*: MD -0,22, IC 95% -1,01 – 0,57, I^2 0%, affidabilità molto bassa) dei partecipanti con demenza, uno studio su 408 diadi (Vickrey 2006) non riporta differenze nella qualità

della vita dei partecipanti con demenza (HUIM-3, *Health Utility Index Mark 3*: MD 0,06, IC 95% -0,02 – 0,14, I^2 0%, affidabilità bassa) e dei loro *caregiver* (EuroQoL-5D: MD 0,01, IC 95% -0,05 – 0,07, I^2 n.a., affidabilità bassa), e uno studio su 182 diadi (Bass 2003) non riporta differenze nei sintomi depressivi (CES-D: MD -0,11, IC 95% -0,29 – 0,07, I^2 n.a., affidabilità bassa) dei *caregiver*.

Dei due studi con *follow-up* tramite strumenti misti (Samus 2014, Tanner 2015), uno studio su 303 partecipanti (Samus 2014) non riporta differenze significative nei sintomi depressivi (CSDD: MD 0,10, IC 95% -1,76 – 1,96, I^2 n.a., affidabilità bassa), comportamentali (BPSD: MD 0,90, IC 95% -1,25 – 3,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (QoL-AD: MD 1,90, IC 95% -0,66 – 4,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) dei partecipanti con demenze. Il secondo studio, su 289 partecipanti, (Tanner 2015) non riporta differenze nel carico percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -1,91, IC 95% -5,18 – 1,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nei loro sintomi depressivi (GDS: MD -0,39, IC 95% -1,53 – 0,75, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Sintesi delle prove qualitative

Per il Quesito 7d non sono stati identificati studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti.

Per il Quesito 7c dall'analisi qualitativa delle prove sono emerse nove categorie di temi: interventi di *self-management*; interventi focalizzati sui bisogni della persona con demenza *versus* cure standard; *case management* per le persone non istituzionalizzate; *memory clinic case management*; *Daisy Chain*: un servizio per la demenza centrato sulla persona con elementi di *case management*; stili non specificati di *case management* in aree prevalentemente remote e rurali in Scozia; *case management* in strutture residenziali; *case planning – Adaptation-Coping Model* e *Rotherham Carers Resilience Service*; coordinamento dell'assistenza di persone con demenza e comorbilità.

Interventi di *self-management*

Tre studi condotti nel Regno Unito su un campione totale di 19 persone con demenza e un numero non specificato di *caregiver* superiore a 11 indagavano interventi mirati alla gestione in autonomia della malattia (Martin 2015, Moore 2011, Toms 2015). I dati sono stati raccolti tramite interviste non strutturate o semi-strutturate. Uno studio (Martin 2015) riporta le esperienze di persone con demenza e dei loro *caregiver* che sono stati coinvolti in un corso per la gestione autonoma della propria condizione. Un secondo studio (Toms 2015) riporta le percezioni e le opinioni di persone con demenze e i loro *caregiver* sul *self-management*. L'ultimo studio (Moore 2011) riporta l'esperienza relativa all'utilizzo di un sistema di "auto supporto" (metodo in cui si dà il controllo alle persone sulle modalità di utilizzo e personalizzazione dell'aiuto di cui hanno bisogno per soddisfare le loro esigenze di assistenza sociale).

I seguenti temi sono stati identificati per questa categoria per le persone con demenza e i loro *caregiver*.

- Sebbene le persone con demenza abbiano affermato di non riuscire a ricordare tutte le attività, hanno apprezzato il programma di formazione (affidabilità bassa).
- I partecipanti si sono sentiti responsabilizzati: i programmi di formazione hanno incoraggiato le persone con demenza a mantenere i loro *hobby* e obiettivi. La possibilità di usufruire di un *budget* ha fornito loro un senso di *empowerment* (affidabilità moderata).
- Il supporto tra pari, come quello fornito dai gruppi di sostegno, è stato considerato prezioso dai partecipanti (affidabilità bassa).
- Sono stati resi disponibili supporti aggiuntivi, come un gruppo di sostegno, ma spesso avevano una durata limitata, cosa che ha portato sia i *caregiver* sia le persone con demenza a chiedersi cosa sarebbe successo una volta terminati (affidabilità bassa).
- I partecipanti hanno apprezzato il supporto professionale e hanno ritenuto che fosse una risorsa importante per un'efficace *self-management*. Hanno considerato, inoltre, necessario tale aiuto dal momento che non tutto poteva essere gestito autonomamente all'interno della famiglia (affidabilità bassa).
- Molti intervistati non conoscevano le modalità di accesso ai servizi disponibili e hanno riferito di trovare tali servizi limitati e scarsamente integrati, cosa che rendeva più difficile la gestione autonoma della malattia (affidabilità bassa).
- Molti intervistati hanno riportato una tendenza a "minimizzare" le difficoltà (affidabilità bassa).
- Nell'esprimere le proprie idee sul *self-management*, molti intervistati hanno riportato un senso di stoicismo che appariva come una forma di reazione psicologica alla gestione della situazione (affidabilità bassa).

Interventi focalizzati sui bisogni della persona con demenza *versus* cure standard

Due studi indagavano l'utilità dell'assistenza domiciliare focalizzata sui risultati/assistenza basata sui bisogni (*outcome-focused/needs-led care*) nel migliorare il benessere soggettivo dei *caregiver* degli anziani con demenza e le differenze percepite rispetto alle cure standard (Gethin-Jones 2014, Rothera 2007). I *caregiver* hanno riportato che questo intervento aveva determinato un miglioramento del benessere del loro familiare con demenza (Gethin-Jones 2014). Il campione totale dei due studi era composto da 38 *caregiver* e 27 persone con demenza. I dati sono stati raccolti tramite interviste semi-strutturate.

I seguenti temi sono stati identificati dalle persone con demenza e dai loro *caregiver* per questa categoria.

- Cure standard: la preoccupazione più comune dei *caregiver* informali è risultata essere la sensazione di non essere in grado di affrontare e gestire le situazioni (domande non comparative) (affidabilità moderata).
- Cure standard: i partecipanti hanno espresso nettamente un senso di isolamento che appariva provenire dalla loro sensazione di scarso controllo in quanto l'assistenza era pianificata dai professionisti. I *caregiver* informali si sentivano isolati perché sentiva-

no un carico di responsabilità e ritenevano che si sarebbero sentiti in colpa qualora le cose fossero andate male (affidabilità moderata).

- Assistenza focalizzata sui bisogni: i *caregiver* hanno riportato un miglioramento del benessere soggettivo a seguito dell'implementazione dell'intervento di assistenza domiciliare focalizzato sui bisogni (affidabilità alta).
- Assistenza focalizzata sui bisogni: tutti i *caregiver* hanno ritenuto che il benessere soggettivo del loro familiare fosse migliorato a seguito dell'intervento di assistenza focalizzato sui bisogni a sei mesi di distanza (affidabilità moderata).

Case management per le persone non istituzionalizzate

Due studi esploravano le percezioni delle persone con demenza non istituzionalizzate e i loro *caregiver* in merito a interventi di *case management* (Gibson 2007, Iliffe 2014). Un primo studio (Gibson 2007) valutava le prestazioni di due modelli distinti per la somministrazione di inibitori delle acetilcolinesterasi per la demenza di Alzheimer, concentrandosi sull'impatto della posizione geografica e dell'organizzazione strutturale di questi servizi sulle esperienze e preferenze degli utenti e dei loro c*aregiver*. Il secondo studio (Iliffe 2014) indagava la fattibilità e l'accettabilità di un promettente progetto di *case management* statunitense adattato alla pratica di medicina generale del Regno Unito. Il campione totale di questi due studi era di 16 persone con demenza e 20 *caregiver* e i dati sono stati raccolti tramite interviste.

I seguenti temi sono stati identificati dalle persone con demenza e i loro *caregiver* per questa categoria.

- Incontrare i professionisti sanitari e sociosanitari a casa è risultato essere più rilassante e meno stressante rispetto a effettuare gli incontri presso le *memory clinic* (affidabilità moderata).
- Stare a casa ha facilitato la comunicazione con i professionisti sanitari e sociosanitari (affidabilità moderata).
- Il *case manager* è risultato capace di identificare i bisogni e fornire il supporto adeguato (affidabilità moderata).
- I *caregiver* si aspettavano che i *case manager* fornissero informazioni riguardo alla demenza e i servizi disponibili (affidabilità moderata).
- I partecipanti hanno riportato che i *case manager* dovrebbero essere proattivi nel chiedere alle persone con demenza e ai loro *caregiver* se sentivano di aver bisogno di assistenza, dal momento che i partecipanti spesso evitavano di cercare attivamente un contatto con il *case manager*, limitando così le occasioni per chiedere aiuto quando necessario (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* spesso non contattano i *case manager* perché ne associano il ruolo all'assistenza relativa a problemi rilevanti quali il trasferimento in strutture residenziali, mentre non percepiscono che i *case manager* possono avere un ruolo nell'assistenza relativa alle questioni quotidiane (affidabilità moderata).

- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno preferito che i loro *case manager* fossero collocati presso l'ambulatorio del Medico di Medicina Generale (MMG) dal momento che in tal modo percepivano che la visita presso il MMG diventava uno "sportello unico". Inoltre, la presenza del *case manager* presso l'ambulatorio del MMG forniva l'opportunità di parlare con entrambi nel corso della stessa visita (affidabilità moderata).
- Alcuni partecipanti hanno espresso una sensazione di aumento dell'ansia nell'incontrare, presso gli ambulatori della clinica, persone in fasi più avanzate di malattia, dal momento che li mettevano di fronte a ciò che ci si attendeva con il progredire della malattia, mentre gli appuntamenti a domicilio sono stati più graditi in quanto evitavano tale eventualità (affidabilità moderata).
- Il *case management* ha facilitato l'accesso ai servizi, inclusi gli ambulatori di medicina generale, gli assegni di invalidità e il collegamento tra diversi servizi (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno apprezzato in particolare un aspetto chiave dell'intervento di *case management*, ovvero l'idea di poter richiedere facilmente un supporto di base nei momenti di necessità (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno espresso la necessità di avere tempo e opportunità di sviluppare un rapporto più strutturato con i *case manager* al fine di sentirsi più sereni nel contattarli in caso di difficoltà (affidabilità moderata).
- Sia il contatto in presenza sia quello telefonico sono stati percepiti come utili, ma il contatto in presenza è stato preferito in quanto facilitava la costruzione di un rapporto (affidabilità moderata).

Memory clinic case management

Cinque studi esploravano l'esperienza delle persone con demenza e dei loro *caregiver* in merito all'utilizzo di servizi di *case management* presso le *memory clinic* (Gibson 2007, Hean 2011, Kelly 2016, Sonola 2013, Willis 2011). Uno studio (Hean 2011) non riporta il numero esatto di partecipanti. Il campione totale dei restanti studi era di 43 persone con demenza e 42 *caregiver*.

I seguenti temi sono stati identificati dalle persone con demenza e dai loro *caregiver* per questa categoria.

- Molti partecipanti afferenti alle *memory clinic* che non fornivano un supporto post diagnostico hanno riportato un senso di abbandono o "di essere stati mandati via" dai professionisti a seguito della comunicazione della diagnosi (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* afferenti alle *memory clinic* che fornivano un supporto post diagnostico hanno spiegato il valore di ricevere un supporto tempestivo a seguito della diagnosi e l'importanza di interagire con professionisti qualificati, competenti e sensibili (affidabilità moderata).
- I *caregiver* hanno spesso valutato positivamente l'aiuto ricevuto dal personale (affidabilità moderata).

- I *caregiver* hanno riferito di aver ricevuto supporto nell'organizzare la procura e hanno apprezzato il contributo del personale nel processo (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno riportato di essersi sentiti supportati e rassicurati dal servizio e dal personale (avere una persona da contattare in momenti di crisi e la sicurezza che non sarebbero stati lasciati soli nella gestione delle cure) (affidabilità alta).
- Le persone con demenza hanno riportato la sensazione di avere poco tempo a disposizione con lo psichiatra in quanto lo vedevano molto impegnato (affidabilità molto bassa).
- È stato segnalato di aver ricevuto informazioni insufficienti o inadeguate o di non averle ricevute affatto a seguito della diagnosi (affidabilità moderata).
- Alcuni *caregiver* hanno espresso un disagio riguardo ad alcune delle informazioni ricevute. Alcuni ritenevano che fosse troppo da affrontare troppo presto. Molti partecipanti hanno affermato che un approccio 'standard' non era quello che desideravano (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno ritenuto preziose le informazioni fornite dal personale su base individuale, in particolare quelle mirate alle esigenze e ai desideri individuali (affidabilità moderata).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno riportato di preferire interfacciarsi con la stessa persona per tutta la durata del trattamento (affidabilità alta).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno riconosciuto il valore dell'aspetto polifunzionale del servizio offerto. Dieci diadi hanno descritto il servizio di *memory clinic* come un punto centrale di accesso a tutti i servizi necessari (affidabilità bassa).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno apprezzato il servizio di trasferimento organizzato dai *case manager*/personale (affidabilità alta).
- È stato riportato che il supporto post diagnostico offerto dalla *memory clinic*, quando personalizzato e individuale, ha permesso alle persone con demenza di impegnarsi nuovamente in ambito sociale o di riprendere vecchi *hobby* (affidabilità moderata).

Daisy Chain: un servizio per la demenza centrato sulla persona con elementi di *case management*

Uno studio indagava le esperienze delle persone con demenza in relazione al servizio *Daisy Chain,* che comprendeva un *team* di valutazione composto da un terapista occupazionale, un infermiere specializzato in psichiatria (*psychiatric nurse*) territoriale e un responsabile dei servizi domiciliari, e 235 ore settimanali di assistenza fornita da un *team* di professionisti specificamente formato (Gladman 2007). Il campione era composto da 15 *caregiver* di persone con demenza e i dati sono stati raccolti attraverso il metodo dell''osservazione non partecipante', interviste semistrutturate e *focus group*.

Sono stati identificati i seguenti temi.

- Il servizio, centrato sulla persona, è stato ben accolto e ha fornito servizi personaliz-

zati sostenendo i *caregiver* e supportandoli nella gestione delle proprie situazioni (affidabilità bassa).

- Sono state riportate alcune divergenze di opinione tra le persone con demenza, i *caregiver* formali e informali (affidabilità bassa).

Stili non specificati di *case management* in aree prevalentemente remote e rurali in Scozia

Due studi indagavano le esperienze e percezioni in relazione a servizi di coordinamento delle cure in Scozia (Górska 2013, Innes 2014). Il campione totale era composto da 18 persone con demenza e 31 *caregiver*. I dati sono stati raccolti tramite interviste semi-strutturate.

Sono stati identificati i seguenti temi per i differenti stili di *case management*.

- La mancanza di opzioni alternative a volte ha portato a non fornire alcun supporto (affidabilità molto bassa).
- Scarso coordinamento dei servizi. I partecipanti hanno sottolineato in particolare la scarsa comunicazione tra i servizi esistenti, che si traduceva in una gestione insoddisfacente e in ritardi nell'erogazione dei servizi. È stata suggerita l'identificazione di un unico punto di accesso alle informazioni e al coordinamento dei servizi come possibili strumento utile a garantire servizi più efficienti ed efficaci. I resoconti dei partecipanti hanno inoltre evidenziato incongruenze nella fornitura di assistenza e suggerito la necessità di percorsi ben definiti (affidabilità alta).
- Alcuni partecipanti hanno riportato di percepire una mancanza di continuità delle cure, che ha determinato una scarsa comunicazione e un senso di confusione (affidabilità alta).
- È stato riportato un buon livello di soddisfazione rispetto al supporto ricevuto dal *Community Mental Health Team* (affidabilità moderata).
- I partecipanti hanno sottolineato l'importanza della presenza di personale in grado di costruire un rapporto valido con le persone con demenza, in modo da facilitare la comunicazione (affidabilità molto bassa).
- I *caregiver* hanno apprezzato la presenza di gruppi di supporto, quando disponibili (affidabilità molto bassa).
- La maggior parte dei *caregiver* che hanno ricevuto regolarmente aiuto da servizi privati o di volontariato hanno ritenuto importante la presenza di un supporto pratico. I *caregiver* hanno percepito questo tipo di supporto come un'opportunità per prendere una pausa dalle responsabilità di assistenza. Molti hanno usato questo tempo per riposare, fare commissioni che richiedevano di uscire o per partecipare a incontri con altri *caregiver* (affidabilità molto bassa).
- Le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno riportato che a volte le informazioni ricevute non erano in un formato adeguato (affidabilità moderata).
- È stato ritenuto importante il modo in cui le informazioni venivano fornite. I partecipanti hanno preferito un approccio diretto in cui veniva fornita l'opportunità di porre domande (affidabilità moderata).

- I responsabili dell'assistenza dovrebbero essere proattivi nell'anticipare i bisogni delle persone con demenza e dei loro *caregiver* e fornire informazioni pertinenti (affidabilità molto bassa).

Case management in strutture residenziali

Un solo studio valutava il coordinamento delle cure in strutture residenziali (Popham 2012). Il campione era composto da 25 persone con demenza istituzionalizzate e 11 *caregiver*. I dati sono stati raccolti tramite interviste a domande aperte.

È stato individuato il seguente tema relativo al *case management* in strutture residenziali.

- I partecipanti hanno ritenuto preziosa la libertà di poter svolgere le normali attività quotidiane e le faccende domestiche (affidabilità moderata).

Case planning – Adaptation-Coping Model e *Rotherham Carers Resilience Service*

Due studi esploravano le esperienze di persone con demenza e dei loro *caregiver* che hanno usufruito di servizi basati su modelli assistenziali specifici. Uno studio (Brooker 2017) valutava il modello di *Adaptation-Coping,* utilizzato come base per la preparazione del personale del Regno Unito per lo studio pilota *Meeting Centre*, un approccio di comunità per il supporto psicosociale post diagnosi per le persone con demenza e i loro *caregiver*. Sono stati condotti due *focus group* con nove persone con demenza e sei dei loro *caregiver* che avevano frequentato uno dei *Meeting Centre*. Un secondo studio (Dayson 2016) riporta i risultati di una valutazione indipendente del *Rotherham Carers Resilience Service* svolto dal Centro per l'economia regionale e la ricerca sociale (*Centre for Regional Economic Social Research*, CRESR) presso la *Sheffield Hallam University*. Tale servizio ha lo scopo di supportare *caregiver* di persone con demenza fornendo informazioni, *counselling* e supporto mirato a massimizzare la resilienza, consentendo ai *caregiver* di continuare a prendersi cura della persona con demenza a domicilio il più a lungo possibile.

I due studi riportano risultati simili. In entrambi i partecipanti hanno apprezzato l'opportunità di ricevere maggiori informazioni riguardo alla demenza e l'occasione di potersi confrontare con altre persone nella stessa situazione. I partecipanti hanno ritenuto preziosa la presenza di personale accogliente e preparato e l'aver ricevuto supporto pratico ed emotivo.

Coordinamento dell'assistenza di persone con demenza e comorbilità

Uno studio indagava il coordinamento dell'assistenza di persone con demenza e comorbilità (Bunn 2017). Sono stati condotti *focus group* e interviste a 28 persone con demenza, 33 *caregiver* e 56 professionisti sanitari. Da questo studio è emersa l'importanza di un ruolo attivo dei *caregiver* nel facilitare la continuità e l'accesso alle cure, nel comunicare ai diversi servizi eventuali cambiamenti dello stato di salute della persona con demenza e di agire in qualità di *proxy*. Il supporto esterno fornito dai servizi sanitari e sociali è stato riconosciuto come importante ma spesso inadeguato.

Analisi delle prove

L'obiettivo del quesito era identificare i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza, con particolare attenzione al miglioramento degli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*.

Le prove sottolineano l'importanza di inserire la persona con demenza in un piano di assistenza e supporto già a partire dalla diagnosi, al fine di garantire la possibilità di programmare le cure future. Pertanto, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha concordato di collegare le raccomandazioni relative al coordinamento dell'assistenza con quelle relative alla diagnosi.

I risultati degli studi quantitativi e qualitativi sul *case management* evidenziano la necessità di identificare una figura responsabile del coordinamento dell'assistenza, al fine di evitare difficoltà di comunicazione tra i professionisti coinvolti nell'assistenza. La maggior parte degli studi considerati, infatti, indagava interventi basati sulla presenza di un unico coordinatore riportando miglioramenti nella qualità della vita delle persone con demenza e una riduzione sia del carico assistenziale sia dei sintomi depressivi dei *caregiver*.

Gli studi considerati nella revisione sistematica della letteratura hanno inoltre fatto emergere anche l'importanza di effettuare la valutazione iniziale dei bisogni in presenza, laddove possibile, aspetto confermato anche dall'esperienza del GdL. Tale valutazione non deve necessariamente essere condotta dal coordinatore dell'assistenza. Negli studi inclusi, per esempio, in alcuni casi la figura identificata come coordinatore dell'assistenza era l'infermiere territoriale, mentre era il MMG a fornire gran parte dell'assistenza.

Il GdL ha sottolineato l'importanza di includere nelle raccomandazioni anche elementi a supporto dei professionisti sanitari e sociosanitari nell'identificare problemi anche in modo proattivo.

Fornire informazioni adeguate ai familiari o ai *caregiver* riguardo ai servizi disponibili e come accedervi è cruciale e le persone con demenza e i loro familiari o i *caregiver* dovrebbero in particolar modo essere indirizzati e supportati nell'identificare dove, da chi e come ottenere informazioni in ogni fase della malattia.

È inoltre essenziale coinvolgere i familiari o i *caregiver* e laddove possibile anche la persona con demenza negli interventi di supporto e in tutto il processo decisionale, in modo da concordare e revisionare con loro il piano di assistenza e di supporto, stabilendo modi e tempi di aggiornamento e documentazione di variazioni negli obiettivi e bisogni di cura. Tale coinvolgimento si è mostrato utile nel ridurre la percezione del carico assistenziale e nel ridurre il tasso di istituzionalizzazione, migliorando la qualità della vita sia delle persone con demenza sia dei loro *caregiver*. Il coinvolgimento attivo dei familiari e dei *caregiver* nei processi decisionali può, tuttavia, essere un processo complesso, soprattutto se non è presente e strutturato un rapporto costante tra i professionisti sanitari e sociosanitari e le persone con demenza e i loro familiari e/o *caregiver*. Al fine di indagare nello specifico i possibili metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza in questi casi, è stata formulata una raccomandazione di ricerca.

Il GdL ha sottolineato l'importanza di garantire che gli enti che forniscono assisten-

za progettino e strutturino servizi accessibili al maggior numero possibile di persone con demenza, al fine di abbattere il più possibile le attuali difficoltà nell'accesso a servizi e percorsi di assistenza e supporto espresse dalle persone con demenza e dai loro *caregiver*, e in particolare per quei sottogruppi e fasce di popolazione più a rischio di isolamento quali, per esempio, le persone con demenza che vivono da sole, che presentano condizioni di fragilità o multimorbilità, o che appartengono a minoranze.

Raccomandazioni

Pianificazione e coordinamento dell'assistenza

40	Individuare uno specifico professionista sanitario o sociosanitario in qualità di responsabile del piano assistenziale individualizzato (PAI) della persona con demenza all'interno di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA). Per ulteriori indicazioni sull'organizzazione del PAI, fare riferimento a: · raccomandazione 6 del documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze»[1] prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze; · documento «Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze»[2] prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze.	FORTE POSITIVA
41	Il professionista responsabile dovrebbe: · organizzare una valutazione iniziale delle necessità della persona, possibilmente in presenza; · fornire informazioni riguardo ai servizi disponibili e come accedervi; · coinvolgere i familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) nel supporto e processo decisionale; · prestare particolare attenzione ai punti di vista delle persone che non hanno la capacità di prendere decisioni sulle proprie cure, in linea con il documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze; · garantire che le persone siano consapevoli dei propri diritti e della disponibilità di misure di tutela, anche legale, in linea con il documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze; · sviluppare un piano di cure e supporto, e: – concordarlo e revisionarlo con il coinvolgimento della persona con demenza, dei suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) e dei singoli professionisti coinvolti; – specificare nel piano quando e con quale frequenza sarà revisionato; – valutare e documentare i progressi compiuti verso il conseguimento degli obiettivi in occasione di ciascun riesame; – assicurarsi che il piano copra la gestione di tutte le eventuali comorbilità; – fornire una copia del piano alla persona e ai suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi).	DEBOLE POSITIVA

[1] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023)

[3] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Testo+Linee+di+indirizzo+Nazionali+sui+Percorsi+Diagnostico+Terapeutici+Assistenziali+%28PDTA%29+per+le+demenze.pdf/d5123f6a-2161-6c42-5377-8796cce29fe0?t=1626170681347 (Ultima visita: 30/08/2023)

42	Nel processo di redazione di piani di cure e supporto relativi all'assistenza presente e futura, richiedere il consenso al loro eventuale trasferimento ai diversi *setting* di cura.	FORTE POSITIVA
43	Chi si occupa di fornire i servizi dovrebbe garantire che le informazioni (quali piani di cure e supporto relativi all'assistenza presente e futura) siano facilmente trasferibili tra diversi *setting* di cura (per esempio assistenza domiciliare, ospedaliera, territoriale e residenziale).	DEBOLE POSITIVA
44	Coloro che forniscono assistenza e supporto dovrebbero garantire il più possibile la continuità e la coerenza dell'assistenza e che le informazioni rilevanti siano condivise e documentate nel piano di cura e supporto della persona con demenza.	DEBOLE POSITIVA
45	Gli enti che forniscono assistenza dovrebbero progettare servizi accessibili al maggior numero possibile di persone con demenza, incluse: · persone che non hanno un *caregiver* o il cui *caregiver* non può supportarle autonomamente; · persone che non hanno la disponibilità economica per avere accesso a un mezzo di trasporto o che hanno difficoltà a utilizzare i mezzi di trasporto; · persone che hanno responsabilità (per esempio lavoro, figli o attività da *caregiver*); · persone con disturbo specifico dell'apprendimento, disabilità sensoriali (per esempio perdita della vista o dell'udito) o disabilità fisiche; · persone che hanno una probabilità minore di accedere ai servizi sanitari e sociosanitari, per esempio persone appartenenti a minoranze[3].	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Pianificazione e coordinamento dell'assistenza

8R	Quali sono l'efficacia e il rapporto costo-efficacia del *case management* ad alta intensità rispetto all'assistenza standard sulla qualità della vita (della persona con demenza e del suo *caregiver*) e sul rimandare l'istituzionalizzazione?
9R	Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza per le persone nel *setting* delle cure residenziali?
10R	Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza per le persone con demenza che non hanno un contatto regolare con un *caregiver* informale?

[3] definizione secondo il Ministero dell'interno https://www.interno.gov.it/it/temi/cittadinanza-e-altri-diritti-civili/minoranze (Ultima visita: 30/08/2023)

Bibliografia

Bass DM, Clark PA, Looman WJ et al. The Cleveland Alzheimer's managed care demonstration: outcomes after 12 months of implementation. Gerontologist 2003; 43(1): 73-85.

Bass DM, Judge KS, Maslow K et al. Impact of the care coordination program "Partners in Dementia Care" on veterans' hospital admissions and emergency department visits. Alzheimers Dement (N Y) 2015; 1(1): 13-22.

Bass DM, Judge KS, Snow AL et al. A controlled trial of Partners in Dementia Care: veteran outcomes after six and twelve months. Alzheimers Res Ther 2014; 6(1): 9.

Brooker D, Dröes RM, Evans S. Framing outcomes of post-diagnostic psychosocial interventions in dementia: the Adaptation-Coping Model and adjusting to change. Working with Older People 2017; 21: 13-21.

Bunn F, Burn AM, Robinson L et al. Healthcare organisation and delivery for people with dementia and comorbidity: a qualitative study exploring the views of patients, carers and professionals. BMJ Open 2017; 7(1): e013067.

Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW et al. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295(18): 2148-57.

Chen C, Huang Y, Liu C et al. Effects of an Interdisciplinary Care Team on the Management of Alzheimer's Disease in China. J Gerontol Nurs 2019; 45(5): 39-45.

Chien WT, Lee IY. Randomized controlled trial of a dementia care programme for families of home-resided older people with dementia. J Adv Nurs 2011; 67(4): 774-87.

Chien WT, Lee YM. A disease management program for families of persons in Hong Kong with dementia. Psychiatr Serv 2008; 59(4): 433-6.

Dayson C, Bennett E. Evaluation of the Rotherham Carers Resilience Service: Final Report. 2016. Disponibile al link: https://www.shu.ac.uk/centre-regional-economic-social-research/publications/evaluation-of-the-rotherham-carers-resilience-service-final-report (Ultima visita: 30/08/2023).

Dias A, Dewey ME, D'Souza J et al. The effectiveness of a home care program for supporting caregivers of persons with dementia in developing countries: a randomised controlled trial from Goa, India. PLoS One 2008; 3(6): e2333.

Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. J Am Geriatr Soc 2001; 49(10): 1282-7.

Fortinsky RH, Kulldorff M, Kleppinger A et al. Dementia care consultation for family caregivers: collaborative model linking an Alzheimer's association chapter with primary care physicians. Aging Ment Health 2009; 13(2): 162-70.

Gethin-Jones S. Familial perceptions of the impact of outcome-focused homecare with older people experiencing dementia and living alone. Working with Older People 2014; 18(2): 90-96.

Gibson G, Timlin A, Curran S et al. The impact of location on satisfaction with dementia services amongst people with dementia and their informal carers: a comparative evaluation of a community-based and a clinic-based memory service. Int Psychogeriatr 2007; 19(2): 267-77.

Gladman JR, Jones RG, Radford K et al. Person-centred dementia services are feasible, but can they be sustained? Age Ageing 2007; 36(2): 171-6.

Górska S, Forsyth K, Irvine L et al. Service-related needs of older people with dementia: perspectives of service users and their unpaid carers. Int Psychogeriatr 2013; 25(7): 1107-14.

Hean S, Nojeed N, Warr J. Developing an integrated Memory Assessment and Support Service for people with dementia. J Psychiatr Ment Health Nurs 2011; 18(1): 81-8.

Iliffe S, Waugh A, Poole M et al. The effectiveness of collaborative care for people with memory problems in primary care: results of the CAREDEM case management modelling and feasibility study. Health Technol Assess 2014; 18(52): 1-148.

Innes A, Szymczynska P, Stark C. Dementia diagnosis and post-diagnostic support in Scottish rural communities: experiences of people with dementia and their families. Dementia (London) 2014; 13(2): 233-47.

Jansen AP, van Hout HP, Nijpels G et al. Effectiveness of case management among older adults with early symptoms of dementia and their primary informal caregivers: a randomized clinical trial. Int J Nurs Stud 2011; 48(8): 933-43.

Kelly F, Innes A. Facilitating independence: The benefits of a post-diagnostic support project for people with dementia. Dementia (London) 2016; 15(2): 162-80.

Lam LC, Lee JS, Chung JC et al. A randomized controlled trial to examine the effectiveness of case management model for community dwelling older persons with mild dementia in Hong Kong. Int J Geriatr Psychiatry 2010; 25(4): 395-402.

Liu AK, Possin KL, Cook KM et al. Effect of collaborative dementia care on potentially inappropriate medication use: Outcomes from the Care Ecosystem randomized clinical trial. Alzheimers Dement 2023; 19(5): 1865-1875.

Martin F, Turner A, Wallace LM et al. Qualitative evaluation of a self-management intervention for people in the early stage of dementia. Dementia (London) 2015; 14(4): 418-35.

Meeuwsen EJ, Melis RJ, Van Der Aa GC et al. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. BMJ 2012; 344: e3086.

Moore D, Jones K. Promoting self-directed support for people living with dementia: overcoming the challenges. Social Care and Neurodisability 2011; 2(2): 66-70.

Newcomer R, Yordi C, DuNah R et al. Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on caregiver burden and depression. Health Serv Res 1999; 34(3): 669-89.

Popham C, Orrell M. What matters for people with dementia in care homes? Aging Ment Health 2012; 16(2): 181-8.

Rothera I, Jones R, Harwood R et al. An evaluation of a specialist multiagency home support service for older people with dementia using qualitative methods. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(1): 65-72.

Samus QM, Johnston D, Black BS et al. A multidimensional home-based care coordination intervention for elders with memory disorders: the maximizing independence at home (MIND) pilot randomized trial. Am J Geriatr Psychiatry 2014; 22(4): 398-414.

Schoenmakers B, Buntinx F, DeLepeleire J. Supporting the dementia family caregiver: the effect of home care intervention on general well-being. Aging and Mental Health 2010; 14(1): 44-56.

Sonola L, Thiel V, Goodwin N et al. Oxleas Advanced Dementia Service: supporting carers and building resilience. Co-ordinated care for people with complex chronic conditions. The King's Fund 2013. Disponibile al link https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/oxleas-advanced-dementia-service-coordinated-care-case-study-kingsfund13.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

Tanner JA, Black BS, Johnston D et al. A randomized controlled trial of a community-based dementia care coordination intervention: effects of MIND at Home on caregiver outcomes. Am J Geriatr Psychiatry 2015; 23(4): 391-402.

Toms GR, Quinn C, Anderson DE et al. Help yourself: perspectives on self-management from people with dementia and their caregivers. Qual Health Res 2015; 25(1): 87-98.

Van Mierlo LD, Meiland FJ, Van de Ven PM et al. Evaluation of DEM-DISC, customized e-advice on health and social support services for informal carers and case managers of people with dementia; a cluster randomized trial. Int Psychogeriatr 2015; 27(8): 1365-78.

Vickrey BG, Mittman BS, Connor KI et al. The effect of a disease management intervention on quality and outcomes of dementia care: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2006; 145(10): 713-26.

Willis R, Chan J, Scriven I et al. The Croydon Memory Service: Using generic working to create efficiency, job satisfaction and satisfied customers. In: Mental health and later life: Delivering an holistic model for practice. New York, NY: Routledge/Taylor & Francis Group; US, 2011: 125-136.

Xiao LD, De Bellis A, Kyriazopoulos H et al. The Effect of a Personalized Dementia Care Intervention for Caregivers From Australian Minority Groups. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2016; 31(1): 57-67.

Monitoraggio dopo la diagnosi

Quesito 8a	**Come dovrebbero essere monitorate le persone con demenza dopo la diagnosi?**
Quesito 8b	**Come dovrebbero essere monitorate le persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dopo la diagnosi?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 8A	QUESITO 8B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	5.067	2.789
Studi selezionati e letti in *full text*	15	0
Studi inclusi	3	0
Studi inclusi NICE	5	–
Totale studi inclusi	8	0

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI.
Intervento	Modelli di monitoraggio post diagnosi per persone con demenza/MCI, che possono includere aspetti quali: • monitoraggio della salute mentale (memoria, umore, disturbi comportamentali); • monitoraggio della salute fisica (incluse comorbilità); • monitoraggio delle abilità funzionali; • nutrizione e idratazione (deglutizione); • consulenza su stili di vita; • revisione dei trattamenti farmacologici (inclusa coprescrizione); • necessità di informazioni; • monitoraggio della capacità di guida di un veicolo in sicurezza; • consulenza finanziaria; • necessità di pianificare l'assistenza futura; • supporto e valutazione del *caregiver*.
Confronti	Assistenza standard.
Esiti	• Esiti clinici incluse misure cognitive, funzionali e comportamentali. • Esiti di processo (per esempio aderenza del personale a protocolli). • Accesso all'assistenza di supporto sanitario e sociosanitario. • Esperienza e soddisfazione della persona con demenza/MCI e dei *caregiver*. • Qualità della vita della persona con demenza/MCI e dei *caregiver*. • Equità di accesso ai servizi. • Eventi avversi (farmaci). • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi quantitativi con disegno sperimentale comparativo (per esempio *trial* randomizzato controllato *Randomised Controlled Trial*-RCT, *trial* non randomizzati) che indagano l'efficacia e appropriatezza di modalità, modelli e *setting* per il monitoraggio delle persone con demenza.

Sintesi delle prove

Per il Quesito 8a, la revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato cinque studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha identificato tre nuovi studi pertinenti.

Per il Quesito 8b non sono stati identificati studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti.

Gli studi sono stati analizzati singolarmente e classificati per tipo di intervento fornito.

Uno studio valutava l'integrazione di un intervento flessibile, multicomponente, di *care consultation* fornito, con il supporto della *Alzheimer's Association* (AA), per via telefonica, mirato a fornire interventi di supporto individualizzati alle persone con demenza e ai loro *caregiver* (Bass 2003). Lo studio, su 157 diadi, riporta un aumento significativo dell'utilizzo medio di servizi di *care consultation* (MD -0,16, IC 95% -0,29 – -0,03, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non dell'utilizzo di servizi territoriali (MD 0,02, IC 95% -0,47 – 0,51, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei servizi di informazioni e supporto non gestiti dall'AA (MD -0,10, IC 95% -0,50 – 0,30, I^2 n.a., affidabilità bassa). Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi nella frequenza media di accessi al pronto soccorso (MD -0,17, IC 95% -0,51 – 0,17, I^2 n.a., affidabilità bassa), di ricoveri ospedalieri (MD -0,08, IC 95% -0,26 – 0,10, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di visite mediche (MD -0,01, IC 95% -1,36 – 1,38, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 104 diadi valutava un intervento di *case conferencing* condotto da un gruppo multidisciplinare con il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale (MMG) nel migliorare l'appropriatezza della gestione delle persone con demenza ricoverate in strutture residenziali (Crotty 2004). Lo studio riporta un miglioramento significativo dell'indice di appropriatezza dei trattamenti farmacologici (MAI, *Medication Appropriateness Index*: MD 3,69, IC 95% 1,53 – 5,85, I^2 n.a., affidabilità bassa) ma non del numero medio di farmaci prescritti (MD 0,39, IC 95% -0,55 – 1,33, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei disturbi comportamentali dei partecipanti con demenza (NHBPS, *Nursing Home Behaviour Problem Scale*: MD -2,70, IC 95% -14,97 – 9,57, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 203 diadi valutava l'efficacia di un *network* integrativo multidisciplinare che includeva diverse professioni sanitarie, tra cui anche MMG e professionisti da diversi *setting* assistenziali sull'appropriatezza delle cure (Köhler 2014). Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi né nei sintomi cognitivi (MMSE, *Mini*

Mental State Examination: MD 0,70, IC 95% -1,70 – 3,10, I^2 n.a., affidabilità bassa) e funzionali (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*: MD 0,10, IC 95% -0,72 – 0,92, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella qualità della vita (QoL-AD: MD -0,40, IC 95% -2,43 – 1,63, I^2 n.a., affidabilità bassa) delle persone con demenza, né nella qualità della vita fisica (SF-36: MD 0,80, IC 95% -3,88 – 5,48, I^2 n.a., affidabilità bassa) e mentale dei *caregiver* (SF-36: MD 2,60, IC 95% -3,88 – 5,48, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 175 diadi valutava l'efficacia di un intervento di coordinamento delle cure per le persone con demenza e i loro *caregiver* gestito, in un gruppo, dai servizi specialistici e, nell'altro, dai MMG (Meeuwsen 2012). Lo studio riporta un miglioramento significativo dei sintomi di ansia (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*: *state* MD 2,35, IC 95% 0,35 v 4,36, I^2 n.a., affidabilità bassa; *trait* MD 2,14, IC 95% 0,24 – 4,03, I^2 n.a., affidabilità bassa) e depressione del *caregiver* (CES-D, *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*: MD 2,09, IC 95% 0,15 – 4,02, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (GDS, *Geriatric Depression Scale*: MD 0,25, IC 95% -0,36 – 0.86, I^2 n.a., affidabilità bassa) e comportamentali (NPI, *Neuropsychiatric Inventory*: MD 1,13, IC 95% -0,51 – 2,77, I^2 n.a., affidabilità bassa) delle persone con demenza e nella loro qualità di vita (QoL-AD: MD 0,25, IC 95% -0,76 – 1,23, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 1.131 diadi valutava l'efficacia di un intervento di valutazione multidimensionale standardizzata dei partecipanti con demenza e dei loro *caregiver*, accompagnata a interventi basati sulle migliori pratiche cliniche standardizzate per la gestione dei problemi individuati durante la valutazione (Nourhashemi 2010). Lo studio riporta un aumento della mortalità nel gruppo trattato (RR 1,65, IC 95% 1,09 – 2,49, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze né nel rischio di istituzionalizzazione (RR 0,52, IC 95% 0,22 – 1,21, I^2 n.a., affidabilità bassa) o nel tasso di abbandono dello studio (RR 1,08, IC 95% 0,90 – 1,26, I^2 n.a., affidabilità bassa), né nelle abilità funzionali dei partecipanti con demenza (ADCS-ADL, *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activity of Daily Living*: MD -0,50, IC 95% -2,28 – 1,28, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio valutava l'efficacia del programma UCLA (*University of California*, Los Angeles) ADC (*Alzheimer and Dementia Care*), un intervento di gestione integrata delle persone con demenza da parte dei servizi specialistici e dei MMG basato su una valutazione strutturata delle persone con demenza e dei loro *caregiver* e dell'implementazione di interventi individualizzati accompagnati da un monitoraggio continuo (Jennings 2020). Lo studio, su 3.995 partecipanti, riporta un aumento della frequenza di ricoveri in *hospice* durante gli ultimi sei mesi di vita (RR 1,35, IC 95% 1,10 – 1,65, I^2 n.a., n = 602, affidabilità moderata), ma nessuna differenza nella mortalità a sette giorni dal ricovero in *hospice* (RR 0,53, IC 95% 0,28 – 1,00, I^2 n.a., n = 602, affidabilità bassa). Lo studio non riporta differenze tra gruppi nel numero medio di ricoveri in ospedale (MD -8,50, IC 95% -17,50 – 0,50, I^2 n.a., n = 3.995, affidabilità molto bassa) e di accessi al pronto soccorso (MD -9,40, IC 95% -18,97 – 0,17, I^2 n.a., n = 3.995, affidabilità molto bassa), ma riporta una riduzione del tempo medio di permanenza in terapia intensiva (MD -8,8, IC 95% -16,30 – -1,30, I^2 n.a., n = 3.995, affidabilità

bassa) e nel numero medio di giornate di ricovero (MD -160,10, IC 95% -215,74 – -104,46, I^2 n.a., n = 3.995, affidabilità bassa).

Uno studio su 407 diadi valutava un intervento di gestione integrata collaborativa dell'assistenza definito come un intervento complesso mirato al trattamento ottimale delle persone con demenza e al supporto dei loro *caregiver* tramite interventi personalizzati (Thyrian 2017). Lo studio riporta un aumento della frequenza di prescrizione di farmaci anti-demenza (RR 1,47, IC 95% 1,05 – 2,05, I^2 n.a., affidabilità moderata) e della prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati (RR 2,31, IC 95% 1,45 – 3,68, I^2 n.a., affidabilità moderata) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Per quanto riguarda gli esiti relativi ai partecipanti con demenza, lo studio riporta una riduzione dei sintomi comportamentali (NPI: MD -7,4, IC 95% -11,60 – -3,20, I^2 n.a., affidabilità moderata) ma non dei sintomi cognitivi (MMSE: MD -0,80, IC 95% -2,45 – 0,85, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), della qualità della vita (QoL-AD: MD 0,10, IC 95% -0,01 – 0,21, I^2 n.a., affidabilità bassa) e delle abilità funzionali (Bayer-ADL: MD -0,1, IC 95% -0,92 – 0,72, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda i *caregiver* lo studio non riporta differenze nel carico assistenziale percepito (BIZA-D, *Berlin Inventory of Caregivers' Burden with Dementia Patients*: MD -0,46, IC 95% -1,25 – 0,33, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 237 diadi valutava un intervento multicomponente di formazione e supporto, con particolare attenzione al monitoraggio e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici con psicofarmaci in collaborazione con il Medico di Medicina Generale (MMG) (Gedde 2022). Lo studio riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo della qualità della comunicazione con il MMG misurata tramite *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C) (MD 0,54, IC 95% 0,09 – 0,99, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nel numero medio di farmaci (MD 0,03, IC 95% -0,57 – -0,63, I^2 n.a., affidabilità bassa) e psicofarmaci prescritti (MD -0,04, IC 95% -0,26 – 0,18, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi psicocomportamentali (MD -0,07, IC 95% -5,18 – 5,04, I^2 n.a., affidabilità bassa) e depressivi (MD 1,22, IC 95% -0,46 – 2,90, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

L'utilizzo di specifiche strategie (modalità, modelli e *setting*) volte a monitorare le persone con diagnosi di declino cognitivo (MCI o demenza) potrebbe avere ricadute positive sulla persona e sui familiari in termini di stabilizzazione o miglioramento delle abilità cognitive, delle capacità funzionali e della qualità della vita, esiti clinici misurabili analogamente a quelli misurati per valutare l'efficacia dei trattamenti. Il razionale di questa considerazione si fonda sull'ipotesi che strategie di monitoraggio più efficaci e appropriate, che identifichino tempestivamente e precisamente i bisogni del singolo individuo, potrebbero condurre a un uso più efficiente ed efficace di servizi di intervento e supporto. In questo contesto l'analisi delle prove ha valutato anche misure di esito rappresentate da appropriatezza e tempestività di accesso ai servizi e riduzione dell'uso inappropriato di servizi e farmaci.

La modalità con cui è abitualmente organizzato il monitoraggio successivo alla dia-

gnosi, basato su controlli programmati e valutazioni strutturate standard, potrebbe non soddisfare le esigenze della vita reale della persona con demenza, le cui necessità sono suscettibili di modificazioni non prevedibili, durante tutto il corso della malattia. È fondamentale tenere presente che ogni individuo può presentare una propria traiettoria di malattia, che implica bisogni assistenziali individuali. Un piano di monitoraggio e ottimizzazione dell'assistenza e supporto organizzato esclusivamente sulla base di incontri programmati a cadenza fissa potrebbe non intercettare e quindi rispondere tempestivamente a eventuali variazioni nel contesto del quadro clinico globale.

È essenziale tenere in considerazione che le persone con demenza presentano spesso quadri clinici complessi di comorbilità o multimorbilità, che concorrono a modificare la traiettoria individuale di malattia. Tali quadri devono sempre essere tenuti in dovuta considerazione nella pianificazione dell'assistenza in quanto possono richiedere aggiustamenti dei piani di trattamento farmacologico e non farmacologico. È pertanto necessario prevedere e implementare un monitoraggio clinico con un approccio più flessibile, nella programmazione di una continuità assistenziale, per far fronte in maniera ottimale alle esigenze della persona con demenza e dei suoi *caregiver*.

Proporre un modello di organizzazione del monitoraggio non può prescindere dal considerare le differenze dell'organizzazione sanitaria nelle diverse realtà nazionali e regionali. La LG NICE discute sull'ampia variabilità dell'organizzazione dei servizi delle *memory clinic* nel Regno Unito, e per tale motivo ritiene inappropriato raccomandare un modello di servizio specifico e unitario per il monitoraggio delle persone con demenza. Un assunto generalizzabile, tuttavia, è che il monitoraggio delle persone con demenza deve rientrare in un modello di assistenza che riguarda tutti i *setting* di cure coinvolti nella rivalutazione della persona. Nello specifico, il monitoraggio non riguarda solo la rivalutazione nel tempo delle capacità cognitive e abilità funzionali, di cui si occupano i centri specializzati, ma anche del trattamento e della stabilizzazione di tutte le patologie organiche e dello stato nutrizionale, con opportuna revisione non solo dei trattamenti farmacologici e degli interventi non farmacologici, ma anche delle condizioni di vita delle persone. Bisogna inoltre sottolineare che le persone con demenza a esordio precoce presentano bisogni specifici, rappresentati dalle diverse necessità sociali, quali per esempio monitorare la capacità lavorativa o l'abilità a guidare un veicolo. In questa valutazione delle strategie di monitoraggio rientra anche la necessità di pianificare l'assistenza futura e il supporto al *caregiver*.

Questo quesito è dunque volto a valutare i più efficaci modelli di monitoraggio post diagnostico e i *setting* in cui questi modelli possono essere pianificati, con l'obiettivo finale di evitare che le persone con demenza e i loro familiari si perdano in un sistema sanitario complesso. Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso sull'opportunità che ogni contatto con i diversi professionisti dei servizi sanitari venga convenientemente utilizzato come un'occasione per rivalutare l'assistenza alla persona con demenza. Il *setting* delle cure primarie è probabilmente quello che con maggiore frequenza e regolarità interagisce con la persona con demenza e con i suoi familiari, considerando che il MMG si trova a valutare la persona per tutte le comorbilità e la prescrizione dei trattamenti. La possibilità per la persona e i familiari di accede-

re a servizi territoriali multidisciplinari, che coinvolgano servizi sanitari, sociali e di volontariato, configurerebbe una situazione ottimale per rilevare prontamente le problematiche emergenti.

Le prove tratte dagli studi individuati per questo quesito non affrontano complessivamente le criticità legate al monitoraggio di una persona affetta da demenza nella fase post diagnostica.

Alcuni studi individuati hanno posto a confronto, valutando esiti clinici e di processo, il monitoraggio effettuato nei diversi *setting*. Le prove individuate devono tuttavia essere considerate sempre tenendo presente le differenze tra modelli assistenziali sanitari e sociosanitari nei diversi Paesi in cui sono stati condotti gli studi.

Uno studio valuta l'intervento di coordinamento delle cure per le persone con demenza e i loro *caregiver* gestito dai servizi specialistici a confronto con quello effettuato dai MMG, osservando un effetto positivo su alcuni esiti psicocomportamentali ma solo sui *caregiver* e non sulle persone con demenza. L'utilizzo di un *network* integrato multidisciplinare volto a valutare l'appropriatezza delle cure, che include diverse professioni sanitarie, tra cui MMG e altri professionisti afferenti a diversi *setting* assistenziali, non mostra effetti rilevanti né su sintomi cognitivi e abilità funzionali nelle persone con demenza né sulla qualità di vita e salute fisica e mentale dei *caregiver*. L'effetto dell'azione di un intervento flessibile, multicomponente, di *care consultation* telefonica, fornito da un'associazione di volontariato, progettato per fornire interventi di supporto individualizzati in occasione di accessi in pronto soccorso, ricoveri ospedalieri e necessità di visite mediche, non mostra vantaggi né per le persone con demenza né per i loro *caregiver*.

La valutazione di efficacia di un intervento di gestione integrata offerto da servizi specialistici e da MMG, che si avvale di una valutazione strutturata delle persone con demenza e dei loro *caregiver* e dell'implementazione di interventi individualizzati e di un monitoraggio, non riporta effetti positivi sugli obiettivi primari rappresentati da ricoveri in *hospice* e mortalità, ma solo sulla riduzione dei giorni di ricovero.

Il GdL, sulla base dell'analisi complessiva degli studi, conferma la considerazione che comunque il modello assistenziale offerto presso i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) che offre più vantaggi deve essere organizzato prevedendo un monitoraggio flessibile, coordinato e multidisciplinare, accessibile a tutte le persone con demenza. Dato che il monitoraggio post diagnostico delle persone con demenza ha un impatto sui *caregiver*, tutte le raccomandazioni, come definito già dal NICE, sono considerate rilevanti sia per le persone con demenza sia per i loro *caregiver*.

Il GdL ha inoltre discusso la necessità di valutare l'efficacia di prestazioni di telemedicina che consentirebbero di monitorare la persona a distanza, superando le difficoltà e lo stress legato allo spostamento delle persone e utilizzando al meglio le risorse disponibili. Viene inoltre considerata la necessità di predisporre studi che analizzino gli effetti di un monitoraggio interdisciplinare condotto dal MMG in collaborazione con le altre professioni sanitarie. In relazione a ciò, vengono formulate due specifiche raccomandazioni di ricerca.

Per il Quesito 8b relativo al monitoraggio post diagnostico della persona con MCI, non presente nelle LG NICE, non sono stati identificati studi che rispondano ai criteri di eleggibilità predefiniti.

Dopo ampia discussione, il GdL ha deciso di confermare le stesse raccomandazioni formulate per il monitoraggio post diagnostico della persona con demenza anche per la persona con diagnosi di MCI, sottolineando l'importanza che sia condotto un monitoraggio presso servizi specialistici multidisciplinari dedicati come i CDCD, con possibilità di accesso flessibile. Viene ribadita anche per la condizione di MCI l'opportunità che il MMG, durante ogni visita alla persona, valuti sempre il manifestarsi di esigenze specifiche e la necessità di supporto mirato.

Raccomandazioni

Monitoraggio dopo la diagnosi

46	Assicurarsi che la persona che ha ricevuto una diagnosi di demenza o *Mild Cognitive Impairment* e i suoi *caregiver* abbiano accesso ai servizi specialistici multidisciplinari dedicati alla demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD).	FORTE POSITIVA
47	I servizi specialistici multidisciplinari dedicati alla demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD) dovrebbero offrire una scelta di accesso flessibile o di appuntamenti programmati per il monitoraggio.	DEBOLE POSITIVA
48	Il Medico di Medicina Generale, nell'ambito di una qualsiasi visita delle persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* e/o dei loro *caregiver*, dovrebbe identificare l'insorgenza di bisogni legati alla demenza e l'eventuale necessità di ulteriore supporto.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Monitoraggio dopo la diagnosi

11R	Qual è l'efficacia di prestazioni di telemedicina per il monitoraggio delle persone con demenza dopo la diagnosi?
12R	Qual è l'efficacia di un monitoraggio interdisciplinare da parte del Medico di Medicina Generale in collaborazione con altre professioni sanitarie nel valutare l'insorgenza di bisogni legati alla demenza?

Bibliografia

Bass DM, Clark PA, Looman WJ et al. The Cleveland Alzheimer's managed care demonstration: outcomes after 12 months of implementation. Gerontologist 2003; 43(1): 73-85.

Crotty M, Halbert J, Rowett D et al. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. Age Ageing 2004; 33(6): 612-7.

Gedde MH, Husebo BS, Mannseth J et al. The impact of medication reviews by general practitioners on psychotropic drug use and behavioral and psychological symptoms in home-dwelling people with dementia: results from the multicomponent cluster randomized controlled live@home.path trial. BMC Med 2022; 20(1): 186.

Köhler L, Meinke-Franze C, Hein J et al. Does an interdisciplinary network improve dementia care? Results from the IDemUck-study. Curr Alzheimer Res 2014; 11(6): 538-48.

Meeuwsen EJ, Melis RJ, Van Der Aa GC et al. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. BMJ 2012; 344: e3086.

Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S et al. Effectiveness of a specific care plan in patients with Alzheimer's disease: cluster randomised trial (PLASA study). BMJ 2010; 340: c2466.

Jennings LA, Hollands S, Keeler E et al. The Effects of Dementia Care Co-Management on Acute Care, Hospice, and Long-Term Care Utilization. J Am Geriatr Soc 2020; 68(11): 2500-2507.

Thyrian JR, Hertel J, Wucherer D et al. Effectiveness and Safety of Dementia Care Management in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2017; 74(10): 996-1004.

Formazione del personale

Quesito 9 **Qual è l'impatto della formazione del personale sanitario e sociosanitario che si occupa di demenza sull'esperienza delle persone con demenza e dei loro *caregiver*?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	3.809
Studi selezionati e letti in *full text*	22
Studi inclusi	4
Studi inclusi NICE	24
Totale studi inclusi	28

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Intervento	Interventi di formazione per personale strutturato sanitario e sociosanitario che si occupa dell'assistenza delle persone con demenza.
Confronti	Nessun intervento di formazione specifica.
Esiti	• Uso appropriato di procedure/farmaci. • Esperienza e soddisfazione dei pazienti e dei loro *caregiver*. • Qualità della vita dei pazienti e dei loro *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) sull'efficacia degli interventi di formazione del personale sanitario e sociosanitario per migliorare gli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*. Sono stati inclusi solamente studi che riportano dati sugli esiti relativi ai partecipanti con demenza e i loro *caregiver*.

Per questo quesito, la definizione 'coloro che forniscono servizi di assistenza' si riferisce a qualsiasi tipo di organizzazione che fornisce assistenza sociale e/o sanitaria,

mentre il personale sanitario e sociosanitario che fornisce assistenza è stato definito come 'coloro che forniscono assistenza'.

Sintesi delle prove

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato 24 studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha identificato quattro nuovi studi pertinenti.

Gli studi sono stati analizzati singolarmente e classificati per tipo di intervento fornito.

Uno studio su 351 partecipanti (Beer 2011) valutava l'efficacia di un intervento di formazione diretto ai Medici di Medicina Generale (MMG) o al personale di strutture residenziali, mirato al miglioramento di comunicazione, gestione del dolore e dei disturbi comportamentali e psicologici e collaborazione tra personale delle diverse strutture. Per quanto riguarda la formazione del personale delle strutture residenziali, lo studio riporta un aumento della frequenza di valutazioni del dolore documentate (aOR 3,75, IC 95% 1,26 – 11,14, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) ma non di scale strutturate compilate (aOR 1,98, IC 95% 0,81 – 4,83, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a sei mesi di *follow-up* e un aumento della frequenza di *case conferencing* (tecnica di coordinamento delle cure che prevede lo scambio di informazioni tra i membri del *team* di assistenza del paziente al fine di ottimizzare l'organizzazione ed efficacia delle cure) a quattro settimane (aOR 4,08, IC 95% 1,42 – 11,67, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) ma non a sei mesi (aOR 3,23, IC 95% 0,95 – 11,01, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nella qualità della vita delle persone con demenza (QoL-AD: aMD 0,97, IC 95% -1,55 – 3,50, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella percentuale di contenzioni osservate (aOR 1,06, IC 95% 0,39 – 2,94, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e documentate (aOR 1,53, IC 95% 0,33 – 7,14, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a sei mesi di *follow-up*. Per quanto riguarda la formazione dei MMG, lo studio riporta una riduzione della frequenza di valutazioni del dolore documentate (aOR 0,36, IC 95% 0,14 – 0,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) ma non di scale strutturate compilate (aOR 0,60, IC 95% 0,25 – 1,47, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a sei mesi di *follow-up*. Lo studio non riporta differenze nella frequenza di *case conferencing* a quattro settimane (aOR 1,59, IC 95% 0,64 – 3,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e a sei mesi (aOR 1,02, IC 95% 0,34 – 3,02, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Lo studio riporta una riduzione nella percentuale di contenzioni documentate (aOR 0,13, IC 95% 0,03 – 0,47, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) ma non di quelle osservate (aOR 0,44, IC 95% 0,17 – 1,11, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a sei mesi di *follow-up* e non riporta differenze tra gruppi nella qualità della vita delle persone con demenza (QoL-AD: aMD -0,61, IC 95% -3,07 – 1,85, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 210 partecipanti valutava l'efficacia di un programma di intervento fornito da terapisti occupazionali specificamente formati e indirizzato al personale delle strutture residenziali al fine di migliorare l'organizzazione degli spazi e migliorare la comunicazione e condivisione tra pazienti e personale per promuovere la

partecipazione dei residenti alle attività promosse (Wenborn 2013). Lo studio non riporta differenze tra gruppi né nei sintomi cognitivi (MMSE: aMD -0,36, IC 95% -2,22 – 1,51, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), comportamentali (CBS, *Challenging Behaviour Scale*: aMD 4,13, IC 95% -21,10 – 29,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), depressivi (CSDD: aMD -0,09, IC 95% -1,33 – 1,16, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di ansia (RAID: aMD 0,57, IC 95% -1,52 – 2,66, I^2 n.a., affidabilità bassa) delle persone con demenza né nella loro qualità di vita (QoL-AD: aMD 0,26, IC 95% -3,04 – 3,56, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 117 partecipanti valutava un intervento di formazione al metodo *snoezelen* (camera sensoriale, o ambiente multisensoriale controllato) come approccio integrato nell'assistenza quotidiana fornito al personale di strutture residenziali con l'obiettivo di fornire un'assistenza centrata sulla persona e di migliorare l'attitudine e la comunicazione verbale e non verbale tra personale e residenti (van Weert 2005). Lo studio riporta un aumento della frequenza media di reazione non verbale tramite sorriso da parte del residente con demenza (MD 2,87, IC 95% 0,81 – 4,93, I^2 n.a., affidabilità moderata) e un aumento della durata media della *routine* di cure mattutina (MD 3,98, IC 95% 1,27 – 6,69, I^2 n.a., affidabilità moderata). Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi nella comunicazione non verbale affettiva positiva (MD 7,19, IC 95% -5,21 – 19,59, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e negativa (MD -5,36, IC 95% -9,39 – 1,33, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e strumentale positiva (MD 5,04, IC 95% -1,67 – 11,75, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e negativa (MD -0,46, IC 95% -1,61 – 0,69, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) dei residenti con demenza.

Uno studio su 79 partecipanti valutava un intervento di formazione destinato al personale delle strutture residenziali mirato ad approfondire le loro competenze riguardo alla gestione dei sintomi comportamentali (Burgio 2002). Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi nei livelli di agitazione dei residenti durante le interazioni con il personale (MD 3,61, IC 95% -8,89 – 16,11, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e in tutto il periodo dello studio (MD 0,60, IC 95% -6,85 – 8,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 67 partecipanti valutava l'efficacia di un programma di formazione per il personale delle strutture residenziali sulle competenze nutrizionali al fine di migliorare le attitudini e il comportamento del personale in relazione ai disturbi e alle problematiche nutrizionali delle persone con demenza (Chang 2005). Lo studio riporta una diminuzione della quantità media di cibo consumato (MD -0,21, IC 95% -0,38 – -0,04, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e un aumento delle difficoltà alimentari delle persone con demenza (EdFED, *Edinburgh Feeding Evaluation in Dementia*: MD 2,70, IC 95% 1,06 – 4,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, mentre non sono state osservate differenze tra gruppi nel tempo totale dedicato all'alimentazione (MD 2,90, IC 95% -0,01 – 5,81, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 65 partecipanti valutava l'efficacia di un programma di formazione dedicato al personale delle strutture residenziali basato su *training*, supervisione di gruppo e supporto individuale e mirato a migliorare la comunicazione tra personale

e residenti con demenza, in particolare in stadio avanzato di malattia (Clare 2013). Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi né nelle funzioni cognitive (GADS: MD -1,27, IC 95% -4,79 – 2,25, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), motorie alla scala *The Behavioural Assessment Scale of Later Life* (BASOLL-M: MD -0,09, IC 95% -0,77 – 0,59, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e sensoriali (BASOLL-S: MD -0,02, IC 95% -0,69 – 0,65, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) dei residenti con demenza né nel loro benessere (PRS, *Positive Response Schedule*: MD 2,42, IC 95% -4,92 – 9,76, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e qualità della vita (QUALID: MD -3,25, IC 95% -7,94 – 1,44, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano programmi di formazione specifici e strutturati per il personale di strutture residenziali e mirati a fornire competenze specifiche per la gestione dei sintomi comportamentali della demenza. Due studi (Davison 2007, Deudon 2009) su un totale di 384 partecipanti riportano una riduzione dei sintomi di ansia dei residenti con demenza (MD -5,55, IC 95% -9,34 – -1,76, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre due studi (Deudon 2009, Visser 2008) su un totale di 359 partecipanti non riportano differenze nella frequenza media di comportamenti aggressivi fisici (PAB, *Phisically Aggressive Behaviour*: MD -0,08, IC 95% -0,37 – 0,21, I^2 0%, affidabilità bassa) e verbali (VAB, *Verbally Aggressive Behaviour*: MD 0,19, IC 95% -1,10 – 1,49, I^2 44%, affidabilità bassa). Uno studio (Visser 2008) su 53 partecipanti non riporta differenze nella qualità della vita (ADR-QoL: MD 2,22, IC 95% -11,51 – 15,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e un ultimo studio (Deudon 2009) su 306 partecipanti non riporta differenze nella frequenza media di farmaci psicotropici prescritti (MD -0,14, IC 95% -0,61 – 0,33, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 105 partecipanti valutava l'efficacia di un programma personalizzato di formazione individuale e di gruppo indirizzato al personale specializzato di strutture residenziali finalizzato al miglioramento delle competenze relative alla demenza, alla comunicazione verbale e non verbale con le persone con demenza e all'utilizzo di strategie di gestione dei disturbi di memoria e comportamentali (McCallion 1999). Lo studio riporta un miglioramento dei sintomi depressivi (CSDD: MD -1,41, IC 95% -2,47 – -0,35, I^2 n.a., affidabilità moderata) dei residenti con demenza, ma non della loro aggressività (CMAI: MD -1,72, IC 95% -6,03 – 2,59, I^2 n.a., affidabilità bassa) e della frequenza media di contenzioni fisiche (MD 0,75, IC 95% -0,07 – 1,57, I^2 n.a., affidabilità bassa) e farmacologiche (MD 0,37, IC 95% -0,56 – 1,30, I^2 n.a., affidabilità bassa) utilizzate.

Uno studio su 146 partecipanti valutava l'efficacia di un intervento combinato di formazione specifica, indirizzato al personale di strutture residenziali, mirato all'implementazione di un'organizzazione dell'assistenza basata su piani personalizzati di cura forniti da un gruppo multidisciplinare e di un modello di cura integrato orientato alle emozioni (Finnema 2005). Lo studio non riporta differenze tra gruppi né nei sintomi depressivi dei residenti con demenza (CSDD: MD 0,72, IC 95% -1,35 – 2,79, I^2 n.a., affidabilità bassa) né nella frequenza media di comportamenti aggressivi fisici (CMAI: MD 0,10, IC 95% -1,20 – 1,40, I^2 n.a., affidabilità bassa) e verbali (CMAI: MD -0,16, IC 95% -2,14 – 1,82, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Due studi su un totale di 383 partecipanti valutavano l'efficacia di programmi di formazione del personale di strutture residenziali per fornire interventi multicomponenti, centrati sulla persona, di *care mapping* per persone con demenza (Chenoweth 2009, van de Ven 2013). Entrambi gli studi riportano un peggioramento dei sintomi comportamentali nel gruppo trattato rispetto ai controlli (NPI: MD 2,58, IC 95% 0,79 – 4,36, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre non riportano differenze tra gruppi nei disturbi di ansia (CMAI: MD -4,97, IC 95% -15,54 – 5,59, I^2 86%, affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (SMD -0,04, IC 95% -0,25 – 0,16, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano l'efficacia di programmi di formazione del personale di strutture residenziali basati sul costrutto della *person-centered care* e mirati all'implementazione di un'assistenza centrata sulla persona con demenza al fine di migliorare la gestione dei disturbi comportamentali dei residenti con demenza. Uno studio (Fossey 2006) su 338 partecipanti riporta una riduzione della proporzione di residenti con demenza in trattamento con neurolettici (RR 0,55, IC 95% 0,39 – 0,76, I^2 n.a., affidabilità moderata) ma non della proporzione di residenti in trattamento con altri farmaci psicotropici (RR 1,10, IC 95% 0,92 – 1,32, I^2 n.a., affidabilità bassa), e del numero di residenti con almeno una caduta nell'arco dei 12 mesi di *follow-up* (RR 0,95, IC 95% 0,78 – 1,16, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei sintomi di ansia (CMAI: MD -0,3, IC 95% -1,81 – 1,01, I^2 n.a., affidabilità bassa). Due studi (Chenoweth 2009, Chenoweth 2014) su un totale di 477 partecipanti riportano una riduzione dei sintomi di ansia (CMAI: MD -17,68, IC 95% -20,87 – -14,48, I^2 0%, affidabilità moderata) e uno studio (Chenoweth 2009) su 180 partecipanti riporta anche un miglioramento dei sintomi comportamentali (NPI: MD -7,10, IC 95% -9,58 – -4,62, I^2 n.a., affidabilità moderata) e della qualità della vita (QUALID: MD -3,10, IC 95% -3,90 – -2,30, I^2 n.a., affidabilità moderata) dei residenti con demenza.

Uno studio su 230 partecipanti valutava l'efficacia di un programma di formazione del personale di strutture residenziali specifico per la gestione di sintomi di apatia e depressione e in generale di sintomi comportamentali in residenti con demenza (Leone 2013). Lo studio non riporta differenze significative tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo nei sintomi di apatia (NPI-A MD 0,11, IC 95% -1,57 – 1,79, I^2 n.a., affidabilità bassa), iperattività (NPI-H MD 0,40, IC 95% -2,97 – 3,77, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e psicotici (NPI-P MD 0,60, IC 95% -1,17 – 2,37, I^2 n.a., affidabilità bassa) dei residenti con demenza.

Uno studio su 57 partecipanti valutava un intervento di formazione specifico indirizzato al personale di strutture residenziali mirato alla comunicazione non verbale ed espressione delle emozioni (Magai 2002). Lo studio riporta un miglioramento generale della sintomatologia misurata tramite un punteggio composito inclusivo di sintomi comportamentali, ansia depressione ed espressività (MD -39,20, IC 95% -63,22 – -15,18, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano interventi di formazione specifici indirizzati al personale di strutture residenziali e mirati alla gestione dei sintomi comportamentali al fine di ridurre l'utilizzo di sistemi di contenzione e incentivare l'utilizzo preferenziale di stra-

tegie di gestione non farmacologiche. Due studi (Huizing 2006, Pellfolk 2010) su un totale di 432 partecipanti riportano una riduzione della frequenza di utilizzo dei sistemi di contenzione fisica (RR 0,65, IC 95% 0,45 – 0,94, I^2 62%, affidabilità bassa). Uno studio (Pellfolk 2010) su 288 partecipanti non riporta, invece, differenze tra gruppi nella frequenza di prescrizione di benzodiazepine (RR 1,40, IC 95% 0,94 – 2,08, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) o neurolettici (RR 1,24, IC 95% 0,94 – 1,64, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella frequenza di cadute (RR 1,17, IC 95% 0,57 – 2,40, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Un ultimo studio (Testad 2005) su 142 partecipanti riporta un miglioramento dei sintomi di agitazione dei residenti con demenza (BARS: MD 4,30, IC 95% 0,72 – 7,88, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze nella frequenza media di utilizzo di contenzioni fisiche (MD -2,40, IC 95% -5,20 – 0,40, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 97 partecipanti valutava un intervento di formazione specifico indirizzato al personale di strutture residenziali mirato all'implementazione di linee guida per la gestione dei sintomi depressivi e comportamentali dei residenti con demenza al fine di aumentare la partecipazione dei residenti con demenza a eventi piacevoli e ridurre la frequenza di eventi spiacevoli (Verkaik 2011). Lo studio non riporta differenze significative tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo nei sintomi depressivi dei residenti con demenza (CSDD: MD 0,09, IC 95% -3,21 – 3,39, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 73 partecipanti valutava l'efficacia di un intervento di formazione del personale di strutture residenziali alla gestione dell'igiene (a letto o in doccia) dei residenti con demenza sulla base di un approccio centrato sulla persona, tramite tecniche strutturate appropriate alla gravità e alle preferenze ed eventuali difficoltà del singolo residente (Sloane 2004). Lo studio non riporta differenze tra gruppi in sintomi di aggressività, frequenza di comportamenti fisici aggressivi o di agitazione e agitazione verbale né per le cure igieniche a letto (agitazione/aggressività MD -11,22, IC 95% -27,80 – 5,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; agitazione/aggressività fisica MD -0,59, IC 95% -1,36 – 0,18, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; agitazione verbale MD -0,31, IC 95% -1,00 – 0,38, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né per le cure igieniche in doccia (agitazione/aggressività MD -8,89, IC 95% -25,83 – 8,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; agitazione/aggressività fisica MD -0,39, IC 95% -1,19 – 0,41, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; agitazione verbale MD -0,09, IC 95% -0,79 – 0,61, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 33 terapisti occupazionali valutava l'efficacia di un intervento di formazione, a loro indirizzato, mirato all'implementazione di un programma di terapia occupazionale per persone con demenza e i loro *caregiver* (COTiD, *Community Occupational Therapy in Dementia*), unitamente a una formazione sull'approccio interdisciplinare insieme con medici e dirigenti (Döpp 2015). Lo studio non riporta differenze tra gruppo trattato e gruppo di controllo né nella *performance* occupazionale dei residenti con demenza (COPM, *Canadian Occupational Performance Measure*: MD -0,30, IC 95% -1,79 – 1,19, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nella loro qualità della vita (DemQoL: MD -0,40, IC 95% -1,17 – 0,37, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 130 partecipanti valutava l'efficacia dell'implementazione della versione digitale di un programma di formazione del personale di strutture residenziali mirato a promuovere interventi centrati sulla persona, attività e interazioni personalizzate e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici con antipsicotici (McDermid 2022). Lo studio riporta un aumento del benessere dei residenti con demenza (*wellbeing score*: MD 0,32, IC 95% 0,10 – 0,54, I^2 n.a., affidabilità moderata) e della percentuale di tempo impiegato in attività positive (MD 10,37, IC 95% 1,71 – 19,03, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 197 partecipanti valutava l'efficacia di un intervento di formazione specifico del personale di strutture residenziali mirato alla riduzione dell'utilizzo di contenzioni basato sulle cure basate sulla relazione (*Relation Related Care*, RRC) (Testad 2016). Lo studio non riporta differenze tra gruppo trattato e gruppo di controllo nella frequenza di utilizzo di contenzioni (RR 2,06, IC 95% 0,97 – 4,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nell'intensità dei sintomi comportamentali (NPI: MD 4,00, IC 95% -2,86 – 10,86, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e di ansia dei residenti con demenza (CMAI: MD 0,50, IC 95% -4,67 – 5,67, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 96 partecipanti valutava l'efficacia di un protocollo di formazione del personale di strutture residenziali mirato all'implementazione di interventi psicosociali e attività personalizzate e all'ottimizzazione delle prescrizioni di antipsicotici (Torres-Castro 2022). Lo studio non riporta differenze tra gruppi né nei sintomi comportamentali dei residenti con demenza (NPI: MD 5,20, IC 95% -4,31 – 14,71, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) né nella loro qualità di vita (QoL-AD: MD 0,20, IC 95% -3,49 – 3,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 123 partecipanti valutava l'efficacia di un intervento di formazione del personale di strutture residenziali mirato all'implementazione di linee guida per la revisione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici in persone con demenza grave (Kroger 2023). Lo studio non riporta differenze tra gruppi in livelli di dolore (PACSLAC: MD -0,90, IC 95% -2,54 – 0,74, I^2 n.a., affidabilità bassa) e agitazione (MD -2,70, IC 95% -8,37 – 2,97, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel numero medio cumulativo di prescrizioni farmacologiche (MD 1,17, IC 95% -2,17 – 4,51, I^2 n.a., affidabilità bassa), nel numero medio di prescrizioni regolari (MD 1,33, IC 95% -0,33 – 2,99, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di prescrizioni regolari di antipsicotici (MD 0,03, IC 95% -0,27– 0,33, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

La gestione della persona con demenza, data la complessità di tale condizione e delle sue conseguenze sulla vita di chi ne è affetto e dei suoi *caregiver*, può essere un processo estremamente articolato. Le persone con demenza, infatti, se non adeguatamente assistite, possono andare incontro a prescrizioni e coprescrizioni farmacologiche inappropriate, o prescrizioni di interventi inadeguati che possono influire sulla progressione o esacerbazione dei sintomi cognitivi e non cognitivi, e aggravare il carico assistenziale dei *caregiver* formali e informali. In questo contesto, una formazione

adeguata del personale che si occupa della cura delle persone con demenza può diventare fondamentale al fine di identificare precocemente o tempestivamente i bisogni di cura emergenti e definire una strategia di intervento appropriata.

La formazione del personale rappresenta quindi un duplice bisogno: del personale e della struttura. Il personale sanitario ha l'obbligo di aggiornare e acquisire competenze, al fine di svolgere le proprie attività garantendo i migliori standard di intervento, in linea con le più aggiornate prove. La struttura ha necessità di mantenere il proprio personale efficace ed efficiente, ma soprattutto di poter attestare alti livelli di sicurezza nello svolgimento delle prestazioni. In questo modo, le persone con demenza e i loro *caregiver* potranno ricevere la migliore assistenza e cure possibili, sulla base delle loro necessità e delle disponibilità delle strutture in cui sono in carico.

Gli studi individuati dalla revisione sistematica della letteratura trattavano interventi di formazione indirizzati al personale sanitario e sociosanitario che assiste la persona con demenza. Questi erano però eterogenei in termini di tipo di intervento, strumenti utilizzati ed esiti. Pertanto, le raccomandazioni sono state formulate con carattere più generale, considerando aspetti chiave degli interventi piuttosto che suggerire specifiche tipologie e modalità di erogazione di interventi di formazione.

Nella raccomandazione sulla formazione del personale sanitario, si è ritenuto opportuno specificare le componenti ricorrenti negli interventi riportati dal corpo di prove, che includevano la formazione generale riguardo alla demenza, alla valutazione e al trattamento di sintomi e di bisogni e necessità, la comunicazione e interazione tra professionisti e persone con demenza, e la gestione dei sintomi non cognitivi come agitazione, aggressività e dolore. Gli studi includevano anche sessioni di *follow-up* mirate a fornire un *feedback* al personale e consigli su specifici casi complessi. La raccomandazione formulata si riferisce anche alle persone con demenza a esordio precoce, sulla base delle prove del Quesito 6.

È importante sottolineare che in quasi tutti gli studi la formazione era indirizzata a personale di strutture residenziali. Questo aspetto fa comprendere il livello di difficoltà con cui il personale svolge il proprio lavoro e potrebbe in qualche modo essere considerato il motivo per cui non sono presenti risultati significativi. Infatti, le persone ricoverate in queste strutture sono spesso molto anziane e con demenza da moderata a grave, il che, unitamente ai limiti naturali di questo *setting*, potrebbe ridurre i benefici degli interventi del personale anche a fronte della migliore formazione. Inoltre, la letteratura individuata non risulta rappresentativa dell'impatto della formazione del personale che assiste persone con demenza da lieve a moderata.

Sono stati identificati anche studi incentrati principalmente sulla gestione dell'agitazione e/o dell'aggressività, riducendo al tempo stesso l'uso di farmaci antipsicotici o la contenzione fisica. In particolare, dai risultati è emerso che interventi mirati sono in grado di ridurre l'uso di antipsicotici o di contenzione fisica senza comportare alcun aumento significativo dei sintomi comportamentali o di altro tipo. Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha pertanto ritenuto opportuno includere questo aspetto nella raccomandazione per gli interventi formativi. È importante sottolineare che l'utilizzo di contenzione sia fisica sia farmacologica è giustificato solo in caso di documentata

necessità e deve essere accompagnato da adeguata informazione nei confronti della persona con demenza e/o del *caregiver*.

Sono emerse prove di benefici di un intervento di stimolazione multisensoriale nelle persone con demenza da moderata a grave. Tuttavia, questo risultato si basa sulle prove di un singolo studio e pertanto si è convenuto limitare la raccomandazione a questa popolazione specifica, anche se nella pratica è un tipo di intervento applicato a gruppi di individui diversi, e di formularla come una raccomandazione debole.

Il corpo di prove includeva anche una serie di interventi mirati più specifici. Questi sono stati spesso presentati come assistenza centrata sulla persona, ma erano focalizzati solo su un ambito specifico di assistenza piuttosto che su un approccio centrato sulla persona nel suo insieme. Il GdL ha convenuto che queste prove non hanno dimostrato gli stessi risultati positivi dei programmi di formazione più inclusivi e che non era possibile stabilire se ciò fosse dovuto al fatto che questi interventi sono meno efficaci o perché le prove erano troppo limitate per rilevare un effetto. È stato quindi concordato che non era possibile formulare raccomandazioni basate su tali prove.

Raccomandazioni

Formazione del personale sanitario e sociosanitario

49	Coloro che forniscono servizi di assistenza e supporto dovrebbero garantire al personale una formazione adeguata ai principi delle cure centrate sulla persona e mirate al miglioramento degli esiti per le persone con demenza. Tale formazione dovrebbe includere: · la comprensione dei segni e dei sintomi della demenza e i cambiamenti attesi con il progredire della condizione; · la comprensione delle persone come individui, assieme alla loro storia; · il rispetto dell'identità individuale, della sessualità e della cultura di ciascuna persona; · la comprensione delle necessità della persona e dei suoi familiari/*caregiver*.	DEBOLE POSITIVA
50	Coloro che forniscono servizi di assistenza dovrebbero garantire una formazione e un tutoraggio aggiuntivi al personale che fornisce assistenza e supporto alle persone con demenza. Tali servizi dovrebbero includere: · la comprensione del modello organizzativo delle cure per la demenza e come tale modello fornisca assistenza; · una formazione iniziale su come comprendere, reagire e aiutare le persone con demenza che presentano agitazione, aggressività, dolore o altri comportamenti che indicano *distress*; · le sessioni aggiuntive nelle quali il personale può ricevere ulteriori riscontri e discutere specifiche situazioni; · i suggerimenti su interventi che possano limitare l'uso di farmaci antipsicotici o di altre categorie di psicofarmaci e farmaci ad azione sedativa e ridurre le loro dosi in modo sicuro; · la promozione della libertà di movimento e la minimizzazione dell'uso di contenzioni; · le necessità specifiche di persone con demenza a esordio precoce che sono ancora in ambito lavorativo o in cerca di occupazione.	DEBOLE POSITIVA

51	Considerare di fornire ai *caregiver* l'opportunità di partecipare alle sessioni di formazione del personale sanitario e sociosanitario sulla demenza.	DEBOLE POSITIVA
52	Considerare di formare il personale sanitario a fornire interventi di stimolazione multisensoriale per persone con demenza da moderata a grave e difficoltà di comunicazione.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Formazione del personale sanitario e sociosanitario

13R	Qual è il rapporto costo-efficacia di implementare un'aggiunta formativa specifica sulla demenza per il personale territoriale, che includa elementi per la gestione dell'ansia, degli aspetti relazionali, dei problemi di comunicazione, dello stato nutrizionale, delle cure personali e per l'adattamento ambientale specifici per le persone con demenza?
14R	Qual è l'efficacia di una formazione del personale ospedaliero specifica per la gestione di un'alterazione del comportamento in persone con demenza nel migliorare gli esiti per le persone con demenza e i loro *caregiver*?

Bibliografia

Beer C, Horner B, Flicker L et al A cluster-randomised trial of staff education to improve the quality of life of people with dementia living in residential care: the DIRECT study. PLoS One 2011; 6(11): e28155.

Burgio LD, Stevens A, Burgio KL et al. Teaching and maintaining behavior management skills in the nursing home. Gerontologist 2002; 42(4): 487-96.

Chang CC, Lin LC. Effects of a feeding skills training programme on nursing assistants and dementia patients. J Clin Nurs 2005;14(10): 1185-92.

Chenoweth L, Forbes I, Fleming R et al. PerCEN: a cluster randomized controlled trial of person-centered residential care and environment for people with dementia. Int Psychogeriatr 2014; 26(7): 1147-60.

Chenoweth L, King MT, Jeon YH et al 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 2009; 8(4): 317-25. Erratum in: Lancet Neurol 2009; 8(5): 419.

Clare L, Whitaker R, Woods RT et al. AwareCare: a pilot randomized controlled trial of an awareness-based staff training intervention to improve quality of life for residents with severe dementia in long-term care settings. Int Psychogeriatr 2013; 25(1): 128-39.

Davison TE, McCabe MP, Visser S et al. Controlled trial of dementia training with a peer support group for aged care staff. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(9): 868-73.

Deudon A, Maubourguet N, Gervais X et al. Non-pharmacological management of behavioural symptoms in nursing homes. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(12): 1386-95.

Döpp CM, Graff MJ, Teerenstra S et al. Effectiveness of a training package for implementing a community-based occupational therapy program in dementia: a cluster randomized controlled trial. Clin Rehabil 2015; 29(10): 974-86. .

Finnema E, Dröes RM, Ettema T et al. The effect of integrated emotion-oriented care versus usual care on elderly persons with dementia in the nursing home and on nursing assistants: a randomized clinical trial. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(4): 330-43.

Fossey J, Ballard C, Juszczak E et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. BMJ 2006; 332(7544): 756-61. Erratum in: BMJ 2006; 332(7544): 61.

Huizing AR, Hamers JP, Gulpers MJ et al. Short-term effects of an educational intervention on physical restraint use: a cluster randomized trial. BMC Geriatr 2006; 6: 17.

Kröger E, Wilchesky M, Morin M et al. The OptimaMed intervention to reduce medication burden in nursing home residents with severe dementia: results from a pragmatic, controlled study. BMC Geriatr 2023; 23(1): 520.

Leone E, Deudon A, Bauchet M et al. Management of apathy in nursing homes using a teaching program for care staff: the STIM-EHPAD study. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28(4): 383-92.

Magai C, Cohen CI, Gomberg D. Impact of training dementia caregivers in sensitivity to nonverbal emotion signals. Int Psychogeriatr 2002; 14(1): 25-38.

McCallion P, Toseland RW, Lacey D et al. Educating nursing assistants to communicate more effectively with nursing home residents with dementia. Gerontologist 1999; 39(5): 546-58.

McDermid J, Da Silva MV, Williams G et al. A Randomized Controlled Trial of a Digital Adaptation of the WHELD Person-Centered Nursing Home Training Program. J Am Med Dir Assoc 2022; 23(7): 1166-1170.

Pellfolk TJ, Gustafson Y, Bucht G et al. Effects of a restraint minimization program on staff knowledge, attitudes, and practice: a cluster randomized trial. J Am Geriatr Soc 2010; 58(1): 62-9.

Sloane PD, Hoeffer B, Mitchell CM et al. Effect of person-centered showering and the towel bath on bathing-associated aggression, agitation, and discomfort in nursing home residents with dementia: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2004; 52(11): 1795-804.

Testad I, Aasland AM, Aarsland D. The effect of staff training on the use of restraint in dementia: a single-blind randomised controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(6): 587-90.

Testad I, Mekki TE, Førland O et al. Modeling and evaluating evidence-based continuing education program in nursing home dementia care (MEDCED)--training of care home staff to reduce use of restraint in care home residents with dementia. A cluster randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(1): 24-32.

Torres-Castro S, Rabaneda-Bueno R, López-Ortega M et al. Multicomponent Staff Training Intervention to Improve Residential Dementia Care (PROCUIDA-Demencia): A Mixed-Methods 2-Arm Cluster Randomized Controlled Pilot and Clinical Outcomes Study. J Am Med Dir Assoc 2022; 23(3): 350-358.e5.

van de Ven G, Draskovic I, Adang EM, Don et al. Effects of dementia-care mapping on residents and staff of care homes: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. PLoS One 2013; 8(7): e67325.

van Weert JC, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PM et al. Effects of snoezelen, integrated in 24 h dementia care, on nurse-patient communication during morning care. Patient Educ Couns 2005; 58(3): 312-26.

Verkaik R, Francke AL, van Meijel B et al. The effects of a nursing guideline on depression in psychogeriatric nursing home residents with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(7): 723-32.

Visser SM, McCabe MP, Hudgson C et al. Managing behavioural symptoms of dementia: effectiveness of staff education and peer support. Aging Ment Health 2008; 12(1): 47-55.

Wenborn J, Challis D, Head J et al. Providing activity for people with dementia in care homes: a cluster randomised controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28(12): 1296-304.

Coinvolgimento della persona con demenza nel processo decisionale

Quesito 10a	**Quali ostacoli ed elementi facilitatori hanno un impatto sul coinvolgimento delle persone con demenza nelle decisioni riguardo alla loro assistenza presente e futura?**
Quesito 10b	**Quali ostacoli ed elementi facilitatori hanno un impatto sulla possibilità delle persone con demenza di utilizzare le disposizioni anticipate di trattamento e/o la pianificazione condivisa delle cure?**

Ricerca della letteratura

È stata condotta un'unica ricerca bibliografica per tutti i quesiti qualitativi inclusi in questa Linea Guida (LG) riferiti alle persone con demenza (Quesiti 6, 7c, 10a, 10b, 24).

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	21.475
Studi selezionati e letti in *full text*	17
Studi inclusi	11
Studi inclusi NICE	9
Totale studi inclusi	20

Criteri di eleggibilità

Popolazione	• Persone con demenza (di età ≥ 40 anni). • *Caregiver* di persone con demenza (di età ≥ 40 anni).
Fenomeno di interesse	• Equità di accesso (restrizioni finanziarie, fisiche o geografiche). • Comportamenti e atteggiamenti dei professionisti. • Comunicazione. • Perdita di autonomia. • Esigenze informative.
Esiti	• Esperienze e soddisfazione delle persone con demenza. • Esperienze e soddisfazione dei *caregiver* delle persone con demenza. • Esperienza del personale sanitario e sociosanitario.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica era identificare studi qualitativi e sintesi di prove qualitative che esploravano ostacoli ed elementi facilitatori che hanno un impatto sul coinvolgimento delle persone con demenza nelle decisioni riguardo alla loro assistenza presente e futura e sull'utilizzo delle disposizioni anticipate di trattamento e/o pianificazione condivisa delle cure.

Gli studi sono stati esclusi se non riportavano le opinioni delle persone con demenza o dei loro *caregiver* e se includevano solo un'analisi quantitativa delle informazioni raccolte.

Sintesi delle prove

Dall'analisi qualitativa delle prove sono emerse due categorie di temi, gli ostacoli e gli elementi che facilitano il coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale.

Ostacoli al coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale

Diciotto studi primari e una revisione sistematica avevano come obiettivo identificare gli ostacoli percepiti riguardo al coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale. La revisione sistematica include 20 studi qualitativi, su un totale di 533 *caregiver* di persone con demenza, che utilizzavano i seguenti metodi di raccolta dei dati: interviste non strutturate o semi-strutturate, *focus group* e osservazioni (Lord 2015). Due studi non riportano il numero esatto dei partecipanti (Mackenzie 2006, Tilburgs 2018). I restanti studi includono un totale di 223 persone con demenza e 306 *caregiver*. I dati sono stati raccolti tramite interviste, interviste semi-strutturate e *focus group* (Ali 2021, Davies 2021, Dening 2017, Fried 2021, Goodman 2013, Ingravallo 2018, Lemos Dekker 2022, Livingston 2010, Poppe 2013, Samsi 2013, Sinclair 2018, Sinclair 2019, Sussman 2021, Tetrault 2022, Van Rickstal 2019, Van Rickstal 2022).

Sono stati identificati i seguenti ostacoli relativi al coinvolgimento delle persone con demenza nelle decisioni riguardo alle loro cure attuali e future.

- Alcune persone negavano la presenza di difficoltà e problemi. La difficoltà di alcune persone con demenza e dei loro *caregiver* di accettare la diagnosi è stata vista come ostacolo a pianificare l'assistenza futura (affidabilità alta).
- Alcune persone hanno spesso rifiutato di ricevere aiuto in quanto ritenevano di non averne bisogno o in quanto accettarlo avrebbe significato ammettere di avere problemi talmente gravi da necessitare un supporto (affidabilità alta).
- Alcune persone preferivano focalizzarsi sul presente e non ritenevano necessario affrontare i problemi prima che si presentassero o non volevano discutere della propria morte (affidabilità alta).
- Alcune persone riportavano di avere una forma di deferenza nei confronti dei professionisti sanitari. Le persone con demenza hanno riportato che la consapevolezza

della propria diagnosi ha inficiato la propria fiducia e autostima nell'esprimere opinioni, arrivando a chiedersi se valesse la pena per i professionisti sanitari ascoltarle (affidabilità molto bassa).

- Alcune persone hanno dichiarato di non avere un buon rapporto con i propri *caregiver* formali o informali (affidabilità molto bassa).
- Alcune persone con demenza hanno riportato una tendenza a delegare le decisioni riguardo alla propria assistenza futura ai propri *caregiver* (affidabilità alta).
- Alcuni professionisti sanitari non sono riusciti a intercettare adeguatamente i bisogni delle persone con demenza, riportando la necessità di ulteriore assistenza (affidabilità alta).
- Alcune persone hanno ricevuto una diagnosi tardiva, che ha determinato l'impossibilità di discutere riguardo alle decisioni che è necessario prendere prima che la malattia infici irrimediabilmente la capacità della persona di decidere autonomamente (affidabilità alta).
- Alcune persona hanno riportato una mancanza di informazioni adeguate e fornite in modo tempestivo e nei momenti appropriati (affidabilità alta).
- Alcuni *caregiver* hanno riportato che a causa di ragioni di riservatezza è stato impedito loro di ricevere le informazioni di cui ritenevano di aver bisogno a supporto del processo decisionale (affidabilità alta).
- Il personale è stato ritenuto rigido nell'attenersi più a protocolli e direttive, invece di discutere o confrontarsi adattando le pratiche alle specifiche situazioni (affidabilità alta).
- Alcuni *caregiver* hanno percepito un conflitto tra i diversi ruoli che si trovavano a dover ricoprire (affidabilità alta).
- I *caregiver* non familiari hanno espresso una maggiore difficoltà a sentirsi in grado di supportare il processo decisionale rispetto ai *caregiver* familiari (affidabilità bassa).
- Alcuni *caregiver* hanno riportato di sentirsi in colpa rispetto ad alcune decisioni prese, di provare angoscia rispetto, per esempio, a decisioni prese per stanchezza e/o mancanza di soluzioni alternative. Tali sentimenti erano particolarmente forti nei *caregiver* che si trovavano nella condizione di dover gestire tutto da soli (affidabilità alta).
- In alcuni casi è stato riportato un conflitto interno al nucleo familiare. Quando la persona con demenza veniva coinvolta nel processo decisionale spesso esprimeva riluttanza a essere trasferita in una struttura residenziale, portando quindi i *caregiver* a riconsiderare la decisione o a escludere la persona da tale decisione (affidabilità alta).
- È stata riportata una rigidità del sistema sanitario e una difficoltà a poter modificare le decisioni prese. Le persone percepivano che una volta presa una decisione era difficile poterla cambiare in caso di variazioni delle circostanze, e ciò le ha portate a evitare a priori di prendere alcune decisioni (affidabilità alta).
- È stata riportata una difficoltà a pianificare dovuta all'imprevedibilità della malat-

tia e alle liste di attesa per accedere agli interventi. Le persone hanno riportato di avere difficoltà a sapere quando richiedere il trasferimento in strutture residenziali a causa dell'imprevedibilità dei sintomi e delle liste di attesa per accedere alle strutture. Alcune persone con demenza hanno riportato di avere difficoltà a discutere del proprio futuro dal momento che non sapevano cosa gli riservasse (affidabilità alta).

- È stata riportata spesso la presenza di un partner più dominante nel processo decisionale (affidabilità bassa).
- La paura dello stigma ha impedito alle persone con demenza e ai loro *caregiver* di chiedere aiuto (affidabilità bassa).
- Alcuni *caregiver* hanno percepito come faticoso e come un peso essere identificati come principali responsabili delle decisioni (affidabilità moderata).
- È stata riportata una conoscenza limitata del sistema legale a supporto del processo decisionale in caso di perdita della capacità, anche riguardo agli strumenti per la pianificazione condivisa delle cure e disposizioni anticipate dei trattamenti e riguardo alle figure giuridiche di protezione (affidabilità bassa).
- È stato riportato che la percezione soggettiva delle condizioni di salute fisica, benessere psicologico e capacità hanno influenzato tempi e modi in cui sono state prese alcune decisioni, inclusa la valutazione delle opzioni disponibili (affidabilità alta).
- Alcuni partecipanti hanno riportato di percepire il Medico di Medicina Generale (MMG) come distante e poco disponibile (affidabilità bassa).
- Alcuni *caregiver* hanno riportato che il ricovero della persona con demenza in ospedale o in una struttura residenziale ha modificato i modelli abituali di processo decisionale congiunto, a causa dei regolamenti delle strutture che limitavano i contatti e l'accesso alle informazioni (affidabilità bassa).

Elementi che facilitano il coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale

Sei studi primari (Livingston 2010, Murphy 2013, Poppe 2013, Sinclair 2019, Sussman 2021, Tilburgs 2018) e una revisione sistematica (Lord 2015) esploravano gli elementi che facilitano il coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale. Uno studio non riporta il numero dei partecipanti (Tilburgs 2018). Il campione totale dei cinque studi primari rimanenti è di 65 persone con demenza e 155 *caregiver*. I metodi di raccolta dati includevano: interviste, *focus group* e interviste narrative.

Sono stati identificati i seguenti elementi che facilitavano il coinvolgimento delle persone con demenza nelle decisioni sulle loro cure attuali e future.

- I *caregiver* hanno riportato l'utilità di progressivi aggiustamenti al mutamento delle circostanze e della presentazione del processo decisionale come tentativo di massimizzare l'indipendenza, consentendo una lenta e progressiva evoluzione dei servizi forniti (affidabilità alta).
- I *caregiver* hanno riportato l'utilità di ricevere supporto pratico e informazioni da parte dei professionisti sanitari, accompagnate a suggerimenti su interventi per faci-

litare accordi o approcci strutturati al processo decisionale. La collaborazione con il personale ha aiutato i *caregiver* nel processo decisionale, facilitato dalla presenza di un professionista sanitario di fiducia che forniva informazioni e sostegno in modo efficace (affidabilità alta).

- I *caregiver* hanno riportato la necessità che siano i professionisti sanitari ad avviare la discussione riguardo alla possibilità di pianificare l'assistenza futura, in quanto il sollecito da parte del professionista aiuta ad affrontare il tema (affidabilità alta).
- È stata sottolineata l'importanza di avere accesso a una consulenza legale e finanziaria (affidabilità alta).
- È stata evidenziata l'utilità di ricevere supporto decisionale strutturato anche tramite strumenti di discussione a risposta aperta e strutturati, che possono essere in grado di guidare le discussioni riguardo alla pianificazione condivisa delle cure. Tali strumenti sono stati ritenuti utili e facilitanti nelle situazioni in cui le persone con demenza e i loro *caregiver* non avevano mai iniziato né richiesto alcuna discussione riguardo alla pianificazione condivisa delle cure (affidabilità bassa).
- È stata riportata l'utilità di avere un *caregiver* che accompagni la persona con demenza alle visite con i professionisti sanitari (affidabilità alta).
- È stata riportata l'importanza di mantenere approcci decisionali condivisi. I *caregiver* hanno ritenuto utile ascoltare le prospettive di altri membri della famiglia o di professionisti sanitari nel prendere decisioni per conto della persona con demenza, in quanto percepivano di "avere il permesso" di prendere tali decisioni (affidabilità alta).
- È stata riportata l'importanza di percepire un senso di coesione e sostegno familiare (affidabilità alta).
- È stata riportata l'importanza della disponibilità di reti di supporto sociale, quali famiglie allargate, reti di volontariato e comunità (affidabilità alta).
- I partecipanti hanno riportato di ritenere utili le strategie di comunicazione alternative, per esempio l'utilizzo di *Talking Mats* (illustrazioni cartacee o digitali per facilitare la comunicazione). In particolare, le persone con demenza hanno riportato che tali strategie le hanno aiutate ad acquisire maggiore consapevolezza riguardo a ciò che i loro familiari stavano facendo per loro, attraverso un'attività che hanno ritenuto piacevole e che ha migliorato la comunicazione (affidabilità bassa).

Analisi delle prove

Le prove raccolte per questi quesiti riportano una sintesi degli elementi che possono essere di ostacolo o una facilitazione al coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale. Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha considerato come, tra le due categorie di elementi, quelli facilitanti avevano una probabilità maggiore di poter essere tradotti in raccomandazioni.

In linea con il NICE, il GdL ha concordato di mantenere il riferimento al contenuto delle altre Linee Guida prodotte dal NICE sull'esperienza dei pazienti adulti

all'interno dei servizi sanitari (CG138)[1] e sociali (NG86),[2] sulla gestione del processo decisionale in modo condiviso (NG197).[3]

Le prove mostrano come la maggior parte delle persone con demenza e i loro *caregiver* preferiscano ricevere informazioni in anticipo, preferibilmente subito dopo la comunicazione della diagnosi. Il GdL ha convenuto che le preferenze e i desideri delle persone con demenza e/o dei loro *caregiver* devono essere rispettati, garantendo la disponibilità di supporto e informazioni a cadenza regolare o quando richiesto dai pazienti e dai *caregiver*. Inoltre, le persone con demenza e i loro *caregiver* potrebbero aver bisogno di tempo per elaborare le informazioni, di qui la necessità di formulare una raccomandazione mirata non solo a garantire che vengano offerte informazioni, ma che tale offerta sia accompagnata all'opportunità di discutere tali informazioni con una certa frequenza. Oltre a quanto detto, il GdL ha ritenuto importante specificare che le informazioni fornite siano adeguate alle specifiche circostanze e a tutti i sottogruppi di persone con demenza, per esempio alle persone più giovani, non siano limitate a informazioni troppo generali e aspecifiche sulla demenza.

Alcune persone, a seguito della diagnosi, potrebbero inizialmente non desiderare appuntamenti di *follow-up* né di essere rinviate ad altri servizi. Tuttavia, dal momento che tali persone potrebbero cambiare idea in seguito, i professionisti sanitari dovrebbero comunque offrire loro l'opportunità di accedere ai servizi successivamente, al fine di evitare che le persone possano rimanere prive di un sostegno adeguato.

Le prove analizzate hanno evidenziato che il modo in cui alcuni professionisti sanitari e sociosanitari interpretano attualmente le linee guida relative alla protezione dei dati personali può indirettamente causare una riduzione della qualità dell'assistenza percepita dalle persone con demenza e dai loro *caregiver*. L'assenza di condivisione delle informazioni relative alle condizioni di salute della persona con demenza con i *caregiver* può rendere difficile per questi ultimi fornire il supporto necessario e adeguato. Pertanto, il GdL ha ritenuto necessario sottolineare l'importanza richiedere alla persona con demenza, al momento della diagnosi, il consenso a condividere le informazioni con i suoi familiari/*caregiver*. Tale conversazione dovrebbe avvenire al momento della diagnosi in quanto è più probabile che in tale fase la persona che riceve la diagnosi abbia ancora la capacità di decidere con chi desidera che le sue informazioni vengano condivise. Il GdL ha osservato l'importanza di riportare nella cartella clinica tale consenso, quando ottenuto, al fine di contribuire a garantire i migliori standard di cure.

Il GdL ha inoltre sottolineato l'importanza di informare e sostenere le persone con demenza e i loro *caregiver* in modo da garantire loro l'accesso ai servizi di supporto

[1] NICE. Patient experience in adult NHS services: improving the experience of care for people using adult NHS services. Clinical guideline CG138. Ultimo aggiornamento: Giugno 2021. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/cg138 (Ultima visita: 30/08/2023).

[2] NICE. People's experience in adult social care services: improving the experience of care and support for people using adult social care services. NICE guideline NG86. Ultimo aggiornamento: febbraio 2018. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng86 (Ultima visita: 30/08/2023).

[3] NICE. Shared decision making. NICE guideline NG197. Ultimo aggiornamento: Giugno 2021. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng197 (Ultima visita: 30/08/2023).

sociale e legale (*advocacy*) e di supporto volontario. Pertanto, sono state riconfermate le raccomandazioni relative a tali servizi elaborate nella LG NICE (informare le persone sui servizi che sono disponibili). Inoltre, dal momento che dalle prove considerate e dalla discussione con il GdL è emerso come le persone con demenza e i loro *caregiver* beneficino dell'accesso ai servizi finanziari e legali, tali servizi sono stati aggiunti all'elenco dei servizi riguardo a cui si raccomanda di fornire informazioni adeguate.

È importante discutere l'accesso alla pianificazione condivisa delle cure e alla raccolta delle disposizioni anticipate di trattamento con le persone con demenza finché dispongono della capacità di partecipare al processo decisionale. È stato osservato che alcune persone con demenza si sentono scoraggiate dal prendere decisioni riguardo alle proprie cure future in quanto temono di non avere la possibilità di cambiarle successivamente. Pertanto, è stato concordato di raccomandare che alle persone con demenza venga offerta regolarmente l'opportunità di apportare modifiche alle decisioni prese. Il GdL ha inoltre osservato che le persone con demenza dovrebbero essere informate in anticipo che avranno la possibilità di modificare nel tempo le proprie dichiarazioni e direttive anticipate, proprio per evitare che il timore di non poterle modificare agisca come ostacolo ad attivare tale meccanismo di pianificazione anticipata.

Le modalità di accesso alla pianificazione condivisa delle cure e di raccolta delle disposizioni anticipate di trattamento dovrebbero essere il più possibile trasparenti e standardizzate, al fine di massimizzare il loro livello di condivisione. Tutto ciò a garanzia che i desideri della persona con demenza possano essere compresi da tutti coloro che si troveranno a doverli tenere in considerazione nei vari processi assistenziali.

Dagli studi è emerso che la formazione del personale nella gestione di conversazioni difficili ed emotivamente impegnative dovrebbe consentire loro di acquisire la fiducia necessaria per avviare e sostenere discussioni riguardo alla possibilità di pianificare l'assistenza futura. Infatti, le prove suggeriscono che molte persone con demenza, e chi si prende cura di loro, preferirebbero che il personale avvii tali conversazioni. Tuttavia, le prove hanno mostrato anche che è comune per il personale mancare di fiducia nella propria capacità di discutere degli strumenti disponibili per la pianificazione condivisa delle cure e le disposizioni anticipate di trattamento, perché la si ritiene una conversazione complessa ed emotivamente impegnativa. Il GdL ha notato che questo tipo di formazione sarebbe importante anche per le persone coinvolte nel processo diagnostico della demenza, in particolare nella fase di comunicazione della diagnosi, poiché anch'esse coinvolte in conversazioni a forte carico emotivo.

Le prove suggeriscono che le persone con demenza possono provare una mancanza di fiducia nel valore delle proprie opinioni e nella propria capacità di esprimerle e che tale percezione costituisce una barriera rilevante per le persone con demenza nel prendere decisioni sulla loro cura, poiché i professionisti sanitari potrebbero non essere in grado di riconoscere i problemi che le persone hanno e il loro bisogno di supporto. Pertanto, il GdL ha convenuto che è importante che i *caregiver* e il personale siano consapevoli di tutto ciò, in modo che possano provare a superare questa barriera, e che le persone con demenza dovrebbero, quindi, essere incoraggiate e messe in grado di esprimere le proprie opinioni. Le prove suggeriscono inoltre che le strategie di co-

municazione alternative facilitano il coinvolgimento delle persone con demenza nel processo decisionale. Pertanto, il GdL ha raccomandato che il loro uso sia preso in considerazione tra professionisti sanitari.

Le sezioni delle raccomandazioni che si riferiscono a persone che lavorano o sono in cerca di lavoro si basano anche sulle prove in merito ai bisogni specifici delle persone con demenza a esordio precoce (Quesito 6).

Raccomandazioni

Coinvolgimento della persona con demenza nel processo decisionale

53	Fornire alle persone con demenza e ai loro familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) informazioni pertinenti alla loro situazione e allo stadio della loro malattia.	FORTE POSITIVA
54	È d'obbligo fornire informazioni che siano accessibili. Per ulteriori indicazioni su come fornire informazioni e discutere le preferenze di ciascun paziente, fare riferimento al documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze»[4] redatto dal Tavolo permanente sulle demenze.	FORTE POSITIVA
55	Durante tutto il processo diagnostico, offrire alla persona con demenza e ai suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) informazioni a voce o in forma scritta che spieghino: · la diagnosi del sottotipo di demenza e i cambiamenti attesi con il progredire della malattia; · quali professionisti sanitari e sociosanitari saranno coinvolti nel percorso di cura e come contattarli; · se appropriato, che la demenza può influire sulla capacità di guidare e la conseguente necessità di informare il Medico di Medicina Generale e la commissione medica locale coinvolta nel rinnovo della patente; · i loro diritti e responsabilità legali, fare riferimento al documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» redatto dal Tavolo permanente sulle demenze; · il loro diritto ad accomodamenti ragionevoli (legge 68/99[5] modificata dal decreto legislativo 151/2015)[6] in caso di persone occupate o in cerca di occupazione; · come i seguenti gruppi possano essere di aiuto e in che modo contattarli: – gruppi di supporto locali, *forum* online e associazioni di volontariato nazionali; – servizi di consulenza finanziaria e legale; – servizi di patrocinio.	FORTE POSITIVA

[4] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023)

[5] Legge 12 marzo 1999, n. 68 (https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1999/03/23/099G0123/sg) (Ultima visita: 30/08/2023).

[6] Decreto legislativo 14 settembre 2015, n. 151 (https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/09/23/15G00164/sg) (Ultima visita: 30/08/2023).

56	Qualora non sia stato documentato in precedenza, chiedere alla persona con demenza al momento della diagnosi: · il consenso a permettere ai servizi di condividere informazioni; · con quali persone vorrebbe che i servizi condividessero informazioni (per esempio familiari o *caregiver*); · quali informazioni vorrebbe che i servizi condividessero. Documentare queste decisioni nelle cartelle della persona.	FORTE POSITIVA
57	Dopo la diagnosi, indirizzare le persone con demenza e i loro familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) ai servizi appropriati per informazioni e supporto (vedere le Raccomandazioni 40 e 41 sul coordinamento dell'assistenza).	FORTE POSITIVA
58	Chiedere alle persone che non desiderano appuntamenti di controllo e che non usufruiscono di altri servizi se desiderano essere contattate nuovamente in una specifica data in futuro.	FORTE POSITIVA
59	Assicurarsi che le persone con demenza e i loro familiari/*caregiver* sappiano come ottenere maggiori informazioni e da quali fonti in caso i loro bisogni dovessero cambiare.	FORTE POSITIVA
60	Informare le persone con demenza (in tutte le fasi della malattia) dell'esistenza di studi sperimentali cui potrebbero avere la possibilità di partecipare.	FORTE POSITIVA
61	Offrire alle persone con demenza e a coloro che si occupano della loro assistenza (vedere la Raccomandazione 56) opportunità tempestive e continue di discutere: · i vantaggi del pianificare per tempo; · l'identificazione di una figura giuridica di protezione (per le decisioni in materia di salute e benessere e in materia di beni e disposizioni finanziarie); · una dichiarazione anticipata dei loro desideri, preferenze, opinioni/credenze e valori per quanto riguarda la loro assistenza futura; · disposizioni anticipate in materia di rifiuto su singoli trattamenti; · preferenze riguardo al luogo di cura e di morte.	FORTE POSITIVA
62	Spiegare alle persone con demenza che avranno la possibilità di rivedere e modificare qualunque decisione presa.	FORTE POSITIVA
63	A ogni visita di controllo, offrire alla persona con demenza la possibilità di rivedere e modificare qualunque decisione presa in precedenza.	FORTE POSITIVA
64	Incoraggiare e mettere le persone con demenza in grado di esprimere le loro opinioni sulla loro assistenza.	FORTE POSITIVA
65	Se necessario, utilizzare sistemi di comunicazione aggiuntivi o modificati (per esempio ausili visivi o testi semplificati).	FORTE POSITIVA
66	Accertarsi che tutti i professionisti sanitari e sociosanitari siano consapevoli: · dell'entità della loro responsabilità di proteggere la riservatezza ai sensi della legislazione sulla protezione dei dati e · dei diritti dei familiari, dei *caregiver* e delle altre figure coinvolte di ricevere informazioni sull'assistenza della persona con demenza (vedere la Raccomandazione 41).	FORTE POSITIVA

67	**I professionisti sanitari e sociosanitari che forniscono indicazioni alle persone con demenza (compresi i professionisti coinvolti nella diagnosi) dovrebbero essere formati a intraprendere e gestire conversazioni difficili ed emotivamente impegnative.**	DEBOLE POSITIVA

Bibliografia

Ali N, Anthony P, Lim WS et al. Exploring Differential Perceptions and Barriers to Advance Care Planning in Dementia among Asian Patient-Caregiver Dyads-A Mixed-Methods Study. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(13): 7150.

Davies N, De Souza T, Rait G et al. Developing an applied model for making decisions towards the end of life about care for someone with dementia. PLoS One 2021; 16(5): e0252464.

Dening KH, Greenish W, Jones L et al. Barriers to providing end-of-life care for people with dementia: a whole-system qualitative study. BMJ Support Palliat Care 2012; 2(2): 103-7.

Fried TR, Cohen AB, Harris JE et al. Cognitively Impaired Older Persons' and Caregivers' Perspectives on Dementia-Specific Advance Care Planning. J Am Geriatr Soc 2021; 69(4): 932-937.

Goodman C, Amador S, Elmore N et al. Preferences and priorities for ongoing and end-of-life care: a qualitative study of older people with dementia resident in care homes. Int J Nurs Stud 2013; 50(12): 1639-47.

Ingravallo F, Mignani V, Mariani E et al. Discussing advance care planning: insights from older people living in nursing homes and from family members. Int Psychogeriatr 2018; 30(4): 569-579.

Lemos Dekker N, Bolt SR. Relating to the end of life through advance care planning: Expectations and experiences of people with dementia and their family caregivers. Dementia (London) 2022; 21(3): 918-933.

Livingston G, Leavey G, Manela M et al. Making decisions for people with dementia who lack capacity: qualitative study of family carers in UK. BMJ 2010; 341: c4184.

Lord K, Livingston G, Cooper C. A systematic review of barriers and facilitators to and interventions for proxy decision-making by family carers of people with dementia. Int Psychogeriatr 2015; 27(8): 1301-12.

Mackenzie J. Stigma and dementia: East European and South Asian family carers negotiating stigma in the UK. Dementia 2006; 5(2): 233-247.

Murphy J, Oliver T. The use of Talking Mats to support people with dementia and their carers to make decisions together. Health Soc Care Community 2013; 21(2): 171-80.

Poppe M, Burleigh S, Banerjee S. Qualitative evaluation of advanced care planning in early dementia (ACP-ED). PLoS One 2013; 8(4): e60412.

Samsi K, Manthorpe J. Everyday decision-making in dementia: findings from a longitudinal interview study of people with dementia and family carers. Int Psychogeriatr 2013; 25(6): 949-61.

Sinclair C, Gersbach K, Hogan M et. How couples with dementia experience healthcare, lifestyle, and everyday decision-making. Int Psychogeriatr 2018; 30(11): 1639-1647.

Sinclair C, Gersbach K, Hogan M et al. "A Real Bucket of Worms": Views of People Living with Dementia and Family Members on Supported Decision-Making. J Bioeth Inq 2019; 16(4): 587-608.

Sussman T, Pimienta R, Hayward A. Engaging persons with dementia in advance care planning: Challenges and opportunities. Dementia (London) 2021; 20(6): 1859-1874.

Tetrault A, Nyback MH, Vaartio-Rajalin H et al. Advance care planning in dementia care: Wants, beliefs, and insight. Nurs Ethics 2022; 29(3): 696-708.

Tilburgs B, Vernooij-Dassen M, Koopmans R et al. The importance of trust-based relations and a holistic approach in advance care planning with people with dementia in primary care: a qualitative study. BMC Geriatr 2018; 18(1): 184.

Van Rickstal R, De Vleminck A, Aldridge MD et al. Limited engagement in, yet clear preferences for advance care planning in young-onset dementia: An exploratory interview-study with family caregivers. Palliat Med 2019; 33(9): 1166-1175.

Van Rickstal R, Vleminck A, Engelborghs S et al. A qualitative study with people with young-onset dementia and their family caregivers on advance care planning: A holistic, flexible, and relational approach is recommended. Palliat Med 2022; 36(6): 964-975.

Gestione delle persone con demenza/ *Mild Cognitive Impairment* e patologie fisiche croniche coesistenti

Quesito 11a	**Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con demenza con coesistenti condizioni patologiche fisiche croniche?**
Quesito 11b	**Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) con coesistenti condizioni patologiche fisiche croniche?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 11A	QUESITO 11B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	13.409	5.101
Studi selezionati e letti in *full text*	20	7
Studi inclusi	1	4
Studi inclusi NICE	9	–
Totale studi inclusi	10	4

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI e coesistenti comorbilità a lungo termine.
Intervento	Interventi farmacologici/strategie di automedicazione/strategie di osservazione o monitoraggio delle persone con demenza/MCI e coesistenti comorbilità a lungo termine.
Confronti	• Altri interventi. • Assistenza standard.
Esiti	• Progressione clinica delle comorbilità e dei sintomi associati. • Esiti clinici incluse abilità cognitive, funzionali e comportamentali. • Variazioni nella prevalenza della polifarmacoterapia appropriata. • Problemi relativi agli interventi, quali ricoveri ospedalieri o riammissioni potenzialmente evitabili, errori, scarsa aderenza ed eventi avversi potenzialmente evitabili. • Esiti relativi all'intervento inclusa concordanza, *compliance*, soddisfazione delle persone con demenza/MCI e dei loro *caregiver*.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura per entrambi i quesiti, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi sperimentali di tipo *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) e comparativo che indagano l'efficacia di interventi e strategie mirati a ridurre la progressione delle comorbilità, in particolare in persone con demenza/MCI e almeno una delle seguenti condizioni coesistenti: incontinenza, cadute ricorrenti, ipertensione, diabete, rischio di problemi cardiovascolari, deficit sensoriale.

Sintesi delle prove **Quesito 11a**

Per il Quesito 11a, la revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato nove studi che rispondevano ai criteri di inclusione. L'aggiornamento ha identificato un ulteriore studio pertinente.

Gli studi sono stati classificati per tipo di comorbilità *target* e, in ciascun sottogruppo, per tipo di trattamento.

Ipertensione

Diuretici tiazidici

Uno studio su 62 partecipanti (Kocyigit 2019) indagava l'efficacia dell'utilizzo di diuretici tiazidici rispetto al non utilizzo in persone con demenza e ipertensione. Lo studio riporta un miglioramento dei sintomi cognitivi in persone trattate con diuretici tiazidici sulla base dei punteggi MoCA (MD 2,37, IC 95% 0,78 – 3,96, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) ma non sulla base dei punteggi MMSE (MD -0,15, IC 95% -2,15 – 1,85, I^2 n.a., affidabilità bassa) e non riporta differenze tra gruppi nelle abilità funzionali (IADL: MD -0,03, IC 95% -1,21 – 1,15, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Misurazione della pressione sanguigna a domicilio (home blood pressure measurement – HBPM) versus monitoraggio pressorio nelle 24 ore o giornaliero eseguito in ambulatorio (ambulatory blood pressure monitoring – ABPM)

Uno studio comparativo su 60 partecipanti (Plichart 2013) indagava l'efficacia della misurazione della pressione sanguigna a domicilio effettuata autonomamente dalla persona con demenza o dal suo *caregiver* (HBPM) rispetto al monitoraggio pressorio nelle 24 ore (24h-ABPM) e giornaliero eseguito in ambulatorio (d-ABPM). Lo studio riporta livelli di pressione sistolica maggiori nel gruppo HBPM rispetto ai gruppi 24h-ABPM (MD 11,30, IC 95% 4,61 – 17,99, I^2 n.a., affidabilità moderata) e d-ABPM (MD 9,70, IC 95% 3,08 – 16,32, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non si osserva nessuna differenza nei livelli di pressione diastolica (24-ABPM MD 1,00, IC 95% -2,76 – 4,76, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; d-ABPM MD 0,00, IC 95% -3,76 – 3,76, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Telmisartan versus amlodipina

Uno studio su 20 partecipanti (Kume 2012) indagava l'efficacia dell'antagonista del recettore per l'angiotensina-II telmisartan rispetto al calcio antagonista diidro-

piridinico amlodipina nel trattamento dell'ipertensione in persone con demenza. Lo studio non riporta differenze tra gruppi né nelle funzioni cognitive misurate con MMSE (MD 1,30, IC 95% -2,27 – 4,87, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD -4,20, IC 95% -10,14 – 1,74, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nei livelli di pressione sistolica (MD 5,00, IC 95% -6,61 – 16,61, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), diastolica (MD -1,00, IC 95% -9,47 – 7,47, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e frequenza cardiaca (MD -1,00, IC 95% -5,36 – 3,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a sei mesi di *follow-up*.

Rischio cardiovascolare

Uno studio su 94 partecipanti (Richard 2009) indagava l'efficacia di un intervento multicomponente per la gestione di ipertensione e ipercolesterolemia che includeva anche un trattamento farmacologico giornaliero con acido acetilsalicilico (da 8 a 100 mg), piridossina (50 mg) e acido folico (0,5 mg) e un protocollo a *step* per il miglioramento di dieta, esercizio fisico e stile di vita. Lo studio riporta una riduzione dei livelli di colesterolo totale (MD -0,94, IC 95% -1,43 – -0,45, I^2 n.a., affidabilità bassa) e LDL (MD -0,90, IC 95% -1,44 – -0,36, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non dei livelli di HDL (MD -0,02, IC 95% -0,17 – 0,13, I^2 n.a., affidabilità bassa) a due anni nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi (MMSE: MD -0,55, IC 95% -3,12 – 2,02, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), nei livelli di pressione sanguigna sistolica (MD -4,12, IC 95% -14,75 – 6,16, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e diastolica (MD -1,97, IC 95% -8,21 – 4,26, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e di emoglobina glicata (MD 0,20, IC 95% -0,08 – 0,48, I^2 n.a., affidabilità bassa)

Diabete

Pioglitazone

Uno studio su 42 partecipanti (Sato 2011) indagava l'efficacia del tiazolidinedione, pioglitazone, in aggiunta al trattamento standard (sulfaniluree, biguanidi e inibitori dell'α-glucosidasi) per il trattamento del diabete di tipo II in persone con demenza di Alzheimer lieve. Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi né nei sintomi cognitivi misurati con MMSE (MD 1,30, IC 95% -1,53 – 4,14, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD -3,50, IC 95% -8,02 – 1,02, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nei livelli di insulina (MD -1,60, IC 95% -4,41 – 1,21, I^2 n.a., affidabilità bassa) e glucosio (MD 1,00, IC 95% -26,99 – 28,99, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a digiuno e di emoglobina glicata (MD 0,00, IC 95% -0,84 – 0,84, I^2 n.a., affidabilità bassa) a sei mesi di *follow-up*.

Incontinenza

Programma personalizzato

Uno studio su 74 partecipanti (Jirovec 2001) indagava l'efficacia di una procedura personalizzata di programmazione della minzione concordata con la partecipazione

dei *caregiver* per la gestione dell'incontinenza in persone con demenza. Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi né nelle misure cognitive (SPMSQ: MD -0,37, IC 95% -1,81 – 1,07, I^2 n.a., affidabilità bassa) e funzionali (*score* composito di mobilità: MD 1,18, IC 95% -1,24 – 3,60, I^2 n.a., affidabilità bassa), né nella frequenza media di incontinenza (MD -0,08, IC 95% -0,27 – 0,11, I^2 n.a., affidabilità bassa) e percentuale di partecipanti con un miglioramento dell'incontinenza urinaria (RR 1,27, IC 95% 0,83 – 1,94, I^2 n.a., affidabilità bassa) a sei mesi di *follow-up*.

Terapia comportamentale

Uno studio su 19 partecipanti (Engberg 2002) indagava l'efficacia di un intervento comportamentale di induzione alla minzione (*prompted voiding*, PV), basato su istruzioni vocali e rinforzi positivi, implementato con la collaborazione dei *caregiver*, mirato al miglioramento del controllo della vescica. Lo studio non riporta differenze tra gruppi né nella riduzione media di episodi di incontinenza nelle 24 ore (MD 19,8, IC 95% -10,49 – 50,09, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e diurni (MD 12,8, IC 95% -21,55 – 47,15, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nella riduzione media della proporzione di episodi di incontinenza urinaria (MD 8,5, IC 95% -28,35 – 45,35, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nelle 24 ore (MD 17,60, IC 95% -14,58 – 49,78, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel numero medio di minzioni iniziate in autonomia dal paziente (MD 1,20, IC 95% -2,20 – 4,60, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 191 partecipanti (Tobin 1986) indagava l'efficacia di un intervento basato sulla programmazione delle minzioni a intervalli fissi (*timed voiding*, TV) in persone con demenza. Lo studio riporta una maggiore frequenza di riduzione del numero di episodi di incontinenza notturna (RR 1,80, IC 95% 1,12 – 2,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), ma non diurna (RR 1,34, IC 95% 0,90 – 2,01, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, mentre non riporta differenze tra gruppi nel numero di persone con un minor volume di incontinenza (RR 1,01, IC 95% 0,52 – 1,96, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Ipoacusia

Apparecchi acustici

Uno studio su 47 partecipanti (riportato in due pubblicazioni, Nguyen 2017 e Adrait 2017) indagava l'efficacia dell'uso di apparecchi acustici per il trattamento dell'ipoacusia in persone con demenza. Lo studio non riporta differenze tra gruppi né nelle funzioni cognitive misurate con MMSE (MD -0,40, IC 95% -3,05 – 2,25, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD 1,50, IC 95% -5,71 – 8,71, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né negli esiti comportamentali (NPI: MD -6,00, IC 95% -20,93 – 8,93, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), funzionali (IADL: MD -0,5, IC 95% -2,21 – 1,21, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (ADRQL: MD 21,10, IC 95% -39,85 – 82,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Sintesi delle prove **Quesito 11b**

Per il Quesito 11b la revisione sistematica della letteratura ha identificato quattro studi che rispondevano ai criteri di inclusione predefiniti.

Gli studi sono stati classificati per tipo di comorbilità *target* e, in ciascun sottogruppo, per tipo di trattamento.

Ipertensione

Candesartan versus lisinopril

Uno studio su 176 partecipanti (Hajjar 2020) indagava l'efficacia comparativa dell'inibitore del recettore dell'angiotensina, candesartan, e dell'ACE inibitore, lisinopril, in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e ipertensione. Lo studio riporta un miglioramento delle *performance* ai test TMT B (aMD -12,0, IC 95% -21,7 – -2,3, I^2 n.a., affidabilità moderata) e TMT B-A (aMD -13,6, IC 95% -23,6 – -3,7, I^2 n.a., affidabilità moderata) nel gruppo trattato con candesartan rispetto al gruppo con lisinopril.

Nilvadipina versus amlodipina

Uno studio su 12 partecipanti (Hanyu 2007) indagava l'efficacia comparativa dei due calcio antagonisti nilvadipina e amlodipina in persone con MCI e ipertensione. Lo studio non riporta differenze significative tra gruppi né nelle funzioni cognitive misurate con MMSE (MD 0,7, IC 95% -1,73 - 3,13, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD 0,00, IC 95% -2,86 – 2,86, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nei livelli di pressione sistolica (MD -3,00, IC 95% -10,19 – 4,19, I^2 n.a., affidabilità bassa) e diastolica (MD 2,00, IC 95% -4,46 – 8,46, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Diabete

Dapagliflozin e formazione cognitivo comportamentale

Uno studio su 96 partecipanti (Zhao 2022) indagava un intervento combinato con l'inibitore del trasportatore renale del sodio-glucosio 2 dapagliflozin e un programma di formazione di tipo cognitivo comportamentale per la gestione del diabete in persone con MCI. Lo studio riporta un miglioramento dei sintomi cognitivi (MMSE MD 2,72, IC 95% 1,58 – 3,86, I^2 n.a., affidabilità moderata) e della qualità della vita (QoL-AD MD 9,74, IC 95% 7,18 – 12,30, I^2 n.a., affidabilità moderata) e una riduzione dei livelli di emoglobina glicata (MD -1,78, IC 95% -2,47 – -1,09, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non dei livelli di glucosio a digiuno (MD -0,93, IC 95% -2,24 – 0,38, I^2 n.a., affidabilità bassa) maggiore nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo.

Intervento comportamentale versus formazione all'automedicazione

Uno studio su 87 partecipanti (Rovner 2017) indagava l'efficacia di un intervento comportamentale fornito da un terapista occupazionale (TO) rispetto a un intervento educativo (IE) fornito da personale sanitario e mirato a facilitare la gestione del diabete in modo autonomo da parte delle persone con MCI. Lo studio riporta un'efficacia

di entrambi i trattamenti nel ridurre i livelli di emoglobina glicata sia a sei mesi (TO -0,78, IC 95% -1,23 – -0,33; IE -0,44, IC 95% -0,87 – -0,004) sia a 12 mesi di *follow-up* (TO –0,91, IC 95% -1,45 – -0,37; IE -0,54, IC 95% -1,04 – -0,036), ma senza differenze tra gruppi nella dimensione dell'effetto (MD -0,37, IC 95% -1,11 – 0,37, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

La demenza è prevalentemente una patologia dell'anziano, nel quale la multimorbilità, termine che definisce la presenza in un singolo individuo di due o più condizioni mediche a lungo termine, è una situazione comune.

Il NICE ha esteso nel documento la definizione di "*long-term health conditions*", condizioni cliniche a lungo termine, a includere specifiche condizioni fisiche e mentali in corso, complessi sintomatologici, deficit sensoriali (NICE NG56).[1]

La questione della comorbilità nella demenza è un argomento molto complesso e rappresenta una criticità da considerare sotto diversi punti di vista.

Le malattie somatiche, infatti, possono rappresentare fattori o cofattori di rischio di demenza o aggravarne la progressione. Inoltre, dal momento che la condizione di multimorbilità si accompagna a polifarmacoterapia, è necessario che si operi una rivalutazione e armonizzazione dei diversi trattamenti. La multimorbilità è di per sé associata a una peggiore qualità di vita, a un aumentato rischio di cadute, a un maggiore ricorso ai servizi sanitari e ricoveri ospedalieri in emergenza, a un aumentato rischio di mortalità. In questo quesito sono analizzate le prove relative alla gestione delle patologie coesistenti con la demenza. Nel Quesito 22 saranno invece considerate le malattie intercorrenti, quelle situazioni che si possono presentare più frequentemente nel corso della patologia, rappresentate da cadute e fratture, problematiche urinarie, dolore e *delirium*.

Le malattie croniche più comunemente descritte nelle persone con demenza includono il diabete, l'ipertensione arteriosa, le malattie cardiovascolari e i disturbi muscoloscheletrici legati all'invecchiamento. La crescente multimorbilità associata all'età avanzata aumenta la complessità clinica dell'assistenza alla persona, soprattutto se il sistema sanitario e l'organizzazione dei servizi sono organizzati in modo da concentrarsi solo sulla singola patologia.

Anche dal punto di vista della ricerca, raramente sono messi a punto *trial* controllati che valutino trattamenti (farmacologici e non) e strategie assistenziali per la persona con demenza e i suoi *caregiver* che tengano conto del fatto che, nella popolazione reale, coesistono più patologie e vengono assunti diversi farmaci.

Un elemento cardine del ragionamento clinico relativo alla comorbilità nella demenza è che in modo individuale le diverse comorbilità modificano la traiettoria clinica della persona, e questo è tanto più evidente quando si considera la coesistenza con la demenza. La gestione idonea delle patologie concomitanti, dunque, può avere effetti diretti sui sintomi e la qualità della vita della persona con demenza.

[1] NICE. Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE guideline NG56. Ultimo aggiornamento: settembre 2016. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng56 (Ultima visita: 30/08/2023).

L'obiettivo di questa revisione sistematica è analizzare quali interventi e strategie siano più efficaci nel gestire le comorbilità mediche in persone con MCI/demenza e valutare se questi siano diversi dagli interventi e dalle strategie utilizzati per le persone con comorbilità mediche non affette da demenza.

La valutazione delle prove individuate in relazione a questo quesito è dunque fondata su due esiti chiave. Da una parte l'analisi è mirata a valutare l'efficacia dell'intervento sul trattamento della comorbilità considerata, con misure di esito primario uguali a quelle che avrebbe la valutazione di tale condizione nelle persone senza MCI/demenza. Contemporaneamente, è stato valutato l'effetto del trattamento sulla condizione di MCI/demenza, in termini di esiti clinici quali abilità cognitive, funzionali e comportamentali, o su eventuali modifiche del trattamento polifarmacologico. In particolare, sono stati ricercati esiti su eventi avversi, ricoveri ospedalieri o interventi potenzialmente evitabili. Tra gli esiti sono stati considerati anche la soddisfazione e l'aderenza al trattamento sia della persona sia del *caregiver*.

Le comorbilità individuate riguardano le problematiche più frequenti nella popolazione anziana, quali incontinenza, cadute ricorrenti, ipertensione arteriosa, diabete, rischio cardiovascolare, deficit sensoriale.

È necessario sottolineare che nella revisione sistematica è stato individuato un ampio corpo di letteratura che riguarda l'effetto della gestione dei fattori di rischio cardiovascolare sulla progressione della demenza; questi studi sono stati analizzati in relazione al Quesito 16a che analizza il riposizionamento farmacologico dei farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di demenza.

Riguardo al rischio globale di malattie cardiovascolari, in particolare ipertensione, ipercolesterolemia e diabete, nessuna delle prove identificate ha permesso di formulare raccomandazioni.

La valutazione comparativa condotta in uno studio tra l'utilizzo di un sartano, antagonista dell'angiotensina II, e un calcioantagonista non ha prodotto differenze né in termini di trattamento dell'ipertensione arteriosa né sulle funzioni cognitive. Un altro studio, che ha analizzato l'effetto di una diversa strategia di misurazione della pressione arteriosa, operata a domicilio autonomamente o in ambulatorio, sia nelle 24 ore sia giornalmente, ha rilevato livelli di pressione sistolica maggiori nella rilevazione domiciliare rispetto al monitoraggio ambulatoriale. L'utilizzo di tiazidici in persone con demenza e ipertensione rispetto al non utilizzo non mostra sostanziali differenze in termini cognitivi, eccetto che per una differenza rilevata al MoCA. Sul rischio cardiovascolare complessivo, la somministrazione di un trattamento multicomponente, costituito da farmaci per ipertensione e ipercolesterolemia, acido acetilsalicilico, componenti vitaminici, associato a dieta, esercizio fisico e attenzione allo stile di vita appare efficace solo nel controllo del colesterolo senza produrre effetti cognitivi né sul controllo dell'ipertensione.

Naturalmente ciò che deve guidare il comportamento medico in questo caso è sempre il concetto di buona pratica clinica. L'approccio alla persona con demenza deve essere rivalutato a ogni stadio della malattia. Nel momento in cui ci si trovi di fronte a una persona con demenza grave, defedata, bisogna attentamente valutare se l'utiliz-

zo di antidiabetici possa risultare più rischioso che effettivamente utile e necessario. Questo solleva una discussione sull'attenersi ai rigidi livelli *target* di controllo della HbA1c; va sempre considerata la scarsa aderenza a trattamenti e stile di vita della persona con demenza e l'imprevedibilità dei comportamenti soprattutto riguardo a qualità, quantità e modalità di alimentazione. Allo stesso modo il giudizio medico deve considerare il trattamento dell'ipertensione arteriosa, valutando sempre la condizione di minore rischio per la persona. Di contro non esistono studi sull'impatto che avrebbe la sospensione di interventi vascolari preventivi per le persone con demenza grave, per cercare di identificare ulteriori sottogruppi di persone in cui questo appaia vantaggioso o svantaggioso. A tale riguardo si invita a consultare le LG specifiche del SNLG e specifici documenti prodotti dal NICE.

L'analisi delle prove che riguardano problematiche di rischio cardiovascolare in persone con MCI ha fatto rilevare, in un solo studio, che l'utilizzo di un antagonista del recettore dell'angiotensina II produce un miglioramento delle *performance* ai test TMT rispetto all'uso di un ACE-inibitore.

Nel trattamento del diabete, uno studio ha mostrato uguale efficacia su riduzione dei livelli di emoglobina glicata di un intervento comportamentale fornito da un terapista occupazionale rispetto a un intervento educativo fornito da personale sanitario, mirato a facilitare la gestione autonoma del diabete da parte dei partecipanti. L'utilizzo di dapagliflozin, farmaco indicato per il trattamento del diabete mellito, dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica e della malattia renale cronica, associato a formazione cognitivo comportamentale fa rilevare un miglioramento dei sintomi cognitivi e della qualità della vita.

Riguardo all'aumentato rischio di cadute non sono state rilevate prove relative agli interventi più appropriati per la riabilitazione in seguito a cadute ricorrenti. Nel Quesito 22a vengono trattate le prove che riguardano la gestione delle cadute nell'ambito delle malattie intercorrenti in corso di demenza.

L'incontinenza rappresenta un problema rilevante per le persone con demenza. Anche in questo caso la problematica assume diversa rilevanza clinica e sociale nei diversi stadi di malattia. I tre studi individuati dal NICE, di affidabilità bassa o molto bassa, valutano strategie comportamentali di *toileting* e svuotamento vescicale programmato e indotto, valutando l'efficacia sulla frequenza degli episodi di incontinenza diurna e notturna.

Comunemente nel trattamento di alcuni disturbi vescicali vengono utilizzati, anche nell'anziano, farmaci anticolinergici per il trattamento dell'iperattività detrusoriale con conseguente urgenza e incontinenza urinaria. Nel Quesito 3a e nel Quesito 3b sono stati analizzati gli effetti indesiderati sulle funzioni cognitive di questa categoria farmacologica. Il NICE a tale riguardo cita le LG sul trattamento dell'incontinenza urinaria nelle malattie neurologiche (vedere la Tabella 6 a p. 105), anche se sottolinea come in quella LG venga raccomandato l'uso di farmaci antimuscarinici per trattare la vescica iperattiva, pur ricordandone gli effetti indesiderati sulle funzioni cognitive. Come discusso nella sezione di analisi del Quesito 3, si ribadisce l'opportunità di evitare i farmaci antimuscarinici nelle persone con demenza e,

nell'eventualità si ritenga necessario un trattamento, bisogna valutare la disponibilità di un'alternativa.

Il NICE, in una specifica valutazione tecnica riguardante mirabregon, agonista del recettore beta-3 adrenergico, afferma che detto farmaco rappresenta un trattamento appropriato per la vescica iperattiva nelle persone per le quali gli effetti collaterali degli antimuscarinici sarebbero inaccettabili.

Il NICE fa inoltre riferimento alla Linea Guida sull'incontinenza fecale (vedere la Tabella 6 a p. 105), che contiene una raccomandazione specifica sulla gestione nelle persone con problemi cognitivi, e alla cui raccomandazione rimanda.

Anche riguardo alla compromissione sensoriale le prove non consentono di formulare raccomandazioni. Un solo studio individuato, di affidabilità molto bassa, non rileva modificazioni degli esiti cognitivi, comportamentali e di qualità della vita con uso di apparecchi acustici per il trattamento dell'ipoacusia in persone con demenza. A tale riguardo il NICE ritiene opportuno rimandare alla sua Linea Guida sulla perdita dell'udito (vedere la Tabella 6 a p. 105), dove vengono formulate raccomandazioni che riguardano la valutazione della perdita dell'udito nelle persone con demenza sospetta o diagnosticata.

Nessuno studio è stato individuato riguardo alla deprivazione sensoriale per problematiche oculistiche. Il NICE ha formulato una raccomandazione a incoraggiare le persone con demenza a effettuare una visita oculistica ogni due anni, considerando la possibilità di indirizzare le persone che non sono in grado di organizzare da sole gli appuntamenti.

Il Gruppo di Lavoro (GdL), dopo discussione dettagliata sulla complessità della condizione di comorbilità nella persona con demenza, conferma nell'aggiornamento della LG la raccomandazione ad assicurarsi che le persone con demenza abbiano pari accesso ai servizi per diagnosi, trattamento e presa in carico rispetto alle persone che non hanno la demenza.

In base all'analisi delle prove, che non mostrano indicazioni specifiche e differenti per il trattamento delle comorbilità nelle persone con deficit cognitivo, e secondo buona pratica clinica, il GdL formula la raccomandazione che nelle persone con MCI/demenza e almeno una comorbilità fisica cronica si faccia riferimento, per il trattamento delle condizioni in comorbilità sopra discusse, al trattamento standard di ciascuna condizione, tenendo in considerazione la situazione clinica della singola persona e fatta eccezione nei casi in cui la somministrazione del trattamento determini un rischio e/o danno superiore al beneficio atteso (vedere la Tabella 6 a p. 105).

Raccomandazioni

Gestione delle persone con demenza/*Mild Cognitive Impairment* e patologie fisiche croniche coesistenti

68	**Assicurarsi che le persone con demenza abbiano pari accesso ai servizi per la diagnosi, il trattamento e la presa in carico delle coesistenti condizioni fisiche croniche rispetto alle persone che non hanno una diagnosi di demenza. Per indicazioni sulla gestione della multimorbilità vedere la Tabella 6 a p. 105.**	FORTE POSITIVA
69	**In persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* e almeno una comorbilità fisica cronica, per il trattamento delle condizioni in comorbilità (per esempio ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, deficit sensoriali, disturbi urinari) si fa riferimento al trattamento standard di ciascuna condizione, tenendo in considerazione la situazione clinica della singola persona e fatta eccezione nei casi in cui la somministrazione del trattamento standard determini un rischio e/o danno superiore al beneficio atteso (vedere la Tabella 6 a p. 105).**	FORTE POSITIVA

Bibliografia

Adrait A, Perrot X, Nguyen MF et al. Do Hearing Aids Influence Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and Quality of Life in Hearing Impaired Alzheimer's Disease Patients and Their Caregivers? J Alzheimers Dis 2017; 58(1): 109-121.

Engberg S, Sereika SM, McDowell BJ et al. Effectiveness of prompted voiding in treating urinary incontinence in cognitively impaired homebound older adults. J Wound Ostomy Continence Nurs 2002; 29(5): 252-65.

Hajjar I, Okafor M, McDaniel D et al. Effects of Candesartan vs Lisinopril on Neurocognitive Function in Older Adults With Executive Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020; 3(8): e2012252.

Hanyu H, Hirao K, Shimizu S et al. Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. Nucl Med Commun 2007; 28(4): 281-7.

Jirovec MM, Templin T. Predicting success using individualized scheduled toileting for memory-impaired elders at home. Res Nurs Health 2001; 24(1): 1-8.

Kocyigit SE, Soysal P, Ates Bulut E et al. Thiazide therapy is not related to any changes in cognitive function in older hypertensive patients with or without dementia: a 26-week follow-up study. Psychogeriatrics 2019; 19(1): 16-22.

Kume K, Hanyu H, Sakurai H et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 2012; 12(2): 207-14.

Nguyen MF, Bonnefoy M, Adrait A et al. Efficacy of Hearing Aids on the Cognitive Status of Patients with Alzheimer's Disease and Hearing Loss: A Multicenter Controlled Randomized Trial. J Alzheimers Dis 2017; 58(1): 123-137.

Plichart M, Seux ML, Caillard L et al. Home blood pressure measurement in elderly patients with cognitive impairment: comparison of agreement between relative-measured blood pressure and automated blood pressure measurement. Blood Press Monit 2013; 18(4): 208-14.

Richard E, Kuiper R, Dijkgraaf MG et al. Evaluation of Vascular care in Alzheimer's disease. Vascular care in patients with Alzheimer's disease with cerebrovascular lesions – a randomized clinical trial. J Am Geriatr Soc 2009; 57(5): 797-805.

Rovner BW, Casten RJ, Piersol CV et al. Improving Glycemic Control in African Americans With Diabetes and Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc 2020; 68(5): 1015-1022.

Sato T, Hanyu H, Hirao K et al. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. Neurobiol Aging 2011; 32(9): 1626-33.

Tobin GW, Brocklehurst JC. The management of urinary incontinence in local authority residential homes for the elderly. Age Ageing 1986; 15(5): 292-8.

Zhao Y, Zhang R, Wang S. Effect of Dapagliflozin Combined with Cognitive Behavior Training on Quality of Life and Cognitive Function in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Mild Cognitive Impairment. Iran J Public Health 2022; 51(6): 1251-1258.

Gestione delle persone con demenza/ *Mild Cognitive Impairment* e disturbi mentali concomitanti

Quesito 12a	**Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con demenza e con disturbi mentali concomitanti?**
Quesito 12b	**Esistono strategie di gestione ottimali (inclusi trattamenti) per persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e con disturbi mentali concomitanti?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 12A	QUESITO 12B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	10.430	5.452
Studi selezionati e letti in *full text*	0	0
Studi inclusi	0	0
Studi inclusi NICE	0	–
Totale studi inclusi	0	0

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI e coesistenti comorbilità psichiatriche.
Intervento	Interventi farmacologici/non farmacologici/strategie di gestione autonoma/strategie di osservazione o monitoraggio specifiche per persone con demenza/MCI e coesistenti comorbilità psichiatriche.
Confronti	• Altri interventi. • Assistenza standard.
Esiti	• Progressione clinica delle comorbilità e dei sintomi associati. • Esiti clinici incluse abilità cognitive, funzionali e comportamentali. • Variazioni nella prevalenza della polifarmacoterapia appropriata. • Problemi relativi agli interventi, quali ricoveri ospedalieri o riammissioni potenzialmente evitabili, errori, scarsa aderenza ed eventi avversi potenzialmente evitabili. • Esiti relativi all'intervento inclusa concordanza, *compliance*, soddisfazione delle persone con demenza/MCI e dei loro *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura per entrambi i quesiti, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi sperimentali di tipo *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) e comparativo che indagano l'efficacia di interventi e strategie mirati alla gestione dei disturbi psichiatrici preesistenti. Nello specifico, il quesito si distingue dalla gestione dei disturbi psichiatrici conseguenti alla demenza/*Mild Cognitive Impairment* (MCI) in quanto si riferisce a disturbi con una diagnosi precedente alla diagnosi di demenza/MCI.

Sintesi delle prove **Quesito 12a**

Per il Quesito 12a, la revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE non ha identificato studi che rispondevano ai criteri di inclusione. L'aggiornamento non ha identificato studi pertinenti.

Sintesi delle prove **Quesito 12b**

La revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi che rispondevano ai criteri di inclusione.

Analisi delle prove

La relazione tra demenza e disturbi mentali è complessa e deve essere affrontata sotto diversi punti di vista. I disturbi mentali rappresentano un fattore di rischio per la demenza. Le patologie psichiatriche che compaiono in età giovane-adulta aumentano il rischio di sviluppare demenza in età precoce. D'altro canto, alcune forme di demenza si associano alla comparsa di disturbi comportamentali e disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici. La presenza di questi ultimi in fase iniziale di declino cognitivo può soddisfare in alcuni casi i criteri diagnostici per definire uno specifico sottotipo di demenza.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso come le persone con demenza che presentano preesistenti disturbi psichiatrici siano più complesse da gestire, a causa dell'interazione bidirezionale tra le due condizioni. La presenza di comorbilità psichiatriche preesistenti può rendere più difficile l'identificazione e la gestione della demenza e, viceversa, lo sviluppo/progressione della demenza può rendere più difficile la gestione della comorbilità psichiatrica sottostante.

In questi specifici quesiti viene analizzata la questione che riguarda le modalità più efficaci di trattare preesistenti comorbilità psichiatriche in persone con demenza o MCI e dunque non affronta l'analisi del trattamento dei problemi psichici che compaiono successivamente allo sviluppo di demenza, argomento affrontato da questo aggiornamento nel Quesito 21a e nel Quesito 21b.

Al pari dell'analisi relativa al trattamento delle altre comorbilità, la valutazione di qualsiasi intervento per questi quesiti si basa su due risultati chiave. In primo luogo, è valutata l'efficacia dell'intervento nella gestione della stessa comorbilità di salute

mentale, in sintesi il trattamento della patologia psichiatrica; in relazione a questo le misure di esito primario sono le stesse della valutazione di tale condizione nelle persone senza demenza. Oltre a ciò, l'analisi delle prove è volta a rilevare se il trattamento conduce a un miglioramento o a un peggioramento della demenza.

Un argomento oggetto di ampia discussione è l'osservazione che alcuni trattamenti farmacologici per specifiche comorbilità mentali (per esempio i farmaci antipsicotici) influenzano le *performance* cognitive della persona e, a lungo termine, vengono ritenuti un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza. Studi relativi alla criticità rappresentata dalla gestione delle comorbilità mentali nelle persone con demenza consentirebbero di chiarire qual è l'esito in termini di danno/beneficio e indirizzare il trattamento e l'assistenza.

Sono state ricercate prove su tutte le possibili problematiche psichiatriche, con particolare attenzione al disturbo di ansia, disturbi depressivi, disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi da uso di sostanze, disturbi di personalità. Rispetto a ciò sono stati ricercati e analizzati interventi sia farmacologici sia non farmacologici, strategie di auto-cura/strategie di osservazione o monitoraggio specifiche per le persone con demenza e una malattia psichiatrica concomitante, confrontati con trattamenti per persone con disturbi psichiatrici ma non specifici per persone con demenza. A tale riguardo, al pari dell'analisi che ha riguardato le altre comorbilità e demenza, sono stati ricercati gli esiti su funzioni cognitive, abilità funzionali, modificazioni e gestione della polifarmacoterapia, necessità di interventi sanitari e ricoveri in ospedale, eventi avversi evitabili e valutazione dell'aderenza e soddisfazione delle persone e dei loro *caregiver*.

La demenza nella popolazione con patologie psichiatriche è relativamente poco esplorata in termini di ricerca scientifica. Non esistono studi randomizzati e controllati su questa popolazione, probabilmente anche in relazione alla complessità nella conduzione di tali studi.

Nessuna prova è stata individuata per questo quesito né nella LG NICE né nell'attuale aggiornamento.

Dopo lunga discussione relativa all'opportunità di elaborare raccomandazioni di consenso in un contesto particolarmente critico come questo, considerato anche l'ampio spettro dei disturbi mentali, il GdL ha deciso, al pari del NICE, di non formularne.

Dal momento che è stata constatata l'assenza di studi scientifici sull'argomento, il GdL ha elaborato una raccomandazione di ricerca volta a studiare quali siano le strategie di gestione ottimali per le persone con un disturbo mentale preesistente che ricevono una diagnosi di demenza o di MCI.

Raccomandazioni

Non è stata formulata alcuna raccomandazione di pratica clinica.

Raccomandazioni di ricerca

Gestione delle persone con demenza/*Mild Cognitive Impairment* e disturbi mentali concomitanti

15R	Quali sono le strategie di gestione ottimali per le persone con un disturbo mentale preesistente (inclusi disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici) che ricevono una diagnosi di demenza o di *Mild Cognitive Impairment*?

Transizione tra *setting*

Quesito 13 **Quali sono i sistemi più efficaci per gestire la transizione tra diversi *setting* (casa, strutture residenziali e semi-residenziali, strutture riabilitative, ospedali, case di riposo) per le persone con demenza?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	4.978
Studi selezionati e letti in *full text*	3
Studi inclusi	0
Studi inclusi NICE	4
Totale studi inclusi	4

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Intervento	Indicazioni o sistemi per la gestione dei trasferimenti tra *setting* per le persone con demenza, che possono includere elementi quali: • valutazione dei bisogni e dell'ambiente di vita delle persone con demenza (ambiente di destinazione); • sistemi per il monitoraggio e l'ottimizzazione dei piani terapeutici al variare delle necessità; • valutazioni centrate sulla persona; • valutazioni alla dimissione (tempistica di dimissione); • informazioni per i *caregiver*, accesso e coinvolgimento nell'assistenza; • tipo di reparti; • *design* dell'ambiente; • valutazione multidimensionale; • riconciliazione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici.
Confronti	Trattamento standard.
Esiti	• Esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali. • Tasso di ritardo delle dimissioni. • Accesso al supporto sanitario e sociosanitario. • Esperienza e soddisfazione del paziente e del *caregiver*. • Qualità della vita del *caregiver*. • Eventi avversi. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi sperimentali con disegno *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che comparavano diversi metodi di gestione della transizione tra *setting* di cura. La letteratura relativa a ricoveri e dimissioni ospedaliere è stata analizzata nell'ambito del Quesito 23. Per quanto riguarda la letteratura relativa a transizioni da e verso strutture di salute mentale e alla riconciliazione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici in fase di transizione tra diversi *setting* di cura, il NICE ha considerato le revisioni sistematiche effettuate per le linee guida che aveva prodotto nel 2016 sulla transizione tra *setting* (NG53)[1] e sull'ottimizzazione dei trattamenti farmacologici (NG5)[2], mentre in fase di aggiornamento tale letteratura è stata raccolta e analizzata.

Sintesi delle prove

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato un totale di quattro studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura non ha identificato nuovi studi pertinenti. Gli studi sono stati categorizzati per destinatario dell'intervento (persona con demenza o *caregiver*) e per tipo di intervento sperimentato.

Interventi indirizzati alle persone con demenza

Un solo studio analizzava un intervento indirizzato alle persone con demenza per supportarne la capacità di orientamento spaziale nel passaggio a un nuovo ambiente di vita (McGilton 2003). Lo studio, su 32 partecipanti con demenza, non riporta differenze significative tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo nei livelli di agitazione dei partecipanti (PAS, *Pittsburgh Agitation Scale*: MD 0,28, IC 95% -0,86 – 1,42, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella capacità di orientamento spaziale (SOS: MD 0,90, IC 95% -1,15 – 2,95, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Interventi indirizzati ai *caregiver*

Uno studio valutava un intervento psicosociale disegnato per il supporto psicologico ed emotivo dei *caregiver* durante la transizione della persona con demenza alle cure residenziali (*Residential Care Transition Module*, RCTM) (Gaugler 2015). Lo studio, su 36 *caregiver* di persone con demenza, non riporta differenze significative tra gruppi né nei sintomi depressivi (CES-D: MD -5,00, IC 95% -14,38 – 4,38, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e di stress (PSS: MD -5,08, IC 95% -11,96 – 1,80, I^2 n.a.,

[1] NICE. Transition between inpatient mental health setting and community or care home settings. NICE guideline NG53. Ultimo aggiornamento: agosto 2016. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng53 (Ultima visita: 30/08/2023)

[2] NICE. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. NICE guideline NG5. Ultimo aggiornamento: marzo 2015. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng5 (Ultima visita: 30/08/2023)

affidabilità molto bassa) dei *caregiver* né nel carico assistenziale da loro percepito (ZBI: MD -2,85, IC 95% -7,93 – 2,23, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Un secondo studio valutava un intervento di supporto sociale ai *caregiver* di persone con demenza (*New York University Caregiver Intervention*, NYUCI) basato su sessioni di *counselling* familiare mirato a supportare il *caregiver* nella fase di transizione della persona con demenza al *setting* di cure residenziali (Gaugler 2011). Lo studio, su 406 diadi, non riporta differenze tra gruppi nel carico assistenziale percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -0,77, IC 95% -2,81 – 1,27, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) mentre riporta un miglioramento significativo nei loro sintomi depressivi (GDS, *Geriatric Depression Scale*: MD -1,71, IC 95% -3,02 – -0,40, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio valuta un intervento psicosociale fornito interamente per via telefonica mirato a supportare i *caregiver* nei mesi successivi alla transizione della persona con demenza nel *setting* di cure residenziali (Davis 2011). Lo studio, su 46 diadi, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (CES-D: MD 0,29, IC 95% -8,27 – 8,85, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) dei *caregiver*, il loro carico assistenziale percepito (ZBI: MD -5,07, IC 95% -15,39 – 5,25, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e la loro soddisfazione rispetto alla struttura di accoglienza della persona con demenza (FS, *Facility Satisfaction*: MD 0,31, IC 95% -0,18 – 0,80, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Analisi delle prove

La demenza è una condizione complessa che, per la sua storia naturale, è caratterizzata da progressivo coinvolgimento delle funzioni cognitive, del comportamento e delle abilità e condizioni fisiche che individuano diversi stadi di malattia. In questo contesto è necessario poter offrire un adeguamento dell'assistenza fornita, pianificando non solo le cure programmabili ma considerando la possibilità di dover affrontare situazioni imprevedibili, legate per esempio alla comparsa di problematiche acute. In queste eventualità le persone con demenza e i loro *caregiver* sperimentano trasferimenti tra diversi settori sanitari e *setting* di cura, trovandosi a contatto con nuove strutture e diversi professionisti. In un sistema sanitario che appare frammentato nella sua organizzazione e nel quale non sia pianificato un processo di continuità e coordinamento delle cure, le persone con demenza, proprio a causa delle loro condizioni di fragilità cognitiva e fisica, sono soggette a grave stress.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso le principali criticità legate a una comunicazione inadeguata delle necessarie variazioni ambientali e assistenziali, dalla mancanza di un opportuno contatto con i professionisti sanitari alla mancata condivisione dei percorsi tra i professionisti sanitari. Le persone con demenza mostrano infatti alta vulnerabilità e rischio di complicanze, soprattutto in relazione alla potenziale inadeguatezza del trasferimento di informazioni sui trattamenti, farmacologici e non farmacologici, nel processo di transizione assistenziale. La carenza nella definizione e programmazione del percorso per la riconciliazione terapeutica espone a errori che possono condurre alla comparsa di eventi avversi, che incidono anche pesantemente sulla sicurezza del paziente oltre che sulla qualità delle cure. Questa criticità può riguardare il trasferimento tra diverse sedi (casa, strutture residenziali e semi-residen-

ziali, strutture riabilitative, ospedali, case di riposo) ma anche modificazioni dei livelli di assistenza nella stessa sede, in relazione alle modificate necessità legate allo stadio di malattia.

La letteratura specificatamente relativa all'assistenza della persona con demenza in occasione di ricoveri e dimissioni ospedaliere è stata analizzata da questo aggiornamento nell'ambito del Quesito 23 al quale si rimanda. Il NICE fa riferimento per questo ambito alla Linea Guida sulla transizione tra strutture ospedaliere e comunità o case di cura per adulti con bisogni di assistenza sociale (NG27)[3] e alla sezione della linea guida sull'ottimizzazione dei trattamenti farmacologici relativa al trasferimento tra *setting* (NG5).

A differenza di quanto operato dal NICE riguardo alla transizione da e verso strutture di salute mentale, che rimanda alle specifiche Linee Guida NG53 e NG5, in questo aggiornamento è stata ricercata e valutata anche la letteratura sulla riconciliazione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici in fase di transizione in questo *setting* di cure.

Gli interventi individuati ed esaminati riguardano l'informazione ai *caregiver*, in particolare relativi all'accesso e al coinvolgimento nell'assistenza, e, per le persone con demenza, la valutazione dei bisogni e delle caratteristiche dell'ambiente nella struttura di destinazione. Sono esaminate le strategie di monitoraggio, le valutazioni multidimensionali per la riconciliazione farmacologica e l'ottimizzazione dei trattamenti, farmacologici e non farmacologici. Un ulteriore elemento da considerare nella transizione tra *setting* è inoltre rappresentato dalla difficoltà di garantire la revisione delle esigenze e delle volontà.

Gli esiti per intervento, valutati sia nelle persone con demenza sia nei loro *caregiver*, esaminano gli effetti sui sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali, la comparsa di eventi avversi, il ritardo nell'attuazione della transizione, la possibilità di accesso al supporto sanitario e sociosanitario, la qualità della vita e la soddisfazione personale.

L'analisi delle prove, che si riferisce agli studi individuati dal NICE in quanto l'aggiornamento non ne ha individuate di nuove, non mostra risultati significativi in relazione a specifici sistemi e strategie; globalmente l'affidabilità delle prove è bassa o molto bassa, a causa di limitazioni metodologiche.

L'analisi dell'unico studio individuato rivolto alla persona con demenza, che aveva lo scopo di supportare l'orientamento spaziale e controllare l'agitazione psicomotoria nel trasferimento da un edificio a un altro in alcune strutture residenziali di un centro geriatrico mediante un intervento che utilizzava mappe di localizzazione e metodiche di *training* comportamentale, non ha evidenziato effetti significativi.

Non sono state individuate prove specifiche che riguardano il trasferimento verso diverse strutture di comunità; a tale riguardo il NICE ha convenuto che le prove identificate per i trasferimenti in regime di ricovero che hanno portato allo sviluppo

[3] NICE. Transition betwen inpatient hospital settings and community or care home settings for adults with social care needs. NICE guideline NG27. Ultimo aggiornamento: dicembre 2015. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng27 (Ultima visita: 30/08/23)

di raccomandazioni nelle specifiche Linee Guida (NG27) potevano ragionevolmente essere estrapolate anche per il contesto comunitario. Il GdL, dopo lungo dibattito, ha formulato la raccomandazione di effettuare, al momento del ricovero, una valutazione geriatrica multidimensionale della persona con demenza e condividere il piano di cura con il personale clinico che gestisce il ricovero. È stato inoltre considerato che, al momento della dimissione, ci si debba adoperare per garantire la continuità assistenziale, tenendo conto delle realtà territoriali di assistenza.

Per quanto riguarda la transizione tra *setting* che coinvolge le persone con demenza ricoverate presso strutture di salute mentale, il GdL sottolinea la necessità che la persona riceva una tutela sociale e legale adeguata e che sia monitorata dai servizi territoriali nel corso della storia naturale di malattia, per cui formula una specifica raccomandazione.

Tra gli interventi indirizzati ai *caregiver*, sono stati individuati studi che valutano interventi psicosociali diretti o telefonici, o *counselling* familiare, per il supporto psicologico ed emotivo dei *caregiver* in occasione della transizione della persona con demenza verso strutture residenziali. Le misure degli esiti, valutati con scale standardizzate che analizzano stress, carico emotivo, sintomi depressivi e grado di soddisfazione, riportate da prove di affidabilità molto bassa, non mostrano modificazioni significative.

In assenza di prove specifiche che indichino la scelta preferenziale di un modello o strategia in particolare, la discussione del GdL si è focalizzata sull'importanza dei principi di pianificazione, comunicazione, collaborazione e supporto centrato sulla persona che devono sostenere il passaggio da un ambiente/*setting* a un altro. È stato ribadito come lavorare in modo collaborativo aumenti i risultati positivi, assicurando che tutti siano consapevoli del supporto necessario e del luogo in cui è possibile ottenerlo al meglio. La necessità di operare l'opportuna rivalutazione e riconciliazione dei trattamenti e la considerazione delle necessità individuali, in ogni momento del percorso assistenziale, restano gli obiettivi fondamentali da perseguire.

Raccomandazioni

Transizione tra *setting*

70	In fase di gestione della transizione tra *setting* di cura, considerare che: · in caso di ricovero ospedaliero, al momento del ricovero, dovrebbe essere effettuata una valutazione geriatrica multidimensionale della persona con demenza e condividere il piano di cura con il personale clinico che gestisce il ricovero, mentre, al momento della dimissione, deve essere garantita la continuità assistenziale; · la persona con demenza ricoverata in una struttura di salute mentale deve ricevere una tutela sociale e legale adeguata ed essere monitorata dai servizi territoriali nel corso della storia naturale di malattia.	FORTE POSITIVA
71	Per indicazioni sull'ottimizzazione e riconciliazione del trattamento farmacologico, fare riferimento alla Tabella 8. Seguire i principi identificati all'interno delle linee guida citate per gestire la transizione tra altri *setting* (per esempio dal domicilio alle case di cura o ai ricoveri di sollievo).	FORTE POSITIVA
72	Monitorare ciò di cui le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno bisogno e desiderano (inclusi piani di cura e di supporto relativi all'assistenza presente e futura) a seguito di ciascuna transizione.	FORTE POSITIVA

Tabella 8. Raccomandazioni della LG NICE "*Medicine optimisation*" (NG5)

Le organizzazioni dovrebbero garantire la presenza di un processo robusto e trasparente al fine di assicurare alle persone trasferite da un *setting* di cura a un altro che:

- chi fornisce assistenza di partenza condivida informazioni complete e accurate riguardo al trattamento farmacologico della persona trasferita con il *setting* di cura di arrivo;
- chi fornisce l'assistenza di arrivo riceva, tenga traccia di tali informazioni e agisca sulla base di esse.

I ruoli e le responsabilità organizzative e individuali dovrebbero essere chiaramente definiti. Revisionare e monitorare regolarmente l'efficacia di tali processi. Vedere anche le dichiarazioni 4 e 5 della Tabella 7 a p. 119 sull'ottimizzazione dei trattamenti farmacologici.

Nella condivisione delle informazioni tenere in considerazione le norme del GPDP (Regolamento UE 2016/679, *General Data Protection Regulation*).

In tutti i *setting* di cura, i professionisti sanitari e sociosanitari dovrebbero condividere in modo proattivo informazioni complete e accurate riguardo ai trattamenti farmacologici:

- idealmente entro 24 ore dal trasferimento della persona per garantire la sicurezza del paziente e
- nel modo più efficace e protetto, per esempio tramite comunicazione elettronica sicura, tenendo conto che potrebbe essere necessario più di un approccio.

I professionisti sanitari e sociosanitari dovrebbero condividere informazioni rilevanti riguardo alla persona e ai suoi trattamenti farmacologici al momento del trasferimento del paziente da un *setting* di cura a un altro. Tali informazioni dovrebbero includere, ma non essere limitate a, tutti i seguenti punti:

- contatti della persona e del suo Medico di Medicina Generale (MMG);
- dettagli relativi ad altri contatti identificati dalla persona e dai suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) – per esempio la farmacia territoriale di riferimento;
- allergie o reazioni note a farmaci o a specifici eccipienti e tipo di reazione;
- dettagli sui farmaci in uso (incluse prescrizioni, farmaci da banco e complementari) – nome, potenza, forma, dose, tempi, frequenza e durata, via di somministrazione e motivo dell'assunzione;
- variazione nei trattamenti farmacologici incluso inizio o interruzione di un trattamento, variazione di un dosaggio e ragioni della variazione;
- data e tempo dell'ultima dose, per esempio in caso di farmaci settimanali o mensili, incluse iniezioni;
- quali informazioni sono state fornite alla persona o ai suoi familiari o *caregiver* (a seconda dei casi);
- qualsiasi altra informazione necessaria, per esempio, quando i trattamenti farmacologici devono essere revisionati, necessità di monitoraggio costante, ed eventuale necessità di supporto per l'assunzione del farmaco. Possono essere necessari ulteriori informazioni in specifici sottogruppi di persone, per esempio nella popolazione pediatrica*.

I professionisti sociosanitari dovrebbero discutere le informazioni rilevanti riguardo ai trattamenti farmacologici con la persona e i suoi familiari o *caregiver* (a seconda dei casi) al momento del trasferimento. Dovrebbero fornire alla persona e ai suoi familiari o *caregiver* (a seconda dei casi) una lista completa dei trattamenti farmacologici in un formato appropriato. Tale lista dovrebbe includere tutti i farmaci in uso ed eventuali variazioni effettuate durante il ricovero.

Considerare l'invio delle informazioni relative ai trattamenti farmacologici alla dimissione alla farmacia territoriale di riferimento, se possibile in accordo con la persona dimessa.

Le organizzazioni dovrebbero considerare di fornire ulteriore supporto a specifici gruppi di persone al momento della dimissione ospedaliera, per esempio *counselling* farmacologico, *follow-up* telefonico e visite domiciliari da parte del Medico di Medicina Generale (MMG). Tali gruppi* possono includere:

- adulti, bambini e giovani adulti in polifarmacoterapia;
- adulti, bambini e giovani adulti con condizioni croniche o a lungo termine;
- persone anziane.

* le Dichiarazioni sono tratte da Linee Guida che fanno riferimento a popolazioni che includono anche pazienti pediatrici e giovani adulti.

Bibliografia

McGilton KS, Rivera TM, Dawson P. Can we help persons with dementia find their way in a new environment? Aging Ment Health 2003; 7(5): 363-71. Erratum in: Aging Ment Health 2003; 7(6): following author index.

Gaugler JE, Roth DL, Haley WE et al. Modeling trajectories and transitions: results from the New York University caregiver intervention. Nurs Res 2011; 60(3 Suppl): S28-37.

Gaugler JE, Reese M, Sauld J. A Pilot Evaluation of Psychosocial Support for Family Caregivers of Relatives with Dementia in Long-Term Care: The Residential Care Transition Module. Res Gerontol Nurs 2015; 8(4): 161-72.

Davis JD, Tremont G, Bishop DS et al. A telephone-delivered psychosocial intervention improves dementia caregiver adjustment following nursing home placement. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(4): 380-7.

Supporto ai *caregiver*

Quesito 14a	**Qual è l'efficacia degli strumenti di valutazione esistenti nell'identificare i bisogni dei *caregiver*?**
Quesito 14b	**Quali interventi/servizi sono più efficaci per supportare il benessere dei *caregiver* informali delle persone con demenza?**

Ricerca della letteratura	QUESITO 14A	QUESITO 14B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	6.960	6.960
Studi selezionati e letti in *full text*	0	92
Studi inclusi	0	29
Studi inclusi NICE	0	93
Totale studi inclusi	0	122

Criteri di eleggibilità

QUESITO 14A

Popolazione	*Caregiver* di persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Intervento	Valutazione formale dei bisogni dei *caregiver* delle persone con demenza.
Confronti	• Diversi metodi di valutazione. • Nessuna valutazione.
Esiti	• Accesso all'assistenza di supporto sociosanitario. • Carico assistenziale dei *caregiver*. • Esperienza e soddisfazione dei *caregiver*. • Qualità della vita dei *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

QUESITO 14B

Popolazione	*Caregiver* di persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Intervento	Interventi o servizi mirati a migliorare il benessere dei *caregiver* informali delle persone con demenza, che possono includere: • gruppi di supporto tra pari; • corsi di formazione/informazione; • informazioni; • supporto psicosociale; • terapia cognitivo-comportamentale; • ricoveri di sollievo.
Confronti	• Assistenza standard.
Esiti	• Carico assistenziale dei *caregiver*. • Esperienza e soddisfazione dei *caregiver*. • Qualità della vita dei *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura è stato identificare tutti gli studi quantitativi con disegno comparativo per gli strumenti di valutazione e con disegno *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) per gli interventi di supporto, che indagano l'efficacia di interventi e servizi mirati alla valutazione dei bisogni e al supporto dei *caregiver* informali delle persone con demenza.

Sintesi delle prove

Per il Quesito 14a, la revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE non ha identificato studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Anche l'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura non ha identificato nuovi studi pertinenti.

Per il Quesito 14b, la revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato 93 studi che rispondevano ai criteri di inclusione predefiniti. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha identificato 29 nuovi studi pertinenti. Gli studi sono stati classificati per tipo di intervento fornito e per modalità di somministrazione (per esempio gruppo, individuale, eccetera).

Psicoeducativi

Ventuno studi valutavano l'efficacia di interventi psicoeducativi a supporto dei *caregiver* di persone con demenza.

Di questi, nove studi valutavano l'utilità di interventi di gruppo. Cinque studi (Hébert 2003, Hepburn 2005, Seike 2021, Tawfik 2021, Yazdanmanesh 2023) su un totale di 421 partecipanti riportano una riduzione significativa del carico assistenziale percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -6,53, IC 95% -11,35 – -1,70, I^2 74%, affidabilità bassa). Per quanto riguarda i sintomi depressivi, due studi (Seike 2021, Sepe-Monti 2016) su 218 partecipanti (CES-D: MD -6,18, IC 95% -18,64 – 6,27, I^2 96%, affidabilità molto bassa) e uno studio (Kurz 2010) su 221 partecipanti (MADRS: MD -0,80, IC 95% -2,72 – 1,12, I^2 n.a., affidabilità bassa) non riportano differenze significative tra gruppi, mentre uno studio (Ghaffari 2019) su 50 partecipanti riporta una riduzione dei sintomi depressivi nel gruppo trattato (GHQ: MD -4,38, IC 95% -6,62 – -2,14), I^2 n.a., affidabilità bassa). Analogamente, uno studio (Ghaffari 2019) su 50 partecipanti riporta una riduzione dei sintomi di ansia (GHQ: MD -8,66, IC 95% -10,54 – -6,78, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre uno studio (Hébert 2003) su 116 partecipanti non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con strumenti diversi (STAI: MD 0,37, IC 95% -5,27 – 6,01, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella percezione dei *caregiver* delle proprie capacità (*self-efficacy*) (MD -3,14, IC95% -10,88 – 4,60, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Infine, due studi rispettivamente su 41 (Done 2001) e 131 (Hepburn 2005) partecipanti non riportano differenze tra gruppi nei sintomi di stress (MD -0,40, IC 95% -7,17 – 6,37, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e *distress* (MD -1,99, IC 95% -7,17 – 3,19, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano interventi psicoeducativi individuali (Caparrol 2021, Gitlin

2001, Stirling 2012). Due studi (Caparrol 2021, Stirling 2012), su un totale di 68 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nei sintomi di stress dei *caregiver* (SMD -0,22, IC 95% -0,70 – 0,26, I^2 0%, affidabilità molto bassa), mentre uno studio (Caparrol 2021) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi di ansia (BAI: MD -3,00, IC 95% -9,12 – 3,12, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), depressione (BDI: MD -3,60, IC 95% -9,47 – 2,27, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel carico percepito (ZBI: MD -2,60, IC 95% -14,42 – 9,22, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio su 171 partecipanti (Gitlin 2001) non riporta differenze tra gruppi nella percezione dei *caregiver* delle proprie capacità (*self-efficacy*) (MD 0,01, IC95% -0,10 – 0,12, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Sette studi valutavano interventi psicoeducativi su supporti tecnologici. Di questi, tre studi su un totale di 256 partecipanti (Hepburn 2022, Kales 2018, Salehinejad 2022) riportano una riduzione del carico assistenziale dei *caregiver* (ZBI: MD -4,12, IC 95% -7,50 – -0,73, I^2 49%, affidabilità bassa), mentre uno studio su 46 partecipanti (Hattink 2015) non riporta differenze sullo stesso esito misurato con uno strumento creato dagli autori (MD 0,04, IC 95% -0,77 – 0,85, I^2 n.a., affidabilità bassa). Analogamente, quattro studi su un totale di 353 partecipanti (Brennan 1995, Eisdorfer 2003, Hepburn 2022, Kales 2018) riportano un miglioramento dei sintomi depressivi (CES-D: MD -3,10, IC 95% -4,83 – -1,37, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 19 partecipanti (Steffen 2000) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con un diverso strumento (BDI: MD -4,66, IC 95% -9,40 – 0,08, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Infine, uno studio su 160 partecipanti (Hepburn 2022) riporta un miglioramento nei sintomi di ansia (STAI: MD 4,65, IC 95% 0,90 – 8,40, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 206 partecipanti (Hepburn 2022, Kales 2018) non riportano differenze nel livello di stress (*Caregiver Stress*: MD 0,37, IC 95% -0,37 – 1,10, I^2 82%, affidabilità molto bassa) e due studi su un totale di 65 partecipanti (Hattink 2015, Steffen 2000) non riportano differenze nella percezione di competenza dei *caregiver* (SMD -0,43, IC 95% -0,06 – 0,93, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Due studi su un totale di 165 partecipanti (Au 2015, Sarabia-Cobo 2021), valutavano interventi psicosociali forniti per via telefonica. Uno solo dei due studi (Sarabia-Cobo 2021), su 106 partecipanti, riporta un miglioramento della percezione del *caregiver* della propria competenza (CSES: MD 4,40, IC 95% 4,08 – 4,72, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non riporta differenze nel livello di stress (PSS: MD 2,30, IC 95% -1,56 – 6,16, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). I due studi, cumulativamente, non riportano un miglioramento dei sintomi depressivi dei *caregiver* (CES-D: MD 1,66, IC 95% -11,10 – 14,42, I^2 90%, affidabilità molto bassa).

Skill training

Dodici studi indagavano l'efficacia di interventi di formazione per i *caregiver* di persone con demenza mirati all'acquisizione di specifiche competenze (*skill training*).

Quattro studi valutavano interventi di gruppo. Tre di questi studi (Gonzalez 2014, Hepburn 2001, Oken 2010), su un totale di 217 partecipanti, non riportano differenze significative nei sintomi depressivi del *caregiver* (CES-D: MD -2,25, IC 95% -4,59

– 0,08, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre il quarto studio (Zarit 1982), su 21 partecipanti non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con uno strumento diverso (ZDS: MD 5,16, IC 95% -3,52 – 13,84, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio (Oken 2010), su 21 partecipanti, non riporta differenze significative nel livello di stress (PSS: MD 1,43, IC 95% -4,68 - 7,54, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel senso di competenza del *caregiver* (GPSE: MD -1,00, IC 95% -6,35 – 4,35, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Infine, due studi su un totale di 115 partecipanti (Hepburn 2001, Zarit 1982) non riportano differenze tra gruppi nel carico assistenziale percepito (ZBI: MD -4,32, IC 95% -11,37 – 2,74, I^2 17%, affidabilità molto bassa) e uno studio su 102 partecipanti (Gonzalez 2014) non riporta differenze nel livello di ansia (STAI: MD 2,37, IC 95% -3,93 – 8,67, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Cinque studi valutavano interventi individuali. Un solo studio (Martín-Carrasco 2009), su 82 partecipanti, riporta una riduzione del carico assistenziale percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -10,20, IC 95% -17,52 – -2,88, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio su 108 partecipanti (Horvath 2013) non riporta differenze nel peso percepito (*Caregiver Strain*: MD -1,01, IC 95% -2,36 – 0,34, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel senso di competenza (RSCSE, *Revised Scale for Caregiving Self-Efficacy*: MD 44,65, IC 95% -31,50 – 120,80, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio su 44 partecipanti (Quayhagen 2000) non riporta differenze nei sintomi depressivi (BSI: MD 0,06, IC 95% -0,31 – 0,43, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei livelli di ansia (BSI: MD -0,02, IC 95% -0,39 – 0,35, I^2 n.a., affidabilità bassa) e stress (*Caregiver Stress*: MD -1,33, IC 95% -14,55 – 11,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Infine, due studi su un totale di 137 partecipanti (Burgio 2003, Losada 2004) non riportano differenze nei sintomi depressivi (CES-D: MD -2,50, IC 95% -6,88 - 1,88, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e uno studio su 118 partecipanti (Burgio 2003) non riporta differenze nei sintomi di ansia (STAI: MD -0,39, IC 95% -3,85 – 3,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Due studi valutavano interventi di formazione basati su strumenti tecnologici. Uno studio (Chang 1999), su 65 partecipanti, non riporta differenza tra gruppo di intervento e gruppo di controllo nei sintomi depressivi (*score* specifico MD -0,08, IC 95% -0,48 – 0,32, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), nel livello di ansia (*score* specifico MD -0,05, IC 95% -0,43 – 0,32, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel senso di competenza dei *caregiver* (*score* specifico MD 3,04, IC 95% -0,71 – 6,79, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Il secondo studio (Liddle 2012), su 29 partecipanti, non riporta differenze nei livelli di carico assistenziale percepito dai *caregiver* (ZBI: MD -3,66, IC 95% -10,41 – 3,09, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Un solo studio (Davis 2004), su 26 partecipanti, valuta un intervento telefonico e non riporta differenze tra gruppi nel carico assistenziale percepito dai *caregiver* (MD -5,10, IC 95% -12,71 – 2,51, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Psicoeducativi e *skill training*

Ventiquattro studi indagavano l'efficacia di interventi di formazione psicoeducativi per i *caregiver* di persone con demenza mirati all'acquisizione di specifiche competenze.

Sei studi valutavano interventi di gruppo. Uno studio (Coon 2003), su 85 parte-

cipanti, riporta una riduzione dei sintomi depressivi (MAACL: MD -3,30, IC 95% -4,06 – -2,54, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre altri due studi (Losada 2011, Ostwald 1999), su un totale di 199 partecipanti (CES-D: MD -2,86, IC 95% -6,75 – 1,03, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e uno studio (De Rotrou 2011) su 141 partecipanti (MADRS: MD -1,41, IC 95% -5,45 – 2,63, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) non riportano differenze nello stesso esito misurato con strumenti diversi. Due studi su un totale di 221 partecipanti (De Rotrou 2011, Ostwald 1999) non riportano differenze nel carico percepito dal *caregiver* (ZBI: MD -3,42, IC 95% -9,03 - 2,20, I^2 0%, affidabilità molto bassa), due studi su 226 partecipanti (Coon 2003, De Rotrou 2011) non riportano differenze nelle capacità di *coping* dei *caregiver* (SMD 1,04, IC 95% -0,37 – 2,44, I^2 95%, affidabilità molto bassa) e due studi su un totale di 221 partecipanti (Senanarong 2004, Ulstein 2007) non riportano differenze nei livelli di stress (SMD -0,17, IC 95% -0,44 – 0,09, I^2 0%, affidabilità bassa).

Dieci studi valutavano interventi individuali. Due studi su un totale di 111 partecipanti (Gavrilova 2009, Guerra 2011) riportano una riduzione del carico assistenziale del *caregiver* (ZBI: MD -4,18, IC 95% -5,96 – -2,39, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 518 partecipanti (Belle 2006) non riporta differenze nella frequenza di *caregiver* che riportano un carico assistenziale significativo (RR 1,14, IC 95% 0,90 – 1,44, I^2 n.a., affidabilità bassa). Lo stesso studio su 518 partecipanti riporta un aumento della frequenza di *caregiver* con sintomi depressivi nel gruppo di controllo (RR 1,38, IC 95% 1,11 – 1,35, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre tre altri studi (Bourgeois 2002, Burns 2003, Joling 2012), su un totale di 306 partecipanti (CES-D: MD -1,12, IC 95% -3,59 – 2,63, I^2 n.a., affidabilità bassa), uno studio (Judge 2013) su 118 partecipanti (CES-D *short*: MD -0,78, IC 95% -2,47 – 0,91, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio (Livingston 2013) su 259 partecipanti (HADS: MD -0,80, IC 95% -2,24 – 0,64, I^2 n.a., affidabilità bassa) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi depressivi dei *caregiver*. Due studi (Joling 2012, Livingston 2013) su un totale di 451 partecipanti (HADS: MD -0,35, IC 95% -1,30 – 0,61, I^2 n.a., affidabilità bassa), uno studio (Judge 2013) su 118 partecipanti (strumento creato dagli autori: MD -1,47, IC 95% -4,17 – 1,23, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio (Bourgeois 2002) su 39 partecipanti (STAI: MD 4,20, IC 95% -5,99 – 14,39, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) non riportano differenze tra gruppi nei livelli di ansia dei *caregiver*. Infine, due studi su un totale di 77 partecipanti (Bourgeois 2002, Nobili 2004) non riportano differenze nei livelli di stress (SMD -0,11, IC 95% -0,56 – 0,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), tre studi su un totale di 256 partecipanti (Bourgeois 2002, Ducharme 2011, Judge 2013) non riportano differenze nel senso di competenza (SMD 0,16, IC 95% -0,10 – 0,43, I^2 n.a., affidabilità bassa), quattro studi su un totale di 433 partecipanti (Burns 2003, Gavrilova 2009, Joling 2012, Judge 2013) non riportano differenze nella qualità della vita dei *caregiver* (SMD -0,04, IC 95% -0,15 – 0,23, I^2 n.a., affidabilità bassa) e uno studio su 33 partecipanti (Bourgeois 2002) non riporta differenze nel peso percepito dal *caregiver* rispetto alla propria situazione (CSS: MD -11,50, IC 95% -27,88 – 4,88, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Cinque studi valutavano interventi basati sull'utilizzo di strumenti tecnologici.

Quattro studi (Beauchamp 2005, Blom 2015, Gallagher-Thompson 2010, Kajiyama 2013) su un totale di 717 partecipanti riportano un miglioramento dei sintomi depressivi del *caregiver* (CES-D: MD -2,45, IC 95% -4,01 – -0,88, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre uno studio su 49 partecipanti (Cristancho-Lacroix 2015) non riporta differenze nello stesso esito misurato con uno strumento diverso (BDI: MD 1,40, IC 95% -5,54 – 8,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio su 245 partecipanti (Blom 2015) riporta un miglioramento del livello di ansia dei *caregiver* (HADS-A: MD 2,16, IC 95% 1,30 – 3,02, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre un secondo studio su 299 partecipanti (Beauchamp 2005) non riporta differenze significative nello stesso esito misurato con un diverso strumento (STAI: MD -1,80, IC 95% -3,72 – 0,12, I^2 n.a., affidabilità bassa). Analogamente, uno studio su 299 partecipanti (Beauchamp 2005) riporta una riduzione dei livelli di stress del *caregiver* (*Caregiver Stress*: MD -2,70, IC 95% -4,87 – -0,53, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre due studi su un totale di 152 partecipanti (Cristancho-Lacroix 2015, Kajiyama 2013) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con uno strumento diverso (PSS: MD -1,49, IC 95% -5,40 – 2,41, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 348 partecipanti (Beauchamp 2005, Cristancho-Lacroix 2015) non riportano differenze nella percezione di competenza dei *caregiver* (SMD 0,12, IC 95% -0,09 – 0,33, I^2 n.a., affidabilità bassa) e uno studio su 103 partecipanti (Kajiyama 2013) non riporta differenze nella qualità della vita percepita (MD 0,43, IC 95% -0,52 – 1,38, I^2 n.a., affidabilità bassa). Infine, due studi rispettivamente su 49 (Cristancho-Lacroix 2015) (ZBI: MD 1,80, IC 95% -9,69 – 13,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e 299 (Beauchamp 2005) (*Caregiver Strain*: MD -2,20, IC 95% -5,31 – 0,91, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) partecipanti non riportano differenze nel carico e nel peso assistenziale percepiti.

Tre studi valutavano interventi telefonici. Di questi, due studi su un totale di 361 partecipanti (Au 2019, Tremont 2015) riportano una riduzione dei sintomi depressivi (CES-D: MD -4,37, IC 95% -7,19 – -1,54, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 33 partecipanti (Tremont 2008) non riporta differenze tra gruppi (GDS: MD -2,44, IC 95% -7,95 – 3,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). I tre studi (Au 2019, Tremont 2008, Tremont 2015), su un totale di 394 partecipanti, non riportano differenze nel carico assistenziale percepito dal *caregiver* (ZBI: MD -9,64, IC 95% -21,78 – 2,49, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre uno studio su 250 partecipanti (Tremont 2015) non riporta differenze né nella qualità della vita (Euro-QoL: MD -0,66, IC 95% -6,28 – 4,96, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) né nel senso di competenza (SEQ-SM: MD 2,29, IC 95% -1,41 – 5,99, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Supporto

Sette studi indagavano l'efficacia di interventi di supporto ai *caregiver* delle persone con demenza.

Tre studi valutavano interventi di gruppo. Uno studio su 60 partecipanti (Chu 2011) non riporta differenze tra gruppi nel carico assistenziale percepito (CBI: MD -2,71, IC 95% -15,29 – 9,87, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio su 52 parte-

cipanti (Fung 2002) riporta un miglioramento della qualità della vita (WHO-QoL: MD 31,87, IC 95% 23,66 – 40,08, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non riporta differenze nel livello di *distress* percepito (NPI-D: MD -5,02, IC 95% -13,48 – 3,44, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Infine, uno studio (Quayhagen 2000) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (BSI: MD 0,20, IC 95% -0,17 – 0,57, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) né nel livello di ansia (BSI: MD 0,00, IC 95% -0,37 – 0,37, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) del *caregiver*.

Un solo studio su 231 partecipanti (Charlesworth 2008) valutava un intervento individuale e non riporta differenze significative in sintomi depressivi (HADS-D: MD 0,10, IC 95% -1,37 – 1,57, I^2 n.a., affidabilità bassa), ansia (HADS-A: MD -0,02, IC 95% -1,65 – 1,61, I^2 n.a., affidabilità bassa) e qualità della vita (EQ-5D: MD 3,50, IC 95% -3,15 – 10,15, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Un solo studio su 55 partecipanti (Baruah 2021) valutava un intervento basato su strumenti tecnologici e non riporta differenze tra gruppi in sintomi depressivi (CES-D: MD 0,46, IC 95% -3,53 – 4,45, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), carico assistenziale percepito (ZBI: MD -3,02, IC 95% -12,56 – 6,50, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e qualità della vita (EuroQoL-VAS: MD -8,13, IC 95% -20,64 – 4,39, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano l'effetto di interventi telefonici. Due studi su un totale di 169 partecipanti (Goodman 1990, Winter 2006) e due studi su un totale di 203 partecipanti (Mahoney 2003, Winter 2006) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nel carico assistenziale percepito (ZBI: MD 1,76, IC 95% -4,43 – 7,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nei sintomi depressivi del *caregiver* (CES-D: MD -3,37, IC 95% -7,18 – 0,45, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre uno studio su 100 partecipanti (Mahoney 2003) non riporta differenze nei livelli di ansia (STAI: MD -1,70, IC 95% -5,42 – 2,02, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Terapia cognitivo-comportamentale

Dodici studi indagavano l'efficacia di interventi di terapia cognitivo-comportamentale indirizzati ai *caregiver* di persone con demenza. Sei studi valutavano interventi di gruppo. Di questi, quattro studi (Au 2010, Gallagher-Thompson 2008, Losada 2015, Márquez-González 2007) su un totale di 375 partecipanti (CES-D: MD -4,02, IC 95% -7,09 – -0,94, I^2 0%, affidabilità moderata) e uno studio (Marriott 2000) su 40 partecipanti (BDI: MD -6,40, IC 95% -12,15 – -0,65, I^2 n.a., affidabilità bassa) riportano un miglioramento dei sintomi depressivi. Due studi su un totale di 125 partecipanti (Akkerman 2004, Losada 2015) non riportano differenze nei livelli di ansia (SMD -0,43, IC 95% -0,97 – 0,12, I^2 49%, affidabilità molto bassa) e uno studio su 27 partecipanti (Au 2010) e uno studio su 184 partecipanti (Gallagher-Thompson 2008) non riportano differenze rispettivamente nella percezione di competenza (RSCSE: MD 104,42, IC 95% -8,65 – 217,49, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nei livelli di stress percepito (PSS: MD -1,87, IC 95% -4,65 – 0,91, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Due studi su un totale di 61 partecipanti (Gallagher-Thompson 2007, Losada 2004) valutavano interventi individuali e riportano un miglioramento dei sintomi depressivi

(CES-D: MD -6,88, IC 95% -13,40 – -0,37, I^2 0%, affidabilità bassa), sebbene uno dei due studi (Gallagher-Thompson 2007), su 45 partecipanti, non riportasse una riduzione del livello di stress (PSS: MD -1,25, IC 95% -4,70 – 2,20, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Due studi valutavano interventi basati su strumenti tecnologici. Uno studio su 38 partecipanti (Kwok 2014) riporta una riduzione del carico assistenziale percepito dal *caregiver* (ZBI: MD -4,08, IC 95% -8,02 – -0,14, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze nel senso di competenza percepito (CSE: MD 3,59, IC 95% -2,58 – 9,76, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Il secondo studio (Meichsner 2019), su 37 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi né nei sintomi depressivi (CES-D: MD 5,69, IC 95% -2,43 – 13,81, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nel carico percepito dal *caregiver* (VAS, *Visual Analogue Scale*: MD 11,83, IC 95% -5,98 – 29,64, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Due studi valutavano interventi telefonici. Questi, su un totale di 324 partecipanti (Töpfer 2021, Wilz 2018) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (CES-D: MD 0,12, IC 95% -2,89 – 3,13, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel carico assistenziale percepito (VAS: MD -6,02, IC 95% -18,69 – 6,65, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio su 51 partecipanti (Töpfer 2021) non riporta differenze nella qualità della vita del *caregiver* (WHO-QoL: MD -2,27, IC 95% -16,19 – 10,75, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Case management

Tre studi valutavano interventi di *case management* a supporto dei *caregiver* di persone con demenza. Di questi, uno studio su 34 partecipanti (Fortinsky 2009) valutava l'efficacia della partecipazione alla gestione dell'assistenza di un *case consultant* e non riporta differenze tra gruppi né nei sintomi depressivi (CES-D: MD -2,23, IC 95% -9,57 – 5,11, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) né nel carico assistenziale percepito dal *caregiver* (ZBI: MD 1,21, IC 95% -7,87 – 10,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Un secondo studio (Jansen 2011), su 99 partecipanti, valutava l'intervento di un infermiere territoriale specializzato (*district nurse*) e non riporta differenze tra gruppi in sintomi depressivi (CES-D: MD 0,60, IC 95% -3,22 – 4,42, I^2 n.a., affidabilità bassa), carico assistenziale percepito (SPPIC: MD 0,30, IC 95% -1,14 – 1,74, I^2 n.a., affidabilità bassa) e percezione di competenza da parte del *caregiver* (SCQ: MD 0,10, IC 95% -3,54 – 3,74, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Un ultimo studio (Xiao 2016), su 61 partecipanti, valutava l'intervento di un professionista sanitario a domicilio e riporta un aumento significativo del senso di competenza del *caregiver* (*short*-SCQ: MD 9,00, IC 95% 5,09 – 12,91, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Esercizio fisico

Tre studi valutavano interventi di attività ed esercizio fisico a supporto dei *caregiver* di persone con demenza. Di questi, uno studio su 48 partecipanti (Madruga 2021) valutava un intervento a domicilio e non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (GDS: MD -0,80, IC 95% -2,84 – 1,24, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel carico assistenziale percepito (ZBI: MD -8,30, IC 95% -18,34 – 1,74, I^2 n.a., affidabilità

molto bassa) dai *caregiver*. Un secondo studio (Hirano 2011), su 31 partecipanti, valutava un intervento individuale e riporta un miglioramento dei sintomi depressivi (VAS: MD -4,40, IC 95% -6,97 – -1,83, I^2 n.a., affidabilità moderata) e del carico percepito dal *caregiver* (ZBI: MD -5,90, IC 95% -6,93 – -4,87, I^2 n.a., affidabilità moderata). Un ultimo studio (Connell 2009), su 137 partecipanti, valutava un intervento telefonico e non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (CES-D: MD -0,70, IC 95% -2,01 – 0,61, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel carico assistenziale percepito dal *caregiver* (RMBPC: MD -0,50, IC 95% -5,79 – 4,79, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Multicomponente

Trentuno studi indagavano interventi multicomponenti a supporto di *caregiver* di persone con demenza.

Quindici studi valutavano interventi indirizzati esclusivamente al *caregiver*. Di questi, solo uno studio, su 114 partecipanti (Shata 2017) riporta una riduzione dei sintomi depressivi (HAM-D: MD -10,20, IC 95% -11,28 – -9,12, I^2 n.a., affidabilità moderata) e dei livelli di ansia (TMAS: MD -15,05, IC 95% -16,56 – -13,54, I^2 n.a., affidabilità moderata). Nove studi, su un totale di 2.491 partecipanti (Berwig 2017, Davis 2011, Gaugler 2015, Gonyea 2006, Hébert 1994, Martindale-Adams 2013, Newcomer 1999, Shata 2017, Yoo 2018) (ZBI: MD -4,90, IC 95% -10,80 – 1,00, I^2 96%, affidabilità molto bassa) e uno studio su 46 partecipanti (Chen 2015) (CBI: MD -9,40, IC 95% -21,79 – 2,99, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) non riportano differenze tra gruppi nel carico assistenziale percepito dai *caregiver*. Sei studi su un totale di 359 partecipanti (Boots 2018, Davis 2011, Finkel 2007, Gaugler 2015, Martindale-Adams 2013, Mohide 1990) (CES-D: MD -1,15, IC 95% -3,37 – 1,07, I^2 0%, affidabilità bassa), tre studi su un totale di 2.354 partecipanti (Mittelman 2004, Newcomer 1999, Yoo 2018) (GDS: MD -1,26, IC 95% -2,59 - 0,08, I^2 76%, affidabilità molto bassa), uno studio su 81 partecipanti (Berwig 2017) (PHQ-4: MD -0,40, IC 95% -1,02 – 0,22, I^2 n.a., affidabilità bassa) e uno studio su 41 partecipanti (Hébert 1994) (BSI-*depression*: MD 0,86, IC 95% -2,61 – 4,33, I^2 n.a., affidabilità bassa) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi depressivi del *caregiver* misurati con diverse scale. Uno studio su 36 partecipanti (Hébert 1994) (BSI-*anxiety*: MD -0,08, IC 95% -3,48 – 3,32, I^2 n.a., affidabilità bassa), uno studio su 42 partecipanti (Mohide 1990) (STAI: MD -3,02, IC 95% -14,68 – 8,64, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), uno studio su 81 partecipanti (Boots 2018) (HADS: MD 1,46, IC 95% -1,19 – 4,11, I^2 n.a., affidabilità bassa) e un altro studio su 81 partecipanti (Berwig 2017) (PHQ-4: MD -0,31, IC 95% -1,18 – 0,56, I^2 n.a., affidabilità bassa) non riportano differenze tra gruppi nei livelli di ansia del *caregiver* misurati con diversi strumenti. Due studi su un totale di 77 partecipanti (Dichter 2020, Mohide 1990) non riportano differenze tra gruppi nella qualità della vita (SMD 0,22, IC 95% -0,23 – 0,67, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Diciassette studi indagavano interventi mirati ai *caregiver* e alle persone con demenza che assistevano. Di questi, due studi su un totale di 180 partecipanti (Chien 2008, Chien 2011) riportano una riduzione del carico assistenziale del *caregiver* (FCBI: MD -18,99, IC 95% -24,48 – -13,50, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre

otto studi su un totale di 784 partecipanti (Dias 2008, Gaugler 2019, Gitlin 2008, Gitlin 2010, Kwok 2013, Tang 2018, Torkamani 2014, Uyar 2019) (ZBI: MD -1,58, IC 95% -3,81 – 0,65, I^2 n.a., affidabilità bassa) e uno studio su 111 partecipanti (Prick 2015) (SPPIC: MD 0,08, IC 95% -1,12 – 1,28, I^2 n.a., affidabilità bassa) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con strumenti differenti. Uno studio su 61 partecipanti (Uyar 2019) riporta un miglioramento dei sintomi depressivi del *caregiver* (BDI: MD -7,35, IC 95% -13,05 – -1,65, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre cinque studi su un totale di 1.541 partecipanti (Gaugler 2015, Gitlin 2003, Gitlin 2008, Graff 2007, Prick 2015) (CES-D: MD -1,41, IC 95% -5,03 – 2,21, I^2 80%, affidabilità molto bassa), tre studi su un totale di 607 partecipanti (Bruvik 2013, Martin-Cook 2005, Waldorff 2012) (GDS: MD 0,44, IC 95% -0,46 – 1,33, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno studio su 13 partecipanti (Bottino 2005) (MADRS: MD -1,54, IC 95% -8,10 – 5,02, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con strumenti diversi. Uno studio su 61 partecipanti (Uyar 2019) riporta una riduzione dei livelli di ansia del *caregiver* (BAI: MD -7,12, IC 95% -12,89 – -1,35, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre un secondo studio su 13 partecipanti (Bottino 2005) non riporta differenze significative nello stesso esito misurato con strumenti diversi (HAM-A: MD -4,69, IC 95% -9,72 – 0,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 180 partecipanti (Chien 2008, Chien 2011) riportano un miglioramento della qualità della vita del *caregiver* (WHO-QoL: MD 19,63, IC 95% 13,69 – 25,57, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre altri due studi su un totale di 334 partecipanti (Torkamani 2014, Waldorff 2012) (EQ5D-VAS: MD -0,31, IC 95% -4,24 – 3,61, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno studio su 40 partecipanti (Torkamani 2014) (QoLS: MD 4,95, IC 95% -4,56 – 14,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con strumenti diversi.

Meditazione/*mindfulness*

Nove studi indagavano interventi basati su tecniche di meditazione o *mindfulness* indirizzati a *caregiver* di persone con demenza.

Cinque studi valutavano interventi di meditazione. Di questi, uno studio su 46 partecipanti (Danucalov 2013) riporta un miglioramento dei sintomi depressivi (BDI: MD -9,20, IC 95% -15,74 – -2,66, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre uno studio su 39 partecipanti (Lavretsky 2013) (HAM-D: MD -2,10, IC 95% -4,77 – 0,57, I^2 n.a., affidabilità bassa), uno studio su 31 partecipanti (Waelde 2017) (CES-D: MD -5,92, IC 95% -14,32 – 2,48, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio su 17 partecipanti (Leach 2015) (*WebNeuro*: MD 0,24, IC 95% -1,95 – 2,43, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) non riportano differenze tra gruppo trattato e gruppo di controllo nello stesso esito misurato con diversi strumenti. Analogamente, uno studio su 46 partecipanti (Danucalov 2013) riporta una riduzione dei livelli di ansia (BAI: MD -10,90, IC 95% -18,07 – -3,73, I^2 n.a., affidabilità bassa) mentre un secondo studio su 17 partecipanti (Leach 2015) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato con uno strumento diverso (*WebNeuro*: MD -0,48, IC 95% -3,07 – 2,11, I^2 n.a., affidabilità

molto bassa). Infine, due studi rispettivamente su 192 partecipanti (Pandya 2019) e su 17 partecipanti (Leach 2015) non riportano differenze tra gruppi nei livelli di carico assistenziale (ZBI: MD -29,41, IC 95% -31,78 – -27,04, I^2 n.a., affidabilità moderata) e di stress (*WebNeuro*: MD 0,37, IC 95% -1,60 – 2,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) percepiti dal *caregiver*.

Quattro studi valutavano interventi di *mindfulness*. I quattro studi, su un totale di 247 partecipanti (Kor 2019, Kor 2021, Oken 2010, Whitebird 2013) riportano un miglioramento dei sintomi depressivi (CES-D: MD -5,48, IC 95% -10,02 – -0,93, I^2 20%, affidabilità bassa) e dei sintomi di stress (PSS: MD -3,70, IC 95% -6,26 – -1,15, I^2 0%, affidabilità moderata) del *caregiver*, mentre due studi su 149 partecipanti (Kor 2019, Kor 2021) non riportano un miglioramento del carico percepito dal *caregiver* (ZBI: MD -6,83, IC 95% -14,20 – 0,55, I^2 8%, affidabilità molto bassa) e dei sintomi di ansia (HADS: MD -2,21, IC 95% -4,59 – 0,17, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno studio su 78 partecipanti (Whitebird 2013) non riporta miglioramenti nei sintomi di ansia misurati con uno strumento diverso (STAI: MD 0,90, IC 95% -7,03 – 8,83, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Analisi delle prove

I *caregiver* sono risorse preziose non solo per chi riceve assistenza ma anche per tutti i professionisti sanitari, essendovi una connessione diretta con questi ultimi. La grande quantità di tempo che trascorrono nelle attività di *caregiving* permette loro di acquisire una conoscenza intima della persona che assistono, consentendo loro di fornire molte informazioni potenzialmente utili a facilitare un trattamento o la scelta di un ausilio. Lo stesso rapporto intimo che, per esempio, in situazioni in cui la gravità della patologia di una persona compromette la possibilità di comunicare, potrebbe fornire al *caregiver* la strategia più idonea per tradurre sguardi, gesti o qualsiasi tipo di segnale proveniente dal malato, utile soprattutto all'*équipe* di professionisti sanitari.

Aspetto importantissimo è la necessaria prevenzione di esiti fisici, psicologici e sociali negativi nei *caregiver* che, sottoposti al faticoso lavoro di assistenza e sostegno della persona malata, potrebbero subire gli effetti di una lunga esposizione e contatto con patologie di tutti i generi e scatenare a loro volta l'insorgenza di patologie.

Il *burden* e la qualità della vita del *caregiver* sono fattori importanti da monitorare, affinché si possa intervenire il prima possibile per ridurre il primo e mantenere il più alto possibile il secondo, semplificando l'azione di prevenzione di cui sopra.

Per interventi psicoeducativi si intendono programmi strutturati al fine di fornire informazioni su come rispondere efficacemente alle difficoltà dovute alla demenza, come per esempio problemi di memoria e comportamentali. La formazione professionale, invece, fa riferimento all'acquisizione di competenze specifiche per l'assistenza di persone con demenza. Dall'analisi è emerso che la formazione professionale è strettamente legata agli interventi psicoeducativi e quindi è stata ritenuta appropriata la stratificazione delle prove in interventi individuali, di gruppo o basati sulla tecnologia per entrambe le categorie di intervento. Tuttavia, è stato riconosciuto che gli interventi in-

dividuali, di gruppo e tecnologici riportati nelle prove erano eterogenei e comportano approcci e interazioni differenti. È emerso, inoltre, che la scelta della tecnica di intervento può riflettere le preferenze individuali o personali del *caregiver* e approcci specifici possono essere più attenti alle diverse esigenze culturali. Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha convenuto che, sebbene siano assenti risultati che dimostrino l'utilità dei soli interventi psicoeducativi e limitati quelli derivanti dal solo *skill training*, la combinazione di questi elementi mostra, invece, risultati significativi in termini di beneficio in una vasta gamma di domini sia per il *caregiver* sia per la persona con demenza.

Il GdL ha quindi ritenuto opportuno raccomandare interventi psicoeducativi e di formazione professionale che includano le caratteristiche ricorrenti nei dati clinici che mostrano l'efficacia di questi interventi.

Gli studi inclusi suggeriscono che la terapia cognitivo-comportamentale (*Cognitive-Behavioural Therapy*, CBT) di gruppo può fornire benefici, in particolare per i sintomi depressivi. Pertanto, il GdL ha ritenuto opportuno formulare una raccomandazione di ricerca che indagasse l'efficacia di questi interventi in un gruppo più mirato di persone a rischio di disturbi depressivi. Diversamente non sono stati riscontrati effetti positivi per quanto concerne l'ansia e lo stress dei *caregiver*.

Purtroppo, le prove a favore della CBT attraverso l'utilizzo di strumenti tecnologici non hanno evidenziato benefici significativi per i *caregiver*. È stata discussa l'applicabilità di questi interventi basati sulla tecnologia e in particolare la necessità di selezionare attentamente i partecipanti, poiché le persone con competenze nell'uso delle tecnologie basate sul *web* possono usufruire degli interventi in modo diverso rispetto agli altri. D'altra parte, si è preso atto di prove aneddotiche in base alle quali, in generale, la CBT in videoconferenza può essere efficace quanto il trattamento in presenza, in particolare per persone più avvezze all'utilizzo di tecnologie *web based*.

Le prove sugli interventi di *case management* erano limitate ed estremamente eterogenee; pertanto, il GdL ha ritenuto che l'efficacia del *case management* fosse adeguatamente valutata al meglio come parte di altri quesiti come, per esempio, quelli sui modelli di coordinamento (Quesito 7), in quanto vi è un volume maggiore di prove disponibili in quel contesto.

Gli interventi multicomponente sono stati descritti come comprendenti almeno due o più elementi dell'intervento, e sono stati stratificati in interventi indirizzati esclusivamente ai *caregiver* o ai *caregiver* e alle persone con demenza che assistevano.

Alcune criticità che potrebbero aver inficiato l'ottenimento di risultati significativi possono essere individuate nell'alto numero di componenti trattate contemporaneamente nell'intervento, nel tempo di durata dell'intervento spesso troppo breve e nell'assenza di omogeneità dei gruppi che hanno ricevuto i trattamenti multicomponente.

Per esempio, alcuni programmi possono essere stati costruiti senza tener conto dei bisogni specifici dei *caregiver*. Questa modalità potrebbe rendere difficile, per il *caregiver*, la traslazione dei benefici ricevuti dal trattamento nel contesto di vita quotidiano, dove la causa di *burden* potrebbe essere individuata in aspetti puramente pratici.

Inoltre, in alcuni studi è stata riscontrata una ridotta durata globale, che non ha permesso ai *caregiver* di poter beneficiare completamente dei trattamenti.

Infine, viene confermata l'importanza della condivisione delle esperienze tra *caregiver*, anche se in alcuni casi viene riportata la grande differenza di queste tra gli elementi del gruppo in termini principalmente di età e gravità della patologia della persona assistita, che condiziona l'individuazione di eventuali benefici.

Le prove sugli interventi di *mindfulness* suggeriscono una possibile efficacia nel migliorare i sintomi depressivi e lo stress dei *caregiver*, sebbene da studi simili emerga l'assenza di benefici in termini di una riduzione del carico percepito dal *caregiver* e dei sintomi di ansia.

In questi studi la differenza dei risultati potrebbe essere dovuta a diversi fattori come, per esempio, la propensione e predisposizione a questo genere di approcci insieme con il fattore tempo. Infatti, data la complessità di queste attività, si presuppone che per ottenere maggiori benefici sia necessaria una maggiore esposizione temporale, oltre che un'ottima guida. Inoltre, negli studi che utilizzavano la meditazione classica potrebbe essere presente un'ulteriore criticità, rappresentata dall'assenza di una connessione diretta tra il *caregiving* e ciò che materialmente si fa durante una sessione di meditazione.

L'attività di *mindfulness* segue un approccio diverso rispetto alla classica meditazione, nonostante spesso ci siano richiami di questa all'interno dei programmi utilizzati negli studi. Questa impostazione, insieme al fatto che in più studi venivano inserite sessioni di formazione specifiche sul ruolo del *caregiver* e condivisione di strumenti per agevolare e supportare l'attività di *caregiving*, potrebbe essere la giusta combinazione per ottenere buoni risultati.

Il GdL non ha ritenuto le prove sufficientemente solide per suggerire di raccomandare questi interventi rispetto a quelli psicoeducativi e di formazione professionale discussi sopra.

Raccomandazioni

Supporto ai *caregiver*

73	Offrire ai *caregiver* delle persone con demenza interventi psicoeducativi e di formazione mirati all'acquisizione di nuove competenze e abilità che includano fornire: · informazioni riguardo alla demenza, ai suoi sintomi e ai cambiamenti attesi con il progredire della malattia; · strategie personalizzate mirate a strutturare le loro competenze; · strumenti per supportarli nell'assistenza, incluso come comprendere e rispondere a cambiamenti nel comportamento; · strumenti per supportarli nell'adattare i propri stili di comunicazione al fine di migliorare l'interazione con la persona con demenza; · indicazioni su come prendersi cura della propria salute fisica e mentale, il proprio benessere emotivo e spirituale; · indicazioni su come organizzare attività piacevoli e significative con la persona con demenza; · informazioni riguardo ai servizi rilevanti (inclusi servizi riabilitativi, di supporto e psicoterapeutici) e come accedervi; · indicazioni su come pianificare il futuro.	FORTE POSITIVA
74	Garantire che il supporto offerto ai *caregiver* sia: · personalizzato in base alle necessità, preferenze e aspettative del *caregiver* (per esempio, fornire indicazioni sui diritti dei lavoratori ai *caregiver* che hanno un impiego o vogliono averlo); · strutturato per supportarli nell'assistenza di persone con demenza; · disponibile in luoghi facilmente raggiungibili; · fornito in un formato adeguato (per esempio, sessioni individuali o di gruppo, oppure formazione e supporto online); · disponibile in base alle necessità a partire dalla diagnosi e per tutto il corso della malattia.	FORTE POSITIVA
75	Fornire indicazioni ai *caregiver* riguardo ai seguenti servizi cui hanno diritto e come accedervi: · una valutazione formale delle loro necessità, inclusa la loro salute mentale e fisica; · una valutazione della necessità di brevi pause e altri servizi di sollievo.	FORTE POSITIVA
76	Considerare che i *caregiver* delle persone con demenza sono a maggior rischio di disturbi depressivi. Per indicazioni sull'identificazione e gestione dei disturbi depressivi, vedere la Tabella 6 a p. 105.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Supporto ai *caregiver*

16R	Qual è l'efficacia e il rapporto costo efficacia dei trattamenti cognitivo-comportamentali di gruppo per i *caregiver* di persone con demenza che sono ad alto rischio di disturbi depressivi?

Bibliografia

Akkerman RL, Ostwald SK. Reducing anxiety in Alzheimer's disease family caregivers: the effectiveness of a nine-week cognitive-behavioral intervention. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2004; 19(2): 117-23.

Au A, Gallagher-Thompson D, Wong MK et al. Behavioral activation for dementia caregivers: scheduling pleasant events and enhancing communications. Clin Interv Aging 2015; 10: 611-9.

Au A, Li S, Lee K et al. The Coping with Caregiving Group Program for Chinese caregivers of patients with Alzheimer's disease in Hong Kong. Patient Educ Couns 2010; 78(2): 256-60.

Au A, Yip HM, Lai S et al. Telephone-based behavioral activation intervention for dementia family caregivers: Outcomes and mediation effect of a randomized controlled trial. Patient Educ Couns 2019; 102(11): 2049-2059.

Baruah U, Varghese M, Loganathan S et al. Feasibility and preliminary effectiveness of an online training and support program for caregivers of people with dementia in India: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2021; 36(4): 606-617.

Beauchamp N, Irvine AB, Seeley J et al. Worksite-based internet multimedia program for family caregivers of persons with dementia. Gerontologist 2005; 45(6): 793-801.

Belle SH, Burgio L, Burns R et al. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2006; 145(10): 727-38.

Berwig M, Heinrich S, Spahlholz J et al. Individualized support for informal caregivers of people with dementia – effectiveness of the German adaptation of REACH II. BMC Geriatr 2017; 17(1): 286.

Blom MM, Zarit SH, Groot Zwaaftink RB et al. Effectiveness of an Internet intervention for family caregivers of people with dementia: results of a randomized controlled trial. PLoS One 2015; 10(2): e0116622.

Boots LM, de Vugt ME, Kempen GI et al. Effectiveness of a Blended Care Self-Management Program for Caregivers of People With Early-Stage Dementia (Partner in Balance): Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res 2018; 20(7): e10017.

Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM et al. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. Clin Rehabil 2005; 19(8): 861-9.

Bourgeois MS, Schulz R, Burgio LD et al. Skills training for spouses of patients with Alzheimer's disease: Outcomes of an intervention study. Journal of Clinical Geropsychology 2002; 8(1): 53-73.

Brennan PF, Moore SM, Smyth KA. The effects of a special computer network on caregivers of persons with Alzheimer's disease. Nursing Research 1995; 44(3): 166-172.

Bruvik FK, Allore HG, Ranhoff AH et al. The effect of psychosocial support intervention on depression in patients with dementia and their family caregivers: an assessor-blinded randomized controlled trial. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013; 3(1): 386-97.

Burgio L, Stevens A, Guy D et al Impact of two psychosocial interventions on white and African American family caregivers of individuals with dementia. Gerontologist 2003; 43(4): 568-79.

Burns R, Nichols LO, Martindale-Adams J et al. Primary care interventions for dementia caregivers: 2-year outcomes from the REACH study. Gerontologist 2003; 43(4): 547-55.

Caparrol AJS, Martins G, Barbosa GC et al. Effects of a psychoeducational intervention focusing on cognitive training in caregivers of older adults with Alzheimer's disease. Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional 2021; 29: e2886.

Chang BL. Cognitive-behavioral intervention for homebound caregivers of persons with dementia. Nurs Res 1999; 48(3): 173-82.

Charlesworth G, Shepstone L, Wilson E et al. Befriending carers of people with dementia: randomised controlled trial. BMJ 2008; 336(7656): 1295-7.

Chen HM, Huang MF, Yeh YC et al. Effectiveness of coping strategies intervention on caregiver burden among caregivers of elderly patients with dementia. Psychogeriatrics 2015; 15(1): 20-5.

Chien WT, Lee IY. Randomized controlled trial of a dementia care programme for families of home-resided older people with dementia. J Adv Nurs 2011; 67(4): 774-87.

Chien WT, Lee YM. A disease management program for families of persons in Hong Kong with dementia. Psychiatr Serv 2008; 59(4): 433-6.

Chu H, Yang CY, Liao YH et al. The effects of a support group on dementia caregivers' burden and depression. J Aging Health 2011; 23(2): 228-41.

Connell CM, Janevic MR. Effects of a Telephone-Based Exercise Intervention for Dementia Caregiving Wives: A Randomized Controlled Trial. J Appl Gerontol 2009; 28(2): 171-194.

Coon DW, Thompson L, Steffen A et al. Anger and depression management: psychoeducational skill training interventions for women caregivers of a relative with dementia. Gerontologist 2003; 43(5): 678-89.

Cristancho-Lacroix V, Wrobel J, Cantegreil-Kallen I et al. A web-based psychoeducational program for informal caregivers of patients with Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial. J Med Internet Res 2015; 17(5): e117.

Danucalov MA, Kozasa EH, Ribas KT et al. A yoga and compassion meditation program reduces stress in familial caregivers of Alzheimer's disease patients. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 513149.

Davis DH. Dementia: sociological and philosophical constructions. Soc Sci Med 2004; 58(2): 369-78.

Davis JD, Tremont G, Bishop DS et al. A telephone-delivered psychosocial intervention improves dementia caregiver adjustment following nursing home placement. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(4): 380-7.

de Rotrou J, Cantegreil I, Faucounau V et al. Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers? A randomised controlled study. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(8): 833-42.

Dias A, Dewey ME, D'Souza J et al. The effectiveness of a home care program for supporting caregivers of persons with dementia in developing countries: a randomised controlled trial from Goa, India. PLoS One 2008; 3(6): e2333.

Dichter MN, Albers B, Trutschel D et al. TALKING TIME: A pilot randomized controlled trial investigating social support for informal caregivers via the telephone. BMC Health Serv Res 2020; 20(1): 788.

Done DJ, Thomas JA. Training in communication skills for informal carers of people suffering from dementia: a cluster randomized clinical trial comparing a therapist led workshop and a booklet. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16(8): 816-21.

Ducharme FC, Lévesque LL, Lachance LM et al. "Learning to become a family caregiver" efficacy of an intervention program for caregivers following diagnosis of dementia in a relative. Gerontologist 2011; 51(4): 484-94.

Eisdorfer C, Czaja SJ, Loewenstein DA et al. The effect of a family therapy and technology-based intervention on caregiver depression. Gerontologist 2003; 43(4): 521-31.

Finkel S, Czaja SJ, Schulz R et al. E-care: a telecommunications technology intervention for family caregivers of dementia patients. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15(5): 443-8.

Fortinsky RH, Kulldorff M, Kleppinger A et al. Dementia care consultation for family caregivers: collaborative model linking an Alzheimer's association chapter with primary care physicians. Aging Ment Health 2009; 13(2): 162-70.

Fung WY, Chien WT. The effectiveness of a mutual support group for family caregivers of a relative with dementia. Arch Psychiatr Nurs 2002; 16(3): 134-44.

Gallagher-Thompson D, Gray HL, Dupart T et al. Effectiveness of Cognitive/Behavioral Small Group Intervention for Reduction of Depression and Stress in Non-Hispanic White and Hispanic/Latino Women Dementia Family Caregivers: Outcomes and Mediators of Change. J Ration Emot Cogn Behav Ther 2008; 26(4): 286-303.

Gallagher-Thompson D, Gray HL, Tang PC et al. Impact of in-home behavioral management versus telephone support to reduce depressive symptoms and perceived stress in Chinese caregivers: results of a pilot study. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15(5): 425-34.

Gallagher-Thompson D, Wang PC, Liu W et al. Effectiveness of a psychoeducational skill training DVD program to reduce stress in Chinese American dementia caregivers: results of a preliminary study. Aging Ment Health 2010; 14(3): 263-73.

Gaugler JE, Reese M, Sauld J. A Pilot Evaluation of Psychosocial Support for Family Caregivers of Relatives with Dementia in Long-Term Care: The Residential Care Transition Module. Res Gerontol Nurs 2015; 8(4): 161-72.

Gaugler JE, Zmora R, Mitchell LL et al. Six-Month Effectiveness of Remote Activity Monitoring for Persons Living With Dementia and Their Family Caregivers: An Experimental Mixed Methods Study. Gerontologist 2019; 59(1): 78-89.

Gavrilova SI, Ferri CP, Mikhaylova N et al. Helping carers to care--the 10/66 dementia research group's randomized control trial of a caregiver intervention in Russia. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(4): 347-54.

Ghaffari F, Rostami M, Fotokian Z et al. Effectiveness of Resilience Education in the Mental Health of Family Caregivers of Elderly Patients with Alzheimer's Disease. Iran J Psychiatry Behav Sci 2019; 13(3): e69507.

Gitlin LN, Belle SH, Burgio LD et al. Effect of multicomponent interventions on caregiver burden and depression: the REACH multisite initiative at 6-month follow-up. Psychol Aging 2003; 18(3): 361-74.

Gitlin LN, Corcoran M, Winter L et al. A randomized, controlled trial of a home environmental intervention: effect on efficacy and upset in caregivers and on daily function of persons with dementia. Gerontologist 2001; 41(1): 4-14.

Gitlin LN, Winter L, Burke J et al. Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16(3): 229-39.

Gitlin LN, Winter L, Dennis MP et al. A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial. JAMA 2010; 304(9): 983-91.

Gonyea JG, O'Connor MK, Boyle PA. Project CARE: a randomized controlled trial of a behavioral intervention group for Alzheimer's disease caregivers. Gerontologist 2006; 46(6): 827-32.

Gonzalez EW, Polansky M, Lippa CF et al. Enhancing resourcefulness to improve outcomes in family caregivers and persons with Alzheimer's disease: a pilot randomized trial. Int J Alzheimers Dis 2014; 2014: 323478.

Goodman CC, Pynoos J. A model telephone information and support program for caregivers of Alzheimer's patients. Gerontologist 1990; 30(3): 399-404.

Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M et al. Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62(9): 1002-9.

Guerra M, Ferri CP, Fonseca M et al. Helping carers to care: the 10/66 dementia research group's randomized control trial of a caregiver intervention in Peru. Braz J Psychiatry 2011; 33(1): 47-54.

Hattink B, Meiland F, van der Roest H et al. Web-Based STAR

E-Learning Course Increases Empathy and Understanding in Dementia Caregivers: Results from a Randomized Controlled Trial in the Netherlands and the United Kingdom. J Med Internet Res 2015; 17(10): e241.

Hébert R, Leclerc G, Bravo G et al. Efficacy of a support group programme for care-givers of demented patients in the community: a randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr 1994; 18(1): 1-14.

Hébert R, Lévesque L, Vézina J et al. Efficacy of a psychoeducative group program for caregivers of demented persons living at home: a randomized controlled trial. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2003; 58(1): S58-67.

Hepburn K, Nocera J, Higgins M et al. Results of a Randomized Trial Testing the Efficacy of Tele-Savvy, an Online Synchronous/Asynchronous Psychoeducation Program for Family Caregivers of Persons Living with Dementia. Gerontologist 2022; 62(4): 616-628.

Hepburn KW, Lewis M, Narayan S et al. Partners in caregiving: A psychoeducation program affecting dementia family caregivers' distress and caregiving outlook. Clinical Gerontologist 2005; 29(1): 53-69.

Hepburn KW, Tornatore J, Center B et al. Dementia family caregiver training: affecting beliefs about caregiving and caregiver outcomes. J Am Geriatr Soc 2001; 49(4): 450-7.

Hirano A, Suzuki Y, Kuzuya M et al. Influence of regular exercise on subjective sense of burden and physical symptoms in community-dwelling caregivers of dementia patients: a randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr 2011; 53(2): e158-63.

Horvath KJ, Trudeau SA, Rudolph JL et al. Clinical trial of a home safety toolkit for Alzheimer's disease. Int J Alzheimers Dis 2013; 2013: 913606.

Jansen AP, van Hout HP, Nijpels G et al. Effectiveness of case management among older adults with early symptoms of dementia and their primary informal caregivers: a randomized clinical trial. Int J Nurs Stud 2011; 48(8): 933-43. .

Joling KJ, van Marwijk HW, Smit F et al. Does a family meetings intervention prevent depression and anxiety in family caregivers of dementia patients? A randomized trial. PLoS One 2012; 7(1): e30936.

Judge KS, Yarry SJ, Looman WJ et al. Improved Strain and Psychosocial Outcomes for Caregivers of Individuals with Dementia: Findings from Project ANSWERS. Gerontologist 2013; 53(2): 280-92.

Kajiyama B, Thompson LW, Eto-Iwase T et al. Exploring the effectiveness of an internet-based program for reducing caregiver distress using the iCare Stress Management e-Training Program. Aging Ment Health 2013; 17(5): 544-54. Erratum in: Aging Ment Health. 2013;17(5):c1.

Kales HC, Gitlin LN, Stanislawski B et al. Effect of the WeCareAdvisor™ on family caregiver outcomes in dementia: a pilot randomized controlled trial. BMC Geriatr 2018; 18(1): 113.

Kor PPK, Liu JYW, Chien WT. Effects of a modified mindfulness-based cognitive therapy for family caregivers of people with dementia: A pilot randomized controlled trial. Int J Nurs Stud 2019; 98: 107-117.

Kor PPK, Liu JYW, Chien WT. Effects of a Modified Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Family Caregivers of People With Dementia: A Randomized Clinical Trial. Gerontologist 2021; 61(6): 977-990.

Kurz A, Wagenpfeil S, Hallauer J et al. Evaluation of a brief educational program for dementia carers: the AENEAS study. Int J Geriatr Psychiatry 2010; 25(8): 861-9.

Kwok T, Au A, Wong B et al. Effectiveness of online cognitive behavioral therapy on family caregivers of people with dementia. Clin Interv Aging 2014; 9: 631-6.

Kwok T, Wong B, Ip I et al. Telephone-delivered psychoeducational intervention for Hong Kong Chinese dementia caregivers: a single-blinded randomized controlled trial. Clin Interv Aging 2013; 8: 1191-7.

Lavretsky H, Epel ES, Siddarth P et al. A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28(1): 57-65.

Leach MJ, Francis A, Ziaian T. Transcendental Meditation for the improvement of health and wellbeing in community-dwelling dementia caregivers [TRANSCENDENT]: a randomised wait-list controlled trial. BMC Complement Altern Med 2015; 15: 145.

Liddle J, Smith-Conway ER, Baker R et al. Memory and communication support strategies in dementia: effect of a training program for informal caregivers. Int Psychogeriatr 2012; 24(12): 1927-42.

Livingston G, Barber J, Rapaport P et al. Clinical effectiveness of a manual based coping strategy programme (START, STrAtegies for RelaTives) in promoting the mental health of carers of family members with dementia: pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2013; 347: f6276.

Losada A, Márquez-González M, Romero-Moreno R et al. Cognitive-behavioral therapy (CBT) versus acceptance and commitment therapy (ACT) for dementia family caregivers with significant depressive symptoms: Results of a randomized clinical trial. J Consult Clin Psychol 2015; 83(4): 760-72.

Losada A, Márquez-González M, Romero-Moreno R. Mechanisms of action of a psychological intervention for dementia caregivers: effects of behavioral activation and modification of dysfunctional thoughts. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(11): 1119-27.

Losada Baltar A, Izal Fernández de Trocóniz M, Montorio Cerrato I et al. Eficacia diferencial de dos intervenciones psicoeducativas para cuidadores de familiares con demencia [Differential efficacy of two psychoeducational interventions for dementia family caregivers]. Rev Neurol 2004; 38(8): 701-8.

Madruga M, Gozalo M, Prieto J et al. Effects of a home-based exercise program on mental health for caregivers of relatives with dementia: a randomized controlled trial. Int Psychogeriatr 2021; 33(4): 359-372.

Mahoney DF, Tarlow BJ, Jones RN. Effects of an automated telephone support system on caregiver burden and anxiety: findings from the REACH for TLC intervention study. Gerontologist 2003; 43(4): 556-67.

Márquez-González M, Losada A, Izal M et al. Modification of dysfunctional thoughts about caregiving in dementia family caregivers: description and outcomes of an intervention programme. Aging Ment Health 2007; 11(6): 616-25.

Marriott A, Donaldson C, Tarrier N et al. Effectiveness of cognitive-behavioural family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 2000; 176: 557-62.

Martín-Carrasco M, Martín MF, Valero CP et al. Effectiveness of a psychoeducational intervention program in the reduction of caregiver burden in Alzheimer's disease patients' caregivers. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(5): 489-99.

Martin-Cook K, Davis BA, Hynan LS et al. A randomized, controlled study of an Alzheimer's caregiver skills training program. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2005; 20(4): 204-10.

Martindale-Adams J, Nichols LO, Burns R et al. A trial of dementia caregiver telephone support. Can J Nurs Res 2013; 45(4): 30-48.

Meichsner F, Theurer C, Wilz G. Acceptance and treatment effects of an internet-delivered cognitive-behavioral intervention for family caregivers of people with dementia: A randomized-controlled trial. J Clin Psychol 2019; 75(4): 594-613.

Mittelman MS, Roth DL, Coon DW et al. Sustained benefit of supportive intervention for depressive symptoms in caregivers of patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 2004; 161(5): 850-6.

Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL et al. A randomized trial of family caregiver support in the home management of dementia. J Am Geriatr Soc 1990; 38(4): 446-54.

Newcomer R, Yordi C, DuNah R et al. Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on caregiver burden and depression. Health Serv Res 1999; 34(3): 669-89.

Nobili A, Riva E, Tettamanti M et al. The effect of a structured intervention on caregivers of patients with dementia and problem behaviors: a randomized controlled pilot study. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004; 18(2): 75-82.

Oken BS, Fonareva I, Haas M et al. Pilot controlled trial of mindfulness meditation and education for dementia caregivers. J Altern Complement Med 2010; 16(10): 1031-8.

Ostwald SK, Hepburn KW, Caron W et al. Reducing caregiver burden: a randomized psychoeducational intervention for caregivers of persons with dementia. Gerontologist 1999; 39(3): 299-309.

Pandya SP. Meditation Program Enhances Self-efficacy and Resilience of Home-based Caregivers of Older Adults with Alzheimer's: A Five-year Follow-up Study in Two South Asian Cities. J Gerontol Soc Work 2019; 62(6): 663-681.

Prick AE, de Lange J, Twisk J et al. The effects of a multi-component dyadic intervention on the psychological distress of family caregivers providing care to people with dementia: a randomized controlled trial. Int Psychogeriatr 2015; 27(12): 2031-44.

Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR et al. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. Int Psychogeriatr 2000; 12(2): 249-65.

Salehinejad S, Jannati N, Azami M et al. A web-based information intervention for family caregivers of patients with Dementia: A randomized controlled trial. Journal of Information Science 2022: 1-12.

Sarabia-Cobo C, Pérez V, de Lorena P et al. Effectiveness of a telephone intervention based on motivational health coaching for improving the mental health of caregivers of people with dementia: A randomised controlled trial. Int J Older People Nurs 2021; 16(5): e12398.

Seike A, Sumigaki C, Takeuchi S et al. Efficacy of group-based multi-component psycho-education for caregivers of people with dementia: A randomized controlled study. Geriatr Gerontol Int 2021; 21(7): 561-567.

Senanarong V, Jamjumras P, Harmphadungkit K et al. A counselling intervention for caregivers: effect on neuropsychiatric symptoms. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(8): 781-8.

Sepe-Monti M, Vanacore N, Bartorelli L et al. The Savvy Caregiver Program: A Probe Multicenter Randomized Controlled Pilot Trial in Caregivers of Patients Affected by Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2016; 54(3): 1235-1246.

Shata ZN, Amin MR, El-Kady HM et al. Efficacy of a multi-component psychosocial intervention program for caregivers of persons living with neurocognitive disorders, Alexandria, Egypt: A randomized controlled trial. Avicenna J Med 2017; 7(2): 54-63.

Steffen AM. Anger management for dementia caregivers: A preliminary study using video and telephone interventions. Behavior Therapy 2000; 31(2): 281-299.

Stirling C, Leggett S, Lloyd B et al. Decision aids for respite service choices by carers of people with dementia: development and pilot RCT. BMC Med Inform Decis Mak 2012; 12: 21.

Tang SH, Chio OI, Chang LH et al. Caregiver active participation in psychoeducational intervention improved caregiving skills and competency. Geriatr Gerontol Int 2018; 18(5): 750-757.

Tawfik NM, Sabry NA, Darwish H et al. Psychoeducational Program for the Family Member Caregivers of People with Dementia to Reduce Perceived Burden and Increase Patient's Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. J Prim Care Community Health 2021; 12: 21501327211014088.

Töpfer NF, Sittler MC, Lechner-Meichsner F et al. Long-term effects of telephone-based cognitive-behavioral intervention for family caregivers of people with dementia: Findings at 3-year follow-up. J Consult Clin Psychol 2021; 89(4): 341-349.

Torkamani M, McDonald L, Saez Aguayo I et al. A randomized controlled pilot study to evaluate a technology platform for the assisted living of people with dementia and their carers. J Alzheimers Dis 2014; 41(2): 515-23.

Tremont G, Davis JD, Bishop DS et al Telephone-Delivered Psychosocial Intervention Reduces Burden in Dementia Caregivers. Dementia (London) 2008; 7(4): 503-520.

Tremont G, Davis JD, Papandonatos GD et al. Psychosocial telephone intervention for dementia caregivers: A randomized, controlled trial. Alzheimers Dement 2015; 11(5): 541-8.

Ulstein ID, Sandvik L, Wyller TB et al. A one-year randomized controlled psychosocial intervention study among family carers of dementia patients--effects on patients and carers. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(6): 469-75.

Uyar F, Özmen D, Mavioğlu H et al. Assessment of the impact of dementia care and support program in both patient and caregiver outcomes: an intervention study. Turkish Journal of Geriatrics-Turk Geriatri Dergisi 2019; 22(04): 482-493.

Waelde LC, Meyer H, Thompson JM et al. Randomized Controlled Trial of Inner Resources Meditation for Family Dementia Caregivers. J Clin Psychol 2017; 73(12): 1629-1641.

Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). BMJ 2012; 345: e4693.

Whitebird RR, Kreitzer M, Crain AL et al. Mindfulness-based stress reduction for family caregivers: a randomized controlled trial. Gerontologist 2013; 53(4): 676-86.

Wilz G, Reder M, Meichsner F et al. The Tele.TAnDem Intervention: Telephone-based CBT for Family Caregivers of People With Dementia. Gerontologist 2018; 58(2): e118-e129.

Winter L, Gitlin LN. Evaluation of a telephone-based support group intervention for female caregivers of community-dwelling individuals with dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2006; 21(6): 391-7.

Xiao LD, De Bellis A, Kyriazopoulos H et al. The Effect of a Personalized Dementia Care Intervention for Caregivers From Australian Minority Groups. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2016; 31(1): 57-67.

Yazdanmanesh M, Esmaeili R, Nasiri M et al. Relieving care burden and promoting health-related quality of life for family caregivers of elderly people with Alzheimer's disease via an empowerment program. Aging Clin Exp Res 2023; 35(1): 73-83.

Yoo R, Yeom J, Kim GH et al. A Multicenter, Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy of a Therapeutic Intervention Program for Caregivers of People with Dementia. J Clin Neurol 2019; 15(2): 235-242. Erratum in: J Clin Neurol 2019; 15(3): 428. Erratum in: J Clin Neurol 2020; 16(1): 179.

Zarit SH, Zarit JM, Reever KE. Memory training for severe memory loss: effects on senile dementia patients and their families. Gerontologist 1982; 22(4): 373-7.

I trattamenti farmacologici per i sintomi cognitivi

Introduzione

La storia delle sperimentazioni farmacologiche mirate a individuare una terapia che modifichi il decorso della demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) è lunga oltre trent'anni. Il principio che ha indirizzato la ricerca è la cosiddetta ipotesi della cascata amiloidea, tuttora considerata parte integrante dell'ipotesi eziopatogenetica alla base della degenerazione nell'AD.

Secondo questa ipotesi, esiste una stretta relazione temporale nella comparsa dei due aggregati di proteine anomale, le placche di β amiloide (*amyloid*-β, Aβ) e i grovigli neurofibrillari (*neurofibrillary tangles*, NFT) di proteina *Tau* iperfosforilata (p-*Tau*), che caratterizzano le alterazioni istopatologiche cerebrali patognomoniche di questa forma di demenza. La deposizione in aggregati insolubili fibrillari di peptide Aβ 42, per uno squilibrio tra produzione e ridotta degradazione, rappresenterebbe l'evento centrale della progressione dell'alterazione neuropatologica caratteristica della patologia. Tale considerazione è stata negli anni fortemente supportata non solo da riscontri neuropatologici, ma anche da prove genetiche che derivano dalle rare forme ereditarie di patologia, sostenute da mutazioni del gene della presenilina 1 e 2 (*PSEN1*, *PSEN2*) e della proteina precursore dell'amiloide (*Amyloid Precursor Protein*, APP), causa di malattie a trasmissione autosomica dominante (Selkoe 2016).

Le alterazioni patologiche sarebbero presenti a livello della corteccia cerebrale decadi prima che si manifesti la sintomatologia clinica cognitiva caratteristica della malattia (Jansen 2015).

Secondo l'originale ipotesi, la patologia Aβ guiderebbe la patologia legata alla proteina *Tau*, con una progressiva degenerazione che coinvolge inizialmente le aree cerebrali temporo-basali e fronto-mesiali e quindi si diffonde alla restante neocorteccia, alla corteccia sensorimotoria e infine al corpo striato (Braak 1991, Braak 1995).

Più recenti prove descrivono tuttavia una disconnessione spaziale e temporale tra gli aspetti patologici cardinali dell'AD legati alle due proteine. L'accumulo di placche Aβ e NFT segue, durante l'avanzamento della patologia, una distinta progressione regionale nell'encefalo (Hyman 2012). Le alterazioni legate a patologia *Tau* sarebbero presenti prima della patologia amiloidea, coinvolgendo le regioni temporali mesiali, l'ippocampo, l'amigdala, la corteccia entorinale, per estendersi successivamente a tutta la corteccia cerebrale, con una caratteristica diffusione che inizia dalle regioni limbiche e diffonde alla neocorteccia (Braak 1991). Tale alterazione cerebrale legata a *Tau* sarebbe tuttavia caratterizzata in questa fase iniziale da "benignità clinica" (Crary 2014).

Attualmente si ritiene che la degenerazione legata ai NFT di proteina *Tau* iperfosforilata (stadi di Braak I-VI) sia quella che correla meglio con la progressione dei disturbi cognitivi (Pontecorvo 2017).

L'ordine con cui queste proteinopatie si instaurano e la loro relazione sinergica con la neurodegenerazione devono essere tuttavia ancora chiaramente compresi.

Le uniche categorie di farmaci disponibili attualmente, autorizzate dalle autorità regolatorie per il trattamento dell'AD, sono rappresentate dagli inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) quali donepezil, galantamina, rivastigmina, e dalla memantina, che agisce come antagonista dei recettori NMDA del glutammato.

Il razionale della terapia con AChEI è fondato su una delle prime teorie che ipotizzano che una disfunzione dell'attività colinergica cerebrale, legata al neurotrasmettitore acetilcolina (ACh), sia legata allo sviluppo di declino cognitivo nell'AD. L'ACh rappresenta uno dei più importanti neurotrasmettitori del sistema nervoso, sia centrale sia periferico. La sua azione a livello centrale è fondamentale per memoria e apprendimento. Per tale ragione, si è ipotizzato che un farmaco con capacità di inibire l'enzima acetilcolinesterasi (AChE) che degrada la ACh, consentendo di mantenere più a lungo il neurotrasmettitore a livello sinaptico, avrebbe potuto migliorare la funzione cognitiva nelle persone con demenza.

Oltre a ciò, la prova che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutammatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca alla manifestazione dei sintomi cognitivi e alla progressione della neurodegenerazione, ha supportato la sperimentazione e la successiva autorizzazione all'utilizzo di memantina nell'AD.

La memantina, grazie alla sua attività di antagonista dei recettori del glutammato, ha la capacità di modulare gli effetti legati a livelli patologicamente alti di neurotrasmettitore, che, causando sovrastimolazione glutammatergica e neurotossicità, possono comportare disfunzione dei neuroni cerebrali.

Nessuno di questi farmaci ha tuttavia mostrato un'azione neuroprotettiva, di avere cioè capacità di interferire con il decorso progressivo della degenerazione e del declino cognitivo. Questi farmaci rappresentano un trattamento esclusivamente sintomatico, offrendo un miglioramento modesto dei sintomi cognitivi che caratterizzano la malattia e mantenendo più a lungo le abilità funzionali quotidiane nel medio termine (come misurato da scale quali ADAS-Cog, ADL, CDR). La loro efficacia e tollerabilità appare tuttavia variabile tra le persone con AD che li assumono.

I tre farmaci AChEI in commercio, donepezil, galantamina e rivastigmina, sono sottoposti a precisa regolamentazione di prescrizione. Sono raccomandati in monoterapia per il trattamento dell'AD da lieve a moderata solo in seguito all'appropriata valutazione di un medico neurologo, geriatra o psichiatra con competenze specifiche (Nota 85 AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). La prescrizione con rimborsabilità nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può avvenire solo da parte di neurologi, geriatri e psichiatri che operino in Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) riconosciuti sul territorio nazionale.

Il trattamento in monoterapia con memantina rappresenta un'opzione per persone con AD moderata che non tollerino il trattamento con AChEI o presentino controindicazioni agli stessi, e per persone con AD grave. La memantina può inoltre essere considerata in aggiunta a terapia con AChEI in caso di malattia moderata e grave a giudizio del medico esperto.

La tollerabilità e la posologia dei farmaci devono essere regolarmente rivalutate. I medici dei CDCD effettuano un monitoraggio regolare della persona che assume questi farmaci con il supporto del Medico di Medicina Generale (MMG). Particolare attenzione viene posta a complicanze cardiache in particolare bradicardia e allungamento del QTc, per cui è richiesto un monitoraggio dell'ECG, e sintomi gastrointestinali legati all'azione colinergica (nausea e diarrea).

Il trattamento con AChEI e memantina è stato sperimentato anche in altre forme di demenza, tra cui la demenza frontotemporale, la demenza vascolare, le demenze a corpi di Lewy. A oggi però, il solo farmaco che ha un'indicazione per il trattamento di una forma di demenza diversa da AD è la rivastigmina in compresse, indicata per il trattamento della demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson.

Allo stato attuale, l'assenza di farmaci in grado di interferire sulla progressione della demenza ha posto l'attenzione anche su terapie già in commercio per il trattamento di altre patologie. Questi farmaci, sulla base di una plausibilità biologica, sono stati sperimentati allo specifico scopo di testarne la capacità di rallentare la progressione di demenza o di conversione da *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a demenza, intervenendo sui principali fattori di rischio noti per le demenze, come i fattori di rischio cardiovascolari e metabolici (per esempio diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia).

A oggi non esistono in commercio farmaci capaci di rallentare o bloccare la progressione di patologia. Negli ultimi due decenni, enormi sforzi economici hanno permesso di sviluppare terapie altamente innovative con l'obiettivo di agire come farmaci modificanti la storia naturale della malattia (*Disease-Modifying Therapies,* DMT). Negli Stati Uniti sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) due anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di Aβ, aducanumab e lecanemab. In Europa, da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA), è in corso la valutazione per l'approvazione all'immissione in commercio di lecanemab, farmaco che ha mostrato capacità di legare e rimuovere le forme fibrillari di Aβ. Nei *trial* randomizzati e controllati, questo farmaco si è mostrato efficace nel rimuovere le placche amiloidee a livello cerebrale in persone con diagnosi di MCI dovuto ad AD e AD lieve definita dal dato della PET amiloide. Anche un altro anticorpo monoclonale, donanemab, in corso di valutazione sia da parte di EMA sia di FDA, ha mostrato un'ottima capacità di rimozione delle forme insolubili di Aβ. Il miglioramento della *performance* cognitiva, valutata mediante la scala CDR-SB, e della capacità funzionale è però apparso minimo nei due trattamenti, sottolineando la disconnessione tra carico di patologia amiloidea cerebrale e sintomi clinici. I due farmaci, aducanumab e lecanemab, come già altri anticorpi monoclonali in precedenti studi, hanno dimostrato un significativo aumento di eventi avversi, in particolar modo di eventi identificabili tramite Risonanza Magnetica e definiti *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA), nella loro manifestazione ARIA-E (edema) e ARIA-H (microemorragie). Gli eventi ARIA, come osservato da numerosi studi randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT), spesso sono eventi asintomatici, tuttavia, possono anche causare sintomi

clinici quali cefalea, stato confusionale e cadute. In alcuni studi, gli eventi ARIA si sono rivelati anche fatali. Gli eventi ARIA si possono presentare anche come eventi gravi dal punto di vista radiologico, ma asintomatici dal punto di vista clinico. Questi aspetti destano molta preoccupazione sia dal punto di vista clinico sia dal punto di vista della gestione e monitoraggio nella pratica clinica, soprattutto perché al momento non si conoscono gli effetti a lungo termine (Cogswell 2022, Sperling 2011).

Bibliografia

Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82: 239-259.

Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's Disease-Related Neurofibrillary Changes. Neurobiology of Aging 1995; 16(3): 271-284.

Crary JF. Trojanowski JQ, Schneider JA et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol 2014; 128: 755–66.

Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. AJNR Am J Neuroradiol 2022; 43: E19-E35.

Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA 2015; 313(19): 1924-38.

Hyman BT, Phelps CH, Beach TG et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2012; 8(1): 1-13.

Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Navitsky M et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. Brain 2017; 140(3): 748-763.

Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 2016; 8(6): 595-608.

Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. Alzheimers Dement 2011; 7(4): 367-85.

Inibitori delle acetilcolinesterasi, memantina e farmaci biologici nella demenza di Alzheimer e nel *Mild Cognitive Impairment*

Quesito 15a	**Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di inibitori delle acetilcolinesterasi e di memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?**
Quesito 15b	**Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di inibitori delle acetilcolinesterasi e di memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?**
Quesito 15c	**Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di un intervento con farmaci biologici (immunizzazione attiva e passiva) in persone con demenza di Alzheimer o *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 15A	QUESITO 15B	QUESITO 15C
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	3.703	1.345	3.015
Studi selezionati e letti in *full text*	87	45	96
Studi inclusi	55	6	45
Totale studi inclusi	55	6	45

Criteri di eleggibilità

QUESITO 15A

Popolazione	Persone con età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza di Alzheimer.
Intervento	• Farmaci inibitori delle acetilcolinesterasi: donepezil, galantamina, rivastigmina. • Farmaci inibitori del recettore del NMDA: memantina.
Confronto	Placebo.
Esiti	• Esiti cognitivi, tra cui: MMSE; ADAS-Cog. • Esiti funzionali, tra cui: ADCS-ADL. • Esiti di funzionamento globale, tra cui: CIBIC+. • Esiti non cognitivi, tra cui: NPI; Interruzione del trattamento a causa di eventi avversi.

QUESITO 15B

Popolazione	Popolazione ≥ 40 anni con una diagnosi di MCI.
Intervento	• Farmaci inibitori delle acetilcolinesterasi: donepezil, galantamina, rivastigmina. • Farmaci inibitori del recettore del NMDA: memantina.
Confronto	Placebo.
Esiti	• Esiti cognitivi, funzionali e globali. • Esiti di sicurezza e tollerabilità. • Mortalità. • Conversione a demenza.

QUESITO 15C

Popolazione	Popolazione che ha ricevuto una diagnosi di demenza di Alzheimer o di MCI.
Intervento	Farmaci con attività immunoterapica (attiva o passiva) quali: • farmaci ad attività immunoterapica attiva; • anticorpi monoclonali (diretti contro la proteina *Tau* o la Aβ).
Confronto	Placebo.
Esiti	• Esiti clinici. • Esiti di sicurezza e tollerabilità: – eventi avversi; – eventi avversi gravi; – ARIA-E, ARIA-H; – mortalità. • Esiti di rimozione delle proteine *target*: – riduzione del carico amiloideo tramite PET; – riduzione del carico di *Tau* tramite PET.

Obiettivo

Quesito 15a

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura è stato identificare tutti gli studi randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che valutavano l'efficacia e sicurezza di donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina per il trattamento dei sintomi cognitivi, funzionali, globali nella demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD). Il quesito valutava il trattamento in monoterapia con donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina. L'efficacia e sicurezza della combinazione di inibitori delle acetilcolinesterasi o combinazione di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina è analizzata nel Quesito 17a.

Il quesito è stato adattato al contesto del sistema sanitario italiano in quanto la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) degli inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina deve essere fatta esclusivamente nel contesto dei Centri

per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) da parte di un neurologo, geriatra o psichiatra con specifiche competenze ed esperienza. Per ulteriori informazioni, vedere la Nota 85 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate sui trattamenti farmacologici combinati per trattare i sintomi cognitivi dell'AD. Le revisioni sistematiche sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti. Sono stati inclusi solo RCT che riportavano dati di efficacia sugli esiti clinici (funzioni cognitive, abilità funzionali e quadro globale) e di sicurezza.

I risultati di efficacia e sicurezza sono presentati come sia indipendentemente dalla gravità di malattia sia stratificati per AD da lieve a moderata e AD da moderata a grave.

Quesito 15b

Obiettivo della revisione sistematica della letteratura è stato sintetizzare le prove attualmente disponibili da RCT riguardanti l'efficacia e la sicurezza degli inibitori delle acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) e dell'inibitore del recettore del NMDA memantina nel trattamento dei sintomi cognitivi, funzionali e globali in persone con diagnosi di MCI.

Quesito 15c

Obiettivo della revisione sistematica della letteratura è stato sintetizzare le prove attualmente disponibili da RCT riguardanti l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici ad attività immunoterapica attiva e passiva (anticorpi monoclonali) diretti contro le diverse forme di Aβ e la proteina *Tau* in persone con AD o con MCI dovuto ad AD.

Sintesi delle prove

Quesito 15a

In linea con la LG NICE, è stato considerato come base della revisione sistematica della letteratura per il Quesito 15a un *Health Technology Assessment* (HTA), il *technology appraisal* TA217 prodotto dal NICE,[1] ed è stato deciso di condurre l'aggiornamento di tale documento (Bond 2012).

Donepezil

Complessivamente, 25 RCT (Black 2007, Burns 1999, Courtney 2004, Feldman 2001, Frölich 2011, Gault 2015, Gault 2016, Gauthier 2002, Haig 2014, Holmes 2004, Homma 2000, Homma 2008, Jia 2017, Johannsen 2006, Krishnan 2003, Maher-Edwards 2011, Mazza 2006, Mohs 2001, Moraes 2006, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tariot 2001, Tune 2003, Winblad 2001, Winblad 2006) valutavano il trat-

[1] NICE. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance [TA217]. Ultimo aggiornamento: giugno 2018. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ta217 (Ultima visita: 30/08/2023).

tamento con donepezil in persone con AD. I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al controllo negli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in 12 RCT (Burns 1999, Frölich 2011, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Homma 2000, Johanssen 2006, Maher-Edwards 2011, Moraes 2006, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tune 2003) (SMD -0,38, IC 95% -0,49 – -0,26, I^2 42%, n = 2.766, affidabilità moderata) e MMSE in 19 RCT (Courtney 2004, Black 2007, Feldman 2001, Frölich 2011, Gault 2015, Gault 2016, Gauthier 2002, Haig 2014, Holmes 2004, Jia 2017, Johanssen 2006, Maher-Edwards 2011, Mazza 2006, Mohs 2001, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tariot 2001, Winblad 2001, Winblad 2006) (MD 0,99, IC 95% 0,79 – 1,19, I^2 0%, n = 4.335, affidabilità alta). I dati riportano anche un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli negli esiti funzionali in sei RCT (Black 2007, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Homma 2008, Winblad 2006) (ADCS-ADL: MD 1,40, IC 95% 0,69 – 2,11, I^2 8%, n = 1.220, affidabilità alta), negli esiti globali in tre RCT (Burns 1999, Gauthier 2002, Rogers 1998) (CIBIC+: MD -0,38, IC 95% -0,49 – -0,28, I^2 0%, n = 1.371, affidabilità alta), e nei sintomi neuropsichiatrici in nove RCT (Black 2007, Feldman 2001, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Johanssen 2006, Tariot 2001, Tune 2003, Winblad 2006) (NPI: MD -2,08, IC 95% -3,01 – -1,14, I^2 59%, n = 1.671, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, 18 RCT (Black 2007, Burns 1999, Feldman 2001, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Homma 2000, Homma 2008, Jia 2017, Krishnan 2003, Maher-Edwards 2011, Mazza 2006, Mohs 2001, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tariot 2001, Winblad 2001, Winblad 2006) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,42, IC 95% 1,18 – 1,72, I^2 0%, n = 4.818, affidabilità alta).

In totale, 19 RCT valutavano il trattamento con donepezil in persone con AD di grado da lieve a moderato (Burns 1999, Courtney 2004, Frölich 2011, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Holmes 2004, Homma 2000, Johanssen 2006, Krishnan 2003, Maher-Edwards 2011, Mazza 2006, Mohs 2001, Moraes 2006, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tariot 2001, Tune 2003, Winblad 2001). I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli negli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in 12 RCT (Burns 1999, Frölich 2011, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Homma 2000, Johanssen 2006, Maher-Edwards 2011, Moraes 2006, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tune 2003) (SMD -0,37, IC 95% -0,49 – -0,25, I^2 45%, n = 2.326, affidabilità moderata) e tramite MMSE in otto RCT (Frölich 20011, Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Mazza 2006, Mohs 2001, Rogers 1998, Tariot 2001) (MD 0,88, IC 95% 0,53 – 1,23, I^2 0% n = 1.253, affidabilità alta). I dati riportano anche un miglioramento nel gruppo trattato negli esiti funzionali in tre RCT (Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014) (ADCS-ADL: MD 2,43, IC 95% 0,83 – 4,03, I^2 28%, n = 391, affidabilità alta), negli esiti globali in due RCT (Burns 1999, Rogers 1998) (CIBIC+: MD -0,36, IC 95% -0,48 – -0,25, I^2 0%, n = 1.268, affidabilità alta) e nei sintomi neuropsichiatrici in sei RCT (Gault 2015, Gault 2016, Haig 2014, Johanssen 2006, Tariot 2001, Tune 2003) (NPI: MD -1,50, IC 95% -2,79 – -0,21, I^2 27%, n = 1.398, affidabilità alta). In termini di sicurezza, 13 RCT (Burns 1999, Gault

2015, Gault 2016, Haig 2014, Homma 2000, Krishnan 2003, Maher-Edwards 2011, Mazza 2006, Mohs 2001, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tariot 2001, Winblad 2001) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,36, IC 95% 1,07 – 1,72, I^2 0%, n = 3.322, affidabilità alta).

Complessivamente, sei RCT valutavano il trattamento con donepezil in persone con AD di grado da moderato a grave (Black 2007, Feldman 2001, Gauthier 2002, Homma 2008, Jia 2017, Winblad 2006). Cinque RCT riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (Black 2007, Feldman 2001, Gauthier 2002, Jia 2017, Winblad 2006) (MD 1,15, IC 95% 0,64 – 1,66, I^2 41%, n = 1.293, affidabilità moderata). I dati riportano anche un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli degli esiti funzionali in tre RCT (Black 2007, Homma 2008, Winblad 2006) (ADCS-ADL: MD 1,04, IC 95% 0,26 – 1,81, I^2 0%, n = 829, affidabilità alta), degli esiti globali in un RCT (Gauthier 2002) (CIBIC+: MD -0,55, IC 95% -0,86 – -0,04, I^2 n.a., n = 203, affidabilità moderata), ma non riportano differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici in tre RCT (Black 2007, Feldman 2001, Winblad 2006) (NPI: MD -2,09, IC 95% -5,97 – 1,79, I^2 76%, n = 835, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, cinque RCT (Black 2007, Feldman 2001, Homma 2008, Jia 2017, Winblad 2006) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,54, IC 95% 1,13 – 2,10, I^2 0%, n = 1.496, affidabilità alta).

Galantamina

Complessivamente in 10 RCT (Brodaty 2005, Bullock 2004, Burns 2009, Liu 2003, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001) valutavano il trattamento con galantamina in persone con AD. I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo degli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in otto RCT (Brodaty 2005, Bullock 2004, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001) (SMD -0,47, IC 95% -0,54 – -0,41, I^2 0%, n = 4.013, affidabilità alta) e tramite MMSE in un RCT (Liu 2003) (MD 1,90, IC 95% 0,79 – 3,01, I^2 n.a., n = 102, affidabilità moderata). Quattro RCT non riportano differenze tra gruppi negli esiti funzionali (Brodaty 2005, Burns 2009, Liu 2003, Tariot 2000) (ADCS-ADL: MD 1,20, IC 95% -0,31 – 2,71, I^2 79%, n = 1.779, affidabilità bassa), mentre i dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli degli esiti globali in cinque RCT (Brodaty 2005, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Wilcock 2000) (CIBIC+: MD -0,26, IC 95% -0,34 – -0,17, I^2 6%, n = 2.588, affidabilità alta) e dei sintomi neuropsichiatrici in tre RCT (Brodaty 2005, Rockwood 2001, Tariot 2000) (NPI: MD -1,49, IC 95% -2,53 – -0,46, I^2 0%, n = 1.656, affidabilità alta). Un singolo RCT (Bullock 2004) che includeva pazienti con AD, con demenza cerebrovascolare e con demenza mista, riporta un miglioramento nel gruppo trattato negli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog (SMD -0,54, IC 95% -0,81 – -0,27, I^2 n.a., n = 230, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, otto RCT (Brodaty

2005, Burns 2009, Liu 2003, Raskind 2000, Rockwood 2001, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 2,12, IC 95% 1,34 – 3,36, I^2 76%, n = 3.953, affidabilità moderata).

Complessivamente, otto RCT (Brodaty 2005, Liu 2003, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001) valutavano il trattamento con galantamina in persone con AD di grado da lieve a moderato. I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo sugli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in sette RCT (Brodaty 2005, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001) (SMD -0,47, IC 95% -0,54 – -0,40, I^2 0%, n = 3.783, affidabilità alta) e tramite MMSE in un RCT (Liu 2003) (MD 1,90, IC 95% 0,79 – 3,01, I^2 n.a., n = 102, affidabilità moderata). I dati riportano anche un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli degli esiti funzionali in tre RCT (Brodaty 2005, Liu 2003, Tariot 2000) (ADCS-ADL: MD 1,86, IC 95% 0,67 – 3,06, I^2 39%, n = 1.372, affidabilità alta), degli esiti globali in cinque RCT (Brodaty 2005, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Wilcock 2000) (CIBIC+: MD -0,26, IC 95% -0,34 – -0,17, I^2 6%, n = 2.588, affidabilità alta), e dei sintomi neuropsichiatrici in tre RCT (Brodaty 2005, Rockwood 2001, Tariot 2000) (NPI: MD -1,41, IC 95% -2,51 – -0,31, I^2 0%, n = 1.402, affidabilità alta). In termini di sicurezza, sette RCT (Brodaty 2005, Liu 2003, Raskind 2000, Rockwood 2001, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 2,43, IC 95% 1,57 – 3,75, I^2 66%, n = 3.546, affidabilità moderata).

Un solo RCT (Burns 2009) valutava il trattamento con galantamina in persone con AD di grado da moderato a grave. Lo studio non riporta differenze tra gruppi negli esiti funzionali (ADCS-ADL: MD -0,44, IC 95% -1,34 – 0,46, I^2 n.a., n = 407, affidabilità bassa) e nel rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (RR 0,94, IC 95% 0,59 – 1,49, I^2 n.a., n = 407, affidabilità molto bassa).

Rivastigmina

Complessivamente, sette RCT (Agid 1998, Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Mowla 2007, Nakamura 2011, Rösler 1999, Winblad 2007) valutavano il trattamento con rivastigmina in persone con AD. Cinque RCT (Agid 1998, Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Mowla 2007, Rösler 1999) valutavano l'efficacia di rivastigmina in capsule, un RCT valutava l'efficacia di rivastigmina in cerotto (Nakamura 2011), mentre un RCT valutava l'efficacia comparativa e rispetto a placebo di rivastigmina in capsule e rivastigmina in cerotto (10 cm^2 e 20 cm^2) (Winblad 2007). I dati relativi a rivastigmina in capsule riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo degli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in quattro RCT (Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Rösler 1999, Winblad 2007) (SMD -0,28, IC 95% -0,43 – -0,14, I^2 69%, n = 2.629, affidabilità moderata) e tramite MMSE in sei RCT (Agid 1998, Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Mowla 2007, Rösler 1999, Winblad

2007) (MD 0,95, IC 95% 0,55 – 1,36, I^2 66%, n = 2.555, affidabilità moderata). I dati riportano anche un miglioramento nel gruppo trattato con rivastigmina in capsule rispetto a placebo degli esiti funzionali in un RCT (Winblad 2007) (ADCS-ADL: MD 1,80, IC 95% 0,20 – 3,40, I^2 n.a., n = 535, affidabilità moderata), degli esiti globali in tre RCT (Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Rösler 1999) (CIBIC+: MD -0,35, IC 95% -0,50 – -0,21, I^2 28%, n = 2.040, affidabilità alta), mentre un RCT (Winblad 2007) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici (NPI: MD -0,50, IC 95% -2,68 – 1,68, I^2 n.a., n = 534, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, tre RCT (Feldman 2007a, Rösler 1999, Winblad 2007) riportano un aumento nel gruppo trattato con rivastigmina in capsule rispetto a placebo del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,98, IC 95% 1,16 – 3,36, I^2 67%, n = 1.755, affidabilità moderata).

Per quanto riguarda rivastigmina in cerotto (10 cm^2, 9,5 mg die) e (20 cm^2, 17,4 mg die), due studi (Nakamura 2011, Winblad 2007) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo degli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog (SMD -0,37, IC 95% -0,48 – -0,26, I^2 1%, n = 1.324, affidabilità alta) e tramite MMSE (MD 0,71, IC 95% 0,20 – 1,22, I^2 49%, n = 1.290, affidabilità moderata). Un RCT (Winblad 2007) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo anche degli esiti funzionali (MD 2,25, IC 95% 0,83 – 3,66, I^2 n.a., n = 791, affidabilità moderata), ma non riporta differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici (MD -0,29, IC 95% -2,23 – 1,65, n = 792, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, due RCT (Nakamura 2011, Winblad 2007) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,69, IC 95% 1,18 – 2,43, I^2 0%, n = 1.471, affidabilità alta).

Complessivamente, sette RCT (Agid 1998, Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Mowla 2007, Nakamura 2011, Rösler 1999, Winblad 2007) valutavano il trattamento con rivastigmina in persone con AD di grado da lieve a moderato. Cinque RCT (Agid 1998, Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Mowla 2007, Rösler 1999) valutavano l'efficacia di rivastigmina in capsule, un RCT valutava rivastigmina in cerotto (5 cm^2 e 10 cm^2) (Nakamura 2011) e un RCT valutava l'efficacia comparativa e rispetto a placebo di rivastigmina in capsule e rivastigmina in cerotto (10 cm^2 e 20 cm^2) (Winblad 2007).

Per quanto riguarda rivastigmina in capsule i dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo degli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in quattro RCT (Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Rösler 1999, Winblad 2007) (SMD -0,32, IC 95% -0,42 – -0,21, I^2 35%, n = 2.387, affidabilità alta) e tramite MMSE in cinque RCT (Agid 1998, Feldman 2007a, Mowla 2007, Rösler 1999, Winblad 2007) (MD 0,91, IC 95% 0,42 – 1,40, I^2 72%, n = 2.096, affidabilità moderata). I dati riportano anche un miglioramento nel gruppo trattato con rivastigmina in capsule rispetto a placebo degli esiti funzionali in un RCT (Winblad 2007) (ADCS-ADL: MD 1,80, IC 95% 0,20 – 3,40, I^2 n.a., n = 535, affidabilità moderata), degli esiti globali in tre RCT (Corey-Bloom 1998, Feldman 2007a, Rösler 1999) (CIBIC+: MD -0,35, IC 95% -0,50 - -0,21, I^2 28%, n = 2.040, affidabilità alta), mentre un RCT (Winblad 2007) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici (NPI:

MD -0,50, IC 95% -2,68 – 1,68, I^2 n.a., n = 534, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, quattro RCT riportano un aumento nel gruppo trattato rispetto ai controlli del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (Feldman 2007a, Nakamura 2011, Rösler 1999, Winblad 2007) (RR 1,88, IC 95% 1,28 – 2,77, I^2 54%, n = 2.330, affidabilità moderata).

Per quanto riguarda rivastigmina in cerotto (10 cm^2 e 20 cm^2), i due RCT (Nakamura 2011, Winblad 2007) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli degli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in (SMD -0,28, IC 95% -0,40 – -0,17, I^2 0%, n = 1.324, affidabilità alta) e tramite MMSE (MD 0,71, IC 95% 0,20 – 1,22, I^2 49%, n = 1.290, affidabilità moderata). Un RCT (Winblad 2007) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto a placebo anche negli esiti funzionali (MD 2,25, IC 95% 0,83 – 3,66, I^2 0%, n = 791, affidabilità alta), ma non riporta differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici (MD -0,29, IC 95% -2,23 – 1,65, I^2 0%, n = 792, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, due RCT (Nakamura 2011, Winblad 2007) riportano un aumento del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto al placebo (RR 1,69, IC 95% 1,18 – 2,43, I^2 0%, n = 1.471, affidabilità alta).

Non sono stati identificati studi che valutavano sicurezza ed efficacia della rivastigmina in persone con AD di grado da moderato a grave.

Memantina

Complessivamente, 14 RCT (Bakchine 2008, Dysken 2014, Fox 2012, Grossberg 2013, Herrmann 2013, Homma 2007, Peskind 2006, Peters 2015, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007, Wang 2013, Wilkinson 2012) valutavano il trattamento con memantina in persone con AD. Quattro RCT (Bakchine 2008, Dysken 2014, Peskind 2006, Porsteinsson 2008) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo degli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in (SMD -0,12, IC 95% -0,23 – -0,02, I^2 0%, n = 1.417, affidabilità alta), mentre cinque RCT (Fox 2012, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Wang 2013, Wilkinson 2012) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MMSE (MD 2,00, IC 95% -0,36 – 4,35, I^2 69%, n = 1.104, affidabilità bassa). I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo anche degli esiti funzionali in nove RCT (Bakchine 2008, Grossberg 2013, Homma 2007, Peskind 2006, Peters 2015, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (ADCS-ADL: MD 0,65, IC 95% 0,11 – 1,18, I^2 42%, n = 3.256, affidabilità moderata), degli esiti globali in sei RCT (Grossberg 2013, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (CIBIC+: MD -0,24, IC 95% -0,34 – -0,15, I^2 16%, n = 2.445, affidabilità alta) e dei sintomi neuropsichiatrici in 10 RCT (Bakchine 2008, Dysken 2014, Fox 2012, Grossberg 2013, Herrmann 2013, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (NPI: MD -1,19, IC 95% -2,16 – -0,22, I^2 61%, n = 3.430, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, otto RCT non riportano differenze tra gruppi nel rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (Bakchine 2008, Grossberg 2013,

Herrmann 2013, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (RR 1,24, IC 95% 0,90 – 1,72, I^2 49%, n = 3.358, affidabilità bassa).

Sette RCT (Bakchine 2008, Dysken 2014, Herrmann 2013, Peskind 2006, Peters 2015, Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012) valutavano il trattamento con memantina in persone con AD di grado da lieve a moderato. I dati non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog in quattro RCT (Bakchine 2008, Dysken 2014, Peskind 2006, Porsteinsson 2008) (SMD -0,03, IC 95% -0,19 – 0,13, I^2 0%, n = 619, affidabilità moderata) e tramite MMSE in due RCT (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012) (MD 0,36, IC 95% -0,54 – 1,26, I^2 0%, n = 385, affidabilità moderata). I dati non mostrano differenze tra gruppi neanche negli esiti funzionali in quattro RCT (Bakchine 2008, Peskind 2006, Peters 2015, Porsteinsson 2008) (ADCS-ADL: MD -0,03, IC 95% -1,05 – 0,99, I^2 0%, n = 1.412, affidabilità moderata), negli esiti globali in due RCT (Peskind 2006, Porsteinsson 2008) (CIBIC+: MD -0,18, IC 95% -0,45 – 0,10, I^2 75%, n = 820, affidabilità bassa), e nei sintomi neuropsichiatrici in cinque RCT (Bakchine 2008, Dysken 2014, Herrmann 2013, Peskind 2006, Porsteinsson 2008) (NPI: MD -0,04, IC 95% -1,72 – 1,64, I^2 23%, n = 1.517, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, quattro RCT (Bakchine 2008, Herrmann 2013, Peskind 2006, Porsteinsson 2008) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,45, IC 95% 0,89 – 2,35, I^2 38%, n = 1.675, affidabilità moderata).

Sette RCT (Fox 2012, Grossberg 2013, Homma 2007, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007, Wang 2013) valutavano il trattamento con memantina in persone con AD di grado da moderato a grave. I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE in tre RCT (Fox 2012, Reisberg 2003, Wang 2013) (MD 0,78, IC 95% 0,15 – 1,39, I^2 0%, n = 419, affidabilità alta), degli esiti funzionali in cinque RCT (Grossberg 2013, Homma 2007, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (ADCS-ADL: MD 0,91, IC 95% 0,27 – 1,55, I^2 3%, n = 1.844, affidabilità alta), degli esiti globali in quattro RCT (Grossberg 2013, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (CIBIC+: MD -0,29, IC 95% -0,39 – -0,18, I^2 0%, n = 1.625, affidabilità alta), e dei sintomi neuropsichiatrici in cinque RCT (Fox 2012, Grossberg 2013, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) (NPI: MD -3,00, IC 95% -4,85 – -1,14, I^2 32%, n = 835, affidabilità alta). In termini di sicurezza, quattro RCT (Grossberg 2013, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,10, IC 95% 0,69 – 1,77, I^2 62%, n = 1.683, affidabilità bassa).

Quesito 15b

La revisione sistematica della letteratura ha identificato complessivamente sei studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Quattro studi valutavano l'efficacia e la sicurezza del donepezil (Doody 2009, Ozenli 2007, Petersen 2005, Salloway 2004), uno studio valutava l'efficacia e la sicurezza della galantamina (Winblad 2008)

e uno studio valutava l'efficacia e la sicurezza della rivastigmina (Feldman 2007b). Nessuno studio valutava il trattamento con memantina in persone con MCI.

Donepezil

Complessivamente quattro RCT (Doody 2009, Ozenli 2007, Petersen 2005, Salloway 2004) valutavano l'efficacia e la sicurezza di donepezil in persone con MCI. Nei quattro RCT, i partecipanti con diagnosi di MCI venivano randomizzati a ricevere donepezil per una durata che andava da 24 settimane (Ozenli 2007, Salloway 2004), 48 settimane (Doody 2009), fino a 24 mesi con estensione in aperto fino a 36 mesi (Petersen 2005). Il trattamento prevedeva solitamente donepezil 5 mg die per circa sei settimane aumentato a 10 mg die fino al termine del trattamento. Le persone incluse negli RCT avevano un'età compresa tra 45 e 90 anni e un punteggio al MMSE ≥ 24 e fino a un MMSE = 30. Inoltre, era richiesto un punteggio alla CDR globale di 0,5, con un punteggio al *Memory Box* di 0,5 o 1 e nessun punteggio > 1. La presenza di sintomi depressivi (HAM-D ≥ 12) era criterio di esclusione in due RCT (Petersen 2005, Salloway 2004). Gli studi inclusi avevano come confronto il placebo. In un RCT i soggetti potevano essere randomizzati a ricevere donepezil, vitamina E, oppure placebo (Petersen 2005). In termini di efficacia, tre studi (Doody 2009, Petersen 2005, Salloway 2004) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo delle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD -0,16, IC 95% -0,28 – -0,03, I^2 30%, n = 1.531, affidabilità alta), mentre tre RCT (Doody 2009, Ozenli 2007, Petersen 2005) non riportano differenza tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MMSE (MD 0,14, IC 95% -0,22 – 0,50, I^2 0%, n = 1.320, affidabilità moderata). I dati non riportano differenze tra gruppi nei punteggi alla CDR-SB in due RCT (Doody 2009, Petersen 2005) (MD -0,08, IC 95% -0,31 – 0,15, I^2 0%, n = 1.269, affidabilità moderata) e alla scala ADCS-ADL-MCI in un RCT (Petersen 2005) (MD 0,13, IC 95% -1,40 – 1,66, I^2 n.a., n = 512, affidabilità bassa). Solo un RCT (Petersen 2005) valutava l'effetto di donepezil sul rischio di conversione da MCI ad AD. Lo studio riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto al placebo del rischio di conversione a 12 mesi (HR 0,42, IC 95% 0,24 – 0,76, p = 0,004, affidabilità moderata) e a 24 mesi (HR 0,64, IC 95% 0,44 – 0,95, affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nel tasso di conversione a 36 mesi di trattamento (HR 0,80, IC 95% 0,57 – 1,13, affidabilità moderata). In un'analisi di sottogruppo nei portatori del genotipo *ApoE ε4*, lo stesso studio riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto al placebo del tasso di conversione a 12, 24 e 36 mesi (HR 0,66, IC 95% 0,44 – 0,98, affidabilità bassa). Tuttavia, sulla base dei dati, gli autori non ritengono di poter raccomandare l'uso di donepezil nei soggetti con MCI portatori del genotipo *ApoE ε4* in quanto le analisi condotte erano analisi *post-hoc* e le differenze osservate, seppure significative, potevano essere dovute al caso.

In termini di sicurezza, due RCT (Doody 2009, Salloway 2004) riportano un aumento nel gruppo trattato rispetto a placebo della frequenza di eventi avversi (RR 1,18, IC 95% 1,11 – 1,27, I^2 0%, n = 1.048, affidabilità alta) e interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 2,43, IC 95% 1,73 – 3,42, I^2 0%, n = 1.090,

affidabilità alta). I dati non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi gravi in due RCT (Doody 2009, Salloway 2004) (RR 1,12, IC 95% 0,77 – 1,63, I^2 0%, n = 1.048, affidabilità moderata) e nel tasso di mortalità in tre RCT (Doody 2009, Petersen 2005, Salloway 2004) (RR 1,43, IC 95% 0,55 – 3,77, I^2 0%, n = 1.552, affidabilità moderata).

Galantamina

Due RCT, riportati in una singola pubblicazione (Winblad 2008), valutavano l'efficacia e la sicurezza di galantamina (16-24 mg die). I due RCT, di durata 24 mesi, includevano partecipanti di età ≥ 50 anni con diagnosi di MCI a insorgenza graduale e una lenta progressione del declino cognitivo, un punteggio alla CDR di 0,5, una compromissione delle attività di vita quotidiana insufficiente a soddisfare i criteri diagnostici di demenza. In termini di efficacia, i due RCT non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD -0,03, IC 95% -0,12 – 0,06, I^2 43%, n = 1.901, affidabilità bassa) e nelle abilità funzionali misurate tramite ADS-ADL-MCI (MD 0,30, IC 95% -0,26 – 0,86, I^2 0%, n = 1.896, affidabilità moderata). I due studi non riportano differenze tra gruppi nel tasso di conversione a demenza a 24 mesi (studio 1: 22,9% galantamina *versus* 22,6% placebo; studio 2: 25,5% galantamina *versus* 31,2% placebo). In termini di sicurezza, i due studi riportano un lieve aumento della frequenza di eventi avversi (RR 1,04, IC 95% 1,00 – 1,07, n = 2.048, affidabilità moderata) e un aumento del rischio di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 2,20, IC 95% 1,78 – 2,72, I^2 0%, n = 2.048, affidabilità alta), mentre non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi gravi (RR 0,99, IC 95% 0,82 – 1,18, n = 2.048, affidabilità moderata) e nel tasso di mortalità (RR 1,21, IC 95% 0,83 – 1,77, n = 2.048, affidabilità moderata).

Rivastigmina

Un singolo RCT valutava la sicurezza e l'efficacia di rivastigmina (Feldman 2007b) in persone con MCI. I partecipanti erano stati randomizzati a ricevere rivastigmina in capsule (3-12 mg die) o placebo per una durata complessiva di 48 mesi. Sebbene il protocollo iniziale di studio prevedesse una durata della fase di doppio cieco di 36 mesi, essendo stato osservato un tasso di progressione ad AD inferiore rispetto all'atteso, un emendamento al protocollo ha consentito di estendere la fase di doppio cieco di ulteriori 12 mesi. I partecipanti sono stati mantenuti in doppio cieco fino al termine dello studio oppure fino alla diagnosi di AD. In caso di progressione ad AD, i partecipanti potevano scegliere di prendere parte alla fase dello studio in aperto (*open label*). I partecipanti inclusi dovevano avere una diagnosi di MCI definita in maniera operativa dai seguenti criteri: presenza di disturbi cognitivi con un punteggio alla CDR di 0,5 e un punteggio < 9 al *New York University delayed paragraph recall test*. Inoltre, non era specificata l'insorgenza o il decorso dei sintomi cognitivi del MCI. I partecipanti inclusi non dovevano soddisfare i criteri per una diagnosi di AD o di disturbo depressivo (HAM-D < 13). Lo studio riporta un tempo medio alla diagnosi di AD di 1.318 giorni (ES, errore standard 15,08) nel gruppo rivastigmina (n = 508) e 1.289 giorni

(ES 16,28) nel gruppo placebo (n = 510). Durante il periodo di studio, 88 (17,3%) partecipanti in trattamento con rivastigmina e 109 (21,3%) nel gruppo placebo hanno ricevuto una diagnosi di demenza (HR 0,85, IC 95% 0,64 – 1,12, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto al placebo della frequenza di eventi avversi (RR 1,03, IC 95% 1,00 – 1,06, I^2 n.a., n= 1.014, affidabilità moderata) e di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,84, IC 95% 1,23 – 2,74, I^2 n.a., n = 1.014, affidabilità alta), mentre non riporta differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi gravi (RR 0,92, IC 95% 0,76 – 1,11, I^2 n.a., n = 1.014, affidabilità moderata) e nel tasso di mortalità (RR 0,71, IC 95% 0,39 – 1,31, I^2 n.a., n = 1.014, affidabilità moderata).

Quesito 15c

La revisione sistematica della letteratura ha identificato complessivamente 45 RCT che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Cinque RCT valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia di AN1792 e CAD106, due farmaci ad attività immunoterapica attiva contro la Aβ.

Complessivamente, 36 studi, che includevano 41 RCT, valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia degli anticorpi monoclonali diretti contro diverse forme della Aβ. I farmaci in studio identificati dalla strategia di ricerca erano i seguenti: AAB-003 (un RCT), aducanumab (quattro RCT), bapineuzumab (dieci RCT), crenezumab (cinque RCT), donanemab (quattro RCT), gantenerumab (quattro RCT), GSK933776 (un RCT), lecanemab (tre RCT), ponezumab (tre RCT), solanezumab (sei RCT).

Quattro RCT valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia di gosuranemab, semorinemab e tilavonemab, tre anticorpi monoclonali diretti contro la proteina *Tau*.

FARMACI AD AZIONE IMMUNOTERAPICA ATTIVA

AN1792

Un RCT di fase 1 (Bayer 2005) e un RCT di fase 2a (Gilman 2005) valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia di AN1792. Lo studio di fase 1 (Bayer 2005) arruolava 80 partecipanti (età ≤ 85) con AD di grado da lieve a moderato (MMSE 14-26) randomizzati a AN1792 (quattro gruppi con dosi crescenti) (+QS-21) o controllo attivo (QS-21). Lo studio riporta un minor peggioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo dei punteggi della scala DAD (-14,15 *versus* -36,42, p = 0,002), mentre non riporta differenze tra gruppi nei restanti esiti clinici esplorativi. Lo studio di fase 2a (Gilman 2005) arruolava 352 soggetti con AD di grado da lieve a moderato (MMSE 15-26) randomizzati a AN1792 225 μg + 50 μg QS-21 o placebo. Lo studio riporta 18 casi di encefaliti nel gruppo AN1792(+QS-21), prevalentemente nel gruppo di *responder* al trattamento (72,2%). Il *trial* è stato interrotto prematuramente a causa dell'incidenza eccessiva di meningoencefalite nel gruppo trattato.

CAD106

Uno studio di fase 1 (Winblad 2012) e due studi di fase 2 (Farlow 2015, Van-

denberghe 2017) valutavano l'efficacia e la sicurezza del farmaco ad attività immunoterapica attiva CAD106. Lo studio di fase 1 (Winblad 2012) valutava la sicurezza, la tollerabilità e la risposta Aβ-specifica di CAD106 in 48 partecipanti con AD di grado da lieve a moderato (MMSE 16-26) randomizzati a ricevere tre iniezioni sottocutanee di CAD106 50 µg (coorte 1) o CAD106 150 µg (coorte 2) o placebo. In termini di sicurezza, due studi (Farlow 2015, Vandenberghe 2017) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 0,88, IC 95% 0,41 – 1,90, I^2 54%, n = 116), mentre tre studi (Farlow 2015, Vandenberghe 2017, Winblad 2012) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi gravi (RR 1,31, IC 95% 0,32 – 5,43, I^2 58%, n = 237).

FARMACI AD AZIONE IMMUNOTERAPICA PASSIVA CONTRO LE DIVERSE FORME DI Aβ

AAB-003

Uno studio di fase 1 (Delnomdedieu 2016) valutava sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di dosi crescenti di AAB-003. Lo studio, con durata 13 settimane, seguito da un anno di estensione in aperto, includeva 88 partecipanti con AD di grado da lieve a moderato (MMSE 16-26). Lo studio riporta l'insorgenza di due eventi ARIA-E (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*-edema) asintomatici in due pazienti trattati con AAB-003 (8 mg/kg) (RR 1,43, IC 95% 0,07 – 28,56, I^2 n.a., n = 88, affidabilità bassa) e tre casi di microemorragie nel gruppo trattato con AAB-003 e uno nel gruppo placebo (RR 2,57, IC 95% 0,14 – 45,77, I^2 n.a., n = 88, affidabilità bassa). Lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 0,83, IC 95% 0,55 – 1,25, I^2 n.a., n = 88, affidabilità bassa) ed eventi avversi gravi (RR 4,86, IC 95% 0,29 – 80,56, I^2 n.a., n = 88, affidabilità bassa). Lo studio non riporta differenze tra gruppi in nessuno degli esiti clinici indagati, tutti esplorativi.

Aducanumab

Due RCT di fase 1 (Ferrero 2016, Sevigny 2016) e due RCT di fase 3 riportati in un'unica pubblicazione (Budd Haeberlein 2022) valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia, sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo, di aducanumab. I due RCT di fase 1 valutavano dosi crescenti di aducanumab fino a un massimo di 60 mg/kg, mentre i due RCT di fase 3 valutavano esclusivamente i dosaggi di 6 mg/kg (bassa dose, 3 mg/kg in *ApoE ε4*+) e di 10 mg/kg (alta dose, 6 mg/kg in *ApoE ε4*+). I partecipanti inclusi dovevano rispettare i criteri diagnostici di AD di grado lieve o MCI (MMSE 24-30) con evidenza di patologia amiloidea. In termini di efficacia, gli studi non riportano differenze tra gruppi nei punteggi della scala CDR-SB (MD -0,21, IC 95% -0,46 – 0,05, I^2 0%, n = 3.449, affidabilità bassa). La CDR-SB era un esito esplorativo in uno dei due RCT di fase 1 (Sevigny 2016) mentre era un esito primario nei due RCT di fase 3 a 78 settimane di trattamento. Un RCT di fase 1 (Sevigny 2016) riporta un rallentamento della progressione dei sintomi misurati tramite CDR-SB dose dipendente ($p < 0,05$), più evidente nel gruppo su 10 mg/kg ($p < 0,05$ *versus* placebo). In uno dei due RCT di fase 3 (Budd Haeberlein 2022)

la differenza tra gruppi nei punteggi CDR-SB raggiungeva la significatività statistica esclusivamente nel braccio a 10 mg/kg (MD -0,39, IC 95% -0,78 – 0,00, I^2 n.a., n = 1.638, affidabilità bassa), mentre non risultava statisticamente significativa nel secondo RCT (MD 0,03, IC 95% -0,34 – 0,40, I^2 n.a., n = 1.647, affidabilità molto bassa). Rispetto alla *clearance* delle placche di Aβ, misurata tramite PET amiloide, quattro RCT (Budd Haeberlein 2022, Ferrero 2016, Sevigny 2016) riportano una maggiore *clearance* nel gruppo trattato rispetto al placebo, indipendentemente dalla dose (SMD -1,73, IC 95% -2,16 – -1,30, I^2 77%, n = 865, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, quattro RCT (Budd Haeberlein 2022, Ferrero 2016, Sevigny 2016) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 1,10, IC 95% 0,92 – 1,32, I^2 92%, n = 3.503, affidabilità molto bassa) ed eventi avversi gravi (RR 0,86, IC 95% 0,62 – 1,19, I^2 58%, n = 3.503, affidabilità molto bassa), mentre riportano un aumento nel gruppo trattato rispetto al placebo del rischio di eventi ARIA-E (RR 9,36, IC 95% 6,20 – 14,14, I^2 10%, n = 3.503, affidabilità bassa) ed eventi ARIA-H (microemorragie) (RR 2,73, IC 95% 2,15 – 3,46, I^2 0%, n = 3.503, affidabilità moderata). Nei due RCT di fase 3 (Budd Haeberlein 2022), un'analisi stratificata per genotipo *ApoE ε4* randomizzati a 10 mg/kg riporta un aumento nei soggetti trattati rispetto al placebo del rischio di ARIA-E in soggetti con omozigosi (RR 20,89, IC 95% 9,43 – 46,27, n = 377, affidabilità bassa) ed eterozigosi (RR 19,29, IC 95% 10,34 – 36,01, n = 1.108, affidabilità bassa) rispetto a non portatori (RR 5,19, IC 95% 2,93 – 9,20, n = 701, affidabilità bassa).

Bapineuzumab

Complessivamente, 10 RCT (Arai 2016, Black 2010, Brody 2016, Lu 2018, Rinne 2010, Salloway 2009, Salloway 2014, Vandenberghe 2016), di cui quattro RCT di fase 3 riportati in due pubblicazioni (Salloway 2014, Vandenberghe 2016), valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia, sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo, del bapineuzumab. I partecipanti inclusi negli studi avevano una diagnosi di AD di grado da lieve a moderato (MMSE 16-26) ma senza la conferma di patologia amiloidea tranne che in un singolo studio di fase 2 (Brody 2016). Due RCT di fase 3 (Vandenberghe 2016) valutatavano l'efficacia e la sicurezza di bapineuzumab separatamente per portatori e non portatori del genotipo *ApoE ε4*. Gli studi valutavano l'efficacia e la sicurezza di bapineuzumab nelle formulazioni per via endovenosa (IV) e per via sottocutanea (SC). In termini di efficacia clinica, quattro RCT (Salloway 2014, Vandenberghe 2016) non riportano differenze tra gruppi in nessuno degli esiti clinici considerati, tra cui la scala CDR-SB (MD 0,00, IC 95% -0,23 – 0,23, I^2 0%, n = 4.121, affidabilità moderata). Quattro RCT (Salloway 2014, Vandenberghe 2016) valutavano l'efficacia di bapineuzumab-IV sulla *clearance* delle placche di Aβ misurata tramite PET amiloide. I quattro studi riportano una maggiore *clearance* del carico amiloideo nel gruppo trattato rispetto al placebo (SMD -0,36, IC 95% -0,62 – -0,10, I^2 1%, n = 253, affidabilità bassa). Un RCT (Brody 2016) su bapineuzumab-SC non riporta differenze tra gruppi nella riduzione del carico amiloideo (SMD -0,18, IC 95% -0,58 – 0,21, I^2 0%, n = 138, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi in otto RCT su bapineuzumab-IV (Arai 2016, Black 2010, Rinne 2010, Salloway 2009,

Salloway 2014, Vandenberghe 2016) (RR 0,98, IC 95% 0,91 – 1,06, I^2 65%, n = 4.733, affidabilità molto bassa) e in due RCT su bapineuzumab-SC (Brody 2016, Lu 2018) (RR 1,39, IC 95% 0,73 – 2,62, I^2 65%, n = 186, affidabilità molto bassa), mentre riportano un aumento del rischio di eventi avversi gravi nel gruppo trattato rispetto al placebo in nove RCT su bapineuzumab-IV (Arai 2016, Black 2010, Lu 2018, Rinne 2010, Salloway 2009, Salloway 2014, Vandenberghe 2016) (RR 1,16, IC 95% 1,03 – 1,30, I^2 0%, n = 4.955, affidabilità moderata). Per quanto riguarda gli eventi ARIA-E, cinque RCT (Salloway 2009, Salloway 2014, Vandenberghe 2016) riportano un aumento del rischio solo nel gruppo trattato con bapineuzumab-IV (RR 20,39, IC 95% 4,93 – 84,34, I^2 67%, n = 4.664, affidabilità molto bassa).

Crenezumab

Cinque RCT, di cui uno di fase 1b (Guthrie 2020), due di fase 2 (Cummings 2018, Salloway 2018) e due di fase 3 (Ostrowitzki 2022) valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia di crenezumab sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo. I partecipanti inclusi avevano una diagnosi di AD di grado da lieve a moderato (MMSE 18-28) in tre RCT (Cummings 2018, Guthrie 2020, Salloway 2018) o una diagnosi di MCI dovuto ad AD o AD lieve in due RCT riportati in una singola pubblicazione (Ostrowitzki 2022). In tutti gli RCT, eccetto uno (Cummings 2018), la diagnosi era supportata da evidenza di patologia amiloidea cerebrale tramite PET oppure tramite liquor. Gli studi valutavano l'efficacia e la sicurezza di crenezumab nella formulazione sia per via endovenosa (IV) sia per via sottocutanea (SC). Per quanto riguarda crenezumab-IV tre RCT (Cummings 2018, Ostrowitzki 2022) non riportano differenze tra gruppi negli esiti clinici considerati, tra cui la CDR-SB (MD -0,26, IC 95% -1,01 – 0,48, I^2 50%, n = 450). Solo un RCT di fase 2 (Cummings 2018) valutava l'effetto di crenezumab-SC sui punteggi della CDR-SB non riportando differenze tra gruppi (MD -0,69, IC 95% -1,56 – 0,18, I^2 n.a., n = 184, affidabilità bassa). Per quanto riguarda la riduzione del carico amiloideo misurata tramite PET, quattro RCT (Cummings 2018, Ostrowitzki 2022, Salloway 2018) non riportano differenze tra gruppi per entrambe le formulazioni di crenezumab (crenezumab-SC: MD -0,01, IC 95% -0,15 – 0,13, I^2 n.a., n = 34, affidabilità molto bassa; crenezumab-IV: SMD -0,07, IC 95% -0,28 – 0,13, I^2 0%, n = 381, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, per entrambe le formulazioni di crenezumab i dati non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi in quattro RCT (Cummings 2018, Ostrowitzki 2022, Salloway 2018) (crenezumab-IV: RR 1,01, IC 95% 0,97 – 1,06, I^2 0%, n = 1.985, affidabilità moderata; crenezumab-SC: RR 1,01, IC 95% 0,94 – 1,08, I^2 0%, n = 223, affidabilità moderata), nel rischio di eventi avversi gravi in cinque RCT (Cummings 2018, Guthrie 2020, Ostrowitzki 2022, Salloway 2018) (RR 1,11, IC 95% 0,89 – 1,38, I^2 0%, n = 2.210, affidabilità moderata) e nella frequenza di eventi ARIA-E (RR 1,20, IC 95% 0,15 – 9,70, n = 1.860, affidabilità molto bassa) e ARIA-H (crenezumab-IV: RR 0,82, IC 95% 0,42 – 1,61, I^2 0%, n = 376, affidabilità bassa; crenezumab-SC: RR 1,14, IC 95% 0,29 – 4,54, I^2 30%, n = 223, affidabilità molto bassa) in cinque RCT (Cummings 2018, Guthrie 2020, Ostrowitzki 2022, Salloway 2018).

Donanemab

Complessivamente, quattro RCT, di cui due di fase 1 (Lowe 2021a, Lowe 2021b), uno di fase 2 (Mintun 2021) e uno di fase 3 (Sims 2023) valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia, sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo, di donanemab. I partecipanti inclusi negli RCT avevano una diagnosi di AD di grado lieve e moderato o di MCI con evidenza di patologia amiloidea determinata alla PET. Gli RCT di fase 2 e 3 (Mintun 2021, Sims 2023) arruolavano solo partecipanti con positività alla *Tau* PET con livelli quantitativi inferiori a una soglia predefinita, criterio introdotto in base al razionale che i trattamenti diretti contro la patologia amiloidea abbiano un'efficacia limitata in caso di estesa taupatia.

Due RCT (Mintun 2021, Sims 2023) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo dell'esito primario, la scala composita iADRS (MD 3,06, IC 95% 1,70 – 4,42, I^2 0%, n = 1.855, affidabilità moderata). Gli stessi studi riportano anche una migliore *performance* nel gruppo trattato rispetto ai controlli anche in altri esiti cognitivi secondari (CDR-SB: MD -0,60, IC 95% -0,90 – -0,29, I^2 30%, n = 1.527, affidabilità moderata; MMSE: MD 0,49, IC 95% 0,10 – 0,88, I^2 0%, n = 1.993, affidabilità bassa; ADCS-iADL: MD 1,66, IC 95% 0,81 – 2,51, I^2 0%, n = 1.862, affidabilità bassa). In termini di riduzione del carico amiloideo, due studi (Mintun 2021, Sims 2023) riportano una maggiore *clearance* misurata tramite PET nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD -87,29, IC 95% -90,67 – -83,92, I^2 0%, n = 1.810, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, tre RCT (Lowe 2021a, Mintun 2021, Sims 2023) riportano una maggiore frequenza nel gruppo trattato rispetto ai controlli di eventi avversi (RR 1,04, IC 95% 0,96 – 1,13, I^2 55%, n = 1.983, affidabilità molto bassa), ma non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi gravi (RR 1,08, IC 95% 0,89 – 1,32, I^2 0%, n = 2.032, affidabilità bassa). Per quanto riguarda gli eventi ARIA, due studi (Mintun 2021, Sims 2023) riportano un maggior rischio nel gruppo trattato rispetto al placebo di eventi ARIA-E (RR 13,63, IC 95% 8,51 – 21,84, I^2 2%, n = 1.984, affidabilità bassa) e di eventi ARIA-H (RR 2,85, IC 95% 2,11 – 3,86, I^2 7%, n = 2.040, affidabilità moderata). In un'analisi stratificata per genotipo *ApoE* ε*4*, il rischio di eventi ARIA-E resta maggiore nel gruppo trattato rispetto ai controlli nei non portatori del genotipo *ApoE* ε*4* (RR 16,51, IC 95% 4,65 – 58,56, I^2 0%, n = 573, affidabilità molto bassa) e portatori del genotipo *ApoE* ε*4* (eterozigoti: RR 12,81, IC 95% 6,68 – 24,54, I^2 0%, n = 1.060, affidabilità bassa; omozigoti: RR 11,92, IC 95% 5,32 – 26,71, I^2 0%, n = 342, affidabilità molto bassa) (Mintun 2021, Sims 2023). Analogamente, nell'analisi stratificata per genotipo *ApoE* ε*4*, il rischio di eventi ARIA-H resta maggiore nel gruppo trattato rispetto al placebo nei non portatori (RR 1,68, IC 95% 1,09 – 2,68, I^2 n.a., n = 505, affidabilità bassa) e nei portatori (eterozigoti: RR 2,69, IC 95% 2,03 – 3,55, I^2 n.a., n = 926, affidabilità bassa; omozigoti: RR 2,45, IC 95% 1,71 – 3,51, I^2 n.a., n = 289, affidabilità bassa) (Sims 2023).

Gantenerumab

Tre studi, che comprendevano un RCT di fase 1 (Ostrowitzki 2012) e tre RCT di fase 3 (Bateman 2023, Ostrowitzki 2017), valutavano sicurezza, tollerabilità ed

efficacia di gantenerumab, sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo. Gli studi di fase 3 valutavano l'efficacia sugli esiti clinici di gantenerumab per via sottocutanea (SC) somministrati ogni quattro settimane fino a 104 settimane ai due dosaggi di 105 mg o 225 mg (Ostrowitzki 2017) oppure ogni due settimane per 116 settimane alla dose *target* di 510 mg (Bateman 2023). Gli studi non riportano differenze tra gruppi nell'esito clinico primario, la CDR-SB (MD -0,12, IC 95% -0,35 – 0,12, I^2 0%, n = 2.748, affidabilità moderata). Per quanto riguarda la rimozione del carico amiloideo, i due studi non riportano differenze tra gruppi nella *clearance* rispettivamente per la formulazione IV (60 mg e 200 mg) (SMD -0,93, IC 95% -2,15 – 0,29, I^2 0%, n = 16, affidabilità molto bassa) (Ostrowitzki 2012) e la formulazione SC (SMD -1,68, IC 95% -3,39 – 0,03, I^2 97%, n = 271, affidabilità molto bassa) (Bateman 2023, Ostrowitzki 2017). In termini di sicurezza, due studi di fase 3 sulla formulazione SC (Bateman 2023, Ostrowitzki 2017) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,00, IC 95% 0,93 – 1,07, I^2 87%, n = 2.756, affidabilità bassa). I due studi riportano una riduzione significativa di eventi avversi gravi nel gruppo trattato rispetto al placebo (RR 0,84, IC 95% 0,70 – 0,99, I^2 0%, n = 2.756, affidabilità moderata), mentre riporta una maggiore frequenza nel gruppo trattato rispetto al placebo di eventi ARIA-E (RR 9,31, IC 95% 6,37 – 13,60, I^2 0%, n = 2.649, affidabilità moderata) ed eventi ARIA-H (RR 1,75, IC 95% 1,43 – 2,13, I^2 14%, n = 2.736, affidabilità moderata). In un'analisi stratificata per genotipo *ApoE ε4*, il rischio di eventi ARIA-E resta maggiore nel gruppo trattato rispetto ai controlli nei non portatori del genotipo *ApoE ε4* (RR 4,20, IC 95% 2,23 – 7,90, I^2 0%, n = 881, affidabilità bassa) e portatori del genotipo *ApoE ε4* (eterozigoti: RR 12,45, IC 95% 6,72 – 23,09, I^2 0%, n = 1.369, affidabilità bassa; omozigoti: RR 10,34, IC 95% 5,06 – 21,14, I^2 0%, n = 330, affidabilità bassa) (Bateman 2023, Ostrowitzki 2017).

GSK933776

Un singolo RCT di fase 1 (Andreasen 2015) valutava sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di GSK933776 in 50 persone con diagnosi di AD lieve (MMSE 18-26) o MCI. Lo studio era composto di due fasi, una prima fase di somministrazione di una dose singola di GSK933776 anche in persone con MCI e una seconda fase di somministrazione solo in persone con AD lieve di dosi ripetute di GSK933776 per via IV (6 mg/kg). In nessuna delle due fasi sono stati osservati eventi ARIA-E e ARIA-H. Lo studio non riporta dati su esiti cognitivi, funzionali e globali.

Lecanemab

Tre RCT (Logovinsky 2016, Swanson 2021, van Dyck 2022), di cui un RCT di fase 2b (Swanson 2021) e un RCT di fase 3 (van Dyck 2022) valutavano la sicurezza e l'efficacia di lecanemab, sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo. Un RCT (Logovinsky 2016) includeva partecipanti con una diagnosi di AD di grado da lieve a moderato (MMSE 16-28) senza conferma di patologia amiloidea, mentre i due RCT di fase 2b e 3 (Swanson 2021, van Dyck 2022) includevano partecipanti con una diagnosi di AD di grado lieve o MCI do-

vuto ad AD. Lo studio di fase 2b (Swanson 2021) non riporta una differenza tra gruppi nei punteggi della scala CDR-SB nell'analisi *pooled* di tutti i dosaggi (da 2,5 mg/kg a 10 mg/kg ogni due settimane) (MD -0,17, IC 95% -0,56 – 0,22, I^2 0%, n = 776, affidabilità moderata), mentre lo studio di fase 3 (van Dyck 2022) riporta una migliore *performance* nel gruppo trattato con 10 mg/kg rispetto al placebo nello stesso esito (aMD -0,45, IC 95% -0,63 – -0,22, I^2 n.a., n = 1.734, affidabilità alta) e negli esiti secondari ADAS-Cog_{14} (aMD -1,44, IC 95% -2,27 – -0,61, I^2 n.a., n = 1.734, affidabilità moderata), ADCOMS (*Alzheimer's disease composite score*) (aMD -0,050, IC 95% -0,074 – -0,027, I^2 n.a., n = 1.734, affidabilità moderata) e ADCS-MCI-ADL (aMD 2,0, IC 95% 1,20 – 2,80, I^2 n.a., n = 1.734, affidabilità moderata). Per quanto riguarda la *clearance*, i due studi riportano una maggiore riduzione nel gruppo trattato rispetto al placebo del carico amiloideo osservato tramite PET (*Standardized Uptake Value ratio*, SUVr: SMD -1,59, IC 95% -2,15 – -1,04, I^2 74%, n = 315, affidabilità molto bassa; Centiloidi: MD -59,12, IC 95% -62,64 – -55,60, n = 698, affidabilità alta) (Swanson 2021, van Dyck 2022). In termini di sicurezza, tre studi (Logovinsky 2016, Swanson 2021, van Dyck 2022) riportano una maggiore frequenza di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto al placebo (RR 1,05, IC 95% 1,00 – 1,11, I^2 49%, n = 2.649, affidabilità molto bassa), mentre due studi (Swanson 2021, van Dyck 2022) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi gravi (RR 1,02, IC 95% 0,66 – 1,56, I^2 77%, n = 2.649, affidabilità molto bassa). Due studi (Swanson 2021, van Dyck 2022) riportano una maggiore frequenza nel gruppo trattato rispetto al placebo di eventi ARIA-E (RR 7,66, IC 95% 4,66 – 12,59, I^2 0%, n = 2.649, affidabilità bassa) e ARIA-H (RR 1,89, IC 95% 1,50 – 2,37, I^2 0%, n = 2.733, affidabilità moderata). Nell'analisi stratificata per genotipo *ApoE* ε*4*, il rischio rimaneva maggiore nei trattati rispetto al placebo nei soggetti non portatori del genotipo *ApoE* ε*4* (ARIA-E: RR 13,13, IC 95% 2,55 – 67,72, I^2 n.a., n = 800, affidabilità molto bassa; ARIA-H: RR 2,83, IC 95% 1,49 – 5,36, I^2 n.a., n = 534, affidabilità moderata) e nei soggetti portatori del genotipo *ApoE* ε*4* (ARIA-E: RR 6,92, IC 95% 4,15 – 11,54, I^2 n.a., n = 1.820, affidabilità bassa; ARIA-H: RR 1,74, IC 95% 1,33 – 2,29, I^2 n.a., n = 1.231, affidabilità moderata).

Ponezumab

Tre RCT in persone con AD di grado da lieve a moderato (MMSE 16-26) (Landen 2013, Landen 2017a, Landen 2017b) valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia di ponezumab, sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo. Uno studio a tre bracci (coorte Q, coorte M, placebo) (Landen 2017b) non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive. Tutti gli studi inclusi non riportano diffrenze tra gruppi in tutti gli esiti clinici considerati. In termini di sicurezza, i tre studi (Landen 2013, Landen 2017a, Landen 2017b) riportano una minor frequenza nel gruppo trattato rispetto al placebo di eventi avversi (RR 0,92, IC 95% 0,87 – 0,97, I^2 0%, n = 267, affidabilità moderata) mentre riportano una maggiore frequenza nel gruppo dei trattati rispetto al placebo di eventi avversi gravi (RR 2,58, IC 95% 1,25 – 5,33, I^2 0%, n = 267, affidabilità moderata), mentre uno studio (Landen 2017b) non riporta differenze tra gruppi nella frequanza di eventi ARIA-E (RR 0,99,

IC 95% 0,04 – 23,46, I^2 n.a., n = 99, affidabilità molto bassa) e due studi (Landen 2017a, Landen 2017b) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi ARIA-H (RR 0,58, IC 95% 0,27 – 1,25, I^2 0%, n = 230, affidabilità bassa).

Solanezumab

Complessivamente, cinque RCT (Doody 2014, Honig 2018, Siemers 2010, Uenaka 2012) di cui tre RCT di fase 3 (riportati in due pubblicazioni) (Doody 2014, Honig 2018) valutavano sicurezza, tollerabilità ed efficacia di solanezumab sia sugli esiti clinici sia su quelli relativi alla rimozione del carico amiloideo. Tutti gli RCT arruolavano partecipanti con una diagnosi di AD di grado da lieve a moderato (MMSE 15-26), tranne un solo RCT di fase 3 (Honig 2018) che arruolava esclusivamente partecipanti con una diagnosi di AD di grado lieve con conferma di patologia amiloidea tramite PET o analisi del liquor. I tre RCT di fase 3 (Doody 2014, Honig 2018) riportano una migliore *performance* nel gruppo trattato rispetto al placebo alla scala CDR-SB (MD -0,29, IC 95% -0,54 – -0,04, I^2 8%, n = 4.181, affidabilità bassa), sebbene la significatività del risultato sia determinata da un singolo RCT (Honig 2018) che considerava la CDR-SB (MD -0,34, IC 95% -0,63 – -0,05, I^2 n.a., n = 2.129, affidabilità bassa) tra gli esiti secondari descrittivi. Nessun RCT di fase 3 riporta differenze tra gruppi negli esiti clinici considerati sia nel sottogruppo di partecipanti con AD lieve sia nel sottogruppo con AD moderato. Un RCT di fase 3 (Honig 2018) non riporta differenze tra gruppi nella riduzione del carico amiloideo misurata tramite PET (SMD -0,07, IC 95% -0,17 – 0,03, I^2 n.a., n = 1.596, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (Honig 2018) (RR 1,01, IC 95% 0,98 – 1,05, I^2 0%, n = 2.121, affidabilità moderata), eventi avversi gravi (Doody 2014, Honig 2018, Siemers 2010, Uenaka 2012) (RR 0,94, IC 95% 0,84 – 1,05, I^2 0%, n = 4.208, affidabilità moderata), eventi ARIA-E (Doody 2014, Honig 2018) (RR 1,56, IC 95% 0,45 – 5,47, I^2 16%, n = 4.181, affidabilità bassa) ed eventi ARIA-H (Doody 2014, Honig 2018) (RR 1,01, IC 95% 0,72 – 1,43, I^2 26%, n = 4.181, affidabilità bassa).

FARMACI AD AZIONE IMMUNOTERAPICA PASSIVA CONTRO LE DIVERSE FORME DI PROTEINA *TAU*

Gosuranemab

Un RCT di fase 2 (Shulman 2023) valutava l'efficacia e la sicurezza di tre dosaggi (bassa dose, 125 mg ogni quattro settimane o 375 mg ogni 12 settimane; intermedia, 600 mg ogni quattro settimane; alta dose, 2.000 mg ogni quattro settimane) di gosuranemab in 650 partecipanti con AD o MCI dovuto ad AD (MMSE 22-30). Lo studio non riporta differenze tra gruppi sull'esito secondario cognitivo, CDR-SB, indipendentemente dalla dose (bassa dose, MD 0,35, IC 95% -0,25 – 0,95, I^2 n.a., n = 187, affidabilità bassa; dose intermedia, MD 0,39, IC 95% -0,22 – 1,00, I^2 n.a., n = 177, affidabilità bassa; alta dose, MD 0,00, IC 95% -0,73 – 0,73, I^2 n.a., n = 286, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,03, IC 95% 0,97 – 1,11, I^2 n.a., n = 650,

affidabilità bassa), eventi avversi gravi (RR 0,94, IC 95% 0,61 – 1,47, I^2 n.a., n = 650, affidabilità molto bassa).

Semorinemab

Un RCT di fase 2 (Teng 2022) valutava l'efficacia e la sicurezza di tre dosaggi (1.500 mg; 4.500 mg; 8.100 mg) di semorinemab in 422 partecipanti con AD o MCI dovuto ad AD (MMSE 20-30). Lo studio non riporta differenze tra gruppi nell'esito primario, la CDR-SB, indipendentemente dalla dose (MD 0,19, IC 95% -0,19 – 0,57, I^2 0%, n = 422, affidabilità moderata). Lo studio non riporta differenze tra gruppi nella riduzione del carico di *Tau* intracerebrale indipendentemente dalla dose (1.500 mg: MD 0,00, IC 95% -0,10 – 0,10, I^2 n.a., n = 117, affidabilità bassa; 4.500 mg: MD 0,00, IC 95% -0,09 a 0,09, I^2 n.a., n = 143, affidabilità bassa; 8.100 mg: MD 0,02, IC 95% -0,10 – 0,14, I^2 n.a., n = 115, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 0,99, IC 95% 0,85 – 1,16, I^2 n.a., n = 441, affidabilità bassa), eventi avversi gravi (RR 1,42, IC 95% 0,81 – 2,50, I^2 n.a., n = 441, affidabilità molto bassa).

Un RCT di fase 2 (Monteiro 2023) valutava l'efficacia e sicurezza di semorinemab al dosaggio di 4.500 mg in 272 partecipanti con AD da lieve a moderata (MMSE 16-21). Lo studio prevedeva l'inclusione di due coorti che ricevevano semorinemab per 48 o per 61 settimane. Lo studio aveva due esiti primari: ADAS-Cog11 e ADCS-ADL. Lo studio riporta una differenza significativa tra gruppi nell'esito primario, l'ADAS-Cog11 sia a 48 settimane (MD -2,89, IC 95% -4,56 – -1,21, I^2 n.a., n = 198, affidabilità bassa), sia a 61 settimane (MD -2,75, IC 95% -5,31 – -0,20, I^2 n.a., n = 68, affidabilità bassa), mentre non riporta differenze significative tra gruppi nel secondo esito primario, l'ADCS-ADL sia a 48 settimane (MD -0,83, IC 95% -3,39 – 1,72, I^2 n.a., n = 208, affidabilità bassa), sia a 61 settimane (MD -1,72, IC 95% -5,50 – 2,07, I^2 n.a., n = 73, affidabilità bassa). Lo studio non riporta differenze tra gruppi sia a 48 settimane sia a 61 settimane anche sugli esiti secondari quali CDR-SB (MD 0,26, IC 95% -0,29 – 0,82, I^2 n.a., n = 210, affidabilità bassa; MD 0,17, IC 95% -0,87 – 1,22, I^2 n.a., n = 73, affidabilità bassa), MMSE (MD 0,27, IC 95% -0,58 – 1,11, I^2 n.a., n = 202, affidabilità bassa; MD 1,08, IC 95% -0,15 – 2,30, I^2 n.a., n = 68, affidabilità bassa). Lo studio non riporta una differenza significativa tra gruppi nella riduzione del carico di *Tau* misurato tramite *Tau*-PET (MD 0,00, IC 95% -0,02 – 0,02, I^2 n.a., n = 188, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,02, IC 95% 0,91 - 1,14, I^2 n.a., n = 267, affidabilità bassa), eventi avversi gravi (RR 0,98, IC 95% 0,58 – 1,65, I^2 n.a., n = 267, affidabilità molto bassa).

Tilavonemab

Un RCT di fase 2 (Florian 2023) valutava l'efficacia e la sicurezza di tre dosaggi (300 mg; 1.000 mg; 2.000 mg) di tilavonemab in 453 partecipanti con AD o MCI dovuto ad AD (MMSE 22-30). Lo studio non riporta differenze tra gruppi nei punteggi della scala CDR-SB indipendentemente dalla dose (300 mg: MD -0,07, IC 95% -0,83 – 0,69, I^2 n.a., n = 85, affidabilità bassa; 1.000 mg: MD -0,06, IC 95% -0,81

– 0,68, I^2 n.a., n = 91, affidabilità bassa; 2.000 mg: MD 0,16, IC 95% -0,60 – 0,93, I^2 n.a., n = 81, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 0,98, IC 95% 0,92 – 1,04, I^2 n.a., n = 453, affidabilità moderata), eventi avversi gravi (RR 0,77, IC 95% 0,51 – 1,16, I^2 n.a., n = 453, affidabilità moderata) e interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,38, IC 95% 0,47 – 4,03, I^2 n.a., n = 453, affidabilità molto bassa).

Analisi delle prove

Quesito 15a

I farmaci AChEI, donepezil, galantamina, rivastigmina, e la memantina, antagonista dei recettori NMDA del glutammato, rappresentano ancora oggi l'unico trattamento farmacologico approvato per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD). I farmaci per il trattamento dei sintomi cognitivi dell'AD restano un valido strumento che gli specialisti devono utilizzare per gestire i sintomi cognitivi associati alla malattia. La prescrizione di un trattamento farmacologico per l'AD deve essere contestualizzata in un programma di presa in carico e gestione del paziente, che inizia con una diagnosi tempestiva e un corretto inquadramento diagnostico del sottotipo di demenza, dal momento che il trattamento con AChEI mostra maggiore efficacia nello stadio lieve di malattia.

La revisione sistematica della letteratura ha permesso l'identificazione di numerosi studi che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia degli AChEI e della memantina. L'approccio di tale revisione sistematica è stato quello di valutare l'efficacia di questi farmaci confrontandoli con il placebo.

Sebbene AChEI e memantina abbiano una riconosciuta efficacia sul trattamento dei sintomi cognitivi dell'AD, è stato ritenuto opportuno stratificare le prove disponibili sulla base della gravità di malattia.

Gli esiti ritenuti di interesse dalla presente revisione sistematica erano esiti che valutavano i sintomi cognitivi (ADAS-Cog, MMSE), esiti funzionali (ADCS-ADL), esiti globali (CIBIC+), esiti relativi ai disturbi neuropsichiatrici (NPI) ed esiti di sicurezza (interruzione del trattamento a causa di eventi avversi). La maggior parte degli studi considerati valutava l'efficacia di AChEI e memantina utilizzando principalmente come scala clinica il MMSE. Tuttavia, dal momento che il MMSE è una scala originariamente sviluppata come strumento utile per una valutazione iniziale dell'assetto cognitivo globale, ma poco sensibile nel rilevare cambiamenti dei sintomi cognitivi nei vari domini cognitivi, è sempre necessario contestualizzare la valutazione in una più ampia valutazione clinica specialistica, che consenta di inquadrare in modo più puntuale lo stadio di malattia. L'idoneità alla prosecuzione del trattamento con tali farmaci anche negli stadi più avanzati di malattia necessita di una rivalutazione fondata su un giudizio clinico globale più complesso, che tenga in considerazione i possibili benefici e i rischi associati. Oltre a ciò, bisogna sempre considerare che la scala MMSE utilizzata da sola può non essere sufficientemente sensibile a identificare

la gravità della demenza in persone con AD che hanno difficoltà di apprendimento o deficit sensoriali, difficoltà linguistiche o di comunicazione, anche dovute al basso livello educativo o per mancanza di una conoscenza adeguata della lingua nella quale il test viene somministrato. Per questo motivo il Gruppo di Lavoro (GdL) ha confermato la raccomandazione a intraprendere o proseguire un trattamento con questi farmaci in base a giudizio clinico specialistico fondato su una valutazione più globale dello stato di salute della persona con AD.

Complessivamente, le prove su AChEI e memantina sono state identificate in 55 studi che valutavano l'efficacia e la sicurezza. Le prove dimostrano che donepezil, galantamina e rivastigmina hanno un impatto positivo sui sintomi cognitivi, funzionali e globali nelle persone con AD, mentre le prove su memantina risultano essere maggiormente incerte. Le maggiori incertezze sono relative all'assenza di prove su esiti di lungo termine, principalmente perché gli studi condotti avevano una durata di circa sei mesi, mentre pochi studi arrivavano a un anno di sperimentazione. L'assenza di sperimentazioni con lunghezza maggiore non permette dunque di valutare accuratamente esiti di lungo termine quali l'impatto del trattamento sulla qualità della vita, tempo all'istituzionalizzazione e sopravvivenza.

Le prove attualmente disponibili mostrano come donepezil, principalmente al dosaggio di 10 mg die, migliori gli esiti cognitivi, funzionali, globali con un effetto positivo anche sui sintomi comportamentali. Tuttavia, la maggior parte degli studi condotti aveva durata di sei mesi, pochi avevano una durata di trattamento fino a un anno. Lo studio AD 2000 (Courtney 2004) richiede una considerazione a parte in quanto ha un *follow-up* di tre anni, il più lungo realizzato su pazienti con AD in trattamento con AChEI. Inoltre, lo studio è uno dei pochi RCT pubblicati ad aver considerato come esito primario il rischio di istituzionalizzazione. Lo studio ha valutato anche l'effetto del donepezil sugli esiti relativi a disabilità, dipendenza, disturbi comportamentali e il benessere del *caregiver*. Inoltre, prevedeva la prosecuzione del trattamento in doppio cieco fin quando ritenuto appropriato dal clinico. La valutazione degli esiti a lungo termine non ha riportato differenze tra gruppi in termini di progressione di disabilità né di ritardo all'istituzionalizzazione. Gli autori sottolineano che, sebbene donepezil produca un miglioramento significativo su scale cliniche quali MMSE e ADL dopo le prime 12 settimane di trattamento, i trattati con donepezil e placebo avevano un peggioramento di malattia analogo nel tempo. Queste prove, quindi, supportano l'efficacia di donepezil su esiti cognitivi e funzionali nel breve-medio termine senza però che questo si traduca in un beneficio a lungo termine del trattamento. Tuttavia, gli autori del *trial* ritengono che donepezil produca miglioramenti statisticamente significativi ma non rilevanti dal punto di vista clinico, addirittura ponendo dubbi sul profilo di costo efficacia di donepezil.

Le prove, stratificate per gravità di malattia, supportano il trattamento con donepezil sia in AD di grado da lieve a moderato, con benefici sulle scale cognitive, su quelle funzionali, globali e relative ai sintomi comportamentali, sia in stadio moderato-grave, sebbene donepezil non mostri in questo caso un'efficacia significativa sugli esiti relativi ai sintomi comportamentali. Rispetto alla sicurezza, donepezil causa

principalmente effetti legati al suo meccanismo di potenziamento dell'azione colinergica, con possibile comparsa di diarrea e nausea. Le prove valutate hanno tenuto in considerazione solamente il rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, che è risultato significativo in chi assumeva donepezil. Il rischio di interruzione del trattamento rimaneva significativo anche stratificando per gravità di malattia.

Il trattamento con galantamina, a dosaggi che vanno da 16 fino a 36 mg die, ha mostrato da stime *pooled* un beneficio significativo sugli esiti cognitivi, sugli esiti globali e sugli esiti relativi ai disturbi comportamentali ma non sugli esiti funzionali. Anche per galantamina, tutti gli studi identificati hanno una durata di trattamento che non supera i sei mesi, ponendo quindi limiti riguardanti le prove sugli esiti di lungo termine. Non sono stati identificati studi di lunga durata come AD2000 per donepezil con lo scopo di dimostrare la *cost-effectiveness* di galantamina su esiti di lungo termine come il rischio di istituzionalizzazione. La maggior parte delle prove disponibili su galantamina sono relative allo stadio di malattia da lieve a moderato. In questo stadio di malattia, galantamina mostra un beneficio sugli esiti cognitivi, funzionali, globali e sugli esiti relativi ai disturbi comportamentali. Solo uno studio valuta galantamina in persone in stadio grave di malattia (MMSE 5-12), riportando il trattamento come sicuro e potenzialmente efficace. Le prove risultano tuttavia deboli soprattutto per l'assenza di ulteriori studi a supporto di tali risultati. Il trattamento con galantamina, in linea con donepezil, aumenta il rischio di eventi di natura colinergica; il rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è decisamente superiore rispetto al placebo.

Il trattamento con rivastigmina è stato sperimentato sia nella sua formulazione in capsule sia nella formulazione in cerotto. Rivastigmina è l'unico dei farmaci sintomatici per l'AD per cui esiste anche una formulazione in cerotto. Rivastigmina in capsule dimostra un beneficio sugli esiti cognitivi, funzionali, globali ma sembra non migliorare i disturbi comportamentali. Le prove relative a efficacia e sicurezza di rivastigmina in capsule si confermano, negli stadi da lieve a moderato, anche stratificando l'analisi per gravità di malattia. Non sono state invece identificate prove che supportino l'utilizzo di rivastigmina in capsule nel trattamento della fase moderato-grave di malattia. Rivastigmina è stata sperimentata anche nella sua formulazione in cerotto (10 cm^2 e 20 cm^2) con l'obiettivo di migliorare la *compliance* dei pazienti e ridurre il *burden* dei *caregiver*, i quali rappresentano le figure assistenziali principalmente coinvolte nella regolare e corretta assunzione delle terapie farmacologiche. Il trattamento con rivastigmina in cerotto mostra un beneficio superiore al placebo sugli aspetti cognitivi, abilità funzionali, funzionalità globale ma non sui disturbi comportamentali, in linea con quanto osservato anche con rivastigmina in capsule. La formulazione in cerotto rappresenta uno strumento fondamentale nelle mani degli specialisti, in quanto favorisce una maggior *compliance* del paziente soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia, nelle quali possono insorgere difficoltà di assunzione in relazione alla comparsa di disfagia o disturbi comportamentali che rendono più complessa la somministrazione del farmaco per via orale, situazione che peraltro aumenta il carico assistenziale del *caregiver*. L'effetto sulla riduzione del carico del *caregiver* e

la maggior *compliance* da parte del paziente che riceve rivastigmina in cerotto devono essere controbilanciati anche da un beneficio quanto meno comparabile alla formulazione di rivastigmina in capsule. In tal senso, un singolo studio (Winblad 2007), attraverso un'analisi di non inferiorità, confrontando l'efficacia e la sicurezza di rivastigmina nelle due formulazioni mostra una non inferiorità del cerotto (sia il cerotto 10 cm^2 sia il cerotto 20 cm^2) rispetto al trattamento in capsule, con un miglioramento statisticamente significativo di almeno quattro punti della scala ADAS-Cog rispetto al placebo dopo 24 settimane di trattamento. Gli eventi avversi di rivastigmina sono paragonabili a quanto osservato in relazione agli altri AChEI ma possono essere facilmente gestiti dagli specialisti, principalmente attraverso una graduale titolazione o riducendone il dosaggio. Rivastigmina in cerotto 10 cm^2 non aumenta il rischio di eventi avversi rispetto al placebo fornendo una migliore tollerabilità rispetto alla formulazione in capsule, a parità di efficacia, e una flessibilità rispetto a rivastigmina in capsule (12 mg die). Al contrario, l'uso del cerotto 20 cm^2 è associato a un aumentato rischio di eventi avversi rispetto al placebo e rispetto a rivastigmina in capsule.

Il trattamento con memantina nell'AD, indipendentemente dalla gravità di malattia, mostra un miglioramento significativo alla scala ADAS-Cog, sugli esiti funzionali, globali e sugli esiti relativi ai disturbi comportamentali, ma non al MMSE. L'elevata eterogeneità dei risultati è determinata principalmente dalle differenze nella gravità di malattia delle persone arruolate negli studi inclusi. Infatti, memantina non mostra alcun beneficio in nessuno degli esiti considerati nello stadio di malattia da lieve a moderato, mentre è evidente un beneficio significativo su tutti gli esiti quando si considera la fase di malattia moderata-grave. Indipendentemente dalla gravità di malattia, memantina è ben tollerata e il trattamento non determina un aumento del rischio di interruzione a causa di eventi avversi.

In Italia, la prescrizione degli AChEI e della memantina è autorizzata dalla Nota 85 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la quale consente il trattamento con AChEI (donepezil, galantamina, rivastigmina) negli stadi lieve-moderato e della memantina negli stadi da moderato a grave di malattia. Tuttavia, non esistono strumenti di valutazione in grado di poter prevedere chi risponderà alla terapia, dunque la strategia prescrittiva di AChEI e memantina adottata dalla Nota 85 è quella di valutare la risposta clinica dopo tre mesi di trattamento. Qualora la persona trattata, a giudizio del clinico, risponda adeguatamente alla terapia dimostrando un miglioramento sugli esiti clinici rispetto al basale e tolleri il trattamento, sarà eleggibile a proseguire la terapia.

Come osservato dall'analisi delle prove, ma anche da numerosi studi del mondo reale, il profilo rischio/beneficio degli AChEI e della memantina risulta favorevole. Per memantina sono comuni eventi avversi quali sonnolenza, vertigini, ipertensione, dispnea e cefalea, mentre meno comuni sono eventi quali allucinazioni, in particolar modo in persone con AD grave, e altri disturbi vascolari e gastrointestinali. Tuttavia, l'analisi del profilo rischio/beneficio della memantina non mostra un aumentato rischio di interruzione del trattamento rispetto al placebo. Per quanto riguarda gli AChEI, la loro azione colinergica può determinare effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca, inducendo bradicardia e allungamento del tratto QT, per cui è indicato

un controllo regolare mediante ECG. Nel momento in cui si prescrive un AChEI è sempre indicato valutare tutta la storia clinica del paziente, con particolare riguardo a patologie cardiache e possibili squilibri elettrolitici, e valutare attentamente l'uso concomitante di altri farmaci.

Le prove raccolte dagli studi su AChEI e memantina dimostrano che questi farmaci hanno un ruolo chiave nella gestione della sintomatologia clinica del paziente con AD. È altresì evidente che l'effetto di questi farmaci sugli esiti cognitivi, funzionali, globali e sui sintomi comportamentali deve essere ritenuto di entità lieve, a volte non clinicamente rilevante, e a breve termine. Una criticità emersa dall'analisi delle prove ha fatto rilevare che la maggior parte degli studi condotti ha valutato gli esiti con *follow-up* a soli sei mesi di trattamento. Questo aspetto è di notevole importanza in quanto esiti di lungo termine, quali per esempio il rischio di istituzionalizzazione, la dipendenza e la progressione della disabilità, o la mortalità, non sono stati valutati. Un singolo studio valutava esiti di lungo termine senza identificare un beneficio di donepezil rispetto a placebo. Ulteriori questioni riguardano l'utilizzo di scale cliniche (per esempio il MMSE e l'ADAS-Cog) ritenute poco sensibili ai cambiamenti del quadro di malattia.

Quesito 15b

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha analizzato le prove relative a efficacia e sicurezza di AChEI nel trattamento del *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Il trattamento con AChEI non mostra alcun beneficio su esiti cognitivi o funzionali, né mostra una riduzione del tasso di progressione da MCI a demenza. Il GdL sottolinea che questa classe di farmaci, oltre a non dimostrare alcun beneficio, soprattutto in termini di rallentamento della progressione di malattia, è associata a una serie di eventi avversi, tra cui sintomi gastrointestinali e complicanze di natura cardiaca, che non devono essere in alcun modo sottovalutati. Gli studi condotti hanno valutato efficacia e sicurezza di tutti e tre gli AChEI a oggi disponibili, donepezil, galantamina, rivastigmina, per cui il GdL ha ritenuto opportuno formulare una raccomandazione a non offrire gli AChEI per il trattamento del MCI. Il GdL ha inoltre ritenuto opportuno, seppure in assenza di prove, di estendere anche alla memantina la raccomandazione a non offrire tale trattamento a persone con diagnosi di MCI.

Il GdL ha anche osservato che gli studi che sono stati condotti non hanno tenuto in considerazioni i diversi sottotipi di MCI. A oggi, dunque, non sono disponibili prove sull'efficacia degli AChEI o di memantina che inducano a considerarli nel trattamento del MCI. Il GdL sottolinea che il MCI rappresenta un'entità clinica caratterizzata da iniziale decadimento cognitivo, che solo in una percentuale di casi mostra evoluzione a demenza e, sebbene moltissime prove di letteratura siano state prodotte, a oggi non sono noti i fattori che ne determinano la progressione né se alcuni sottotipi di MCI mostrino maggior rischio di conversione a demenza. Negli ultimi anni, la disponibilità di metodiche sempre più avanzate di neuroradiologia strutturale e funzionale e di analisi bioumorale, in particolare su liquor e plasma, ha posto le basi per l'identificazione di biomarcatori che potrebbero offrire non solo un supporto alla

diagnosi differenziale di sottotipo di demenza, ma anche all'identificazione di soggetti che con maggiore probabilità svilupperanno demenza. Tale approccio di studio è tuttavia al momento indicato solo in ambito di studi di ricerca e nel contesto di *trial* clinici. La possibilità di avere a disposizione biomarcatori che sostengano un inquadramento prognostico permetterebbe una presa in carico e gestione tempestiva delle persone con MCI.

Sulla base di queste considerazioni, il GdL ha ritenuto opportuno formulare una raccomandazione di ricerca volta a valutare l'eventuale beneficio degli AChEI e della memantina in specifici sottotipi di MCI.

Quesito 15c

In Italia e nell'Unione Europea, a oggi, il trattamento dell'AD con farmaci biologici rappresenta un tema confinato all'ambito di ricerca clinica in quanto nessun farmaco attualmente ha raggiunto l'approvazione all'immissione in commercio. Sebbene la questione dell'utilizzo di questi farmaci non coinvolga al momento la pratica clinica, il tema è prioritario dal punto di vista di sanità pubblica ed è quindi di fondamentale importanza eseguire una revisione. Gli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di proteina Aβ sembrano essere attualmente i farmaci più prossimi a ottenere una valutazione regolatoria europea, mentre negli Stati Uniti già sono due i farmaci approvati dall'ente regolatorio. Si è discusso se fosse opportuno valutare le prove su due altre classi di farmaci: gli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina *Tau* e i farmaci ad azione immunoterapica attiva (vaccini) diretti contro la proteina Aβ. La scelta di includere queste due categorie farmacologiche nella revisione sistematica della letteratura è stata fatta con lo scopo di fornire ai professionisti sanitari, alle persone con demenza e ai loro *caregiver* uno stato dell'arte sui farmaci in corso di sperimentazione. Inoltre, in assenza di terapie in grado di bloccare o almeno rallentare il decorso dell'AD, è sicuramente prioritario raccogliere le prove su farmaci a oggi considerati, non senza un dibattito all'interno della comunità scientifica, potenzialmente in grado di modificare la storia naturale della malattia (*Disease-Modifying Therapies*). Si è discusso anche dell'eventualità di includere i farmaci ad azione attiva sul sistema immunitario, sebbene questi ultimi siano i più distanti in termini storici all'interno del panorama della farmacologia clinica sull'AD e a oggi non siano in corso sperimentazioni in tal senso che facciano prevedere che possano essere disponibili per la pratica clinica nel breve-medio termine. È stato ritenuto prioritario includere anche le prove di letteratura che riguardano gli anticorpi monoclonali contro la proteina *Tau*, sebbene ancora in fase di sperimentazione, che rappresentano il futuro della ricerca clinica sull'AD nonostante le attuali prove in termini di efficacia non siano incoraggianti.

Sebbene diversi farmaci biologici analizzati in questa revisione sistematica abbiano dimostrato alta capacità di interazione con il *target* (*target engagement)*, di poter ridurre il carico (*burden*) degli aggregati proteici abnormi a livello cerebrale, soprattutto quello amiloideo, e di generare importanti modifiche sui principali biomarcatori ritenuti tipici dell'AD, si è ritenuto opportuno valutare principalmente gli esiti clinici e di sicurezza di questi farmaci, in quanto queste informazioni sono da considerare priorita-

rie per un professionista sanitario in un contesto di pratica clinica. Sono state dunque raccolte, per rispondere alle necessità di professionisti sanitari, pazienti e *caregiver*, le prove sui possibili benefici clinici tentando, per quanto possibile, di analizzare gli esiti clinici non solo dal punto di vista meramente statistico, ma anche in relazione alla rilevanza clinica, ovvero quella efficacia percepibile dai pazienti destinatari di questi farmaci e dai loro *caregiver*. Le prove di efficacia dal punto di vista biologico di questi trattamenti sono state principalmente limitate alla capacità di rimuovere le proteine *target* dal cervello delle persone con AD. Si è tenuto in considerazione nel dibattito che gli studi inclusi, specialmente i più recenti, hanno individuato come popolazione eleggibile al trattamento persone in stadi sempre più precoci di malattia, passando dalle forme di grado da lieve a moderato, fino ad arrivare alle forme prodromiche, definite MCI dovuto ad AD. Questa è la conseguenza di prove sempre maggiori, supportate da letteratura in ambito di ricerca, che il trattamento dell'AD debba iniziare in stadi di malattia sempre più precoci, secondo alcuni autori addirittura in una fase asintomatica. È fondamentale sottolineare che, sebbene siano a oggi disponibili prove da studi su farmaci biologici, principalmente anticorpi monoclonali, in stadi di patologia clinicamente asintomatica, stadi in cui la diagnosi di AD sarebbe ipoteticamente supportata esclusivamente da elementi biologici (per esempio positività ad alcuni biomarcatori di patologia), ma senza evidente sintomatologia clinica, non si è ritenuto opportuno includere queste prove in questa revisione.

Gli studi più recenti hanno incluso popolazioni clinicamente diverse tra loro, ovvero persone con una diagnosi clinica di AD e persone con diagnosi di MCI con positività ai biomarcatori di taupatia o patologia amiloidea. Questo è avvenuto sulla base delle modificazioni che negli ultimi 15 anni hanno riguardato i criteri per la diagnosi di AD.

I criteri di *Consensus* NINCDS-ADRDA del 1984 infatti, che supportavano la diagnosi clinica di AD (McKhann 1984), sono stati aggiornati, in seguito all'incremento delle conoscenze riguardo alla fisiopatologia, alla relazione tra patologia molecolare e decorso temporale che porta alla comparsa dei sintomi clinici (criteri del *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*-NIA-AA; Sperling 2011, Albert 2011, McKhann 2011). In questi documenti, e negli aggiornamenti riguardanti i Criteri di ricerca successivamente prodotti, vengono sviluppati da NIA-AA due serie di criteri di *Consensus* che distinguono i Criteri clinici di base (*Core Clinical Criteria*), che possono essere utilizzati in tutti i *setting* specialistici clinici e assistenziali, senza necessità di ricorrere a test e/o procedure avanzate, dai Criteri di ricerca (*Clinical Research Criteria*) applicabili in ambito accademico e nella ricerca clinica, i *trial* clinici inclusi, che si avvalgono dell'utilizzo di biomarcatori in esami di neuroimmagine e liquorali.

Non è dunque corretto ritenere che le popolazioni arruolate nei primi studi, sulla base di criteri esclusivamente clinici, siano confrontabili con quelle incluse nei *trial* più recenti. Le prove riguardanti i farmaci in corso di sperimentazione sono state quindi analizzate separatamente dai farmaci per i quali è in corso un processo di valutazione al livello regolatorio. In particolare, le prove sui due anticorpi monoclonali, lecanemab e donanemab, per i quali è in corso una valutazione regolatoria, sono state

discusse separatamente così da poter analizzare eventuali prove di efficacia e criticità ritenute peculiari dei singoli trattamenti.

ANTICORPI MONOCLONALI DIRETTI CONTRO LE DIVERSE FORME DI Aβ

SPERIMENTAZIONI CONCLUSE

Diversi studi inclusi analizzavano le prove su molecole le cui sperimentazioni sono state interrotte per mancanza di efficacia clinica (per esempio AAB-003, bapineuzumab, crenezumab, gantenerumab, GSK933776, ponezumab, solanezumab). Alcuni tra i farmaci investigati non hanno dimostrato una chiara abilità di *target engagement* nei confronti sia delle placche amiloidee al livello centrale sia dei *marker* periferici (plasma e liquor). Tuttavia, alcuni anticorpi monoclonali (mAbs) hanno dimostrato, con modalità e grado differenti, di rimuovere le placche amiloidee, senza però che questo si traducesse in un'efficacia dal punto di vista clinico. I mAb, infatti, sugli esiti clinici, cognitivi, funzionali, o globali, considerati, non hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo né, soprattutto, clinicamente rilevante. Per quanto riguarda gli aspetti relativi alla sicurezza, a partire dal primo mAb entrato in sperimentazione (bapineuzumab) e a seguire gli altri farmaci investigati, il trattamento con mAbs può causare l'insorgenza di eventi identificabili alla Risonanza Magnetica, definiti come *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA), che si possono presentare sotto forma di edema vasogenico (ARIA-E) oppure come microemorragie (ARIA-H) a livello cerebrale.

Aducanumab è l'unico mAb che mostra una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo su alcuni esiti clinici e riduce in maniera significativa le placche di Aβ, come osservato mediante PET amiloide. Solo in uno dei due RCT di fase 3 (studio EMERGE) (Budd Haberlein 2022) mostra un beneficio significativo ma considerato clinicamente non rilevante in relazione all'*endpoint* primario rappresentato da CDR-SB e su altri esiti cognitivi e funzionali. Le prove non sono state considerate sufficienti a ritenere aducanumab efficace nel migliorare in modo sostanziale gli aspetti clinici, a fronte di un rischio di eventi avversi. In particolare, l'aumentata incidenza di eventi ARIA rende il rapporto rischio/beneficio non favorevole al trattamento con aducanumab. Gli eventi ARIA, sia ARIA-E sia ARIA-H, suscitano una serie di preoccupazioni dal punto di vista clinico e di gestione e monitoraggio al di fuori di un *setting* che non sia quello di un *trial* randomizzato e controllato.

SPERIMENTAZIONI IN CORSO/ITER REGOLATORIO IN CORSO

Lecanemab

Lecanemab è stato sperimentato in un *trial* di fase 3 (van Dyck 2022) che ha arruolato una popolazione di soggetti con diagnosi differenti, ovvero persone con MCI dovuto ad AD (62% dei soggetti arruolati) e AD lieve (38%). I criteri di inclusione prevedevano che i partecipanti mostrassero evidenza di patologia amiloidea mediante PET con radiotracciante per amiloide. Circa la metà dei partecipanti assumeva AChEI o memantina e il 68% era portatore del genotipo *ApoE ε4* (di cui 53% in

eterozigosi e 15% in omozigosi). Il trattamento con lecanemab veniva somministrato per via endovenosa al dosaggio di 10 mg/kg ogni due settimane. I partecipanti in trattamento con lecanemab, dopo 18 mesi, hanno mostrato un declino cognitivo significativamente inferiore (circa 27%) misurato alla CDR-SB, l'esito primario. Tuttavia, sebbene significativo, il risultato osservato si traduce in una differenza di 0,45 punti alla scala CDR-SB su un *range* di punteggio da 0 a 18 con una differenza di 1-2,5 punti considerata come clinicamente rilevante (Andrews 2019, Landsdall 2023). Dal punto di vista clinico, è fondamentale valutare il risultato nel suo valore assoluto piuttosto che nel suo valore relativo rispetto al placebo. Le persone trattate con lecanemab mostrano un beneficio significativo anche su altre scale cognitive e funzionali, tra cui l'ADAS-Cog, ma anche in questo caso il risultato è considerato inferiore alla differenza di 2-5 punti considerata come clinicamente rilevante (Landsdall 2023). Le modificazioni prodotte su altre due scale, ADCS-ADL-MCI e ADCOMS, che rappresentano esiti secondari dello studio, sono risultate significative in favore del trattamento con lecanemab. Riguardo a queste due scale, a oggi non esistono sufficienti prove che identifichino quali siano le differenze di punteggio ritenute come clinicamente rilevanti.

Il trattamento con lecanemab riduce in maniera significativa il carico amiloideo come osservato alla PET amiloide. Inoltre, alcuni cambiamenti a livello dei marcatori amiloidei sia plasmatici sia liquorali appaiono coerenti con la riduzione del carico amiloideo osservata nel gruppo di trattamento. Anche alcune modifiche a livello della concentrazione di proteina *Tau* sono apparse a favore del trattamento con lecanemab. Nei pazienti trattati con lecanemab si è evidenziata una significativa riduzione del volume cerebrale e un aumento del volume ventricolare. Queste importanti modifiche a livello cerebrale sono da approfondire per comprendere quale sia l'impatto della riduzione del volume cerebrale sugli esiti di salute dei pazienti in trattamento con lecanemab. Più del 50% dei partecipanti inclusi nello studio di fase 3 presentava due o più comorbilità e circa il 4,5% assumeva farmaci anticoagulanti. Analisi aggiuntive hanno dimostrato che nessun sottogruppo di comorbilità, tra cui obesità, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, diabete e uso di anticoagulanti, beneficiava in misura inferiore del trattamento con lecanemab rispetto al placebo. Tuttavia, ulteriori analisi per sottogruppi mostrano come i portatori del genotipo *ApoE ε4*, in particolar modo gli omozigoti, le donne e le persone con età < 65 anni sembrano beneficiare in misura inferiore del trattamento con lecanemab. Le analisi eseguite sono analisi *post-hoc*, non sono state corrette per confronti multipli, e la significatività statistica può essere dunque dovuta al caso.

Il trattamento con lecanemab deve essere attentamente monitorato soprattutto per via dell'insorgenza degli eventi ARIA-E e ARIA-H, che possono presentarsi in una percentuale di quasi un quinto dei soggetti trattati. Sebbene tali eventi risultino spesso asintomatici, una percentuale non irrilevante mostra una sintomatologia clinica caratterizzata da mal di testa, vertigini e confusione. Le prove hanno anche dimostrato che la sintomatologia legata agli eventi ARIA non è legata alla gravità dell'evento. Infatti, eventi ARIA che risultano asintomatici dal punto di vista clinico, possono risultare gravi dal punto di vista radiologico, motivo che determina un'immediata

interruzione del trattamento. Queste considerazioni sollevano dunque evidenti problematiche relative alla complessa gestione dei fenomeni ARIA in un *setting* di pratica clinica, inevitabilmente meno controllato di quello di un *trial* clinico, con conseguenti criticità per il Servizio Sanitario Nazionale. Altra riflessione riguarda le prove sui portatori del genotipo *ApoE ε4*, che mostrano un aumentato rischio di eventi ARIA. Questo aspetto risulta particolarmente importante in un'ottica di sanità pubblica in quanto l'eventualità di un test genetico prima della somministrazione di lecanemab avrebbe costi alti per il Servizio Sanitario Nazionale. Durante la fase di estensione in aperto dello studio di fase 3 su lecanemab, sono stati riportati tre decessi; uno di questi pazienti aveva ricevuto un trattamento anticoagulante con apixaban e un altro era stato trattato con un attivatore del plasminogeno. Tuttavia, i dati a oggi disponibili non consentono di limitare l'utilizzo di anticoagulanti in persone trattate con lecanemab. Alcune considerazioni sono state sollevate in termini di generalizzabilità dei risultati, in quanto gli studi condotti su lecanemab arruolavano principalmente soggetti con età > 75 anni provenienti dagli Stati Uniti, con una maggior probabilità di avere alcune comorbilità. Inoltre, alcune etnie non sono state sufficientemente rappresentate, determinando quindi problemi di validità esterna.

Donanemab

I due RCT di fase 2 e di fase 3 (Mintun 2021, Sims 2023) che investigano l'efficacia e sicurezza di donanemab mostrano alcune differenze in termini di criteri di inclusione dei pazienti arruolati. Lo studio di fase 2 arruola esclusivamente soggetti con MCI dovuto ad AD o AD lieve e carico di proteina *Tau* definito come di grado basso-medio. Nello studio di fase 3 invece, il criterio di inclusione è esteso anche a chi ha un carico di proteina *Tau* maggiore, definito come di livello alto. Nello studio di fase 3 sono stati introdotti criteri più flessibili relativamente all'interruzione del trattamento con donanemab in seguito all'insorgenza di eventi ARIA. A differenza di lecanemab, le infusioni di donanemab sono effettuate ogni quattro settimane, e non ogni due. Questo aspetto è di notevole importanza in quanto un trattamento a intervalli di tempo più lunghi potrebbe aumentare la *compliance* di pazienti e *caregiver*, i quali dovrebbero recarsi con minor frequenza al centro infusionale per ricevere il trattamento.

Nel RCT di fase 3, in seguito al raggiungimento dei livelli soglia di placche amiloidee come da protocollo, il trattamento con donanemab veniva interrotto e i partecipanti passavano al trattamento con placebo mantenendo la cecità. Già dopo 52 settimane di trattamento, circa la metà dei partecipanti randomizzati al gruppo donanemab era passata a placebo. L'interruzione del trattamento con donanemab sulla base della *clearance* delle placche di Aβ potrebbe determinare una riduzione dei costi relativi a trattamento e monitoraggio e conseguentemente un minor carico per i pazienti in trattamento e i loro *caregiver*. Tuttavia, non è chiaro se, in seguito all'interruzione di donanemab, sia necessario ricevere nuovamente le infusioni di donanemab, e secondo quali requisiti. Come osservato nel trattamento con lecanemab, donanemab ha un'azione unica sulla rimozione delle placche amiloidee. Sebbene abbia mostrato un effetto significativo nella rimozione delle placche amiloidee e un concomitante effetto

moderato sugli esiti cognitivi, funzionali e globali, tuttavia non si è mostrato in alcun modo in grado di interrompere la progressione della demenza. Nei *trial*, infatti, a fronte di una progressione della malattia in entrambi i bracci, è stato riportato un peggioramento lievemente minore, misurato tramite scala CDR-SB, nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo. Le differenze osservate alla CDR-SB con donanemab sono simili a quelle osservate nello studio di fase 3 su lecanemab. Risulta tuttavia non corretto confrontare l'efficacia dei due trattamenti in quanto, a differenza dello studio su donanemab, lo studio su lecanemab non richiede tra i criteri di inclusione la presenza di taupatia evidenziata da un risultato positivo alla *Tau*-PET. Questa differenza potrebbe determinare alcune differenze sul tipo di partecipanti inclusi negli studi. Inoltre, donanemab sembra ritardare la progressione di malattia di circa quattro mesi, ma solo nel gruppo a basso-medio livello di proteina *Tau* (misurata alla *Tau*-PET). Le misurazioni condotte con la scala CDR-SB mostrano che il 47% dei trattati con donanemab rispetto al 29% nel gruppo placebo rimane stabile a un anno dall'inizio del trattamento. Questo dato appare degno di nota, in quanto potrebbe essere considerato clinicamente e personalmente rilevante dalle persone che assumono donanemab e dai loro *caregiver*. A fronte di una significatività statistica degli esiti clinici, il trattamento con donanemab dimostra importanti rischi relativi alla sicurezza. Dunque, ulteriori considerazioni in termini di rapporti costo/beneficio e rischio/beneficio sono fondamentali. Le analisi di sottogruppo su tutto il campione in studio (*combined tau population*) hanno evidenziato come il trattamento con donanemab risulti maggiormente efficace nel gruppo di pazienti con livelli di *Tau* medio-bassi ma meno efficace nei portatori del genotipo *ApoE ε4* omozigoti e nei soggetti più giovani (< 65 anni).

Circa un quarto dei pazienti trattati con donanemab ha avuto almeno un evento ARIA, incidenza decisamente superiore a quella osservata negli studi su lecanemab. Questo pone l'attenzione su alcune importanti limitazioni di questi studi, uno tra tutti il problema del *selection bias*. Ci si può attendere infatti che gli eventi ARIA possano presentarsi in una percentuale anche superiore di soggetti trattati in quanto in un contesto di *real-world* la popolazione eleggibile al trattamento potrebbe presentare una condizione di fragilità maggiore a causa principalmente di un maggior numero di patologie concomitanti o condizioni cliniche escluse dagli studi condotti. Da ciò consegue, come discusso per lecanemab, la difficoltà di tipo organizzativo e di sostenibilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale che dovrebbe garantire alle persone anche un'adeguata e tempestiva diagnosi e gestione dei fenomeni ARIA. Anche per quanto riguarda il trattamento con donanemab, è evidente che i soggetti portatori del genotipo *ApoE ε4* siano a maggior rischio di ARIA, in particolare ARIA-H.

Il trattamento con donanemab non mostra differenze in termini di efficacia e sicurezza tra coloro che ricevevano e non ricevevano terapie antitrombotiche. Attualmente, i dati non consentono di limitare l'accesso al trattamento con donanemab, in persone potenzialmente eleggibili ad assumerlo, che siano in trattamento con altre terapie. In conclusione, gli studi su donanemab pongono alcune criticità in termini di generalizzabilità dei risultati. Gli studi condotti hanno arruolato principalmente soggetti negli Stati Uniti e in Canada e, inoltre, alcune etnie non sono state sufficien-

temente rappresentate all'interno degli studi, per le quali dunque non è attualmente possibile comprendere la reale efficacia del trattamento.

Ulteriori considerazioni

Sono state sollevate alcune perplessità relative ad alcuni aspetti metodologici dei *trial* su mAbs anti-amiloide in quanto i risultati degli studi potrebbero essere stati inficiati da una possibile perdita di cecità. Infatti, partecipanti e sperimentatori, in fase di valutazione tramite scale cognitive, potrebbero essere influenzati da una rottura della cecità a causa dell'eventuale insorgenza di eventi ARIA. I fenomeni ARIA infatti sono eventi avversi tipici dei trattamenti con mAbs anti-amiloide, pertanto partecipanti e sperimentatori, in seguito a insorgenza di tali eventi riconoscibili, caratterizzati dalla comparsa di confusione, mal di testa e vertigini, potrebbero risalire al braccio di randomizzazione. Questo determinerebbe una perdita di cecità (*functional unblinding*) che potrebbe inficiare i risultati degli studi. È dunque fondamentale disegnare studi clinici con metodologia adeguata a mantenere la cecità del trattamento. L'approccio migliore al problema della rottura della cecità sarebbe quello di garantire un'uguale gestione e monitoraggio dei pazienti inclusi nel braccio di trattamento e nel braccio di controllo.

Un altro aspetto critico di questi farmaci in un'ottica di sanità pubblica sarà quello di sviluppare e assicurare competenze specifiche di professionisti diversi, tra cui neurologi, geriatri, radiologi e operatori di pronto soccorso, con lo scopo di migliorare la formazione relativa specificamente agli eventi avversi associati a mAbs, in modo tale da evitare sequele neurologiche gravi, riducendo così al minimo il ricorso a ulteriori cure mediche.

ANTICORPI MONOCLONALI DIRETTI CONTRO LE DIVERSE FORME DI PROTEINA *TAU*

L'efficacia e la sicurezza degli anticorpi monoclonali gosuranemab, tilavonemab e semorinemab diretti contro le diverse forme di proteina *Tau* è stata valutata in quattro RCT (Florian 2023, Teng 2022, Shulman 2023, Monteiro 2023). Le tre molecole sono mAbs IgG4 umanizzati diretti contro il dominio N-terminale della proteina *Tau* e legano anche diverse isoforme di proteina *Tau* (tra cui specie aggregate insolubili e fosforilate). I quattro RCT arruolano pazienti con MCI dovuto ad AD, AD lieve oppure AD da lieve a moderata, in accordo ai criteri riconosciuti, con positività alla PET con radiotracciante per la proteina *Tau* alla visita di *screening*. In tutti gli studi considerati non si è osservato alcun beneficio sugli esiti cognitivi, funzionali e globali. Nessuno dei mAbs mostra un effetto di *target engagement* nei confronti della proteina *Tau* a livello centrale, come osservato da *Tau*-PET, mentre a livello periferico (plasma e liquor) hanno dimostrato capacità di *target engagement,* come dimostrato dalla riduzione della quantità di proteina *Tau* libera. Sulla base delle prove a oggi disponibili, non sono ancora stati identificati *target* di proteina *Tau* realmente responsabili della progressione di malattia. Inoltre, questi farmaci potrebbero essere limitati nella loro capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, rendendo dunque impossibile un'azione a livello dell'encefalo. Dal punto di vista della sicurezza, questi farmaci

sono risultati ben tollerati senza particolari eventi avversi. La ricerca di nuovi farmaci diretti contro altre isoforme della proteina *Tau* è prioritaria. Le prove attualmente disponibili sugli anticorpi monoclonali anti-*Tau*, limitate a studi di fase 2 e di piccole dimensioni, hanno evidenziato un'assenza di efficacia sugli esiti clinici. Considerate tali prove, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha ritenuto prematura la formulazione di una raccomandazione di pratica clinica in quanto tali farmaci sono ancora in una fase precoce di sperimentazione clinica.

FARMACI AD AZIONE IMMUNOTERAPICA ATTIVA

Sono state valutate le prove attualmente disponibili su due farmaci ad azione di immunizzazione attiva per rimuovere le placche di Aβ. I due farmaci investigati, AN1792 e CAD106, non sono attualmente più in sperimentazione. Le prove analizzate non mostrano alcun beneficio sugli esiti cognitivi. Il farmaco AN1792 causa eventi avversi gravi tra cui meningoencefaliti, in alcuni casi risultate fatali, che hanno determinato l'interruzione della sperimentazione clinica. A oggi, non sono disponibili prove da *trial* clinici che supportino l'utilizzo di farmaci ad azione immunoterapica attiva in persone con AD.

Raccomandazioni

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer

77	Offrire il trattamento in monoterapia con uno dei tre inibitori delle acetilcolinesterasi donepezil, galantamina e rivastigmina come opzione per il trattamento della demenza di Alzheimer da lieve a moderata in base alle condizioni specificate nelle Raccomandazioni 82 e 83.	FORTE POSITIVA
78	Offrire il trattamento in monoterapia con donepezil per il trattamento della demenza di Alzheimer da moderata a grave in base alle condizioni specificate nelle Raccomandazioni 82 e 83.	DEBOLE POSITIVA
79	Offrire il trattamento in monoterapia con memantina in persone con demenza di Alzheimer: · moderata che non tollerano o presentano controindicazioni al trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi oppure · grave. Il trattamento dovrebbe essere somministrato in base alle condizioni specificate nella Raccomandazione 82.	DEBOLE POSITIVA
80	In persone che non sono già in trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina, chi prescrive il trattamento dovrebbe iniziare la terapia con tali farmaci solo a seguito di indicazioni da parte di uno specialista (neurologo, geriatra, psichiatra) con specifiche competenze ed esperienze necessarie. Nel Servizio Sanitario Nazionale la prescrizione con rimborsabilità di questi farmaci è demandata a medici specialisti (neurologi, geriatri, psichiatri) che operano all'interno di un Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD).	DEBOLE POSITIVA

81	In caso di prescrizione di un inibitore delle acetilcolinesterasi, il trattamento dovrebbe normalmente iniziare con il farmaco commercializzato al minor prezzo di acquisto (tenendo in considerazione la dose giornaliera necessaria e il prezzo per dose al momento dell'inizio della terapia). Tuttavia, è possibile prescrivere un altro inibitore delle acetilcolinesterasi, se ritenuto appropriato in base al profilo di sicurezza e alle aspettative in relazione a *compliance*, comorbilità mediche, rischio di interazioni tra farmaci e piano terapeutico.	DEBOLE POSITIVA
82	I professionisti sanitari, nell'utilizzare una scala per determinare la gravità della demenza di Alzheimer, dovrebbero tenere in considerazione eventuali disabilità fisiche, sensoriali o di apprendimento, o difficoltà di comunicazione che possono inficiarne il risultato e provvedere di conseguenza a eseguire i necessari aggiustamenti laddove ritenuti appropriati. I professionisti sanitari dovrebbero essere consapevoli della necessità di assicurare l'equità di accesso al trattamento a pazienti appartenenti a diversi gruppi etnici e a persone provenienti da diversi *background* culturali.	DEBOLE POSITIVA
83	Nel valutare la gravità della malattia e la necessità di iniziare il trattamento farmacologico, i professionisti sanitari non dovrebbero basarsi solamente sui punteggi cognitivi in circostanze in cui non sarebbe appropriato farlo. Tali circostanze includono i casi in cui: · lo stato cognitivo non è, o non è di per sé, uno strumento clinicamente appropriato a valutare la gravità della malattia in quanto la persona presenta difficoltà di apprendimento o altre disabilità (per esempio deficit sensoriali), difficoltà di linguaggio o di comunicazione, anche dovute al livello educativo oppure · non è possibile applicare lo strumento in una lingua di cui la persona ha sufficiente padronanza da permettere una valutazione adeguata della gravità della malattia oppure · esistono ragioni analoghe in base alle quali utilizzare una scala cognitiva, o un punteggio di per sé, sarebbe inappropriato a valutare la gravità della malattia. In tali casi, i professionisti sanitari dovrebbero stabilire la necessità di iniziare o proseguire il trattamento sulla base di un altro metodo di valutazione appropriato.	DEBOLE NEGATIVA

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel *Mild Cognitive Impairment*

84	Non offrire inibitori delle acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina) e memantina per il trattamento del *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA

Farmaci biologici nella demenza di Alzheimer e nel *Mild Cognitive Impairment*

85	Non offrire gli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di β amiloide come trattamento per demenza di Alzheimer o *Mild Cognitive Impairment*.[2]	FORTE NEGATIVA

[2] Nella votazione della raccomandazione 85 si sono astenuti tre membri del *Panel*: Annalisa Chiari, Fabrizio Piazza e Patrizia Spadin.

Raccomandazioni di ricerca

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel *Mild Cognitive Impairment*

17R Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nei diversi sottotipi di *Mild Cognitive Impairment*?

Farmaci biologici nel trattamento di demenza di Alzheimer e *Mild Cognitive Impairment*

18R Qual è il profilo di sicurezza e l'efficacia degli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di β amiloide come trattamento per demenza di Alzheimer o *Mild Cognitive Impairment* in termini di:
- sicurezza ed efficacia a lungo termine (per esempio eventi ARIA);
- generalizzabilità dei risultati (per esempio in termini di interazioni con trattamenti per comorbilità);
- scelta di esiti che dimostrino la rilevanza clinica dell'effetto del trattamento.

Bibliografia

Agid Y, Dubois B, Anand R et al. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. Current Therapeutic Research 1998; 59(12): 837-845.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 270-9.

Andreasen N, Simeoni M, Ostlund H et al. First administration of the Fc-attenuated anti-β amyloid antibody GSK933776 to patients with mild Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. PLoS One 2015; 10(3): e0098153.

Andrews JS, Desai U, Kirson NY et al. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. Alzheimers Dement (N Y) 2019; 5: 354-363.

Arai H, Umemura K, Ichimiya Y et al. Safety and pharmacokinetics of bapineuzumab in a single ascending-dose study in Japanese patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 2016; 16(5): 644-50.

Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis 2008; 13(1): 97-107.

Bateman RJ, Smith J, Donohue MC et al. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2023; 389(20): 1862-1876.

Bayer AJ, Bullock R, Jones RW et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. Neurology 2005; 64(1): 94-101.

Black SE, Doody R, Li H et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. Neurology 2007; 69(5): 459-69.

Black RS, Sperling RA, Safirstein B et al. A Single Ascending Dose Study of Bapineuzumab in Patients with Alzheimer Disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2010; 24(2): 198.

Bond M, Rogers G, Peters J et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2012; 16(21): 1-470.

Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC et al. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(2-3): 120-32.

Brody M, Liu E, Di J et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety, Pharmacokinetics, and Biomarker Results of Subcutaneous Bapineuzumab in Patients with mild to moderate Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2016; 54(4): 1509-19.

Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis 2022; 9(2): 197-210.

Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S et al. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 17(1-2): 29-34.

Burns A, Bernabei R, Bullock R et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet Neurol 2009; 8(1): 39-47.

Burns A, Rossor M, Hecker J et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10(3): 237-44.

Corey-Bloom J, Anand R, Veach JF. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ENA 713(Rivastigmine Tartrate), a New Acetylcholinesterase Inhibitor, in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 1998; 1: 55-65.

Courtney C, Farrell D, Gray R et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363(9427): 2105-15.

Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH et al. ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2018; 90(21): e1889-97.

Delnomdedieu M, Duvvuri S, Li DJ et al. First-In-Human safety and long-term exposure data for AAB-003 (PF-05236812) and biomarkers after intravenous infusions of escalating doses in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2016; 8(1): 12.

Doody RS, Ferris SH, Salloway S et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2009; 72(18): 1555-61.

Doody RS, Thomas RG, Farlow M et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014; 370(4): 311-21.

Dysken MW, Sano M, Asthana S et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA. 2014; 311(1): 33-44. Erratum in: JAMA 2014; 311(11): 1161.

Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME et al. Long-term treatment with active Aβ immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2015; 7(1): 23.

Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(10): 1056-63. (a)

Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001; 57(4): 613-20. Erratum in: Neurology 2001; 57(11): 2153.

Feldman HH, Ferris S, Winblad B et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. Lancet Neurol 2007; 6(6): 501-12. (b)

Ferrero J, Williams L, Stella H et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y) 2016; 2(3): 169-76.

Florian H, Wang D, Arnold SE et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. Brain 2023; 146(6): 2275-84.

Fox C, Crugel M, Maidment I et al. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. PLoS One 2012; 7(5): e35185.

Frölich L, Ashwood T, Nilsson J et al. Effects of AZD3480 on cognition in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase IIb dose-finding study. J Alzheimers Dis 2011; 24(2): 363-74.

Gault LM, Ritchie CW, Robieson WZ et al. A phase 2 randomized, controlled trial of the α7 agonist ABT-126 in mild-to-moderate Alzheimer's dementia. Alzheimers Dement (N Y) 2015; 1(1): 81-90.

Gault LM, Lenz RA, Ritchie CW et al. ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's dementia: randomized double-blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension. Alzheimers Res Ther 2016; 8(1): 44.

Gauthier S, Feldman H, Hecker J et al. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. Curr Med Res Opin 2002; 18(6): 347-54.

Gilman S, Koller M, Black RS et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. Neurology 2005; 64(9): 1553-62.

Grossberg GT, Manes F, Allegri RF et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. CNS Drugs 2013; 27(6): 469-78.

Guthrie H, Honig LS, Lin H et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Crenezumab in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Treated with Escalating Doses for up to 133 Weeks. J Alzheimers Dis 2020; 76(3): 967-79.

Haig GM, Pritchett Y, Meier A et al. A randomized study of H3 antagonist ABT-288 in mild-to-moderate Alzheimer's dementia. J Alzheimers Dis 2014; 42(3): 959-71.

Herrmann N, Gauthier S, Boneva N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 2013; 25(6): 919-27.

Holmes C, Wilkinson D, Dean C et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology 2004; 63(2): 214-9.

Homma A, Imai Y, Tago H et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25(5): 399-407.

Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Efficacy of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's Disease in Japan – dose-finding study. Poster at European Federation of Neurological Societies, 11th Congress Brussles 25th-28th August 2007. 2007.

Homma A, Takeda M, Imai Y et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11(6): 299-313.

Honig LS, Vellas B, Woodward M et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2018; 378(4): 321-30.

Jia J, Wei C, Jia L et al. Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. J Alzheimers Dis 2017; 56(4): 1495-1504.

Johannsen P, Salmon E, Hampel H et al. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. CNS Drugs 2006; 20(4): 311-25. Erratum in: CNS Drugs 2006; 20(10): 866.

Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 2003; 160(11): 2003-11.

Landen JW, Andreasen N, Cronenberger CL et al. Ponezumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease: Randomized phase II PET-PIB study. Alzheimers Dement (N Y) 2017; 3(3): 393-401 (a).

Landen JW, Cohen S, Billing CB et al. Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy. Alzheimers Dement (N Y) 2017; 3(3): 339-47. (b)

Landen JW, Zhao Q, Cohen S et al. Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: a phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. Clin Neuropharmacol 2013; 36(1): 14-23.

Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis 2023; 10(1): 9-18.

Liu F, Gao Z, Chen M. EVects of galantamine in treatment of Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2003; 22: 29-32.

Logovinsky V, Satlin A, Lai R et al. Safety and tolerability of BAN2401 – a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective Aβ antibody. Alzheimers Res Ther 2016; 8(1): 14.

Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. J Prev Alzheimers Dis 2021; 8(4): 414-24.

Lowe SL, Willis BA, Hawdon A et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y) 2021; 7(1): e12112.

Lu M, Brashear HR. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Bapineuzumab: A Single-Ascending-Dose Study in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. Clin Pharmacol Drug Dev 2019; 8(3): 326-35.

Maher-Edwards G, Dixon R, Hunter J et al. SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(5): 536-44.

Mazza M, Capuano A, Bria P et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. Eur J Neurol 2006; 13(9): 981-5.

McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-944.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 263-9.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2021; 384(18): 1691-704.

Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 2001; 57(3): 481-8.

Monteiro C, Toth B, Brunstein F et al. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. Neurology 2023; 101(14): e1391-e1401.

Moraes W dos S, Poyares DR, Guilleminault C et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. Sleep 2006; 29(2): 199-205.

Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H et al. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(5): 484-7.

Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M et al. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2011; 1(1): 163-79.

Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. JAMA Neurol 2022; 79(11): 1113–21.

Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. Arch Neurol 2012; 69(2): 198-207.

Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E et al. A phase III random-

ized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 95.

Ozenli Y, Yagcı D, Karaca S. Efficacy of donepezil on cognitive functions in mild cognitive impairment. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2007; 17: 62-7.

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(8): 704-15.

Peters O, Fuentes M, Joachim LK et al. Combined treatment with memantine and galantamine-CR compared with galantamine-CR only in antidementia drug naïve patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y) 2015; 1(3): 198-204.

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005; 352(23): 2379-88.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008; 5(1): 83-9.

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology 2000; 54(12): 2261-8.

Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348(14): 1333-41.

Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN et al. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. Lancet Neurol 2010; 9(4): 363–72.

Rockwood K, Mintzer J, Truyen L et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71(5): 589-95.

Rockwood K, Fay S, Song X et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174(8): 1099-105.

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998; 158(9): 1021-31.

Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 1999; 318(7184): 633-8. Erratum in: BMJ 2001; 322(7300): 1456.

Salloway S, Ferris S, Kluger A et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2004; 63(4): 651-7.

Salloway S, Honigberg LA, Cho W et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE). Alzheimers Res Ther 2018; 10(1): 96.

Salloway S, Sperling R, Fox NC et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med 2014; 370(4): 322–33.

Salloway S, Sperling R, Gilman S et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2009; 73(24): 2061-70.

Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(12): 1852-6. Erratum in: Arch Neurol 2005; 62(5): 825.

Sevigny J, Chiao P, Bussière T et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature 2016; 537(7618): 50-6.

Shulman M, Kong J, O'Gorman J, et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease. Nat Aging 2023 Epub ahead of print.

Siemers ER, Friedrich S, Dean RA et al. Safety and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta after a single administration of an amyloid beta monoclonal antibody in subjects with Alzheimer disease. Clin Neuropharmacol 2010; 33(2): 67-73.

Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330(6): 512-27.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 280-92.

Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. Alzheimers Res Ther 2021; 13(1): 80.

Tariot PN, Cummings JL, Katz IR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. J Am Geriatr Soc 2001; 49(12): 1590-9.

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 2000; 54(12): 2269-76.

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 2004; 291(3): 317-24.

Teng E, Manser PT, Pickthorn K et al. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals with Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2022; 79(8): 758-67.

Tune L, Tiseo PJ, Ieni J et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11(2): 169-77.

Uenaka K, Nakano M, Willis BA et al. Comparison of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of the amyloid β monoclonal antibody solanezumab in Japanese and white patients with mild to moderate alzheimer disease. Clin Neuropharmacol 2012; 35(1): 25-9.

van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B et al. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007; 21(2): 136-43.

van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2023; 388(1): 9-21.

Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. Alzheimers Res Ther 2016; 8(1): 18.

Vandenberghe R, Riviere ME, Caputo A et al. Active Aβ immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study. Alzheimers Dement (N Y) 2017; 3(1): 10-22.

Wang T, Huang Q, Reiman EM et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2013; 33(5): 636-42.

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. BMJ 2000; 321(7274): 1445-9. Erratum in: BMJ 2001; 322(7283): 405.

Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16(9): 852-7.

Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F et al. Memantine and brain atrophy in Alzheimer's disease: a 1-year randomized controlled trial. J Alzheimers Dis 2012; 29(2): 459-69.

Winblad B, Andreasen N, Minthon L et al. Safety, tolerability, and antibody response of active Aβ immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. Lancet Neurol 2012; 11(7): 597-604.

Winblad B, Cummings J, Andreasen N et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(5): 456-67.

Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001; 57(3): 489-95.

Winblad B, Gauthier S, Scinto L et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment [published correction appears in Neurology. 2010 Oct 19;75(16):1485]. Neurology 2008; 70(22): 2024-2035.

Winblad B, Wimo A, Engedal K et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 21(5-6): 353-63.

Riposizionamento di trattamenti farmacologici

Quesito 16a	**Qual è l'utilità di un intervento (riposizionamento) con farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di demenza nel rallentare la progressione dei disturbi cognitivi?**
Quesito 16b	**Qual è l'utilità di un intervento (riposizionamento) con farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) nel rallentare la progressione dei disturbi cognitivi?**

Ricerca della letteratura	QUESITO 16A	QUESITO 16B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	7.530	3.024
Studi selezionati e letti in *full text*	8	12
Studi inclusi	1	4
Studi inclusi NICE	21	–
Totale studi inclusi	22	4

Criteri di eleggibilità QUESITO 16A E QUESITO 16B

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza/MCI.
Intervento	Interventi mirati al trattamento dei fattori di rischio legati all'insorgenza e alla progressione di demenza/MCI, inclusi: • consumo di alcolici; • fumo; • obesità; • diabete; • ipertensione; • ipercolesterolemia; • dieta; • farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); • antipsicotici.
Confronto	Nessun intervento.
Esiti	• Tasso di progressione di demenza/MCI o conversione da MCI a demenza. • Esiti clinici, tra cui capacità cognitiva, funzionale e comportamentale. • Esperienza e soddisfazione di pazienti e *caregiver*. • Qualità della vita di pazienti e *caregiver*. • Eventi avversi. • Uso delle risorse e costi.

Obiettivo

Quesito 16a e Quesito 16b

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi clinici randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che valutavano interventi mirati al trattamento di fattori di rischio legati all'insorgenza e alla progressione di demenza o *Mild Cognitive Impairment* (MCI) che possono essere utilizzati per rallentare la progressione della demenza o della sua sintomatologia dopo la diagnosi o la conversione da MCI a demenza. Gli interventi in questione si basano su fattori di rischio modificabili noti (Livingston 2020). La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni aggiornate sui diversi trattamenti farmacologici utilizzati per trattare i fattori di rischio per la demenza. Le revisioni sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi rilevanti. Sono stati inclusi solo RCT che riportavano dati di efficacia sugli esiti clinici (cognitivi, funzionali e globali) e di sicurezza. Il protocollo originale proposto dalla LG NICE per questo quesito prevedeva l'inclusione di studi della durata di almeno 12 mesi. Tuttavia, a causa del numero relativamente basso di RCT identificati, la durata minima dei trattamenti inclusi è stata ridotta a sei mesi.

Sintesi delle prove

Quesito 16a

La revisione sistematica della letteratura condotta dalla LG NICE ha identificato 20 RCT (inclusi in 21 studi) che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Sono stati identificati due studi che valutavano efficacia e sicurezza dei farmaci antidiabetici, quattro studi che valutavano efficacia e sicurezza dei farmaci antipertensivi, quattro studi inclusi in cinque pubblicazioni che valutavano efficacia e sicurezza delle statine, 10 studi che valutavano efficacia e sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Dall'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura è stato identificato un solo studio che valutava efficacia e sicurezza di nilvadipina, farmaco antipertensivo ad azione bloccante dei canali del calcio.

In tutti gli studi inclusi era concesso ai partecipanti l'utilizzo di altri farmaci nel periodo in studio, inclusi antipsicotici, antidepressivi e integratori a base di vitamina E che possono aver influito sui risultati osservati.

Farmaci antidiabetici

Due studi (Gold 2010, Risner 2006) valutavano l'efficacia e la sicurezza dei farmaci antidiabetici, nello specifico due dosaggi (2 mg e 8 mg) di rosiglitazone, nel ridurre il declino cognitivo in persone con una diagnosi di demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) che non soffrivano di diabete. Gli studi non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog sia indipendentemente dalla dose (MD -0,42, IC 95% -1,35 – 0,51, I^2 0%, n = 764, affidabilità molto bassa),

sia per le singole dosi di 2 mg (MD -0,29, IC 95% -1,61 – 1,02, n = 382, affidabilità molto bassa) e 8 mg (MD -0,55, IC 95% -1,86 – 0,77, n = 382, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda i restanti esiti, un RCT (Gold 2010) non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni globali misurate tramite CIBIC+ (MD -0,05, IC 95% -0,27 – 0,17, I^2 n.a., n = 391, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, gli studi non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi sia indipendentemente dalla dose (RR 0,97, IC 95% 0,80 – 1,17, I^2 0%, n = 882, affidabilità bassa) sia alle singole dosi di 2 mg (RR 0,89, IC 95% 0,68 – 1,16, I^2 n.a., n = 438, affidabilità bassa) e 8 mg (RR 1,04, IC 95% 0,81 – 1,35, I^2 n.a., n = 444, affidabilità bassa).

Farmaci antipertensivi

Complessivamente, cinque studi valutavano l'efficacia e la sicurezza dei farmaci antipertensivi, nello specifico telmisartan, nimodipina, amlodipina, perindopril, captopril, enalapril, imidapril, nifedipina e nilvadipina, nel ridurre il declino cognitivo. Quattro studi arruolavano persone con una diagnosi di AD (Kume 2012, Lawlor 2018, Morich 2012, Ohrui 2004), mentre uno studio arruolava persone con demenza vascolare sottocorticale (Pantoni 2005). Tre studi valutavano sicurezza ed efficacia dei farmaci antipertensivi con azione bloccante i canali del calcio confrontati con placebo (Lawlor 2018, Morich 2012, Pantoni 2005), uno studio confrontava l'efficacia e la sicurezza dell'antagonista del recettore dell'angiotensina II telmisartan (da 40 a 80 mg) con il farmaco bloccante i canali del calcio amlodipina (da 5 a 10 mg) (Kume 2012), uno studio confrontava l'efficacia e la sicurezza degli ACE-inibitori con abilità di penetrazione a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (captopril 37,5 mg o perindopril 2 mg) o degli ACE-inibitori senza abilità di penetrazione a livello del SNC (enalapril 5 mg o imidapril 5 mg) con farmaci bloccanti i canali del calcio (Ohrui 2004).

Lo studio su nimodipina (Morich 2012) riporta un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE sia alla dose di 90 mg (MD 0,29, IC 95% 0,05 – 0,53, I^2 n.a., n = 713, affidabilità moderata) sia alla dose di 180 mg (MD 0,60, IC 95% 0,1 – 1,1, I^2 n.a., n = 729, affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite ADAS-Cog per entrambe le dosi di 90 mg (MD -0,44, IC 95% -1,36 – 0,48, I^2 n.a., n = 713, affidabilità bassa) e 180 mg (MD -0,45, IC 95% -1,35 – 0,45, I^2 n.a., n = 729, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi per entrambe le dosi di 90 mg (RR 1,00, IC 95% 0,91 – 1,10, I^2 n.a., n = 811, affidabilità bassa) e 180 mg (RR 1,03, IC 95% 0,94 – 1,10, I^2 n.a., n = 825, affidabilità bassa).

Lo studio su nilvadipina (Lawlor 2018) non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD -0,22, IC 95% -2,06 – 1,62, I^2 n.a., n = 498, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,05, IC 95% 0,96 – 1,14, I^2 n.a., n = 509, affidabilità bassa).

Un singolo studio (Kume 2012) valutava l'efficacia comparativa di telmisartan e amlodipina senza riportare differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 1,30, IC 95% -1,80 – 4,40, I^2 n.a., n = 20, affidabilità molto

bassa) e ADAS-Cog (MD -4,20, IC 95% -9,42 – 1,02, I^2 n.a., n = 20, affidabilità molto bassa).

Un singolo studio (Ohrui 2004) valutava l'efficacia comparativa dei farmaci ACE-inibitori rispetto ai farmaci ad azione bloccante i canali del calcio. Lo studio riporta una migliore *performance* nella scala MMSE nel gruppo trattato con ACE-inibitori ad azione sul SNC (MD 4,30, IC 95% 4,22 – 4,38, I^2 n.a., n = 108, affidabilità bassa) e senza azione sul SNC (MD 0,30, IC 95% 0,19 – 0,38, I^2 n.a., n = 108, affidabilità bassa) rispetto al gruppo trattato con farmaci ad azione bloccante i canali del calcio.

Un singolo studio (Pantoni 2005) valutava l'efficacia di nimodipina in persone con una diagnosi di demenza sottocorticale. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,60, IC 95% -1,64 – 2,84, I^2 n.a, n = 149, affidabilità molto bassa).

Farmaci ad attività ipolipemizzante: statine

Quattro RCT (inclusi in cinque pubblicazioni) (Feldman 2010, Sano 2011, Simons 2002, Sparks 2005, Sparks 2006) valutavano efficacia e sicurezza delle statine, nello specifico atorvastatina e simvastatina, nel ridurre il declino cognitivo in persone con AD.

Per quanto riguarda l'atorvastatina, due RCT riportati in tre pubblicazioni (Feldman 2010, Sparks 2005, Sparks 2006) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,84, IC 95% -0,35 – 2,02, I^2 59%, n = 577, affidabilità bassa) e ADAS-Cog (MD -0,51, IC 95% -1,72 – 0,70, I^2 63%, n = 560, affidabilità bassa) e nei sintomi psicocomportamentali misurati tramite NPI (MD -2,07, IC 95% -5,73 – 1,59, I^2 77%, n = 577, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, uno studio (Feldman 2010) riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto al placebo della frequenza di eventi avversi (RR 2,86, IC 95% 2,20 – 3,71, I^2 n.a., n = 517, affidabilità moderata).

Per quanto riguarda la simvastatina, due studi (Sano 2011, Simons 2002) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,78, IC 95% -1,44 – 2,99, I^2 78%, n = 450, affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD 0,30, IC 95% -1,05 – 1,65, I^2 0%, n = 450, affidabilità molto bassa) e un RCT (Sano 2011) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi comportamentali misurati tramite NPI (MD -1,65, IC 95% -3,69 – 0,39, I^2 n.a., n = 406, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, uno studio (Sano 2011) non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,03, IC 95% 0,97 – 1,10, I^2 n.a., n = 406, affidabilità bassa).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Complessivamente, 10 studi valutavano la sicurezza e l'efficacia di diversi FANS nel ridurre la progressione dei sintomi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) (Aisen 2003, Bentham 2008, De Jong 2008, Green 2009, Pasqualetti 2009, Reines 2004, Rogers 1993, Scharf 1999, Soininen 2007, Wilcock 2008). I FANS indagati negli studi includevano naprossene, acido acetilsalicilico, indometacina, tarenflurbil (un enantiomero R del flurbiprofene), ibuprofene, diclofenac,

celecoxib e rofecoxib. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, non riportano differenze tra gruppi nella *performance* cognitiva, indipendentemente dal farmaco specifico, misurata tramite MMSE in sei studi (Bentham 2008, De Jong 2008, Green 2009, Pasqualetti 2009, Reines 2004, Soininen 2007) (MD -0,22, IC 95% -0,47 – 0,03, I^2 0%, n = 2.606, affidabilità molto bassa) e tramite ADAS-Cog in otto studi (Aisen 2003, Bentham 2008, De Jong 2008, Green 2009, Pasqualetti 2009, Reines 2004, Soininen 2007, Wilcock 2008) (MD -0,37, IC 95% -1,94 – 1,19, I^2 81%, n = 3.315, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda gli altri esiti, quattro RCT (Aisen 2003, Green 2009, Reines 2004, Wilcock 2008) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo delle abilità funzionali misurate tramite ADCS-ADL (MD 1,60, IC 95% 0,31 – 2,90, I^2 47%, n = 2.671, affidabilità bassa), mentre quattro studi (Aisen 2003, De Jong 2008, Green 2009, Pasqualetti 2009) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi comportamentali misurati tramite NPI (MD -0,26, IC 95% -1,30 – 0,77, I^2 39%, n = 2.073, affidabilità bassa) e quattro studi (De Jong 2008, Pasqualetti 2009, Reines 2004, Soininen 2007) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni globali misurati tramite CIBIC+ (MD 0,04, IC 95% -0,08 – 0,16, I^2 0%, n = 1.196, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, quattro studi (Green 2009, Reines 2004, Soininen 2007, Wilcock 2008) riportano una maggiore frequenza nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo di eventi avversi (RR 1,03, IC 95% 1,00 – 1,07, I^2 0%, n = 2.934, affidabilità moderata), mentre sei studi (Aisen 2003, Bentham 2008, De Jong 2008, Green 2009, Reines 2004, Soininen 2007) non riportano diffrerenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi gravi (RR 1,13, IC 95% 0,97 – 1,32, I^2 21%, n = 3.475, affidabilità bassa).

Quesito 16b

La revisione sistematica della letteratura ha identificato quattro studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Uno studio valutava efficacia e sicurezza del farmaco antidiabetico metformina (Luchsinger 2016), due studi valutavano efficacia e sicurezza dei FANS rofecoxib (Thal 2005) e triflusal (Gómez-Isla 2008) e uno studio valutava efficacia e sicurezza dell'inibitore del recettore dell'angiotensina II candesartan (Hajjar 2022).

Farmaci antidiabetici

Un solo RCT (Luchsinger 2016) valutava l'efficacia e la sicurezza della metformina in partecipanti di età da 55 a 90 anni, senza una diagnosi di diabete e con MCI amnesico e *Body Mass Index* (BMI) ≥ 25. Il *cut-off* di 25 del BMI è coinsiderato nello studio come *marker* surrogato di iperinsulinemia con conseguente maggiore probabilità di trarre beneficio dalla riduzione dell'insulina causata dalla metformina. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD 0,90, IC 95% -0,90 – 2,70, I^2 n.a., n = 80, affidabilità molto bassa).

Farmaci antipertensivi

Uno studio (Hajjar 2022) valutava l'efficacia e la sicurezza dell'inibitore del recettore dell'angiotensina II, candesartan, in 77 partecipanti non ipertesi con MCI e

positività ai marcatori di patologia amiloidea nel liquor (Aβ 42, t-*Tau*, p-*Tau*). Lo studio non riporta differenze significative negli esiti cognitivi misurati tramite TMT-A (MD -3,18, IC 95% -20,73 – 14,37, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella *performance* delle IADL (MD 0,45, IC 95% -0,35 – 1,25, I^2 n.a., affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio riporta una frequenza significativamente maggiore di episodi di ipotensione (almeno un episodio di pressione sanguigna ≤ 100/40 mmHg) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (RR 4,11, IC 95% 1,51 – 11,16, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nella frequenza complessiva di eventi avversi (RR 1,18, IC 95% 0,48 – 2,94, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Un RCT (Thal 2005) valutava l'efficacia e la sicurezza del FANS rofecoxib in persone con diagnosi di MCI ed età > 65 anni. Lo studio consentiva ai partecipanti inclusi, laddove necessario, di assumere terapie cardioprotettive, tra cui acido acetilsalicilico 100 mg e clopidogrel. Lo studio riporta una maggiore frequenza di progressione ad AD nel gruppo trattato con rofecoxib rispetto a placebo (aHR 1,46, IC 95% 1,09 – 1,94, I^2 n.a., n = 1.457, affidabilità moderata). Lo studio non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD 0,30, IC 95% -0,40 – 1,10, I^2 n.a., n = 1.457, affidabilità bassa) e MMSE (MD 0,20, IC 95% -0,70 – 0,30, I^2 n.a., n = 1.457, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, lo studio non riporta differenze tra gruppi nel rischio di interruzione dal trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,07, IC 95% 0,87 – 1,31, I^2 n.a., n = 1.451, affidabilità bassa).

Un RCT (Gómez-Isla 2008), interrotto per difficoltà nell'arruolamento dei partecipanti, valutava l'efficacia e la sicurezza del triflusal (900 mg) in persone con MCI amnesico non in trattamento con cardioprotettivi (per esempio antiaggreganti) o inibitori delle acetilcolinesterasi. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD -0,90, IC 95% -2,30 – 0,50, I^2 n.a., n = 257, affidabilità molto bassa) e MMSE (MD 0,19, IC 95% -0,47 – 0,85, I^2 n.a., n = 257, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, lo studio riporta una maggiore frequenza di interruzione del trattamento nel gruppo trattato rispetto al placebo (RR 2,76, IC 95% 1,34 – 5,67, I^2 n.a., n = 257, affidabilità moderata).

Analisi delle prove

Quesito 16a

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha analizzato le prove disponibili osservando che l'aggiornamento della letteratura della LG NICE ha prodotto un solo studio (Lawlor 2018) che rispetta i criteri di inclusione definiti dalla revisione sistematica della letteratura.

Farmaci antidiabetici

Non è stato identificato alcun nuovo studio rispetto alla revisione sistematica della LG NICE, dunque il GdL, nonostante le prove riguardino solo il rosiglitazone della

classe dei farmaci antidiabetici, ha ritenuto opportuno estendere la raccomandazione a non offrire tutti i farmaci antidiabetici a persone con AD allo specifico scopo di rallentare la progressione di malattia.

Farmaci antipertensivi

Per questa classe di farmaci, tramite aggiornamento della revisione sistematica della LG NICE, è stato identificato un solo nuovo studio (Lawlor 2018) che valuta l'efficacia del farmaco bloccante i canali del calcio nilvadipina. Lo studio non riporta benefici nei soggetti che hanno assunto nilvadipina rispetto al placebo in nessuno degli esiti clinici considerati, in linea con quanto osservato in studi precedenti. Un solo studio che confronta ACE-inibitori con farmaci bloccanti i canali del calcio riporta un beneficio del trattamento con ACE-inibitori, tuttavia lo studio presenta importanti limiti metodologici tra cui la possibile non cecità di valutatori e partecipanti. Dunque il GdL, in linea con quanto già raccomandato dal NICE, ha ritenuto opportuno formulare una raccomandazione a non offrire i farmaci antipertensivi come trattamento allo specifico scopo di rallentare la progressione di malattia.

Farmaci ad attività ipolipemizzante: statine

Non è stato identificato alcun nuovo studio rispetto alla revisione sistematica della LG NICE. Prove di bassa qualità su due statine, atorvastatina e simvastatina, hanno mostrato assenza di benefici in relazione agli esiti clinici considerati. Si è osservato un significativo aumento di eventi avversi nei soggetti trattati con atorvastatina. In linea con la scelta del NICE, il GdL ha ritenuto di formulare una raccomandazione a non offrire le statine come trattamento allo specifico scopo di rallentare la progressione di malattia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Non è stato identificato alcun nuovo studio rispetto alla revisione sistematica della LG NICE. Prove di bassa qualità mostrano solo un miglioramento significativo ma inferiore a quanto ritenuto clinicamente rilevante rispetto all'esito funzionale misurato tramite ADCS-ADL. Si è osservato un aumento di eventi avversi nei soggetti trattati con FANS, anche se questo è ritenuto abbastanza comune negli studi sui FANS a causa di alcuni eventi avversi tipici di tale classe. In linea con la scelta del NICE, il GdL ha ritenuto, anche se in assenza di prove, di includere anche l'acido acetilsalicilico tra i FANS da non offrire allo specifico scopo di rallentare la progressione di malattia.

Ulteriori considerazioni

Il GdL ritiene opportuno sottolineare che la raccomandazione si riferisce esclusivamente alla situazione in cui i suddetti trattamenti sono prescritti allo specifico scopo di rallentare la progressione della demenza e non allo scopo di trattare il diabete, l'ipertensione o l'ipercolesterolemia. Il GdL sottolinea a tale riguardo l'importanza dell'appropriatezza di prescrizione di queste classi di farmaci per il trattamento delle patologie specifiche per cui sono indicati nella pratica clinica soprattutto nelle persone con demenza, che molto spesso sono sottoposte, a causa di numerose comorbilità, a polifarmacoterapie. Il GdL ha dunque ritenuto opportuno fare riferimento alle linee

guida di riferimento sulla diagnosi e trattamento di patologie quali ipertensione, diabete, ipercolesterolemia/obesità (vedere la Tabella 6 a p. 105).

Quesito 16b

L'assenza di prove a supporto di terapie sviluppate allo specifico scopo di rallentare la progressione da *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a demenza ha determinato la necessità di identificare terapie di prevenzione e trattamento dei principali fattori di rischio noti per le demenze. Da diversi studi osservazionali, condizioni quali diabete di tipo 2 (DM2), insulino-resistenza, sovrappeso e obesità ma anche diverse patologie cardiovascolari hanno mostrato forti associazioni con l'insorgenza di demenza, in particolar modo con demenza di Alzheimer in molti studi osservazionali. Sicuramente, tra i principali fattori considerati, l'attenzione ai fattori vascolari ha determinato un aumento di sperimentazioni con l'obiettivo di ridurre il carico vascolare in soggetti a rischio di demenza. Dalle prove di letteratura sono stati identificati solo tre studi che valutavano l'efficacia di trattamenti farmacologici allo specifico scopo di rallentare la conversione di MCI a demenza. Nello specifico, tre farmaci sono stati investigati: metformina (farmaco antidiabetico) e rofecoxib e triflusal (FANS).

Farmaci antidiabetici

Un RCT valutava l'efficacia di metformina, farmaco antidiabetico poco costoso e sicuro, utilizzato con l'obiettivo di ridurre il rischio di insulino-resistenza e DM2, due condizioni che possono aumentare il rischio di malattia cerebrovascolare e determinare l'insorgenza di AD. Lo studio includeva solo soggetti con MCI di tipo amnesico a maggior rischio di andare incontro a DM2 in quanto erano soggetti con indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 25. Il razionale per il *cut-off* del BMI è dato dal fatto che non esiste uno standard per la diagnosi di iperinsulinemia in ricerca o nella pratica clinica. Pertanto, lo studio si limitava a includere solo soggetti con MCI in sovrappeso od obesi. Questi soggetti, essendo il BMI alto un *marker* surrogato di iperinsulinemia, sono stati ritenuti potenziali maggiori beneficiari dell'azione di riduzione dell'insulina da parte di metformina. Questo ha posto sicuramente un problema di generalizzabilità dei risultati osservati nello studio. Tuttavia, dalla sintesi delle prove, sembra non essere stato identificato alcun beneficio di metformina sugli esiti cognitivi misurati tramite ADAS-Cog. Sebbene le prove a disposizione riguardassero un singolo studio su metformina, il GdL ha ritenuto opportuno formulare una raccomandazione a non offrire l'intera classe di farmaci antidiabetici allo specifico scopo di rallentare la progressione da MCI a demenza.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Il trattamento con rofecoxib (inibitore selettivo COX-2) oltre a non mostrare alcun beneficio sugli esiti clinici considerati, è risultato inferiore al placebo per quanto riguarda il rischio di conversione da MCI ad AD, sebbene tale rischio non sia stato confermato dai dati clinici provenienti dagli esiti secondari. È tuttavia importante sottolineare che dal 2004 tutti i prodotti a base di rofecoxib sono stati ritirati dal

commercio in Italia e nel mondo su base volontaria da parte della ditta produttrice per un aumento di eventi cardiovascolari gravi osservati in una sperimentazione clinica.

Il farmaco triflusal è stato valutato nel MCI in quanto ritenuto farmaco neuroprotettivo, in relazione alla riduzione dell'attività di una serie di mediatori infiammatori a livello centrale, ritenuti responsabili di fenomeni quali eccitotossicità, attivazione microgliale, ischemia cerebrale e patologia alzheimeriana indotta dalla β-amiloide. Tuttavia, triflusal non ha mostrato alcun beneficio su esiti cognitivi quali MMSE e ADAS-Cog, a fronte di un significativo aumento di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi.

Il GdL, sebbene in assenza di prove scientifiche provenienti da altri FANS per il trattamento del MCI, ha ritenuto opportuno estendere la raccomandazione a non offrire i FANS allo specifico scopo di rallentare la progressione dei sintomi cognitivi ed evitare la conversione da MCI a demenza.

Farmaci antipertensivi

È stato identificato un solo studio che valutava l'efficacia e sicurezza di un farmaco antipertensivo, il candesartan, in persone con MCI. Lo studio tuttavia non ha dimostrato alcun beneficio sugli esiti clinici considerati mentre al contrario il trattamento aumentava gli episodi di ipotensione. Dunque, in linea con quanto raccomandato dal NICE, il GdL ha ritenuto di dover formulare una raccomandazione a non offrire farmaci antipertensivi come trattamento allo specifico scopo di rallentare la progressione da MCI a demenza.

Ulteriori considerazioni

Il GdL ha ritenuto opportuno sottolineare che la raccomandazione proposta riguarda esclusivamente i trattamenti prescritti allo specifico scopo di rallentare la progressione da MCI a demenza, ovvero trattamenti che non vengono prescritti con lo scopo di trattare patologie vascolari, infiammatorie o diabete. Il GdL ribadisce naturalmente l'importanza di queste classi di farmaci per il trattamento delle patologie su cui tali farmaci agiscono e hanno indicazione. Dunque, le persone che necessitano di trattamenti per altre patologie, devono continuare a riceverli. Il GdL ha dunque ritenuto opportuno fare riferimento alle linee guida di riferimento sulla diagnosi e trattamento di patologie quali ipertensione, diabete, ipercolesterolemia/obesità (vedere la Tabella 6 a p. 105).

Raccomandazioni

Riposizionamento di trattamenti farmacologici

86	Non offrire i seguenti trattamenti allo specifico scopo di rallentare la progressione della demenza di Alzheimer o di rallentare o impedire la conversione da *Mild Cognitive Impairment* a demenza: · farmaci antidiabetici; · farmaci antipertensivi; · statine; · farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico.	FORTE NEGATIVA

Bibliografia

Aisen PS, Schafer KA, Grundman M et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289(21): 2819-26.

Bentham P, Gray R, Sellwood E et al. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. Lancet Neurol 2008; 7(1): 41-9.

de Jong D, Jansen R, Hoefnagels W et al. No effect of one-year treatment with indomethacin on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial. PLoS One 2008; 3(1): e1475.

Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. Neurology 2010; 74(12): 956-64.

Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 30(2): 131-46.

Gómez-Isla T, Blesa R, Boada M et al. A randomized, double-blind, placebo controlled-trial of triflusal in mild cognitive impairment: the TRIMCI study. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22(1): 21-9.

Green RC, Schneider LS, Amato DA et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 302(23): 2557-64.

Hajjar I, Okafor M, Wan L et al. Safety and biomarker effects of candesartan in non-hypertensive adults with prodromal Alzheimer's disease. Brain Commun 2022; 4(6): fcac270.

Kume K, Hanyu H, Sakurai H et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 2012; 12(2): 207-14.

Lawlor B, Segurado R, Kennelly S et al. Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial. PLoS Med 2018; 15(9): e1002660.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission [published correction appears in Lancet 2023; 402(10408):1132]. Lancet 2020; 396(10248): 413-446.

Luchsinger JA, Perez T, Chang H et al. Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. J Alzheimers Dis 2016; 51(2): 501-14.

Morich FJ, Bieber F, Lewis JM et al. Nimodipine in the Treatment of Probable Alzheimer's Disease. Neurology 2012; 11(4): 185-195.

Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. Neurology 2004; 63(7): 1324-5.

Pantoni L, del Ser T, Soglian AG et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. Stroke 2005; 36(3): 619-24.

Pasqualetti P, Bonomini C, Dal Forno G et al. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease. Aging Clin Exp Res 2009; 21(2): 102-10.

Reines SA, Block GA, Morris JC et al. Rofecoxib Protocol 091 Study Group. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. Neurology 2004; 62(1): 66-71.

Risner ME, Saunders AM, Altman JF et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J 2006; 6(4): 246-54.

Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43(8): 1609-11.

Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. Neurology 2011; 77(6): 556-63.

Scharf S, Mander A, Ugoni A et al. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. Neurology 1999; 53(1): 197-201.

Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Ann Neurol 2002; 52(3): 346-50.

Soininen H, West C, Robbins J et al. Long-term efficacy and safety of celecoxib in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23(1): 8-21.

Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. Arch Neurol 2005; 62(5): 753-7.

Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN et al. Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. Acta Neurol Scand Suppl 2006; 185: 3-7.

Thal LJ, Ferris SH, Kirby L et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. Neuropsychopharmacology 2005; 30(6): 1204-15.

Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB et al. Tarenflurbil Phase II Study investigators. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. Lancet Neurol 2008; 7(6): 483-93.

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer: co-prescrizione o interruzione del trattamento

Quesito 17a	**Quanto è efficace la co-prescrizione di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per il trattamento della demenza di Alzheimer?**
Quesito 17b	**Quando dovrebbe essere interrotto il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza di Alzheimer?**

Ricerca della letteratura	QUESITO 17A	QUESITO 17B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1.453	711
Studi selezionati e letti in *full text*	38	5
Studi inclusi	2	1
Studi inclusi NICE	8	3
Totale studi inclusi	10	4

Criteri di eleggibilità

QUESITO 17A

Popolazione	Persone con diagnosi di demenza di Alzheimer.
Intervento	Un inibitore delle acetilcolinesterasi più memantina.
Confronto	• Inibitori delle acetilcolinesterasi. • Memantina. • Placebo. • Incremento della dose considerata come possibile alternativa alla co-prescrizione.
Esiti	• Esiti clinici, tra cui capacità cognitive, funzionali e comportamentali. • Eventi avversi. • Esperienza e soddisfazione di pazienti e *caregiver*. • Qualità della vita di pazienti e *caregiver*. • Uso delle risorse e costi.

QUESITO 17B

Popolazione	Persone di età ≥ 40 anni con diagnosi di demenza di Alzheimer e attualmente in trattamento con donepezil, galantamina, rivastigmina e/o memantina.
Intervento	Interruzione del trattamento farmacologico.
Confronto	• Prosecuzione del trattamento precedente. • Modifica del trattamento (con un altro dei quattro farmaci specificati). • Modifica della dose di trattamento. • Regole alternative di interruzione.
Esiti	• Esiti clinici, tra cui capacità cognitive, funzionali e comportamentali. • Eventi avversi. • Esperienza e soddisfazione di pazienti e *caregiver*. • Qualità della vita di pazienti e *caregiver*. • Uso delle risorse e costi.

Obiettivo

Quesito 17a

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, era identificare tutti gli studi clinici randomizzati che valutavano l'efficacia e il rapporto costo-efficacia del trattamento con un inibitore delle acetilcolinesterasi in combinazione con memantina per il miglioramento dei sintomi cognitivi in persone con una diagnosi di demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD). La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate sui trattamenti farmacologici combinati per trattare i sintomi cognitivi dell'AD. Le revisioni sistematiche sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state eseguite ulteriori ricerche bibliografiche per identificare eventuali altri singoli studi rilevanti. Sono stati inclusi solo studi clinici randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che riportavano dati di efficacia sugli esiti clinici (funzioni cognitive, funzionali e globali) ed esiti di sicurezza.

Quesito 17b

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi clinici randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che confrontavano l'efficacia e il rapporto costo-efficacia della prosecuzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) e/o memantina rispetto all'interruzione degli stessi in persone con una diagnosi di AD, valutando in quale fase della malattia e in quali specifiche condizioni era necessario interrompere il trattamento. La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate. Le revisioni sistematiche sono state analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state eseguite ulteriori ricerche bibliografiche per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti. Sono stati inclusi solo RCT che riportavano dati di efficacia sugli esiti clinici (funzioni cognitive, funzionali e globali) ed esiti di sicurezza.

Sintesi delle prove

Quesito 17a

Complessivamente, cinque studi valutavano l'efficacia della co-prescrizione di un inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina confrontata con un inibitore delle acetilcolinesterasi più placebo (Dysken 2014, Grossberg 2013, Howard 2012, Porsteinsson 2008, Tariot 2004). Tre RCT (Araki 2014, Choi 2011, Kim 2023) valutavano la co-prescrizione di un inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina confrontata con la monoterapia con un inibitore delle acetilcolinesterasi.

Un singolo RCT (Shao 2015) valutava l'efficacia di diversi inibitori delle acetilcolinesterasi in combinazione con memantina confrontati con memantina più placebo in persone con diagnosi di AD da lieve a moderata. Un singolo studio (Youn 2021), identificato dall'aggiornamento della letteratura, valutava la co-prescrizione di un inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina confrontata con un inibitore delle acetilcolinesterasi da solo per il trattamento dei disturbi comportamentali in persone con AD moderata. Un singolo studio (Howard 2012) valutava l'efficacia della sostituzione di un inibitore delle acetilcolinesterasi con memantina in persone con AD da moderata a grave.

CO-PRESCRIZIONE DI INIBITORE DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA *VERSUS* CO-PRESCRIZIONE DI INIBITORE DELLE ACETILCOLINESTERASI E PLACEBO

AD lieve

Due RCT (Dysken 2014, Porsteinsson 2008) relativi ad analisi *post-hoc* eseguite sul sottogruppo di persone con AD lieve non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni globali (SMD -0,09, IC 95% -0,45 – 0,26, I^2 n.a., n = 121, affidabilità molto bassa) (Porsteinsson 2008), negli esiti cognitivi (SMD -0,05, IC 95% -0,27 – 0,17, I^2 0%, n = 315, affidabilità molto bassa) e nella *performance* nelle attività di vita quotidiana (SMD -0,04, IC 95% -0,26 – 0,19, I^2 0%, n = 315, affidabilità molto bassa) (Dysken 2014, Porsteinsson 2008).

AD lieve-moderata

Tre RCT (Dysken 2014, Howard 2012, Porsteinsson 2008) non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD -0,08, IC 95% -0,80 – 0,65, I^2 0%, n = 709, affidabilità moderata) (Dysken 2014, Howard 2012), ADAS-Cog (MD -1,17, IC 95% -2,81 – 0,47, I^2 0%, n = 709, affidabilità moderata), nella *performance* nelle attività di vita quotidiana (SMD 0,06, IC 95% -0,09 – 0,20, I^2 2%, n = 709, affidabilità moderata) (Dysken 2014, Porsteinsson 2008), nelle funzioni globali misurate tramite CIBIC+ (MD -0,04, IC 95% -0,23 – 0,15, I^2 n.a., n = 427, affidabilità bassa) (Porsteinsson 2008) e nei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD 0,57, IC 95% -2,76 – 3,91, I^2 0%, n = 579, affidabilità moderata) (Dysken 2014, Porsteinsson 2008). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 0,91, IC 95% 0,62 – 1,33, I^2 0%, n = 740, affidabilità moderata) (Dysken 2014, Porsteinsson 2008) e nel rischio di

interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 0,76, IC 95% 0,38 – 1,53, I^2 n.a., n = 433, affidabilità bassa) (Porsteinsson 2008).

AD moderata

Quattro RCT (Dysken 2014, Howard 2012, Porsteinsson 2008, Tariot 2004) relativi ad analisi *post-hoc* eseguite sul sottogruppo con AD moderata non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni globali (SMD -0,17, IC 95% -0,35 – 0,00, I^2 59%, n = 121, affidabilità molto bassa) (Porsteinsson 2008, Tariot 2004), nella *performance* nelle attività di vita quotidiana (SMD -0,11, IC 95% -0,26 – 0,04, I^2 12%, affidabilità molto bassa) (Dysken 2014, Howard 2012, Porsteinsson 2008, Tariot 2004), nei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD 0,47, IC 95% -10,43 – 11,37, n = 57, affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita misurata tramite DEMQOL (MD -4,45, IC 95% -11,34 – 2,44, I^2 n.a., n = 57, affidabilità molto bassa) (Howard 2012). Quattro RCT (Dysken 2014, Howard 2012, Porsteinsson 2008, Tariot 2004) riportano un miglioramento significativo del gruppo trattato rispetto al controllo degli esiti cognitivi (SMD -0,23, IC 95% -0,39 – -0,08, I^2 0%, n = 657, affidabilità bassa).

Un RCT (Youn 2021) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD -1,13, IC 95% -5,06 – 2,80, I^2 n.a., n = 148, affidabilità bassa) e negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 0,12, IC 95% -0,79 – 1,03, I^2 n.a., n = 148, affidabilità bassa).

AD moderata-grave

Quattro RCT (Grossberg 2013, Howard 2012, Porsteinsson 2008, Tariot 2004), che arruolavano persone con diagnosi di AD di grado da moderato a grave, riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al controllo della *performance* nelle attività di vita quotidiana (SMD 0,13, IC 95% 0,01 – 0,24, I^2 0%, n = 1.166, affidabilità alta), delle funzioni globali misurate tramite CIBIC+ (MD -0,28, IC 95% -0,41 – -0,14, I^2 0%, n = 1.056, affidabilità alta), dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD -3,19, IC 95% -4,83 – -1,56, I^2 0%, n = 1.133, affidabilità alta). I dati non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 0,27, IC 95% -1,13 – 1,67, I^2 n.a., n = 112, affidabilità bassa) in un RCT (Howard 2012), tramite SIB (MD 1,22, IC 95% -1,15 – 3,59, I^2 71%, n = 1.063, affidabilità bassa) in due RCT (Grossberg 2013, Tariot 2004) e nella qualità della vita (DEMQOL: MD -2,00, IC 95% -6,44 – 2,44, I^2 n.a., n = 113, affidabilità bassa) in un RCT (Howard 2012). In termini di sicurezza, i dati da due RCT (Grossberg 2013, Howard 2012) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 0,99, IC 95% 0,63 – 1,57, I^2 58%, n = 825, affidabilità bassa) e del rischio di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 0,99, IC 95% 0,38 – 2,58, I^2 83%, n = 1.079, affidabilità molto bassa) in due RCT (Grossberg 2013, Tariot 2004).

AD grave

Due RCT (Tariot 2004, Howard 2012) relativi ad analisi *post-hoc* eseguite sul sottogruppo con AD grave riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al controllo degli esiti cognitivi (SMD -0,54, IC 95% -0,84 – -0,30, I^2 55%, affidabilità

bassa) (Howard 2012, Tariot 2004), della *performance* nelle ADL (SMD -0,33, IC 95% -0,60 – -0,06, I^2 0%, affidabilità bassa) (Howard 2012, Tariot 2004) e dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD -10,24, IC 95% -20,30 – -0,18, I^2 n.a., n = 57, affidabilità bassa) (Howard 2012), mentre non riportano differenze tra gruppi nella funzioni globali (SMD -0,22, IC 95% -0,53 – 0,09, I^2 n.a., n = 161, affidabilità molto bassa) (Tariot 2004) e nella qualità della vita misurata tramite DEMQOL (MD 0,49, IC 95% -6,02 – 7,00, I^2 n.a., n = 57, affidabilità molto bassa) (Howard 2012).

CO-PRESCRIZIONE CON INIBITORE DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA *VERSUS* MONOTERAPIA CON INIBITORE DELLE ACETILCOLINESTERASI

Due RCT (Araki 2014, Choi 2011) che includevano persone con diagnosi di AD di grado da lieve a moderato e da moderato a grave non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 0,88, IC 95% -1,98 – 3,75, I^2 82%, n = 183, affidabilità molto bassa). Stratificando l'analisi per gravità di malattia, i dati non riportano differenze tra gruppi nei partecipanti con AD di grado da lieve a moderato (MD -0,40, IC 95% -1,29 – 0,49, I^2 n.a., n = 158, affidabilità bassa) (Choi 2011), mentre riportano un miglioramento significativo nel gruppo trattato rispetto al controllo nei partecipanti con AD di grado da moderato a grave (MD 2,55, IC 95% 0,28 – 4,82, I^2 n.a., n = 25, affidabilità molto bassa) (Araki 2014).

Un RCT (Kim 2023) valutava l'aggiunta di memantina in forma di soluzione orale a terapia con donepezil rispetto a monoterapia con donepezil in 188 partecipanti con AD da moderata a grave. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi valutati tramite MMSE (MD 0,20, IC 95% -1,48 – 1,88, I^2 n.a., affidabilità bassa) e CDR-SB (MD -0,24, IC 95% -1,05 – 1,53, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD 0,19, IC 95% -2,23 – 2,68, I^2 n.a., affidabilità bassa).

CO-PRESCRIZIONE CON INIBITORE DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA *VERSUS* MEMANTINA PIÙ PLACEBO

Un RCT (Shao 2015) che includeva persone con diagnosi di AD di grado da lieve a moderato non riporta differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE per donepezil (MD 0,37, IC 95% -1,04 – 1,78, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa), rivastigmina (MD 0,41, IC 95% -1,17 – 1,99, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa), galantamina (MD 0,82, IC 95% -0,58 – 2,22, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa). Lo studio non riporta differenze tra gruppi negli esiti funzionali misurati tramite ADCS-ADL per donepezil (MD -0,64, IC 95% -1,88 – 0,60, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa), rivastigmina (MD -0,18, IC 95% -1,43 – 1,07, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa) e galantamina (MD -1,14, IC 95% -2,47 – 0,19, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi per donepezil (RR 1,40, IC 95% 0,52 – 3,74, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa), rivastigmina (RR 1,60, IC 95% 0,62 – 4,13, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa) e galantamina (RR 1,20, IC 95% 0,43 – 3,36, I^2 n.a., n = 44, affidabilità molto bassa).

PASSAGGIO DA INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI A MEMANTINA

Un RCT (Howard 2012) che includeva persone con diagnosi di AD di grado da moderato a grave, non riporta differenze tra il gruppo che proseguiva il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi rispetto al gruppo che passava al trattamento con memantina negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD -0,47, IC 95% -1,77 – 0,83, I^2 n.a., n = 105, affidabilità bassa), della *performance* nelle attività di vita quotidiana (BADLS, *Bristol Activities of Daily Living Scale*: MD 0,21, IC 95% -2,91 – 3,34, I^2 n.a., n = 105, affidabilità bassa), dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD -9,28, IC 95% -20,49 – 1,93, I^2 n.a., n = 105, affidabilità molto bassa), della qualità della vita misurata tramite DEMQOL (MD 2,62, IC 95% -3,43 – 8,66, I^2 n.a., n = 105, affidabilità molto bassa) o del rischio di istituzionalizzazione (HR 1,40, IC 95% 0,90 – 2,20, n = 149, affidabilità bassa).

Quesito 17b

Dalla strategia di ricerca della LG NICE sono stati identificati due studi primari. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha identificato un ulteriore studio.

INTERRUZIONE O PROSECUZIONE DEL TRATTAMENTO CON INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI O MEMANTINA

Due studi (Howard 2012 [ulteriori analisi in Howard 2015], Herrmann 2016) valutavano l'interruzione o prosecuzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina. I due studi includevano persone con una diagnosi di AD. Uno studio (Howard 2012) valutava l'interruzione del trattamento con donepezil; ulteriori analisi dello stesso RCT sono state pubblicate in uno studio successivo (Howard 2015). Lo studio aveva arruolato persone con diagnosi di AD di grado da moderato a grave e prevedeva i seguenti bracci di trattamento: 1) prosecuzione di donepezil più inizio del trattamento con placebo+memantina; 2) interruzione di donepezil più inizio del trattamento con placebo+memantina; 3) interruzione di donepezil più inizio del trattamento con memantina; 4) prosecuzione di donepezil più inizio del trattamento con memantina. Il secondo RCT incluso (Herrmann 2016) valutava la prosecuzione del trattamento con un inibitore delle acetilcolinesterasi rispetto all'interruzione e sostituzione con placebo in persone istituzionalizzate con diagnosi di AD di grado da moderato a grave. Uno studio (Hong 2018) valutava la prosecuzione del trattamento con un farmaco tra gli inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina rispetto all'interruzione del trattamento in persone con diagnosi di AD grave (MMSE ≤ 5).

I tre studi (Herrmann 2016, Hong 2018, Howard 2012) riportano un peggioramento degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE nel gruppo che interrompeva il trattamento rispetto al gruppo che lo proseguiva (MD -1,32, IC 95% -2,53 – -0,11, I^2 62%, n = 205, affidabilità bassa). Stratificando l'analisi per gravità di malattia, i dati riportano un peggioramento significativo degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE solo nel gruppo con AD di grado moderato (Howard 2012) (MD -3,72, IC 95% -5,92 – -1,52, I^2 n.a., n = 54, affidabilità moderata), mentre non riportano differenze tra gruppi negli

esiti cognitivi nelle fasi di malattia di grado moderato-grave (Herrmann 2016) (MD -1,70, IC 95% -3,93 – 0,53, I^2 n.a., n = 40, affidabilità molto bassa) e grave (Hong 2018, Howard 2012) (MD -0,58, IC 95% -1,21 – 0,04, I^2 0%, n = 111, affidabilità bassa).

Analisi delle prove

Quesito 17a

CO-PRESCRIZIONE INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA

Il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) e memantina nella demenza di Alzheimer prevede sostanzialmente la scelta di un farmaco tra donepezil, galantamina e rivastigmina nelle fasi lievi e moderate di malattia e la memantina nelle fasi moderate-gravi di malattia. Tuttavia, nella discussione riguardante il trattamento in co-prescrizione di AChEI e memantina è fondamentale discutere le prove tenendo separate le popolazioni con AD di grado lieve da quelle di grado moderato-grave. Questo perché le prove relative alla monoterapia con memantina hanno già dimostrato la sua assenza di efficacia su tutti gli esiti clinici nelle fasi di malattia da lieve a moderata. Infatti, nei quattro studi che valutavano l'efficacia della co-prescrizione AChEI e memantina confrontata con la monoterapia con AChEI, la co-prescrizione non dimostra un beneficio superiore al trattamento in monoterapia. Queste prove seguono dunque un *pattern* simile a quello osservato dalle prove su memantina in monoterapia nell'AD lieve-moderata. Al contrario, l'aggiunta del trattamento con memantina a un AChEI mostra un beneficio significativo rispetto al solo trattamento in monoterapia con AChEI nelle persone con AD di grado moderato-grave. I maggiori benefici si osservavano su esiti funzionali, su esiti di funzionalità globale, ma soprattutto su esiti relativi ai disturbi comportamentali. Inoltre, a fronte di un miglioramento su alcuni degli esiti clinici considerati, l'aggiunta del trattamento con memantina non determinava un aumento dell'incidenza di eventi quali le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi rispetto alla monoterapia con AChEI.

Come osservato da analisi *post-hoc* condotte negli studi inclusi, non si osserva alcuna efficacia della co-prescrizione AChEI + memantina nell'AD di grado lieve. Al contrario, analisi *post-hoc* condotte su persone con AD moderata hanno mostrato un beneficio anche se modesto solo sugli esiti cognitivi, mentre in persone con AD grave si osservava un beneficio sugli esiti cognitivi, di attività di vita quotidiana e anche su esiti comportamentali. Le differenze osservate tra persone con diagnosi di AD moderata e AD grave hanno determinato una raccomandazione di considerare l'aggiunta del trattamento con memantina al trattamento con AChEI in persone con AD moderata, mentre in persone con AD grave è raccomandato di offrire il trattamento con memantina in aggiunta al trattamento con AChEI.

PASSAGGIO DA INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI A MEMANTINA

Un singolo studio valutava il passaggio dal trattamento con un inibitore delle acetilcolinesterasi (AChEI) al trattamento con memantina. Tuttavia, le prove non hanno

mostrato alcun beneficio derivante dal passaggio da una prescrizione con AChEI a memantina su nessuno degli esiti considerati. Inoltre, nella pratica clinica è fondamentale tenere in considerazione i possibili danni a cui il paziente potrebbe andare incontro nel momento in cui si sostituisce una terapia con un'altra, soprattutto se la terapia precedentemente in uso risulti efficace ma soprattutto ben tollerata. Quindi, il passaggio da una terapia tollerata a un'altra di cui non è nota la risposta da parte del paziente rischierebbe di causare gravi danni allo stesso. L'interruzione di una terapia tollerata e il conseguente inserimento di una terapia che si dovesse rivelare non tollerata dal paziente metterebbe in grave pericolo quest'ultimo determinando di conseguenza un importante problema per i suoi *caregiver*. Dunque, sulla base delle prove attualmente disponibili, negli stadi più gravi di malattia si raccomanda il passaggio dalla monoterapia con AChEI a una co-prescrizione con AChEI e memantina piuttosto che passare da una monoterapia con AChEI a una terapia con solo memantina.

Quesito 17b

INTERRUZIONE O PROSECUZIONE DEL TRATTAMENTO CON INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI O MEMANTINA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha osservato che l'aggiornamento della letteratura ha identificato un nuovo studio che confrontava la prosecuzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) rispetto all'interruzione in persone con AD grave. Tuttavia, il GdL ha notato, dagli studi analizzati, che si osserva un significativo peggioramento delle funzioni cognitive (misurate solamente con la scala MMSE) sebbene questi studi non fossero di grandi dimensioni. Il GdL ha notato che questi studi utilizzavano il MMSE come unica scala per decidere se interrompere il trattamento oppure proseguirlo. Tuttavia, il GdL ha notato che la decisione sull'interruzione o prosecuzione del trattamento con AChEI o memantina non si basava esclusivamente sulla gravità dei sintomi cognitivi misurati al MMSE, ma si basava su tutta una serie di considerazioni che hanno a che vedere con valutazioni di carattere globale, la qualità della vita del paziente e con la sicurezza e tollerabilità del farmaco da parte del paziente. Dagli studi analizzati non era possibile identificare uno specifico *cut-off* che permettesse al GdL di raccomandare l'interruzione del trattamento sulla base esclusivamente della gravità di malattia. Il GdL ha però osservato che le prove identificate riguardavano gli AChEI, mentre un solo studio su persone con AD grave, identificato dall'aggiornamento della letteratura, considerava anche l'utilizzo di memantina. Lo studio però non aveva identificato alcun beneficio significativo dalla prosecuzione del trattamento e probabilmente non era adeguatamente potenziato per osservare differenze significative. Il GdL, dunque, in linea con quanto raccomandato dalla LG NICE, ha ritenuto di dover formulare una raccomandazione di non interrompere il trattamento con AChEI tenendo in considerazione esclusivamente la gravità di malattia, ma al contrario tenendo in considerazione, con il progredire della malattia, se i rischi del trattamento (effetti avversi) superano i benefici (alcun miglioramento sugli esiti cognitivi, funzionali, globali).

Raccomandazioni

Co-prescrizione di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer

87	In persone con diagnosi di demenza di Alzheimer moderata già in trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi considerare l'aggiunta di memantina.	DEBOLE POSITIVA
88	In persone con diagnosi di demenza di Alzheimer grave già in trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi offrire il trattamento aggiuntivo con memantina.	FORTE POSITIVA

Interruzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer

89	Non interrompere il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina in persone con demenza di Alzheimer solo sulla base della gravità di malattia.	FORTE NEGATIVA

Bibliografia

Araki T, Wake R, Miyaoka T et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. Int J Geriatr Psychiatry 2014; 29(9): 881-9.

Choi SH, Park KW, Na DL et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. Curr Med Res Opin 2011; 27(7): 1375-83.

Dysken MW, Sano M, Asthana S et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA 2014; 311(1): 33-44. Erratum in: JAMA 2014; 311(11): 1161.

Grossberg GT, Manes F, Allegri RF et al. The safety, tolerability and efficacy of once daily memantine (28mg): a multinational randomised double blind, placebo controlled trial in patients with moderate to severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. CNS Drugs 2013; 27(6): 469-78.

Herrmann N, O'Regan J, Ruthirakuhan M et al. A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study of Cholinesterase Inhibitors in Institutionalized Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease. Journal of the American Medical Directors Association 2016; 17(2): 142-7.

Hong YJ, Choi SH, Jeong JH et al. Effectiveness of Anti-Dementia Drugs in Extremely Severe Alzheimer's Disease: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Single-Blind Study. J Alzheimers Dis 2018; 63(3): 1035-1044.

Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 366(10): 893-903.

Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol 2015; 14(12): 1171-81.

Kim HJ, Shim Y, Han HJ et al. A Multicentre, Randomised, Open-Label, Prospective Study to Estimate the Add-On Effects Of Memantine as Ebixa® Oral Pump (Solution) on Language in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease Already Receiving Donepezil (ROMEO-AD). Neurol Ther 2023; 12(4): 1221-1233.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008; 5(1): 83-9.

Shao ZQ. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Int J Clin Exp Med 2015; 8(2): 2944-8.

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 2004; 291(3): 317-24.

Youn H, Lee KJ, Kim SG et al. The Behavioral Effects of Combination Therapy of Memantine and Acetylcholinesterase Inhibitors Compared with Acetylcholinesterase Inhibitors Alone in Patients with Moderate Alzheimer's Dementia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Psychiatry Investig 2021; 18(3): 233-240.

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza associata a malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Lewy

Quesito 18a **Quali sono l'efficacia comparativa e la sicurezza di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel migliorare i sintomi cognitivi nella demenza associata a malattia di Parkinson?**

Quesito 18b **Quali sono l'efficacia comparativa e la sicurezza di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel migliorare i sintomi cognitivi nella demenza a corpi di Lewy?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 18A	QUESITO 18B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1.362*	1.362
Studi selezionati e letti in *full text*	22	22
Studi inclusi	0	0
Studi inclusi NICE	7	4
Totale studi inclusi	7	4

* La strategia di ricerca era condivisa con il Quesito 18b su sicurezza ed efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel trattamento della demenza a corpi di Lewy.

Criteri di eleggibilità QUESITO 18A E QUESITO 18B

Popolazione	Persone con una diagnosi di demenza associata a malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy.
Intervento	• Donepezil. • Galantamina. • Rivastigmina.[1] • Memantina. • Memantina più un inibitore delle acetilcolinesterasi.
Confronto	• Placebo. • Confronto tra interventi. • Combinazione di memantina più un inibitore delle acetilcolinesterasi.
Esiti	• Esiti cognitivi che includono: – MMSE; – ADAS-Cog; – MoCA. • Esiti globali che includono: – UPDRS; – *Global Impression of Change.* • Attività di vita quotidiana (ADL) che includono: – UPDRS-ADL. • Altri esiti non cognitivi che includono: – NPI; – Sintomi motori come tremori e rigidità. • Eventi avversi quali le allucinazioni. • *Dropout* dallo studio. • Qualità della vita. • Esiti relativi al *caregiver*. • Uso di risorse e costi. • Tempo all'istituzionalizzazione.

[1] La rivastigmina in capsule è a oggi l'unico inibitore delle acetilcolinesterasi con indicazione per il trattamento della demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson. L'uso di donepezil, galantamina e rivastigmina in cerotto è *off-label*.

Obiettivo

Quesito 18a

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi clinici randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che valutavano l'efficacia comparativa e la sicurezza o contro placebo degli interventi farmacologici per il miglioramento dei sintomi cognitivi nella demenza associata alla malattia di Parkinson. La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate sull'uso di inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) e memantina nel trattamento della demenza associata a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia*, PDD). Le revisioni sistematiche sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti. Sono stati inclusi solo RCT che riportano dati di efficacia sugli esiti clinici (funzioni cognitive, funzionali e globali), di qualità della vita e di sicurezza.

Quesito 18b

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi clinici randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che valutavano l'efficacia comparativa o contro placebo degli interventi farmacologici per il miglioramento dei sintomi cognitivi nella demenza a corpi di Lewy. A differenza della LG NICE, il Gruppo di Lavoro (GdL) ha proposto di elaborare un quesito a parte che valutasse l'efficacia e la sicurezza di AChEI e memantina per il trattamento della demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB). Tuttavia, la strategia di ricerca elaborata per questo quesito è la stessa del Quesito 18a sul trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) e memantina per il trattamento della demenza associata a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia*, PDD). La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate sull'uso di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel trattamento della demenza a corpi di Lewy. Le revisioni sistematiche sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti. Sono stati inclusi solo RCT che riportano dati di efficacia sugli esiti clinici (funzioni cognitive, funzionali e globali), di qualità della vita e di sicurezza.

Sintesi delle prove

Quesito 18a

L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura non ha identificato nessun nuovo studio che rispettasse i criteri di inclusione predefiniti. Dalla ricerca della letteratura condotta dalla LG NICE sono stati identificati sei RCT e uno studio

in aperto che valutavano l'efficacia di interventi farmacologici nella demenza associata a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia*, PDD).

Quattro RCT (riportati in cinque pubblicazioni) valutavano l'efficacia di un inibitore delle acetilcolinesterasi nel trattamento di persone con diagnosi di PDD:

- tre RCT su donepezil (Aarsland 2002, Dubois 2012, Ravina 2005);
- un RCT su rivastigmina (Emre 2004, Dujardin 2006 [pubblicazione secondaria]).

Uno studio in aperto (Emre 2014) valutava l'efficacia della rivastigmina in capsule confrontata con rivastigmina in cerotto in persone con diagnosi di PDD di grado da lieve a moderatamente grave.

Due RCT, riportati in tre pubblicazioni (Emre 2010, Leroi 2009, Leroi 2014 [pubblicazione secondaria]) valutavano l'efficacia della memantina in persone con diagnosi di PDD.

Non sono stati identificati invece studi che valutassero l'efficacia della galantamina e della terapia combinata di un inibitore delle acetilcolinesterasi e della memantina nel trattamento di persone con diagnosi di PDD.

Inibitori delle acetilcolinesterasi nel trattamento della PDD

Quattro RCT (Aarsland 2002, Dubois 2012, Emre 2004, Ravina 2005) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al controllo degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 1,36, IC 95% 0,94 – 1,77, I^2 0%, n = 1.119, affidabilità alta) e tramite ADAS-Cog in tre RCT (Aarsland 2002, Dubois 2012, Ravina 2005) (MD -2,28, IC 95% -3,40 – -1,15, I^2 0%, n = 1.035, affidabilità alta). Valutando l'efficacia per tipo di inibitore, i dati riportano un miglioramento degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE sia nel gruppo trattato con donepezil (MD 1,57, IC 95% 1,05 – 2,09, I^2 0%, n = 618, affidabilità alta) (Aarsland 2002, Dubois 2012, Ravina 2005) sia nel gruppo trattato con rivastigmina (MD 1,00, IC 95% 0,33 – 1,67, I^2 n.a., n = 507, affidabilità alta) (Emre 2004) rispetto al gruppo di controllo. Tre studi (Aarsland 2002, Dubois 2012, Ravina 2005) riportano un miglioramento nel gruppo trattato con inibitori delle acetilcolinesterasi rispetto al controllo delle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD -2,28, IC 95% -3,40 – -1,15, I^2 0%, n = 1.035, affidabilità alta). Stratificando per tipo di inibitore, i dati riportano un miglioramento significativo solo nel gruppo trattato con rivastigmina rispetto al controllo (Emre 2004) (MD -2,80, IC 95% -4,26 – -1,34, I^2 n.a., n = 490, affidabilità alta). I dati da un RCT (Emre 2004) che confrontava rivastigmina in cerotto con rivastigmina in capsule dimostrano un miglioramento significativo nel gruppo trattato con rivastigmina in cerotto sugli esiti cognitivi misurati tramite MDRS (*Mattis Dementia Rating Scale*) (MD -5,30, IC 95% -8,17 – -2,43, I^2 n.a., n = 546, affidabilità alta).

I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al controllo delle funzioni globali misurate tramite CIBIC+ o ADCS-CGIC (Aarsland 2002, Dubois 2012, Emre 2004) (RR 1,24, IC 95% 1,05 – 1,47, I^2 15%, n = 1.035, affidabilità alta). Tuttavia, i dati riportano risultati significativi solamente per rivastigmina (MD -0,50, IC 95% -0,77 – -0,23, n = 494, affidabilità alta). Due RCT (Aarsland 2002, Dubois 2012) non riportano un miglioramento nel gruppo trattato con donepezil rispetto al

controllo delle funzioni globali misurate tramite CIBIC+ (MD -0,43, IC 95% -0,93 – 0,08, I^2 56%, n = 541, affidabilità bassa). Due RCT (Aarsland 2002, Ravina 2005) non riportano un miglioramento nel gruppo trattato con donepezil rispetto al controllo sugli esiti relativi ai segni e sintomi della malattia di Parkinson tramite UPDRS (MD -1,50, IC 95% -7,87 – 4,87, I^2 0%, n = 65, affidabilità bassa). Un RCT (Emre 2004) riporta un miglioramento significativo nel gruppo trattato con rivastigmina rispetto al placebo della *performance* nelle ADL misurata tramite ADCS-ADL (MD 2,50, IC 95% 0,43 – 4,57, I^2 n.a., n = 498, affidabilità alta) e dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD -2,00, IC 95% -3,91 – -0,09, I^2 n.a., n = 500, affidabilità alta).

In termini di sicurezza, tre RCT (Aarsland 2002, Dubois 2012, Ravina 2005) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi con donepezil (RR 1,07, IC 95% 0,96 – 1,19, I^2 0%, n = 617, affidabilità moderata) e nel rischio di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi in due RCT (Aarsland 2002, Dubois 2012) (RR 1,46, IC 95% 0,91 – 2,35, I^2 0%, n = 576, affidabilità moderata). Un RCT (Emre 2004) su rivastigmina riporta un aumento del rischio nel gruppo trattato rispetto al controllo di eventi avversi (RR 1,18, IC 95% 1,06 – 1,31, I^2 n.a., n = 541, affidabilità alta) e di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 2,19, IC 95% 1,26 – 3,80, I^2 n.a., n = 576, affidabilità alta).

Memantina nel trattamento della PDD

Due RCT (Emre 2010, Leroi 2009, Leroi 2014 [pubblicazione secondaria]) valutavano l'efficacia e la sicurezza della memantina in persone con diagnosi di PDD. I dati da un RCT (Leroi 2009) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD -1,00, IC 95% -6,01 – 4,01, I^2 n.a., n = 24, affidabilità molto bassa). Due RCT (Emre 2010, Leroi 2009) non riportano differenze tra gruppi negli esiti globali misurati rispettivamente tramite ADCS-CGIC (Emre 2010) (MD -0,20, IC 95% -0,69 – 0,29, I^2 n.a., n = 116, affidabilità moderata) e tramite CIBIC+ (Leroi 2009) (RR 1,40, IC 95% 0,64 – 3,08, I^2 n.a., n = 24, affidabilità bassa). Un RCT (Emre 2010) non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL misurata tramite ADCS-ADL (MD 0,80, IC 95% -3,22 – 4,82, I^2 n.a., n = 116, affidabilità molto bassa).

Due RCT (Emre 2010, Leroi 2009) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI-12 (MD -1,50, IC 95% -6,35 – 3,35, I^2 n.a., n = 116, affidabilità molto bassa) e NPI-10 (MD -2,00, IC 95% -11,64 – 7,64, I^2 n.a., n = 24, affidabilità molto bassa) e nei segni e sintomi della malattia di Parkinson misurati tramite UPDRS (MD 0,88, IC 95% -2,35 – 4,10, I^2 0%, n = 140, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, due RCT (Emre 2010, Leroi 2009) non riportano un aumento nel gruppo di trattamento rispetto al controllo del rischio di eventi avversi (RR 0,97, IC 95% 0,69 – 1,37, I^2 0%, n = 145, affidabilità moderata), di eventi avversi gravi (RR 1,09, IC 95% 0,45 – 2,67, n = 145, affidabilità bassa) e del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,12, IC 95% 0,36 – 3,48, n = 120, affidabilità bassa).

Quesito 18b

L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura non ha identificato nuovi studi che rispettassero i criteri di inclusione predefiniti. Dalla ricerca della letteratura condotta dalla LG NICE sono stati identificati quattro RCT che valutavano l'efficacia e la sicurezza degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina per il trattamento della demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB) di grado da lieve a moderato.

Tre RCT hanno valutato l'efficacia degli inibitori delle acetilcolinesterasi nel trattamento delle persone con diagnosi di DLB:

- due RCT valutavano l'efficacia del donepezil (Ikeda 2015, Mori 2012);
- un RCT valutava l'efficacia della rivastigmina (McKeith 2000).

Un RCT valutava l'efficacia della memantina in persone con DLB (Emre 2010).

Nessuno studio ha valutato l'efficacia di galantamina o di una combinazione di inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina nel trattamento della DLB.

Inibitori delle acetilcolinesterasi nel trattamento della DLB

Tre RCT (Ikeda 2015, McKeith 2000, Mori 2012) riportano un miglioramento significativo nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 1,77, IC 95% 1,06 – 2,47, I^2 49%, n = 394, affidabilità moderata).

Stratificando l'analisi per tipo di inibitore, due RCT (Ikeda 2015, Mori 2012) riportano un miglioramento significativo del MMSE nel gruppo trattato con donepezil rispetto al controllo (MD 1,95, IC 95% 0,70 – 3,40, I^2 70%, n = 272, affidabilità moderata), ma non nel gruppo trattato con rivastigmina (McKeith 2000) (MD 1,24, IC 95% -0,28 – 2,76, I^2 n.a., n = 120, affidabilità bassa). Un RCT (Mori 2012) riporta un miglioramento significativo del gruppo trattato rispetto al controllo delle funzioni globali misurate tramite CIBIC+ (MD -1,17, IC 95% -1,66 – -0,68, I^2 n.a., n = 121, affidabilità alta).

Due RCT (McKeith 2000, Mori 2012) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al placebo dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI-10 (MD -2,49, IC 95% -4,64 – -0,33, I^2 0%, n = 254, affidabilità bassa). Stratificando l'analisi per tipo di inibitore, i dati riportano un miglioramento dello stesso esito nel gruppo trattato con donepezil rispetto a placebo (Mori 2012) (MD -3,59, IC 95% -6,93 – -0,25, I^2 n.a., n = 134, affidabilità bassa), mentre non riportano differenze tra gruppi per rivastigmina (McKeith 2000) (MD -1,70, IC 95% -4,52 – 1,12, I^2 n.a., n = 100, affidabilità bassa).

Due RCT (Ikeda 2015, Mori 2012) non riportano un miglioramento nel gruppo trattato con donepezil rispetto al controllo dei segni e sintomi della malattia di Parkinson misurati tramite UPDRS-III (MD -0,65, IC 95% -2,24 – 0,95, I^2 21%, n = 372, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, tre RCT (Ikeda 2015, McKeith 2000, Mori 2012) riportano differenze significative tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 1,14, IC 95% 1,02 – 1,28, I^2 0%, n = 401, affidabilità moderata), di eventi avversi gravi (RR 0,98, IC 95% 0,53 – 1,82, I^2 0%, n = 401, affidabilità moderata) e di

interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 0,89, IC 95% 0,49 – 1,62, I^2 0%, n = 401, affidabilità moderata).

Memantina nel trattamento della DLB

Un RCT (Emre 2010) valutava l'efficacia e la sicurezza della memantina in persone con diagnosi di DLB. I dati non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni globali misurate tramite ADCS-CGIC (MD -0,60, IC 95% -1,22 – 0,02, I^2 n.a., n = 74, affidabilità bassa) e negli esiti funzionali misurati tramite ADCS-ADL (MD 1,60, IC 95% -4,90 – 8,10, I^2 n.a., n = 74, affidabilità molto bassa).

I dati non riportano differenze tra gruppi nei segni e sintomi motori misurati tramite UPDRS-III (MD -1,40, IC 95% -5,52 – 2,72, I^2 n.a., n = 74, affidabilità bassa) e dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI-12 (MD -6,00, IC 95% -12,23 – 0,23, I^2 n.a., n = 74, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 1,28, IC 95% 0,79 – 2,07, I^2 n.a., n = 75, affidabilità bassa), di eventi avversi gravi (RR 2,41, IC 95% 0,65 – 8,93, I^2 n.a., n = 75, affidabilità molto bassa) e di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 0,86, IC 95% 0,30 – 2,47, I^2 n.a., n = 75, affidabilità molto bassa).

Analisi delle prove

Quesito 18a

In linea con l'approccio del NICE per la formulazione delle raccomandazioni relative al trattamento della demenza associata a malattia di Parkinson, si è fatto riferimento alla Linea Guida del NICE (NG71).[1] Le raccomandazioni sono state pertanto formulate a partire da quelle incluse nella LG NG71 e sulla base delle nuove prove prodotte dall'aggiornamento della revisione della letteratura. Le prove dimostrano che il trattamento con gli inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) migliora gli esiti cognitivi, tra cui MMSE e ADAS-Cog, in persone con demenza associata a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia,* PDD). Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha osservato che sia donepezil sia rivastigmina migliorano il punteggio del MMSE, con un miglioramento più evidente (circa 1,6 punti) nel trattamento con donepezil, osservato mediante una stima *pooled* di tre studi. Donepezil migliora anche di circa due punti la scala ADAS-Cog, mentre gli esiti globali, misurati con diverse scale di valutazione, dimostrano un miglioramento significativo in favore del trattamento sia con donepezil sia con rivastigmina. Rivastigmina migliora anche le attività di vita quotidiana e i disturbi comportamentali.

La generalizzabilità dei risultati ottenuti con donepezil e rivastigmina a tutta la classe di AChEI è stata oggetto di dibattito. Tuttavia, noto il profilo rischio-beneficio della galantamina, è stato ritenuto opportuno, anche in assenza di prove, mantenere l'indicazione a offrire la categoria di AChEI, senza escludere galantamina, in persone con PDD. Il GdL sottolinea però che, a oggi, solo la rivastigmina ha un'indicazio-

[1] NICE. Parkinson's disease in adults NICE guideline [NG71]. Ultimo aggiornamento: luglio 2017. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng71 (Ultima visita: 30/08/2023).

ne per il trattamento della PDD. Le prove hanno tuttavia dimostrato che il profilo di sicurezza del donepezil è superiore a quello della rivastigmina, che ha mostrato un aumento di rischio di eventi avversi e di interruzioni del trattamento. Sebbene siano disponibili solo le prove su inibitori delle acetilcolinesterasi in PDD di grado lieve-moderato, il GdL ha ritenuto di dover confermare la raccomandazione della LG NICE a considerare il trattamento con inibitori anche in persone con demenza grave associata a malattia di Parkinson. Il GdL infatti concorda con quanto riportato dal NICE sui possibili effetti dannosi conseguenti all'interruzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi.

Le prove sull'utilizzo della memantina nel trattamento della PDD sono decisamente ridotte rispetto a quelle disponibili per gli AChEI. Due studi hanno infatti valutato l'efficacia della memantina, senza però identificare un beneficio significativo rispetto al placebo. Tuttavia, in linea con quanto proposto dalla LG NICE, è stato ritenuto opportuno confermare la raccomandazione di considerare l'utilizzo di memantina per il trattamento della PDD, ma solo nel caso in cui gli AChEI siano controindicati o non tollerati.

Per quanto riguarda il trattamento di combinazione di AChEI e memantina non sono state identificate prove a supporto.

Quesito 18b

Le prove hanno dimostrato che il trattamento con gli AChEI conferiva un miglioramento di circa 1,8 punti sulla scala cognitiva del MMSE. Tuttavia, questo beneficio è stato osservato in maniera significativa solo in due studi sul donepezil, mentre un solo studio che valutava l'efficacia della rivastigmina in capsule non ha dimostrato altrettanto beneficio al MMSE.

Le prove sugli AChEI hanno riguardato esclusivamente donepezil e rivastigmina, mentre dopo aggiornamento della letteratura, anche questa Linea Guida non ha identificato prove disponibili a supporto del trattamento della demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies,* DLB) con galantamina. Si è discussa la generalizzabilità dei risultati su donepezil e rivastigmina a tutta la classe di AChEI. Tuttavia, noto il profilo rischio-beneficio della galantamina, è stato ritenuto opportuno, anche in assenza di prove, di mantenere l'indicazione a considerare l'utilizzo di galantamina in persone con DLB, ma solo nei casi in cui donepezil e rivastigmina non siano tollerati. Sugli esiti di funzionamento globale le prove supportano l'utilizzo di donepezil.

Per quanto riguarda la gestione dei sintomi neuropsichiatrici nella DLB, non si è osservato un beneficio degli AChEI rispetto al placebo. Tuttavia, dai risultati osservati, la rivastigmina sembra dare un beneficio superiore rispetto al donepezil in termini di trattamento dei disturbi comportamentali. Tuttavia, un solo studio ha analizzato tale esito e la non significatività statistica del risultato potrebbe essere determinata da una non adeguata numerosità del campione studiato. Il donepezil generalmente è tollerato meglio rispetto alla rivastigmina, tuttavia la presenza di una formulazione in cerotto di rivastigmina può aumentare la *compliance* dei pazienti. La letteratura considerata, in assenza di alcun aggiornamento rispetto alla LG NICE, ha visto l'in-

clusione di persone con DLB di grado da lieve a moderato. Poiché non è chiaro, in assenza di prove, se il trattamento con donepezil e rivastigmina possa essere dannoso in persone che raggiungono lo stadio grave della DLB, è stato ritenuto opportuno formulare una raccomandazione di considerare l'utilizzo di donepezil e rivastigmina nel trattamento della DLB in stadio grave. Dunque, in persone che hanno iniziato il trattamento con AChEI nello stadio lieve-moderato, è opportuno considerare caso per caso la prosecuzione del trattamento con AChEI tenendo in considerazione che il trattamento deve essere frequentemente monitorato e in caso revisionato in presenza di eventi avversi importanti.

Le prove sull'utilizzo della memantina nel trattamento della DLB sono decisamente meno rispetto alle prove sugli AChEI. Un solo studio ha infatti valutato l'efficacia della memantina, senza però identificare un beneficio significativo rispetto al placebo. Tuttavia, in linea con quanto proposto dalla LG NICE, è stato ritenuto opportuno confermare la raccomandazione di considerare l'utilizzo di memantina per il trattamento della DLB, ma solo nel caso in cui gli AChEI siano controindicati o non tollerati.

Per quanto riguarda il trattamento di combinazione di AChEI e memantina, non sono state identificate prove a supporto.

In linea con quanto proposto dalla LG NICE, è stato ritenuto opportuno confermare la raccomandazione di ricerca sull'efficacia e sulla sicurezza della combinazione di AChEI e memantina per il trattamento delle persone con demenze a corpi di Lewy.

Raccomandazioni

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza associata a malattia di Parkinson

90	**Offrire un inibitore delle acetilcolinesterasi[2] per il trattamento della demenza da lieve a moderata associata a malattia di Parkinson.**	FORTE POSITIVA
91	**Considerare il trattamento con un inibitore delle acetilcolinesterasi[3] in persone con demenza grave associata a malattia di Parkinson.**	DEBOLE POSITIVA
92	**Considerare il trattamento con memantina[4] in persone con demenza associata a malattia di Parkinson solo nei casi in cui gli inibitori delle acetilcolinesterasi non siano tollerati o siano controindicati.**	DEBOLE POSITIVA

[2] La rivastigmina in capsule è a oggi l'unico inibitore delle acetilcolinesterasi con indicazione per il trattamento della demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson. L'uso di donepezil, galantamina e rivastigmina in cerotto è *off-label*.

[3] L'uso degli inibitori delle acetilcolinesterasi, inclusa la rivastigmina in capsule, per il trattamento della demenza grave associata a malattia di Parkinson è *off-label*.

[4] L'uso della memantina per il trattamento della demenza associata a malattia di Parkinson è *off-label*.

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza a corpi di Lewy

93	Offrire il trattamento con donepezil o rivastigmina a persone con demenza a corpi di Lewy da lieve a moderata.	FORTE POSITIVA
94	Considerare il trattamento con galantamina in persone con demenza a corpi di Lewy da lieve a moderata solo nei casi in cui donepezil o rivastigmina non siano tollerati.	DEBOLE POSITIVA
95	Considerare il trattamento con donepezil o rivastigmina in persone con demenza a corpi di Lewy grave.	DEBOLE POSITIVA
96	Considerare il trattamento con memantina in persone con demenza a corpi di Lewy solo nei casi in cui gli inibitori delle acetilcolinesterasi non siano tollerati o siano controindicati.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza a corpi di Lewy

19R	Qual è l'efficacia della combinazione di un inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza a corpi di Lewy qualora il trattamento con il solo inibitore delle acetilcolinesterasi risultasse non efficace o non più efficace?

Bibliografia

Aarsland D, Laake K, Larsen JP et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72(6): 708-12. Erratum in: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73(3): 354.

Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. Mov Disord 2012; 27(10): 1230-8.

Dujardin K, Devos D, Duhem S et al. Utility of the Mattis dementia rating scale to assess the efficacy of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease. J Neurol 2006; 253(9): 1154-9.

Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351(24): 2509-18.

Emre M, Poewe W, De Deyn PP et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. Clin Neuropharmacol 2014; 37(1): 9-16.

Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9(10): 969-77.

Ikeda M, Mori E, Matsuo K et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Alzheimers Res Ther 2015; 7(1): 4.

Leroi I, Overshott R, Byrne EJ et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(8): 1217-21.

Leroi I, Atkinson R, Overshott R. Memantine improves goal attainment and reduces caregiver burden in Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2014; 29(9): 899-905.

McKeith I, Del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 2000; 356(9247): 2031-6.

Mori E, Ikeda M, Kosaka K et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol 2012; 72(1): 41-52.

Ravina B, Putt M, Siderowf A et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(7): 934-9.

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nelle altre demenze

Quesito 19 **Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per le forme di demenza diverse dalla demenza di Alzheimer?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	828
Studi selezionati e letti in *full text*	19
Studi inclusi	0
Studi inclusi NICE	16
Totale studi inclusi	16

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Persone con una diagnosi di demenza diversa dalla demenza di Alzheimer.
Intervento	• Donepezil. • Galantamina. • Rivastigmina. • Memantina. • Combinazione di inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina.
Confronto	• Placebo. • Combinazione di inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina. • Confronti tra trattamenti.
Esiti	• Esiti cognitivi, che includono: – MMSE; – ADAS-Cog; – MoCA. • Esiti globali, che includono: – Global Impression of Change. • Attività di vita quotidiana. • Esiti non cognitivi, che includono: – NPI; – Eventi avversi; – Interruzione del trattamento; – Qualità della vita; – Uso di risorse e costi; – Tempo all'istituzionalizzazione.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi clinici randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che confrontavano l'efficacia comparativa di donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina per il miglioramento dei sintomi cognitivi nelle demenze diverse dalla demenza di Alzheimer. L'uso degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina nel trattamento della demenza associata a malattia di Parkinson e della demenza a corpi di Lewy sono trattati separatamente nel Quesito 18a e nel Quesito 18b. La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate sull'uso di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel trattamento delle demenze diverse dalla demenza di Alzheimer. Le revisioni sistematiche sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti. Sono stati inclusi solo RCT che riportavano dati di efficacia sugli esiti clinici (cognitivi, comportamentali, funzionali e globali), di qualità della vita e di sicurezza.

Sintesi delle prove

L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura non ha identificato alcun nuovo studio che rispettasse i criteri di inclusione predefiniti. Dalla ricerca della letteratura condotta dalla LG NICE sono stati identificati complessivamente 16 studi. Tutti gli studi inclusi confrontavano il trattamento con il placebo.

Nove studi valutavano l'efficacia degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina nella demenza vascolare:

- tre studi confrontavano donepezil con placebo (Black 2003, Román 2010, Wilkinson 2003);
- due studi confrontavano galantamina con placebo (Auchus 2007, Small 2003);
- due studi confrontavano rivastigmina con placebo (Ballard 2008, Mok 2007);
- due studi confrontavano memantina con placebo (Orgogozo 2002, Wilcock 2002).

Tre studi valutavano l'efficacia del trattamento con gli inibitori delle acetilcolinesterasi e la memantina nella demenza frontotemporale:

- uno studio confrontava galantamina con placebo (Kertesz 2008);
- due studi confrontavano memantina con placebo (Boxer 2013, Vercelletto 2011).

Tre studi valutavano l'efficacia del trattamento con gli inibitori delle acetilcolinesterasi e la memantina nel declino cognitivo causato da sclerosi multipla:

- uno studio confrontava donepezil con placebo (Krupp 2011);
- uno studio confrontava rivastigmina con placebo (Mäurer 2012);
- uno studio confrontava memantina con placebo (Peyro Saint-Paul 2016).

Uno studio valutava l'efficacia del trattamento con l'inibitore delle acetilcolinesterasi rivastigmina nella malattia di Huntington (Sešok 2014).

Inibitori delle acetilcolinesterasi nella demenza vascolare

I dati riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE in quattro RCT (Ballard 2008, Black 2003, Mok 2007, Román 2010) (MD 0,58, IC 95% 0,30 – 0,86, I^2 0%, n = 2.301, affidabilità alta), ADAS-Cog in quattro RCT (Ballard 2008, Black 2003, Román 2010, Wilkinson 2003) (MD -1,36, IC 95% -2,03 – -0,70, I^2 52%, n = 2.734, affidabilità moderata), ADAS-Cog in due RCT (Auchus 2007, Small 2003) (MD -1,59, IC 95% -2,39 – -0,78, I^2 0%, n = 926, affidabilità alta), e VaDAS-*cognitive subscale* in un RCT (Román 2010) (MD -1,15, IC 95% -1,99 – -0,31, I^2 n.a., n = 818, affidabilità alta). I dati non riportano invece differenze tra gruppi nel punteggio della scala EXIT-25 (*Executive interview 25 items*) in due RCT (Auchus 2007, Román 2010) (MD -0,57, IC 95% -1,40 – 0,25, I^2 66%, n = 1.683, affidabilità bassa). I dati non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni globali misurate tramite CDR-SB in quattro RCT su donepezil (Black 2003, Mok 2007, Román 2010, Wilkinson 2003) (MD -0,17, IC 95% -0,33 – -0,00, I^2 58%, n = 2.036, affidabilità moderata) e tramite VaD *Assessment Scale* in un RCT su rivastigmina (Ballard 2008) (MD -1,03, IC 95% -2,62 – 0,02, I^2 n.a., n = 682, affidabilità bassa). I dati riportano un peggioramento significativo nel gruppo trattato con inibitori delle acetilcolinesterasi rispetto a quello di controllo dei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI in due RCT (Auchus 2007, Mok 2007) (MD 1,76, IC 95% 0,28 – 3,24, I^2 0%, n = 757, affidabilità alta). I dati non riportano differenze tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI-12 in un RCT su rivastigmina (Ballard 2008) (MD 0,40, IC 95% -1,36 – 2,16, I^2 n.a., n = 706, affidabilità moderata). I dati non riportano differenze tra gruppi negli esiti funzionali misurati tramite ADCS-ADL in due RCT (Auchus 2007, Ballard 2008) (MD -0,13, IC 95% -1,16 – 0,90, I^2 20%, n = 1.444, affidabilità moderata) e IADL in tre RCT (Black 2003, Mok 2007, Wilkinson 2003) (MD -0,38, IC 95% -1,04 – 0,27, I^2 68%, n = 1.126, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, cinque RCT riportano un aumento nel gruppo trattato rispetto al controllo del rischio di eventi avversi (Auchus 2007, Black 2003, Mok 2007, Román 2010, Wilkinson 2003) (RR 1,05, IC 95% 1,01 – 1,09, I^2 0%, n = 2.949, affidabilità alta) e del rischio di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (Auchus 2007, Ballard 2008, Black 2003, Román 2010, Wilkinson 2003) (RR 2,40, IC 95% 1,61 – 3,59, I^2 39%, n = 1.533, affidabilità alta). Tre RCT (Auchus 2007, Ballard 2008, Mok 2007) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi gravi (RR 1,11, IC 95% 0,95 – 1,30, I^2 0%, n = 3.471, affidabilità moderata), mentre sei RCT (Auchus 2007, Ballard 2008, Black 2003, Mok 2007, Román 2010, Wilkinson 2003) non riportano differenze tra gruppi nel tasso di mortalità (RR 0,99, IC 95% 0,43 – 2,30, I^2 43%, n = 3.726, affidabilità bassa).

Memantina nella demenza vascolare

Un RCT (Orgogozo 2002) riporta un miglioramento significativo nel gruppo trattato rispetto al controllo degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 1,23, IC 95% 0,23 – 2,23, I^2 n.a., n = 213, affidabilità moderata), e tramite ADAS-Cog in due

RCT (Orgogozo 2002, Wilcock 2002) (MD -2,19, IC 95% -3,16 – -1,21, I^2 11%, n = 752, affidabilità alta). In termini di sicurezza, un RCT (Wilcock 2002) non riporta differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 1,03, IC 95% 0,94 – 1,13, I^2 n.a., n = 579, affidabilità moderata) e di eventi avversi gravi (Orgogozo 2002) (RR 0,97, IC 95% 0,69 – 1,36, I^2 n.a., n = 188, affidabilità bassa).

Inibitori delle acetilcolinesterasi nella demenza frontotemporale

Un unico studio (Kerstesz 2008) valutava l'efficacia e la sicurezza della galantamina per il trattamento della variante comportamentale della demenza frontotemporale e afasia primaria progressiva. Lo studio era di piccole dimensioni (n = 36) e il trattamento aveva una durata di 26 settimane. I dati non riportano differenze tra gruppi in nessuno degli esiti cognitivi, funzionali e comportamentali considerati (MMSE: MD 4,40, IC 95% -1,02 – 9,82, I^2 n.a., n = 34, affidabilità molto bassa; ADCS-ADL: MD 7,00, IC 95% -7,55 – 21,55, I^2 n.a., n = 34, affidabilità molto bassa; NPI: MD 5,80, IC 95% -7,25 – 18,85, I^2 n.a., n = 34, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 0,80, IC 95% 0,26 – 2,50, I^2 n.a., n = 34, affidabilità molto bassa) e di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (RR 1,00, IC 95% 0,07 – 14,79, I^2 n.a., n = 34, affidabilità molto bassa).

Memantina nella demenza frontotemporale

Due studi (Boxer 2013, Vercelletto 2011) valutavano l'efficacia e la sicurezza della memantina in persone con variante comportamentale della demenza frontotemporale. Un RCT (Boxer 2013) non riporta differenze tra gruppi negli esiti cognitivi (MMSE: MD 0,26, IC 95% -1,43 – 1,95, I^2 14%, n = 105, affidabilità molto bassa), nei sintomi neuropsichiatrici (NPI: MD -3,61, IC 95% -8,79 – 1,57, I^2 0%, n = 103, affidabilità molto bassa), nelle funzioni globali (CGIC: MD -0,50, IC 95% -1,35 – 0,35, I^2 n.a., n = 64, affidabilità molto bassa; CDR-SB: MD -0,10, IC 95% -2,22 – 2,02, I^2 n.a., n = 64, affidabilità molto bassa) e nelle funzioni motorie (UPDRS: MD -0,30, IC 95% -3,46 – 2,86, I^2 n.a., n = 64, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (Vercelletto 2011) (RR 0,90, IC 95% 0,43 – 1,90, I^2 n.a., n = 49, affidabilità molto bassa), di eventi avversi gravi (Boxer 2013, Vercelletto 2011) (RR 0,65, IC 95% 0,29 – 1,48, I^2 1%, n = 113, affidabilità molto bassa), di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (Vercelletto 2011) (RR 1,13, IC 95% 0,25 – 5,06, I^2 n.a., n = 49, affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (Vercelletto 2011) (RR 5,63, IC 95% 0,28 – 111,43, I^2 n.a., n = 49, affidabilità molto bassa).

Uno studio di piccole dimensioni (n = 17) (Boxer 2013) valutava l'efficacia e la sicurezza della memantina in persone con la variante semantica della demenza frontotemporale. I dati non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD -0,40, IC 95% -3,09 – 2,29, I^2 n.a., n = 17, affidabilità molto bassa), nei sintomi neuropsichiatrici misurati tramite NPI (MD 0,00, IC 95% -5,36 – 5,36, I^2 n.a., n = 17, affidabilità molto bassa), negli esiti globali misurati tramite CGIC e CDR-SB (MD 0,00, IC 95% -0,36 – 0,36, I^2 n.a., n = 17, affidabilità molto

bassa; MD 0,90, IC 95% -0,28 – 2,08, I^2 n.a., n = 17, affidabilità molto bassa) e nelle funzioni motorie misurate tramite UPDRS (MD 3,30, IC 95% -3,14 – 9,74, I^2 n.a., n = 17, affidabilità molto bassa).

Inibitori delle acetilcolinesterasi nel declino cognitivo causato da sclerosi multipla

Un RCT (Mäurer 2012) non riporta differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MuSIC *(Multiple Sclerosis Inventarium Cognition Score)* (MD -0,86, IC 95% -3,17 – 1,45, I^2 n.a., n = 81, affidabilità bassa). Un RCT (Krupp 2011) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi misurati tramite MADRS (MD -1,58, IC 95% -3,66 – 0,50, I^2 n.a., n = 81, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, i dati non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi in un RCT (Mäurer 2012) (RR 1,18, IC 95% 0,90 – 1,55, I^2 n.a., n = 86, affidabilità bassa), di eventi avversi gravi in due RCT (Krupp 2011, Mäurer 2012) (RR 0,46, IC 95% 0,12 – 1,70, n = 206, affidabilità molto bassa) e di recidive di malattia in un RCT (Mäurer 2012) (RR 0,61, IC 95% 0,18 – 2,00, I^2 n.a., n = 86, affidabilità molto bassa).

Memantina nel declino cognitivo causato da sclerosi multipla

Uno studio di piccole dimensioni (Peyro Saint-Paul 2016) valutava l'efficacia della memantina in persone con declino cognitivo causato da sclerosi multipla. I dati non riportano differenze tra gruppi nella progressione della malattia (MD -0,47, IC 95% -1,08 – 0,12, I^2 n.a., n = 68, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, i dati riportano un aumento significativo del rischio di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo (RR 3,56, IC 95% 1,88 – 6,74, I^2 n.a., n = 86, affidabilità bassa), mentre non riportano differenze tra gruppi nel rischio di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (RR 3,44, IC 95% 0,77 – 15,34, I^2 n.a., n = 83, affidabilità molto bassa).

Rivastigmina nella malattia di Huntington

Uno studio di 18 partecipanti (Sešok 2014) valutava l'efficacia di rivastigmina 1,5 mg die aumentata fino a 3 mg die per tre mesi in persone con declino cognitivo causato da malattia di Huntington. I dati non riportano differenze tra gruppi ai punteggi del test *Rey Complex Figure Test* (RCFT *delayed recall*: MD -2,86, IC 95% -10,90 – 5,18, I^2 n.a., affidabilità bassa; RCFT *immediate recall*: MD -3,77 IC 95% -11,92 – 4,38, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

Demenza vascolare

Alcune prove supportano il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) e memantina nella demenza vascolare come osservato da un miglioramento sugli esiti cognitivi al MMSE. Tuttavia, tale beneficio sembra essere al di sotto del livello considerato come clinicamente rilevante (MMSE > 1,4 punti). Anche alla scala ADAS-Cog si è osservato un miglioramento degli esiti di circa 1,4 punti, tuttavia

l'alta eterogeneità osservata tra gli studi non permette di trarre conclusioni sul beneficio del trattamento. Il trattamento con AChEI però, come osservato da due studi, peggiorava i disturbi comportamentali in maniera significativa come misurato alla scala NPI. Gli AChEI non hanno dimostrato un beneficio rispetto al placebo nel migliorare le funzioni globali e gli esiti funzionali, in particolar modo la *performance* nelle attività di vita quotidiana e l'autonomia nelle attività strumentali. Nella maggior parte degli studi inclusi, i quali utilizzavano i criteri per la diagnosi di demenza vascolare possibile o probabile, è stato sottolineato come i partecipanti con demenza vascolare inclusi potessero avere una sottostante demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD). Questo aspetto è di notevole rilevanza, in quanto il beneficio osservato dal trattamento potrebbe essere il risultato della presenza di AD associata a demenza vascolare. Come osservato in diversi studi, infatti, nei pazienti più giovani, per i quali si ritiene possa essere meno probabile un'AD sottostante la demenza vascolare, non si è osservato alcun beneficio sugli esiti cognitivi, a fronte di un aumentato rischio di eventi di natura cerebrovascolare, aumento della pressione e mortalità. Di conseguenza, è stato ritenuto opportuno, in linea con la raccomandazione precedentemente proposta dal NICE e in assenza di nuove prove, considerare il trattamento con AChEI o memantina nella demenza vascolare solo se clinicamente giustificabile dalla presenza concomitante di un'altra forma di demenza quale la AD, la demenza associata a malattia di Parkinson o la demenza a corpi di Lewy. Inoltre, l'assenza di prove riguardo all'efficacia comparativa degli AChEI e la memantina non ha permesso di fornire una raccomandazione a favore di un trattamento piuttosto che di un altro, poiché tutti gli studi inclusi confrontavano il trattamento con il placebo.

Demenza frontotemporale

Gli studi inclusi per questa forma di demenza erano di piccole dimensioni e valutavano l'efficacia di AChEI e memantina nel trattamento della demenza frontotemporale con variante comportamentale e semantica e con afasia primaria progressiva. Gli studi non erano adeguatamente potenziati per poter osservare differenze. Inoltre, non esiste alcuna ipotesi biologica che supporti il trattamento con AChEI poiché la demenza frontotemporale non causa alcun deficit nel sistema neurotrasmettitoriale colinergico. Per quanto riguarda il trattamento con memantina, visto il suo beneficio sul trattamento dei sintomi comportamentali nelle persone con AD, e dal momento che la sintomatologia comportamentale alterata è caratteristica delle persone con demenza frontotemporale, era ipotizzabile un beneficio del trattamento. Tuttavia, gli studi valutati non hanno dimostrato alcun beneficio della memantina sia sugli esiti comportamentali sia sugli esiti cognitivi, funzionali e globali. Per cui, in linea con la raccomandazione precedentemente proposta dal NICE e in assenza di nuove prove, è stato ritenuto opportuno formulare una raccomandazione a non offrire il trattamento con AChEI e memantina in persone con una diagnosi di demenza frontotemporale.

Sclerosi multipla

I tre studi che valutavano l'efficacia di AChEI e memantina nel trattamento del declino cognitivo causato da sclerosi multipla non hanno dimostrato alcun benefi-

cio se non un aumento di eventi avversi osservati nel trattamento con memantina. Proprio la presenza di un aumentato rischio di eventi avversi in persone con sclerosi multipla ha determinato, in linea con la scelta del NICE, l'inclusione del declino cognitivo causato da sclerosi multipla come condizione di cui era importante analizzare le prove. Infatti, non è chiara l'esatta eziologia sottostante l'insorgenza di declino cognitivo causato da sclerosi multipla e non ci sono prove a supporto di una ridotta attività colinergica o aumentata attività glutammatergica nel declino cognitivo causato da sclerosi multipla. Dunque, al fine di evitare prescrizioni di AChEI e memantina in persone con sclerosi multipla, di cui l'efficacia non è comprovata a fronte di problemi di sicurezza, è stato ritenuto opportuno, in linea con la LG NICE e in assenza di nuove prove, formulare una raccomandazione a non offrire il trattamento con AChEI e memantina in persone con declino cognitivo causato da sclerosi multipla.

Malattia di Huntington

Il GdL ha osservato che un solo studio pilota su un inibitore delle acetilcolinesterasi, la rivastigmina, in persone con declino causato da malattia di Huntington non ha dimostrato alcun beneficio. Tuttavia lo studio era di piccole dimensioni e il GdL, in accordo con la LG NICE, non ha ritenuto di dover formulare una raccomandazione in merito.

Raccomandazioni

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nelle altre demenze

97	Considerare il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina in persone con demenza vascolare solo in caso di sospetto di comorbilità con demenza di Alzheimer, demenza associata a malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy.	DEBOLE POSITIVA
98	Non offrire il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina a persone con demenza frontotemporale.	FORTE NEGATIVA
99	Non offrire il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina a persone con declino cognitivo causato da sclerosi multipla.	FORTE NEGATIVA

Bibliografia

Auchus AP, Brashear HR, Salloway S et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. Neurology 2007; 69(5): 448-58.

Ballard C, Sauter M, Scheltens P et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. Curr Med Res Opin 2008; 24(9): 2561-74.

Black S, Román GC, Geldmacher DS et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. Stroke 2003; 34(10): 2323-30.

Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2013; 12(2): 149-56.

Kertesz A, Morlog D, Light M et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25(2): 178-85.

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. Neurology 2011; 76(17): 1500-7.

Mäurer M, Ortler S, Baier M et al. Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. Mult Scler 2013; 19(5): 631-8.

Mok V, Wong A, Ho S et al. Rivastigmine in Chinese patients with subcortical vascular dementia. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3(6): 943-8.

Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke 2002; 33(7): 1834-9.

Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlef O et al. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. J Neurol Sci 2016 15; 363: 69-76.

Román GC, Salloway S, Black SE et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. Stroke 2010; 41(6): 1213-21.

Sešok S, Bolle N, Kobal J et al. Cognitive function in early clinical phase huntington disease after rivastigmine treatment. Psychiatr Danub 2014; 26(3): 239-48.

Small G, Erkinjuntti T, Kurz A et al. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. CNS Drugs 2003; 17(12): 905-14.

Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. J Alzheimers Dis 2011; 23(4): 749-59.

Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(6): 297-305.

Wilkinson D, Doody R, Helme R et al. Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2003; 61(4): 479-86.

Interventi non farmacologici in persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment*

Introduzione

Come da impostazione della LG NICE, è stata utilizzata la terminologia "interventi non farmacologici" per comprendere l'intero spettro di interventi che non prevedono l'utilizzo di farmaci (per esempio interventi riabilitativi, psicosociali e/o l'uso di integratori alimentari).

Per le persone con demenza, un approccio non farmacologico può migliorare e/o mantenere la funzionalità cognitiva, consentire alla persona di continuare a svolgere le proprie occupazioni e affrontare i sintomi comportamentali.

Nella demenza la manifestazione dei sintomi causati dal deterioramento cognitivo è influenzata da vari fattori. Pertanto, possono essere necessari diversi tipi di interventi o trattamenti in base ai bisogni specifici della persona. Le esigenze di trattamento differiscono anche a seconda dello stadio della demenza. Nelle fasi iniziali i trattamenti vengono effettuati al fine di preservare le funzioni cognitive e stimolare l'utilizzo di strategie compensative. Con il progredire della malattia, interventi individualizzati possono contribuire al mantenimento dell'indipendenza e della gestione delle proprie attività quotidiane. Offrire attività da svolgere in gruppo può creare opportunità di socializzazione e supporto tra pari, oltre a stimolare l'*engagement*. Inoltre, attività creative e di svago possono promuovere il benessere della persona con demenza in ogni fase della malattia.

Questo capitolo esamina le prove degli studi che coinvolgono gruppi più ampi di persone con demenza, in diversi stadi della condizione, e che hanno come obiettivo primario il miglioramento delle funzioni cognitive, delle abilità funzionali e/o del benessere globale. Le prove qui trattate non includono studi su interventi specificatamente mirati al trattamento dei sintomi non cognitivi che sono invece oggetto del Quesito 21.

Gli interventi non farmacologici trattati dalle prove includono: agopuntura, aromaterapia, arteterapia, attività fisica, fototerapia, giochi e videogiochi, interventi multimodali, interventi nutrizionali, interventi psicosociali, interventi specifici sulle funzioni cognitive, musicoterapia, psicoterapia, robot terapeutici, stimolazione transcranica, terapia assistita con gli animali, terapia della reminiscenza e terapia occupazionale.

Per quanto riguarda gli interventi specifici sulle funzioni cognitive, esiste una notevole incoerenza nella terminologia utilizzata in letteratura riguardo alla stimolazione cognitiva, al *training* cognitivo e alla riabilitazione cognitiva per le persone che vivono con la demenza. In particolare, i termini *training* cognitivo e riabilitazione sono spesso usati in modo intercambiabile nonostante provengano da discipline diverse e abbiano obiettivi diversi. Ai fini della Linea Guida sono state utilizzate le seguenti definizioni:

- riabilitazione cognitiva: è finalizzata a identificare obiettivi funzionali rilevanti

per la persona che convive con la demenza e lavorare per il loro raggiungimento con il supporto di familiari e/o *caregiver*. L'accento è posto sul miglioramento o sul mantenimento del funzionamento nella vita quotidiana, basandosi sui punti di forza della persona, trovando modi per compensare e/o sostenere l'indipendenza. La riabilitazione cognitiva non si focalizza sul migliorare le funzioni cognitive, ma affronta la disabilità derivante dall'impatto del deterioramento cognitivo sul funzionamento e sull'attività quotidiana;

- stimolazione cognitiva: comprende una serie di attività e discussioni (solitamente in gruppo) che mirano al miglioramento generale del funzionamento cognitivo e sociale;
- *training* cognitivo: allenamento, con intensità e difficoltà adattabile, basato su una serie di esercizi e compiti specifici per affrontare determinati deficit nelle funzioni cognitive (per esempio memoria, linguaggio, attenzione).

Inoltre, sono stati inclusi in questa categoria anche interventi specifici per la memoria (*memory training*) e interventi cognitivi multimodali.

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi

Quesito 20a	**Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare le funzioni cognitive in persone con demenza?**
Quesito 20b	**Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare le abilità funzionali in persone con demenza?**
Quesito 20c	**Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare il benessere delle persone con demenza?**
Quesito 20d	**Quali sono i metodi più efficaci per supportare le persone con demenza al fine di promuovere l'autonomia e tutelare la sicurezza?**
Quesito 20e	**Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per supportare le funzioni cognitive, le abilità funzionali e il benessere in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI)?**

Ricerca della letteratura

	QUESITI 20A, 20B, 20C, 20D	QUESITO 20E
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	20.824	6.864
Studi selezionati e letti in *full text*	317	139
Studi inclusi	46	62
Studi inclusi NICE	120	–
Totale studi inclusi	166	62

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza o MCI.
Intervento	Interventi non farmacologici che potrebbero avere un impatto positivo sulle funzioni cognitive.
Confronti	Trattamento standard.
Esiti	• Esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali. • Ricoveri in ospedale/strutture residenziali. • Accesso al supporto sociosanitario. • Esperienza e soddisfazione dei pazienti e dei *caregiver*. • Qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*. • Eventi avversi. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno di *trial* randomizzato controllato (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che valutavano l'efficacia di qualsiasi tipo di intervento non farmacologico nel trattamento dei sintomi cognitivi e funzionali e nel mantenimento dell'indipendenza e del benessere delle persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* (MCI).

La strategia di ricerca è stata inizialmente mirata a identificare revisioni sistematiche aggiornate sui diversi trattamenti utilizzati. Le revisioni sistematiche sono state poi analizzate per reperire i singoli studi primari. Sono state poi eseguite ulteriori ricerche bibliografiche strutturate e mirate per identificare eventuali altri singoli studi primari rilevanti.

Gli studi sono stati classificati per tipo di intervento analizzato e, laddove possibile all'interno di ciascuna categoria di interventi, sono stati suddivisi per gravità di malattia dei partecipanti (per esempio demenza lieve, moderata, grave). Sono stati inclusi solo studi che avevano come obiettivo primario il trattamento dei sintomi cognitivi e delle abilità funzionali in persone con demenza e che includevano le misure cognitive, quali disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi depressivi e altri sintomi comportamentali, come esiti secondari e/o di sicurezza.

Sintesi delle prove

Interventi non farmacologici in persone con demenza

Quesito 20a, Quesito 20b, Quesito 20c e Quesito 20d

AGOPUNTURA

Complessivamente, quattro studi analizzavano interventi di agopuntura per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza. Di questi, due studi su un totale di 223 partecipanti (Liu 2016, Wang 2014) e uno studio su 50 partecipanti (Peng 2017) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE rispettivamente in persone con demenza da lieve a moderata (MD 1,88, IC 95% -3,31 – 7,07, I^2 88%, affidabilità molto bassa) e in persone con demenza da moderata a grave (MD 3,53, IC 95% -0,74 – 7,8, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio su 87 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Jia 2017), riporta un miglioramento dei sintomi cognitivi misurati con ADAS-Cog nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD -4,2, IC 95% -6,26 – -2,14, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non riporta differenze tra gruppi nelle ADL (MD 0,57, IC 95% -1,58 – 2,72, I^2 n.a., affidabilità bassa).

ARTETERAPIA

Complessivamente, due studi analizzavano interventi di arteterapia per il tratta-

mento dei sintomi cognitivi in persone con demenza. Il primo studio, su 40 partecipanti con demenza da lieve a grave (Li 2017), non riporta differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 3,85, IC 95% -0,19 – 7,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e il secondo studio, su 69 partecipanti con demenza moderata (Johnson 2020), non riporta differenze nelle funzioni cognitive misurate tramite MoCA (MD 0,2, IC 95% -4,18 – 4,58, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

ATTIVITÀ FISICA

Danza e ballo

Un totale di due studi analizzava l'efficacia della danza in persone con demenza. I due studi (Hwang 2010, Van de Winckel 2004), su un totale di 42 partecipanti con demenza moderata, non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 2,86, IC 95% -0,44 – 6,17, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Esercizio fisico aerobico

Complessivamente, sette studi analizzavano l'efficacia di interventi di esercizio fisico aerobico. Due studi su un totale di 70 partecipanti con demenza lieve (Arcoverde 2014, Yang 2015) riportano un miglioramento dei sintomi cognitivi misurati con MMSE nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD 2,20, IC 95% 1,04 – 3,36, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre tre studi su un totale di 292 partecipanti (Cancela 2016, Miu 2008, Venturelli 2011) e uno studio su 36 partecipanti (Pedroso 2017) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati con MMSE rispettivamente in persone con demenza moderata (MD 1,98, IC 95% -1,57 – 5,53, I^2 91%, affidabilità molto bassa) e in persone con demenza da moderata a grave (MD 0,4, IC 95% -4,57 – 5,37, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Tre studi su un totale di 280 partecipanti con demenza moderata (Bossers 2016, Cancela 2016, Venturelli 2011) non riportano differenze nelle abilità funzionali misurate con diversi strumenti (SMD 0,7, IC 95% -0,03 – 1,43, I^2 82%, affidabilità molto bassa) e uno studio su 50 partecipanti (Yang 2015) non riporta differenze tra gruppi nella qualità della vita (MD 2,16, IC 95% -0,44 – 4,76, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Esercizio fisico non aerobico

Complessivamente, cinque studi analizzavano l'efficacia di interventi di esercizio fisico non aerobico. Per quanto riguarda i sintomi cognitivi, uno studio su 114 partecipanti (Papatsimpas 2023) e uno studio su 45 partecipanti (Todri 2019) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive rispettivamente in persone con demenza lieve (ACE-R: MD 11,44, IC 95% 7,50 – 15,38, I^2 n.a., affidabilità bassa) e in persone con demenza da lieve a moderata (MMSE: MD 2,26, IC 95% 0,42 – 4,10, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre due studi su un totale di 190 partecipanti (Christofoletti 2008, Telenius 2015) non riportano un miglioramento nello stesso esito in persone con demenza moderata (MMSE: MD 1,34, IC 95% 0,12 – 2,80, I^2 47%, affidabilità molto bassa). Uno studio su 114 partecipanti (Papatsimpas 2023) riporta un miglioramento della *performance* delle IADL in persone con demenza lieve (MD 1,67, IC 95%

0,77 – 2,57, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 258 partecipanti con demenza moderata (Littbrand 2009, Telenius 2015) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo nelle abilità funzionali misurate con diversi strumenti (SMD 0,29, IC 95% 0,04 – 0,54, I^2 0%, affidabilità moderata). Per quanto riguarda la qualità della vita, uno studio su 90 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Todri 2019) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (MD 3,72, IC 95% 0,44 – 7,00, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre un secondo studio su 163 partecipanti con demenza moderata (Telenius 2015) non riporta differenze tra gruppi (MD -0,90, IC 95% -2,99 – 1,19, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Esercizio fisico aerobico e non aerobico in combinazione

Complessivamente 13 studi analizzavano combinazioni di interventi di esercizio fisico aerobico e non aerobico. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, tre studi su un totale di 302 partecipanti (Hoffman 2015, Lok 2023, Vreugdenhil 2012) e due studi su un totale di 194 partecipanti (Pitkälä 2013, Shaw 2021) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE rispettivamente in persone con demenza lieve (MD 1,62, IC 95% -0,14 – 3,39, I^2 85%, affidabilità molto bassa) e moderata (MD 0,55, IC 95% -0,74 – 1,85, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre uno studio su 32 partecipanti (Parvin 2020) e uno studio su 114 partecipanti (Papatsimpas 2023) riportano un miglioramento dello stato cognitivo misurato rispettivamente tramite MoCA (MD 6,4, IC 95% 4,07 – 8,73, I^2 n.a., affidabilità moderata) e ACE-R (MD 11,49, IC 95% 8,01 – 14,91, I^2 n.a., affidabilità bassa) in persone con demenza lieve. Tre studi su un totale di 344 partecipanti (Hoffman 2015, Papatsimpas 2023, Vreugdenhil 2012), uno studio su 35 partecipanti (Cezar 2021) e uno studio su 110 partecipanti (Rolland 2007) non riportano differenze tra gruppi nelle abilità funzionali misurate con diversi strumenti rispettivamente in persone con demenza lieve (SMD 0,34, IC 95% -0,18 – 0,85, I^2 79%, affidabilità molto bassa), da lieve a moderata (MD -8,70, IC 95% -25,18 – 7,78, I^2 n.a., affidabilità bassa) e grave (SMD 0,40, IC 95% -0,16 – 0,96, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre quattro studi su un totale di 455 partecipanti (Bossers 2016, Pitkälä 2013, Shaw 2021, Toots 2016) riportano un miglioramento delle abilità funzionali nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo in persone con demenza moderata (SMD 0,30, IC 95% 0,11 – 0,49, I^2 0%, affidabilità moderata). Per quanto riguarda la qualità della vita, due studi su un totale di 219 partecipanti (Hoffman 2015, Suttanon 2013) e due studi su un totale di 61 partecipanti (Shaw 2021, Steinberg 2009) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in persone con demenza lieve (SMD 0,02, IC 95% -0,24 – 0,29, I^2 0%, affidabilità bassa) e moderata (SMD -0,14, IC 95% -0,75 – 0,47, I^2 30%, affidabilità bassa).

Tai Chi

Due studi valutavano la partecipazione a sessioni di Tai Chi. Uno studio, su 74 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Huang 2019) non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MoCA (MD 2,93, IC 95% -0,26

– 6,12, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e MMSE (MD 1,77, IC 95% -1,82 – 5,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre uno studio su 74 partecipanti (Cheng 2014) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo delle funzioni cognitive in persone con demenza moderata (MMSE: MD 3,70, IC 95% 1,40 – 6,00, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

FOTOTERAPIA

Due studi su un totale di 64 partecipanti con demenza da moderata a grave (Burns 2009, Graf 2001) analizzavano interventi di fototerapia con luce brillante ad alta intensità. I due studi non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 0,68, IC 95% -2,46 – 3,81, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

INTERVENTI MULTIMODALI

Complessivamente sei studi analizzavano interventi multimodali in persone con demenza. Uno studio su 27 partecipanti (Christofoletti 2008) valutava gli effetti di un programma multidisciplinare che includeva fisioterapia, terapia occupazionale ed educazione fisica riportando un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo in persone con demenza moderata (MD 1,3, IC 95% 0,19 – 2,41, I^2 n.a., affidabilità moderata). Uno studio su 43 partecipanti (Burgener 2008) non riporta differenze tra gruppi in persone con demenza lieve (MMSE: MD 0,90, IC 95% -2,27 – 4,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) in seguito a un intervento multimodale che comprendeva Tai Chi, terapia cognitivo-comportamentale (*Cognitive-Behavioral Therapy*, CBT) e partecipazione a un gruppo di supporto. Uno studio su 119 partecipanti con demenza moderata (Luttenberger 2012) analizzava un intervento comprendente stimolazione motoria, svolgimento di attività di vita quotidiana e stimolazione cognitiva, non riportando differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL (MD 0,8, IC 95% -5,35 – 6,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 80 partecipanti (Young 2020) valutava un intervento di stimolazione cognitiva in combinazione con Tai Chi e riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli nelle funzioni cognitive (MMSE: MD 3,16, IC 95% 2,35 – 3,97, I^2 n.a., affidabilità bassa) in persone con demenza da lieve a moderata, mentre non riporta differenze tra gruppi nella qualità della vita (MD -0,15, IC 95% -0,59 – 0,28, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 22 partecipanti (Koltai 2001) con demenza lieve valutava un intervento di *training* cognitivo e di strategie di *coping* somministrato in modalità mista, individuale e di gruppo, e non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (MMSE: MD -0,96, IC 95% -3,21 – 1,29, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio su 50 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Gebhard 2022) valutava un intervento di attività fisica accompagnato da ascolto di musica a tema e supporto personalizzati in base alle preferenze e abitudini dei singoli partecipanti, fornito da personale multidisciplinare specificamente formato. Lo studio non riporta differenze tra gruppi nella *performance* delle attività di vita quotidiana misurata trami-

te la B-ADL (MD -1,18, IC 95% -2,98 – 0,62, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (QUALIDEM: MD -4,19, IC 95% -15,11 – 6,73, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INTERVENTI NUTRIZIONALI

Acido folico

Complessivamente, tre studi analizzavano l'integrazione con acido folico in persone con demenza. Uno studio (Shinto 2014) su 26 partecipanti e due studi su un totale di 162 partecipanti (Chen 2016, Connelly 2008) non riportano differenze significative tra gruppi rispettivamente nei sintomi cognitivi misurati con MMSE (MD -0,4, IC 95% -1,06 – 0,26, n = 26, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella *performance* nelle ADL (SMD 0,28, IC 95% -0,38 – 0,95, n = 162, I^2 70%, affidabilità molto bassa).

Dieta chetogenica

Un solo studio (Phillips 2021) analizzava la somministrazione di una dieta di tipo chetogenico in 52 persone con demenza e riporta un miglioramento degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 3,13, IC 95% 1,14 – 5,12, I^2 n.a., affidabilità bassa) e della qualità della vita (MD 3,37, IC 95% 0,43 – 6,31, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo.

Ginkgo biloba

Complessivamente, sei studi (Herrschaft 2012, Ihl 2012, Kanowski 2003, Napryenko 2007, Nikolova 2013, van Dongen 2000) analizzavano la somministrazione di estratto di ginkgo biloba in persone con demenza. I sei studi, su un totale di 1.922 partecipanti, e due dei sei studi, su un totale di 806 partecipanti (Herrschaft 2012, Ihl 2012) riportano un miglioramento rispettivamente nella *performance* nelle ADL (SMD 0,41, IC 95% 0,11 – 0,71, n = 1.922, I^2 90%, affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (SMD 0,24, IC 95% 0,11 – 0,38, n = 806, I^2 0%, affidabilità moderata) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo.

Ginseng

Tre studi su un totale di 226 partecipanti (Heo 2008, Heo 2012, Lee 2008) valutavano la somministrazione di diversi dosaggi di estratto di ginseng in persone con demenza e non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati con MMSE per nessuno dei dosaggi giornalieri considerati (1,5 g, 3 g, 4,5 g, 9 g) (MD 0,31, IC 95% -0,52 – 1,15, I^2 90%, affidabilità molto bassa).

Omega-3

In totale, tre studi analizzavano la somministrazione di antiossidanti omega-3 in persone con demenza. I tre studi, su un totale di 604 partecipanti (Freund-Levi 2006, Quinn 2010, Shinto 2014), e due dei tre studi, su un totale di 426 partecipanti (Quinn 2010, Shinto 2014), non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,17, IC 95% -0,38 – 0,72, I^2 0%,

affidabilità bassa) e nella *performance* nelle ADL (SMD -0,05, IC 95% -0,48 – 0,39, I^2 38%, affidabilità bassa).

Selenio

Un solo studio (Tamtaji 2019) analizzava la somministrazione di selenio in 52 persone con demenza e riporta un miglioramento degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 0,7, IC 95% 0,07 – 1,33, I^2 n.a., affidabilità bassa) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo.

Sodio oligomannato

In totale, tre studi analizzavano la somministrazione di diversi dosaggi di sodio oligomannato in persone con demenza. I tre studi, su un totale di 1.108 partecipanti (Wang 2020, Xiao 2021, Zhang 2022), riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD -2,77, IC 95% -6,8 – 1,26, I^2 97%, affidabilità molto bassa) e della *performance* nelle ADL (SMD 0,13, IC 95% -0,04 – 0,3, I^2 12%, affidabilità molto bassa) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo.

Uperzina A

Complessivamente, sette studi analizzavano la somministrazione di uperzina A in persone con demenza. I sette studi, su un totale di 648 partecipanti (Dong 2002, Liu 1995, Rafii 2011, Xu 1997, Yang 2003, Zhang 2002, Zhou 2004) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 2,80, IC 95% 1,61 – 3,99, I^2 76%, affidabilità molto bassa) e della *performance* nelle ADL (SMD 0,54, IC 95% 0,23 – 0,85, I^2 65%, affidabilità bassa) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo.

Altri integratori

Tre studi (Scheltens 2010, Scheltens 2012, Shah 2013) valutavano la somministrazione di un integratore a base di EPA, DHA, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6, acido folico. I tre studi, uno su 210 partecipanti (Scheltens 2010), uno su 515 partecipanti (Shah 2013) e uno su 206 partecipanti (Scheltens 2012), non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD -0,30, IC 95% -1,46 – 0,86, I^2 n.a., affidabilità bassa), ADAS-Cog (MD 0,52, IC 95% -2,01 – 3,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e i punteggi compositi della *Neuropsychological Test Battery* (NTB) (*z-score* MD 0,09, IC 95% -0,03 – 0,21, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi (Scheltens 2010, Shah 2013) su un totale di 739 partecipanti non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADCS-ADL (MD -0,25, IC 95% -2,91 – 2,42, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

INTERVENTI PSICOSOCIALI

Uno studio (Mountain 2022) valutava un intervento psicosociale (*Journeying through dementia*) mirato a promuovere l'autonomia e l'indipendenza delle persone

nelle prime fasi di malattia. Lo studio non riporta differenze tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo nella *performance* nelle IADL (MD 0,10, IC 95% -0,30 – 0,40, n = 371, I^2 n.a., affidabilità moderata) e nella capacità di gestire la malattia in autonomia misurata tramite la *Self Management Ability Scale* (SMAS) (MD 1,50, IC 95% -2,30 – 5,30, n = 347, I^2 n.a., affidabilità moderata).

INTERVENTI SPECIFICI SULLE FUNZIONI COGNITIVE

Riabilitazione cognitiva individuale

Complessivamente, sette studi valutavano interventi di riabilitazione cognitiva individuale in persone con demenza lieve. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, uno studio su 16 partecipanti (Brueggen 2017) non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate con MMSE (MD 0,87, IC 95% -0,96 – 2,70, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda gli esiti funzionali, quattro studi su un totale di 728 partecipanti (Amieva 2016, Clare 2010, Clare 2019, Kim 2015) riportano un miglioramento della *performance* nelle ADL misurata tramite strumenti diversi (SMD 0,52, IC 95% 0,04 – 1,00, I^2 86%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 484 partecipanti (Brueggen 2017, Clarkson 2021) non riportano differenze nella *performance* delle ADL (SMD -0,15, IC 95% -0,89 – 0,59, I^2 59%, affidabilità molto bassa). Infine, cinque studi su un totale di 789 partecipanti (Amieva 2016, Brueggen 2017, Clare 2010, Clare 2019, Kim 2015) non riportano differenze tra gruppi nella qualità della vita (SMD 0,22, IC 95% -0,08 – 0,53, I^2 62%, affidabilità molto bassa).

Stimolazione cognitiva di gruppo

Complessivamente, 25 studi valutavano interventi di stimolazione cognitiva somministrati in modalità di gruppo in persone con demenza. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi misurati tramite MMSE, dieci studi su un totale di 408 partecipanti (Baldelli 1993, Baldelli 2002, Bottino 2005, Breuil 1994, Buschert 2011, Chapman 2004, Cove 2014, Juárez-Cedillo 2020, Requena 2004, Requena 2006) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive in persone con demenza lieve (MD 2,61, IC 95% 1,45 – 3,77, I^2 42%, affidabilità moderata), due studi su un totale di 121 partecipanti (López 2020, Young 2018) riportano un miglioramento in persone con demenza da lieve a moderata (MD 2,24, IC 95% 0,01 – 4,46, I^2 40%, affidabilità molto bassa) e nove studi su un totale di 639 partecipanti (Alves 2014, Capotosto 2017, Coen 2011, Kim 2016, Mapelli 2013, Orrell 2014, Spector 2001, Spector 2003, Yamanaka 2013) riportano un miglioramento in persone con demenza moderata (MD 1,31, IC 95% 0,59 – 2,04, I^2 21%, affidabilità moderata). Due studi su un totale di 125 partecipanti (Alvares-Pereira 2020, López 2020) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog in persone con demenza da lieve a moderata (MD -2,76, IC 95% -4,7 – -0,83, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 50 partecipanti (Juárez-Cedillo 2020) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito in persone con demenza lieve (MD -4,21, IC 95% -10,26 – 1,84, I^2 n.a., affidabilità bassa) e uno studio non riporta differenze tra gruppi nello

stesso esito (MD -5,89, IC 95% -11,01 – 0,77, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella scala MoCA (MD 3,59, IC 95% 0,72 – 6,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) in 57 partecipanti con demenza di grado non specificato (Bhowmik 2023). Per quanto riguarda le abilità funzionali, quattro studi su un totale di 142 partecipanti (Baldelli 1993, Baldelli 2002, Bottino 2005, Ferrario 1991) e due studi su un totale di 275 partecipanti (Capotosto 2017, Orrell 2014) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL rispettivamente in persone con demenza lieve (SMD 0,19, IC 95% -0,2 – 0,57, I^2 0%, affidabilità bassa) e moderata (SMD 0,07, IC 95% -0,17 – 0,31, I^2 0%, affidabilità bassa). Sette studi su un totale di 595 partecipanti (Alves 2014, Capotosto 2017, Coen 2011, Kim 2016, Orrell 2014, Spector 2003, Yamanaka 2013) riportano un miglioramento della qualità della vita in persone con demenza moderata (SMD 0,25, IC 95% 0,09 – 0,41, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre tre studi su un totale di 111 partecipanti (Buschert 2011, Chapman 2004, Cove 2014) e uno studio su un totale di 105 partecipanti (Alvares-Pereira 2020) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in persone con demenza lieve (SMD 0,09, IC 95% -0,29 – 0,46, I^2 0%, affidabilità bassa) e da lieve a moderata (MD 0,47, IC 95% -1,11 – 2,05, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Stimolazione cognitiva individuale

Un totale di sei studi valutava interventi di stimolazione cognitiva somministrati in modalità individuale. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, due studi su un totale di 63 partecipanti (Justo-Henriques 2023, Oliveira 2021) e uno studio su 46 partecipanti (Justo-Henriques 2023) riportano un miglioramento in persone con demenza da lieve a moderata delle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 4,96, IC 95% 2,61 – 7,3, I^2 0%, affidabilità moderata) e MoCA (MD 7,01, IC 95% 3,91 – 10,11, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre quattro studi su un totale di 457 partecipanti (Camargo 2015, Onder 2005, Orgeta 2015, Tsantali 2017) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE in persone con demenza lieve (MD 0,38, IC 95% -0,66 – 1,41, I^2 66%, affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 406 partecipanti (Onder 2005, Orgeta 2015) non riportano differenze tra gruppi nelle abilità funzionali in persone con demenza lieve (SMD 0,15, IC 95% -0,04 – 0,35, I^2 0%, affidabilità moderata). Infine, due studi, uno su 272 partecipanti (Orgeta 2015) e uno su 46 partecipanti (Justo-Henriques 2023), non riportano differenze significative nella qualità della vita rispettivamente in persone con demenza lieve (MD -0,02, IC 95% -1,04 – 1, I^2 n.a., affidabilità moderata) e da lieve a moderata (MD 4,14, IC 95% -0,07 – 8,35, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Training cognitivo di gruppo

Un totale di cinque studi valutava interventi di *training* cognitivo somministrati in modalità di gruppo. Due studi su un totale di 172 partecipanti (Bergamaschi 2013, Trebbastoni 2018) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo in persone con demenza lieve (MMSE: MD 5,18, IC 95% 3,04 – 7,31, I^2 69%, affidabilità molto bassa), mentre uno studio su

25 partecipanti (Tanaka 2021) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito in persone con demenza moderata (MMSE: MD 0,00, IC 95% -5,41 – 5,41, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Lo stesso studio (Tanaka 2021) non riporta differenze nella qualità della vita (MD 3,4, IC5% -1,32 – 8,12, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Infine, tre studi su un totale di 299 partecipanti (Amieva 2016, Bergamaschi 2013, Cahn-Weiner 2003) con demenza lieve non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL (SMD 0,13, IC 95% -0,34 – 0,60, I^2 57%, affidabilità molto bassa).

Training cognitivo individuale

Complessivamente, 13 studi valutavano interventi di *training* cognitivo somministrati in modalità individuale in persone con demenza. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, nove studi su un totale di 311 partecipanti (Cavallo 2019, Davis 2001, de Luca 2016, Galante 2007, Heiss 1994, Kang 2019, Shyu 2022, Tsantali 2017, Yang 2017) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE in persone con demenza lieve (MD 2,43, IC 95% 0,86 – 4,00, I^2 75%, affidabilità molto bassa), mentre due studi su 31 partecipanti con demenza moderata (de Vreese 1999, Lee 2013a) e uno studio su 147 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Kallio 2018) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato rispettivamente tramite MMSE (MD -0,80, IC 95% -3,75 – 2,16, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD -0,90, IC 95% -2,36 – 0,56, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda le abilità funzionali, due studi su 277 partecipanti (Galante 2007, Loewenstein 2004) e due studi su 31 partecipanti (de Vreese 1999, Lee 2013a) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL rispettivamente in persone con demenza lieve (SMD 0,02, IC 95% -0,22 – 0,25, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e moderata (SMD 0,42, IC 95% -0,29 – 1,14, I^2 0%, affidabilità bassa). Infine, uno studio su 147 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Kallio 2018) non riporta differenze tra gruppi nella qualità della vita correlata alla salute (MD 0,00, IC 95% -0,03 – 0,03, I^2 n.a., affidabilità bassa).

MUSICOTERAPIA

Complessivamente, nove studi valutavano interventi di musicoterapia attiva o recettiva in persone con demenza.

Otto studi analizzavano interventi di musicoterapia attiva, incluso l'uso di strumenti musicali e canto, in persone con demenza. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, due studi su un totale di 173 partecipanti (Chu 2014, Zhang 2020b) riportano un miglioramento dei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo in persone con demenza da moderata a grave (MD 2,19, IC 95% 0,48 – 3,89, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 94 partecipanti (Särkämö 2016, Wang 2018) e tre studi su un totale di 272 partecipanti (Ceccato 2012, Hong 2011, Lyu 2018) non riportano differenze tra gruppi nello stato cognitivo misurato con MMSE rispettivamente in persone con demenza da lieve a moderata (MD 0,45, IC 95% -0,5 – 1,39, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e moderata (MD 1,29, IC 95% -1,62 – 4,21, I^2 88%, affidabilità molto bassa) e uno studio su 60

partecipanti (Wang 2018) non riporta differenze nello stesso esito misurato tramite MoCA in persone con demenza lieve (MD 0,7, IC 95% -0,67 – 2,07, I^2 n.a., affidabilità bassa). Due studi, il primo su 46 partecipanti (Särkämö 2016) e il secondo su 80 partecipanti (Raglio 2015) non riportano differenze tra gruppi nella qualità vita rispettivamente in persone con demenza da lieve a moderata (MD 0,80, IC 95% -1,83 – 3,43, I^2 n.a., affidabilità bassa) e da moderata a grave (MD 2,20, IC 95% -1,32 – 5,72, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Tre studi valutavano interventi di musicoterapia recettiva, incluso ascolto di musica personalizzata, in persone con demenza. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, due studi su un totale di 70 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Guétin 2009, Särkämö 2016) non riportano differenze tra gruppi (MMSE: MD 1,66, IC 95% -0,42 – 3,74, I^2 0%, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda la qualità della vita, uno studio su 51 partecipanti (Särkämö 2016) riporta un miglioramento della QoL in persone con demenza da lieve a moderata (MD 3,60, IC 95% 1,18 – 6,02, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre uno studio su 80 partecipanti (Raglio 2015) non riporta differenze tra gruppi in persone con demenza da moderata a grave (MD 2,30, IC 95% -1,64 – 6,24, I^2 n.a., affidabilità bassa).

PSICOTERAPIA

Due studi su un totale di 92 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Burns 2005, Marshall 2015) analizzavano interventi di psicoterapia e non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD -0,82, IC 95% -2,47 – 0,84, I^2 0%, affidabilità moderata).

ROBOT TERAPIA

Un solo studio su 103 partecipanti con demenza moderata (Chen 2020) valutava un intervento con una bambola elettronica interattiva in grado di rispondere a diversi stimoli. Lo studio non riporta differenze tra gruppi negli esiti cognitivi (MoCA: MD 1,00, IC 95% -1,39 – 3,39, I^2 n.a., affidabilità bassa), funzionali (ADL: MD -1,90, IC 95% -17,02 – 13,22, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (QoL: MD 1,3, IC 95% -1,94 – 4,54, I^2 n.a., affidabilità bassa).

STIMOLAZIONE TRANSCRANICA

Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva

Complessivamente, nove studi analizzavano interventi di stimolazione transcranica tramite rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)*. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, nove studi su un totale di 295 partecipanti (Ahmed 2012, Cotelli 2011, Jia 2021, Khedr 2020, Koch 2022, Lee 2016, Rabey 2013, Yao 2022, Zhao 2017) non riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE in persone con demenza da lieve a moderata (MD 1,57, IC 95% -0,14 – 3,29, I^2 59%, affidabilità molto bassa), mentre uno studio su nove partecipanti con demenza grave (Ahmed 2012), tre studi su un totale di 107 partecipanti con demenza da lieve a

moderata (Koch 2022, Yao 2022, Zhao 2017) e tre studi su un totale di 90 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Khedr 2020, Yao 2022, Zhao 2017) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 0,80, IC 95% -1,13 – 2,73, I^2 n.a., affidabilità bassa), ADAS-Cog (MD -2,41, IC 95% -5,73 – 0,91, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e MoCA (MD 1,59, IC 95% -1,04 – 4,22, I^2 0%, affidabilità bassa). Per quanto riguarda le abilità funzionali, tre studi su un totale di 107 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Cotelli 2011, Khedr 2020, Koch 2022) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL (SMD 0,19, IC 95% -0,19 – 0,57, I^2 0%, affidabilità bassa).

Un solo studio su 47 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Wu 2022) analizzava la rTMS tramite protocollo *theta burst* intermittente (*intermittent Theta Burst Stimulation*, iTBS) e non riporta differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (MD 2,41, IC 95% -1,59 – 6,41, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e MoCA (MD 2,88, IC 95% -1,7 – 7,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nelle abilità funzionali (ADL: MD -1,02, IC 95% -6,93 – 4,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Stimolazione transcranica a corrente diretta

Un totale di due studi valutava interventi di stimolazione transcranica tramite tDCS (*transcranial Direct-Current Stimulation*) in persone con demenza da lieve a moderata. I due studi, su un totale di 28 partecipanti (Cotelli 2014, Im 2019), non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi (MMSE: MD 1,72, IC 95% -2,32 – 5,76, I^2 0%, affidabilità molto bassa). Inoltre, uno dei due studi (Cotelli 2014), su nove partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nelle IADL (MD 0,00, IC 95% -2,8 – 2,8, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

TERAPIA ASSISTITA CON GLI ANIMALI

Due studi valutavano interventi assistiti con cani specificamente addestrati all'interazione con persone con demenza. Gli studi, su un totale di 374 persone con demenza da moderata a grave (Quintavalla 2021, Vegue Parra 2021), non riportano differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati con MMSE (MD 2,07, IC 95% -2,22 – 6,37, I^2 51%, affidabilità molto bassa).

TERAPIA CON LE BAMBOLE

Uno studio su 29 partecipanti con demenza da lieve a moderata (Yilmaz 2021) analizzava un intervento basato sull'uso di bambole e non riporta differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD -0,40, IC 95% -1,87 – 2,67, I^2 n.a., affidabilità bassa).

TERAPIA DELLA REMINISCENZA

Complessivamente, 11 studi analizzavano interventi di reminiscenza somministrati in modalità di gruppo. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, cinque studi su un totale di 278 partecipanti (Ito 2007, Lök 2019, Tadaka 2007, Tanaka 2017, Wang 2007)

riportano un miglioramento dei sintomi cognitivi in persone con demenza moderata (MMSE: MD 2,33, IC 95% 1,69 – 2,97, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 103 partecipanti (Wu 2016) e uno studio su 18 partecipanti (Deponte 2007) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in persone con demenza lieve (MMSE: MD 0,5, IC 95% -0,1 – 1,1, I^2 n.a., affidabilità bassa) e da moderata a grave (MMSE: MD 3,3, IC 95% -1,03 – 7,63, I^2 n.a., affidabilità bassa). Due studi riportati in tre pubblicazioni su un totale di 684 partecipanti (Charlesworth 2016, Woods 2012, Woods 2016) e uno studio su 18 partecipanti (Deponte 2007) non riportano differenze tra gruppi nelle abilità funzionali misurate con diversi strumenti rispettivamente in persone con demenza da lieve a moderata (SMD -0,04, IC 95% -0,28 – 0,2, I^2 56%, affidabilità bassa) e da moderata a grave (MD -2,40, IC 95% -6,93 – 2,13, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda la qualità della vita uno studio su 227 partecipanti (Amieva 2016) e due studi su un totale di 639 partecipanti (Charlesworth 2016, Woods 2012, Woods 2016) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in persone con demenza lieve (MD 0,11, IC 95% -1,13 – 1,35, I^2 n.a., affidabilità moderata) e da lieve a moderata (SMD 0,07, IC 95% -0,09 – 0,23, I^2 0%, affidabilità moderata).

Complessivamente, quattro studi analizzavano interventi di reminiscenza somministrati in modalità individuale. Per quanto riguarda gli esiti cognitivi, due studi su un totale di 69 partecipanti (Tanaka 2017, Van Bogaert 2013) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive in persone con demenza moderata (MMSE: MD 1,68, IC 95% 0,43 – 2,94, I^2 18%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 81 partecipanti (Lopes 2016, Van Bogaert 2013) non riportano differenze tra gruppi in persone con demenza lieve (MMSE: MD 1,18, IC 95% -1,99 – 4,36, I^2 72%, affidabilità molto bassa). Uno studio su 23 partecipanti (Subramaniam 2014) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo nella qualità della vita in persone con demenza da lieve e moderata (MD 7, IC 95% 2,13 – 11,87, I^2 n.a., affidabilità moderata).

TERAPIA OCCUPAZIONALE

Complessivamente, sette studi valutavano interventi di terapia occupazionale in persone con demenza da lieve a moderata (Gitlin 2008, Gitlin 2010, Gitlin 2018, Graff 2007, Kim 2020, Voigt-Radloff 2011, Wenborn 2021). Di questi, due studi su un totale di 503 partecipanti (Kim 2020, Wenborn 2021) non riportano differenze tra gruppi sugli esiti cognitivi (MMSE: MD 0,68, IC 95% -0,37 – 1,73, I^2 4%, affidabilità bassa), tre studi su un totale di 781 partecipanti (Gitlin 2010, Voigt-Radloff 2011, Wenborn 2021) non riportano differenze tra gruppi negli esiti funzionali (SMD 0,09, IC 95% -0,14 – 0,31, I^2 53%, affidabilità bassa) e sei studi, su un totale di 994 (Gitlin 2008, Gitlin 2010, Graff 2007, Kim 2020, Voigt-Radloff 2011, Wenborn 2021) non riportano differenze tra gruppi nella qualità di vita (SMD 0,39, IC 95% 0,04 – 0,73, I^2 83%, affidabilità bassa). Uno studio su 160 partecipanti (Gitlin 2018) valutava l'efficacia di un intervento di attività personalizzate (*Tailored Activity Program*, TAP) somministrato da un terapista occupazionale e riporta una riduzione sia del numero medio complessivo di ADL e IADL (MD -0,80, IC 95% -1,41 – -0,20, I^2 n.a., affidabilità

bassa) sia singolarmente il numero di ADL (MD -0,61, IC 95% -1,08 – -0,14, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di IADL (MD -0,25, IC 95% -0,54 – -0,04, I^2 n.a., affidabilità bassa) per cui era necessaria un'assistenza. Lo studio riporta anche un miglioramento del livello di dipendenza sia complessivamente nelle ADL e IADL (MD 4,09, IC 95% 1,06 – 7,13, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) sia singolarmente nelle ADL (MD 2,37, IC 95% 0,32 – 4,42, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nelle IADL (MD 1,57, IC 95% 0,05 – 3,08, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Interventi non farmacologici in persone con *Mild Cognitive Impairment* **Quesito 20e**

AGOPUNTURA

Complessivamente, tre studi valutavano interventi di agopuntura in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI). I tre studi, su un totale di 147 partecipanti (Choi 2021, Sun 2021, Tan 2017), riportano un miglioramento nei sintomi cognitivi misurati rispettivamente tramite MoCA (MD 2,73, IC 95% 0,60 – 4,87, I^2 85%, affidabilità molto bassa). Due dei tre studi, su un totale di 108 partecipanti (Sun 2021, Tan 2017), riportano un miglioramento nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 2,72, IC 95% 2,06 – 3,39, I^2 0%, affidabilità bassa). Altri due dei tre studi, su un totale di 71 partecipanti (Choi 2021, Tan 2017), riportano un miglioramento nei sintomi cognitivi misurati tramite ADAS-Cog (MD -1,57, IC 95% -2,42 – -0,72, I^2 0%, affidabilità bassa).

AROMATERAPIA

Un solo studio su 20 partecipanti (Kohanpour 2017) valutava un intervento di aromaterapia e riporta un miglioramento dei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 1,6, IC 95% 0,35 – 2,85, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) nel gruppo trattato rispetto ai controlli.

ARTETERAPIA

Due studi valutavano interventi di arteterapia in persone con MCI. Uno studio su 90 partecipanti (Lin 2022) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 1,72, IC 95% 0,58 – 2,87, I^2 n.a., affidabilità bassa) e MoCA (MD 1,88, IC 95% 0,42 – 3,34, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei punteggi del test RAVL (*Rey Auditory Verbal Learning*) relativi a riconoscimento (MD 2,94, IC 95% 1,41 – 4,48, I^2 n.a., affidabilità moderata) e richiamo immediato (MD 4,23, IC 95% 1,67 – 6,80, I^2 n.a., affidabilità moderata) e differito (MD 1,58, IC 95% 0,24 – 2,92, I^2 n.a., affidabilità moderata). Il secondo studio (Mahendran 2018), su 44 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo nei domini relativi alla memoria del test RAVL (*z-score*

MD 0,31, IC 95% 0,03 – 0,59, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nei punteggi di riconoscimento (*z-score* MD 0,32, IC 95% -0,25 – 0,89, I^2 n.a., affidabilità bassa) e richiamo differito (*z-score* MD 0,14, IC 95% -0,12 – 0,40, I^2 n.a., affidabilità bassa) della stessa scala. I due studi (Lin 2022, Mahendran 2018), su un totale di 134 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (GDS: MD -1,70, IC 95% -4,11 – 0,72, I^2 64%, affidabilità bassa) e di ansia (SMD -0,37, IC 95% -0,96 – 0,21, I^2 62%, affidabilità bassa).

ATTIVITÀ FISICA

Danza e ballo

Complessivamente, sei studi valutavano la partecipazione a balli da sala o altre *routine* di danza. Quattro studi, su un totale di 371 partecipanti (Chang 2021, Dominguez 2018, Qi 2019, Zhu 2018) e uno studio su 171 partecipanti (Dominguez 2018) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive nel gruppo trattato rispetto ai controlli, misurate rispettivamente tramite MoCA (MD 0,99, IC 95% 0,27 – 1,71, I^2 26%, affidabilità moderata) e ADAS-Cog (MD -2,30, IC 95% -4,56 – -0,04, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre tre studi su un totale di 295 partecipanti (Doi 2017, Lazarou 2017, Qi 2019) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MMSE (MD 0,48, IC 95% -1,09 – 2,05, I^2 86%, affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 92 partecipanti (Qi 2019, Zhu 2018) riportano un miglioramento della *performance* nella scala WMS-RLM (*Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory*) (MD 3,84, IC 95% 1,42 – 6,25, I^2 31%, affidabilità bassa), mentre tre studi su un totale di 225 partecipanti (Doi 2017, Qi 2019, Zhu 2018) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* al TMT-A (*Trail Making Test A*) (MD -5,83, IC 95% -15,34 – 3,68, I^2 51%, affidabilità molto bassa) e TMT-B (MD -8,29, IC 95% -23,75 – 7,17, I^2 35%, affidabilità bassa). Tre studi su un totale di 340 partecipanti (Chang 2021, Dominguez 2018, Zhu 2018) riportano un miglioramento dei sintomi depressivi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (GDS: MD -0,81, IC 95% -1,32 – -0,29, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 171 partecipanti (Dominguez 2018) non riporta differenze significative nella *performance* nelle IADL (MD -0,5, IC 95% -1,62 – 0,62, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Esercizio fisico aerobico

Complessivamente, sei studi valutavano la partecipazione di persone con MCI in interventi di attività fisica di tipo aerobico. Tre studi su un totale di 114 partecipanti (Avenali 2021, Bademli 2019, Kohanpour 2017) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 2,36, IC 95% 0,03 – 4,69, I^2 86%, affidabilità molto bassa), mentre due studi su un totale di 71 partecipanti (Avenali 2021, Tao 2019) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MoCA (MD 0,10, IC 95% -1,04 – 1,24, I^2 11%, affidabilità bassa). Uno studio su 32 partecipanti (Combourieu Donnezan 2018) non riporta differenze tra gruppi nei punteggi ai test di *Digit Span Forward* (MD 0,41, IC 95% -0,49 – 1,31, I^2 n.a., affidabilità bassa) e *Digit Span Backward* (MD 0,57, IC 95% -0,35 – 1,49, I^2 n.a., affidabilità

bassa). Per quanto riguarda gli esiti funzionali, uno studio su 73 partecipanti (Law 2022) non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nelle IADL (MD 0,83, IC 95% -1,90 – 3,56, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Esercizio fisico non aerobico

In totale, quattro studi valutavano la partecipazione ad interventi di attività fisica di tipo non aerobico. Uno studio su 60 partecipanti (Wei 2014) e uno studio su 45 partecipanti (Lü 2016) riportano un miglioramento delle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 1,53, IC 95% 0,61 – 2,45, I^2 n.a., affidabilità moderata) e ADAS-Cog (MD -4,32, IC 95% -6,95 – -1,69, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre due studi su un totale di 62 partecipanti (Hong 2018, Tao 2019) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MoCA (MD 0,97, IC 95% -0,17 – 2,11, I^2 0%, affidabilità bassa). Due studi su 67 partecipanti (Hong 2018, Lü 2016) non riportano differenze tra gruppi nei punteggi ai test di *Digit Span Forward* (MD -0,02, IC 95% -0,61 – 0,58, I^2 0%, affidabilità bassa) e *Digit Span Backward* (MD 0,64, IC 95% -0,52 – 1,81, I^2 65%, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda gli esiti funzionali, uno studio su 73 partecipanti (Wei 2014) riporta un miglioramento della *performance* nelle ADL nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD -1,27, IC 95% -2,25 – -0,29, I^2 n.a., affidabilità moderata).

Esercizio fisico aerobico e non aerobico in combinazione

Tre studi valutavano la partecipazione a combinazioni di interventi di esercizio fisico di tipo aerobico e non aerobico. Due studi su un totale di 111 partecipanti (de Oliveira Silva 2019, Suzuki 2013) e uno studio su 92 partecipanti (Suzuki 2013) non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati rispettivamente tramite MMSE (MD 0,41, IC 95% -0,58 – 1,4, I^2 0%, affidabilità bassa) e ADAS-Cog (MD -0,60, IC 95% -1,43 – 0,23, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda gli esiti funzionali, uno studio su 57 partecipanti (Fonte 2019) riporta un miglioramento della *performance* nelle IADL nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD 21,6, IC 95% 3,07 – 40,13, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni esecutive (MD 0,00, IC 95% -2,19 – 2,19, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Tai Chi

Solo due studi valutavano la partecipazione a sessioni di Tai Chi. Di questi, uno studio (Liu 2022) su 34 partecipanti non riporta differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite MoCA (MD 1,00, IC 95% -1,78 – 3,78, I^2 n.a., affidabilità bassa). Il secondo studio (Sungkarat 2018), su 66 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato della *performance* nel test TMT B-A (*Trail Making Test punteggio B-A*) (MD -0,4, IC 95% -0,57 – -0,23, I^2 n.a., affidabilità bassa) mentre non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nel test del *Digit Span* (MD 0,04, IC 95% -0,04 – 0,12, I^2 n.a., affidabilità bassa).

GIOCHI E VIDEOGIOCHI

Complessivamente, sei studi valutavano interventi basati su giochi o videogiochi.

Due studi, su un totale di 141 partecipanti (Xue 2021, Zhang 2020a), valutavano interventi basati su giochi di gruppo o da tavola. Uno dei due studi (Xue 2021), su 72 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi depressivi (GDS: MD -1,36, IC 95% -1,91 – -0,81, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre i due studi cumulativamente non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi (MoCA: MD 0,97, IC 95% -0,73 – 2,67, I^2 73%, affidabilità bassa).

Quattro studi valutavano interventi basati su videogiochi. Tre studi su un totale di 88 partecipanti (Liu 2022, Park 2020, Schwenk 2016) e uno studio su 68 partecipanti (Thapa 2020) non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati rispettivamente tramite MoCA (MD 1,10, IC 95% -1,37 – 3,58, I^2 64%, affidabilità molto bassa) e MMSE (MD 0,80, IC 95% -0,83 – 2,43, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 55 partecipanti (Park 2020, Schwenk 2016) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo della *performance* al TMT-A (*Trail Making Test A*) (MD -7,05, IC 95% -10,35 – -3,76, I^2 0%, affidabilità moderata), ma non al TMT-B (MD -6,06, IC 95% -14,57 – 2,46, I^2 0%, affidabilità bassa). Uno studio su 35 partecipanti (Park 2020) riporta un miglioramento nel gruppo trattato della *performance* nel test *Digit Span Backward* (MD 1,1, IC 95% 0,39 – 1,81, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non al *Digit Span Forward* (MD 0,2, IC 95% -0,35 – 0,75, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INTERVENTI SPECIFICI SULLE FUNZIONI COGNITIVE

Interventi cognitivi multimodali

In totale, tre studi valutavano interventi cognitivi multimodali somministrati in modalità individuale a domicilio o di gruppo in strutture territoriali.

Per quanto riguarda gli interventi somministrati a domicilio, uno studio su 153 partecipanti (Jeong 2016) riporta un miglioramento delle funzioni cognitive misurate tramite *modified*-ADAS-Cog (MD -1,70, IC 95% -3,17 – -0,23, I^2 n.a., affidabilità moderata) e CDR-SB (MD -0,24, IC 95% -0,43 – -0,05, I^2 n.a., affidabilità moderata) nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo, mentre non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MMSE (MD 0,40, IC 95% -0,20 – 1,00, I^2 n.a., affidabilità bassa), nella *performance* nelle attività di vita quotidiana (B-ADL: MD 0,10, IC 95% -0,19 – 0,39, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi depressivi (MD -0,40, IC 95% -1,22 – 0,42, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Per quanto riguarda gli interventi di gruppo, due studi su un totale di 193 partecipanti (Jeong 2016, Rojas 2013) e uno studio su 147 partecipanti (Jeong 2016) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 0,69, IC 95% -1,00 – 2,38, I^2 72%, affidabilità molto bassa) e *modified*-ADAS-Cog (MD -1,50, IC 95% -3,02 – 0,02, I^2 n.a., affidabilità bassa). Quest'ultimo studio (Jeong 2016), uno studio su 46 partecipanti (Rojas 2013) e uno studio su 30 partecipanti (Kurz 2009), inoltre, non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite rispettivamente CDR-SB (MD -0,09, IC 95% -0,29 – 0,11, I^2 n.a., affidabilità bassa), CDR (MD -0,06, IC 95% -0,16 – 0,04, I^2

n.a., affidabilità bassa) e CVLT (*California Verbal Learning Test*) (MD 1,40, IC 95% -2,73 – 5,53, I^2 n.a., affidabilità bassa). Infine, due studi su un totale di 177 partecipanti (Jeong 2016, Kurz 2009) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* delle attività di vita quotidiana (B-ADL: MD -0,03, IC 95% -0,35 – 0,29, I^2 0%, affidabilità bassa) e nei sintomi depressivi (SMD -0,38, IC 95% -1,12 – 0,37, I^2 80%, affidabilità molto bassa).

Interventi specifici per la memoria

In totale, tre studi valutavano interventi specifici per la memoria in persone con MCI. In particolare, due studi valutavano interventi di *visual imagery* (Konsztowicz 2013, Lajeunesse 2022), uno studio valutava un intervento basato su ausili e supporti alla memoria (Greenaway 2013) e uno studio valutava un intervento di compensazione (Konsztowicz 2013).

Per quanto riguarda gli interventi di *visual imagery*, uno studio su 24 partecipanti (Lajeunesse 2022) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (GDS: MD -0,85, IC 95% -6,26 – 4,56, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella valutazione della memoria effettuata tramite la scala CAPM (*Comprehensive Assessment of Prospective Memory*) (frequenza MD -2,90, IC 95% -18,64 – 12,84, I^2 n.a., affidabilità bassa; impatto MD -10,85, IC 95% -33,66 – 11,96, I^2 n.a., affidabilità bassa), e uno studio su 12 partecipanti (Konsztowicz 2013) non riporta differenze tra gruppi nei punteggi al test WL (*Word List*) immediato (MD -0,42, IC 95% -2,33 – 1,49, I^2 n.a., affidabilità bassa), WL differito (MD -0,25, IC 95% -2,79 – 2,29, I^2 n.a., affidabilità bassa) e MMQ (*Multifactorial Memory Questionnaire*) (MD 4,10, IC 95% -9,43 – 17,63, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Per quanto riguarda gli interventi di supporto alla memoria, lo studio (Greenaway 2013), su 40 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD -0,40, IC 95% -2,17 – 1,37, I^2 n.a., affidabilità bassa) né nei sintomi depressivi (CES-D: MD 0,30, IC 95% -6,45 – 7,05, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Per quanto riguarda gli interventi compensativi, lo studio incluso (Konsztowicz 2013), su 11 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei punteggi al test WL immediato (MD -0,94, IC 95% -1,85 – -0,03, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non riporta differenze tra gruppi nei punteggi al test WL differito (MD 1,67, IC 95% -0,56 – 3,90, I^2 n.a., affidabilità bassa) e MMQ (MD -1,00, IC 95% -16,9 – 14,9, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Riabilitazione cognitiva

In totale, due studi valutavano interventi di riabilitazione cognitiva utilizzando carta e penna oppure il supporto di un computer. Uno studio (Bernini 2021) a tre bracci su 48 partecipanti (18 trattati con riabilitazione cognitiva tramite computer, 12 trattati con riabilitazione cognitiva basata sull'uso di carta e penna e 18 controlli), non riporta differenze tra gruppi né negli esiti cognitivi misurati tramite MMSE (computer MD -0,18, IC 95% -2,31 – 1,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; carta e penna MD -0,29, IC 95% -2,35 – 1,77, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e MoCA (computer

MD 2,42, IC 95% -0,23 – 5,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; carta e penna MD 0,63, IC 95% -2,56 – 3,82, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), né nelle funzioni esecutive (computer MD 0,25, IC 95% -0,49 – 0,99, I^2 n.a., affidabilità bassa; carta e penna MD 0,40, IC 95% -0,31 – 1,11, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio su 60 partecipanti (Fonte 2019) riporta un miglioramento nel gruppo trattato con riabilitazione cognitiva basata sull'uso di carta e penna rispetto ai controlli nelle funzioni cognitive e comportamentali (FAB, *Frontal Assessment Battery*: MD 2,90, IC 95% 0,90 – 4,90, I^2 n.a., affidabilità moderata), nella memoria (RBMT, *Rivermead Behavioural Memory Test*: MD 25,4, IC 95% 6,09 – 44,71, I^2 n.a., affidabilità moderata) e nella *performance* nelle IADL (MD 30,00, IC 95% 12,55 – 47,45, I^2 n.a., affidabilità moderata).

Training cognitivo

In totale, sette studi valutavano interventi di *training* cognitivo. Uno studio su 141 partecipanti (Li 2019) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE standardizzato (MD 0,73, IC 95% 0,42 – 1,04, I^2 n.a., affidabilità moderata). Diversamente, tre studi su un totale di 258 partecipanti (Giuli 2016, Han 2017, Sun 2021), due studi su un totale di 136 partecipanti (Sukontapol 2018, Sun 2021) e uno studio su 29 partecipanti (Law 2019) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato rispettivamente tramite MMSE (MD 1,31, IC 95% -0,13 – 2,76, I^2 77%, affidabilità molto bassa), MoCA (MD 3,36, IC 95% -0,11 – 6,83, I^2 93%, affidabilità molto bassa) e NCSE (*Neurobehavioral Cognitive Status Examination*) (MD 0,10, IC 95% -8,65 – 8,85, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio su 141 partecipanti (Li 2019), uno studio su 97 partecipanti (Giuli 2016), uno studio su 85 partecipanti (Han 2017) e uno studio su 30 partecipanti (Comborieu Donnezan 2018) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo rispettivamente dei punteggi al test RAVL (*Rey Auditory Verbal Learning*) (*score* standardizzati MD 0,4, IC 95% 0,06 – 0,74, I^2 n.a., affidabilità moderata), WLMT (*Wechsler Logical Memory Test*) (MD 17,48, IC 95% 16,22 – 18,74, I^2 n.a., affidabilità moderata), *Verbal Span Backward* (MD 0,63, IC 95% 0,17 – 1,09, I^2 n.a., affidabilità moderata) e matrice di ragionamento (MD 5,73, IC 95% 0,45 – 11,01, I^2 n.a., affidabilità moderata). Uno studio su 29 partecipanti (Law 2019), uno studio su 97 partecipanti (Giuli 2016) e uno studio su 30 partecipanti (Comborieu Donnezan 2018) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei punteggi ai test CVVLT (MD -1,56, IC 95% -6,07 – 2,95, I^2 n.a., affidabilità bassa), *Verbal Span Forward* (MD 0,35, IC 95% -0,10 – 0,80, I^2 n.a., affidabilità bassa) e *Digit Span Forward* (MD 0,85, IC 95% -0,07 – 1,77, I^2 n.a., affidabilità bassa) e *Digit Span Backward* (MD 0,64, IC 95% -0,21 – 1,49, I^2 n.a., affidabilità bassa). Tre studi su un totale di 242 partecipanti (Giuli 2016, Han 2017, Sukontapol 2018) e due studi su un totale di 126 partecipanti (Giuli 2016, Law 2019) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei sintomi depressivi (GDS: MD -0,59, IC 95% -1,30 – 0,12, I^2 0%, affidabilità bassa) e nella *performance* nelle IADL (MD 0,33, IC 95% -0,21 – 0,87, I^2 0%, affidabilità bassa). Infine, uno studio su 160 partecipanti (Li 2019) non riporta differenze tra gruppi nel tasso di conversione da MCI ad AD (RR 0,57, IC 95% 0,30 – 1,08, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INTERVENTI MULTIMODALI

Complessivamente, sei studi valutavano la partecipazione a interventi multimodali. Questi prevedevano la combinazione di: interventi dietetici, *training* fisico e cognitivo e monitoraggio di indicatori di rischio metabolico e vascolare (Yang 2022), esercizio aerobico, promozione dell'attività fisica, programmi cognitivi e comportamentali ed esercizi *multi-task* (Jeong 2021, Park 2019a); esercizio aerobico, allenamento per forza, equilibrio, coordinazione e stimolazione sensoriale (Li 2021a); oppure esercizio aerobico, allenamento per la forza muscolare, riqualificazione dell'equilibrio posturale ed esercizi *dual-task* (Shimada 2018, Suzuki 2012).

Cinque studi, su un totale di 517 partecipanti (Jeong 2021, Li 2021a, Park 2019a, Shimada 2018, Suzuki 2012), e due studi, su 63 partecipanti (Jeong 2021, Park 2019a), non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 1,00, IC 95% -0,01 – 2,01, I^2 66%, affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD -2,04, IC 95% -4,14 – 0,06, I^2 0%, affidabilità molto bassa), mentre due studi su un totale di 196 partecipanti (Li 2021a, Yang 2022) riportano un miglioramento degli esiti cognitivi misurati tramite MoCA (MD 3,96, IC 95% 1,29 – 6,62, I^2 95%, affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 358 partecipanti (Shimada 2018, Suzuki 2012) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nel test di memoria logica della scala WMS-RLM (*Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory*) (MD 0,52, IC 95% -1,00 – 2,04, I^2 66%, affidabilità bassa). Due studi su un totale di 161 partecipanti (Park 2019a, Yang 2022) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (GDS: MD -1,24, IC 95% -3,06 – 0,58, I^2 91%, affidabilità molto bassa).

INTERVENTI NUTRIZIONALI

Acidi grassi polinsaturi

In totale, quattro studi valutavano la somministrazione di integratori alimentari a base di acidi grassi polinsaturi in persone con MCI. Complessivamente, i quattro studi (Bai 2021,[1] Lee 2013b, Li 2021b, Mengelberg 2022), su un totale di 270 partecipanti, riportano un miglioramento della *performance* nel test *Digit Span* (MD 0,98, IC 95% 0,30 – 1,66, I^2 34%, affidabilità moderata), mentre due studi su un totale di 175 partecipanti (Bai 2021[1], Li 2021b) non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nella scala WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (MD 0,81, IC 95% -0,70 – 2,32, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno studio su 35 partecipanti (Lee 2013b) non riporta differenze nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,10, IC 95% -1,83 – 2,03, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella *performance* nel test RAVL (*Rey Auditory Verbal Learning*) (immediato MD 3,00, IC 95% -3,26 – 9,26, I^2 n.a., affidabilità bassa; differito MD 2,50, IC 95% -0,23 – 5,23, I^2 n.a., affidabilità bassa). Infine, due studi su un totale di 95 partecipanti (Lee 2013b, Mengelberg 2022) e uno studio su 60 partecipanti (Mengelberg 2022) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei

[1] Studio ritirato a causa di problemi relativi al Comitato Etico e alla registrazione dello studio.

sintomi depressivi (SMD 0,00, IC 95% -0,40 – 0,41, I^2 0%, affidabilità bassa) e nelle funzioni cognitive misurate tramite la scala RBANS (*Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status*) (MD 1,30, IC 95% -2,06 – 4,66, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Ginkgo biloba

Uno studio su 482 partecipanti (DeKosky 2008) valutava la somministrazione di estratto di ginkgo biloba senza riportare differenze tra gruppi nel rischio di conversione da MCI ad AD (RR 1,14, IC 95%, 0,92 – 1,41, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Ginseng

Uno studio su 83 partecipanti (Park 2019b) valutava la somministrazione di estratto di ginseng in persone con MCI riportando un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei punteggi del test RCFT (*Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*) (immediato MD 2,56, IC 95% 0,23 – 4,89, I^2 n.a., affidabilità bassa; differito MD 2,42, IC 95% 0,21 a 4,63, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma nessuna differenza tra gruppi nei punteggi al test SVLT (*Seoul Verbal Learning Test*) (immediato MD 0,14, IC 95% -2,08 a 2,36, I^2 n.a., affidabilità bassa; differito MD -0,04, IC 95% -2,19 – 2,11, I^2 n.a., affidabilità bassa), nelle funzioni cognitive (MMSE: MD 0,06, IC 95% -0,6 – 0,72, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella *performance* nelle IADL (MD -0,16, IC 95% -0,69 – 0,37, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Resveratrolo

Uno studio su 40 partecipanti (Köbe 2017) valutava la somministrazione di resveratrolo in partecipanti con MCI senza riportare differenze tra gruppi nei punteggi al test RAVL (*Rey Auditory Verbal Learning*) relativi ad apprendimento (MD 0,40, IC 95% -8,16 – 8,96, I^2 n.a., affidabilità bassa), memoria (rievocazione differita MD -1,30, IC 95% -4,28 – 1,68, I^2 n.a., affidabilità bassa), ritenzione (MD -0,90, IC 95% -2,78 – 0,98, I^2 n.a., affidabilità bassa) e riconoscimento (MD 0,20, IC 95% -4,47 – 4,87, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Vitamine B

In totale, quattro studi valutavano la somministrazione di integratori a base di vitamine del gruppo B in persone con MCI. Tre studi su un totale di 355 partecipanti (Bai 2021, Li 2021b, Ma 2017) non riportano differenze tra gruppi nei punteggi alla scala WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (MD 2,52, IC 95% -2,45 – 7,50, I^2 93%, affidabilità molto bassa) e nella *performance* nel test del *Digit Span* (MD 1,92, IC 95% -1,04 – 4,89, I^2 98%, affidabilità molto bassa). Un ulteriore studio, su 241 partecipanti (Kwok 2020), non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (CDR-SB: MD 0,14, IC 95% -0,13 – 0,41, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi depressivi (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*: MD -0,32, IC 95% -1,08 – 0,44, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Vitamina E

Uno studio su 516 partecipanti (Petersen 2005) valutava la somministrazione di vitamina E in persone con MCI senza riportare differenze tra gruppi negli esiti co-

gnitivi misurati tramite MMSE (MD 0,55, IC 95% -0,11 – 1,21, I^2 n.a., affidabilità bassa), ADAS-Cog (MD 0,85, IC 95% -0,32 – 2,02, I^2 n.a., affidabilità bassa) e CDR (MD 0,03, IC 95% -0,38 – 0,44, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella *performance* nelle ADL (ADCS-ADL-MCI: MD 0,76, IC 95% -0,77 – 2,29, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Altri integratori

Quattro studi valutavano diversi tipi di integratori a base di combinazioni di ingredienti. Uno studio su 36 partecipanti valutava gli effetti di un integratore a base di acidi grassi omega 3 e omega 6 (Stavrinou 2020) senza riportare differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 2,5, IC 95% -0,61 – 5,61, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ACE-R (*Addenbrooke's cognitive examination*) (MD 8,20, IC 95% -2,33 – 18,73, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Un secondo studio su 14 partecipanti valutava l'effetto di un integratore a base di astaxantina e sesamina (Ito 2019) senza riportare differenze tra gruppi in esiti cognitivi (ADAS-Cog: MD -0,99, IC 95% -4,01 – 2,00, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), memoria (MD -8,80, IC 95% -27,95 – 10,35, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e funzioni esecutive (MD -7,10, IC 95% -19,74 – 5,54, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio su 275 partecipanti (Soininen 2017) valutava la somministrazione di un integratore a base di EPA, DHA, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6, acido folico, riportando un miglioramento degli esiti cognitivi misurati tramite CDR-SB (MD -0,56, IC 95% -0,95 – -0,17, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma nessuna differenza tra gruppi negli esiti cognitivi misurati tramite la scala NTB (*Neuropsychological Test Battery*) (*z-score* composito MD 0,08, IC 95% -0,04 – 0,20, I^2 n.a., affidabilità bassa; *z-score* totale MD 0,01, IC 95% -0,08 – 0,10, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Un ultimo studio su 39 partecipanti (Fortier 2019) valutava la somministrazione di un integratore alimentare a base di trigliceridi chetogenici a catena media (*ketogenic Medium Chain Triglycerides*, kMCT) senza riportare differenze tra gruppi nel punteggio (*z-score*) ai test per memoria episodica (MD 0,28, IC 95% -0,47 – 1,03, I^2 n.a., affidabilità bassa), funzioni esecutive (MD 0,01, IC 95% -0,74 – 0,76, I^2 n.a., affidabilità bassa), attenzione (MD 0,2, IC 95% -0,42 – 0,82, I^2 n.a., affidabilità bassa) e linguaggio (MD 0,04, IC 95% -1,08 – 1,16, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INTERVENTI PSICOSOCIALI

Uno studio (Young 2017) valutava un intervento olistico di gruppo su 38 partecipanti con MCI riportando un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli delle funzioni cognitive misurate tramite la scala MoCA (MD 2,56, IC 95% 1,07 – 4,05, I^2 n.a., affidabilità bassa).

MUSICOTERAPIA

Due studi valutavano interventi di musicoterapia in persone con MCI. Uno studio su 134 partecipanti (Doi 2017) valutava un intervento di musicoterapia attiva basato sull'utilizzo di strumenti a percussione e riporta un miglioramento nel gruppo trat-

tato rispetto al gruppo di controllo delle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,82, IC 95% 0,07 – 1,57, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nel TMT-A (*Trail Making Test A*) (MD -1,38, IC 95% -3,13 – 0,37, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel TMT-B (MD -1,00, IC 95% -4,96 – 2,96, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Il secondo studio, su 46 partecipanti (Mahendran 2018), valutava un intervento di musicoterapia recettiva mirato al ricordo di memorie ed esperienze relative ai brani ascoltati e riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi depressivi (GDS: MD -0,68, IC 95% -1,03 – -0,33, I^2 n.a., affidabilità moderata) e di ansia (MD -0,7, IC 95% -1,1 – -0,3, I^2 n.a., affidabilità moderata), ma non riporta differenze tra gruppi nei punteggi relativi ai domini della memoria del test RAVL (*Rey Auditory Verbal Learning*) (*z-score* MD 0,12, IC 95% -0,16 – 0,4, I^2 n.a., affidabilità bassa).

STIMOLAZIONE TRANSCRANICA

Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva

Due studi valutavano un intervento di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) in persone con MCI. Uno studio su 24 partecipanti (Roque Roque 2021) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD 1,4, IC 95% 0,2 – 2,6, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze nello stesso esito misurato tramite MoCA (MD 1,1, IC 95% -0,56 – 2,76, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi depressivi (GDS: MD 0,3, IC 95% -2,11 – 2,71, I^2 n.a., affidabilità bassa). Il secondo studio, su 34 partecipanti (Drumond Marra 2015) non riporta differenze tra gruppi nei punteggi relativi alla memoria misurati tramite la scala RBMT (*Rivermead Behavioural Memory Test*: MD 1,47, IC 95% -0,01 – 2,95, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio valutava un intervento di rTMS con protocollo di stimolazione intermittente *Theta Burst* (iTBS) in persone con MCI e malattia di Parkinson. Lo studio, su 40 partecipanti (He 2021), riporta un miglioramento nel gruppo di controllo nelle funzioni cognitive misurate tramite la scala RBANS (*Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status*) (MD 12, IC 95% 1,37 – 22,63, I^2 n.a., affidabilità bassa), ma non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite MoCA (MD 2,7, IC 95% -0,12 – 5,52, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Stimolazione transcranica a corrente diretta

Tre studi valutavano interventi di stimolazione transcranica a corrente diretta tDCS (*transcranial Direct-Current Stimulation*) in persone con MCI. Due degli studi (Gomes 2019, Lawrence 2018), su un totale di 72 partecipanti, e uno studio su 40 partecipanti (Gu 2022) non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi misurati rispettivamente tramite MMSE (MD 0,07, IC 95% -1,27 – 1,4, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e MoCA (MD -0,05, IC 95% -2,25 – 2,15, I^2 n.a., affidabilità bassa). Inoltre, uno studio su 58 partecipanti (Gomes 2019) non riporta differenze nei sintomi depressivi (HDRS: MD 0,74, IC 95% -0,04 – 1,52, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

Interventi non farmacologici in persone con demenza

Quesito 20a, Quesito 20b, Quesito 20c e Quesito 20d

Gli interventi inclusi affrontano quattro esiti principali: funzioni cognitive, abilità funzionali, indipendenza e benessere (spesso misurato attraverso la qualità di vita).

Considerata l'eterogeneità sia degli studi inclusi sia dell'esperienza di pratica clinica riportata dal Gruppo di Lavoro (GdL) è probabile che ci sia una discrepanza tra quello che emerge dalla revisione sistematica della letteratura e quanto viene offerto dai Servizi sul territorio. Inoltre, l'efficacia degli interventi è stata valutata tramite strumenti che potrebbero avere limitazioni in termini di sensibilità e accuratezza.

Dall'analisi delle prove è emerso che gli interventi di stimolazione cognitiva hanno portato benefici in termini di miglioramenti cognitivi nelle persone con demenza da lieve a moderata, e gli effetti degli interventi di gruppo sembrano essere maggiori di quelli individuali. Non è stata trovata però alcuna prova di beneficio su esiti diversi dalle funzioni cognitive.

Risultati simili sono stati riscontrati per la terapia della reminiscenza, con ancora una volta un miglioramento delle capacità cognitive, anche se il numero di studi inclusi era inferiore e gli effetti positivi riguardavano le persone con demenza moderata. È importante specificare che nella pratica questi due interventi non si escludevano a vicenda, poiché la stimolazione cognitiva spesso includeva elementi di reminiscenza.

Il GdL ha ritenuto importante raccomandare entrambi gli interventi di stimolazione cognitiva e terapia della reminiscenza.

Le prove sul *training* cognitivo erano numerose, tuttavia la maggior parte di queste riguardava persone con demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) da lieve a moderata e questo intervento ha avuto effetti significativi solo nelle persone con AD lieve. Il GdL ha quindi deciso di limitare la raccomandazione a questa popolazione. È stato inoltre notato che esistono altri tipi di demenza (per esempio la demenza semantica) in cui il *training* cognitivo potrebbe offrire benefici, e dove non è stato ancora testato. Pertanto, è stata formulata una raccomandazione di ricerca mirata a indagare gli effetti di questo intervento in persone con AD moderata o con altri tipi di demenza.

È evidente che dalle prove emerge la necessità di sviluppare ulteriori studi che possano approfondire almeno gli interventi che hanno riportato risultati lievemente significativi.

Osservando i risultati di questi studi e confrontandoli con gli strumenti di valutazione che sono stati utilizzati è possibile intravedere e suggerire una chiave di lettura utile a sviluppare linee di ricerca future.

Il collegamento tra i risultati e le scale di valutazione è necessario, in quanto è noto che ogni strumento misura una funzione, un'abilità, una situazione e cerca di individuare e/o fotografare lo stato delle cose in un determinato momento. Se ciò è vero è possibile determinare un filo conduttore tra gli interventi con indirizzo totalmente

cognitivo da quelli che coinvolgono anche la componente motoria in specifiche attività strettamente connesse al tessuto sociale di ogni persona.

Nella quasi totalità degli interventi cognitivi le scale di valutazione che misurano lo svolgimento di attività non rilevavano effetti significativi tranne per uno studio con intervento di terapia occupazionale, viceversa gli studi con scale di valutazione che misuravano interventi di tipo cognitivo, individuale e di gruppo, riportavano miglioramenti dei sintomi cognitivi.

Osservando gli studi inclusi, sembra che la maggior parte di questi si focalizzi sul miglioramento delle funzioni cognitive attraverso attività molto lontane da quelle di tipo sociale e della vita quotidiana. Quasi come a dire che nell'alimentazione, nell'abbigliamento, nel fare la spesa o nell'intrattenere una conversazione la componente cognitiva non ci fosse e che per allenarla, con l'ambizioso obiettivo di migliorarla o quanto meno stabilizzarla, l'unica via fosse quella di sfruttare attività come giochi da tavolo, *bricolage*, letture. Sarebbe più opportuno, forse, cercare di costruire più studi che vadano a indagare, con ampio numero di partecipanti e strumenti, quanto e se interventi con attività di vita quotidiana abbiano risvolti positivi a livello sia di funzione cognitiva sia di miglioramento della qualità di vita o, in alternativa, costruire attività con al loro interno le stesse peculiarità delle tecniche classiche di *training* cognitivo e stimolazione cognitiva, cercando di collegarle il più possibile tra di loro e con gli interessi della persona con demenza.

È interessante, infatti, notare come lì dove ci sono miglioramenti in interventi che utilizzano attività quotidiane, queste siano fortemente personalizzate.

Gli studi sulla riabilitazione cognitiva hanno mostrato miglioramenti nelle ADL e non nelle funzioni cognitive o nella qualità di vita in persone con demenza da lieve a moderata. Sulla base delle prove, il GdL ha quindi ritenuto meritevole considerare l'intervento a supporto delle attività funzionali. È importante evidenziare che in alcuni di questi studi gli interventi sono svolti da terapisti occupazionali con strumenti specifici della professione. Questo potrebbe significare che, gli autori, hanno identificato interventi *goal oriented*, tipici della terapia occupazionale, come riabilitazione cognitiva, cosa che avvalora la definizione di quest'ultima come un contenitore di interventi multifattoriali e interdisciplinari, ma allo stesso tempo tende a disorientare il lettore lì dove manca la terminologia esatta.

Considerare l'uso di attività di vita quotidiana significative per le persone con demenza e i loro *caregiver* come interventi specifici potrebbe essere una strategia vincente.

Un approccio *person-centered* sembrerebbe essere il fattore che riesce a coinvolgere maggiormente le persone con demenza, sostenendo l'opportuna motivazione che potrebbe aiutare ad affrontare i limiti imposti dalla malattia. Il richiamo naturale a ciò che interessa o piace potrebbe anche aiutare i *caregiver* nell'azione di controllo dell'umore, evitando di incorrere in possibili episodi di violenza.

Questo potrebbe evitare, probabilmente di più nelle fasi iniziali e medie della malattia, anche la riduzione dell'autostima nella persona con demenza, a cui gioverebbe sentirsi ancora indipendente in alcuni aspetti della propria vita. In considerazione di

questo, il GdL ha ritenuto importante raccomandare l'utilizzo di attività basate sulle preferenze della persona.

Il GdL ha osservato che non c'erano prove di benefici derivanti da una serie di integratori e interventi nutrizionali, tra cui acidi grassi omega-3, ginseng, combinazioni di integratori contenenti acidi grassi, omega 3, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12, acido folico e selenio e vari integratori vitaminici ed erboristici. È stato quindi ritenuto opportuno formulare una raccomandazione negativa di non offrire tali integratori ai fini del trattamento della demenza. Sono state identificate alcune prove che mostravano i potenziali benefici dell'uperzina A, ma queste erano di bassa qualità e spesso mancavano informazioni in merito sia ai farmaci assunti dai partecipanti sia ai criteri diagnostici di demenza. Il GdL ha convenuto che le prove non erano quindi sufficienti per formulare una raccomandazione positiva o negativa.

Non sono stati riscontrati benefici significativi negli studi di psicoterapia, agopuntura, fototerapia e robot terapeutici, e pertanto è stato ritenuto opportuno formulare raccomandazioni di non offrire questi interventi.

Le prove in merito agli interventi di arteterapia, danza e ballo, terapia assistita con animali erano insufficienti per poter formulare raccomandazioni. Pertanto, il GdL ha convenuto che l'azione appropriata fosse quella di formulare una raccomandazione di ricerca per ciascuno di questi interventi.

Interventi non farmacologici in persone con *Mild Cognitive Impairment* **Quesito 20e**

Come per i trattamenti non farmacologici in persone con demenza, anche per il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) le prove riguardano interventi eterogenei con corpo complessivo di prove ridotto. Gli effetti di questi interventi sono stati valutati sui seguenti esiti: funzioni cognitive, mantenimento dell'autonomia e, come esiti secondari, i disturbi depressivi e di ansia.

Per quanto riguarda le funzioni cognitive, gli interventi che hanno riportato miglioramenti sono: riabilitazione cognitiva, *training* cognitivo, esercizio fisico, danza e ballo, giochi da tavolo e musicoterapia.

Gli interventi di esercizio fisico e riabilitazione cognitiva hanno contribuito al mantenimento dell'autonomia, mentre l'arteterapia, la musicoterapia, la danza e il ballo e la partecipazione a giochi da tavolo hanno avuto effetti positivi sui sintomi di ansia e/o depressivi.

Per quanto riguarda l'uso di *videogame* (per esempio *serious game* e realtà virtuale), le prove non erano sufficienti a raccomandare l'intervento. Tuttavia, essendo un'area di ricerca ancora attiva, è stato ritenuto opportuno formulare una raccomandazione di ricerca. Similmente, anche per la stimolazione transcranica e gli interventi psicosociali non è stato possibile formulare una raccomandazione positiva, ma una raccomandazione di ricerca che indagasse l'efficacia di questi interventi in persone con MCI.

La maggior parte delle prove utilizza interventi mirati al miglioramento o alla stabilizzazione delle funzioni cognitive attraverso tecniche più o meno simili. Queste hanno obiettivi molto semplici e si focalizzano molto sul concetto della ripetizione, dell'aumento graduale delle difficoltà delle *task*, del riconoscimento e/o associazione di immagini o nomi.

Un suggerimento potrebbe essere quello di utilizzare le stesse tecniche di cui sopra all'interno delle attività significative della persona con MCI anche dove non sussistono difficoltà o richieste di intervento. Questo potrebbe portare a un rinforzo positivo in considerazione di quelle attività che, poste all'interno degli interventi dedicati alle persone con demenza, hanno dato esiti, sia pure debolmente, positivi.

In considerazione delle raccomandazioni di ricerca proposte, una modalità di ricerca possibile potrebbe essere quella di valutare l'efficacia di interventi specifici costruiti unendo le peculiarità dell'approccio *person-centered*, delle attività significative e personalizzate, della riabilitazione e *training* cognitivo, utilizzando diversi strumenti di valutazione.

Nonostante le prove riguardo all'utilizzo dell'agopuntura fossero a favore dell'intervento, la maggior parte degli studi non riportava informazioni sull'eventuale contemporanea assunzione, da parte dei partecipanti, di farmaci e/o pratica di attività come l'esercizio fisico.

In ultimo, complessivamente le prove sugli interventi nutrizionali non hanno avuto effetti positivi.

Raccomandazioni

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi della demenza

100	Non offrire l'agopuntura nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza	FORTE NEGATIVA
101	Considerare l'esercizio fisico aerobico nel trattamento dei sintomi cognitivi di persone con demenza di Alzheimer lieve.	DEBOLE POSITIVA
102	Considerare l'esercizio fisico non aerobico nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di grado da lieve a moderato.	DEBOLE POSITIVA
103	Considerare la combinazione di esercizio fisico aerobico/non aerobico nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di grado moderato.	DEBOLE POSITIVA
104	Non offrire interventi di integrazione alimentare con formule specifiche, incluso combinazioni di integratori contenenti acidi grassi omega 3, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12, acido folico e selenio per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza in assenza di carenze documentate.	FORTE NEGATIVA
105	Non offrire l'integrazione con vitamina E e acido folico per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza in assenza di carenze documentate.	FORTE NEGATIVA

106	Non offrire l'integrazione con ginseng, ginkgo biloba, uperzina A e altri composti a base di erbe, antiossidanti quali omega-3, selenio e sodio oligomannato per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza.	FORTE NEGATIVA
107	Non offrire interventi dietetici chetogenici nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza.	FORTE NEGATIVA
108	Non offrire fototerapia nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di grado da moderato a grave.	FORTE NEGATIVA
109	Considerare interventi di musicoterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza da lieve a grave.	DEBOLE POSITIVA
110	Non offrire interventi di psicoterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza di grado da lieve a moderato.	FORTE NEGATIVA
111	Considerare la terapia della reminiscenza nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza di grado moderato.	DEBOLE POSITIVA
112	Non offrire interventi con robot terapeutici nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza.	FORTE NEGATIVA
113	Considerare la terapia occupazionale per supportare le abilità funzionali in persone con demenza da lieve a moderata.	DEBOLE POSITIVA
114	Considerare la riabilitazione cognitiva per supportare le abilità funzionali in persone con demenza da lieve a moderata.	DEBOLE POSITIVA
115	Offrire un trattamento di stimolazione cognitiva per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza da lieve a moderata.	FORTE POSITIVA
116	Considerare interventi di *training* cognitivo per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer lieve.	DEBOLE POSITIVA
117	Offrire uno spettro di attività per promuovere il benessere e l'autonomia che siano mirate alle preferenze individuali della singola persona.	FORTE POSITIVA

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi del *Mild Cognitive Impairment*

118	Non considerare interventi di agopuntura nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE NEGATIVA
119	Non offrire interventi di aromaterapia per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA
120	Considerare interventi di arteterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi e ansia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA
121	Considerare interventi di esercizio fisico nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il mantenimento dell'autonomia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA

122	Considerare interventi che includano danza e ballo nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA
123	Considerare interventi che includano la partecipazione a giochi (per esempio carte, giochi da tavola) nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA
124	Considerare interventi di riabilitazione cognitiva nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il mantenimento dell'autonomia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA
125	Offrire interventi di *training* cognitivo nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE POSITIVA
126	Non offrire interventi di integrazione alimentare con formule specifiche, incluso combinazioni di integratori contenenti acidi grassi omega 3, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12, acido folico e selenio, integratori a base di combinazioni di acidi grassi polinsaturi, quali omega-3 e omega-6, e monoinsaturi e integratori a base di multivitaminici e/o antiossidanti per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* in assenza di carenze documentate.	FORTE NEGATIVA
127	Non offrire interventi di integrazione alimentare con ginkgo biloba, ginseng, omega 3, resveratrolo o altri antiossidanti per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA
128	Non offrire interventi di integrazione alimentare con vitamina B e vitamina E per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* che non presentano una carenza specifica.	FORTE NEGATIVA
129	Non offrire interventi dietetici chetogenici nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA
130	Non considerare interventi di stimolazione transcranica per il trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE NEGATIVA
131	Considerare interventi di musicoterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi e ansia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi della demenza

20R	Qual è l'efficacia dell'arteterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi nella demenza?
21R	Qual è l'efficacia di interventi di danza e ballo nel trattamento dei sintomi cognitivi nella demenza?
22R	Qual è l'efficacia di interventi di terapia assistita con gli animali nel trattamento dei sintomi cognitivi nella demenza?
23R	Qual è l'efficacia degli interventi di *training* cognitivo per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer di grado moderato o con altri tipi di demenza?

24R Qual è l'efficacia di interventi mirati al mantenimento delle abilità cognitive-comunicativo-linguistiche nelle persone con demenza?

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi del *Mild Cognitive Impairment*

25R Qual è l'efficacia degli interventi specifici per la memoria nel trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*?

26R Qual è l'efficacia di interventi di stimolazione transcranica per il trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*?

27R Qual è l'efficacia di interventi psicosociali nel trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*?

28R Qual è l'efficacia di interventi riabilitativi basati su *serious games* o realtà virtuale nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*?

29R Qual è l'efficacia di interventi mirati al mantenimento delle abilità cognitive-comunicativo-linguistiche nelle persone *Mild Cognitive Impairment*?

Bibliografia

Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. J Neurol 2012; 259(1): 83-92.

Alvares-Pereira G, Silva-Nunes MV, Spector A. Validation of the cognitive stimulation therapy (CST) program for people with dementia in Portugal. Aging Ment Health 2021; 25(6): 1019-1028.

Alves J, Alves-Costa F, Magalhães R et al. Cognitive stimulation for Portuguese older adults with cognitive impairment: a randomized controlled trial of efficacy, comparative duration, feasibility, and experiential relevance. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2014; 29(6): 503-12.

Amieva H, Robert PH, Grandoulier AS et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. Int Psychogeriatr 2016; 28(5): 707-17.

Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. Arq Neuropsiquiatr 2014; 72(3): 190-6.

Avenali M, Picascia M, Tassorelli C et al. Evaluation of the efficacy of physical therapy on cognitive decline at 6-month follow-up in Parkinson disease patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Aging Clin Exp Res 2021; 33(12): 3275-3284.

Bademli K, Lok N, Canbaz M et al. Effects of Physical Activity Program on cognitive function and sleep quality in elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. Perspect Psychiatr Care 2019; 55(3): 401-408.

Bai D, Fan J, Li M et al. Effects of Folic Acid Combined with DHA Supplementation on Cognitive Function and Amyloid-β-Related Biomarkers in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. J Alzheimers Dis 2021; 81(1): 155-167. Retracted: J Alzheimers Dis 2023; 93(1): 393.

Baldelli MV, Boiardi R, Fabbo A et al. The role of reality orientation therapy in restorative care of elderly patients with dementia plus stroke in the subacute nursing home setting. Arch Gerontol Geriatr Suppl 2002; 8: 15-22.

Baldelli MV, Pirani A, Motta M et al. Effects of reality orientation therapy on elderly patients in the community. Arch Gerontol Geriatr 1993; 17(3): 211-8.

Bergamaschi S, Arcara G, Calza A et al. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease. Aging Clin Exp Res 2013; 25(4): 421-6.

Bernini S, Panzarasa S, Barbieri M et al. A double-blind randomized controlled trial of the efficacy of cognitive training delivered using two different methods in mild cognitive impairment in Parkinson's disease: preliminary report of benefits associated with the use of a computerized tool. Aging Clin Exp Res 2021; 33(6): 1567-1575.

Bhowmik S, Chandra M, Anand K et al. A Single-Blind Randomized Control Trial on the Effectiveness of Adjunct Cognitive Stimulation Therapy on Cognitive Outcomes in Dementia. Ann Indian Acad Neurol 2023; 26(3): 225-234.

Bossers WJ, van der Woude LH, Boersma F et al. Comparison of Effect of Two Exercise Programs on Activities of Daily Living in Individuals with Dementia: A 9-Week Randomized, Controlled Trial. J Am Geriatr Soc 2016; 64(6): 1258-66.

Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM et al. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. Clin Rehabil 2005; 19(8): 861-9.

Breuil V, De Rotrou J, Forette F, Tortrat D et al. Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. International Journal of Geriatric Psychiatry 1994; 9(3): 211-7.

Brueggen K, Kasper E, Ochmann S et al. Cognitive Rehabilitation in Alzheimer's Disease: A Controlled Intervention Trial. J Alzheimers Dis 2017; 57(4): 1315-1324.

Burgener SC, Yang Y, Gilbert R et al. The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2008; 23(4): 382-94.

Burns A, Allen H, Tomenson B et al. Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. Int Psychogeriatr 2009; 21(4): 711-21.

Burns A, Guthrie E, Marino-Francis F et al. Brief psychotherapy in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2005; 187: 143-7.

Buschert VC, Friese U, Teipel SJ et al. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. J Alzheimers Dis 2011; 25(4): 679-94.

Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW et al. Results of a randomized placebo-controlled study of memory training for mildly impaired Alzheimer's disease patients. Appl Neuropsychol 2003; 10(4): 215-23.

Camargo CH, Justus FF, Retzlaff G. The effectiveness of reality orientation in the treatment of Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2015; 30(5): 527-32.

Cancela JM, Ayán C, Varela S et al. Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. J Sci Med Sport 2016; 19(4): 293-8.

Capotosto E, Belacchi C, Gardini S et al. Cognitive stimulation therapy in the Italian context: its efficacy in cognitive and non-cognitive measures in older adults with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32(3): 331-340.

Cavallo M, Angilletta C. Long-Lasting Neuropsychological Effects of a Computerized Cognitive Training in Patients Affected by Early Stage Alzheimer's Disease: Are They Stable Over Time? J Appl Gerontol 2019; 38(7): 1035-1044.

Ceccato E, Vigato G, Bonetto C et al. STAM protocol in dementia: a multicenter, single-blind, randomized, and controlled trial. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2012; 27(5): 301-10.

Cezar NOC, Ansai JH, Oliveira MPB et al. Feasibility of improving strength and functioning and decreasing the risk of falls in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial. Arch Gerontol Geriatr 2021-; 96: 104476.

Chang J, Zhu W, Zhang J et al. The Effect of Chinese Square Dance Exercise on Cognitive Function in Older Women With Mild Cognitive Impairment: The Mediating Effect of Mood Status and Quality of Life. Front Psychiatry 2021; 12: 711079.

Chapman SB, Weiner MF, Rackley A et al. Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. J Speech Lang Hear Res 2004; 47(5): 1149-63.

Charlesworth G, Burnell K, Crellin N et al. Peer support and reminiscence therapy for people with dementia and their family carers: a factorial pragmatic randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(11): 1218-28.

Chen H, Liu S, Ji L et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. Mediators Inflamm 2016; 2016: 5912146.

Chen K, Lou VW, Tan KC et al. Effects of a Humanoid Companion Robot on Dementia Symptoms and Caregiver Distress for Residents in Long-Term Care. J Am Med Dir Assoc 2020; 21(11): 1724-1728.e3.

Cheng ST, Chow PK, Song YQ et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2014; 22(1): 63-74.

Choi Y, Jung IC, Kim AR et al. Feasibility and Effect of Electroacupuncture on Cognitive Function Domains in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Exploratory Randomized Controlled Trial. Brain Sci 2021; 11(6): 756. Erratum in: Brain Sci 2021; 11(10): 1334.

Christofoletti G, Oliani MM, Gobbi S et al. A controlled clinical trial on the effects of motor intervention on balance and cognition in institutionalized elderly patients with dementia. Clin Rehabil 2008; 22(7): 618-26.

Chu H, Yang CY, Lin Y et al. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. Biol Res Nurs 2014; 16(2): 209-17.

Clare L, Kudlicka A, Oyebode JR et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for early-stage Alzheimer's and related dementias: the GREAT RCT. Health Technol Assess 2019; 23(10): 1-242.

Clare L, Linden DE, Woods RT et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. Am J Geriatr Psychiatry 2010; 18(10): 928-39.

Clarkson P, Pitts R, Islam S et al. Dementia Early-Stage Cognitive Aids New Trial (DESCANT) of memory aids and guidance for people with dementia: randomised controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93(9): 1001-1009.

Coen RF, Flynn B, Rigney E et al. Efficacy of a cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. Ir J Psychol Med 2011; 28(3): 145-147.

Combourieu Donnezan L, Perrot A, Belleville S et al. Effects of simultaneous aerobic and cognitive training on executive functions, cardiovascular fitness and functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. Mental Health and Physical Activity 2018; 15: 78-87.

Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of

cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(2): 155-60.

Cotelli M, Calabria M, Manenti R et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(7): 794-7.

Cotelli M, Manenti R, Brambilla M et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. Front Aging Neurosci 2014; 6: 38.

Cove J, Jacobi N, Donovan H et al. Effectiveness of weekly cognitive stimulation therapy for people with dementia and the additional impact of enhancing cognitive stimulation therapy with a carer training program. Clin Interv Aging 2014; 9: 2143-50.

Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. Alzheimer Dis Assoc Disord 2001; 15(1): 1-9.

De Luca R, Bramanti A, De Cola MC et al. Cognitive training for patients with dementia living in a sicilian nursing home: a novel web-based approach. Neurol Sci 2016; 37(10): 1685-91.

de Oliveira Silva F, Ferreira JV, Plácido J et al. Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. Maturitas 2019; 126: 28-33.

de Vreese LP, Neri M. Ecological impact of combined cognitive training programs (CTP) and drug treatment (ChE-I) in AD. International Psychogeriatrics 1999; 11 Suppl: S91.

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300(19): 2253-62. Erratum in: JAMA 2008; 300(23): 2730.

Deponte A, Missan R. Effectiveness of validation therapy (VT) in group: preliminary results. Arch Gerontol Geriatr 2007; 44(2): 113-7.

Doi T, Verghese J, Makizako H et al. Effects of Cognitive Leisure Activity on Cognition in Mild Cognitive Impairment: Results of a Randomized Controlled Trial. J Am Med Dir Assoc 2017; 18(8): 686-691.

Dominguez JC, Del Moral MCO, Chio JOA et al. Improving Cognition through Dance in Older Filipinos with Mild Cognitive Impairment. Curr Alzheimer Res 2018; 15(12): 1136-1141.

Dong HT, Jin YG, Bai Y. Acupuncture for Alzheimer's disease in 11 cases. ACTC Universitatis Traditionis Medicalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai 2002; 16: 26-28.

Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memória C et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. Behav Neurol 2015; 2015: 287843.

Ferrario E, Cappa G, Molaschi M et al. Reality Orientation Therapy in institutionalized elderly patients: preliminary results. Arch. Gerontol. Geriatr. (1991); Suppl. Archives of Gerontology and Geriatrics 1991; 12(Suppl. 2): 139-42.

Fonte C, Smania N, Pedrinolla A et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. Aging (Albany NY) 2019; 11(10): 3138-3155.

Fortier M, Castellano CA, Croteau E et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. Alzheimers Dement 2019; 15(5): 625-634.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. Arch Neurol 2006; 63(10): 1402-8.

Galante E, Venturini G, Fiaccadori C. Computer-based cognitive intervention for dementia: preliminary results of a randomized clinical trial. G Ital Med Lav Ergon 2007; 29 (3 Suppl B): B26-32.

Gebhard D, Mess F. Feasibility and Effectiveness of a Biography-Based Physical Activity Intervention in Institutionalized People With Dementia: Quantitative and Qualitative Results From a Randomized Controlled Trial. J Aging Phys Act 2022; 30(2): 237-251.

Gitlin LN, Arthur P, Piersol C et al. Targeting Behavioral Symptoms and Functional Decline in Dementia: A Randomized Clinical Trial. J Am Geriatr Soc 2018; 66(2): 339-345.

Gitlin LN, Winter L, Burke J et al. Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16(3): 229-39.

Gitlin LN, Winter L, Dennis MP et al. A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial. JAMA 2010; 304(9): 983-91.

Giuli C, Papa R, Lattanzio F et al. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. Rejuvenation Res 2016; 19(6): 485-494.

Gomes MA, Akiba HT, Gomes JS et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. Dement Neuropsychol 2019; 13(2): 187-195.

Graf A, Wallner C, Schubert V et al. The effects of light therapy on mini-mental state examination scores in demented patients. Biol Psychiatry 2001; 50(9): 725-7.

Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M et al. Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62(9): 1002-9.

Greenaway MC, Duncan NL, Smith GE. The memory support system for mild cognitive impairment: randomized trial of a cognitive rehabilitation intervention. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28(4): 402-9.

Gu J, Li D, Li Z et al. The Effect and Mechanism of Transcranial Direct Current Stimulation on Episodic Memory in Patients With Mild Cognitive Impairment. Front Neurosci 2022; 16: 811403.

Guétin S, Portet F, Picot MC et al. Effect of music therapy on anx-

iety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. Dement Geriatr Cogn Disord 2009; 28(1): 36-46.

Han JW, Son KL, Byun HJ et al. Efficacy of the Ubiquitous Spaced Retrieval-based Memory Advancement and Rehabilitation Training (USMART) program among patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled crossover trial. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 39.

He W, Wang JC, Tsai PY. Theta Burst Magnetic Stimulation Improves Parkinson's-Related Cognitive Impairment: A Randomised Controlled Study. Neurorehabil Neural Repair 2021; 35(11): 986-995.

Heiss WD, Kessler J, Mielke R et al. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. Dementia 1994; 5(2): 88-98.

Heo JH, Lee ST, Chu K et al. An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2008; 15(8): 865-8.

Heo JH, Lee ST, Chu K et al. Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. Nutr Neurosci 2012; 15(6): 278-82.

Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S et al. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. J Psychiatr Res 2012; 46(6): 716-23.

Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. J Alzheimers Dis 2016; 50(2): 443-53.

Hong IS, Choi MJ. Songwriting oriented activities improve the cognitive functions of the aged with dementia. The Arts in Psychotherapy 2011; 38(4): 221-228.

Hong SG, Kim JH, Jun TW. Effects of 12-Week Resistance Exercise on Electroencephalogram Patterns and Cognitive Function in the Elderly With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Clin J Sport Med 2018; 28(6): 500-508.

Huang N, Li W, Rong X et al. Effects of a Modified Tai Chi Program on Older People with Mild Dementia: A Randomized Controlled Trial. J Alzheimers Dis 2019; 72(3): 947-956.

Hwang HH, Choi YJ. The effects of the dance therapy program through rhythmic exercise on cognitive memory performance of the elderly with dementia. Proceedings of the 21st PanAsian Congress of Sports and Physical Education 2010; 4: 12-7.

Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(11): 1186-94.

Im JJ, Jeong H, Bikson M et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. Brain Stimul 2019; 12(5): 1222-1228

Ito N, Saito H, Seki S et al. Effects of Composite Supplement Containing Astaxanthin and Sesamin on Cognitive Functions in People with Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Alzheimers Dis 2018; 62(4): 1767-1775. Erratum in: J Alzheimers Dis 2019; 68(2): 839.

Ito T, Meguro K, Akanuma K et al. A randomized controlled trial of the group reminiscence approach in patients with vascular dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(1): 48-54.

Jeong JH, Na HR, Choi SH et al. Group- and Home-Based Cognitive Intervention for Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Psychother Psychosom 2016; 85(4): 198-207.

Jeong MK, Park KW, Ryu JK et al. Multi-Component Intervention Program on Habitual Physical Activity Parameters and Cognitive Function in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(12): 6240.

Jia Y, Xu L, Yang K et al. Precision Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Parietal Cortex Improves Memory in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. Front Aging Neurosci 2021; 13: 693611.

Jia Y, Zhang X, Yu J et al. Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. BMC Complement Altern Med 2017; 17(1): 556.

Johnson KG, D'Souza AA, Wiseheart M. Art Training in Dementia: A Randomized Controlled Trial. Front Psychol 2020; 11: 585508.

Juárez-Cedillo T, Gutiérrez-Gutiérrez L, Sánchez-Hurtado LA et al. Randomized Controlled Trial of Multi-Component Cognitive Stimulation Therapy (SADEM) in Community-Dwelling Demented Adults. J Alzheimers Dis 2020; 78(3): 1033-1045.

Justo-Henriques SI, Pérez-Sáez E, Marques-Castro AE et al. Effectiveness of a year-long individual cognitive stimulation program in Portuguese older adults with cognitive impairment. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2023; 30(3): 321-335.

Kallio EL, Öhman H, Hietanen M et al. Effects of Cognitive Training on Cognition and Quality of Life of Older Persons with Dementia. J Am Geriatr Soc 2018; 66(4): 664-670.

Kang MJ, Kim SM, Han SE et al. Effect of Paper-Based Cognitive Training in Early Stage of Alzheimer's Dementia. Dement Neurocogn Disord 2019; 18(2): 62-68.

Kanowski S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Pharmacopsychiatry 2003; 36(6): 297-303.

Khedr EM, Mohamed KO, Ali AM et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in Parkinson's disease with dementia: Pilot study. Restor Neurol Neurosci 2020; 38(1): 55-66.

Kim D. The Effects of a Recollection-Based Occupational Ther-

apy Program of Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. Occup Ther Int 2020; 2020: 6305727.

Kim HJ, Yang Y, Oh JG et al. Effectiveness of a community-based multidomain cognitive intervention program in patients with Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 2016; 16(2): 191-9.

Kim S. Cognitive rehabilitation for elderly people with early-stage Alzheimer's disease. J Phys Ther Sci 2015; 27(2): 543-6.

Köbe T, Witte AV, Schnelle A et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. Front Neurosci 2017; 11: 105.

Koch G, Casula EP, Bonnì S et al. Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: a randomized, sham-controlled trial. Brain 2022; 145(11): 3776-3786.

Kohanpour MA, Peeri M, Azarbayjani MA. The effects of aerobic exercise with lavender essence use on cognitive state and serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with mild cognitive impairment. J Herbmed Pharmacol 2017; 6: 80-84.

Koltai DC, Welsh-Bohmer KA, Smechel DE. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. Neuropsychological Rehabilitation 2001; 11(3/4): 455-75.

Konsztowicz S, Anton J, Crane J et al. A pilot study of training and compensation interventions for mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013; 3(1): 192-201.

Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M et al. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(2): 163-8.

Kwok T, Wu Y, Lee J et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. Clin Nutr 2020; 39(8): 2399-2405.

Lajeunesse A, Potvin MJ, Labelle V et al. Effectiveness of a Visual Imagery Training Program to Improve Prospective Memory in Older Adults with and without Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study. Neuropsychol Rehabil 2022; 32(7): 1576-1604.

Law LLF, Mok VCT, Yau MMK. Effects of functional tasks exercise on cognitive functions of older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. Alzheimers Res Ther. 2019 Dec 4;11(1): 98.

Law LLF, Mok VCT, Yau MKS et al. Effects of functional task exercise on everyday problem-solving ability and functional status in older adults with mild cognitive impairment-a randomised controlled trial. Age Ageing 2022; 51(1): afab210.

Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, Booth L, Loftus AM. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease; A Randomized Controlled Trial. Parkinsons Dis 2018; 4318475.

Lazarou I, Parastatidis T, Tsolaki A et al. International Ballroom Dancing Against Neurodegeneration: A Randomized Controlled Trial in Greek Community-Dwelling Elders With Mild Cognitive impairment. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2017;32(8):489-499.

Lee GY, Yip CC, Yu EC et al. Evaluation of a computer-assisted errorless learning-based memory training program for patients with early Alzheimer's disease in Hong Kong: a pilot study. Clin Interv Aging 2013; 8: 623-33. (a)

Lee J, Choi BH, Oh E et al. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Clin Neurol 2016; 12(1): 57-64.

Lee LK, Shahar S, Chin AV et al. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl) 2013; 225(3): 605-12. (b)

Lee ST, Chu K, Sim JY et al. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22(3): 222-6.

Li BY, He NY, Qiao Y et al. Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: A neuropsychological and fMRI study. Neuroimage Clin 2019; 22: 101691.

Li DM, Li XX. The effect of folk recreation program in improving symptoms: a study of Chinese elder dementia patients. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32(8): 901-908.

Li L, Liu M, Zeng H et al. Multi-component exercise training improves the physical and cognitive function of the elderly with mild cognitive impairment: a six-month randomized controlled trial. Ann Palliat Med 2021; 10(8): 8919-8929. (a)

Li M, Li W, Gao Y et al. Effect of folic acid combined with docosahexaenoic acid intervention on mild cognitive impairment in elderly: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Nutr 2021; 60(4): 1795-1808. (b)

Lin R, Luo YT, Yan YJ et al. Effects of an art-based intervention in older adults with mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. Age Ageing 2022; 51(7): afac144.

Littbrand H, Lundin-Olsson L, Gustafson Y et al. The effect of a high-intensity functional exercise program on activities of daily living: a randomized controlled trial in residential care facilities. J Am Geriatr Soc 2009; 57(10): 1741-9.

Liu CL, Cheng FY, Wei MJ et al. Effects of Exergaming-Based Tai Chi on Cognitive Function and Dual-Task Gait Performance in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. Front Aging Neurosci 2022; 14: 761053.

Liu FG, Fang YS, Gao ZX et al. Double-blind controlled treatment of huperzine-A and placebo in 28 patients with Alzheimer disease. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology 1995; 4(4): 196-8.

Liu Q, Wang XJ, Zhang ZC et al. Neuroprotection against vascular dementia after acupuncture combined with donepezil hydrochloride: P300 event related potential. Neural Regen Res 2016; 11(3): 460-4.

Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ et al. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. Am J Geriatr Psychiatry 2004; 12(4): 395-402.

Lök N, Bademli K, Selçuk-Tosun A. The effect of reminiscence therapy on cognitive functions, depression, and quality of life in Alzheimer patients: Randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2019; 34(1): 47-53.

Lok N, Tosun AS, Lok S et al. Effect of physical activity program applied to patients with Alzheimer's disease on cognitive functions and depression level: a randomised controlled study. Psychogeriatrics 2023; 23(5): 856-863.

Lopes TS, Afonso RM, Ribeiro ÓM. A quasi-experimental study of a reminiscence program focused on autobiographical memory in institutionalized older adults with cognitive impairment. Arch Gerontol Geriatr 2016; 66: 183-92.

López C, Sánchez JL, Martín J. The effect of cognitive stimulation on the progression of cognitive impairment in subjects with Alzheimer's disease. Appl Neuropsychol Adult 2022; 29(1): 90-99.

Lü J, Sun M, Liang L et al. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. Clin Interv Aging 2015; 11: 9-16.

Luttenberger K, Donath C, Uter W et al. Effects of multimodal nondrug therapy on dementia symptoms and need for care in nursing home residents with degenerative dementia: a randomized-controlled study with 6-month follow-up. J Am Geriatr Soc 2012; 60(5): 830-40.

Lyu J, Zhang J, Mu H et al. The Effects of Music Therapy on Cognition, Psychiatric Symptoms, and Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2018; 64(4): 1347-1358.

Ma F, Li Q, Zhou X et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and Aβ-related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Eur J Nutr 2019; 58(1): 345-56.

Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB et al. Art therapy is associated with sustained improvement in cognitive function in the elderly with mild neurocognitive disorder: findings from a pilot randomized controlled trial for art therapy and music reminiscence activity versus usual care. Trials 2018; 19(1): 615.

Mapelli D, Di Rosa E, Nocita R et al. Cognitive stimulation in patients with dementia: randomized controlled trial. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013; 3(1): 263-71.

Marshall A, Spreadbury J, Cheston R et al. A pilot randomised controlled trial to compare changes in quality of life for participants with early diagnosis dementia who attend a 'Living Well with Dementia' group compared to waiting-list control. Aging Ment Health 2015; 19(6): 526-35.

Mengelberg A, Leathem J, Podd J et al. The effects of docosahexaenoic acid supplementation on cognition and well-being in mild cognitive impairment: A 12-month randomised controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2022; 37(5): 10.1002/gps.5707.

Miu DKY, Szeto SL, Mak YF. A randomised controlled trial on the effect of exercise on physical, cognitive and affective function in dementia subjects. Asian J Gerontol Geriatr 2008; 3: 8-16.

Mountain G, Wright J, Cooper CL et al. An intervention to promote self-management, independence and self-efficacy in people with early-stage dementia: the Journeying through Dementia RCT. Health Technol Assess 2022; 26(24): 1-152.

Napryenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba extract in dementia with neuropsychiatric features: a randomised placebo- Controlled, double-blind clinical trial. Arzneimittel-Forschung 2007; 57: 4-11.

Nikolova G, Yancheva S, Raychev I et al. Ginkgo biloba extract in dementia: A 22-week randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Bulgarian Neurology 2013; 14: 139-143.

Oliveira J, Gamito P, Souto T et al. Virtual Reality-Based Cognitive Stimulation on People with Mild to Moderate Dementia due to Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(10): 5290.

Onder G, Zanetti O, Giacobini E et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2005; 187: 450-5.

Orgeta V, Leung P, Yates L et al. Individual cognitive stimulation therapy for dementia: a clinical effectiveness and cost-effectiveness pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. Health Technol Assess 2015; 19(64): 1-108.

Orrell M, Aguirre E, Spector A et al. Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2014; 204(6): 454-61.

Papatsimpas V, Vrouva S, Papathanasiou G et al. Does Therapeutic Exercise Support Improvement in Cognitive Function and Instrumental Activities of Daily Living in Patients with Mild Alzheimer's Disease? A Randomized Controlled Trial. Brain Sci 2023; 13(7): 1112.

Park H, Park JH, Na HR et al. Combined Intervention of Physical Activity, Aerobic Exercise, and Cognitive Exercise Intervention to Prevent Cognitive Decline for Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Clinical Study. J Clin Med 2019; 8(7): 940. (a)

Park JS, Jung YJ, Lee G. Virtual Reality-Based Cognitive-Motor Rehabilitation in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study on Motivation and Cognitive Function. Healthcare (Basel) 2020; 8(3): 335.

Park KC, Jin H, Zheng R et al. Cognition enhancing effect of panax ginseng in Korean volunteers with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Transl Clin Pharmacol 2019; 27(3): 92-97. (b)

Parvin E, Mohammadian F, Amani-Shalamzari S et al. Dual-Task Training Affect Cognitive and Physical Performances and Brain Oscillation Ratio of Patients With Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. Front Aging Neurosci 2020 22; 12: 605317.

Pedroso RV, Ayán C, Fraga FJ et al. Effects of Functional-Task Training on Older Adults With Alzheimer's Disease. J Aging Phys Act 2018; 26(1): 97-105.

Peng J, Chen X, Wang AP et al. Efficacy evaluation on electroacupuncture for Alzheimer's disease. J Acupunct Tuina Sci 2017; 15(04): 296-299.

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005; 352(23): 2379-88.

Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2021; 13(1): 51.

Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. JAMA Intern Med 2013; 173(10): 894-901.

Qi M, Zhu Y, Zhang L, Wu T et al. The effect of aerobic dance intervention on brain spontaneous activity in older adults with mild cognitive impairment: A resting-state functional MRI study. Exp Ther Med 2019; 17(1): 715-722.

Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2010; 304(17): 1903-11.

Quintavalla F, Cao S, Spinelli D et al. Effects of Dog-Assisted Therapies on Cognitive Mnemonic Capabilities in People Affected by Alzheimer's Disease. Animals (Basel) 2021; 11(5): 1366.

Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. J Neural Transm (Vienna) 2013; 120(5): 813-9.

Rafii MS, Walsh S, Little JT et al. A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2011; 76(16): 1389-94.

Raglio A, Bellandi D, Baiardi P et al. Effect of Active Music Therapy and Individualized Listening to Music on Dementia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Am Geriatr Soc 2015; 63(8): 1534-9.

Requena C, Lopez-Ibor MI, Maestu F et al. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2004; 18: 50-4.

Requena C, Maestú F, Campo P et al. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22(4): 339-45.

Rojas GJ, Villar V, Iturry M et al. Efficacy of a cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment. Int Psychogeriatr 2013; 25(5): 825-31.

Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2007; 55(2): 158-65.

Roque Roque GY, Reyes-López JV, Ricardo Garcell J et al. Effect of transcranial magnetic stimulation as an enhancer of cognitive stimulation sessions on mild cognitive impairment: Preliminary results. Psychiatry Res 2021; 304: 114151.

Särkämö T, Laitinen S, Numminen A et al. Clinical and Demographic Factors Associated with the Cognitive and Emotional Efficacy of Regular Musical Activities in Dementia. J Alzheimers Dis 2016; 49(3): 767-81.

Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. Alzheimers Dement 2010; 6(1): 1-10.e1.

Scheltens P, Twisk JW, Blesa R et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. J Alzheimers Dis 2012; 31(1): 225-36.

Schwenk M, Sabbagh M, Lin I et al. Sensor-based balance training with motion feedback in people with mild cognitive impairment. J Rehabil Res Dev 2016; 53(6): 945-958.

Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2013; 5(6): 59.

Shaw I, Cronje M, Shaw BS. Group-Based Exercise as a Therapeutic Strategy for the Improvement of Mental Outcomes in Mild to Moderate Alzheimer's Patients in Low Resource Care Facilities. Asian Journal of Sports Medicine 2021; 12(1): e106593.

Shimada H, Makizako H, Doi T et al. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. J Am Med Dir Assoc 2018; 19(7): 584-591.

Shinto L, Quinn J, Montine T et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014; 38(1): 111-20.

Shyu YL, Lin CC, Kwok YT et al. A community-based computerised cognitive training program for older persons with mild dementia: A pilot study. Australas J Ageing 2022; 41(1): e82-e93.

Soininen H, Solomon A, Visser PJ et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol 2017; 16(12): 965-975.

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 2003;183: 248-54.

Stavrinou PS, Andreou E, Aphamis G et al. The Effects of a 6-Month High Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. Nutrients 2020; 12(2): 325.

Steinberg M, Leoutsakos JM, Podewils LJ et al. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: the Maximizing Independence in Dementia (MIND) study. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(7): 680-5.

Subramaniam P, Woods B, Whitaker C. Life review and life story books for people with mild to moderate dementia: a randomised controlled trial. Aging Ment Health 2014; 18(3): 363-75.

Sukontapol C, Kemsen S, Chansirikarn S et al. The effectiveness of a cognitive training program in people with mild cognitive impairment: A study in urban community. Asian J Psychiatr 2018; 35: 18-23. Erratum in: Asian J Psychiatr 2021; 55: 102000.

Sun J, Zeng H, Pan L et al. Acupressure and Cognitive Training Can Improve Cognitive Functions of Older Adults With Mild Cog-

nitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Front Psychol 2021; 12: 726083.

Sungkarat S, Boripuntakul S, Kumfu S et al. Tai Chi Improves Cognition and Plasma BDNF in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Neurorehabil Neural Repair 2018; 32(2): 142-149.

Suttanon P, Hill KD, Said CM et al. Feasibility, safety and preliminary evidence of the effectiveness of a home-based exercise programme for older people with Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial. Clin Rehabil 2013; 27(5): 427-38.

Suzuki T, Shimada H, Makizako H et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. PLoS One 2013; 8(4): e61483.

Suzuki T, Shimada H, Makizako H et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnestic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. BMC Neurol 2012; 12: 128.

Tadaka E, Kanagawa K. Effects of reminiscence group in elderly people with Alzheimer's disease and vascular dementia in a community setting. Geriatric Gerontology International 2007;7: 167-73.

Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. Clin Nutr 2019; 38(6): 2569-2575.

Tan TT, Wang D, Huang JK et al. Modulatory effects of acupuncture on brain networks in mild cognitive impairment patients. Neural Regen Res 2017; 12(2): 250-8.

Tanaka S, Honda S, Nakano H et al. Comparison between group and personal rehabilitation for dementia in a geriatric health service facility: single-blinded randomized controlled study. Psychogeriatrics 2017; 17(3): 177-185.

Tanaka S, Yamagami T, Yamaguchi H. Effects of a group-based physical and cognitive intervention on social activity and quality of life for elderly people with dementia in a geriatric health service facility: a quasi-randomised controlled trial. Psychogeriatrics 2021; 21(1): 71-79.

Tao J, Liu J, Chen X et al. Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. Neuroimage Clin 2019; 23: 101834.

Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Effect of a high-intensity exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: an assessor blinded randomized controlled trial. PLoS One 2015; 10(5): e0126102.

Thapa N, Park HJ, Yang JG et al. The Effect of a Virtual Reality-Based Intervention Program on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. J Clin Med 2020; 9(5): 1283.

Todri J, Todri A, Lena O. Why Not a Global Postural Reeducation as an Alternative Therapy Applied to Alzheimer's Patients in Nursing Homes? A Pioneer Randomized Controlled Trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2019; 48(3-4): 172-179.

Toots A, Littbrand H, Lindelöf N et al. Effects of a High-Intensity Functional Exercise Program on Dependence in Activities of Daily Living and Balance in Older Adults with Dementia. J Am Geriatr Soc 2016; 64(1): 55-64.

Trebbastoni A, Imbriano L, Podda L et al. Cognitive Training in Patients with Alzheimer's Disease: Findings of a 12-month Randomized Controlled Trial. Curr Alzheimer Res 2018; 15(5): 452-461.

Tsantali E, Economidis D, Rigopoulou S. Testing the benefits of cognitive training vs. cognitive stimulation in mild Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. Brain impairment 2017; 18(2): 188-196.

Van Bogaert P, Van Grinsven R, Tolson D et al. Effects of SolCos model-based individual reminiscence on older adults with mild to moderate dementia due to Alzheimer disease: a pilot study. J Am Med Dir Assoc 2013; 14(7): 528.e9-13.

Van de Winckel A, Feys H, De Weerdt W et al. Cognitive and behavioural effects of music-based exercises in patients with dementia. Clin Rehabil 2004; 18(3): 253-60.

van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. J Am Geriatr Soc 2000;48 (10): 1183-94.

Vegue Parra E, Hernández Garre JM, Echevarría Pérez P. Benefits of Dog-Assisted Therapy in Patients with Dementia Residing in Aged Care Centers in Spain. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(4): 1471.

Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011; 26(5): 381-8.

Voigt-Radloff S, Graff M, Leonhart R et al. A multicentre RCT on community occupational therapy in Alzheimer's disease: 10 sessions are not better than one consultation. BMJ Open 2011; 1(1): e000096.

Vreugdenhil A, Cannell J, Davies A et al. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Scand J Caring Sci 2012; 26(1): 12-9.

Wang JJ. Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of demented elderly in Taiwan. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(12): 1235-40.

Wang T, Kuang W, Chen W et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia. Alzheimers Res Ther 2020; 12(1): 110.

Wang Y, Qin WG, Yu CD. Clinical observation on effect of cranial suture acupuncture combined with donepezil hydrochloride tablets for Alzheimer's disease. World J Acupunct Moxibustion 2014; 24(2): 19-24.

Wang Z, Li Z, Xie J et al. Music therapy improves cognitive func-

tion and behavior in patients with moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Exp Med 2018; 11(5): 4808-4814.

Wei XH, Ji LL. Effect of handball training on cognitive ability in elderly with mild cognitive impairment. Neurosci Lett 2014; 566: 98-101.

Wenborn J, O'Keeffe AG, Mountain G et al. Community Occupational Therapy for people with dementia and family carers (COTiD-UK) versus treatment as usual (Valuing Active Life in Dementia [VALID]) study: A single-blind, randomised controlled trial. PLoS Med 2021; 18(1): e1003433.

Woods RT, Bruce E, Edwards RT et al. REMCARE: reminiscence groups for people with dementia and their family caregivers - effectiveness and cost-effectiveness pragmatic multicentre randomised trial. Health Technol Assess 2012; 16(48): v-xv, 1-116.

Woods RT, Orrell M, Bruce E et al. REMCARE: Pragmatic Multi-Centre Randomised Trial of Reminiscence Groups for People with Dementia and their Family Carers: Effectiveness and Economic Analysis. PLoS One 2016; 11(4): e0152843.

Wu LF, Koo M. Randomized controlled trial of a six-week spiritual reminiscence intervention on hope, life satisfaction, and spiritual well-being in elderly with mild and moderate dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(2): 120-7.

Wu X, Ji GJ, Geng Z et al Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. Brain Stimul 2022; 15(1): 35-45.

Xiao S, Chan P, Wang T et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. Alzheimers Res Ther 2021; 13(1): 62.

Xu SS, Gao ZX, Weng Z et al. Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition and behavior in Alzheimer's disease. International Medical Journal 1997; 4(2): 127-31.

Xue B, Xiao A, Luo X et al. The effect of a game training intervention on cognitive functioning and depression symptoms in the elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. Int J Methods Psychiatr Res 2021; 30(4): e1887.

Yamanaka K, Kawano Y, Noguchi D et al. Effects of cognitive stimulation therapy Japanese version (CST-J) for people with dementia: a single-blind, controlled clinical trial. Aging Ment Health 2013; 17(5): 579-86. Erratum in: Aging Ment Health 2013; 17(5): 654.

Yang B, Yang S, Zhang Y et al. Stressor-Oriented MUlticomponent Intervention and the WeLl-Being of Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial (SOUL-P). J Alzheimers Dis 2021; 79(1): 141-152.

Yang CY, Lü ZP, Zheng CG. Efficacy and reliability of Huperzine A in mild and moderate Alzheimer's disease. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2003; 7(31): 4258-4259.

Yang QH, Lyu X, Lin QR et al. Effects of a multicomponent intervention to slow mild cognitive impairment progression: A randomized controlled trial. Int J Nurs Stud 2022; 125: 104110.

Yang SY, Shan CL, Qing H et al. The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015; 14(10): 1292-7.

Yang Y, Kwak YT. Improvement of Cognitive Function after Computer-Based Cognitive Training in Early Stage of Alzheimer's Dementia. Dement Neurocogn Disord 2017; 16(1): 7-11.

Yang YP, Wang CJ, Wang JJ. Effect of Aromatherapy Massage on Agitation and Depressive Mood in Individuals With Dementia. J Gerontol Nurs 2016; 42(9): 38-46.

Yao Q, Tang F, Wang Y et al. Effect of cerebellum stimulation on cognitive recovery in patients with Alzheimer disease: A randomized clinical trial. Brain Stimul 2022; 15(4): 910-920.

Yilmaz CK, Aşiret GD. The Effect of Doll Therapy on Agitation and Cognitive State in Institutionalized Patients With Moderate-to-Severe Dementia: A Randomized Controlled Study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2021; 34(5): 370-377.

Young DK. Multicomponent intervention combining a cognitive stimulation group and tai chi to reduce cognitive decline among community-dwelling older adults with probable dementia: A multi-center, randomized controlled trial. Dementia (London) 2020; 19(6): 2073-2089.

Young DK, Ng PY, Kwok T et al. The effects of an expanded cognitive stimulation therapy model on the improvement of cognitive ability of elderly with mild stage Dementia living in a community – a randomized waitlist controlled trial. Aging Ment Health 2019; 23(7): 855-862.

Young KW, Ng P, Kwok T et al. The effects of holistic health group interventions on improving the cognitive ability of persons with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Clin Interv Aging 2017; 12: 1543-1552.

Zhang H, Peng Y, Li C et al. Playing Mahjong for 12 Weeks Improved Executive Function in Elderly People With Mild Cognitive Impairment: A Study of Implications for TBI-Induced Cognitive Deficits. Front Neurol 2020; 11: 178. (a)

Zhang LF, Zhang YP, Lin PX et al. Efficacy and safety of sodium oligomannate in the treatment of Alzheimer's disease. Pak J Pharm Sci 2022; 35(3): 741-745.

Zhang S, Liu M. The effects of continuing care combined with music therapy on the linguistic skills, self-care, and cognitive function in Alzheimer's disease patients. Int J Clin Exp Med 2020; 13(12): 9621-9627. (b)

Zhang Z, Wang X, Chen Q et al. [Clinical efficacy and safety of huperzine Alpha in treatment of mild to moderate Alzheimer disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002; 82(14): 941-4.

Zhao J, Li Z, Cong Y et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. Oncotarget 2017; 8(20): 33864-33871.

Zhou BR, Xu ZQ, Kuang YF et al. Curative effect of aspirin for postponing the development of Alzheimer's disease. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2004; 8(16): 3020-1.

Zhu Y, Wu H, Qi M et al. Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment. Clin Interv Aging 2018; 13: 1691-1700.

Sintomi non cognitivi, malattie intercorrenti e cure palliative

Introduzione

I sintomi non cognitivi associati a demenza (*Non Cognitive Symptoms of Dementia*, NCSD) includono i disturbi comportamentali e psichici associati a demenza (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*, BPSD) che comprendono un'ampia gamma di disturbi psicologici, affettivi e comportamentali. Tali manifestazioni cliniche sono altamente prevalenti e si riscontrano nella maggior parte delle persone affette durante il decorso della malattia. Sono quindi considerate manifestazioni *core* della demenza insieme con i disturbi cognitivi e la compromissione delle autonomie funzionali. I sintomi neuropsichiatrici sono spesso associati a esiti sfavorevoli tra cui un più rapido declino cognitivo, maggiori livelli di dipendenza, aumentato rischio di istituzionalizzazione e morte. Incidono profondamente sul benessere complessivo e sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro *caregiver*, nonché sui costi diretti e indiretti dell'assistenza. La loro gestione è molto impegnativa per medici e professionisti sanitari e richiede formazione e competenze specifiche.

L'inquadramento clinico dei sintomi neuropsichiatrici delle demenze dovrebbe essere mirato a identificare possibili condizioni mediche, psicologiche e ambientali scatenanti/predisponenti. A oggi, la maggior parte della comunità scientifica ritiene che la gestione di prima linea di tali sintomi si debba affrontare ponendo in atto interventi non farmacologici. Tuttavia, in un'alta percentuale casi, la gestione di queste manifestazioni è incentrata sull'impiego di farmaci psicotropi, nonostante il loro uso non sia approvato dalle autorità regolatorie e sia gravato anche da un rapporto rischio-beneficio ancora controverso.

La maggioranza delle persone con demenza convive con altre malattie croniche. Condizioni di comorbilità, multimorbilità e fragilità, di frequente riscontro nella pratica clinica, sono associate a un aumentato rischio di disabilità e mortalità e si associano a più bassi livelli di qualità della vita. Come già discusso nel Quesito 11 riguardo alla gestione delle malattie coesistenti, la comorbilità pone complessità aggiuntive per l'erogazione dell'assistenza e richiede un maggiore coordinamento della gestione delle diverse condizioni. La diagnosi di demenza può inoltre alterare sostanzialmente gli obiettivi della gestione delle altre malattie croniche.

L'assistenza alla persona con demenza deve essere pianificata tenendo presente che il quadro clinico è per sua natura suscettibile di modificazioni anche imprevedibili, per la presentazione di eventi clinici acuti che richiedono ricovero ospedaliero e necessitano di tempestivo adeguamento del già articolato programma assistenziale. Come ampiamente dibattuto nella questione della transizione tra *setting* di cura (Quesito 13), e in particolare in una condizione in cui la persona con demenza sperimenta una situazione di emergenza clinica che richiede un ricovero, si impone una più accura-

ta pianificazione delle terapie farmacologiche, che deve prevedere il trasferimento di informazioni sui farmaci già assunti per patologie preesistenti e la necessità di instaurare nuovi trattamenti, ottimizzando il rapporto rischio/beneficio che consideri la condizione di particolare fragilità della persona. La presa in carico della persona con demenza dovrebbe, pertanto, prevedere non solo un'accurata valutazione delle manifestazioni principali della malattia indice, ma anche un'attenta considerazione di quelle condizioni cliniche concomitanti che contribuiscono alla complessità clinica e ai bisogni di salute individuali.

Le persone con demenza in fase avanzata vivono e muoiono presso il proprio domicilio o in istituti di cura, spesso soffrendo di sintomi e complicazioni gravose quali dolore, problemi alimentari, dispnea, sintomi neuropsichiatrici e complicazioni come infezioni respiratorie o urinarie. È fondamentale quindi offrire ai pazienti cure palliative e di fine vita flessibili e calibrate sui bisogni fisici, emotivi e ambientali in linea con le attitudini culturali, spirituali o religiose della persona con demenza.

L'attivazione delle cure palliative dovrebbe avvenire precocemente durante il decorso della malattia.

Trattamento dei sintomi non cognitivi della demenza

Quesito 21a	**Quali sono gli interventi farmacologici più efficaci per gestire i sintomi non cognitivi della malattia, come disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi depressivi, cambiamenti comportamentali in persone con demenza?**
Quesito 21b	**Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per gestire i sintomi non cognitivi della malattia, come disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi depressivi, cambiamenti comportamentali in persone con demenza?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 21A	QUESITO 21B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	10.557	10.557
Studi selezionati e letti in *full text*	49	67
Studi inclusi	16	34
Studi inclusi NICE	56	37
Totale studi inclusi	72	71

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Intervento	Interventi farmacologici (inclusi: ansiolitici, antidepressivi, antipsicotici, inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina, ipnotici, stabilizzatori dell'umore [tra cui carbamazepina e valproato], propranololo) e interventi non farmacologici per il trattamento dei sintomi non cognitivi legati alla demenza.
Confronti	Trattamento standard.
Esiti	• Variazioni/risoluzione dei sintomi non cognitivi. • Esiti clinici, inclusi sintomi psicocomportamentali, funzionali e cognitivi. • Eventi avversi. • Accesso al supporto sociosanitario. • Esperienza e soddisfazione dei pazienti e dei *caregiver*. • Qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) che valutavano l'efficacia di qualsiasi tipo di intervento farmacologico e non farmacologico per il trattamento dei sintomi non cognitivi in persone con demenza. Sono stati inclusi solo studi che avevano come obiettivo primario il trattamento dei sintomi non cognitivi della demenza, quali disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, disturbi depressivi e altri sintomi comportamentali e che includevano le misure cognitive e funzionali come esiti secondari e/o di sicurezza.

Sintesi delle prove

Trattamenti farmacologici **Quesito 21a**

ANTIDEPRESSIVI

Complessivamente, 14 studi valutavano la somministrazione di farmaci antidepressivi in persone con demenza e sintomi depressivi. Due studi su un totale di 160 partecipanti (An 2017, Jeong 2022) riportano un miglioramento dei sintomi depressivi misurati tramite GDS-15 (MD -0,60, IC 95% -1,00 – -0,19, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre cinque studi su un totale di 561 partecipanti (An 2017, Banerjee 2011, Jeong 2022, Lyketsos 2003, Weintraub 2010), cinque studi su un totale di 675 partecipanti (Auchus 1997, Banerjee 2021, Finkel 2004, Porsteinsson 2014, Teri 2000) e due studi su un totale di 274 partecipanti (Banerjee 2011, Banerjee 2021) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nello stesso esito misurato tramite CSDD (MD -1,17, IC 95% -2,37 – 0,03, I^2 52%, affidabilità bassa), nei livelli di agitazione (CMAI: MD -0,63, IC 95% -2,55 – 1,28, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e nella qualità della vita (DEM-QoL: MD -0,58, IC 95% -3,55 – 2,40, I^2 0%, affidabilità molto bassa). Sette studi su un totale di 1.041 partecipanti (Banerjee 2011, Banerjee 2021, Finkel 2004, Lyketsos 2003, Maier 2020, Porsteinsson 2014, Zhou 2019) e due studi su un totale di 250 partecipanti (Auchus 1997, Finkel 2004) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali misurati rispettivamente tramite le scale NPI (MD 0,04, IC 95% -2,88 – 2,96, I^2 51%, affidabilità molto bassa) e BEHAVE-AD (MD -0,59, IC 95% -1,80 – 0,62, I^2 0%, affidabilità bassa). Cinque studi su un totale di 538 partecipanti (An 2017, Banerjee 2011, Jeong 2022, Lyketsos 2003, Maier 2020) non riportano differenze nella *performance* nelle ADL (SMD -0,08, IC 95% -0,29 – 0,13, I^2 29%, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, nove studi su un totale di 1.092 partecipanti (An 2017, Banerjee 2011, Banerjee 2021, Finkel 2004, Jeong 2022, Lyketsos 2003, Maier 2020, Porsteinsson 2014, Zhou 2019) e tre studi su un totale di 408 partecipanti (An 2017, Finkel 2004, Maier 2020) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 0,21, IC 95% -0,25 – 0,67, I^2 45%, affidabilità bassa) e ADAS-Cog (MD -0,24, IC 95% -1,50 – 1,01, I^2 0%, affidabilità bassa). Sei studi su un totale di 1.000 partecipanti

(An 2017, Banerjee 2011, Banerjee 2021, Lyketsos 2003, Maier 2020, Weintraub 2010) riportano un aumento del rischio di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,32, IC 95% 1,11 – 1,58, I^2 44%, affidabilità bassa), mentre cinque studi su un totale di 961 partecipanti (An 2017, Banerjee 2011, Banerjee 2021, Maier 2020, Weintraub 2010) e cinque studi su un totale di 499 partecipanti (Auchus 1997, Finkel 2004, Nyth 1990, Olafsson 1992, Jeong 2022) non riportano un aumento del rischio rispettivamente di eventi avversi gravi (RR 1,03, IC 95% 0,62 – 1,73, I^2 49%, affidabilità molto bassa) e di abbandono dello studio a causa di eventi avversi (RR 1,08, IC 95% 0,72 – 1,62, I^2 0%, affidabilità bassa)

Bupropione

Uno studio valutava la somministrazione di dosi scalari di buproprione fino a un massimo di 300 mg die. Lo studio (Maier 2020), su 108 partecipanti, riporta un peggioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi depressivi (MADRaS: MD 2,10, IC 95% 0,40 – 3,80, I^2 n.a., affidabilità moderata) e psicocomportamentali (NPI: MD 5,51, IC 95% 1,69 – 9,33, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi cognitivi misurati tramite MMSE (MD -0,45, IC 95% -2,00 – 1,10, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD -0,27, IC 95% -3,55 – 3,01, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), della *performance* nelle ADL (ADCS-ADL: MD -2,92, IC 95% -6,10 – 0,26, I^2 n.a., affidabilità bassa) e della frequenza di eventi avversi (RR 1,18, IC 95% 0,90 – 1,55, I^2 n.a., affidabilità bassa) ed eventi avversi gravi (RR 2,50, IC 95% 0,51 – 12,33, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Citalopram

In totale, quattro studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di citalopram fino a un massimo di 30 mg die. Due studi su un totale di 264 partecipanti (Porsteinsson 2014, Zhou 2019) riportano un miglioramento dei disturbi psicologici e comportamentali (NPI: MD -4,67, IC 95% -8,97 – -0,38, I^2 0%, affidabilità moderata) e non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (MMSE: MD 0,03, IC 95% -1,37 – 1,44, I^2 55%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 238 partecipanti (Pollock 2002, Porsteinsson 2014), uno studio su un totale di 186 partecipanti (Porsteinsson 2014) e uno studio su 98 partecipanti (Nyth 1990) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei disturbi comportamentali (NBRS, *Neurobehavioral Rating Scale*: MD -0,85, IC 95% -2,06 – 0,37, I^2 52%, affidabilità molto bassa) e nei sintomi di agitazione (CMAI: MD -1,38, IC 95% -3,93 – 1,17, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella frequenza di eventi avversi (RR 1,25, IC 95% 0,36 – 4,38, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Escitalopram

Un solo studio su 60 partecipanti (An 2017) valutava la somministrazione di una dose crescente di escitalopram a partire da 5 mg die fino a 15 mg die senza riportare differenze tra gruppi nei sintomi depressivi misurati tramite CSDD (MD -1,25, IC 95% -5,50 – 3,00, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), GDS (MD -0,90, IC 95% -3,28 – 1,48, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e NPI (MD -0,01, IC 95% -2,58 – 2,56, I^2

n.a., affidabilità molto bassa), nella qualità del sonno (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*: MD 0,38, IC 95% -2,54 – 3,30, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) nella *performance* nelle ADL (MD 0,55, IC 95% -6,87 – 7,97, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), nelle funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,97, IC 95% -2,20 – 4,14, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ADAS-Cog (MD 0,99, IC 95% -5,28 – 7,26, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella frequenza di eventi avversi (RR 1,42, IC 95% 0,90 – 2,24, I^2 n.a., affidabilità bassa) ed eventi avversi gravi (RR 1,05, IC 95% 0,22 – 4,90, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Fluoxetina

Uno studio valutava la somministrazione di dosi scalari di fluoxetina fino a un massimo di 150 mg die. Lo studio (Auchus 1997), su 10 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi comportamentali (BEHAVE-AD: MD 0,80, IC 95% -3,73 – 5,33, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e di agitazione (CMAI: MD 2,8, IC 95% -5,83 – 11,43, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella frequenza di abbandono dello studio a causa di eventi avversi (RR 0,33, IC 95% 0,02 – 6,65, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Fluvoxamina

Un solo studio valutava la somministrazione di 20 mg die di fluvoxamina. Lo studio (Olafsson 1992), su 46 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel rischio di interruzione dello studio a causa di eventi avversi (RR 0,55, IC 95% 0,19 – 1,56, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Mirtazapina

Due studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di mirtazapina fino a un massimo di 45 mg die. Uno studio su 158 partecipanti (Banerjee 2011) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi misurati tramite CSDD (MD -0,66, IC 95% -2,12 – 0,80, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella *performance* nelle ADL (BADLS: MD 1,19, IC 95% -1,37 – 3,75, I^2 n.a., affidabilità bassa). Il secondo studio (Banerjee 2021), su 166 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi di agitazione misurati tramite CMAI (MD -0,70, IC 95% -9,05 – 7,65, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). I due studi (Banerjee 2011, Banerjee 2021), su un totale di 423 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nei disturbi psicologici e comportamentali (NPI: MD -1,00, IC 95% -5,05 – 3,06, I^2 0%, affidabilità molto bassa), nelle funzioni cognitive (MMSE: MD 1,19, IC 95% -5,41 – 7,79, I^2 83%, affidabilità molto bassa) nella qualità della vita (DEM-QoL: MD 0,11, IC 95% -3,16 – 3,38, I^2 0%, affidabilità bassa) e nella frequenza di eventi avversi (RR 1,23, IC 95% 0,81 – 1,88, I^2 74%, affidabilità molto bassa) ed eventi avversi gravi (RR 0,67, IC 95% 0,32 – 1,42, I^2 53%, affidabilità molto bassa).

Sertralina

In totale, quattro studi valutavano la somministrazione di sertralina a una dose media di 100 mg die. Tre studi su un totale di 325 partecipanti (Banerjee 2011, Lyketsos

2003, Weintraub 2010) e uno studio su 240 partecipanti (Finkel 2004) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi depressivi misurati rispettivamente tramite CSDD (MD -1,70, IC 95% -5,02 – 1,62, I^2 76%, affidabilità molto bassa) e HDRS (MD 0,00, IC 95% -1,11 – 1,11, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio su 240 partecipanti (Finkel 2004), uno studio su 150 partecipanti (Banerjee 2011) e due studi su un totale di 194 partecipanti (Banerjee 2011, Lyketsos 2003) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei sintomi di agitazione (CMAI: MD -0,90, IC 95% -4,51 – 2,71, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), nella qualità della vita (DEM-QoL: MD -1,76, IC 95% -5,75 – 2,23, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella *performance* nelle ADL (MD 0,30, IC 95% -3,81 – 4,41, I^2 41%, affidabilità molto bassa). Tre studi su un totale di 434 partecipanti (Banerjee 2011, Finkel 2004, Lyketsos 2003) e uno studio su 240 partecipanti (Finkel 2004) non riportano differenze tra gruppi nei disturbi comportamentali e psichici associati a demenza (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*, BPSD) misurati rispettivamente tramite le scale NPI (MD 1,51, IC 95% -1,43 – 4,45, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e BEHAVE-AD (MD -0,70, IC 95% -1,95 – 0,55, I^2 n.a., affidabilità bassa).

In termini di scurezza, tre studi su un totale di 434 partecipanti (Banerjee 2011, Finkel 2004, Lyketsos 2003) e uno studio su 240 partecipanti (Finkel 2004) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate rispettivamente tramite MMSE (MD 0,13, IC 95% -0,80 – 1,07, I^2 23%, affidabilità bassa) e ADAS-Cog (MD -0,30, IC 95% -1,69 – 1,09, I^2 n.a., affidabilità bassa). Tre studi su un totale di 385 partecipanti (Banerjee 2011, Lyketsos 2003, Weintraub 2010) riportano un aumento della frequenza di eventi avversi nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,59, IC 95% 1,23 – 2,04, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre due studi su un totale di 347 partecipanti (Banerjee 2011, Weintraub 2010) e uno studio su 245 partecipanti (Finkel 2004) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nella frequenza di eventi avversi gravi (RR 1,34, IC 95% 0,51 – 3,54, I^2 71%, affidabilità molto bassa) e di abbandono dello studio a causa di eventi avversi (RR 1,83, IC 95% 0,81 – 4,16, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Trazodone

Un solo studio valutava la somministrazione di dosi scalari di trazodone fino a un massimo di 300 mg die. Lo studio (Teri 2000), su 73 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi di agitazione misurati tramite CMAI (MD 5,18, IC 95% -2,86 – 13,22, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Vortioxetina

Uno studio valutava la somministrazione di vortioxetina fino a un massimo di 20 mg die. Lo studio (Jeong 2022), su 100 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei sintomi depressivi misurati tramite CSDD (MD -1,62, IC 95% -2,27 – -0,97, I^2 n.a., affidabilità moderata) e GDS (MD -0,59, IC 95% -1,00 – -0,18, I^2 n.a., affidabilità moderata) e delle funzioni cognitive (MMSE: MD 0,59, IC 95% 0,18 – 1,00, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL (MD -0,17, IC 95% -0,39 –

0,05, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella frequenza di abbandono dello studio a causa di eventi avversi (RR 1,04, IC 95% 0,59 – 1,84, I^2 n.a., affidabilità bassa).

ANTIPSICOTICI

Complessivamente, 22 studi valutavano la somministrazione di farmaci antipsicotici in persone con demenza e sintomi psicocomportamentali. Tredici studi su un totale di 3.479 partecipanti (Ballard 2018, Deberdt 2005, De Deyn 2004, De Deyn 2005, Kurlan 2007, Lee 2023, Mintzer 2007, Paleacu 2008, Schneider 2006, Street 2000, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007), sette studi su un totale di 1.957 partecipanti (Deberdt 2005, De Deyn 2004, De Deyn 2005, Schneider 2006, Street 2000, Streim 2008, Tariot 2006) e 12 studi su un totale di 3.432 partecipanti (Auchus 1997, Ballard 2005, Ballard 2018, Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Grossberg 2020, Katz 1999, Lee 2023, Streim 2008, Teri 2000, Zhong 2007) riportano un miglioramento rispettivamente dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -3,44, IC 95% -4,82 – -2,06, I^2 0%, affidabilità moderata), comportamentali (BPRS: MD -1,70, IC 95% -2,73 – -0,67, I^2 0%, affidabilità moderata) e di agitazione (CMAI: MD -1,87, IC 95% -2,83 – -0,92, I^2 41%, affidabilità moderata). In termini di sicurezza, tre studi su un totale di 1.224 partecipanti (Ballard 2018, Grossberg 2020, Lee 2023) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,10, IC 95% 0,95 – 1,28, I^2 64%, affidabilità bassa), mentre 14 studi su un totale di 5.505 partecipanti (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, De Deyn 2005, Grossberg 2020, Katz 1999, Lee 2023, Mintzer 2006, Mintzer 2007, Paleacu 2008, Schneider 2006, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007), 13 studi su un totale di 4.543 partecipanti (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, De Deyn 2005, Grossberg 2020, Katz 1999, Lee 2023, Mintzer 2006, Mintzer 2007, Street 2000, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) e nove studi su un totale di 3.568 partecipanti (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 2005, Mintzer 2006, Mintzer 2007, Schneider 2006, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) riportano rispettivamente un aumento del rischio di eventi avversi extrapiramidali (RR 1,47, IC 95% 1,17 – 1,85, I^2 24%, affidabilità moderata), sonnolenza (RR 2,58, IC 95% 1,96 – 3,38, I^2 31%, affidabilità bassa) ed eventi avversi cerebrovascolari (RR 2,65, IC 95% 1,34 – 5,25, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 523 partecipanti (Ballard 2018, Lee 2023) non riportano differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi gravi (RR 1,43, IC 95% 0,69 – 2,99, I^2 0%, affidabilità bassa). Inoltre, 17 studi su un totale di 6.252 partecipanti (Ballard 2005, Ballard 2018, Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, De Deyn 2004, De Deyn 2005, Grossberg 2020, Katz 1999, Lee 2023, Mintzer 2006, Mintzer 2007, Schneider 2006, Street 2000, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) riportano un aumento del tasso di mortalità nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 1,47, IC 95% 1,03 – 2,11, I^2 0%, affidabilità moderata).

Aloperidolo

Due studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di aloperidolo fino a un massimo di 3 mg die. I due studi (Auchus 1997, Teri 2000), su un totale di 80 parteci-

panti, e uno dei due studi (Auchus 1997), su 10 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei livelli di agitazione (CMAI: MD -1,15, IC 95% -7,85 – 5,54, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e nei sintomi comportamentali (BEHAVE-AD: MD -3,60, IC 95% -9,73 – 2,53, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Aripiprazolo

In totale, tre studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di aripiprazolo fino a un massimo di 15 mg die. Tre studi su un totale di 926 partecipanti (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008), due studi su un totale di 435 partecipanti (De Deyn 2005, Streim 2008) e uno studio su 247 partecipanti (Streim 2008) riportano un miglioramento rispettivamente dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -3,82, IC 95% -6,36 – -1,27, I^2 0%, affidabilità moderata), dei sintomi psichiatrici (BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*: MD -2,41, IC 95% -4,24 – -0,58, I^2 0%, affidabilità moderata) e dei livelli di agitazione (CMAI: MD -4,09, IC 95% -7,52 – -0,66, I^2 n.a., affidabilità moderata). Uno studio (Mintzer 2007) riporta un miglioramento nei punteggi della scala NPI nel braccio su 10 mg die rispetto ai controlli (MD -4,60, IC 95% -8,79 – -0,41, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nei bracci su 2 mg die (MD -1,10, IC 95% -5,70 – 3,50, I^2 n.a., affidabilità bassa) e 5 mg die (MD -2,90, IC 95% -7,31 – 1,51, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda la sicurezza, i tre studi riportano un aumento del rischio di sonnolenza nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 2,95, IC 95% 1,46 – 5,96, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi extrapiramidali (RR 1,28, IC 95% 0,71 – 2,29, I^2 0%, affidabilità bassa) e cerebrovascolari (RR 1,25, IC 95% 0,23 – 6,76, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 1,62, IC 95% 0,65 – 4,06, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Brexpiprazolo

Uno studio valutava la somministrazione di alternativamente una dose fissa di 1 o 2 mg die o di una dose flessibile da 0,5 a 2 mg die di brexpiprazolo. Lo studio (Grossberg 2020), su un totale di 669 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi di agitazione misurati tramite l'*item* specifico del NPI nel gruppo trattato rispetto ai controlli (NPI-ag: MD -0,53, IC 95% -0,98 – -0,09, I^2 21%, affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite CMAI (MD -2,03, IC 95% -4,23 – 0,18, I^2 18%, affidabilità bassa), nella frequenza di eventi avversi (RR 1,09, IC 95% 0,87 – 1,38, I^2 60%, affidabilità molto bassa) ed eventi avversi extrapiramidali (RR 2,64, IC 95% 0,29 – 23,80 I^2 0%, affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 2,70, IC 95% 0,42 – 17,46 I^2 0%, affidabilità molto bassa). Per quanto riguardi i due bracci su dosi fisse, lo studio riporta un miglioramento dei sintomi di agitazione nel braccio su 2 mg die rispetto ai controlli (CMAI: MD -3,80, IC 95% -6,92 – -0,68, I^2 n.a., affidabilità moderata) e un aumento del rischio di eventi avversi nei gruppi trattati rispetto ai controlli (RR 1,23, IC 95% 1,00 – 1,52, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito nel braccio su 1 mg die (CMAI: MD 0,20, IC 95% -2,92 – 3,32, I^2 n.a., affidabilità bassa), e non riporta differenze tra gruppi per entrambi i dosaggi

nei livelli di agitazione (NPI-ag: 1 mg die MD -0,10, IC 95% -0,72 – 0,52, I^2 n.a., affidabilità bassa; 2 mg die MD -0,55, IC 95% -1,16 – 0,06, I^2 n.a., affidabilità bassa), nella frequenza di eventi avversi extrapiramidali (RR 2,28, IC 95% 0,11 – 47,21, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 5,13, IC 95% 0,28 – 93,50, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda il braccio su dose flessibile, lo studio riporta un miglioramento del gruppo trattato rispetto ai controlli nei livelli di agitazione (NPI-ag: MD -0,88, IC 95% -1,52 – -0,24, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi di agitazione (CMAI: MD -2,40, IC 95% -5,59 – 0,79, I^2 n.a., affidabilità bassa), nel rischio di eventi avversi (RR 0,97, IC 95% 0,79 – 1,19, I^2 n.a., affidabilità bassa), eventi avversi extrapiramidali (RR 3,11, IC 95% 0,13 – 75,74, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e sonnolenza (RR 1,66, IC 95% 0,56 – 4,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 1,03, IC 95% 0,06 – 16,64, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio valutava la somministrazione di 2 o 3 mg die di brexpiprazolo in 342 partecipanti con AD. Lo studio (Lee 2023) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei sintomi di agitazione (CMAI: MD -5,30, IC 95% -8,79 – -1,81, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -4,60, IC 95% -7,54 – -1,66, I^2 n.a., affidabilità moderata). In termini di sicurezza lo studio non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di eventi avversi (RR 1,31, IC 95% 0,96 – 1,79, I^2 n.a., affidabilità bassa), eventi avversi gravi (RR 1,03, IC 95% 0,25 – 4,18, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), eventi avversi extrapiramidali (RR 2,58, IC 95% 0,12 – 53,24, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), sonnolenza (RR 4,11, IC 95% 0,52 – 32,44, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e tasso di mortalità (RR 1,55, IC 95% 0,06 – 37,66, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Olanzapina

Quattro studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di olanzapina fino a un massimo di 15 mg die. Complessivamente, i quattro studi (Deberdt 2005, De Deyn 2004, Schneider 2006, Street 2000), su un totale di 1.212 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -2,13, IC 95% -4,90 – 0,64, I^2 0%, affidabilità bassa) e sintomi psichiatrici (BPRS: MD -1,20, IC 95% -2,66 – 0,25, I^2 0%, n = 1.098, affidabilità bassa) e uno studio su 283 partecipanti (Deberdt 2005) non riporta differenze tra gruppi nei livelli di agitazione (CMAI: MD -0,40, IC 95% -1,33 – 0,53, I^2 n.a., affidabilità bassa). In termini di sicurezza, due studi su un totale di 504 partecipanti (Deberdt 2005, Street 2000) riportano un aumento del rischio di sonnolenza nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 3,14, IC 95% 1,72 – 5,71, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 537 partecipanti (Deberdt 2005, Schneider 2006) non riportano differenze nel rischio di eventi extrapiramidali (RR 5,06, IC 95% 0,13 – 191,77, I^2 65%, affidabilità molto bassa) e cerebrovascolari (RR 5,90, IC 95% 0,73 – 47,60, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e i quattro studi non riportano differenze tra gruppi nel tasso di mortalità (RR 2,45, IC 95% 0,82 – 7,27, I^2 0%, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda le diverse dosi, uno studio (De Deyn 2004) non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali e sintomi psichiatrici alle dosi di 1 mg die (NPI: MD -1,10,

IC 95% -5,59 – 3,39, I^2 n.a., affidabilità bassa; BPRS: MD 0,60, IC 95% -2,09 – 3,29, I^2 n.a., affidabilità bassa), 2,5 mg die (NPI: MD -2,00, IC 95% -6,32 – 2,32, I^2 n.a., affidabilità bassa; BPRS: MD -1,80, IC 95% -4,40 – 0,80, I^2 n.a., affidabilità bassa) e 7,5 mg die (NPI: MD -4,00, IC 95% -8,43 – 0,43, I^2 n.a., affidabilità bassa; BPRS: MD -2,60 IC 95% -5,32 – 0,12, I^2 n.a., affidabilità bassa); due studi su un totale di 352 partecipanti (De Deyn 2004, Street 2000) non riportano differenze tra gruppi negli stessi esiti per la dose di 5 mg die (NPI: MD -3,63, IC 95% -7,81 – 0,54, I^2 6%, affidabilità bassa; BPRS: MD -1,02, IC 95% -3,36 – 1,33, I^2 78%, affidabilità molto bassa); uno studio a tre bracci (Street 2000) non riporta differenze tra gruppi negli stessi esiti per le dosi 10 mg die (NPI: MD -3,60, IC 95% -13,67 – 6,47, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; BPRS: MD -4,20, IC 95% -9,17 – 0,77, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e 15 mg die (NPI: MD 0,70, IC 95% -10,06 – 11,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; BPRS: MD -2,60, IC 95% -7,70 – 2,50, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Perfenazina

Un solo studio valutava la somministrazione di dosi scalari di perfenazina fino a un massimo di 0,1 mg die. Lo studio (Pollock 2002), su 54 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi comportamentali misurati tramite la scala NBRS (*Neurobehavioral Rating Scale*) (MD -4,90, IC 95% -15,05 – 5,25, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Pimavanserina

Uno studio valutava la somministrazione di 34 mg die di pimavanserina. Lo studio (Ballard 2018), su 181 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi psicotici (NPI-Ps: MD -1,83, IC 95% -3,60 – -0,06, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -5,12, IC 95% -10,73 – 0,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e di agitazione (CMAI: MD 0,30, IC 95% -2,04 – 2,64, I^2 n.a., affidabilità bassa), nella *performance* nelle ADL (ADCS-ADL: MD -0,22, IC 95% -2,23 – 1,79, I^2 n.a., affidabilità bassa), nella frequenza di eventi avversi (RR 1,05, IC 95% 0,98 – 1,11, I^2 n.a., affidabilità bassa) ed eventi avversi gravi (RR 1,52, IC 95% 0,72 – 3,20, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 1,01, IC 95% 0,26 – 3,92, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Quetiapina

In totale, sei studi valutavano la somministrazione di dosi scalari o flessibili di quetiapina fino a un massimo di 200 mg die. Complessivamente, cinque studi su un totale di 659 partecipanti (Kurlan 2007, Paleacu 2008, Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) e due studi su un totale di 257 partecipanti (Schneider 2006, Tariot 2006) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli rispettivamente dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -3,45, IC 95% -6,78, – -0,11, I^2 0%, affidabilità moderata) e dei sintomi psichiatrici (BPRS: MD -2,70, IC 95% -5,24 – -0,16, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre due studi su un totale di 382 partecipanti (Ballard 2005, Zhong 2007) non riportano differenze tra gruppi nei livelli di agitazione (CMAI: MD -0,33, IC 95% -4,86 – 4,21, I^2 0%, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, due studi su un totale di 423 partecipanti (Tariot 2006, Zhong 2007) ri-

portano un aumento del rischio di sonnolenza nel gruppo trattato rispetto ai controlli (RR 5,38, IC 95% 2,34 – 12,37, I^2 0%, affidabilità bassa), mentre quattro studi su un totale di 796 partecipanti (Paleacu 2008, Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007), tre studi su un totale di 664 partecipanti (Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) e quattro studi su un totale di 877 partecipanti (Ballard 2005, Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nel rischio di eventi avversi extrapiramidali (RR 0,87, IC 95% 0,40 – 1,87, I^2 26%, affidabilità bassa) e cerebrovascolari (RR 0,64, IC 95% 0,15 – 2,76, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 1,80, IC 95% 0,80 – 4,06, I^2 0%, affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda le singole dosi, uno studio a tre bracci (Zhong 2007) non riporta differenze tra gruppi nei livelli di agitazione e nei sintomi psicocomportamentali alle dosi di 100 mg die (CMAI: MD -0,40, IC 95% -6,37, 5,57 – I^2 n.a., affidabilità molto bassa; NPI: MD -0,70, IC 95% -6,9 – 5,55, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e 200 mg die (CMAI: MD -2,20, IC 95% -8,30 – 3,90, I^2 n.a., affidabilità molto bassa; NPI: MD -1,50, IC 95% -7,88 – 4,88, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Risperidone

In totale, sei studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di risperidone fino a un massimo di 1,5 mg die. Quattro studi su un totale di 1.339 partecipanti (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999) riportano un miglioramento dei livelli di agitazione (CMAI: MD -2,37, IC 95% -4,18 – -0,57, I^2 72%, affidabilità bassa), mentre due studi (Deberdt 2005, Scheider 2006) non riportano differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -1,97, IC 95% -11,73 – 7,80, I^2 77%, n = 359, affidabilità molto bassa) e sintomi psichiatrici (BPRS: MD -1,51, IC 95% -6,51 – 3,50, I^2 66%, n = 347, affidabilità molto bassa). In termini di sicurezza, i sei studi (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006, Scheider 2006), su un totale di 2.178 partecipanti, cinque studi su 1.954 partecipanti (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006) e quattro studi su un totale di 1.185 partecipanti (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Mintzer 2006, Scheider 2006) riportano un aumento nel gruppo trattato rispetto ai controlli del rischio rispettivamente di eventi avversi extrapiramidali (RR 1,71, IC 95% 1,29 – 2,26, I^2 26%, affidabilità moderata), sonnolenza (RR 2,17, IC 95% 1,50 – 3,15, I^2 48%, affidabilità bassa) ed eventi avversi cerebrovascolari (RR 4,03, IC 95% 1,55 – 10,46, I^2 0%, affidabilità bassa). I sei studi non riportano differenze tra gruppi nel tasso di mortalità (RR 1,45, IC 95% 0,83 – 2,54, I^2 0%, affidabilità bassa).

Sospensione dell'antipsicotico versus prosecuzione

In totale, nove studi valutavano la sospensione del trattamento con antipsicotici rispetto alla sua prosecuzione. Complessivamente, sette studi su un totale di 366 partecipanti (Ballard 2004, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Devanand 2012, Ruths 2004, Ruths 2008, van Reekum 2002) riportano un aumento del rischio di peggioramento dei sintomi psicocomportamentali (RR 1,78, IC 95% 1,31 – 2,41, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre tre studi su un totale di 214 partecipanti (Ballard 2004, Ballard 2008, Ruths 2008) e cinque studi su un totale di 407 partecipan-

ti (Ballard 2004, Ballard 2008, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2012, van Reekum 2002) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nella gravità dei sintomi psicocomportamentali (SMD 0,19, IC 95% -0,20 – 0,58, I^2 51%, affidabilità bassa) e nel tasso di mortalità (RR 0,83, IC 95% 0,49 – 1,39, I^2 0%, affidabilità bassa). Uno studio su 194 partecipanti (Tariot 2021) valutava in particolare la sospensione del trattamento con pimavanserina. Lo studio riporta un aumento del rischio di ricaduta di episodi psicotici (RR 2,24, IC 95% 1,21 – 4,14, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nel punteggio agli *item* relativi ad allucinazioni e deliri della scala SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) (MD -0,10, IC 95% -2,78 – 2,58, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel rischio di eventi avversi (RR 0,89, IC 95% 0,64 – 1,25, I^2 n.a., affidabilità bassa), emicrania (RR 0,47, IC 95% 0,17 – 1,33, I^2 n.a., affidabilità bassa), prolungamento del tratto QT (RR 0,13, IC 95% 0,01 – 2,56, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Variazione dell'antipsicotico versus prosecuzione

Uno studio valutava il passaggio da trattamento con antipsicotici a memantina rispetto alla prosecuzione con antipsicotici. Lo studio (Ballard 2015), su 164 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD 3,39, IC 95% -3,23 – 10,01, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), agitazione (CMAI: MD 3,24, IC 95% -3,81 – 10,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), funzioni cognitive (MMSE: MD 2,38, IC 95% -0,92 – 5,68, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e rischio di eventi avversi gravi (RR 0,74, IC 95% 0,44 – 1,24, I^2 n.a., affidabilità bassa).

CANNABINOIDI

Due studi valutavano la somministrazione di cannabinoidi per il trattamento dei sintomi non cognitivi. Uno studio valutava la somministrazione di 1,5 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) tre volte al giorno. Lo studio (Hermush 2022), su 57 partecipanti non riporta differenze tra gruppi in agitazione (CMAI: MD -10,90, IC 95% -26,59 – 4,79, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -8,50, IC 95% -23,29 – 6,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), funzioni cognitive (MMSE: MD -0,30, IC 95% -5,35 – 4,75, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e rischio di diminuzione della memoria (RR 3,24, IC 95% 0,80 – 13,08, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), eventi avversi (RR 1,02, IC 95% 0,86 – 1,22, I^2 n.a., affidabilità bassa) e frequenza di allucinazioni (RR 4,32, IC 95% 0,58 – 32,16, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Il secondo studio valutava la somministrazione di un massimo di 21 gocce di un estratto di olio di cannabis (1 goccia: 11,8 mg di cannabidiolo [CBD] + 0,5 mg THC). Lo studio (van den Elsen 2015), su 47 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi in agitazione (CMAI: MD 5,60, IC 95% -7,95 – 19,15, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e sintomi psicocomportamentali (NPI: MD 2,10, IC 95% -8,79 – 12,99, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

COLINA ALFOSCERATO

Uno studio valutava la somministrazione di colina alfoscerato in combinazione con

donepezil rispetto al trattamento con solo donepezil specificamente per il trattamento dei sintomi non cognitivi in persone con demenza. Lo studio (Rea 2015), su 113 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -12,10, IC 95% -20,49 – -3,71, I^2 n.a., affidabilità bassa), apatia (NPI-ap: MD -3,90, IC 95% -6,40 – -1,40, I^2 n.a., affidabilità moderata) e funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 2,90, IC 95% 0,73 – 5,07, I^2 n.a., affidabilità bassa) e ADAS-Cog (MD -5,80, IC 95% -11,58 – -0,02, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni esecutive misurate tramite FAB (*Frontal Assessment Battery*) (MD 1,20, IC 95% -0,39 – 2,79, I^2 n.a., affidabilità bassa).

DESTROMETORFANO/QUINIDINA

Uno studio valutava la somministrazione di una combinazione di 20 mg die di destrometorfano e 10 mg die di quinidina aumentata a 60 mg die di destrometorfano e 20 mg die di quinidina. Lo studio (Cummings 2015), su 279 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -5,90, IC 95% -11,58 – -0,22, I^2 n.a., affidabilità moderata), agitazione (NPI-ag: MD -1,70, IC 95% -2,82 – -0,58, I^2 n.a., affidabilità moderata) e sintomi depressivi (CSDD: MD -1,60, IC 95% -2,86 – -0,34, I^2 n.a., affidabilità moderata) e un aumento del rischio di eventi avversi (RR 1,41, IC 95% 1,12 – 1,79, I^2 n.a., affidabilità moderata) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, mentre non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (MMSE: MD 0,70, IC 95% -0,36 – 1,76, I^2 n.a., affidabilità bassa).

FARMACI PER I DISTURBI DEL SONNO

Antagonisti dell'orexina

Uno studio valutava la somministrazione di diverse dosi di lemborexant. Lo studio (Moline 2021), su 62 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel tempo totale medio di sonno notturno (MD -12,07, IC 95% -50,65 – 26,52, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e diurno (MD 25,07, IC 95% -37,07 – 87,21, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Uno studio valutava la somministrazione di dosi scalari di suvorexant, fino a un massimo di 20 mg die. Lo studio (Herring 2020), su 285 partecipanti, riporta un aumento del tempo totale medio di sonno notturno nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD 28,2, IC 95% 11,37 – 45,03, I^2 n.a., affidabilità moderata).

Ipnotici analoghi alle benzodiazepine

Uno studio a tre bracci valutava la somministrazione di 7,5 mg die di zopiclone e 10 mg die di zolpidem. Lo studio (Louzada 2022), su 49 partecipanti, non riporta differenze tra il gruppo trattato con zolpidem e il gruppo di controllo nel tempo totale medio di sonno notturno (MD 17,00, IC 95% -58,29 – 92,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e diurno (MD 39,30, IC 95% -76,39 – 154,99, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e non riporta differenze tra il gruppo trattato con zopiclone e il gruppo di controllo per gli stessi esiti (notturno MD 79,10, IC 95% -10,59 – 168,79, I^2 n.a.,

affidabilità molto bassa; diurno MD -35,50, IC 95% -152,93 – 81,93, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Melatonina

In totale, cinque studi valutavano la somministrazione di diverse dosi di melatonina a rilascio immediato o lento. Due studi valutavano la somministrazione di 5 mg die o 10 mg die di melatonina a rilascio immediato. Gli studi (Dowling 2008, Singer 2003), su un totale di 106 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nel tempo totale medio di sonno notturno (MD -1,34, IC 95% -37,13 – 34,45, I^2 0%, affidabilità bassa) e nel rapporto tra sonno diurno e notturno (MD -0,12, IC 95% -0,28 – 0,05, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio valutava la somministrazione di 2,5 mg die di melatonina a rilascio medio/rapido. Lo studio (Riemersma-van der Lek 2008), su 91 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel tempo totale medio di sonno notturno (MD 48,00, IC 95% -14,46 – 110,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi valutavano la somministrazione di 2 mg die o 2,5 mg die di melatonina a rilascio lento. I due studi (Singer 2003, Wade 2014), su un totale di 89 partecipanti, e uno dei due studi (Singer 2003), su 78 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nel tempo totale medio di sonno notturno (MD 26,18, IC 95% -9,17 – 61,52, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e nel rapporto tra sonno diurno e notturno (MD -0,25, IC 95% -0,78 – 0,28, I^2 n.a., affidabilità bassa). Uno studio valutava la somministrazione di 5 mg die di melatonina senza specificare il tipo di rilascio. Lo studio (Morales-Delgado 2018), su 31 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella qualità del sonno valutata tramite PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) (MD 0,17, IC 95% -1,45 – 1,79, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Memantina

Uno studio valutava la somministrazione di memantina specificamente per il trattamento dei disturbi del sonno in persone con DLB e PDD. Lo studio (Larsson 2010), su 60 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei disturbi del sonno valutati tramite la scala ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) (MD 0,40, IC 95% -3,52 – 4,32, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) mentre riporta un miglioramento significativo nel gruppo trattato con memantina rispetto al placebo nei disturbi del sonno misurati tramite SSQ (*Stavanger Sleep Questionnaire*) (MD 0,48, IC95% 0,06 - 0,90, I^2 n.a., n = 55, affidabilità moderata).

Paracetamolo/buprenorfina

Due studi valutavano la somministrazione di 3 g die di paracetamolo in persone precedentemente non in trattamento con analgesici o in terapia con 1 g die di paracetamolo e la somministrazione di 5-10 μg/ora di buprenorfina per via transdermica in persone precedentemente non in trattamento con analgesici ma aventi difficoltà deglutitorie o in persone in trattamento con analgesici non oppioidi o con dosi maggiori di 1g die di paracetamolo e/o altri FANS. Uno dei due studi (Blytt 2018), su 106 partecipanti, riporta una diminuzione del tempo totale medio di sonno diurno nei gruppi trattati rispetto al gruppo di controllo (MD -48,30, IC 95% -93,39 – -3,21, I^2 n.a.,

affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nel tempo totale medio di sonno notturno (MD 40,20, IC 95% -15,08 – 95,48, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Il secondo studio (Erdal 2018), su 162 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi depressivi (CSDD: MD 2,64, IC 95% 0,55 – 4,73, I^2 n.a., affidabilità moderata) nei gruppi trattati rispetto al gruppo di controllo.

Trazodone

Uno studio valutava la somministrazione di 50 mg die di trazodone per il trattamento dei disturbi del sonno. Lo studio (Camargos 2014), su 30 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel tempo totale medio di sonno notturno (MD 42,50, IC 95% -31,62 – 116,62, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e diurno (MD 5,10, IC 95% -53,19 – 63,39, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

GINKGO BILOBA

Quattro studi valutavano la somministrazione di 240 mg die di ginkgo biloba. I quattro studi (Herrschaft 2012, Ihl 2011, Napryeyenko 2007, Nikolova 2013), su un totale di 1.598 partecipanti, riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -3,86, IC 95% -7,62 – -0,10, I^2 97%, affidabilità molto bassa) e *performance* nelle ADL (SMD -0,54, IC 95% -0,91 – -0,18, I^2 93%, affidabilità molto bassa) e due studi (Herrschaft 2012, Ihl 2011), su un totale di 806 partecipanti, riportano un miglioramento della qualità della vita nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD 2,00, IC 95% 0,88 – 3,12, I^2 0%, affidabilità moderata).

INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI

In totale, quattro studi valutavano interventi con inibitori delle acetilcolinesterasi specificamente mirati al miglioramento dei sintomi non cognitivi in persone con demenza. Uno studio valutava il trattamento con donepezil. Lo studio (Howard 2007), su 221 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi cognitivi nel gruppo trattato rispetto al placebo (MMSE standardizzato: MD 1,50, IC 95% 0,15 – 2,85, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -0,22, IC 95% -4,69 – 5,13, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e agitazione (CMAI: MD 1,35, IC 95% -3,84 – 6,54, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio valutava la continuazione del trattamento con donepezil rispetto alla sua interruzione. Lo studio (Holmes 2004), su 96 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo che proseguiva il trattamento rispetto al gruppo che lo interrompeva di funzioni cognitive (MMSE: MD 1,70, IC 95% 0,17 – 3,23, I^2 n.a., affidabilità moderata), sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -6,20, IC 95% -11,37 – -1,03, I^2 n.a., affidabilità moderata) e sintomi depressivi (NPI-dep: MD -2,80, IC 95% -5,36 – -0,24, I^2 n.a., affidabilità moderata). Due studi valutavano il trattamento con rivastigmina. Uno studio su 20 partecipanti (Mahlberg 2007) non riporta differenze tra gruppi in BPSD (NPI: MD -11,90, IC 95% -26,87 – 3,07, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e agitazione (NPI-ag: MD -2,70, IC 95% -6,62 – 1,22, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e il secondo

studio (Ballard 2005), su 54 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei livelli di agitazione (CMAI: MD -1,80, IC 95% -11,71 – 8,11, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

MEMANTINA

In totale, quattro studi valutavano un intervento con memantina per il trattamento dei sintomi non cognitivi in persone con demenza. I quattro studi (Bakchine 2008, Fox 2012, Peskind 2006, Porsteinsson 2008), su un totale di 565 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -1,75, IC 95% -5,49 – 1,99, I^2 53%, affidabilità molto bassa). Tre studi su un totale di 427 partecipanti (Bakchine 2008, Peskind 2006, Porsteinsson 2008) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (ADAS-Cog: MD -0,17, IC 95% -1,60 – 1,26, I^2 0%, affidabilità bassa) e nella *performance* nelle ADL (ADCS-ADL: MD 0,70, IC 95% -1,54 – 2,93, I^2 10%, affidabilità bassa). Uno studio su 149 partecipanti (Fox 2012) non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (MMSE standardizzato: MD 1,40, IC 95% -1,41 – 4,21, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nei livelli di agitazione (CMAI: MD -3,80, IC 95% -12,09 – 4,49, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

METILFENIDATO

In totale, quattro studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di metilfenidato fino a un massimo di 20 mg die. Tre studi su un totale di 144 partecipanti (Herrmann 2008, Padala 2018, Rosenberg 2013) riportano un miglioramento dell'apatia misurata tramite AES (*Apathy Evaluation Scale*) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (MD -5,11, IC 95% -9,93 – -0,29, I^2 80%, affidabilità molto bassa), mentre tre studi su un totale di 265 partecipanti (Herrmann 2008, Mintzer 2021, Rosenberg 2013) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite NPI (MD -0,78, IC 95% -2,50 – 0,94, I^2 65%, affidabilità molto bassa). Uno studio su 59 partecipanti (Padala 2018) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo dei sintomi depressivi (CSDD: MD -2,50, IC 95% -4,13 – -0,87, I^2 n.a., affidabilità moderata), della *performance* nelle IADL (MD 2,30, IC 95% 0,88 – 3,72, I^2 n.a., affidabilità moderata) e della frequenza di miglioramento delle funzioni globali misurate tramite la scala ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression Clinician Rated*) (MD -1,20, IC 95% -1,88 – -0,52, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre uno studio su 180 partecipanti (Mintzer 2021) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito (RR 1,25, IC 95% 0,87 – 1,79, I^2 n.a., affidabilità bassa). In termini di sicurezza, due studi su un totale di 84 partecipanti (Herrmann 2008, Padala 2018), uno studio su 59 partecipanti (Padala 2018) e tre studi su un totale di 298 partecipanti (Mintzer 2021, Padala 2018, Rosenberg 2013) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nelle funzioni cognitive (MMSE: MD 1,71, IC 95% -0,32 – 3,74, I^2 63, affidabilità molto bassa) e nella frequenza di eventi avversi (RR 1,40, IC 95% 0,71 – 2,75, I^2 n.a., affidabilità bassa) ed eventi avversi gravi (RR 1,87, IC 95% 0,96 – 3,63, I^2 0%, affidabilità bassa).

MODAFINIL

Uno studio valutava la somministrazione di modafinil a dose iniziale di 100 mg die incrementata a 200 mg die. Lo studio (Frakey 2012), su 22 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi di apatia misurati tramite il punteggio relativo all'apatia della scala FrSBe (*Frontal Systems Behavior Scale*) (MD 0,27, IC 95% -11,74 – 12,28, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

PRAZOSINA

Uno studio valutava la somministrazione di dosi scalari di prazosina fino a un massimo di 6 mg die. Lo studio (Wang 2009), su 13 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi psichiatrici (BPRS: MD -12,00, IC 95% -19,15 – -4,85, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -18,00, IC 95% -41,93 – 5,93, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

STABILIZZATORI DELL'UMORE

Carbamazepina

Due studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di carbamazepina fino a un massimo di 300 mg die. I due studi (Olin 2001, Tariot 1998), su un totale di 72 partecipanti, riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi psichiatrici (BPRS: MD -5,48, IC 95% -8,49 – -2,47, I^2 68%, affidabilità bassa), mentre non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 1,19, IC 95% 0,40 – 3,58, I^2 76%, affidabilità molto bassa). Uno dei due studi (Olin 2001), su 21 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL (PSMS: MD 0,10, IC 95% -1,28 – 1,48, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi cognitivi (MMSE: MD 0,40, IC 95% -2,01 – 2,81, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Valproato

In totale, quattro studi valutavano la somministrazione di dosi scalari di valproato fino a un massimo di 1.500 mg die. Tre studi su un totale di 230 partecipanti (Herrmann 2007, Porsteinsson 2001, Tariot 2005), due studi su un totale di 47 partecipanti (Herrmann 2007, Profenno 2005) e due studi su un totale di 224 partecipanti (Porsteinsson 2001, Tariot 2005) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei livelli di agitazione (CMAI: MD 1,81, IC 95% -7,64 – 11,27, I^2 72%, affidabilità molto bassa), nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD 4,05, IC 95% -0,19 – 8,29, I^2 58%, affidabilità molto bassa) e nei sintomi psichiatrici (BPRS: MD 0,23, IC 95% -2,14 – 2,59, I^2 0%, affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 203 partecipanti (Porsteinsson 2001, Tariot 2005) non riportano differenze nella *performance* nelle ADL misurata tramite la scala PSMS (*Physical Self-Maintenance Scale*) (MD 0,76, IC 95% -0,03 – 1,55, I^2 0%, affidabilità bassa). In termini di sicurezza, quattro studi su un totale di 248 partecipanti (Herrmann 2007, Porsteinsson 2001, Profenno 2005, Tariot 2005) riportano un peggioramento dei sintomi cognitivi (MMSE: MD -1,02,

IC 95% -1,89 – -0,16, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre tre studi su un totale di 149 partecipanti (Herrmann 2007, Porsteinsson 2001, Tariot 2005) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di eventi avversi (RR 1,33, IC 95% 0,85 – 2,09, I^2 71%, affidabilità molto bassa).

Trattamenti non farmacologici **Quesito 21b**

ACUPRESSIONE

Un solo studio valutava un intervento di acupressione. Lo studio (Kwan 2017), su 78 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei livelli di ansia (CMAI: MD 2,21, IC 95% -4,96 – 9,38, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

AROMATERAPIA

Cinque studi valutavano interventi di aromaterapia per il trattamento dei sintomi non cognitivi. Due studi su un totale di 200 partecipanti (Lin 2007, Yang 2015) e uno studio su 72 partecipanti (Ballard 2002) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli nei sintomi depressivi rispettivamente per lavanda (CMAI: MD -6,32, IC 95% -9,21 – -3,44, I^2 0%, affidabilità moderata) e melissa (CMAI: MD -8,10, IC 95% -14,78 – -1,42, I^2 n.a., affidabilità bassa) e due studi su un totale di 98 partecipanti (Fujii 2008, Lin 2007) riportano un miglioramento dei sintomi psicocomportamentali nel gruppo trattato rispetto ai controlli per la lavanda (NPI: MD -7,24, IC 95% -12,60 – -1,89, I^2 0%, affidabilità molto bassa), mentre uno studio su 63 partecipanti (Burns 2011) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito per la melissa (NPI: MD 2,80, IC 95% -5,84 – 11,44, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

ATTIVITÀ RICREATIVE

Complessivamente, quattro studi valutavano interventi basati sulla partecipazione a diversi tipi di attività. Uno studio valutava la partecipazione a un programma di attività ludiche e creative mirate anche ad alleviare il dolore. Lo studio (Tse 2018), su 53 partecipanti, riporta una riduzione del dolore misurato tramite la scala PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*) (MD -1,70, IC 95% -2,52 – -0,88, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (GDS: MD -1,60, IC 95% -4,25 – 1,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano interventi mirati al trattamento di specifici sintomi, basati su attività personalizzate incluse attività ludiche, artistiche personali o di gruppo. Uno studio su 46 partecipanti (Yuen 2019) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei livelli di agitazione misurati tramite la scala CMAI (MD 8,52, IC 95% 0,72 – 16,32, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre due studi su un totale di 292 partecipanti (Cohen-Mansfield 2007, Cohen-Mansfield 2012) non riportano differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite la scala ABMI (*Agitated Behaviors Mapping Instrument*) (MD -3,94, IC 95% -10,24 – 2,35, I^2 89%, affidabilità molto bassa).

COMPUTER

Uno studio valutava un intervento basato sull'utilizzo assistito di un computer specificamente adattato al fine di risultare di più facile accessibilità e utilizzo da parte di persone con demenza. Lo studio (Sautter 2021), su 62 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi cognitivi (MoCA: MD 5,57, IC 95% 0,28 – 10,86, I^2 n.a., affidabilità bassa) e depressivi (GDS: MD -5,00, IC 95% -8,08 – -1,92, I^2 n.a., affidabilità bassa) nel gruppo con demenza lieve, mentre non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi nel gruppo con demenza grave (GDS: MD 0,42, IC 95% -6,07 – 6,91, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

ESERCIZIO FISICO

Complessivamente, tre studi valutavano diversi interventi di attività fisica in persone con demenza. Uno studio valutava un intervento basato su esercizi a intensità graduale specificamente elaborati al fine di simulare attività di vita quotidiana. Lo studio (Böstrom 2016), su 148 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi misurati tramite GDS (MD -0,06, IC 95% -0,87 – 0,75, I^2 n.a., affidabilità bassa) e MADRaS (MD 0,16, IC 95% -1,54 – 1,86, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio valutava un intervento basato su esercizi mirati al rafforzamento degli arti superiori e inferiori in persone con demenza ricoverate in ospedale. Lo studio (Fleiner 2017), su 70 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi in agitazione (CMAI: MD -3,90, IC 95% -11,25 – 3,45, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -5,90, IC 95% -13,01 – 1,21, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Un ultimo studio valutava un intervento basato su esercizi mirati a rafforzamento, equilibrio e coordinazione motoria. Lo studio (Maltais 2019), su 98 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -4,60, IC 95% -14,02 – 4,82, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

FOTOTERAPIA

Complessivamente, cinque studi valutavano interventi basati sull'esposizione a luce intensa (*bright light*). Uno studio su 61 partecipanti (Zou 2022) riporta un miglioramento dei livelli di confusione (CAM: MD -1,68, IC 95% -3,20 – -0,16, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre due studi su un totale di 142 partecipanti (Burns 2009, Riemersma-van der Lek 2008), due studi su un totale di 131 partecipanti (Dowling 2005, Zou 2022) e uno studio su 30 partecipanti (Lyketsos 1999) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in agitazione (CMAI: MD -3,08, IC 95% -10,32 – 4,17, I^2 0%, affidabilità molto bassa), sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -1,89, IC 95% -7,79 – 4,00, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e sintomi comportamentali (BEHAVE-AD: MD 0,70, IC 95% -3,25 – 4,65, I^2 n.a., affidabilità bassa). Infine, uno studio su 94 partecipanti (Riemersma-van der Lek 2008) non riporta differenze tra gruppi in sintomi depressivi (CSDD: MD -0,10, IC 95% -3,91 – 3,71, I^2 n.a., affidabilità bassa) e cognitivi (MMSE: MD 1,50, IC 95% -1,77 – 4,77, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e uno studio su 48 partecipanti (Burns 2009) non riporta differenze

tra gruppi nei disturbi comportamentali misurati tramite CRBRS (*Modified Crichton Royal Behavioural Rating Scale*) (MD 1,00, IC 95% -3,11 – 5,11, I^2 n.a., affidabilità bassa) e psicocomportamentali misurati tramite la scala MOUSEPAD (*Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia*) (MD 0,20, IC 95% -6,32 – 6,72, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

GIARDINO TERAPEUTICO

Uno studio valutava un intervento della durata di sei mesi basato sull'interazione da parte delle persone con demenza con un giardino terapeutico. Lo studio (Pedrinolla 2019), su 163 partecipanti, riporta un miglioramento dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -32,60, IC 95% -39,64 – -25,56, I^2 n.a., affidabilità moderata) e una riduzione della dose media (in mg) di quetiapina utilizzata (MD -160, IC 95% -179,29 – -140,71, I^2 n.a., affidabilità moderata).

INTERVENTI PER IL SONNO

In totale, sei studi valutavano interventi mirati al trattamento dei disturbi del sonno. Uno studio valutava un intervento basato su attività personalizzate e adattate alla gravità di malattia. Lo studio (Richards 2005), su 50 partecipanti, riporta una riduzione della durata totale media del sonno diurno nel gruppo trattato rispetto ai controlli (MD -43,59, IC 95% -82,84 – -4,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nella durata totale media del sonno notturno (MD 39,76, IC 95% -43,02 – 122,54, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Due studi valutavano interventi multicomponenti basati su attività mirate a migliorare igiene del sonno, esposizione a luce e attività fisica. Entrambi gli studi (Alessi 2005, McCurry 2011), su un totale di 184 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nella durata totale media del sonno notturno (MD 18,04, IC 95% -14,05 – 50,13, I^2 0%, affidabilità bassa) e uno dei due studi (McCurry 2011), su 66 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella durata totale media del sonno diurno (MD 14,90, IC 95% -62,17 – 91,97, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Quattro studi valutavano interventi basati sull'esposizione a luce intensa (*bright light*) e a luce controllata. I quattro studi (Dowling 2005, Hjetland 2021, McCurry 2011, Riemersma-van der Lek 2008), su un totale di 300 partecipanti, e due degli studi (Hjetland 2021, McCurry 2011), su un totale di 136 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nella durata totale media del sonno notturno (MD 9,58, IC 95% -23,38 – 42,54, I^2 0%, affidabilità bassa) e nella durata totale media del sonno diurno (MD 0,81, IC 95% -43,49 – 45,11, I^2 0%, affidabilità bassa).

Uno studio valutava un intervento basato su passeggiate di 30 minuti al giorno. Lo studio (McCurry 2011), su 65 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella durata totale media del sonno notturno (MD 16,10, IC 95% -57,48 – 89,68, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella durata totale media del sonno diurno (MD 13,10, IC 95% -64,25 – 90,45, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

INTERVENTI PSICOLOGICI

In totale, 11 studi valutavano interventi di tipo psicologico, di supporto e *counselling*. Tre studi valutavano interventi di tipo cognitivo comportamentale mirati al controllo dei disturbi psicocomportamentali. Due studi su un totale di 112 partecipanti (Spector 2015, Teri 1997) non riportano differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive (MMSE: MD -0,02, IC 95% -1,65 – 1,60, I^2 0%, affidabilità molto bassa), ma riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi depressivi misurati tramite CSDD (MD -4,30, IC 95% -6,09 – -2,52, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 32 partecipanti (Stanley 2013) non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite GDS (MD 1,70, IC 95% -3,49 – 6,89, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 82 partecipanti (Spector 2015, Stanley 2013) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei livelli di ansia (RAID: MD -4,64, IC 95% -8,87 – -0,40, I^2 0%, affidabilità bassa), ma non riportano differenze tra gruppi nella qualità della vita (QoL-AD: MD -0,69, IC 95% -3,78 – 2,39, I^2 0%, affidabilità bassa). Uno studio su 50 partecipanti (Spector 2015) non riporta differenze tra gruppi in sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -10,06, IC 95% -20,63 – 0,51, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e livelli di ansia misurati tramite HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (MD -0,05, IC 95% -5,60 – 5,50, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Due studi valutavano interventi di tipo psicodinamico e interpersonale. Uno studio su 30 partecipanti (Tappen 2009) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli nei sintomi depressivi misurati tramite MADRaS (MD -8,46, IC 95% -16,66 – -0,26, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre il secondo studio (Burns 2005), su 40 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite CSDD (MD -0,90, IC 95% -3,18 – 1,38, I^2 n.a., affidabilità bassa) e in funzioni cognitive (MMSE: MD -0,90, IC 95% -4,20 – 2,40, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e *performance* nelle attività di vita quotidiana (BADLS: MD 1,80, IC 95% -3,10 – 6,70, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Due studi valutavano interventi di *counselling* e supporto strutturato di tipo individuale e di gruppo. Uno studio su 36 partecipanti (Young 2014) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi depressivi misurati rispettivamente tramite GDS (MD -8,67, IC 95% -10,05 – -7,29, I^2 n.a., affidabilità moderata). Il secondo studio (Waldorff 2012), su 330 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi depressivi misurati rispettivamente tramite CSDD (MD -1,58, IC 95% -2,79 – -0,37, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi in funzioni cognitive (MMSE: MD 0,25, IC 95% -0,74 – 1,24, I^2 n.a., affidabilità bassa), sintomi psicocomportamentali (NPI: MD 0,42, IC 95% -0,55 – 1,39, I^2 n.a., affidabilità bassa), qualità della vita (QoL-AD: MD 0,22, IC 95% -1,15 – 1,59, I^2 n.a., affidabilità bassa) e *performance* nelle ADL (ADSC-ADL: MD -1,76, IC 95% -4,86 – 1,34, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Un solo studio valutava un intervento di *mindfulness*. Lo studio (Churcher Clarke 2017), su 31 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi in sintomi depressivi (CSDD: MD 1,58, IC 95% -2,53 – 5,69, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), ansia (RAID:

MD 0,07, IC 95% -4,82 – 4,96, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), qualità della vita (QoL-AD: MD 4,14, IC 95% -0,03 – 8,31, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e funzioni cognitive (MMSE: MD 1,65, IC 95% -2,97 – 6,27, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Tre studi valutavano interventi di reminiscenza basati sulla rievocazione di ricordi e memorie personali o della storia e tradizione. I tre studi, uno su 32 partecipanti (Inel Manav 2019), uno su 24 partecipanti (Ching-Teng 2020) e uno su 60 partecipanti (Bademli 2018), riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli rispettivamente di apatia (AES, *Apathy Evaluation Scale*: MD 11,82, IC 95% 7,97 – 15,67, I^2 n.a., affidabilità bassa) e sintomi depressivi misurati tramite la forma breve della scala GDS (MD -7,10, IC 95% -12,64 – -1,56, I^2 n.a., affidabilità bassa) e la scala CSDD (MD -2,13, IC 95% -4,09 – -0,17, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INTERVENTI PSICOSOCIALI

In totale, tre studi valutavano interventi psicosociali per il trattamento dei sintomi non cognitivi. Due studi valutavano interventi multicomponente basati sulla partecipazione ad attività e incontri di gruppo. I due studi, uno su 334 partecipanti (Fossey 2006) e uno su 226 partecipanti (Bruvik 2013) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in agitazione (CMAI: MD -0,4, IC 95% -1,81 – 1,01, I^2 n.a., affidabilità bassa) e sintomi depressivi (CSDD: MD -0,20, IC 95% -2,27, 1,87, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio valutava un intervento mirato all'identificazione dei fattori determinanti di stress e la successiva elaborazione di interventi mirati. Lo studio (Yang 2021), su 215 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli di qualità della vita (QoL-AD: MD 2,20, IC 95% 1,19 – 3,21, I^2 n.a., affidabilità moderata) e sintomi depressivi (GDS: MD -1,66, IC 95% -2,77 – -0,55, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi in sintomi cognitivi (MMSE: MD 0,06, IC 95% -1,54 – 1,66, I^2 n.a., affidabilità bassa), ansia (RAID, *Rating Anxiety in Dementia*: MD 0,00, IC 95% -0,92 – 0,92, I^2 n.a., affidabilità bassa) e sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -2,02, IC 95% -5,59 – 1,55, I^2 n.a., affidabilità bassa).

MUSICOTERAPIA

In totale, 13 studi valutavano interventi di musicoterapia attiva, recettiva o della combinazione delle due modalità di intervento. Sette studi valutavano interventi di musicoterapia attiva che includevano sessioni assistite di gruppo, canto e utilizzo di strumenti musicali. Quattro studi su un totale di 496 partecipanti (Baker 2022, Choi 2009, Giovagnoli 2018, Lyu 2018), uno studio su 239 partecipanti (Baker 2022), uno studio su 50 partecipanti (Liu 2021) e uno studio su 20 partecipanti (Choi 2009) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo rispettivamente di sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -3,92, IC 95% -5,35 – -2,48, I^2 0%, affidabilità moderata), sintomi depressivi misurati tramite la scala MADRaS (MD -4,65, IC 95% -7,68 – -1,62, I^2 0%, affidabilità moderata), livelli di agitazione misurati tramite HAMA (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) (MD -2,88, IC 95% -3,87

– -1,89, I^2 n.a., affidabilità moderata) e livelli di agitazione misurati tramite l'*item* specifico della scala NPI (MD -0,80, IC 95% -1,41 – -0,19, I^2 n.a., affidabilità moderata). Tre studi su un totale di 120 partecipanti (Ceccato 2012, Choi 2009, Liu 2021), due studi su un totale di 89 partecipanti (Ceccato 2012, Sung 2012) e uno studio su 55 partecipanti (Sung 2012) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in sintomi depressivi misurati tramite GDS (MD -0,21, IC 95% -0,62 – 0,20, I^2 60%, affidabilità bassa), livelli di agitazione misurati tramite CMAI (MD 1,05, IC 95% -3,59 – 5,68, I^2 0%, affidabilità molto bassa) e livelli di ansia misurati tramite RAID (*Rating Anxiety in Dementia*) (MD 0,63, IC 95% -5,12 – 6,38, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi su un totale di 79 partecipanti (Ceccato 2012, Giovagnoli 2018) e uno studio su 239 partecipanti (Baker 2022) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli rispettivamente della *performance* nelle ADL (MD -0,57, IC 95% -1,02 – -0,12, I^2 0%, affidabilità bassa) e della qualità della vita (QoL-AD: MD -3,51, IC 95% -6,05 – -0,98, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 45 partecipanti (Giovagnoli 2018) e tre studi su un totale di 287 partecipanti (Ceccato 2012, Giovagnoli 2018, Lyu 2018) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nella *performance* nelle IADL (MD 0,53, IC 95% -1,56 – 2,62, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nelle funzioni cognitive (MMSE: MD -0,24, IC 95% -1,34 – 0,86, I^2 0%, affidabilità bassa).

Tre studi valutavano interventi di musicoterapia recettiva che prevedevano l'ascolto di brani e canzoni. Uno studio su 60 partecipanti (D'Aniello 2021) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -10,00, IC 95% -16,42 – -3,58, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre uno studio su 52 partecipanti (Sung 2010) e uno studio su 976 partecipanti (McCreedy 2022) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei livelli di ansia (RAID: MD -1,83, IC 95% -5,21 – 1,55, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di agitazione (CMAI: MD 1,33, IC 95% -7,93 – 10,59, I^2 n.a., affidabilità bassa). Quest'ultimo studio (McCreedy 2022) non riporta differenze nel numero medio di partecipanti con prescrizioni di antipsicotici (MD -3,40, IC 95% -7,14 – 0,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), antidepressivi (MD 1,30, IC 95% -5,46 – 2,86, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e ansiolitici (MD -3,50, IC 95% -7,94 – 0,94, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a *follow-up*.

Cinque studi valutavano interventi di musicoterapia che comprendevano sia l'ascolto di canzoni e brani, sia la partecipazione a sessioni di gruppo basate su canto o utilizzo di strumenti musicali.

Due studi su un totale di 142 partecipanti (Lin 2011, Ridder 2013) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei livelli di agitazione (CMAI: MD -6,23, IC 95% -11,97 – -0,49, I^2 0%, affidabilità moderata) e uno studio su 159 partecipanti (Baker 2022) riporta un miglioramento dei sintomi depressivi misurati tramite MADRaS (MD -5,30, IC 95% -8,79 – -1,81, I^2 n.a., affidabilità moderata), dei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -3,10, IC 95% -5,74 – -0,46, I^2 n.a., affidabilità moderata) e della qualità della vita (QoL-AD: MD -3,70, IC 95% -6,78 – -0,62, I^2 n.a., affidabilità moderata). Due studi su un totale di 181 partecipanti (Chu 2014, Tang 2018), uno studio su 77 partecipanti (Tang 2018) e uno studio di

104 partecipanti (Chu 2014) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in funzioni cognitive (MMSE: MD 1,37, IC 95% -0,73 – 3,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), apatia (AES, *Apathy Evalutation Scale*: MD -3,85, IC 95% -9,45 – 1,75, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e sintomi depressivi misurati tramite CSDD (MD -1,89, IC 95% -7,07 – 3,29, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA

Due studi valutavano interventi di organizzazione dell'assistenza. Uno studio valutava l'implementazione delle Linee Guida prodotte dall'*American Geriatrics Society* e dall'*American Association of Geriatric Psychiatry*. Lo studio (Rapp 2013), su 304 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei livelli di agitazione (CMAI: MD -9,22, IC 95% -15,03, -3,41, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Il secondo studio valutava l'implementazione di un modello interdisciplinare per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici (TIME, *Targeted Interdisciplinary Model for Evaluation and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms*). Lo studio (Lichtwarck 2018), su 229 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli dei livelli di agitazione misurati tramite l'*item* specifico della scala NPI (MD -1,60, IC 95% -2,93 – -0,27, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nello stesso esito misurato tramite CMAI (MD -6,00, IC 95% -13,69 – 1,69, I^2 n.a., affidabilità bassa), nei sintomi depressivi (CSDD: MD -2,00, IC 95% -4,94 – 0,94, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei sintomi psicocomportamentali in generale (NPI: MD -5,50, IC 95% -13,72 – 2,72, I^2 n.a., affidabilità bassa).

ROBOT TERAPIA

Complessivamente, sei studi valutavano interventi basati sull'interazione con robot da compagnia. Di questi, cinque studi valutavano l'interazione con un robot interattivo con le sembianze di un cucciolo di foca. Tre studi su un totale di 128 partecipanti (Liang 2017, Petersen 2017, Pu 2020), due studi su un totale di 104 partecipanti (Petersen 2017, Pu 2020) e uno studio su 33 partecipanti (Koh 2018) riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli rispettivamente di sintomi depressivi (CSDD: MD -1,85, IC 95% -3,08 – -0,62, I^2 7%, affidabilità moderata), ansia (RAID: MD -1,92, IC 95% -3,13 – -0,72, I^2 0%, affidabilità bassa) e agitazione misurata tramite la versione integrale della scala CMAI (MD -6,07, IC 95% -9,57 – -2,57, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre tre studi su un totale di 342 partecipanti (Liang 2017, Moyle 2017, Pu 2020), uno studio su 33 partecipanti (Koh 2018) e uno studio su 24 partecipanti (Liang 2017) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente in ansia misurata tramite la forma breve della scala CMAI (MD -1,40, IC 95% -4,36 – 1,56, I^2 0%, affidabilità bassa), funzioni cognitive (MMSE: MD 0,74, IC 95% -0,15 – 1,63, I^2 n.a., affidabilità bassa) e sintomi neuropsichiatrici (NPI: MD 0,26, IC 95% -5,41 – 5,93, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio valutava l'interazione con un robot interattivo con le sembianze di una bambola di stoffa. Lo studio (Chen 2020), su 103 partecipanti, non riporta differenze

tra gruppi nei sintomi neuropsichiatrici (NPI: MD -0,60, IC 95% -3,04 – 1,84, I^2 n.a., affidabilità bassa) e depressivi (GDS: MD -0,10, IC 95% -1,31 – 1,11, I^2 n.a., affidabilità bassa).

STIMOLAZIONE TRANSCRANICA

Due studi valutavano interventi con stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*). I due studi (Padala 2020, Zhou 2022), su un totale di 84 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nella *performance* nelle ADL (MD -0,19, IC 95% -1,21 – 0,83, I^2 0%, affidabilità bassa). Uno studio su 19 partecipanti (Padala 2020) riporta un miglioramento dei livelli di apatia (AES, *Apathy Evaluation Scale*: MD -10,20, IC 95% -15,18 – -5,22, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi in *performance* nelle IADL (MD 3,40, IC 95% -0,42 – 7,22, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e funzioni cognitive misurate tramite MMSE (MD 0,90, IC 95% -1,53 – 3,33, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Il secondo studio (Zhou 2022), su 65 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli nella qualità del sonno (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*: MD -2,31, IC 95% -3,56 – -1,06, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nelle funzioni cognitive misurate tramite ADAS-Cog (MD 1,59, IC 95% -0,92 – 4,10, I^2 n.a., affidabilità bassa).

TAILORED ACTIVITY PROGRAM

Quattro studi valutavano la partecipazione a uno specifico programma di terapia occupazionale (*Tailored Activity Program*, TAP) che comprendeva una prima fase di valutazione delle capacità, competenze, abilità e interessi della persona e la successiva implementazione delle attività scelte dalla persona con demenza e adattate al livello di progressione della malattia. Due studi (de Oliveira 2019, Oliveira 2021), su un totale di 75 partecipanti, riportano un miglioramento dei livelli di agitazione (NPI-ag: MD -6,05, IC 95% -10,46 – -1,64, I^2 0%, affidabilità moderata), aggressività (NPI-agg: MD -3,48, IC 95% -5,80 – -1,15, I^2 0%, affidabilità moderata) e ansia (NPI-an: MD -5,06, IC 95% -9,58 – -0,53, I^2 0%, affidabilità moderata), mentre uno studio su 206 partecipanti (Gitlin 2021) e uno studio su 30 partecipanti (Novelli 2018) non riportano differenze tra gruppi rispettivamente nei livelli di ansia e agitazione (NPI-an+ag: MD 2,39, IC 95% -13,41 – 18,19, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nei sintomi psicocomportamentali in generale (NPI: MD -10,07, IC 95% -25,73 – 5,59, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

TERAPIA ASSISTITA CON GLI ANIMALI

Uno studio valutava un intervento di terapia assistita con gli animali con cani specificamente addestrati. Lo studio (Olsen 2016), su 51 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi depressivi (CSDD: MD -3,64, IC 95% -7,62 – 0,34, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e sui livelli di agitazione (BARS, *Brief Agitation Rating Scale*: MD 0,62, IC 95% -7,02 – 8,26, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

TERAPIA CON LE BAMBOLE

In totale, tre studi valutavano interventi basati sull'utilizzo assistito di bambole. Uno studio su 29 partecipanti (Yilmaz 2021) e uno studio su 35 partecipanti (Moyle 2019) non riportano differenze tra gruppi nei livelli di ansia misurati rispettivamente tramite la scala CMAI (MD -17,10, IC 95% -39,64 – 5,44, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e la sua versione breve CMAI-SF (CMAI *short form*: MD 0,01, IC 95% -3,18 – 3,30, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Due studi (Molteni 2022, Yilmaz 2021) su un totale di 158 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -18,95, IC 95% -41,64 – 3,75, I^2 75%, affidabilità molto bassa).

Analisi delle prove

Come già menzionato, i BPSD (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*, disturbi comportamentali e psichici associati a demenza) comprendono un ampio spettro di condizioni e situazioni rappresentate da cambiamenti significativi del comportamento e includono aggressività, disturbo di ansia, apatia, agitazione, disturbi depressivi, deliri, allucinazioni e disturbi del sonno. In alcune forme di demenza i sintomi neuropsichiatrici sono precoci e ne caratterizzano il quadro clinico; la maggior parte delle persone con demenza sperimenta comunque NCSD (*Non Cognitive Symptoms of Dementia*, sintomi non cognitivi associati a demenza) durante il corso della malattia. Nella pratica clinica, il trattamento farmacologico di questi sintomi è fondato sull'utilizzo, a giudizio specialistico, di molecole ad azione psicotropa quali antipsicotici, stabilizzatori dell'umore (in particolare valproato e carbamazepina), antidepressivi, ansiolitici, ipnoinducenti, e da farmaci beta bloccanti (propranololo). Nella persona con demenza, tuttavia, il loro uso è limitato e in alcuni casi non approvato dalle autorità regolatorie, in relazione al loro controverso rapporto rischio-beneficio. Per tale ragione l'attenzione scientifica è fortemente indirizzata alla valutazione della reale efficacia delle molecole in rapporto al rischio sulla sicurezza oltre che all'individuazione di trattamenti non farmacologici efficaci nel controllo dei sintomi neuropsichiatrici nelle persone con demenza.

L'analisi delle prove individuate in relazione a questi quesiti si concentra dunque sugli interventi farmacologici e non farmacologici, per i quali sono disponibili prove provenienti da *trial* randomizzati controllati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) volti a controllare i NCSD nelle persone con diagnosi di demenza.

Trattamenti farmacologici **Quesito 21a**

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso sulle prove scientifiche, oltre che di pratica clinica, che suggeriscono che i farmaci psicotropi mostrano un profilo di rischio peggiore nelle persone con demenza, soprattutto per la condizione di particolare fragilità e comorbilità.

Una prima considerazione formulata dal GdL riguarda l'assoluta necessità di valu-

tare attentamente e in modo specifico, in caso di NCSD, le possibili cause di disagio della persona con demenza allo scopo di individuare possibili cause ambientali o fisiche, in particolare dolore, *delirium*, trattamenti inappropriati e assistenza inadeguata, che sostengano una condizione di disagio, agitazione, aggressività, disturbi del sonno e più in generale disturbi psichici e comportamentali che si associno al quadro di disturbi cognitivi della persona. Va sempre considerata la difficoltà della persona con demenza a riferire eventuali disturbi fisici e ambientali, anche in relazione alla non consapevolezza dello specifico disagio.

L'analisi delle prove individuate riguardo all'efficacia di qualsiasi tipo di intervento farmacologico e non farmacologico per il trattamento dei NCSD in persone con demenza è stata fondata su esiti rappresentati da capacità dell'intervento di migliorare i sintomi specifici a cui si rivolge, dall'impatto più ampio anche su aspetti cognitivi, funzionali e di qualità della vita, accesso al supporto sociosanitario e soddisfazione delle persone con demenza e dei loro *caregiver* e dalla prova di eventi avversi legati ai trattamenti. Il GdL sottolinea la necessità di un uso attento e ponderato dei farmaci psicotropi nelle persone con demenza, che deve considerare sempre, oltre alla corretta indicazione alla prescrizione (valutazione del *cluster* di sintomi prevalente, della gravità, frequenza, persistenza), la valutazione del bilancio tra efficacia e rischio di comparsa di effetti collaterali (vedere la Tabella 9 a p. 403).

I disturbi depressivi sono una delle più frequenti manifestazioni neuropsichiatriche della demenza, con effetti negativi sulle prestazioni cognitive e in alcuni casi sull'aspettativa di vita. Una corretta diagnosi di disturbo depressivo nel contesto del disturbo cognitivo e un'attenta anamnesi che collochi temporalmente l'esordio dei sintomi depressivi nella storia clinica anche pregressa della persona con demenza rappresentano elementi indispensabili che possono guidare la decisione dello specialista a proporre un trattamento con farmaci antidepressivi. Le prove individuate sull'uso di antidepressivi in relazione ai NCSD nella demenza riguardano esiti clinici quali sintomi depressivi, agitazione, oltre che sintomi cognitivi misurati principalmente mediante scale standardizzate. L'analisi globale delle prove non ha rilevato benefici sostanziali nel trattamento dei disturbi depressivi lievi o moderati nelle persone con demenza lieve o moderata. In soli due RCT condotti su un esiguo numero complessivo di persone con demenza e sintomi depressivi viene evidenziato, mediante l'uso della GDS, un effetto significativo degli antidepressivi rispetto al placebo, non confermato in altri studi che utilizzano altre misure di esito per valutare questo sintomo. Nessuna efficacia è riportata riguardo ad agitazione, qualità della vita, disturbi psicologici e comportamentali. Il trattamento con farmaci antidepressivi non ha prodotto modificazioni delle *performance* cognitive (MMSE e ADAS-Cog) in un ampio numero di soggetti con demenza, valutato complessivamente in diversi studi. Un significativo aumento di rischio di eventi avversi, non gravi, emerge in diversi studi, di qualità complessiva bassa, nel gruppo trattato rispetto ai controlli. L'analisi di efficacia delle singole molecole della categoria degli antidepressivi consente di evidenziare solo in due casi un miglioramento dei NCSD. In studi di qualità moderata, l'uso di citalopram (20-30 mg die) migliora disturbi psicologici e comportamentali valutati con

NPI, ma non mostra efficacia sulle altre misure di esito. Vortioxetina (20 mg die), esaminata in un solo RCT, migliora le funzioni cognitive (MMSE) e i sintomi depressivi (*Cornell Scale for Depression in Dementia*, CSDD), ma non le *performance* nelle ADL.

Le altre molecole analizzate non hanno fornito prova di efficacia sui NCSD in persone con demenza. Escitalopram è stato valutato in relazione a qualità del sonno, funzioni cognitive, *performance* nelle ADL, BPSD; sertralina è stata studiata in relazione a sintomi depressivi, agitazione qualità della vita; mirtazapina per sintomi depressivi, *performance* nelle ADL, agitazione, disturbi psicologici e comportamentali, funzioni cognitive, qualità della vita; fluoxetina per sintomi comportamentali e agitazione; trazodone per agitazione.

Il *report* di eventi avversi appare variabile per le differenti molecole. In relazione all'uso di bupropione in uno studio che arruola soggetti con apatia, è evidente un peggioramento dei sintomi depressivi e psicocomportamentali nel gruppo trattato, con rischio non significativo di eventi avversi gravi.

A fronte delle scarse prove di efficacia globale dei farmaci antidepressivi e considerando che, sebbene vi siano persone che rispondono bene ad alcuni farmaci, di solito non è possibile avere prove di efficacia di tipo prospettico in stadi avanzati di malattia, il GdL ha discusso sulla necessità di rimarcare alcune specifiche avvertenze. In particolare, non si è ritenuto opportuno estrapolare e generalizzare le prove ottenute in soggetti in stadio lieve-moderato di malattia anche per i casi di persone con disturbo depressivo grave o demenza grave. Oltre a ciò, di fronte a una prova, in un periodo precedente lo sviluppo di demenza, di efficacia di un trattamento antidepressivo nel singolo individuo, può essere considerato, a giudizio clinico, di riutilizzare lo stesso trattamento.

Sulla base dell'analisi delle prove emerse è stata dunque confermata la raccomandazione del NICE di non offrire farmaci antidepressivi come trattamento di *routine* per il disturbo depressivo da lieve a moderato in persone con demenza da lieve a moderata se non quando indicati per una preesistente condizione mentale grave.

È stata inoltre formulata una nuova indicazione specifica a non utilizzare bupropione per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza, in relazione al suo profilo rischio-beneficio. Il GdL, inoltre, ha ritenuto opportuno, in relazione alle iniziali prove su citalopram e vortioxetina, di proporre una raccomandazione di ricerca che ne valuti efficacia e sicurezza per il trattamento dei sintomi depressivi in corso di demenza.

L'utilizzo di farmaci antipsicotici nelle persone con demenza per il trattamento dei sintomi non cognitivi è oggetto di ampia discussione e produzione scientifica. L'analisi complessiva delle prove mostra studi di buona qualità, con ampia dimensione dei campioni di soggetti esaminati. Le misure di esito sono rappresentate sia dalla valutazione di efficacia della molecola sul sintomo specifico sia dagli effetti legati a interruzione del trattamento e comparsa di eventi avversi, in particolare sonnolenza/sedazione, sintomi extrapiramidali, eventi cerebrovascolari. Sono stati anche reperiti studi a lungo termine che analizzano gli effetti dei farmaci antipsicotici sulla mortalità.

Il GdL sottolinea come complessivamente l'analisi, in studi di affidabilità mode-

rata, mostri prove chiare di efficacia in relazione alla riduzione del sintomo definito globalmente "agitazione" oltre che più in generale dei BPSD (valutazione di esito con NPI e CMAI), associate tuttavia a evidente aumento in frequenza di eventi avversi di tutti i tipi e, in alcuni casi, di mortalità. In particolare, va sottolineato come la maggior parte degli studi inclusi sia rivolto al trattamento dell'agitazione piuttosto che al trattamento dei disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici.

Per quanto riguarda l'analisi particolare delle singole molecole, il trattamento con aloperidolo non ha prodotto miglioramento né dei livelli di agitazione né dei disturbi comportamentali. Pimavanserina e brexpiprazolo, in studi isolati reperiti, hanno dimostrato un'efficacia su sintomi psicotici e livelli di agitazione, a fronte di un aumento del rischio di eventi avversi. Riguardo ad aripiprazolo, il trattamento a diverse dosi del farmaco migliora BPSD, sintomi psichiatrici, livelli di agitazione, ma è evidente un aumento della sonnolenza. Quetiapina, somministrata a diverse dosi, fino a un massimo di 200 mg die, migliora i BPSD (esiti con NPI) in studi di affidabilità moderata con un aumento di eventi avversi caratterizzato principalmente da sonnolenza. Risperidone al contrario, a un massimo di 1,5 mg die, migliora i livelli di agitazione ma non è efficace su altri BPSD, a fronte di un aumento di eventi avversi extrapiramidali, cerebrovascolari, sonnolenza, ma non mortalità.

La valutazione della sospensione del trattamento con antipsicotici rispetto alla continuazione del trattamento mostra, riguardo a un eventuale peggioramento dei BPSD, prove contrastanti nei diversi studi. La decisione di variare il farmaco antipsicotico assunto dalla persona rispetto a quella di continuarlo, valutata in un solo studio, non sembra offrire prove a favore di nessuna delle due opzioni.

Il GdL ha discusso sulla questione della sicurezza degli antipsicotici nelle persone con demenza e sull'incertezza dell'effettivo rapporto rischio-beneficio. La prova di rischi significativi del trattamento con antipsicotici in una popolazione fragile come quella costituita da persone con demenza impone di limitarne l'utilizzo solo alle condizioni rappresentate da un'urgente necessità di trattamento per prevenire danni alla persona con demenza o ad altri e nel caso di gravi quadri di agitazione, allucinazioni o deliri che pongono la persona in una condizione di grave *distress*. In questo senso l'uso sarebbe quindi mirato al trattamento di base del disturbo psicotico e sarebbe da ritenersi comunque appropriato al pari di una persona che non abbia una coesistente condizione di demenza.

Non solo la discussione sugli effetti positivi del farmaco, ma soprattutto quella riguardante gli effetti indesiderati deve essere condivisa con la persona che riceve il trattamento e con i suoi *caregiver*. L'eventualità di comparsa di effetti avversi suggerisce di fare particolare attenzione a somministrare la dose minima efficace e per il minor tempo possibile, operando una rivalutazione a breve termine del trattamento, che può essere interrotto, con modalità di sospensione idonee, nel momento in cui si constati un chiaro miglioramento del quadro, condividendo sempre con la persona e i *caregiver* la decisione. A tale scopo il GdL sottolinea l'importanza di programmare una valutazione regolare delle persone in trattamento e fornire un contatto alla persona e ai *caregiver* che necessitino di una rivalutazione al di fuori degli appuntamenti pro-

grammati. La scelta dell'indicazione relativa all'intervello di tempo appropriato per la rivalutazione è stata effettuata considerando il documento prodotto dall'*American Psychiatry Association* nel 2016 (Reus 2016). La discussione riguardo alla valutazione di efficacia del trattamento e l'ipotesi di interromperlo deve essere considerata a ogni incontro con la persona e i suoi *caregiver*.

Il GdL ha inoltre concordato che la terapia con antipsicotici non deve far escludere opzioni di trattamento non farmacologico, che siano già in corso o che si ritenga opportuno instaurare.

Una riflessione particolare merita il trattamento dei NCSD in corso di demenza associata a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia*, PDD) o di demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB). In particolare, nella DLB le allucinazioni rappresentano un sintomo cardine della patologia, associato a un ampio spettro di sintomi comportamentali e psichici.

L'utilizzo di farmaci ad azione antidopaminergica come gli antipsicotici, in particolare alcune molecole, può peggiorare i sintomi motori della PDD e influenzare negativamente il quadro dei disturbi cognitivi. Nel caso della DLB in particolare, l'uso di antipsicotici determina gravi reazioni di ipersensibilità (*Severe neuroleptic sensitivity*), descritte tra i *core criteria* della patologia. Il trattamento dei NCSD in questa patologia appare dunque ancora più complesso.[1]

L'utilizzo di farmaci stabilizzatori dell'umore come il valproato, a posologia massima di 1.500 mg die, non si è mostrato efficace per trattare BPSD, in particolare agitazione, aggressività e apatia, né ha mostrato di migliorare le ADL. A fronte di ciò, alcuni studi hanno evidenziato un peggioramento dei sintomi cognitivi. Le prove sulla carbamazepina suggeriscono un miglioramento dei sintomi psichiatrici nel gruppo trattato, senza differenza nella comparsa di eventi avversi, né influenza su ADL e sintomi cognitivi.

Il GdL ha concordato, come già considerato dal NICE, che le prove relative all'uso del valproato nelle persone con demenza non sembrano mostrare efficacia, pur riconoscendo che ciò contrasta con l'indiscusso effetto positivo che gli stabilizzatori dell'umore mostrano in persone non affette da demenza. Di conseguenza, il GdL ha convenuto di confermare la raccomandazione del NICE a limitare, tra persone con demenza, l'uso del valproato solo a chi aveva disturbi dell'umore preesistenti alla demenza e, in particolare, a quelle persone in cui il farmaco abbia già dimostrato efficacia. Le prove sugli altri stabilizzatori dell'umore sono molto limitate e quindi il GdL ha confermato la raccomandazione al solo valproato.

Il trattamento con cannabinoidi, in particolare THC (1,5 mg tre volte al giorno) e olio di cannabis, non ha dimostrato efficacia su agitazione, BPSD, frequenza di allucinazioni, funzioni cognitive, ma non ha fatto rilevare diminuzione della memoria, né aumentato rischio di eventi avversi.

L'assunzione di ginkgo biloba (240 mg die) ha mostrato un effetto positivo su

[1] NICE. Parkinson's disease in adults NICE guideline [NG71]. Ultimo aggiornamento: luglio 2017. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng71 (Ultima visita: 30/08/2023).

BPSD, *performance* nelle ADL, qualità della vita (studi di affidabilità da molto bassa a moderata).

L'uso di metilfenidato mostra prove contrastanti riguardo ad apatia, sintomi depressivi e *performance* nelle IADL, mentre la combinazione destrometorfano/quinidina migliora BPSD, agitazione, sintomi depressivi, a fronte di un aumento del rischio di eventi avversi.

Alcuni studi valutano AChEI e memantina specificamente per il trattamento dei NCSD in persone con demenza. Non ci sono prove sostanziali riguardo alle molecole studiate che suggeriscano di utilizzare queste categorie di farmaci per il trattamento di BPSD e agitazione.

La colina alfoscerato in combinazione con donepezil, rispetto al solo donepezil, dimostra di migliorare BPSD, apatia, funzioni cognitive, come valutato con ADAS-Cog e MMSE.

Il GdL, come già il NICE, in relazione ai risultati positivi preliminari relativi agli studi su destrometorfano-chinidina e colina alfoscerato per la gestione di sintomi quali agitazione e apatia, ha convenuto che sarebbe utile proseguire con queste linee di ricerca e ha confermato la formulazione di raccomandazioni di ricerca.

I disturbi del sonno nelle persone con demenza, caratterizzati da sonnolenza diurna e insonnia notturna, rappresentano un elemento molto critico per la qualità di vita della persona e dei *caregiver*. Nella valutazione complessiva di queste problematiche, il trattamento dell'insonnia notturna appare maggiormente rilevante rispetto a quello della sonnolenza diurna, soprattutto in relazione alla qualità di vita della persona oltre che in termini di carico assistenziale e stress del *caregiver*. L'analisi delle prove che riguarda la somministrazione di ipnoinduttori quali zolpidem e zopiclone non sembra offrire opzioni efficaci per il trattamento dell'insonnia notturna.

Il trazodone, molecola con effetti antidepressivi, ansiolitici e ipnotici in relazione ad assunzione di diversi dosaggi, a dosaggio di 50 mg die non si mostra efficace nel migliorare il tempo totale medio di sonno notturno. L'associazione paracetamolo/buprenorfina non aumenta il tempo medio totale di sonno notturno anche se sembra ridurre il tempo totale medio di sonno diurno nei soggetti trattati.

È stata confermata la raccomandazione di ricerca volta a valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici per i disturbi del sonno considerando l'importanza della questione e la relativa scarsità di dati.

Una considerazione generale sull'analisi delle prove di efficacia riguarda la questione che le popolazioni con disturbi del sonno studiate sono rappresentate da persone con disturbi del sonno non gravi, probabilmente per la difficoltà di condurre RCT in popolazioni che presentino gravi quadri sintomatologici. Per tale ragione è necessario tenere presente che le raccomandazioni formulate si riferiscono a una parte delle persone con demenza e disturbi del sonno, e che il giudizio e la decisione del medico resta fondamentale per affrontare le problematiche di quelle persone in cui si ritiene che vi sia un bisogno urgente di intervento notturno, soprattutto per prevenire danni alla persona stessa.

Riguardo alle prove sull'utilizzo di ginkgo biloba per il trattamento dei sintomi

comportamentali e psicologici delle persone con demenza, il NICE, pur riconoscendo i risultati positivi rilevati, riporta perplessità riguardo alle prove di interazioni farmacologiche in persone non affette da demenza. In relazione a queste osservazioni, unite al fatto che il ginkgo biloba è un prodotto che non può essere prescritto nelle cure primarie nel sistema sanitario del Regno Unito, il NICE ha ritenuto non appropriato formulare raccomandazioni sul suo uso. Il GdL, in accordo con quanto riportato dal NICE e considerando l'affidabilità delle prove, ha ritenuto di non formulare raccomandazioni in merito.

Trattamenti non farmacologici **Quesito 21b**

Una prima considerazione formulata dal GdL riguarda l'assoluta necessità di valutare attentamente e in modo specifico, in caso di NCSD, le possibili cause di disagio della persona con demenza, allo scopo di individuare possibili cause ambientali o fisiche, in particolare dolore, *delirium*, trattamenti inappropriati e assistenza inadeguata, che sostengano una condizione di *distress*, agitazione, aggressività, disturbi del sonno e più in generale altri disturbi psichici e comportamentali che si vadano a inserire sul quadro di disturbi cognitivi della persona. Bisogna sempre tenere presente la difficoltà della persona con demenza ad avere consapevolezza e/o riferire eventuali disagi fisici e ambientali.

Le considerazioni relative all'incertezza di efficacia dei trattamenti farmacologici sui NCDS nelle persone con demenza, di concerto con la consapevolezza dell'aumentato rischio di eventi avversi, ha condotto il GdL a confermare come, una volta che si sia assicurato il *comfort* fisico alla persona, la prima linea di trattamento debba essere rappresentata dall'offrire interventi psicosociali e ambientali per il trattamento iniziale e continuativo mirato a ridurre il *distress* in persone con demenza.

L'analisi delle prove relative alla gestione di agitazione, aggressività, *distress* e disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici mediante interventi psicosociali ha offerto alcuni elementi di riflessione. Studi su interventi multicomponente basati sulla partecipazione ad attività e incontri di gruppo non hanno prodotto sostanziali modificazioni riguardo ai livelli di agitazione e ai sintomi depressivi. Al contrario, l'intervento mirato a identificare i fattori determinanti stress e la successiva elaborazione di interventi mirati si è dimostrato efficace nel migliorare qualità della vita e sintomi depressivi. L'importanza di queste prove è stata sottolineata nella discussione del GdL, che ha sostenuto la raccomandazione ad assicurarsi che la persona con demenza continui ad avere accesso a interventi psicosociali e ambientali personalizzati per il *distress* sia durante l'eventuale trattamento con antipsicotici sia dopo l'interruzione dello stesso.

L'analisi delle prove riguardanti interventi psicologici di tipo cognitivo comportamentale e di tipo psicodinamico e interpersonale per il controllo dei disturbi psicocomportamentali, ha mostrato efficacia del trattamento su sintomi depressivi e ansia, non confermata tuttavia in altri studi che utilizzano misure di esito diverse. Anche interventi di *counselling* e supporto strutturato di tipo individuale e di gruppo offrono, come rilevato in studi di affidabilità moderata, un'opportunità di migliorare i sintomi

depressivi. La terapia della reminiscenza si è mostrata efficace nella gestione di ansia e depressione.

Sulla base delle prove, il GdL ha concordato che, dal momento che la popolazione valutata negli studi individuati è composta da persone con demenza lieve o moderata e depressione lieve o moderata, sia opportuno confermare la raccomandazione del NICE sul considerare trattamenti psicologici in riferimento solo alle persone con queste caratteristiche di malattia. Considerata tuttavia la rilevanza della questione e la relativa scarsità di prove, è proposta una specifica raccomandazione di ricerca su quali siano i trattamenti psicologici più efficaci per gestire la depressione o l'ansia in persone con demenza in tutte le fasi di malattia.

Riguardo la gestione del *distress* nella persona con demenza, il GdL sottolinea l'importanza di condurre una valutazione strutturata e approfondita della persona e del suo ambiente volta a identificare e affrontare le cause sottostanti il *distress* prima di prendere in considerazione qualsiasi intervento.

Se questa valutazione non riesce a identificare elementi a supporto della risoluzione del problema, tenendo presente quanto già discusso sul rischio aumentato di effetti avversi in relazione all'utilizzo di antipsicotici nelle persone con demenza, il GdL ha ribadito che la prima opzione di trattamento deve essere quella di offrire una gestione non farmacologica (ambientale e psicosociale) e solo successivamente decidere per un trattamento con farmaci psicotropi. È stato già discusso in relazione alle analisi delle prove relative alla formazione del personale (Quesito 9) come sia dimostrato che l'utilizzo di appropriati metodi non farmacologici consenta di ridurre l'uso di antipsicotici senza peraltro un conseguente aumento dei sintomi neuropsichiatrici. Le stesse prove relative all'importanza della formazione del personale sono emerse in relazione alla gestione di agitazione e aggressività, in studi che dimostrano come gli interventi sulla formazione del personale consentano i risultati migliori.

Una considerazione generale riguarda la predisposizione di attività personalizzate, incluse attività ludiche e artistiche, individuali o di gruppo, che dimostrano di offrire sicuramente un'opportunità nel controllo di sintomi specifici quali agitazione, aggressività, ansia e, come evidenziato in uno studio, anche dolore. Sulla base di queste prove, il GdL ha confermato la raccomandazione del NICE di offrire attività personalizzate per promuovere il coinvolgimento, la soddisfazione e l'interesse in persone con demenza che mostrano segni di agitazione o aggressività.

Gli studi volti a misurare il ruolo dell'organizzazione dell'assistenza, compresa l'implementazione di linee guida e di modelli interdisciplinari per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici, hanno dimostrato efficacia nel gestire soprattutto i livelli di agitazione.

Tra i diversi trattamenti oggetto di sperimentazione negli studi individuati, l'aromaterapia ha fornito prove contrastanti sul controllo dei BPSD, legate soprattutto alla diversa efficacia mostrata in studi che utilizzano diversi aromi. Sulla base delle prove preliminari il GdL ha deciso di formulare una nuova raccomandazione di ricerca con lo scopo di stimare la possibile efficacia di interventi di aromaterapia in persone con demenza che mostrano segni di agitazione o aggressività.

È stato possibile valutare la terapia assistita con gli animali (*Animal-Assisted Therapy*), in particolare con cani specificamente addestrati, per migliorare i NCSD in persone con demenza in un unico studio, in cui non sono emerse differenze riguardo a sintomi depressivi e agitazione.

L'utilizzo di un computer adattato in modo specifico per consentire l'accessibilità a persone con demenza è apparso efficace nel migliorare sintomi cognitivi e depressivi solo nei soggetti con demenza lieve.

Interventi basati sull'utilizzo assistito di bambole (*Doll therapy*) non si mostrano efficaci nel ridurre livelli di ansia (CMAI) e BPSD.

Diversi interventi di attività fisica, a intensità graduale, specificatamente elaborati al fine di simulare attività di vita quotidiana, non hanno mostrato, in persone con demenza, di trattare sintomi come BPSD e sintomi depressivi. Il GdL, considerata la rilevanza della questione e la scarsa disponibilità di prove, ha ritenuto opportuno formulare una nuova raccomandazione di ricerca mirata a esaminare l'utilità di interventi di esercizio fisico in persone con demenza che mostrano sintomi depressivi o segni di agitazione o apatia.

L'utilizzo di un giardino terapeutico sembra offrire, anche se valutato sulle prove di un solo studio, un miglioramento dei BPSD consentendo la riduzione della dose media di quetiapina prescritta. Sulla base delle prove in relazione alla rilevanza della questione, il GdL ha deciso di formulare una nuova raccomandazione di considerare l'utilizzo di giardini terapeutici per la riduzione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza e sintomi neuropsichiatrici.

L'esposizione a luce intensa in interventi di fototerapia migliora i livelli di confusione ma in nessuno studio mostra efficacia sul trattamento dei sintomi neuropsichiatrici.

L'analisi delle prove disponibili su interventi di musicoterapia attiva, recettiva o combinazione delle due modalità di intervento, oltre che interventi di musicoterapia attiva che includono sessioni assistite di gruppo, canto e utilizzo di strumenti musicali, hanno dimostrato capacità di controllo dei BPSD, miglioramento dei sintomi depressivi, delle *performance* nelle ADL e della qualità di vita (studi di affidabilità moderata) e riduzione dei livelli di agitazione. In alcuni casi sono emerse prove contrastanti su esiti come agitazione e ansia quando erano utilizzate diverse misure di valutazione del sintomo. La somministrazione di trattamenti di musicoterapia recettiva che prevedevano l'ascolto di brani e canzoni migliora complessivamente i BPSD. Alcuni studi rivolti a valutare l'effetto combinato di musicoterapia attiva e passiva e partecipazione a sessioni di gruppo basate su canto o utilizzo di strumenti musicali fanno rilevare un miglioramento dei sintomi depressivi, agitazione, disturbi psicocomportamentali e qualità della vita ma non di funzioni cognitive e apatia. Considerate le prove disponibili, il GdL ha formulato, rispetto al NICE, una nuova raccomandazione, che dà indicazione a considerare interventi di musicoterapia attiva e/o recettiva per la riduzione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza e sintomi neuropsichiatrici.

L'utilizzo di un robot interattivo da compagnia, in particolare un robot con le sembianze di un cucciolo di foca, ha mostrato prove sul migliorare sintomi depressivi e agitazione. Gli stessi esiti non sono stati raggiunti in uno studio che utilizzava un

robot con sembianze di una bambola. Rispetto al trattamento dell'ansia le prove sono contrastanti. Anche in relazione a questo trattamento il GdL ha formulato una nuova raccomandazione che invita a considerare l'utilizzo di robot terapeutici in persone con demenza con sintomi depressivi e segni di ansia e agitazione.

La messa a punto di attività personalizzate e adattate alla gravità di malattia per trattare i disturbi del sonno ha dimostrato di ridurre la durata totale media del sonno diurno ma non ha migliorato la durata totale media del sonno notturno. Anche le prove disponibili su attività mirate a migliorare igiene del sonno, esposizione a luce, esposizione a luce intensa (*bright light*) e attività fisica non rilevano efficacia né riguardo alla durata totale media del sonno notturno né sulla riduzione della sonnolenza diurna.

In relazione alla rilevanza della difficoltà di trattamento dei problemi inerenti sonnolenza diurna e insonnia notturna nelle persone con demenza, il GdL ha confermato la raccomandazione del NICE a considerare approcci di gestione integrati personalizzati che includano educazione all'igiene del sonno, esposizione alla luce diurna, esercizio fisico e attività personalizzate.

Il GdL, dal momento che sono disponibili prove molto limitate sulla specifica gestione dei NCSD nelle persone con PDD o DLB, ha quindi concordato sull'opportunità di fare riferimento alle indicazioni della Linea Guida del NICE su PD, evitando di generalizzare alcune considerazioni poste.[2]

[2] NICE. Parkinson's disease in adults NICE guideline [NG71]. Ultimo aggiornamento: luglio 2017. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/ng71 (Ultima visita: 30/08/2023).

Tabella 9. Sintesi delle prove identificate e delle indicazioni terapeutiche da scheda tecnica dei farmaci utilizzati per il trattamento dei sintomi non cognitivi nella demenza

Classe terapeutica	Dosi giornaliere investigate	Principali esiti di efficacia e sicurezza	Popolazioni investigate	Riferimenti bibliografici	Indicazioni terapeutiche
Antidepressivi					
Significativo miglioramento dei sintomi depressivi misurati tramite GDS, ma significativo aumento di eventi avversi (EA)					
Sertralina	50-200 mg	• Nessun effetto significativo. • Aumento significativo di EA.	AD	Banerjee 2011 Finkel 2004 Lyketsos 2003 Weintraub 2010	• Episodi depressivi maggiori. • Prevenzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori. • Disturbo da attacchi di panico, associato o meno ad agorafobia. • Disturbo ossessivo-compulsivo. • Disturbo da ansia sociale. • Disturbo Post-Traumatico da Stress.
Escitalopram	5-15 mg	• Nessun effetto significativo (studio di piccole dimensioni).	AD	An 2017	• Episodi depressivi maggiori. • Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia. • Disturbo d'ansia sociale. • Disturbo d'ansia generalizzato • Disturbo ossessivo-compulsivo.
Mirtazapina	45 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Banerjee 2011 Banerjee 2021	• Episodi depressivi maggiori negli adulti.
Vortioxetina	5-20 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi CSDD, GDS, ADL e MMSE. • Nessun aumento significativo di EA.	AD	Jeong 2022	• Episodi depressivi maggiori.
Citalopram	10-30 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi NPI. • Nessun aumento significativo di EA.	AD, VaD	Nyth 1990 Pollock 2002 Porsteinsson 2014 Zhou 2019	• Sindromi depressive endogene e prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze. • Disturbi d'ansia con crisi di panico, con o senza agorafobia.
Bupropione	150-300 mg	• Peggioramento significativo dei punteggi NPI e MADRaS.	AD	Maier 2020	• Episodi depressivi maggiori.
Fluoxetina	50-150 mg	• Nessun effetto significativo (studio di piccole dimensioni).	AD	Auchus 1997	**Adulti** • Episodi di depressione maggiore. • Disturbo ossessivo compulsivo, Bulimia nervosa. **Bambini e adolescenti di età ≥ 8 anni** • Episodi di depressione maggiore di grado da moderato a grave che non rispondono alla psicoterapia in 4-6 settimane.
Fluvoxamina	50-150 mg	• Nessun effetto significativo.	AD, demenza multi-infartuale	Olafsson 1992	• Episodi depressivi maggiori • Disturbo ossessivo compulsivo.
Trazodone	50-300 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Teri 2000	• Disturbi depressivi con o senza componente ansiosa negli adulti.

Classe terapeutica	Dosi giornaliere investigate	Principali esiti di efficacia e sicurezza	Popolazioni investigate	Riferimenti bibliografici	Indicazioni terapeutiche

Antipsicotici

Significativo miglioramento dei sintomi di ansia, agitazione e disturbi neuropsichiatrici misurati tramite CMAI, NPI, BPRS.
Aumento significativo di eventi extrapiramidali, sonnolenza, eventi cerebrovascolari e mortalità.
L'interruzione del trattamento con antipsicotici è associata a un significativo peggioramento dei BPSD.

Pimavanserina	34 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi NPI-PS. • Aumento del rischio di ricadute psicotiche in caso di interruzione del trattamento.	demenza (AD, PDD, DLB, FTD, VaD)	Ballard 2018 Tariot 2021	• Crisi psicotiche in persone con malattia di Parkinson (approvato solo da FDA). • Iter regolatorio in corso in FDA per la demenza di Alzheimer. Non approvato in Italia.
Brexpiprazolo	0,5-2 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi NPI-Agitation e CMAI. • Aumento significativo di EA.	AD	Grossberg 2020 Lee 2023	• Schizofrenia negli adulti. • Agitazione in persone con demenza di Alzheimer (approvato solo da FDA). Non approvato in Italia.
Aloperidolo	0,5-3 mg (max 12 mg)	• Nessun effetto significativo.	AD	Auchus 1997 Tariot 2006 Teri 2000 De Deyn 1999	• Aggressività persistente e sintomi psicotici in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a severa e demenza vascolare quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito e quando vi è rischio di danno verso sé stessi o gli altri. • Altre indicazioni in adulti e popolazione pediatrica.
Aripiprazolo	2-15 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi CMAI, NPI (a 10 mg die). • Aumento significativo di sonnolenza.	AD	De Deyn 2005 Mintzer 2007 Streim 2008	• Schizofrenia negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 15 anni. • Episodi maniacali di entità da moderata a grave nei pazienti con Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale. • Episodi maniacali di entità da moderata a grave negli adolescenti affetti da Disturbo Bipolare di Tipo I di età ≥ 13 anni, durata massima del trattamento 12 settimane.
Olanzapina	2,5-10 mg	• Nessun effetto significativo. • Aumento significativo di sonnolenza.	AD, VaD, demenza mista	De Deyn 2004 Deberdt 2005 Schneider 2006 Street 2000	• Schizofrenia negli adulti. • Episodio di mania da moderato a grave. • Prevenzione della recidiva nei pazienti con disturbo bipolare.
Quetiapina	25-100 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi NPI e BPRS. • Aumento significativo di sonnolenza.	Demenza (AD, PDD, DLB)	Ballard 2005 Kurlan 2007 Paleacu 2008 Schneider 2006 Tariot 2006 Zhong 2007	• Schizofrenia. • Disturbo bipolare o per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave. • Episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare o prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare, che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina. • Episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbi Depressivi Maggiori con risposta sub-ottimale alla monoterapia antidepressiva.

> segue: antipsicotici

Risperidone	0,5-2 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi CMAI. • Aumento di eventi extrapiramidali, cerebrovascolari e sonnolenza	AD	Brodaty 2003 De Deyn 1999 Deberdt 2005 Katz 1999 Mintzer 2006 Schneider 2006	• Aggressività persistente in persone con demenza di Alzheimer da moderata a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a sé stessi o agli altri, trattamento a breve termine (fino a 6 settimane). • Schizofrenia. • Episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari. • Aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale (criteri del DSM-IV), trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane).
Perfenazina	0,05-0,1 mg/kg	• Nessun effetto significativo (uno studio di piccole dimensioni)	AD	Pollock 2002	• Schizofrenie, stati paranoidi e mania. • Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, etc.). • Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio. • Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici. • Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi. • Vomito e singhiozzo incoercibile. • Dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

Classe terapeutica	Dosi giornaliere investigate	Principali esiti di efficacia e sicurezza	Popolazioni investigate	Riferimenti bibliografici	Indicazioni terapeutiche

Stabilizzanti dell'umore

Nessun beneficio osservato, peggioramento dei sintomi cognitivi osservati con valproato.

Valproato	250-1.500 mg	• Peggioramento significativo dei punteggi MMSE. • Nessun miglioramento significativo.	AD	Herrmann 2007 Porsteinsson 2001 Profenno 2005 Tariot 2005	• Epilessia generalizzata. • Epilessia parziale. • Sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).
Carbamazepina	100-300 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi BPRS (due studi di piccole dimensioni).	AD	Olin 2001 Tariot 1998	• Epilessie (psicomotorie o temporali, crisi generalizzate tonico-cloniche, forme miste, crisi focali). • Nevralgie essenziali del trigemino. • Mania.
Modafinil	100-200 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Frakey 2012	Eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia negli adulti.

Classe terapeutica	Dosi giornaliere investigate	Principali esiti di efficacia e sicurezza	Popolazioni investigate	Riferimenti bibliografici	Indicazioni terapeutiche
Farmaci per i disturbi del sonno					
Lemborexant	2,5-15 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Moline 2021	• Disturbi del sonno negli adulti (approvato solo da FDA). Non approvato in Italia
Suvorexant	10-20 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Herring 2020	• Disturbi del sonno negli adulti (approvato solo da FDA). Non approvato in Italia
Zolpidem	10 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Louzada 2022	• Insonnia negli adulti in situazioni in cui l'insonnia è debilitante o causa grave sofferenza al paziente (negli anziani è raccomandata una dose abituale giornaliera di 5 mg), trattamento a breve termine.
Zopiclone	7,5mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Louzada 2022	• Insonnia negli adulti in situazioni in cui l'insonnia è debilitante o causa grave sofferenza al paziente, trattamento a breve termine.
Trazodone	50 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Camargos 2014	• Disturbi depressivi con o senza componente ansiosa negli adulti.
Paracetamolo/ buprenorfina	-	• Miglioramento significativo dei punteggi CSDD. • Riduzione significativa della durata del sonno diurno.	AD	Blytt 2018 Erdal 2018	-
Melatonina	2-10 mg	• Nessun effetto significativo.	Demenza	Dowling 2008 Singer 2003 Wade 2014 van der Lek 2008 Delgado 2018	• Insonnia primaria caratterizzata da una scarsa qualità del sonno in persone di età ≥ 55 anni, trattamento a breve termine.
Psicostimolanti					
Metilfenidato	10-20 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi AES, CSDD, ADCS-CGIC, IADL.	AD	Herrmann 2008 Rosenberg 2013 Padala 2018 Mintzer 2021	• Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività.
AChEI/memantina					
Donepezil	10 mg	• Prosecuzione del trattamento produce miglioramento significativo dei punteggi NPI, NPI-*depression*, MMSE.	AD	Holmes 2004 Howard 2007	• Demenza di Alzheimer da lieve a moderata.
Rivastigmina	3-9 mg	• Nessun effetto significativo	AD	Mahlberg 2007 Ballard 2005	• Demenza di Alzheimer da lieve a moderata.
Memantina	20 mg	• Nessun effetto significativo.	AD	Bakchine 2008 Fox 2012 Peskind 2006 Porsteinsson 2008	•Disturbi cognitivi nella demenza di Alzheimer da moderata a grave.

Classe terapeutica	Dosi giornaliere investigate	Principali esiti di efficacia e sicurezza	Popolazioni investigate	Riferimenti bibliografici	Indicazioni terapeutiche
Colina alfoscerato					
Colina alfoscerato	1.200 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi MMSE, ADAS-Cog, NPI, NPI-*agitation*.	AD	Rea 2015	• Sindromi psico-organiche cerebrali degenerativo-involutive o secondarie a insufficienza cerebrovascolare, ossia disturbi cognitivi primitivi o secondari dell'anziano caratterizzati da deficit di memoria, da confusione e disorientamento, da calo di motivazione e iniziativa e dalla riduzione delle capacità attentive. • Alterazioni della sfera affettiva e del comportamento senile: labilità emotiva, irritabilità, indifferenza all'ambiente circostante. • Pseudo-depressione dell'anziano.
Cannabinoidi					
Cannabidiolo	21 gocce (11,8 mg CBD + 0,5 mg THC)	• Nessun effetto significativo.	Demenza	Hermush 2022	• Crisi associate alle sindromi di Lennox Gastaut o Dravet, in combinazione con clobazam, per pazienti di età ≥ 2 anni. • SM per alleviare i sintomi di spasticità.
THC	4,5 mg	• Nessun effetto significativo.	Demenza (AD, VaD, demenza mista)	Van den Elsen 2015	
Altri					
Destrometorfano-chinidina	60 mg/ 20 mg	• Miglioramento significativo dei punteggi NPI, NPI-agitation, CSDD. • Aumento significativo di EA.	AD	Cummings 2015	• Sindrome pseudobulbare negli adulti.
Prazosina	1-6 mg	• Miglioramento significativo (uno studio di piccole dimensioni).	AD	Wang 2009	• Ipertensione. • Ipertrofia prostatica benigna.

Raccomandazioni

Trattamenti per i sintomi non cognitivi della demenza

132	Prima di iniziare un trattamento farmacologico o non farmacologico per il *distress* in persone con demenza, condurre una valutazione strutturata mirata a: · esplorare le possibili cause del *distress* e · identificare e gestire le possibili cause cliniche o ambientali (per esempio dolore, *delirium*, cure inappropriate)	FORTE POSITIVA
133	Offrire interventi psicosociali e ambientali, una volta assicurato il *comfort* fisico, come trattamento iniziale e continuativo per ridurre il *distress* in persone con demenza.	FORTE POSITIVA
134	Assicurarsi che la persona con demenza continui ad avere accesso a interventi psicosociali e ambientali personalizzati per il *distress* sia durante il trattamento con antipsicotici sia dopo l'interruzione del trattamento.	FORTE POSITIVA
135	In persone con demenza che mostrano segni di agitazione o aggressività, offrire attività personalizzate per promuovere il coinvolgimento, la soddisfazione e l'interesse.	FORTE POSITIVA
136	Considerare interventi di formazione del personale per la gestione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza.	DEBOLE POSITIVA
137	Considerare l'utilizzo di giardini terapeutici per la riduzione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza e sintomi neuropsichiatrici.	DEBOLE POSITIVA
138	Considerare interventi di musicoterapia attiva e/o recettiva per la riduzione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza e sintomi neuropsichiatrici.	DEBOLE POSITIVA
139	Considerare trattamenti psicologici in persone con demenza da lieve a moderata che presentano sintomi depressivi e/o ansia da lievi a moderati.	DEBOLE POSITIVA
140	Considerare l'utilizzo di robot terapeutici in persone con demenza con sintomi depressivi e segni di ansia e agitazione.	DEBOLE POSITIVA
141	In persone con demenza che presentano disturbi del sonno, considerare approcci di gestione integrati personalizzati che includano educazione all'igiene del sonno, esposizione alla luce diurna, esercizio fisico e attività personalizzate.	DEBOLE POSITIVA
142	Prima di iniziare il trattamento con farmaci antipsicotici, discutere e condividere i benefici e rischi con la persona con demenza e i suoi *caregiver*. Considerare l'utilizzo di supporti decisionali a sostegno della discussione.	FORTE POSITIVA
143	Al momento di una prescrizione di un farmaco antipsicotico: · utilizzare la dose minima efficace e utilizzare il farmaco per la minor durata possibile; · rivalutare la persona almeno ogni quattro settimane, per determinare se persiste la necessità del trattamento.	FORTE POSITIVA

144	Offrire un trattamento con farmaci antipsicotici solamente a persone con demenza che: · sono a rischio di arrecare danno a sé stesse o agli altri oppure · mostrano segni di agitazione, allucinazioni o deliri che procurano loro una condizione di grave *distress*.	FORTE POSITIVA
145	Interrompere il trattamento con antipsicotico: · se la persona non mostra un evidente beneficio a seguito del trattamento e · a seguito di discussione e condivisione con la persona in trattamento e i suoi *caregiver*.	FORTE POSITIVA
146	Non offrire il valproato per la gestione di agitazione o aggressività in persone con demenza a meno che non sia indicato per altra condizione.	FORTE NEGATIVA
147	Non offrire i farmaci antidepressivi come trattamento di *routine* per la depressione da lieve a moderata in persone con demenza da lieve a moderata se non quando indicati per una preesistente condizione mentale grave.	FORTE NEGATIVA
148	Non offrire il bupropione per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza.	FORTE NEGATIVA
149	In persone con demenza a corpi di Lewy o demenza associata a malattia di Parkinson il trattamento con farmaci antipsicotici può causare un peggioramento dei sintomi motori della malattia e in alcuni casi determinare reazioni gravi di ipersensibilità al farmaco. Potrebbe essere necessario modificare gli interventi in persone con demenza. Per ulteriori indicazioni sul trattamento delle allucinazioni nella malattia di Parkinson, fare riferimento alla Tabella 6 a p. 105.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Trattamenti per i sintomi non cognitivi della demenza

30R	Qual è l'efficacia e la sicurezza di citalopram per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza?
31R	Qual è l'efficacia e la sicurezza di vortioxetina per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza?
32R	Qual è l'efficacia dei trattamenti farmacologici per i disturbi del sonno?
33R	Qual è l'efficacia e il rapporto costo-efficacia della combinazione destrometorfano-chinidina per la gestione dell'agitazione in persone con demenza?
34R	Qual è l'efficacia e il rapporto costo-efficacia della colina alfoscerato per la gestione dell'apatia in persone con demenza?
35R	Qual è la possibile efficacia di interventi di aromaterapia in persone con demenza che mostrano segni di agitazione o aggressività?

36R	Qual è l'utilità di interventi di esercizio fisico in persone con demenza che mostrano sintomi depressivi o segni di agitazione o apatia?
37R	Quali sono i trattamenti psicologici più efficaci per gestire la depressione o l'ansia in persone con demenza in ciascuna fase della malattia?

Bibliografia

Alessi CA, Martin JL, Webber AP et al. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2005; 53(5): 803-10.

An H, Choi B, Park KW et al. The Effect of Escitalopram on Mood and Cognition in Depressive Alzheimer's Disease Subjects. J Alzheimers Dis 2017; 55(2): 727-735.

Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9(4): 591-3.

Bademli K, Lök N, Selçuk-Tosun A. The effect of reminiscence therapy on cognitive functions, depression, and quality of life in Alzheimer patients: Randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2019; 34(1): 47-53.

Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis 2008; 13(1): 97-107.

Baker FA, Lee YEC, Sousa TV et al. Clinical effectiveness of music interventions for dementia and depression in elderly care (MIDDEL): Australian cohort of an international pragmatic cluster-randomised controlled trial. Lancet Healthy Longev 2022; 3: e153–65.

Ballard C, Banister C, Khan Z et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Neurol 2018; 17(3): 213-222. Erratum in: Lancet Neurol 2018; 17(4): 298.

Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 2005; 330(7496): 874.

Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. J Clin Psychiatry 2002; 63(7): 553-8.

Banerjee S, Hellier J, Dewey M et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011; 378(9789): 403-11.

Banerjee S, High J, Stirling S et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2021; 398(10310): 1487-1497.

Blytt KM, Husebo B, Flo E et al. Long-Term Pain Treatment Did Not Improve Sleep in Nursing Home Patients with Comorbid Dementia and Depression: A 13-Week Randomized Placebo-Controlled Trial. Front Psychol 2018; 9: 134.

Boström G, Conradsson M, Hörnsten C et al. Effects of a high-intensity functional exercise program on depressive symptoms among people with dementia in residential care: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(8): 868-78.

Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. J Geriatr Psychiatry Neurol 1997; 10(3): 119-26.

Brodaty H, Ames D, Snowdon J et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry 2003; 64(2): 134-43.

Bruvik FK, Allore HG, Ranhoff AH et al. The effect of psychosocial support intervention on depression in patients with dementia and their family caregivers: an assessor-blinded randomized controlled trial. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013; 3(1): 386-97.

Burns A, Allen H, Tomenson B et al. Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. Int Psychogeriatr 2009; 21(4): 711-21.

Burns A, Guthrie E, Marino-Francis F et al. Brief psychotherapy in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2005; 187: 143-7.

Burns A, Perry E, Holmes C et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of Melissa officinalis oil and donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2011; 31(2): 158-64.

Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. Am J Geriatr Psychiatry 2014; 22(12): 1565-74.

Ceccato E, Vigato G, Bonetto C et al. STAM protocol in dementia: a multicenter, single-blind, randomized, and controlled trial. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2012; 27(5): 301-10.

Chen K, Lou VW, Tan KC et al. Effects of a Humanoid Companion Robot on Dementia Symptoms and Caregiver Distress for Residents in Long-Term Care. J Am Med Dir Assoc 2020; 21(11): 1724-1728.e3.

Ching-Teng Y, Ya-Ping Y, Chia-Ju L et al. Effect of group reminiscence therapy on depression and perceived meaning of life of veterans diagnosed with dementia at veteran homes. Soc Work Health Care 2020; 59(2): 75-90.

Choi AN, Lee MS, Cheong KJ et al. Effects of group music intervention on behavioral and psychological symptoms in patients with dementia: a pilot-controlled trial. Int J Neurosci 2009; 119(4): 471-81.

Chu H, Yang CY, Lin Y et al. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. Biol Res Nurs 2014; 16(2): 209-17.

Churcher Clarke A, Chan JMY, Stott J et al. An adapted mindfulness intervention for people with dementia in care homes: feasibility pilot study. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32(12): e123-e131.

Cohen-Mansfield J, Libin A, Marx MS. Nonpharmacological treatment of agitation: a controlled trial of systematic individualized intervention. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62(8): 908-16.

Cohen-Mansfield J, Thein K, Marx MS et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions for agitation in advanced dementia: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2012; 73(9): 1255-61.

Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314(12): 1242-54.

D'Aniello GE, Cammisuli DM, Cattaneo A et al. Effect of a Music Therapy Intervention Using Gerdner and Colleagues' Protocol for Caregivers and Elderly Patients with Dementia: A Single-Blind Randomized Controlled Study. J Pers Med 2021; 11(6): 455.

Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13(8): 722-30.

De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(2): 115-26.

De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H et al. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. Clin Neurol Neurosurg 2005; 107(6): 497-508.

De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology 1999; 53(5): 946-55.

de Oliveira AM, Radanovic M, Homem de Mello PC et al. An intervention to reduce neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in dementia: Preliminary results from a randomized trial of the tailored activity program-outpatient version. Int J Geriatr Psychiatry 2019; 34(9): 1301-1307.

Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 367(16): 1497-507.

Devanand DP, Pelton GH, Cunqueiro K et al. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(9): 937-43.

Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2008; 56(2): 239-46.

Dowling GA, Mastick J, Hubbard EM et al. Effect of timed bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20 (8): 738-743.

Erdal A, Flo E, Aarsland D et al. Efficacy and Safety of Analgesic Treatment for Depression in People with Advanced Dementia: Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (DEP.PAIN.DEM). Drugs Aging 2018; 35(6): 545-558.

Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(1): 9-18.

Fleiner T, Dauth H, Gersie M et al. Structured physical exercise improves neuropsychiatric symptoms in acute dementia care: a hospital-based RCT. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 68.

Fossey J, Ballard C, Juszczak E et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. BMJ 2006; 332(7544): 756-61. Erratum in: BMJ 2006; 332(7544): 61.

Fox C, Crugel M, Maidment I et al. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. PLoS One 2012; 7(5): e35185.

Frakey LL, Salloway S, Buelow M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 2012; 73(6): 796-801.

Fujii M, Hatakeyama R, Fukuoka Y et al. Lavender aroma therapy for behavioral and psychological symptoms in dementia patients. Geriatr Gerontol Int 2008; 8(2): 136-8.

Giovagnoli AR, Manfredi V, Schifano L et al. Combining drug and music therapy in patients with moderate Alzheimer's disease: a randomized study. Neurol Sci 2018; 39(6): 1021-1028.

Gitlin LN, Marx K, Piersol CV et al. Effects of the tailored activity program (TAP) on dementia-related symptoms, health events and caregiver wellbeing: a randomized controlled trial. BMC Geriatr 2021; 21(1): 581.

Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Am J Geriatr Psychiatry 2020; 28(4): 383-400.

Hermush V, Ore L, Stern N et al. Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 951889.

Herring WJ, Ceesay P, Snyder E et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. Alzheimers Dement 2020; 16(3): 541-551.

Herrmann N, Lanctôt KL, Rothenburg LS et al. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23(2): 116-9.

Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE et al. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(3): 296-301.

Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S et al. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. J Psychiatr Res 2012; 46(6): 716-23.

Hjetland GJ, Kolberg E, Pallesen S et al. Ambient bright light treatment improved proxy-rated sleep but not sleep measured by actigraphy in nursing home patients with dementia: a placebo-controlled randomised trial. BMC Geriatr 2021; 21(1): 312.

Holmes C, Wilkinson D, Dean C et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology 2004; 63(2): 214-9.

Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2007; 357(14): 1382-92.

Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(11): 1186-94.

Inel Manav A, Simsek N. The Effect of Reminiscence Therapy With Internet-Based Videos on Cognitive Status and Apathy of Older People With Mild Dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol 2019; 32(2): 104-113.

Jeong HW, Yoon KH, Lee CH et al. Vortioxetine Treatment for Depression in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Clin Psychopharmacol Neurosci 2022; 20(2): 311-319.

Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry 1999; 60(2): 107-15.

Koh IS, Kang HS. Effects of Intervention Using PARO on the Cognition, Emotion, Problem Behavior, and Social Interaction of Elderly People with Dementia. Journal of Korean Academy of Community Health Nursing 2018; 29(3): 300-309.

Kurlan R, Cummings J, Raman R et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology 2007; 68(17): 1356-63.

Kwan RYC, Leung MCP, Lai CKY. A Randomized Controlled Trial Examining the Effect of Acupressure on Agitation and Salivary Cortisol in Nursing Home Residents with Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2017; 44(1-2): 92-104.

Larsson V, Aarsland D, Ballard C et al. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2010; 25(10): 1030-8.

Lee D, Slomkowski M, Hefting N et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2023 Nov 6: e233810. Epub ahead of print.

Liang A, Piroth I, Robinson H et al. A Pilot Randomized Trial of a Companion Robot for People With Dementia Living in the Community. J Am Med Dir Assoc 2017; 18(10): 871-878.

Lichtwarck B, Selbaek G, Kirkevold Ø et al. Targeted Interdisciplinary Model for Evaluation and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms: A Cluster Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry 2018; 26(1): 25-38.

Lin PW, Chan WC, Ng BF et al. Efficacy of aromatherapy (Lavandula angustifolia) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(5): 405-10.

Lin Y, Chu H, Yang CY et al. Effectiveness of group music intervention against agitated behavior in elderly persons with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(7): 670-8.

Liu MN, Liou YJ, Wang WC et al. Group Music Intervention Using Percussion Instruments to Reduce Anxiety Among Elderly Male Veterans with Alzheimer Disease. Med Sci Monit 2021; 27: e928714.

Louzada LL, Machado FV, Quintas JL et al. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology 2022; 47(2): 570-579.

Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(7): 737-46.

Lyketsos CG, Lindell Veiel L, Baker A et al. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in de-

mentia patients residing in long-term care. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14(7): 520-5.

Lyu J, Zhang J, Mu H et al. The Effects of Music Therapy on Cognition, Psychiatric Symptoms, and Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2018; 64(4): 1347-1358.

Mahlberg R, Walther S, Eichmann U et al. Effects of rivastigmine on actigraphically monitored motor activity in severe agitation related to Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. Arch Gerontol Geriatr 2007; 45(1): 19-26.

Maier F, Spottke A, Bach JP et al. Bupropion for the Treatment of Apathy in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020; 3(5): e206027. Erratum in: JAMA Netw Open 2021; 4(5): e2114100.

Maltais M, Rolland Y, Vellas B et al. Effect of Exercise on Behavioral Symptoms and Pain in Patients With Dementia Living in Nursing Homes. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2019; 34(2): 89-94.

McCreedy EM, Sisti A, Gutman R et al. Pragmatic Trial of Personalized Music for Agitation and Antipsychotic Use in Nursing Home Residents With Dementia. J Am Med Dir Assoc 2022; 23(7): 1171-1177.

McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2011; 59(8): 1393-402.

Mintzer J, Greenspan A, Caers I et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 280-91.

Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW et al. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2021; 78(11): 1324-1332.

Mintzer JE, Tune LE, Breder CD et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15(11): 918-31.

Moline M, Thein S, Bsharat M et al. Safety and Efficacy of Lemborexant in Patients With Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder and Alzheimer's Disease Dementia: Results From a Phase 2 Randomized Clinical Trial. J Prev Alzheimers Dis 2021; 8(1): 7-18.

Molteni V, Vaccaro R, Ballabio R et al. Doll Therapy Intervention Reduces Challenging Behaviours of Women with Dementia Living in Nursing Homes: Results from a Randomized Single-Blind Controlled Trial. J Clin Med 2022; 11(21): 6262.

Morales-Delgado R, Cámara-Lemarroy CR, Salinas-Martínez R et al. A randomized placebo-controlled trial evaluating the effect of melatonin on sleep quality in patients with mild-moderate dementia. Eur Geriatr Med 2018; 9(4): 449-454.

Moyle W, Jones CJ, Murfield JE et al. Use of a Robotic Seal as a Therapeutic Tool to Improve Dementia Symptoms: A Cluster-Randomized Controlled Trial. J Am Med Dir Assoc 2017; 18(9): 766-773.

Moyle W, Murfield J, Jones C et al. Can lifelike baby dolls reduce symptoms of anxiety, agitation, or aggression for people with dementia in long-term care? Findings from a pilot randomised controlled trial. Aging Ment Health 2019; 23(10): 1442-1450.

Napryeyenko O, Borzenko I; GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung 2007; 57(1): 4-11.

Nikolova G, Yancheva S, Raychev I et al. Ginkgo biloba extract in dementia: A 22-week randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Bulgarian Neurology 2013; 14: 139-143.

Novelli MMPC, Machado SCB, Lima GB et al. Effects of the Tailored Activity Program in Brazil (TAP-BR) for Persons With Dementia: A Randomized Pilot Trial. Alzheimer Dis Assoc Disord 2018; 32(4): 339-345.

Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. Br J Psychiatry 1990; 157: 894-901.

Olafsson K, Jørgensen S, Jensen HV et al. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. Acta Psychiatr Scand 1992; 85(6): 453-6.

Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S et al. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9(4): 400-5.

Oliveira AM, Radanovic M, Mello PCH et al. Adjunctive Therapy to Manage Neuropsychiatric Symptoms in Moderate and Severe Dementia: Randomized Clinical Trial Using an Outpatient Version of Tailored Activity Program. J Alzheimers Dis 2021; 83(1): 475-486.

Olsen C, Pedersen I, Bergland A et al. Effect of animal-assisted interventions on depression, agitation and quality of life in nursing home residents suffering from cognitive impairment or dementia: a cluster randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31(12): 1312-1321.

Padala PR, Boozer EM, Lensing SY et al. Neuromodulation for Apathy in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study. J Alzheimers Dis 2020; 77(4): 1483-1493.

Padala PR, Padala KP, Lensing SY et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry 2018; 175(2): 159-168.

Paleacu D, Barak Y, Mirecky I et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(4): 393-400.

Pedrinolla A, Tamburin S, Brasioli A et al. An Indoor Therapeutic Garden for Behavioral Symptoms in Alzheimer's Dis-

ease: A Randomized Controlled Trial. J Alzheimers Dis 2019; 71(3): 813-823.

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(8): 704-15.

Petersen S, Houston S, Qin H et al. Utilization of Robotic Pets in Dementia Care. J Alzheimers Dis 2017; 55(2): 569-574.

Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. Am J Psychiatry 2002; 159(3): 460-5.

Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA 2014; 311(7): 682-91.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008; 5(1): 83-9.

Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9(1): 58-66.

Profenno LA, Jakimovich L, Holt CJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of safety and tolerability of two doses of divalproex sodium in outpatients with probable Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2005; 2(5): 553-8.

Pu L, Moyle W, Jones C et al. The Effect of Using PARO for People Living With Dementia and Chronic Pain: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Am Med Dir Assoc 2020; 21(8): 1079-1085.

Rapp MA, Mell T, Majic T et al. Agitation in nursing home residents with dementia (VIDEANT trial): effects of a cluster-randomized, controlled, guideline implementation trial. J Am Med Dir Assoc 2013; 14(9): 690-5.

Rea R, Carotenuto A, Traini E et al. Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. J Alzheimers Dis 2015; 48(2): 377-83.

Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. Am J Psychiatry 2016; 173(5): 543-6.

Richards KC, Beck C, O'Sullivan PS et al. Effect of individualized social activity on sleep in nursing home residents with dementia. J Am Geriatr Soc 2005; 53(9): 1510-7.

Ridder HM, Stige B, Qvale LG et al. Individual music therapy for agitation in dementia: an exploratory randomized controlled trial. Aging Ment Health 2013; 17(6): 667-78.

Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299(22): 2642-55.

Rosenberg PB, Lanctôt KL, Drye LT et al. Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2013; 74(8): 810-6.

Ruths S, Straand J, Nygaard HA et al. Effect of antipsychotic withdrawal on behavior and sleep/wake activity in nursing home residents with dementia: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. The Bergen District Nursing Home Study. J Am Geriatr Soc 2004; 52(10): 1737-43.

Ruths S, Straand J, Nygaard HA et al. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(9): 889-95.

Sautter SW, Ord AS, Azher A et al. Benefits of Computer Engagement in Older Adults with Dementia. Gerontol Geriatr Med 2021; 7: 2333721421992996.

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med 2006; 355(15): 1525-38.

Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. Sleep 2003; 26(7): 893-901.

Spector A, Charlesworth G, King M et al. Cognitive-behavioural therapy for anxiety in dementia: pilot randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2015; 206(6): 509-16.

Stanley MA, Calleo J, Bush AL et al. The peaceful mind program: a pilot test of a cognitive-behavioral therapy-based intervention for anxious patients with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2013; 21(7): 696-708.

Street JS, Clark WS, Gannon KS et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(10): 968-76.

Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16(7): 537-50.

Sung HC, Chang AM, Lee WL. A preferred music listening intervention to reduce anxiety in older adults with dementia in nursing homes. J Clin Nurs 2010; 19(7-8): 1056-64

Sung HC, Lee WL, Li TL et al. A group music intervention using percussion instruments with familiar music to reduce anxiety and agitation of institutionalized older adults with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27(6): 621-7.

Tang Q, Zhou Y, Yang S et al. Effect of music intervention on apathy in nursing home residents with dementia. Geriatr Nurs 2018; 39(4): 471-476.

Tappen RM, Williams CL. Therapeutic conversation to improve mood in nursing home residents with Alzheimer's disease. Res Gerontol Nurs 2009; 2(4): 267-75.

Tariot PN, Erb R, Podgorski CA et al. Efficacy and tolerability of

carbamazepine for agitation and aggression in dementia. Am J Psychiatry 1998; 155(1): 54-61.

Tariot PN, Raman R, Jakimovich L et al. Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer Disease complicated by agitation: a randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13(11): 942-9.

Tariot PN, Schneider L, Katz IR et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(9): 767-76.

Teri L, Logsdon RG, Peskind E et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Neurology 2000; 55(9): 1271-8.

Teri L, Logsdon RG, Uomoto J et al. Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 1997; 52(4): P159-66.

Tse MMY, Lau JL, Kwan R et al. Effects of play activities program for nursing home residents with dementia on pain and psychological well-being: Cluster randomized controlled trial. Geriatr Gerontol Int 2018; 18(10): 1485-1490.

van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. Neurology 2015; 84(23): 2338-46.

van Reekum R, Clarke D, Conn D et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. Int Psychogeriatr 2002; 14(2): 197-210.

Wade AG, Farmer M, Harari G et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Clin Interv Aging 2014; 9: 947-61.

Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). BMJ 2012; 345: e4693.

Wang LY, Shofer JB, Rohde K et al. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. Am J Geriatr Psychiatry 2009; 17(9): 744-51.

Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. Am J Geriatr Psychiatry 2010; 18(4): 332-40.

Yang B, Yang S, Zhang Y et al. Stressor-Oriented MUlticomponent Intervention and the WeLl-Being of Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial (SOUL-P). J Alzheimers Dis 2021; 79(1): 141-152.

Yang MH, Lin LC, Wu SC et al. Comparison of the efficacy of aroma-acupressure and aromatherapy for the treatment of dementia-associated agitation. BMC Complement Altern Med 2015; 15:93.

Yilmaz CK, Aşiret GD. The Effect of Doll Therapy on Agitation and Cognitive State in Institutionalized Patients With Moderate-to-Severe Dementia: A Randomized Controlled Study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2021; 34(5): 370-377.

Young DK, Kwok TC, Ng PY. A single blind randomized control trial on support groups for Chinese persons with mild dementia. Clin Interv Aging 2014; 9: 2105-12.

Yuen I, Kwok T. Effectiveness of DementiAbility Methods: The Montessori Way on agitation in long-term care home residents with dementia in Hong Kong. Int J Geriatr Psychiatry 2019; 34(9): 1352-1358.

Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J et al. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Alzheimer Res 2007; 4(1): 81-93.

Zhou T, Wang J, Xin C et al. Effect of memantine combined with citalopram on cognition of BPSD and moderate Alzheimer's disease: A clinical trial. Exp Ther Med 2019; 17(3): 1625-1630.

Zhou X, Wang Y, Lv S et al. Transcranial magnetic stimulation for sleep disorders in Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, and sham-controlled pilot study. Neurosci Lett 2022; 766: 136337.

Zou C, Mei X, Li X et al. Effect of light therapy on delirium in older patients with Alzheimer's disease-related dementia. J Psychiatr Res 2022; 149: 124-127.

Valutazione e trattamento delle malattie intercorrenti

Quesito 22a	**Esistono metodi efficaci per valutare le malattie intercorrenti in persone con demenza, differenti da quelli già in uso per persone senza demenza?**
Quesito 22b	**Esistono metodi efficaci per trattare le malattie intercorrenti in persone con demenza, differenti da quelli già in uso per persone senza demenza?**

Ricerca della letteratura

	QUESITO 22A	QUESITO 22B
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	16.169	16.169
Studi selezionati e letti in *full text*	8	8
Studi inclusi	2	4
Studi inclusi NICE	7	23
Totale studi inclusi	9	27

Criteri di eleggibilità

QUESITO 22A

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza o senza una diagnosi di demenza.
Intervento	Osservazioni, valutazioni, scale o strumenti utilizzati per valutare la presentazione e la gravità di una condizione acuta specificamente in persone con demenza.
Confronti	• Osservazioni, valutazioni, scale o strumenti utilizzati per valutare la presentazione e la gravità di una condizione acuta specificamente in persone senza demenza. • Valutazione standard.
Esiti	• Tasso di malattie intercorrenti correttamente identificate in persone con demenza. • Accuratezza dei test (inclusa sensibilità, specificità e valori predittivi). • Esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali. • Qualità della vita delle persone con demenza. • Uso di risorse e costi.

QUESITO 22B

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza e segni e sintomi di una malattia intercorrente.
Intervento	Interventi farmacologici, strategie di automedicazione o strategie osservazionali specifiche per persone con demenza e almeno una malattia intercorrente.
Confronti	• Interventi farmacologici, strategie di automedicazione o strategie osservazionali per persone con almeno una malattia intercorrente ma non specifiche per persone con demenza. • Trattamenti standard.
Esiti	• Variazioni/risoluzione dei sintomi non cognitivi. • Esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali. • Variazioni nella polifarmacoterapia appropriata. • Problemi relativi al trattamento, quali ricoveri potenzialmente evitabili ed eventi avversi. • Esiti relativi all'intervento, inclusa aderenza e soddisfazione delle persone con demenza e dei loro *caregiver*. • Qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno sperimentale e osservazionale che indagavano l'utilità di strumenti di valutazione dei sintomi e della gravità delle patologie intercorrenti e l'efficacia dei trattamenti per tali patologie in persone con demenza. Si sono definite come patologie intercorrenti le condizioni con esordio successivo alla diagnosi di demenza. In entrambi i quesiti è stata considerata solamente la letteratura mirata a identificare e valutare efficacia e utilità di interventi diagnostici o terapeutici specifici per persone con demenza, pertanto diversi da quelli usualmente utilizzati in persone senza una diagnosi di demenza.

Sintesi delle prove

Quesito 22a

DOLORE

Complessivamente, sei studi valutavano l'utilità di strumenti specifici per la valutazione del dolore. Uno studio su 600 partecipanti (Mosele 2012) valutava la *performance* dello strumento PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*) somministrato da un professionista sanitario confrontata con una scala di valutazione numerica autoriferita (NRS, *Numerical Rating Scale*). Lo studio riporta, nel gruppo con declino cognitivo rispetto al gruppo cognitivamente normale, una prevalenza più alta di dolore valutato sia tramite PAINAD (RR 1,39, IC 95% 1,20 – 1,62, I^2 n.a., affidabilità bassa) sia tramite NRS (RR 1,19, IC 95% 1,00 – 1,41, I^2 n.a., affidabilità bassa) e una presenza media maggiore di dolore riportato tramite PAINAD (MD 0,70, IC

95% 0,26 – 1,14, I^2 n.a., affidabilità bassa) ma non tramite NRS (MD 0,30, IC 95% -0,25 – 0,85, I^2 n.a., affidabilità bassa). Un secondo studio su 25 partecipanti (DeWaters 2008) riporta una correlazione tra PAINAD e NRS sia nel gruppo con declino cognitivo (p < 0,001) sia nel gruppo cognitivamente normale (p < 0,001) (affidabilità molto bassa).

Uno studio su 40 partecipanti (Horgas 2007) valutava la correlazione tra lo strumento NOPPAIN (*Non Communicative Patients Pain Assessment*) e due strumenti autoriferiti, una scala di valutazione numerica (NRS) e una scala con descrittori verbali (*Verbal Descriptor Scale*, VDS). Lo studio non riporta una correlazione tra l'intensità di dolore riportata tramite lo strumento NOPPAIN e i due strumenti per il gruppo con declino cognitivo, mentre riporta una correlazione tra NOPPAIN e i due strumenti per il gruppo cognitivamente integro (p < 0,001, affidabilità bassa). Per quanto riguarda il numero di indicatori di dolore osservati, lo studio riporta una correlazione tra NOPPAIN e numero di indicatori sia nel gruppo con declino cognitivo (p < 0,001, affidabilità bassa) sia nel gruppo cognitivamente normale (p < 0,001, affidabilità bassa).

Uno studio su 174 partecipanti (Van Herk 2009) confrontava la *performance* nella REPOS (*Rotterdam Elderley Pain Observation Scale*) rispetto alle scale PAINAD e NRS. Lo studio riporta una correlazione tra REPOS e PAINAD (rs = 0,75, IC 95% 0,66 – 0,82, affidabilità molto bassa), ma non tra REPOS e NRS (rs = 0,19, IC 95% 0,01 – 0,35, affidabilità molto bassa) nel gruppo con declino cognitivo, mentre non riporta una correlazione tra REPOS e PAINAD (rs = 0,61, IC 95% 0,40 – 0,76, affidabilità molto bassa) o NRS (rs = 0,36, IC 95% 0,09 – 0,58, affidabilità molto bassa) nel gruppo senza declino cognitivo. Lo studio riporta anche una differenza tra *score* mediani di dolore tra gruppo con declino cognitivo e gruppo senza declino cognitivo (p = 0,0002, affidabilità molto bassa).

Uno studio su 125 partecipanti (Lukas 2013) confrontava la *performance* nelle scale APS (*Abbey Pain Scale for dementia patients*), PAINAD e NOPPAIN rispetto a un questionario autoriferito. Lo studio riporta una correlazione tra le scale obiettive e il questionario autoriferito (p < 0,001 per tutte le scale, affidabilità moderata) sia nel gruppo con declino cognitivo sia nel gruppo cognitivamente normale (APS p = 0,01, PAINAD p = 0,06, NOPPAIN p = 0,01, affidabilità moderata) e una maggiore concordanza tra strumenti obiettivi e questionario autoriferito nel gruppo con declino cognitivo (APS 78,3%, PAINAD 73,3%, NOPPAIN 80,0%, affidabilità moderata) rispetto al gruppo cognitivamente normale (APS 66,1%, PAINAD 66,1%, NOPPAIN 69,2%, affidabilità moderata).

Uno studio su 190 partecipanti (Ersek 2019) confrontava la *performance* dello strumento PIMD (*Pain Intensity Measure for persons with Dementia*) e rispetto agli strumenti MOBID (*Mobilization – Observation – Behaviour – Intensity – Dementia*) e ECPIR (*Expert Clinician Pain Intensity Rating*). Lo studio riporta una correlazione tra le scale PIMD e MOBID nella valutazione dell'intensità del dolore a riposo (p = 0,02, affidabilità bassa) e in movimento (p < 0,001, affidabilità bassa) e tra le scale PIMD e ECPIR nella valutazione dell'intensità del dolore in movimento (p < 0,001, affidabilità bassa), ma non a riposo (p = 0,8, affidabilità bassa).

CADUTE

Uno studio valutava la *performance* nella scala BBS (*Berg Balance Scale*) per la valutazione delle cadute. Lo studio (Kato-Narita 2011), su 88 partecipanti, riporta una differenza tra i punteggi BBS tra il gruppo con declino cognitivo e il gruppo cognitivamente integro (MD -1,80, IC 95% -3,60 – -0,54, I^2 n.a., affidabilità bassa) e una correlazione tra il punteggio BBS e il numero di cadute negli ultimi 12 mesi sia nel gruppo con declino cognitivo (p = 0,045, affidabilità bassa) sia nel gruppo cognitivamente sano (p = 0,015, affidabilità bassa).

DELIRIUM

Due studi valutavano la *performance* di strumenti mirati alla valutazione del *delirium*. Uno studio su 125 partecipanti (Sepulveda 2015) valutava l'accuratezza della scala DRS (*Delirium Rating Scale*) rispetto ai criteri standard. Lo studio riporta una buona accuratezza dello strumento sia nel gruppo con declino cognitivo sia nel gruppo cognitivamente integro rispetto a DSM-5 (gruppo con declino cognitivo 87,03%; gruppo cognitivamente integro 98,86%; MD 11,83, IC 95% 3,07 – 20,59, affidabilità bassa), ICD-10 (gruppo con declino cognitivo 86,69%; gruppo cognitivamente integro 97,37%; MD 10,68, IC 95% 1,62 – 19,74, affidabilità bassa), DSM-III-R (gruppo con declino cognitivo 88,55%; gruppo cognitivamente integro 100%; MD 11,45, IC 95% 3,02 – 19,88, affidabilità bassa) e DSM-IV (gruppo con declino cognitivo 88,29%; gruppo cognitivamente integro 100%; MD 11,71, IC 95% 3,44 – 19,98, affidabilità bassa).

Il secondo studio valutava l'accuratezza dello strumento *Family Confusion Assessment Method* (FAM-CAM) confrontato con la versione della scala CAM somministrata in *setting* di emergenza. Lo studio (Mailhot 2020), su 108 partecipanti, riporta una sensibilità del 56,7% e una specificità dell'83,3% per il campione totale (affidabilità bassa) e valori di sensibilità di 60,8% e 42,8% e specificità di 74,3% e 90,7% rispettivamente nel gruppo di partecipanti con demenza e nel gruppo di partecipanti senza demenza (affidabilità bassa).

Quesito 22b

DOLORE

Complessivamente, sei studi valutavano interventi mirati alla gestione del dolore. Uno studio su 173 partecipanti (Fuchs-Lacelle 2008) valutava l'implementazione di una *checklist* per la valutazione strutturata del dolore (*Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate*, PACSLAC) rispetto alla valutazione standard. Lo studio riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli del punteggio PRN (*Pro Re Nata*) di quantificazione dei farmaci a tre mesi (MD 0,005, p = 0,00, I^2 n.a., affidabilità bassa) e una riduzione dello stress relativo alle attività assistenziali (MD -6,10, p = 0,04, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Due studi valutavano l'implementazione di un protocollo strutturato per il trattamento del dolore (*Stepwise Protocol of Treating Pain*, SPTP) rispetto al trattamento

standard. Uno studio su 241 partecipanti (Husebo 2014) riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -9,60, IC 95% -15,68 – -3,52, I^2 n.a., affidabilità moderata). Il secondo studio (Sandvik 2014), su 327 partecipanti, riporta un miglioramento del dolore misurato tramite lo strumento MOBID-2 (*Mobilization-Observation-Behavior-Intensity-Dementia-2*) sia in generale (MD -3,40, IC 95% -6,42 – -0,38, I^2 n.a., affidabilità moderata), sia specificamente del dolore muscoloscheletrico (MOBID-2 parte 1: MD -2,60, IC 95% -4,37 – -0,83, I^2 n.a., affidabilità moderata) e di organi interni, testa e cute (MOBID-2 parte 2: MD -1,40, IC 95% -2,17 – -0,63, I^2 n.a., affidabilità moderata).

Uno studio valutava un protocollo strutturato di identificazione e trattamento del dolore (*Pain Recognition and Treatment*, PRT) rispetto a un intervento di formazione sulla gestione del dolore. Lo studio (Chen 2016), su 195 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli nel livello di dolore riportato settimanalmente (PAINAD: MD -1,05, IC 95% -1,46 – -0,64, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nel numero medio di interventi farmacologici (MD -0,35, IC 95% -0,72 – 0,02, I^2 n.a., affidabilità bassa) e non farmacologici (MD 0,03, IC 95% -0,24 – 0,30, I^2 n.a., affidabilità bassa) settimanali e nel livello di agitazione (CMAI: MD -0,10, IC 95% -2,46 – 2,26, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Uno studio valutava l'implementazione di un protocollo di gestione del dolore (*Observational Pain Management Protocol*, OPMP) rispetto alla gestione standard. Lo studio (Liu 2017), su 162 partecipanti, riporta, nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, un aumento della frequenza media di trattamenti farmacologici (MD 8,62, IC 95% 7,28 – 9,96, I^2 n.a., affidabilità bassa) e una riduzione del livello di dolore riportato (PAINAD: MD -1,69, IC 95% -2,57 – -0,81, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nella quantità media, valutata tramite la scala MSQ (*Medication Quantification Scale*), di farmaci per il dolore (MD -0,52, IC 95% -7,76 – 6,72, I^2 n.a., affidabilità bassa) e di agenti psicotropi (MD 4,28, IC 95% -9,32 – 17,88, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Un ultimo studio valutava un intervento tramite stimolazione elettrica transcutanea nervosa (*Trans Cutaneous Electrical Nerve Stimulation*, TENS) per la gestione del dolore. Lo studio (Hahm 2019), su 32 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel livello di dolore misurato tramite algometro (MD 0,30, IC 95% -0,26 – 0,86, I^2 n.a., affidabilità bassa).

DELIRIUM

Uno studio valutava un intervento di stimolazione cognitiva basato sulla partecipazione ad attività ricreative personalizzate per la gestione del *delirium*. Lo studio (Kolanowski 2011), su 16 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nello stato funzionale (BI, *Barthel Index*: MD 4,33, IC 95% -12,64 – 21,30, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), nei livelli di confusione (CAM, *Confusion Assessment Method*: MD -0,17, IC 95% -0,70 – 0,36, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), nel *delirium* (DRS, *Dementia Rating Scale*: MD -1,80, IC 95% -11,74 – 8,14, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nelle

funzioni cognitive (MMSE: MD 0,59, IC 95% -10,13 – 11,31, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

FRATTURA DELL'ANCA

In totale, nove studi valutavano interventi mirati alla gestione di persone con demenza in riabilitazione a seguito di frattura dell'anca. Uno studio su 199 partecipanti (Stenvall 2007) analizzava un intervento di gestione multidimensionale rispetto all'assistenza standard. Lo studio riporta una minore incidenza di cadute nel gruppo con demenza rispetto al gruppo complessivo (tot: IRR 0,38, IC 95% 0,20 – 0,76; demenza: IRR 0,07, IC 95% 0,01 – 0,57, affidabilità moderata).

Uno studio valutava un intervento di potenziamento dell'assistenza in regime di ricovero rispetto all'assistenza standard. Lo studio (Stenvall 2012), su 64 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel tasso di indipendenza nelle ADL (RR 4,35, IC 95% 0,19 – 101,46, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità (RR 2,25, IC 95% 0,73 – 6,93, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) a 12 mesi.

Cinque studi valutavano un intervento di potenziamento dell'assistenza in regime di ricovero e domiciliare rispetto all'assistenza standard. Tre studi (Freter 2017, Stenvall 2012, Uy 2008), su un totale di 152 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nel tasso di mortalità durante il ricovero (RR 0,63, IC 95% 0,21 – 1,91, I^2 17%, affidabilità molto bassa).

Per quanto riguarda gli esiti a 12 mesi, due studi su un totale di 177 partecipanti (Huusko 2000, Shyu 2012) non riportano differenze tra gruppi nel tasso mortalità (RR 1,06, IC 95% 0,53 – 2,13, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Uno studio su 36 partecipanti (Shyu 2012) non riporta differenze tra gruppi in incidenza di cadute (RR 0,22, IC 95% 0,01 – 4,33, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) mentre riporta una differenza significativa nella *performance* nelle ADL (*Chinese*-BI: MD 25,40, IC 95% 10,89 – 39,91, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Due studi valutavano l'implementazione di una gestione dell'assistenza in regime di ricovero coordinata da un geriatra rispetto alla gestione dell'assistenza in regime di ricovero coordinata da un ortopedico. I due studi (Marcantonio 2001, Wyller 2012), su un totale di 212 partecipanti, non riportano differenze tra gruppi nel tasso di incidenza di *delirium* durante il ricovero (RR 0,99, IC 95% 0,83 – 1,17, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Uno studio valutava un intervento di riabilitazione domiciliare interdisciplinare rispetto all'assistenza standard ospedaliera. Lo studio (Karlsson 2020), su 103 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nell'incidenza di cadute (RR 0,90, IC 95% 0,62 – 1,31, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità a seguito di dimissione (RR 0,81, IC 95% 0,42 – 1,57, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

ESERCIZIO FISICO PER LA PREVENZIONE DELLE CADUTE

In totale, 11 studi valutavano interventi basati sull'attività e l'esercizio fisico per la gestione del rischio di cadute. Sette studi valutavano interventi basati sull'esercizio fisico per la prevenzione delle cadute. I sette studi (Lord 2003, Moseley 2009, Pitkälä

2013, Rolland 2007, Rosendahl 2008, Toulotte 2003, Zieschang 2013), su un totale di 688 partecipanti, riportano nel gruppo trattato rispetto ai controlli un minor rischio di caduta (RR 0,68, IC 95% 0,51 – 0,92, I^2 79%, affidabilità molto bassa), mentre due studi su un totale di 304 partecipanti (Pitkälä 2013, Rolland 2007) non riportano differenze tra gruppi nel rischio di frattura dell'anca (RR 1,46, IC 95% 0,58 – 3,70, I^2 0%, affidabilità molto bassa).

Due studi valutavano un intervento di riabilitazione fisica basato su esercizi da eseguire a domicilio rispetto all'assistenza standard. I due studi (Pitkälä 2013, Wesson 2013), su un totale di 148 partecipanti, riportano una riduzione nel gruppo trattato rispetto ai controlli del numero medio di cadute (MD -1,08, IC 95% -1,79 – -0,37, affidabilità bassa) e della proporzione di partecipanti che riportavano almeno una caduta (RR 0,69, IC 95% 0,51 – 0,93, affidabilità bassa). Uno studio su 133 partecipanti (Pitkälä 2013) riporta nel gruppo trattato (*Intervention Group*, IG) rispetto ai controlli (*Controls*, CT) un minor tasso di cadute (IR: IG 1,35, IC 95% 1,07 – 1,67 *versus* CT 3,07, IC 95% 2,63 – 3,57, affidabilità bassa), ma non di fratture dell'anca (IR: IG 0,05, IC 95% 0,01 – 0,14 *versus* CT 0,05, IC 95% 0,01 – 0,15, affidabilità bassa) e di fratture in generale (IR: IG 0,06, IC 95% 0,02 – 0,17 *versus* CT 0,07, IC 95% 0,02 – 0,18, affidabilità bassa).

Uno studio valutava un intervento di riabilitazione fisica basata su esercizi personalizzati somministrata in sessioni di gruppo. Lo studio (Pitkälä 2013), su 123 partecipanti, riporta una riduzione nel gruppo trattato (IG) rispetto ai controlli (CT) del numero di partecipanti che riportavano almeno una caduta (RR 0,68, IC 95% 0,50 – 0,94, I^2 n.a., affidabilità bassa) e una minore incidenza di cadute (IR: IG 1,86, IC 95% 1,51 – 2,26 *versus* CT 3,07, IC 95% 2,63 – 3,57, affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nel numero medio di cadute (MD -1,03, IC 95% -2,19 – 0,13, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nell'incidenza di fratture dell'anca (IR: IG 0,04, IC 95% 0,00 – 0,13 *versus* CT 0,05, IC 95% 0,01 – 0,15, affidabilità bassa) e di fratture in generale (IR: IG 0,09, IC 95% 0,03 – 0,21 *versus* CT 0,07, IC 95% 0,02 – 0,18, affidabilità bassa).

Uno studio valutava un intervento multifattoriale, basato su una valutazione multidisciplinare e conseguente intervento personalizzato, in persone riferite al pronto soccorso a seguito di una caduta. Lo studio (Shaw 2003), su 274 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi a 12 mesi in rischio di cadute (RR 0,92, IC 95% 0,81 – 1,05, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), rischio di frattura del collo del femore (RR 0,55, IC 95% 0,21 – 1,43, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), ricoveri relativi a cadute (RR 1,11, IC 95% 0,61 – 2,00, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e tasso di mortalità (RR 1,03, IC 95% 0,65 – 1,64, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

Uno studio valutava un programma di esercizio fisico multimodale somministrato in sessioni di gruppo in persone istituzionalizzate. Lo studio (Puente-González 2021), su 72 partecipanti, riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto ai controlli dell'incidenza di cadute (RR 0,36, IC 95% 0,16 – 0,82, I^2 n.a., affidabilità bassa) e un miglioramento di stabilità (POMA-T, *Tinetti's Performance-Oriented Mobility Assessment*: MD 2,43, IC 95% 1,07 – 3,79, I^2 n.a., affidabilità bassa), equilibrio (POMA-

Balance: MD 0,63, IC 95% 0,12 – 1,14, I^2 n.a., affidabilità bassa), andatura (POMA-*Gait*: MD 1,82, IC 95% 0,86 – 2,78, I^2 n.a., affidabilità bassa) e punteggio alla scala TUG (*Timed Up and Go*: MD -3,10, IC 95% -5,43 – -0,77, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Un ultimo studio valutava un intervento basato sull'utilizzo di tecnologie a domicilio, e nello specifico un percorso di luci notturne ad accensione automatica, e servizi di teleassistenza, inclusi un bracciale elettronico e strumenti di comunicazione da remoto. Lo studio (Tchalla 2012), su 96 partecipanti, riporta nel gruppo trattato rispetto ai controlli una riduzione dell'incidenza di cadute (RR 0,51, IC 95% 0,16 – 0,81, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

La complessa questione della comorbilità nella demenza è stata già dibattuta in relazione all'analisi delle prove del Quesito 11, nel quale sono state considerate le prove riguardanti le strategie di gestione delle condizioni patologiche fisiche croniche, coesistenti al declino cognitivo, già presenti prima che venga posta diagnosi di demenza o *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Nell'analisi del Quesito 22a sono valutate nello specifico modalità di osservazione, valutazioni, scale o strumenti che consentano di esaminare la presentazione e definire la gravità di una condizione clinica acuta che si presenti in persone con pregressa diagnosi di demenza ma non necessariamente direttamente correlata a essa. In particolare, già le LG NICE avevano posto l'attenzione su prove riguardanti quattro condizioni cliniche acute rappresentate da dolore, cadute e perdita della mobilità, *delirium*, infezioni urinarie, considerate evenienze cliniche comuni in persone fragili, indipendentemente dalla concomitante presenza di demenza, che sono causa di aggravamento del quadro clinico generale della persona, peggioramento della qualità di vita e aumento del carico assistenziale dei *caregiver*. Le misure di esito si sono concentrate su tasso di malattie intercorrenti, accuratezza dei test, esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali e qualità della vita delle persone con demenza.

Le persone con demenza sperimentano dolore al pari di coloro che non sono affetti da disturbo cognitivo, ma la possibilità di rilevare la sofferenza è estremamente difficoltosa, in relazione all'incapacità della persona di riferire il malessere, sia in modo spontaneo sia su richiesta specifica del *caregiver* e del professionista sanitario.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso ampiamente le criticità nel diagnosticare correttamente la presenza di dolore in persone con demenza. Tale assunto, che emerge dall'esperienza clinica ed è confermato dall'analisi delle prove, porta inevitabilmente a considerare l'ipotesi che questo sintomo sia ampiamente sottostimato o, al contrario, che sia sovrastimato conducendo a somministrazione incongrua di trattamenti farmacologici.

L'identificazione di strumenti di valutazione obiettiva del dolore e la definizione di protocolli di trattamento efficaci per le persone con demenza rappresentano una priorità. La possibilità di definire correttamente la condizione di sofferenza fisica offrirebbe notevole supporto nella gestione della situazione in cui il dolore è riferito verbalmente in modo esplicito, ma soprattutto nelle situazioni in cui si abbiano prove

indirette, quali disturbi comportamentali, che, se non correttamente inquadrati, possono condurre a trattamenti incongrui, agendo in modo sfavorevole sulla qualità di vita della persona e del *caregiver*.

L'analisi delle prove dimostra una mancanza di correlazione tra il dolore autoriferito (mediante valutazioni auto-compilate) e il dolore individuato dall'osservatore nelle persone con demenza rispetto a quelle senza demenza.

D'altro canto le prove sottolineano che l'utilizzo di strumenti di osservazione oggettiva (per esempio *Pain Assessment in Advanced Dementia*, PAINAD, che analizza parametri come respirazione, vocalizzazione, espressione del volto, linguaggio del corpo e consolazione, o *Pain Intensity Measure for Persons with Dementia*, PIMD, che si fonda su tensione, rigidità/irrigidimento, sospiro, lamenti, smorfie, aggrottamento delle sopracciglia, espressione degli occhi) ritenuti indice di malessere della persona e gravità del dolore, permettono di rilevare la presenza di quest'ultimo allo stesso modo in persone con demenza e senza demenza, differentemente da quanto accade quando si utilizza la sola modalità di autoriferimento del sintomo.

Questo ha portato il GdL a sottolineare in modo particolare la condizione delle persone con demenza moderata-grave, che possono non avere consapevolezza e/o essere in grado di riferire la loro sofferenza; in questa situazione lo strumento di valutazione oggettiva resta l'unico metodo idoneo e valido a valutare il dolore, in aggiunta alla valutazione clinica standard. La criticità della condizione richiede inoltre di effettuare costanti rivalutazioni, sia nel caso che si continuino a evidenziare segni che fanno sospettare la presenza di dolore, soprattutto in presenza di disturbi comportamentali e agitazione, sia durante sia dopo il trattamento, per garantire si stiano seguendo le fasi appropriate del protocollo.

Il GdL, sulla base delle prove individuate, ha concordato con quanto già rilevato dalle LG NICE, che esistano prove adeguate a sostegno di una raccomandazione per l'uso di strumenti di osservazione strutturati accanto al dolore autoriferito. È stata confermata la formulazione di una raccomandazione specifica convenendo che non ci siano i presupposti, in base alle prove ottenute, che suggeriscano la necessità di mettere in atto una gestione del dolore differente per le persone con demenza rispetto alle persone senza demenza.

Un'altra importante considerazione, come già accennato precedentemente, è che ci sia un rischio maggiore, nelle persone con demenza, che venga instaurato un trattamento antidolorifico incongruo o insufficiente rispetto a quello che sia prescritto un eccesso di trattamento. Tale criticità richiede che si valuti una situazione di compromesso, dettata anche dalle regole di comportamento di buona pratica clinica.

In relazione a questa considerazione, è stata confermata la raccomandazione di considerare, nelle persone con demenza che presentano dolore, l'uso di un protocollo di trattamento progressivo che consideri il bilancio tra gestione del dolore e potenziali eventi avversi. In tal senso, il GdL sottolinea che la gestione del dolore va affrontata con un approccio graduale che cerchi di equilibrare la necessità di analgesia con cambiamenti nel comportamento o con qualsiasi segno di disagio attribuito al dolore.

Gli studi individuati non offrono prove longitudinali a supporto di un'indicazione

specifica sulla frequenza con cui debba essere rivalutato il dolore. In alcuni casi viene utilizzato un monitoraggio periodico che tuttavia potrebbe non essere, nella pratica di *routine*, praticabile o addirittura appropriato per tutte le persone con demenza. Il GdL, in modo concorde con quanto definito dal NICE, sottolinea che una rivalutazione della condizione è appropriata quando si sospetti che ci sia una persistenza o una riaccensione del sintomo.

In relazione alla questione delle cadute, un solo studio caso-controllo è stato reperito sulla *performance* di valutazione offerta dall'utilizzo di una scala che stima il rischio di cadute in persone con demenza rispetto a persone senza demenza. Appare evidente una differenza nei punteggi del gruppo con declino cognitivo, a parità di correlazione tra il punteggio BBS (*Berg Balance Scale*) e il numero di cadute. Il GdL ha convenuto, pur sulla base delle scarse prove e secondo considerazioni generali dettate da buona pratica clinica, che i principi alla base della valutazione che indicano il trattamento delle cadute nelle persone con demenza non necessariamente debbano differire da quelli applicati alle persone che non presentano demenza.

In questo contesto il NICE fa riferimento alla Linea Guida per le cadute negli anziani (CG161).[1] Il GdL ha confermato la raccomandazione sottolineando come si debba sempre tenere presente che persone con demenza possono avere necessità di supporto aggiuntivo per partecipare in modo efficace a qualsiasi intervento. In alcuni studi vengono presi in considerazione interventi multifattoriali o esercizi fisici multimodali per prevenire il rischio di cadute. A tale riguardo bisogna considerare che gli interventi multifattoriali/multimodali potrebbero non essere adatti a persone con demenza grave in relazione all'intensità degli interventi e al numero di test necessari, per l'ulteriore disagio causato. A tale scopo è stato ribadito nella raccomandazione che i professionisti sanitari debbano considerare le esigenze specifiche individuali delle persone con demenza nel momento in cui si decida di indirizzarle a programmi di intervento a prevenzione delle cadute. La possibilità di effettuare specifiche modifiche agli interventi con lo scopo di garantire un'adeguata partecipazione va sempre tenuta presente.

Non sono state reperite prove rilevanti in relazione alla presentazione di *delirium* e nessuna prova è stata individuata riguardo le infezioni del tratto urinario in persone che abbiano già una diagnosi di demenza. Per tale ragione il GdL, sulla linea di quando già valutato nelle LG NICE, ha convenuto di non poter formulare raccomandazioni specifiche su queste tematiche. Nelle LG NICE sono state raccomandate ricerche future sul recupero a lungo termine dello stato cognitivo dopo un episodio acuto di *delirium* in corso di demenza, data l'assenza di prove a supporto di questa condizione. A tale riguardo, il GdL non ha ritenuto ci fossero i presupposti per formulare una raccomandazione di ricerca.

[1] NICE. Falls in older people: assessing risk and prevention Clinical guideline [CG161]. Ultimo aggiornamento: giugno 2013. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/ (Ultima visita: 30/08/2023)

Raccomandazioni

Valutazione delle malattie intercorrenti

150	Considerare l'uso di uno strumento strutturato di valutazione osservazionale del dolore: · in aggiunta a una valutazione autoriferita e a una valutazione clinica standard per le persone con demenza da moderata a grave; · in aggiunta a una valutazione clinica standard per le persone con demenza che non sono in grado di autoriferire il proprio dolore.	DEBOLE POSITIVA
151	Nelle persone con demenza che presentano dolore, considerare l'uso di un protocollo di trattamento progressivo che tenga in considerazione il bilancio tra gestione del dolore e potenziali eventi avversi.	DEBOLE POSITIVA
152	Ripetere la valutazione del dolore nelle persone con demenza: · che continuano a mostrare segni di dolore; · che mostrano variazioni comportamentali potenzialmente causate da dolore; · dopo la somministrazione di un qualsiasi intervento per il dolore.	FORTE POSITIVA

Trattamento delle malattie intercorrenti

153	In persone con demenza a rischio di cadute si fa riferimento al trattamento *standard* per la prevenzione delle cadute (vedere la Tabella 6 a p. 105), tenendo in considerazione che: · le persone con demenza possono avere necessità di supporto aggiuntivo per partecipare a qualsiasi intervento in modo efficace; · gli interventi multifattoriali potrebbero non essere adatti a persone con demenza grave.	FORTE POSITIVA

Bibliografia

Chen YH, Lin LC. Ability of the Pain Recognition and Treatment (PRT) Protocol to Reduce Expressions of Pain among Institutionalized Residents with Dementia: A Cluster Randomized Controlled Trial. Pain Manag Nurs 2016; 17(1): 14-24.

DeWaters T, Faut-Callahan M, McCann JJ et al. Comparison of self-reported pain and the PAINAD scale in hospitalized cognitively impaired and intact older adults after hip fracture surgery. Orthop Nurs 2008; 27(1): 21-8.

Ersek M, Neradilek MB, Herr K et al. Psychometric Evaluation of a Pain Intensity Measure for Persons with Dementia. Pain Med 2019; 20(6): 1093-1104.

Freter S, Koller K, Dunbar M et al. Translating Delirium Prevention Strategies for Elderly Adults with Hip Fracture into Routine Clinical Care: A Pragmatic Clinical Trial. J Am Geriatr Soc 2017; 65(3): 567-573.

Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T, Lix L. Pain assessment as intervention: a study of older adults with severe dementia. Clin J Pain 2008; 24(8): 697-707.

Hahm S-C, Suh HR, Cho H-y. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, muscle strength, balance, and gait in individuals with dementia: A double blind, pilot randomized controlled trial. European Journal of Integrative Medicine 2019; 29: 100932.

Horgas AL, Nichols AL, Schapson CA et al. Assessing pain in persons with dementia: relationships among the non-communicative patient's pain assessment instrument, self-report, and behavioral observations. Pain Manag Nurs 2007; 8(2): 77-85.

Husebo BS, Ballard C, Fritze F et al. Efficacy of pain treatment on mood syndrome in patients with dementia: a randomized clinical trial. Int J Geriatr Psychiatry 2014; 29(8): 828-36.

Huusko TM, Karppi P, Avikainen V et al. Randomised, clinically controlled trial of intensive geriatric rehabilitation in patients with hip fracture: subgroup analysis of patients with dementia. BMJ 2000; 321(7269): 1107-11.

Karlsson Å, Berggren M, Olofsson B et al. Geriatric Interdisciplinary Home Rehabilitation After Hip Fracture in People with Dementia - A Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial. Clin Interv Aging 2020; 15: 1575-1586.

Kato-Narita EM, Nitrini R, Radanovic M. Assessment of balance in mild and moderate stages of Alzheimer's disease: implications on falls and functional capacity. Arq Neuropsiquiatr 2011; 69(2A): 202-7.

Kolanowski AM, Fick DM, Clare L et al. Pilot study of a nonpharmacological intervention for delirium superimposed on dementia. Res Gerontol Nurs 2011; 4(3): 161-7.

Liu JY, Lai CK. Implementation of Observational Pain Management Protocol for Residents With Dementia: A Cluster-RCT. J Am Geriatr Soc 2017;65(3): e56-e63.

Lord SR, Castell S, Corcoran J et al. The effect of group exercise on physical functioning and falls in frail older people living in retirement villages: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2003; 51(12): 1685-92.

Lukas A, Barber JB, Johnson P et al. Observer-rated pain assessment instruments improve both the detection of pain and the evaluation of pain intensity in people with dementia. Eur J Pain 2013; 17(10): 1558-68.

Mailhot T, Darling C, Ela J et al. Family Identification of Delirium in the Emergency Department in Patients With and Without Dementia: Validity of the Family Confusion Assessment Method (FAM-CAM). J Am Geriatr Soc 2020; 68(5): 983-990.

Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ et al. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. J Am Geriatr Soc 2001; 49(5): 516-22.

Mosele M, Inelmen EM, Toffanello ED et al. Psychometric properties of the pain assessment in advanced dementia scale compared to self assessment of pain in elderly patients. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 34(1): 38-43.

Moseley AM, Sherrington C, Lord SR et al. Mobility training after hip fracture: a randomised controlled trial. Age Ageing 2009; 38(1): 74-80.

Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. JAMA Intern Med 2013; 173(10): 894-901.

Puente-González AS, Sánchez-Sánchez MC, Fernández-Rodríguez EJ et al. Effects of 6-Month Multimodal Physical Exercise Program on Bone Mineral Density, Fall Risk, Balance, and Gait in Patients with Alzheimer's Disease: A Controlled Clinical Trial. Brain Sci 2021; 11(1): 63.

Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2007; 55(2): 158-65.

Rosendahl E, Gustafson Y, Nordin E et al. A randomized controlled trial of fall prevention by a high-intensity functional exercise program for older people living in residential care facilities. Aging Clin Exp Res 2008; 20(1): 67-75.

Sandvik RK, Selbaek G, Seifert R et al. Impact of a stepwise protocol for treating pain on pain intensity in nursing home patients with dementia: a cluster randomized trial. Eur J Pain 2014; 18(10): 1490-500.

Sepulveda E, Franco JG, Trzepacz PT et al. Performance of the Delirium Rating Scale-Revised-98 Against Different Delirium Diagnostic Criteria in a Population With a High Prevalence of Dementia. Psychosomatics 2015; 56(5): 530-41.

Shaw FE, Bond J, Richardson DA et al. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. BMJ 2003; 326(7380): 73.

Shyu YI, Tsai WC, Chen MC et al. Two-year effects of an interdisciplinary intervention on recovery following hip fracture in older Taiwanese with cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27(5): 529-38.

Stenvall M, Olofsson B, Lundström M et al. A multidisciplinary, multifactorial intervention program reduces postoperative falls and injuries after femoral neck fracture. Osteoporos Int 2007; 18(2): 167-75.

Stenvall M, Berggren M, Lundström M et al. A multidisciplinary intervention program improved the outcome after hip fracture for people with dementia--subgroup analyses of a randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr 2012; 54(3): e284-9.

Tchalla AE, Lachal F, Cardinaud N et al. Preventing and managing indoor falls with home-based technologies in mild and moderate Alzheimer's disease patients: pilot study in a community dwelling. Dement Geriatr Cogn Disord 2013; 36(3-4): 251-61.

Toulotte C, Fabre C, Dangremont B et al. Effects of physical training on the physical capacity of frail, demented patients with a history of falling: a randomised controlled trial. Age Ageing 2003; 32(1): 67-73.

Uy C, Kurrle SE, Cameron ID. Inpatient multidisciplinary rehabilitation after hip fracture for residents of nursing homes: a randomised trial. Australas J Ageing 2008; 27(1): 43-4.

van Herk R, van Dijk M, Tibboel D et al. The Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS): A new behavioral pan scale for non-communicative adults and cognitively impaired elderly persons. Journal of Pain Management 2009; 1(4): 367-378.

Wesson J, Clemson L, Brodaty H et al. A feasibility study and pilot randomised trial of a tailored prevention program to reduce falls in older people with mild dementia. BMC Geriatr 2013; 13: 89.

Wyller TB, Watne LO, Torbergsen A et al. The effect of a pre- and post-operative orthogeriatric service on cognitive function in patients with hip fracture. The protocol of the Oslo Orthogeriatrics Trial. BMC Geriatr 2012; 12: 36.

Zieschang T, Schwenk M, Oster P et al. Sustainability of motor training effects in older people with dementia. J Alzheimers Dis 2013; 34(1): 191-202.

Assistenza in caso di ricovero ospedaliero

Quesito 23 **Come dovrebbero essere assistite le persone con demenza in caso di ricovero ospedaliero?**

Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	8.019
Studi selezionati e letti in *full text*	4
Studi inclusi	3
Studi inclusi NICE	5
Totale studi inclusi	8

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza ricoverati in ospedale.
Intervento	Modelli di cure per le persone con demenza ricoverate in ospedale che possono includere elementi quali: • supporto aggiuntivo da parte di personale ospedaliero/altro personale; • informazioni (sia per le persone con demenza sia per il personale ospedaliero); • valutazioni centrate sulla persona; • valutazioni alla dimissione (tempistica di dimissione); • informazioni per i *caregiver*, accesso e coinvolgimento nell'assistenza; • tipo di reparti; • *design* dell'ambiente; • valutazione multidimensionale; • riconciliazione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici.
Confronti	Trattamento standard.
Esiti	• Esiti clinici inclusi sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali. • Esiti di processo (per esempio aderenza del personale a protocolli di cura). • Accesso al supporto sociosanitario. • Esperienza e soddisfazione dei pazienti e dei *caregiver*. • Qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*. • Eventi avversi. • Equità dell'accesso ai servizi. • Uso di risorse e costi.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno comparativo (per esempio: *trial* randomizzati controllati – *Randomised Controlled Trial*, RCT; studi sperimentali non randomizzati) che esploravano l'utilità e l'efficacia di diversi modelli di cura delle persone con demenza in fase di ricovero ospedaliero.

Sintesi delle prove

STRATEGIE MULTICOMPONENTE MIRATE ALLA SALUTE MENTALE

Uno studio valutava un intervento multicomponente basato su una valutazione iniziale specialistica e conseguenti interventi e strategie di supporto personalizzate. Lo studio (Baldwin 2004), su 153 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi in sintomi depressivi (GDS: MD -2,20, IC 95% -5,09 – 0,69, I^2 n.a., affidabilità bassa), funzioni cognitive (MMSE: MD -0,90, IC 95% -3,91 – 2,11, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), durata media del ricovero (MD -1,70, IC 95% -11,00 – 7,60, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), frequenza di prescrizioni di farmaci psicotropi alla dimissione (RR 1,04, IC 95% 0,70 – 1,57, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), tasso di riammissione in ospedale a tre mesi (RR 0,89, IC 95% 0,52 – 1,52, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e tasso di mortalità (RR 1,29, IC 95% 0,67 – 2,47, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

MODELLI MIRATI AL FUNZIONAMENTO E CENTRATI SULLA FAMIGLIA

Uno studio valutava un intervento basato sul modello di gestione mirata a massimizzare le capacità funzionali e l'attività fisica combinato a un approccio centrato sulla famiglia, utilizzando il ricovero come opportunità per rafforzare il ruolo dei *caregiver* familiari tramite interventi educativi e di supporto. Lo studio (Boltz 2015), su 86 partecipanti, riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo del rischio di riammissione in ospedale a 30 giorni (RR 0,29, IC 95% 0,08 – 0,97, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi in abilità funzionali (BI, *Barthel Index*: MD 13,50, IC 95% -1,64 – 28,64, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), equilibrio e andatura (*Tinetti scale*: MD 0,00, IC 95% -5,23 – 5,23, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), livelli di ansia (HAS, *Hospital Anxiety Scale*: MD -2,40, IC 95% -5,03 – 0,23, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e depressione (HAD, *Hospital Depression Scale*: MD -1,60, IC 95% -3,87 – 0,67, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), gravità del *delirium* (DSS, *Delirium Severity Scale*: MD -2,70, IC 95% -6,31 – 0,91, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), durata media del ricovero (MD -0,40, IC 95% -1,27 – 0,47, I^2 n.a., affidabilità bassa) e tasso di dimissione in strutture residenziali (RR 1,04, IC 95% 0,52 – 2,10, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

CASE FINDING PER ATTIVAZIONE DI CURE PALLIATIVE

Uno studio valutava un intervento mirato all'identificazione proattiva, da parte di un *team* di cure palliative, di casi afferenti ai dipartimenti di terapia intensiva medica

che necessitavano dell'attivazione tempestiva di interventi quali comunicazione della prognosi alla famiglia e inserimento nel percorso di cure palliative, supporto all'identificazione di direttive anticipate o preferenze per le cure di fine vita e le opzioni di trattamento, implementazione di strategie di palliazione. Lo studio (Campbell 2004), su 52 partecipanti, riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo della durata media di ricovero in ospedale (MD -4,70, IC 95% -8,87 – -0,53, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel reparto di terapie intensive (MD -3,30, IC 95% -5,46 – -1,14, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nel tasso di mortalità durante il ricovero (RR 1,21, IC 95% 0,77 – 1,91, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di dimissione in strutture residenziali (RR 0,60, IC 95% 0,26 – 1,41, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

GESTIONE DELLA SALUTE MENTALE DA PARTE DI STRUTTURE SPECIALISTICHE

Uno studio valutava un intervento basato sulla gestione di *delirium* e altri sintomi psicocomportamentali da parte di un *team* specialistico in un reparto di salute mentale. Lo studio (Goldberg 2013), su 600 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi in tasso di mortalità (RR 0,90, IC 95% 0,67 – 1,20, I^2 n.a., affidabilità bassa), riammissione in ospedale (RR 0,92, IC 95% 0,73 – 1,15, I^2 n.a., affidabilità bassa), ritorno a domicilio dopo la dimissione (RR 1,06, IC 95% 0,95 – 1,17, I^2 n.a., affidabilità bassa) e istituzionalizzazione (RR 0,72, IC 95% 0,51 – 1,00, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre riporta una maggiore soddisfazione dei *caregiver* rispetto all'assistenza (RR 1,10, IC 95% 1,03 – 1,18, I^2 n.a., affidabilità moderata).

PIANO INDIVIDUALIZZATO POST DIMISSIONE

Uno studio valutava l'implementazione di un piano personalizzato di assistenza post dimissione, incluse visite di controllo e supporto telefonico da parte di un *team* multidisciplinare e professionisti sociosanitari. Lo studio (Villars 2013), su 558 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel tasso di riammissione a un mese in pronto soccorso (RR 0,91, IC 95% 0,49 – 1,69, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) o in qualsiasi reparto ospedaliero (RR 0,81, IC 95% 0,52 – 1,23, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di riammissione a tre mesi in pronto soccorso (RR 0,80, IC 95% 0,58 – 1,09, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) o in altri reparti ospedalieri (RR 0,76, IC 95% 0,48 – 1,21, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE PER PROBLEMI DI ALIMENTAZIONE

Uno studio valutava un intervento di valutazione multidimensionale mirato all'identificazione e gestione strutturata e personalizzata dei problemi relativi all'alimentazione. Lo studio (Arahata 2017), su 214 partecipanti, riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo della frequenza di sospensione di interventi di idratazione e/o alimentazione artificiale (AHN, *Artificial hydration and/or nutrition*: RR 2,07, IC 95% 1,47 – 2,90, I^2 n.a., affidabilità bassa), del tasso di sopravvivenza senza AHN (RR 2,57, IC 95% 1,46 – 4,53, I^2 n.a., affidabilità bassa) e della frequenza

di persone alimentate senza AHN (RR 1,77, IC 95% 1,25 – 2,51, I^2 n.a., affidabilità bassa), e una riduzione della frequenza di posizionamento di sondini nasogastrici o PEG (*Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*, gastrostomia endoscopica percutanea) (RR 0,21, IC 95% 0,08 – 0,59, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di posizionamento di cateteri venosi periferici o centrali (RR 0,90, IC 95% 0,67 – 1,19, I^2 n.a., affidabilità bassa), nella durata media di ricovero (MD 14,00, IC 95% -0,11 – 28,11, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel tasso di mortalità alla dimissione (RR 0,95, IC 95% 0,65 – 1,40, I^2 n.a., affidabilità bassa).

ATTIVITÀ FISICA

Uno studio valutava un intervento basato su un programma di esercizi mirati al rafforzamento degli arti superiori e inferiori eseguiti in sessioni di gruppo. Lo studio (Fleiner 2017), su 85 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nei sintomi psicocomportamentali (NPI: MD -5,90, IC 95% -12,46 – 0,66, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nei livelli di agitazione (CMAI: MD -3,90, IC 95% -10,63 – 2,83, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INCLUSIONE DI UN/UNA FARMACISTA O FARMACOLOGO/A NEL *TEAM* OSPEDALIERO

Uno studio valutava il coinvolgimento nel *team* di assistenza di un/una farmacista o farmacologo/a al fine di monitorare la riconciliazione e l'ottimizzazione del trattamento farmacologico e il monitoraggio delle terapie. Lo studio (Gustafsson 2017), su 429 partecipanti, riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto ai controlli del rischio di riammissione in ospedale a 30 giorni a causa di problemi relativi al trattamento farmacologico (RR 0,47, IC 95% 0,24 – 0,93, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nella frequenza globale di riammissione in ospedale a 30 giorni (RR 0,79, IC 95% 0,52 – 1,22, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nel tasso di mortalità (RR 1,32, IC 95% 0,88 – 1,99, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Analisi delle prove

Lo scopo di questa revisione sistematica è stato quello di identificare le modalità più appropriate di assistenza alle persone con demenza quando sono ricoverate in ospedale e di identificare eventuali danni causati da carenze o modelli inappropriati di assistenza nel contesto ospedaliero.

Nell'analisi del Quesito 13 il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso a lungo sulle principali criticità che le persone con demenza e i loro *caregiver* sperimentano in occasione di trasferimenti tra diversi *setting* di cura, principalmente in relazione a un'inadeguata comunicazione sui cambiamenti ambientali e assistenziali, a una mancanza di un opportuno contatto con i professionisti sanitari e a una mancata condivisione dei percorsi di trattamento tra le diverse figure professionali. Tale situazione assume un particolare rilievo nelle persone con demenza, considerando la loro vulnerabilità e il rischio aumentato di complicanze conseguenti a un trasferimento inadeguato di

informazioni nel processo di transizione assistenziale riguardanti i trattamenti, sia farmacologici sia non farmacologici. Il GdL ha sottolineato come queste constatazioni assumano particolare rilievo nel momento in cui si verifichino problematiche di salute acute, che vanno a sommarsi a condizioni preesistenti in comorbilità, che richiedono un ricovero ospedaliero.

Questa situazione determina un improvviso e traumatico cambiamento che è spesso accompagnato da angoscia, confusione e comparsa di *delirium*. Tali condizioni contribuiscono al declino della capacità funzionale globale della persona e riducono la possibilità di far rientro presso il proprio domicilio in una condizione di mantenuta o recuperata autonomia rispetto allo stato precedente il ricovero. Il mantenimento delle funzionalità se non il raggiungimento di livelli di *performance* migliori dovrebbe rappresentare l'obiettivo minimo da ricercare dopo un periodo di cure nel *setting* di acuzie, allo scopo di pianificare l'assistenza della persona con demenza e dei suoi *caregiver* nella sua globalità.

Oltre a ciò, il ricovero ospedaliero in acuto potrebbe rappresentare un'opportunità chiave, per le persone con demenza non diagnosticata in precedenza, di accedere a una valutazione e a una diagnosi. Questa evenienza rappresenterebbe un elemento chiave volto a migliorare non solo l'assistenza e il trattamento durante la degenza, consentendo una riduzione dei tempi per la dimissione, ma anche a fornire un supporto fondamentale alla formulazione di un percorso assistenziale ottimale, consentendo la pianificazione degli accessi a interventi e a supporto post diagnostici.

Sono state valutate prove su modelli di cura per le persone con demenza ricoverate in ospedale che includessero attenzione al tipo di reparto e all'allestimento dell'ambiente di ricovero, alla necessità di supporto aggiuntivo da parte di personale ospedaliero e/o altro personale, alla necessità di valutazioni individualizzate, considerazioni riguardanti i tempi di dimissione, utilizzo della valutazione multidimensionale e attuazione di un'operazione di riconciliazione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici. Questi interventi sono stati misurati in relazione a esiti clinici cognitivi, funzionali e comportamentali, aderenza del personale a protocolli di cura, accesso al supporto sociosanitario, esperienza, soddisfazione e qualità della vita delle persone con demenza e dei *caregiver*, equità dell'accesso ai servizi e comparsa di eventi avversi.

Gli studi attinenti selezionati, rispetto al numero ingente di studi individuati, sono pochi. Riguardano essenzialmente strategie multicomponente mirate alla salute mentale, modelli mirati al funzionamento e centrati sulla famiglia, strutturazione di un piano individualizzato post dimissione, valutazione multidimensionale per problemi di alimentazione, attività fisica, inclusione di un/una farmacista o farmacologo/a nel *team* ospedaliero.

Uno studio analizza un modello di gestione della salute mentale da parte di strutture specialistiche e uno studio valuta la modalità di *case finding* per l'attivazione di cure palliative. Il GdL ha discusso a lungo sulla prova, sostenuta da dati epidemiologici, che le persone con demenza sperimentano una durata più lunga del ricovero, ritardi nei tempi di dimissione e ridotti livelli di capacità funzionali e di autonomia. In aggiunta a ciò, le prove scientifiche oltre che l'esperienza clinica ribadiscono l'evidenza

che le persone con demenza presentano un rischio maggiore di *delirium* quando sono ricoverate in ospedale. A tale riguardo si fa riferimento alle sezioni della Linea Guida dedicate alla diagnosi e trattamento del *delirium*.

Il GdL ha convenuto che nessuno degli interventi valutati ha mostrato solide prove (qualità globale delle prove bassa o molto bassa) di efficacia per le persone con demenza e per i *caregiver*. Per tale ragione, ripercorrendo quanto già rilevato dal NICE, non si è ritenuto opportuno formulare raccomandazioni specifiche.

Nonostante ciò, è necessario affrontare la questione dell'assistenza ospedaliera per le persone con demenza. In particolare, il GdL ha sottolineato alcune questioni specifiche quali l'opportunità che le persone con demenza non siano ricoverate in reparti ospedalieri qualsiasi, e che siano preferibili reparti in cui ci sia maggiore probabilità che il personale sia più esperto nel gestire persone con demenza o comunque particolarmente fragili e con comorbilità, quali per esempio i reparti geriatrici. Come già discusso dalla LG NICE, questo non deve tuttavia condurre ad azioni inique nei confronti di persone che non possano usufruire di questa opportunità. L'approccio più corretto è sembrato quello di individuare gli elementi di migliore assistenza presenti nelle diverse unità specialistiche e applicarli a tutte le unità che si trovino a ricoverare persone con demenza. In relazione a ciò è stata confermata la raccomandazione di considerare, in caso di ricovero ospedaliero di persone con demenza, il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare al fine di garantire interventi individualizzati, basati su una valutazione multidimensionale dello stato di salute della persona, che deve comprendere anche la valutazione dello stato nutrizionale.

Una questione importante oggetto di discussione è rappresentata dalle differenze nei servizi sanitari nei diversi Paesi, oltre che nelle diverse realtà regionali. Ciò rende molto difficile generalizzare e discutere di modelli assistenziali; le prove raccolte derivano essenzialmente da studi condotti nel Regno Unito o USA, che difficilmente troverebbero un'applicabilità generale.

Sulla base delle prove di letteratura e sull'esperienza di pratica clinica, il GdL ha ribadito la necessità che, in caso di ricovero ospedaliero di persone con demenza, sia sempre garantita la valutazione multidimensionale, il monitoraggio e la revisione sistematica di tutti i trattamenti farmacologici e la riconciliazione dei piani di trattamento farmacologico, così come già discusso a proposito della transizione tra *setting* di cura. Le questioni relative alla sicurezza nell'assunzione delle terapie da parte della persona devono sempre essere oggetto di particolare attenzione, anche considerando il coinvolgimento di un/una farmacista o farmacologo/a clinico/a. Riguardo all'ottimizzazione e riconciliazione dei trattamenti farmacologici, il NICE fa riferimento al documento QS120 (NG5)[1] (vedere la Tabella 7 a p. 119).

[1] NICE. Medicines optimisation. [QS120] Published: 24 March 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/qs120 (Ultima visita: 30/08/2023).

Raccomandazioni

Assistenza in caso di ricovero ospedaliero

154	Considerare che le persone con demenza ricoverate in ospedale sono a maggior rischio di *delirium*. Per indicazioni sull'identificazione e gestione del *delirium*, vedere la Tabella 6 a p. 105.	DEBOLE POSITIVA
155	In caso di ricovero ospedaliero di persone con demenza, garantire una valutazione multidimensionale, il monitoraggio e la revisione di tutti i trattamenti farmacologici e la riconciliazione dei piani di trattamento farmacologico così come eventuali questioni relative alla sicurezza, anche considerando il coinvolgimento di un/una farmacista o farmacologo/a clinico/a. Per ulteriori indicazioni riguardo all'ottimizzazione e riconciliazione dei trattamenti farmacologici, vedere la Tabella 7 a p. 119 e la raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica del Ministero della Salute.[2]	FORTE POSITIVA
156	Considerare il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare in caso di ricovero ospedaliero di persone con demenza al fine di garantire interventi individualizzati sulla base di una valutazione multidimensionale dello stato di salute della persona, inclusa la valutazione dello stato nutrizionale.	DEBOLE POSITIVA

[2] Ministero della Salute - D.G. Programmazione sanitaria. Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/portale/sicurezzaCure/dettaglioPubblicazioniSicurezzaCure.jsp?id=2354 (Ultima visita: 30/08/2023).

Bibliografia

Arahata M, Oura M, Tomiyama Y et al. A comprehensive intervention following the clinical pathway of eating and swallowing disorder in the elderly with dementia: historically controlled study. BMC Geriatr 2017; 17(1): 146.

Baldwin R, Pratt H, Goring H et al. Does a nurse-led mental health liaison service for older people reduce psychiatric morbidity in acute general medical wards? A randomised controlled trial. Age Ageing 2004; 33(5): 472-8.

Boltz M, Chippendale T, Resnick B et al. Testing family-centered, function-focused care in hospitalized persons with dementia. Neurodegener Dis Manag 2015; 5(3): 203-15.

Campbell ML, Guzman JA. A proactive approach to improve end-of-life care in a medical intensive care unit for patients with terminal dementia. Crit Care Med 2004; 32(9): 1839-43.

Fleiner T, Dauth H, Gersie M et al. Structured physical exercise improves neuropsychiatric symptoms in acute dementia care: a hospital-based RCT. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 68.

Goldberg SE, Bradshaw LE, Kearney FC et al. Care in specialist medical and mental health unit compared with standard care for older people with cognitive impairment admitted to general hospital: randomised controlled trial (NIHR TEAM trial). BMJ 2013; 347: f4132.

Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B et al. Pharmacist participation in hospital ward teams and hospital readmission rates among people with dementia: a randomized controlled trial. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73(7): 827-835.

Villars H, Dupuy C, Soler P et al. A follow-up intervention in severely demented patients after discharge from a special Alzheimer acute care unit: impact on early emergency room re-hospitalization rate. Int J Geriatr Psychiatry 2013; 28(11): 1131-40.

Cure palliative

Quesito 24 **Quali interventi e approcci alle cure palliative sono più efficaci per le persone con demenza?**

Ricerca della letteratura

È stata condotta un'unica ricerca bibliografica per tutti i quesiti qualitativi inclusi in questa Linea Guida (LG) riferiti alle persone con demenza (Quesiti 6, 7c, 10a, 10b, 24).

PROVE QUANTITATIVE

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	3.402
Studi selezionati e letti in *full text*	26
Studi inclusi	9
Studi inclusi NICE	3
Totale studi inclusi	12

PROVE QUALITATIVE

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	21.475
Studi selezionati e letti in *full text*	4
Studi inclusi	1
Studi inclusi NICE	8
Totale studi inclusi	9

Criteri di eleggibilità

PROVE QUANTITATIVE

Popolazione	• Persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza. • *Caregiver* di persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Intervento	• Modelli standardizzati di cure palliative. • Interventi di nutrizione enterale.
Confronti	• Modelli alternativi di cure palliative. • Nessuna alimentazione enterale. • Assistenza standard.
Esiti	• Miglioramento dell'assistenza. • Stato nutrizionale. • Dolore. • Soddisfazione del paziente e qualità della vita. • Carico, soddisfazione e qualità della vita dei *caregiver*. • Eventi avversi. • Uso di risorse e costi.

PROVE QUALITATIVE

Popolazione	• Persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza. • *Caregiver* di persone di età ≥ 40 anni con una diagnosi di demenza.
Fenomeno di interesse	Aspetti degli approcci alle cure palliative che hanno un impatto sulle persone con demenza, che possono includere: • esigenze di cure fisiche; • bisogni di assistenza psicologica, sociale e spirituale; • pianificazione; • comunicazione.
Esiti	• Esperienza e soddisfazione della persona con demenza. • Esperienza e soddisfazione dei *caregiver* delle persone con demenza. • Esperienza del personale sanitario e sociosanitario.

Obiettivo

L'obiettivo della revisione sistematica della letteratura, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, è stato di identificare tutti gli studi con disegno comparativo (per esempio: *trial* randomizzati controllati – *Randomised Controlled Trial*, RCT; studi sperimentali non randomizzati) di tipo quantitativo e studi di tipo qualitativo che esploravano l'efficacia di diversi modelli di cure palliative per le persone con demenza. Gli studi qualitativi sono stati inclusi solamente se riportavano le opinioni e/o le esperienze di persone con demenza e/o dei loro *caregiver*.

Sintesi delle prove quantitative

TEAM SPECIALISTICO DI CURE PALLIATIVE

Uno studio (Ahronheim 2000) valutava la gestione delle persone con demenza in fase avanzata da parte di un *team* specialistico di cure palliative rispetto all'assistenza standard. Lo studio, su 99 partecipanti, riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto ai controlli della frequenza di definizione di piani di cure palliative sviluppati (RR 5,84, IC 95% 1,37 – 25,02, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di posizionamento di nuovi sondini enterali (RR 1,06, IC 95% 0,68 – 1,65, I^2 n.a., affidabilità bassa) o di numero totale di sondini enterali posizionati (RR 1,06, IC 95% 0,81 – 1,39, I^2 n.a., affidabilità bassa), attivazione della ventilazione meccanica (RR 0,53, IC 95% 0,10 – 2,77, I^2 n.a., affidabilità bassa), tracheostomia (RR 0,35, IC 95% 0,01 – 8,48, I^2 n.a., affidabilità bassa), rianimazione cardiopolmonare (RR 0,15, IC 95% 0,01 – 2,86, I^2 n.a., affidabilità bassa) e mortalità durante il ricovero (RR 1,06, IC 95% 0,53 – 2,13, I^2 n.a., affidabilità bassa).

STRUMENTI DI SUPPORTO DECISIONALE SULLE OPZIONI DI ALIMENTAZIONE

Uno studio (Hanson 2011) valutava un intervento indirizzato ai *caregiver* di persone con demenza in stadio avanzato, basato sulla somministrazione di supporti decisionali

strutturati contenenti informazioni sulla demenza e sulle opzioni di alimentazione e i relativi esiti, vantaggi e svantaggi. Lo studio, su 254 partecipanti, riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto ai controlli di conflitto decisionale a tre mesi (MD -0,47, p < 0,001, affidabilità bassa) e un minor rischio di perdita di peso a nove mesi (RR 0,37, IC 95% 0,15 – 0,91, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi a tre mesi in necessità di modificare la dieta (RR 1,08, IC 95% 0,92 – 1,26, I^2 n.a., affidabilità bassa), attivazione di diete specifiche per disfagia (RR 1,17, IC 95% 0,98 – 1,41, I^2 n.a., affidabilità bassa), necessità di assistenza specializzata (RR 2,00, IC 95% 0,98 – 4,10, I^2 n.a., affidabilità bassa), necessità di utensili specifici (RR 0,60, IC 95% 0,22 – 1,60, I^2 n.a., affidabilità bassa) o di assistenza nel posizionamento della testa e del collo (RR 2,00, IC 95% 0,18 – 21,78, I^2 n.a., affidabilità bassa), e a nove mesi in posizionamento di nuovi sondini enterali (RR 0,33, IC 95% 0,03 – 3,12, I^2 n.a., affidabilità bassa), frequenza di richieste di non alimentare per via enterale (RR 1,98, IC 95% 0,37 – 10,57, I^2 n.a., affidabilità bassa) e tasso di mortalità (RR 0,92, IC 95% 0,59 – 1,44, I^2 n.a., affidabilità bassa).

INTERVENTI BASATI SU OBIETTIVI DI CURA

Uno studio (Hanson 2017) valutava un intervento basato sulla definizione di obiettivi di cura, indirizzato al personale di strutture residenziali, cui veniva fornito materiale di supporto decisionale, sessioni formative sulla demenza e la gestione della fase terminale e occasioni di discussione strutturata con l'intero *team* di assistenza. Lo studio, su 299 partecipanti, riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo della concordanza tra professionisti sanitari e *caregiver* riguardo agli obiettivi primari delle cure (RR 3,12, IC 95% 1,68 – 5,78, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi in qualità della comunicazione generale (QoC, *Quality of Communication*: MD -0,40, IC 95% -1,02 – 0,22, I^2 n.a., affidabilità bassa) e relativa al fine vita (QoC: MD 1,00, IC 95% 0,17 – 1,83, I^2 n.a., affidabilità bassa), soddisfazione rispetto alla gestione dei sintomi (SM-EOLD, *Symptom Management at the End of Life in Dementia*: MD -0,30, IC 95% -3,14 – 2,54, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dell'assistenza (SWC-EOLD, *Satisfaction With Care at the End of Life in Dementia*: MD -1,30, IC 95% -3,03 – 0,43, I^2 n.a., affidabilità bassa) durante il fine vita, e nel numero medio di domini di cure palliative considerati nei piani di trattamento (PCTPD, *Palliative Care Treatment Plan Domain score*: MD 0,30, IC 95% -0,35 – 0,95, I^2 n.a., affidabilità bassa).

CASE CONFERENCING FACILITATO

Uno studio (Agar 2017) valutava un modello di *case conferencing* facilitato da personale specializzato (FCC, *Facilitated Case Conferencing*) da parte di un *team* multidisciplinare. Lo studio, su 131 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella qualità della gestione del *comfort* (CAD-EOLD, *Comfort Assessment in Dying with Dementia*: MD -0,80, IC 95% -2,82 – 1,22, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei sintomi (SM-EOLD: MD -2,70, IC 95% -5,61 – 0,21, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella qualità globale dell'assistenza (SWC-EOLD: MD 0,70, IC 95% -0,93 – 2,33, I^2 n.a., affidabilità

bassa) valutata dai *caregiver*, e nella qualità della gestione del *comfort* (CAD-EOLD: MD -1,20, IC 95% -3,22 – 0,82, I^2 n.a., affidabilità bassa) e della gestione dei sintomi (SM-EOLD: MD -0,80, IC 95% -3,87 – 2,27, I^2 n.a., affidabilità bassa) valutata dal personale sanitario.

STRATEGIE DI *FEEDBACK* GENERICO E INDIVIDUALIZZATO

Uno studio (Boogaard 2018) valutava due diverse strategie di raccolta strutturata di *feedback* mediante due scale, la SWC-EOLD (*Satisfaction With Care at the End of Life in Dementia)* e la CAD-EOLD (*Comfort Assessment in Dying at the End of Life in Dementia*) che consentono ai *caregiver* di riferire la loro percezione sulla qualità delle cure (SWC-EOLD) e sulla qualità della morte (CAD-EOLD) delle persone con demenza in fase terminale. Lo studio mette a confronto due diverse strategie di utilizzo delle scale. In un gruppo si testava una strategia di *feedback* definita "generica", rispetto a un gruppo in cui la strategia era personalizzata alle necessità dell'individuo. Nella strategia di *feedback* generico, nello specifico, ci si limitava a inserire i punteggi delle scale in un programma di importazione digitale. Nel caso della strategia personalizzata, le risposte dei *caregiver* ottenute mediante le scale, che venivano restituite all'inizio della fase di intervento, venivano discusse nelle riunioni del *team* multidisciplinare; sulla base delle considerazioni relative al singolo individuo veniva quindi prodotto un documento con tutti i suggerimenti volti a migliorare i diversi aspetti dell'assistenza. Lo studio, su 287 partecipanti, riporta, per il gruppo randomizzato a *feedback* individualizzato, un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli della qualità del *comfort* valutata dai *caregiver* (CAD-EOLD: MD 2,20, IC 95% 0,04 – 4,36, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nella qualità dell'assistenza valutata dai *caregiver* (SWC-EOLD: MD -0,20, IC 95% -1,88 – 1,48, I^2 n.a., affidabilità bassa). Per quanto riguarda il gruppo randomizzato a *feedback* generico, lo studio riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto ai controlli della soddisfazione rispetto alla qualità dell'assistenza valutata dai *caregiver* (SWC-EOLD: MD -1,70, IC 95% -3,24 – -0,16, I^2n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nella gestione del *comfort* (CAD-EOLD: MD 1,00, IC 95% -1,12 – 3,12, I^2 n.a., affidabilità bassa) valutata dai *caregiver*.

ATTIVAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE DI RICOVERO ACUTO

Uno studio (Hanson 2019) valutava l'attivazione di un protocollo di consultazione con un *team* specializzato di cure palliative in fase di ricovero ospedaliero, accompagnato da supporto telefonico a seguito delle dimissioni da parte di personale specializzato in cure palliative. Lo studio, su 62 partecipanti, riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto ai controlli del numero medio di domini di cure palliative considerati nei piani assistenziali (PDCI, *Palliative Care Domain Index*: MD 4,90, IC 95% 3,83 – 5,97, I^2 n.a., affidabilità moderata), della frequenza di discussioni documentate relative a prognosi (RR 28,80, IC 95% 4,17 – 198,97, I^2 n.a., affidabilità bassa) e obiettivi dell'assistenza (RR 3,60, IC 95% 1,95 – 6,64, I^2 n.a., affidabilità moderata)

e della percentuale di decisioni di non attivare l'alimentazione enterale (RR 8,53, IC 95% 2,14 – 34,02, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nella qualità della gestione del *comfort* valutata dai *caregiver* (CAD-EOLD: MD 0,80, IC 95% -1,27 – 2,87, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella frequenza di decisioni di non riattivare un ricovero (RR 9,58, IC 95% 0,54 – 170,73, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

STRUMENTI PER IL SUPPORTO DECISIONALE

Uno studio (Loizeau 2019) valutava l'implementazione di due strumenti strutturati di supporto al personale medico nel processo decisionale relativo alla somministrazione di antibiotici e idratazione artificiale in persone con demenza in stadio avanzato. Per quanto riguarda le decisioni relative all'uso di antibiotici, lo studio riporta una riduzione nel gruppo trattato rispetto ai controlli del conflitto decisionale nel sottogruppo dei *caregiver* formali (DCS, *Decisional Conflict Scale*: MD -12,10, IC 95% -23,86 – -0,34, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre non riporta differenze tra gruppi nel livello di conflitto decisionale nei sottogruppi dei clinici (DCS: MD -5,80, IC 95% -14,59 – 2,99, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e dei familiari (DCS: MD -6,10, IC 95% -16,90 – 4,70, I^2 n.a., affidabilità molto bassa). Per quanto riguarda le decisioni relative all'utilizzo dell'idratazione artificiale, lo studio non riporta differenze tra gruppi nel livello di conflitto decisionale nei sottogruppi dei clinici (DCS: MD -5,50, IC 95% -15,33 – 4,33, I^2 n.a., affidabilità molto bassa), dei familiari (DCS: MD -6,4, IC 95% -15,77 – 2,97 I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e dei *caregiver* formali (DCS: MD -0,40, IC 95% -12,90 – 12,10 I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

PROGRAMMI BASATI SU INTERVENTI MULTICOMPONENTE

Uno studio (Van den Block 2020) valutava un intervento multicomponente mirato all'implementazione delle cure palliative non specialistiche nelle strutture residenziali tramite interventi di formazione specifica del personale strutturato. Lo studio, su 940 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella qualità della gestione del *comfort* valutata dai *caregiver* (CAD-EOLD: MD -0,14, IC 95% -1,89 – 1,61, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nella qualità dell'assistenza durante l'ultimo mese di vita del paziente (QoL-LTC, *Quality of Dying in Long Term Care*: MD 2,21, IC 95% -1,09 – 5,51 I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

PROGRAMMI DI FORMAZIONE SPECIFICI

Uno studio (Tropea 2022) valutava l'implementazione di un programma di formazione specifico indirizzato al personale delle strutture residenziali e mirato al miglioramento degli esiti dei pazienti con demenza in fine vita, in particolare la riduzione del tasso di ricovero non pianificato in ospedale e la mortalità in ospedale. Lo studio, su 1.304 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nella frequenza di ricoveri ospedalieri non pianificati a sei mesi (RR 1,11, IC 95% 0,89 – 1,38, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e a 12 mesi (RR 1,12, IC 95% 0,95 – 1,31 I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel tasso di mortalità durante il ricovero a sei mesi (RR 1,14, IC 95% 0,55 – 2,38,

I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e a 12 mesi (RR 0,90, IC 95% 0,52 – 1,56, I^2 n.a., affidabilità molto bassa).

INTERVENTI MULTIDIMENSIONALI E MULTIDISCIPLINARI DI FORMAZIONE PER IL FINE VITA

Due studi valutavano interventi multidimensionali mirati alla gestione delle persone con demenza durate il fine vita. Uno studio (Verreault 2018) valutava un intervento, facilitato da personale specializzato, che includeva formazione del personale, valutazione strutturata del dolore e comunicazione regolare con i *caregiver*. Il secondo studio (Brazil 2018) valutava un intervento di pianificazione anticipata delle cure gestito da personale specializzato che prevedeva la formazione e il coinvolgimento dei *caregiver* in tutto il processo decisionale. I due studi, su un totale di 254 partecipanti, riportano un miglioramento nel gruppo trattato rispetto ai controlli della qualità dell'assistenza percepita dai familiari (FPCS, *Family Perception of Care Scale*: MD 9,37, IC 95% 3,42 – 15,31, I^2 0%, affidabilità bassa). Singolarmente, il primo studio (Verreault 2018), su 124 partecipanti, riporta un miglioramento nel gruppo trattato della qualità della gestione del *comfort* (CAD-EOLD: MD 2,70, IC 95% (0,55 – 4,85, I^2 n.a., affidabilità bassa) e dei sintomi (SM-EOLD: MD 4,90, IC 95% 1,15 – 8,65, I^2 n.a., affidabilità bassa), mentre il secondo studio (Brazil 2018), su 143 partecipanti, non riporta differenze tra gruppi nel livello di conflitto decisionale (DCS, *Decisional Conflict Scale*: MD -6,00, IC 95% -15,95 – 3,95, I^2 n.a., affidabilità molto bassa) e nel *distress* (GHQ, *General Health Questionnaire*: MD -0,50, IC 95% -3,18 – 2,18, I^2 n.a., affidabilità bassa) dei familiari/*caregiver*.

INTERVENTI DI PIANIFICAZIONE ANTICIPATA DELLE CURE

Uno studio (Mitchell 2018) valutava l'utilizzo di strumenti audiovisivi prodotti da specialisti in area geriatrica e di cure palliative a supporto dei *caregiver* nel processo decisionale relativo alle opzioni e ai livelli di cura durante il fine vita. Lo studio, su 400 partecipanti, riporta un aumento nel gruppo trattato rispetto ai controlli del numero di direttive a non attivare l'alimentazione enterale (RR 1,19, IC 95% 1,05 – 1,36, I^2 n.a., affidabilità moderata), mentre non riporta differenze tra gruppi nel numero di direttive a non ricoverare in ospedale (RR 1,02, IC 95% 0,89 – 1,17, I^2 n.a., affidabilità bassa) e a non attivare l'idratazione artificiale (RR 1,20, IC 95% 0,94 – 1,53, I^2 n.a., affidabilità bassa) e nella frequenza di discussioni relative agli obiettivi dell'assistenza (RR 1,34, IC 95% 0,99 – 1,83, I^2 n.a., affidabilità bassa).

Sintesi delle prove qualitative

TEMI IDENTIFICATI DAI *CAREGIVER*

Sette studi, di cui uno con metodologia mista, hanno esplorato le opinioni di *caregiver* attuali o in lutto di persone con demenza in merito alle cure palliative (Crowther 2013, Dening 2012, Lamahewa 2017, Lawrence 2011, Moore 2017, Poole 2018, Treloar 2009). Il campione totale di questi studi era composto da: 11 persone con

demenza, 158 *caregiver* attuali o in lutto e 66 professionisti che lavorano nell'ambito delle cure palliative. I dati sono stati raccolti tramite interviste non strutturate, interviste semi-strutturate e *focus group*.

Sono stati identificati dai *caregiver* i seguenti problemi relativi alle cure palliative per le persone con demenza.

Soddisfare le esigenze di cure fisiche

- Garantire un'adeguata assunzione di cibo e liquidi è stato considerato fondamentale, ma rispetto a questo le case di cura a volte sono state valutate negativamente (affidabilità moderata).

Affrontare altri aspetti oltre all'assistenza

- L'assistenza di fine vita è stata valutata positivamente quando i *caregiver* informali percepivano che, in quella fase, i professionisti si prendevano cura del loro familiare in fin di vita (affidabilità moderata).
- Conoscere gli interessi, le sensibilità e le preferenze dell'individuo (incluse le preferenze alimentari) è stato considerato importante (affidabilità moderata).
- È stato riportato che conoscere bene la persona, e avere un senso della sua identità personale e sociale, consente ai *caregiver* e ai professionisti sanitari di prendere decisioni consapevoli per conto della persona che vive con demenza, nel suo migliore interesse (affidabilità alta).
- Il processo decisionale può essere reso complesso dalla scarsa comunicazione tra professionisti sanitari e *caregiver* o dal poco tempo dedicato al coinvolgimento della famiglia (affidabilità alta).
- I *caregiver* informali hanno riferito di dover ripetere spesso le stesse informazioni a diversi professionisti sanitari (affidabilità alta).
- I *caregiver* a volte erano in dubbio nel prendere decisioni, soprattutto in assenza di un testamento biologico aggiornato (affidabilità alta).
- I *caregiver* informali hanno apprezzato la continuità del rapporto con i professionisti e il ricevere regolarmente da loro informazioni sulle condizioni di salute dei loro familiari e sulla progressione della demenza (affidabilità moderata).
- Dal momento della diagnosi fino alle fasi di cure palliative raramente i *caregiver* hanno ricevuto informazioni sulla demenza (affidabilità moderata).
- Il decorso imprevedibile della demenza ha reso molto difficile per i *caregiver* prepararsi alla fine della vita (affidabilità moderata).
- I *caregiver* hanno apprezzato il ricevere informazioni tempestive e sensibili da un professionista esperto che le ha rafforzate fornendole anche per iscritto (affidabilità moderata).
- I piani di fine vita non sono stati avviati abbastanza precocemente (affidabilità moderata).
- Alcuni *caregiver* erano soddisfatti dell'assistenza di fine vita se si sentivano adegua-

tamente informati e coinvolti, anche quando l'assistenza di fine vita non era conforme alla pianificazione condivisa delle cure (affidabilità moderata).

- I *caregiver* informali spesso vivono il lutto per il loro familiare prima che questo muoia (affidabilità moderata).
- I partecipanti hanno discusso dell'incapacità dei servizi di riconoscere la loro sofferenza per il lutto o di fornire informazioni su come ottenere supporto (affidabilità moderata).
- Nonostante il dolore per il lutto, molti *caregiver* sentivano di non aver bisogno di sostegno o consulenza formale e non li cercavano (affidabilità moderata).
- I *caregiver* informali sembravano più soddisfatti dell'assistenza al fine vita se ben informati su come progrediva la demenza, regolarmente aggiornati sulle condizioni di salute del loro familiare e se percepivano di essere coinvolti (affidabilità moderata).

Pianificazione

- L'importanza delle direttive anticipate e delle disposizioni anticipate di trattamento (affidabilità moderata).
- L'importanza di discutere la pianificazione del trattamento con le famiglie e il *team* di assistenza (affidabilità moderata).
- I *caregiver* familiari hanno riportato una scarsa disponibilità di servizi offerti di *routine*; di essere stati loro stessi a dover insistere affinché i servizi fossero forniti, e questi erano imprevedibili e frammentati (affidabilità moderata).

Impatto del ricovero

- Non gradire l'ambiente ospedaliero e trovarlo un'esperienza e un luogo spiacevoli (affidabilità moderata).
- I *caregiver* hanno descritto come il personale ospedaliero per acuti abbia faticato a fornire assistenza di base. I *caregiver* hanno percepito una mancanza di comprensione, poca compassione e personale mediocre (affidabilità moderata).
- La mancanza di dignità associata alla morte in un reparto aperto (affidabilità moderata).

TEMI IDENTIFICATI DAI PROFESSIONISTI

Cinque studi hanno esplorato le barriere percepite all'erogazione di cure palliative di alta qualità per le persone con demenza (Davies 2014, Dening 2012, Grisaffi 2010, Lawrence 2011, Poole 2018). Il campione totale di questi studi era di 102 professionisti che lavorano nelle cure palliative e 59 *caregiver* attuali o in lutto. I dati sono stati raccolti tramite interviste semi-strutturate, interviste non strutturate e *focus group*.

I seguenti problemi relativi alle cure palliative per le persone con demenza sono stati identificati dai professionisti che lavorano con queste persone.

Soddisfare le esigenze di cure fisiche

- Identificare e rispondere ai bisogni di cure fisiche della persona con demenza – sebbene spesso i bisogni non fossero complessi, restavano insoddisfatti i bisogni di base (affidabilità moderata).
- Difficoltà nella gestione del dolore (affidabilità moderata).
- Gli infermieri che si occupano di cure palliative erano considerati abili nell'identificare e gestire il dolore nei pazienti con bisogni complessi ed erano anche sensibili alla nausea e alle allucinazioni nelle persone con demenza alla fine della vita (affidabilità moderata).

Complessi percorsi di cura

- Le persone con demenza in stadio avanzato avevano esigenze mediche e sociali complesse che richiedevano il contributo di un certo numero di servizi, ma il coordinamento di questi era scarso (affidabilità moderata).
- Il personale fuori dall'orario di servizio spesso si sentiva senza supporto e non aveva accesso alle informazioni chiave (affidabilità moderata).

Affrontare altri aspetti oltre all'assistenza

- Rischio di concentrarsi completamente sul compito con poca empatia (affidabilità moderata).
- Difficoltà a conoscere gli interessi, le sensibilità e le preferenze dell'individuo (affidabilità moderata).

Pianificazione

- Alle persone con demenza dovrebbe essere data l'opportunità di pianificare il futuro (affidabilità moderata).
- Adeguatezza del ricovero/trasferimento in ospedale delle persone con demenza nelle fasi finali della loro vita. È capitato spesso che le persone con demenza fossero ricoverate nonostante i professionisti sanitari concordassero sul fatto che il ricovero fosse spesso inappropriato (affidabilità moderata).
- Il personale delle cure palliative ha notato che i professionisti in tutti i contesti assistenziali potrebbero essere riluttanti a sospendere il trattamento attivo in assenza di una pianificazione esplicita o di un chiaro consenso all'interno del *team* di assistenza (affidabilità moderata).
- Problemi con discontinuità delle cure (affidabilità bassa).

Flessibilità

- Il numero crescente di linee guida, standard, norme e regolamenti imposti ai professionisti dell'assistenza sanitaria e sociale rende le cure palliative standardizzate senza lasciare spazio alla flessibilità (affidabilità moderata).
- La conoscenza preliminare del Medico di Medicina Generale (MMG) della perso-

na che vive con la demenza è importante per prendere decisioni informate. Per aiutare la persona a superare i problemi di comunicazione e capacità, i familiari e i *caregiver* sono visti come una fonte esperta di informazioni sui desideri della persona (affidabilità bassa).

- *NHS Primary Care Trusts*[1] non ha alcun obbligo di assistenza per le persone che pagano autonomamente la residenza presso casa di cura (affidabilità moderata).

Sistematizzazione

- Alcune abitudini sono utili, come determinati incontri, la valutazione del dolore e sapere quando smettere di perseguire determinati trattamenti (affidabilità moderata).

Formazione del personale per ridurre la necessità di richiedere assistenza specialistica

- Necessità di formazione su interventi appropriati (affidabilità moderata).
- Molti professionisti, in particolare il personale dell'*hospice*, delle ambulanze e gli infermieri distrettuali, hanno riconosciuto di aver ricevuto poca o nessuna formazione sulla demenza, in particolare per quanto riguarda la comunicazione e la gestione dei problemi comportamentali (affidabilità moderata).

Ruoli di generalisti e specialisti

- Alcuni infermieri e Medici di Medicina Generale (MMG) ritengono che le cure palliative dovrebbero essere lasciate agli specialisti (affidabilità moderata).

Mancanza di fiducia, paura del contenzioso e paura di essere incolpati

- Gestire sia i rischi reali sia quelli percepiti può essere una sfida difficile (affidabilità moderata).

Difficoltà nel decidere quando iniziare le cure di fine vita

- Un deterioramento delle condizioni tipicamente lento e imprevedibile, unitamente agli indicatori che innescano l'avvio di un percorso di fine vita, potrebbe portare una persona a restare in tale percorso per un lungo periodo oppure in modo intermittente a seconda delle fluttuazioni delle condizioni (affidabilità moderata).

Analisi delle prove

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; *World Health Organization*, WHO) definisce le cure palliative come *"un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie, che si trovano ad affrontare problemi associati a malattie potenzialmente letali…" "… prevengono e alleviano la sofferenza attraverso l'identificazione precoce, la corretta valutazione e il trattamento del dolore e di altri problemi, sia fisici*

[1] I *Primary Care Trust* (PCT) sono gli enti statutari del Servizio Sanitario Nazionale responsabili della fornitura della maggior parte dei servizi sanitari e del miglioramento della salute pubblica. https://www.nhsconfed.org/system/files/2021-07/The_legacy_of_PCTs.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

che psicosociali o spirituali" sottolineando inoltre che *"le cure palliative non sostituiscono l'assistenza abituale ma possono essere fornite insieme alle normali cure mediche"* oltre che *"… non rappresentano un lusso, ma sono essenziali e dovrebbero essere disponibili e accessibili a tutte le persone che ne hanno bisogno"* (WHO 2020).[2]

Le cure palliative possono rendersi necessarie in un ampio spettro di patologie gravi, tra cui demenza, tumori, malattie cardiache, malattie polmonari, HIV/AIDS, altre malattie neurologiche, malattie epatiche e renali. Le linee guida e i *position paper* formulati da consensi di esperti di diverse società scientifiche che affrontano la questione delle cure palliative e del fine vita mancano spesso tuttavia di riferimenti precisi ed esaustivi per la condizione specifica delle persone con demenza.

La valutazione della letteratura individuata per questo quesito ha preso in considerazione le prove quantitative e qualitative, queste ultime incluse solo se riportavano le esperienze di persone con demenza e/o dei loro *caregiver* e/o dei professionisti sanitari e sociosanitari, sui modelli efficaci di cure palliative per le persone con demenza.

Sono state considerate le prove che analizzano i modelli di cure palliative, compresi gli interventi di nutrizione enterale, con valutazione di esiti relativi a miglioramento dell'assistenza, valutazione e sollievo del dolore, effetto sullo stato nutrizionale, soddisfazione e qualità della vita della persona con demenza, carico, soddisfazione e qualità della vita del *caregiver,* oltre che eventi avversi.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha valutato l'applicabilità delle linee guida sul trattamento di fine vita (*End of life care for adults* – QS13)[3] a cui fa riferimento durante la discussione il documento delle LG NICE.

Il GdL ha convenuto sulla rilevanza delle raccomandazioni che riguardano i principi generali contenuti nelle LG NICE in merito alle cure palliative. Un concetto molto importante affrontato durante la discussione del GdL riguarda la peculiarità della condizione delle persone con demenza, ribadendo la necessità di focalizzare l'attenzione su quelle aree che appaiono particolarmente rilevanti in queste persone, quali per esempio la difficoltà di valutare il dolore e l'angoscia, l'imprevedibilità del momento in cui avverrà la morte, la capacità di prendere autonomamente decisioni in materia di cure palliative e di fine vita.

Una delle criticità peculiari emerse riguarda il momento in cui sia opportuno avviare le cure palliative in una persona con demenza. Il decorso e le caratteristiche della demenza di per sé, oltre alla variabilità clinica del singolo individuo, impongono di ragionare in una modalità flessibile, che tenga conto delle esigenze della persona in relazione alla traiettoria che la malattia assume. In questa condizione, infatti, non si può definire un arco temporale che consenta di prevedere e individuare con precisione quando inizi la fase di fine vita, come invece avviene nel caso di altre patologie. Le difficoltà nel riconoscere la fase di fine vita e di conseguenza nel sapere quando adottare

[2] WHO. Palliative care. Ultimo aggiornamento agosto 2020. Disponibile al link https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care (Ultima visita: 30/08/2023).

[3] NICE. End of life care for adults. Quality standard [QS13]. Ultimo aggiornamento: settembre 2021. Disponibile al link: https://www.nice.org.uk/guidance/qs13 (Ultima visita: 30/08/2023).

un approccio palliativo può rendere variabili la qualità dell'assistenza e l'accesso alle cure palliative per le persone con demenza.

Questa considerazione sostiene l'opportunità di rendere disponibile la pianificazione di cure palliative sin dalla fase post diagnostica, considerata l'estrema imprevedibilità del momento in cui avverrà la morte e dunque la difficoltà a riconoscere quando le cure di fine vita siano appropriate. Tale questione assume ancor più rilievo dal momento che la persona con demenza spesso presenta comorbilità che possono contribuire o essere direttamente responsabili di un peggioramento anche imprevedibile del quadro clinico, che pone la persona rapidamente in una situazione in cui non è più in grado di esprimersi, prima di quanto precedentemente ipotizzato. Proprio in considerazione della possibile progressione della malattia al di fuori di qualsiasi calcolo e supposizione, il GdL ha ritenuto opportuno confermare la raccomandazione del NICE di offrire alle persone con demenza, a partire dalla diagnosi, cure palliative flessibili, basate sulle necessità.

Questa assunzione suggerisce inoltre che sia elaborata una pianificazione che consideri in anticipo i passaggi del percorso, al fine di rendere la transizione della condizione clinica più fluida, consentendo innanzi tutto di soddisfare quello che rappresenta uno degli elementi più critici della questione, come il coinvolgimento della persona con demenza e i suoi *caregiver* nel percorso decisionale.

In particolare, il processo deve tenere conto della condizione del singolo individuo, sottolineando l'importanza che, in prossimità del fine vita, siano rispettati i processi di pianificazione anticipata delle cure condivisi con la persona e che i *caregiver* tengano conto dei principi decisionali nel maggiore interesse della persona con demenza, soprattutto quando ci si trovi nella situazione in cui questa non sia più in grado di prendere decisioni per sé stessa. La complessità del processo di pianificazione anticipata e la sua corretta attuazione inizia dalla valutazione del momento più opportuno in cui iniziare a condividere e discutere con la persona e i *caregiver* questa questione.

L'utilità di interventi mirati, a supportare il processo decisionale relativo alle opzioni di pianificazione anticipata delle cure, è stata valutata in uno studio che utilizza strumenti audiovisivi prodotti da professionisti in ambito geriatrico e di cure palliative a supporto dei *caregiver*. La somministrazione dell'intervento fa rilevare un aumento nelle direttive a non voler attivare l'alimentazione enterale, ma, di contro, non riporta differenze nel numero di direttive che riguardano il ricovero ospedaliero, né sulla decisione di non attivare l'idratazione artificiale.

L'importanza della formazione dei professionisti sanitari e sociali che assistono le persone con demenza è stata in più punti discussa nel contesto della Linea Guida. Le prove quantitative specifiche per le cure di fine vita nella demenza sono scarse. In uno studio è stata valutata l'implementazione di un programma di formazione specifico indirizzato al personale delle strutture residenziali e mirato al miglioramento degli esiti dei pazienti con demenza in fine vita, che tuttavia non fa rilevare una riduzione del tasso di ricovero non pianificato in ospedale e di mortalità.

Alcuni studi valutavano nello specifico l'efficacia di interventi multidimensionali e multidisciplinari di formazione per il fine vita. In particolare, in un caso è stato valu-

tato un intervento, facilitato da personale specializzato, che prevede la formazione del personale e una valutazione strutturata del dolore, con una comunicazione regolare con i *caregiver*. In un altro studio è stato sperimentato un intervento di pianificazione anticipata delle cure gestito da personale specializzato, che prevede la formazione e il coinvolgimento dei *caregiver* in tutto il processo decisionale. Questi interventi dimostrano di offrire migliore qualità dell'assistenza, così come percepito dai familiari, e, nel caso del primo intervento valutato, migliore gestione del *comfort* e dei sintomi.

Appare evidente, durante la discussione delle prove, l'importanza di poter disporre di strumenti a supporto della valutazione della persona con demenza nella fase di malattia avanzata, che consentano di operare un'assistenza individualizzata in linea con la storia personale, le condizioni fisiche e ambientali, le preferenze, gli aspetti emotivi, le attitudini culturali, le convinzioni religiose e le esigenze spirituali.

In uno studio che valuta l'implementazione di strumenti strutturati per il personale medico nel processo decisionale relativo alla somministrazione di antibiotici e idratazione artificiale in persone con demenza in stadio avanzato si evince una ridotta somministrazione di antibiotici nel gruppo di intervento e una riduzione del conflitto decisionale tra *caregiver* formali. Non emergono tuttavia differenze nel ridurre il livello di conflitto decisionale tra i vari clinici, familiari e *caregiver* formali relativamente a decisioni sull'utilizzo di idratazione artificiale.

Sono stati valutati diversi interventi basati sugli obiettivi di cura. La concordanza tra professionisti sanitari e *caregiver* riguardo agli obiettivi primari delle cure appare migliore dopo la somministrazione al personale di strutture residenziali di un intervento basato sulla definizione degli obiettivi di cura. Non si evidenzia tuttavia un miglioramento sul versante della comunicazione, della soddisfazione rispetto alla gestione dei sintomi e dell'assistenza in relazione al fine vita. La messa a punto di interventi di *case conferencing* facilitato non si è mostrata efficace, secondo *caregiver* e professionisti sanitari, sul migliorare gestione del *comfort*, dei sintomi e della qualità globale dell'assistenza.

L'utilizzo di un *feedback* personalizzato, fornito da *caregiver* delle persone con demenza nella condizione di fine vita, sembra offrire un miglioramento del *comfort*. La raccolta invece di un *feedback* generico peggiora, secondo quanto espresso dai *caregiver*, la soddisfazione rispetto alla qualità dell'assistenza.

La questione della attivazione delle cure palliative in fase di ricovero per acuzie, valutata in uno studio, mediante un protocollo di consultazione con un *team* specializzato in cure palliative, associato a supporto telefonico dopo le dimissioni offerto da personale specializzato, fa rilevare un aumento del numero di domini considerati nei piani assistenziali relativi a cure palliative, un'aumentata frequenza di discussioni relative alla prognosi e agli obiettivi dell'assistenza, oltre che un aumento nella percentuale di decisioni a non attivare l'alimentazione enterale.

La discussione sulla decisione di ricoverare in ospedale una persona con demenza grave definisce una situazione di criticità. Diversi aspetti devono essere tenuti in considerazione, ma tutti devono sempre mirare all'opzione migliore per la persona. I reparti ospedalieri per la gestione dei pazienti acuti non sono organizzati per rispon-

dere alle fragilità, soprattutto comportamentali oltre che cognitive, delle persone con demenza avanzata. Il GdL ha discusso sulla necessità di condurre una valutazione che consideri il bilancio tra le necessità cliniche contingenti e i potenziali danni aggiuntivi che potrebbero verificarsi durante il ricovero, alcuni di questi legati all'effetto di un ambiente impersonale, non organizzato per poter tenere conto della condizione individuale. Le prove scientifiche e l'esperienza di pratica clinica fanno rilevare un aumento del disorientamento e del rischio di comparsa di *delirium* nelle persone con demenza durante il ricovero in ospedale, una maggior durata del ricovero, un'eventualità di infezioni, un aumentato rischio di decesso in ospedale e di mortalità alla dimissione. In relazione a ciò, il GdL ha ritenuto di confermare le raccomandazioni già formulate a tale riguardo dalla LG NICE. Una raccomandazione specifica ribadisce inoltre la necessità di tenere sempre in considerazione, quando si stia considerando un ricovero ospedaliero, delle pianificazioni e decisioni anticipate di cura, sottolineando il valore di mantenere, se possibile, le persone in un ambiente familiare, che sembra evitare molti possibili effetti negativi derivanti dal ricovero ospedaliero. La decisione al ricovero ospedaliero deve dunque basarsi sulla valutazione obiettiva che il ricovero possa offrire evidenti benefici alla persona rispetto agli eventuali danni.

Nell'unico studio che valuta l'effetto dell'assistenza da parte di un *team* specialistico di cure palliative in persone con demenza in fase avanzata emerge un aumento nella frequenza di sviluppo di piani di cure palliative senza tuttavia rilevare differenze in altre procedure, quali attivazione di nutrizione enterale, ventilazione meccanica, tracheostomia, rianimazione cardiopolmonare né sulla mortalità durante il ricovero.

Il GdL ha discusso un altro punto critico relativo alla decisione che riguarda la scelta delle opzioni di alimentazione. La scelta di modalità alternative di alimentazione in rapporto alla disfagia e/o alla scarsa *compliance* della persona resta un punto cruciale nell'assistenza della persona con demenza in fase avanzata. In questo contesto la corretta e completa informazione e formazione dei *caregiver* ha un ruolo fondamentale. In uno studio che valuta l'efficacia di un intervento indirizzato ai *caregiver* di persone con demenza in stadio avanzato, basato sulla somministrazione di supporti decisionali strutturati contenenti informazioni sulla demenza e sulle opzioni di alimentazione e i relativi esiti, compresi vantaggi e svantaggi, emerge una riduzione significativa del conflitto decisionale e del rischio di perdita di peso. Altri esiti, quali necessità di attivazione di diete specifiche per disfagia, di assistenza specializzata, di assistenza nel corretto posizionamento della testa e del collo, frequenza di posizionamento di sondino per nutrizione enterale e frequenza di richieste di non alimentare per via enterale e mortalità, non appaiono modificati dopo l'intervento.

Il GdL ha confermato la raccomandazione di incoraggiare e supportare, fin quando possibile, le persone con demenza a mangiare e bere, tenendo in considerazione le loro necessità nutrizionali e considerando sempre il coinvolgimento di un logopedista per la valutazione e il trattamento della disfagia. Il momento in cui si ritenga che proseguire l'alimentazione autonoma possa esporre la persona a rischio di eventi avversi deve essere individuato precocemente.

Le prove disponibili sull'alimentazione enterale nelle persone con demenza grave

non forniscono prove relative a efficacia né ad aumentato danno. Bisogna tenere presente che le difficoltà ad alimentarsi possono manifestarsi in modo variabile nei diversi sottotipi di demenza, in relazione soprattutto ai tempi di comparsa della disfagia e/o a gravi alterazioni comportamentali della persona.

Il GdL, sulla linea di quanto definito nelle LG NICE, ha dunque concordato sul confermare la raccomandazione di non iniziare di *routine* un'alimentazione enterale nelle persone con demenza grave, se non indicato nel trattamento di una comorbilità preesistente potenzialmente reversibile.

Nel complesso il GdL, considerata la mancanza di prove quantitative sugli interventi specifici di cure palliative per le persone con demenza, ha ritenuto opportuno confermare le raccomandazioni di ricerca sui modelli più efficaci di cure palliative e sugli interventi specifici di cure palliative alla fine della vita della LG NICE.

Le prove qualitative sono state valutate analizzando separatamente i temi identificati dai *caregiver* e i temi identificati dai professionisti. La qualità delle prove è stata complessivamente moderata.

L'analisi delle prove qualitative elaborate sui temi identificati dai *caregiver* evidenzia che le principali questioni relative alle cure palliative per le persone con demenza riguardano la necessità di soddisfare le esigenze di cure fisiche, compresa la possibilità di garantire un'adeguata assunzione di cibo e liquidi, per la quale, in relazione alle strutture di cura, è stata data da parte di *caregiver* una valutazione negativa. Resta un'indicazione fondamentale, tuttavia, il considerare anche altri aspetti oltre l'assistenza. I *caregiver* informali spesso vivono il lutto per il loro familiare prima che avvenga il decesso della persona. La richiesta di riconoscimento del loro dolore e quella di ricevere informazioni su come ottenere supporto emerge chiaramente dagli studi esaminati.

Si ribadisce l'importanza di considerare gli interessi, le sensibilità e le preferenze del singolo individuo, riconoscendone l'identità personale e sociale. Una questione critica resta la prova di una insoddisfazione da parte dei *caregiver* riguardo alla scarsa interazione e comunicazione tra professionisti sanitari e *caregiver*, oltre che riguardo al tempo troppo breve dedicato al coinvolgimento della famiglia. I *caregiver* si sentono soddisfatti dell'assistenza di fine vita se adeguatamente informati e coinvolti, anche qualora l'assistenza di fine vita non sia poi conforme ai piani di assistenza anticipati. Una richiesta che emerge dagli studi è quella di ricevere informazioni tempestive da un professionista esperto.

Riguardo alla pianificazione di direttive anticipate e dichiarazioni anticipate emerge, da parte dei *caregiver*, quanto poco frequentemente questa venga posta in atto nella *routine*; si riferisce invece che spesso è necessario coinvolgere e sollecitare affinché i servizi forniscano questo tipo di assistenza, a causa della frammentarietà dell'offerta.

Come già discusso in relazione alla criticità legata alla decisione di affrontare un ricovero ospedaliero per una persona con demenza grave, c'è conferma da parte dei *caregiver* di non gradire l'ambiente ospedaliero e trovarlo spiacevole sia come luogo sia come esperienza. In particolare, il personale ospedaliero dei reparti che assistono le persone con patologie acute ha estrema difficoltà a fornire assistenza di base

alle persone con demenza e ai loro *caregiver*, che infatti riferiscono una percezione di mancanza di comprensione, poca compassione e talvolta mediocrità professionale. Un aspetto molto rilevante resta il riscontro e la percezione da parte dei *caregiver* di una mancanza di dignità in relazione alla morte.

Diverse e articolate sono le questioni relative alle cure palliative identificate dai professionisti sanitari che si trovano a gestire le persone con demenza in questa fase della vita. Un punto critico resta la difficoltà di decidere il momento opportuno in cui iniziare le cure di fine vita, in relazione all'imprevedibilità e fluttuazione della condizione clinica.

Emerge dagli studi una preoccupazione riguardo alla possibilità di soddisfare le esigenze di cure fisiche, quali in particolare la gestione del dolore, che richiede una professionalità medica e infermieristica specifica, e la necessità di definire percorsi di cura complessi, per il fatto che persone con demenza in stadio avanzato hanno esigenze sanitarie e sociali complesse, che non è sempre possibile soddisfare nell'ambito dei turni di lavoro programmati in contesti di cura non idonei. La questione della difficoltà nel dover affrontare aspetti dell'assistenza che vanno oltre le esigenze fisiche, come conoscere gli interessi, le sensibilità e le preferenze dell'individuo, e il rischio di sperimentare poca empatia appaiono elementi di criticità che i professionisti sanitari descrivono. Concordano inoltre sul fatto che il ricovero ospedaliero spesso è inappropriato. Particolarmente rilevante appare la considerazione del personale delle cure palliative che segnala la percezione di riluttanza a sospendere il trattamento attivo in assenza di una pianificazione esplicita o di un chiaro consenso all'interno del *team* di assistenza.

Un punto di riflessione emerge dalla dichiarazione di alcuni professionisti dell'assistenza sanitaria e sociale rispetto al fatto che il numero crescente di linee guida, norme e regolamenti imposti definisce cure palliative standardizzate che non lascerebbero spazio alla flessibilità. Si ribadisce in uno studio che il fatto che il Medico di Medicina Generale (MMG) conosca la situazione della persona con demenza supporterebbe le decisioni informate. I *caregiver* sono considerati dai professionisti fonte esperta e insostituibile di informazioni rispetto soprattutto alla conoscenza dei desideri della persona, nel caso di una sua difficoltà e/o incapacità di comunicazione.

Negli studi qualitativi reperiti riguardo al livello di formazione del personale, è stato valutato il riscontro che proviene dagli stessi professionisti sanitari. È emersa la necessità di accrescere la formazione del personale, che spesso denuncia una formazione scarsa o assente, in relazione alle necessità specifiche delle persone con demenza in stadio grave. Tale necessità resta una priorità anche per i professionisti sanitari, volta soprattutto a ridurre la necessità di dover richiedere assistenza specialistica. Proprio in relazione a questo problema, alcuni professionisti ritengono di contro che le cure palliative dovrebbero essere lasciate agli specialisti del settore.

Una criticità molto presente è quella denunciata rispetto alla gestione dei rischi reali e percepiti, in tema di mancanza di affidabilità, paura del contenzioso e paura di essere incolpati.

L'analisi complessiva delle prove riguardo alle cure palliative per le persone con

demenza porta ancora una volta a sottolineare come debbano essere incentrate sulla persona, valutando tutti gli aspetti che la riguardano, siano condizioni fisiche e psicologiche, aspetti sociali e spirituali della loro vita. Si ribadisce il ruolo centrale dei *caregiver* informali, che devono essere coinvolti nel processo decisionale e in tutte le fasi di malattia, fornendo un opportuno supporto. La questione della pianificazione e della decisione anticipata delle cure deve prevedere necessità e preferenze delle persone con demenza e dei loro *caregiver* in modo che ciò possa aiutarli nella programmazione futura. La priorità a ottenere idonei strumenti di valutazione della persona, a formare le professionalità sanitarie e sociali perché possano affrontare nello specifico le cure palliative e il fine vita, oltre alla programmazione mirata ed efficace dell'assistenza in tutte le fasi di malattia, sono requisiti fondamentali e imprescindibili, necessari a preservare la dignità di vita della persona come valore sostanziale e inalienabile.

Raccomandazioni

Cure palliative

157	A partire dalla diagnosi, offrire alle persone con demenza cure palliative flessibili, basate sulle necessità, che tengano in considerazione la possibile imprevedibilità della progressione della malattia.	FORTE POSITIVA
158	Incoraggiare e supportare le persone con demenza a mangiare e bere, tenendo in considerazione le loro necessità nutrizionali.	FORTE POSITIVA
159	Considerare di coinvolgere un logopedista in caso si sospetti che far proseguire l'alimentazione autonoma possa esporre la persona a rischio di eventi avversi.	DEBOLE POSITIVA
160	Non utilizzare la nutrizione enterale in persone con demenza grave come trattamento di *routine*, se non indicato nel trattamento di una comorbilità potenzialmente reversibile.	FORTE NEGATIVA
161	In persone con demenza grave in cui si considera un possibile ricovero in ospedale, condurre una valutazione che tenga in considerazione il bilancio tra le necessità cliniche contingenti e i potenziali danni aggiuntivi che potrebbero verificarsi durante il ricovero stesso, per esempio: · disorientamento; · durata maggiore del ricovero; · aumento del rischio di decesso; · aumento del rischio di morbilità alla dimissione; · *delirium*; · effetti di un ambiente impersonale o istituzionale.	FORTE POSITIVA
162	Per le persone con demenza in prossimità del fine vita, utilizzare processi di pianificazione condivisa delle cure (vedere la Raccomandazione 61 sulle pianificazioni anticipate). Coinvolgere la persona con demenza e i suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) quanto più possibile e utilizzare i principi decisionali nel migliore interesse delle persone con demenza qualora queste ultime non siano in grado di prendere decisioni per loro stesse.	FORTE POSITIVA

163	Per indicazioni su *standard* e misure nelle cure palliative, vedere la Tabella 10.	FORTE POSITIVA
164	Per indicazioni sulle cure in persone negli ultimi giorni di vita, vedere la Tabella 11 a p. 455.	FORTE POSITIVA
165	Per indicazioni sulle decisioni sulla base del principio del migliore interesse delle persone con demenza, vedere la Tabella 12 a p. 455.	FORTE POSITIVA
166	In persone con demenza per le quali si considera un possibile ricovero, tenere in considerazione: · eventuali pianificazioni anticipate di cura e di supporto; · il valore di mantenerle in un ambiente familiare.	DEBOLE POSITIVA
167	Considerare l'utilizzo di strumenti strutturati per valutare ciò che la persona con demenza desidera e non desidera, le sue *routine* e la sua storia personale.	DEBOLE POSITIVA

Raccomandazioni di ricerca

Cure palliative

38R	Quali sono i modelli di cure palliative generali e specialistici più efficaci nel soddisfare le necessità delle persone con demenza grave?
39R	Quali sono gli interventi più efficaci a supporto del personale nel riconoscere la demenza grave e sviluppare una pianificazione appropriata delle cure di fine vita e della loro intensità al fine di mantenere la persona al proprio domicilio?

Tabella 10. Dichiarazioni tradotte dal documento NICE QS13 riferito alle LG NICE NG142 e NG150

Dichiarazione 1. Gli adulti che appaiono prossimi al fine vita vanno identificati tramite un approccio sistematico.
Dichiarazione 2. Agli adulti prossimi al fine vita vanno fornite opportunità di discutere eventuali disposizioni anticipate di trattamento e pianificazione condivisa delle cure.
Dichiarazione 3. Agli adulti prossimi al fine vita va fornita un'assistenza che sia coordinata tra professionisti sanitari e sociosanitari all'interno dello stesso servizio od organizzazione e tra i diversi servizi e organizzazioni.
Dichiarazione 4. Agli adulti prossimi al fine vita va fornito accesso al supporto 24 ore al giorno, sette giorni a settimana.
Dichiarazione 5. I *caregiver* che forniscono cure domiciliari a persone in fine vita vanno supportati nell'accesso ai servizi locali che possono fornire assistenza.

Tabella 11. Dichiarazioni tradotte dal documento NICE QS144 riferito alla LG NICE NG31

Dichiarazione 1. Gli adulti che mostrano segni e sintomi suggestivi di un loro avvicinamento agli ultimi giorni di vita devono essere monitorati per identificare eventuali cambiamenti che aiutino a determinare se sono realmente in fine vita, in fase di stabilizzazione o di guarigione.
Dichiarazione 2. Agli adulti che si trovano nei loro ultimi giorni di vita, e ai loro cari, devono essere fornite opportunità di discutere, sviluppare e revisionare eventuali piani di cura personalizzati.
Dichiarazione 3. Agli adulti che nei loro ultimi giorni di vita si ritiene abbiano più bisogno di un controllo dei sintomi, devono essere prescritti trattamenti anticipatori con indicazioni, dosaggi e vie di somministrazione personalizzate.
Dichiarazione 4. Negli adulti che si trovano nei loro ultimi giorni di vita è necessario valutare lo stato di idratazione quotidianamente e discutere dei rischi e benefici delle diverse opzioni di idratazione.

Tabella 12. Dichiarazioni tradotte dal documento NICE QS194 riferito alla LG NICE NG108

Dichiarazione 1. Le persone [...] che non sono in possesso della capacità di prendere decisioni vanno supportate nei processi decisionali facendo in modo che tali processi rispecchino le loro circostanze individuali e rispondano alle loro specifiche necessità.
Dichiarazione 2. Alle persone [...] che sono a rischio di perdere la capacità di prendere decisioni o la cui capacità è fluttuante vanno fornite opportunità di discutere eventuali direttive e pianificazioni anticipate di cura a ogni visita o incontro sociosanitario.
Dichiarazione 3. Le persone […] che a una valutazione risultino incapaci di prendere una specifica decisione al momento in cui è necessario prenderla devono avere una documentazione delle ragioni per le quali non sono ritenute avere tale capacità e dei possibili passaggi praticabili per poter essere supportate.
Dichiarazione 4. Alle persone […] che non sono in possesso della capacità di prendere una specifica decisione al momento in cui è necessario prenderla deve essere garantito che nelle decisioni di loro maggiore interesse sarà tenuto conto dei loro desideri, sentimenti, valori e opinioni.

Bibliografia

Agar M, Luckett T, Luscombe G et al. Effects of facilitated family case conferencing for advanced dementia: A cluster randomised clinical trial. PLoS One 2017; 12(8): e0181020.

Ahronheim JC, Morrison RS, Morris J et al. Palliative care in advanced dementia: a randomized controlled trial and descriptive analysis. J Palliat Med 2000; 3(3): 265-73.

Boogaard JA, de Vet HCW, van Soest-Poortvliet MC et al. Effects of two feedback interventions on end-of-life outcomes in nursing home residents with dementia: A cluster-randomized controlled three-armed trial. Palliat Med 2018; 32(3): 693-702.

Brazil K, Carter G, Cardwell C et al. Effectiveness of advance care planning with family carers in dementia nursing homes: A paired cluster randomized controlled trial. Palliat Med 2018; 32(3): 603-612.

Crowther J, Wilson KC, Horton S et al. Compassion in healthcare - lessons from a qualitative study of the end of life care of people with dementia. J R Soc Med 2013; 106(12): 492-7.

Davies N, Maio L, Vedavanam K et al. Barriers to the provision of high-quality palliative care for people with dementia in England: a qualitative study of professionals' experiences. Health Soc Care Community 2014; 22(4): 386-94.

Dening KH, Greenish W, Jones L et al. Barriers to providing end-of-life care for people with dementia: a whole-system qualitative study. BMJ Support Palliat Care 2012; 2(2): 103-7.

Grisaffi K, Robinson L. Timing of end-of-life care in dementia: Difficulties and dilemmas for GPs. Journal of Dementia Care 2010; 18(3): 36-39.

Hanson LC, Carey TS, Caprio AJ et al. Improving decision-making for feeding options in advanced dementia: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2011; 59(11): 2009-16.

Hanson LC, Kistler CE, Lavin K et al. Triggered Palliative Care for Late-Stage Dementia: A Pilot Randomized Trial. J Pain Symptom Manage 2019; 57(1): 10-19.

Hanson LC, Zimmerman S, Song MK et al. Effect of the Goals of Care Intervention for Advanced Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2017; 177(1): 24-31.

Lamahewa K, Mathew R, Iliffe S et al. A qualitative study exploring the difficulties influencing decision making at the end of life for people with dementia. Health Expect 2018; 21(1): 118-127.

Lawrence V, Samsi K, Murray J et al. Dying well with dementia: qualitative examination of end-of-life care. Br J Psychiatry 2011; 199(5): 417-22.

Loizeau AJ, Theill N, Cohen SM et al. Fact Box decision support tools reduce decisional conflict about antibiotics for pneumonia and artificial hydration in advanced dementia: a randomized controlled trail. Age Ageing 2019; 48(1): 67-74.

Mitchell SL, Shaffer ML, Cohen S et al. An Advance Care Planning Video Decision Support Tool for Nursing Home Residents With Advanced Dementia: A Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2018; 178(7): 961-969.

Moore KJ, Davis S, Gola A et al. Experiences of end of life amongst family carers of people with advanced dementia: longitudinal cohort study with mixed methods. BMC Geriatr 2017; 17(1): 135.

Poole M, Bamford C, McLellan E et al. End-of-life care: A qualitative study comparing the views of people with dementia and family carers. Palliat Med 2018; 32(3): 631-642.

Treloar A, Crugel M, Adamis D. Palliative and end of life care of dementia at home is feasible and rewarding: Results from the `Hope for Home' study. Dementia 2009; 8(3): 335-347.

Tropea J, Nestel D, Johnson C et al. Evaluation of IMproving Palliative care Education and Training Using Simulation in Dementia (IMPETUS-D) a staff simulation training intervention to improve palliative care of people with advanced dementia living in nursing homes: a cluster randomised controlled trial. BMC Geriatr 2022; 22(1): 127.

Van den Block L, Honinx E, Pivodic L et al. Evaluation of a Palliative Care Program for Nursing Homes in 7 Countries: The PACE Cluster-Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020; 180(2): 233-242.

Verreault R, Arcand M, Misson L et al. Quasi-experimental evaluation of a multifaceted intervention to improve quality of end-of-life care and quality of dying for patients with advanced dementia in long-term care institutions. Palliat Med 2018; 32(3): 613-621.

Aspetti di economia sanitaria e di etica

Cost of illness della demenza in Italia e *cost-consequences analysis*

A cura di Francesco Saverio Mennini, Chiara Bini e Paolo Sciattella, Economic Evaluation and HTA (EEHTA)
CEIS, Facoltà di Economia, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

Introduzione

La preoccupazione relativa alla qualità dei servizi sanitari e ai vincoli di bilancio impone agli operatori del settore sanitario l'obbligo di individuare e adottare strategie di implementazione volte a migliorare l'erogazione dei servizi. Tuttavia, è fondamentale tenere presente che l'adozione di qualsiasi strategia comporta dei costi. La mancata valutazione delle implicazioni economiche connesse all'attuazione di tali strategie può comportare inefficienze, quali un uso eccessivo di servizi non necessari o la sottoutilizzazione di interventi utili, con il rischio di generare disuguaglianze che potrebbero compromettere la qualità dell'offerta e l'accessibilità dei servizi sanitari (Hoomans 2014). In questo contesto, la valutazione economica, all'interno del percorso di *Health Technology Assessment* (HTA), ha l'obiettivo di misurare l'efficienza e l'allocazione delle risorse sanitarie e degli interventi al fine di migliorare l'assistenza sanitaria e gli esiti di salute; rappresenta dunque un valido strumento di supporto alle decisioni per tutti i soggetti che operano nel settore sanitario, così da garantire una 'decisione informata'.

Tutte le forme di valutazione economica hanno in comune l'analisi dei costi, la quale prevede un'adeguata raccolta delle informazioni inerenti all'utilizzo di tutte le risorse pertinenti e un'adeguata assegnazione dei costi rispetto a ciascuna risorsa individuata (Hoomans 2014). L'analisi dei costi può supportare il decisore nella valutazione delle conseguenze economiche derivanti dall'implementazione di un servizio o di un intervento sanitario. La scelta della valutazione economica da condurre (*Cost-consequences analysis*, *Cost-Effectiveness Analysis*, *Cost-Utility Analysis*, *Cost-Benefit Analysis*, *Cost Minimization Analysis*) viene effettuata in relazione alle informazioni di cui si vorrebbe disporre nel prendere una decisione e sulla base degli interventi o dei servizi sanitari che si intendono valutare e confrontare.

Nell'ambito della Linea Guida (LG) sulla diagnosi e il trattamento della demenza e del *Mild Cognitive Impairment* (MCI) si è ritenuto che la conoscenza dei costi associati alla gestione e trattamento della demenza in Italia potesse rappresentare un elemento di supporto per i decisori nel formulare e stabilire le priorità nell'ambito delle politiche e degli interventi sanitari destinati ai pazienti e ai loro *caregiver*. La conoscenza dei costi che ruotano attorno a una determinata condizione o patologia consente una corretta allocazione delle risorse sanitarie tale da permettere l'attuazione di una politica sanitaria efficiente e in conformità con quelli che sono i vincoli di bi-

lancio (Jo 2014). In particolare, la metodologia che si propone di individuare e valutare i costi associati a una patologia viene definita analisi di *Cost Of Illness* (COI) (analisi dei costi della malattia o *burden* della malattia, *Burden Of Disease - BoD*). Tale analisi, fornendo una panoramica dei costi associati alla demenza, potrebbe rappresentare uno strumento a sostegno delle politiche sanitarie volte a una migliore gestione dei pazienti con demenza in Italia, in termini di accesso e di qualità dei servizi forniti. Gli studi di COI rappresentano il punto di partenza per la conduzione di valutazioni economiche volte, oltre che alla misurazione dei costi legati a una determinata patologia, alla misurazione dell'efficacia di un programma o di un intervento sanitario rispetto a quelli già in atto o presenti nel panorama nazionale.

Al momento della conduzione di questa analisi, in letteratura risultavano già presenti studi di COI condotti per la demenza con riferimento al contesto nazionale. Tali studi erano volti principalmente alla stima di un costo medio annuo per paziente secondo un approccio *cross-sectional* (Bruno 2018, Chiatti 2015, Handels 2018). Lo studio di Bruno (2018), condotto su 198 pazienti con demenza di Alzheimer arruolati tra aprile 2013 e gennaio 2014 presso cliniche della memoria e Unità Valutative Alzheimer (UVA), ha stimato un costo annuo per paziente con demenza di Alzheimer lieve, moderata e grave rispettivamente pari a € 22.200, € 18.624 e € 32.736. Tali stime sono state effettuate mediante l'impiego del questionario RUR (*Resource Utilization in Dementia*), un questionario ampiamente utilizzato e validato per la raccolta di dati sull'utilizzo delle risorse nella demenza. Il costo legato all'assistenza informale fornita dai *caregiver,* calcolato come il tempo libero e il lavoro perso a causa della prestazione di cure non professionali ai pazienti con demenza di Alzheimer, costituiva il 74% del costo medio annuo per i pazienti con demenza di Alzheimer lieve, il 79% per quelli con demenza di Alzheimer moderata e l'81% per quelli con demenza di Alzheimer grave. Lo studio di Handels (2018), anch'esso condotto mediante l'impiego del questionario RUR in 53 pazienti con demenza, prevalentemente lieve, arruolati tra il 2014 e il 2015 in diversi Paesi europei, tra cui l'Italia, ha stimato un costo medio annuo per paziente pari a circa € 13.835, di cui circa il 69% costituito dalle cure informali fornite dal *caregiver.* Lo studio sull'analisi dei costi indotti dalla demenza di Alzheimer condotto da Chiatti (2015) si basava sui dati raccolti da uno studio clinico multicentrico randomizzato svolto in cinque distretti della regione Marche (noto come UP-TECH). Questo studio coinvolse 438 pazienti con demenza di Alzheimer moderata e aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di interventi innovativi. Nella valutazione di base dei pazienti sono state considerate le risorse assistenziali utilizzate nei sei mesi precedenti alla prima intervista, che si è svolta tra gennaio 2013 e luglio 2013. Queste risorse includevano servizi sanitari, assistenza informale e prestazioni assistenziali fornite dall'INPS, come l'indennità di accompagnamento. Tale studio ha stimato un costo medio annuo per paziente con demenza di Alzheimer moderata pari a circa € 20.128, di cui il 68% associato alle cure informali. Ancora, lo studio di COI di Meijer (2022) condotto in diversi Paesi europei, tra cui l'Italia, utilizzando i dati dell'indagine SHARE (*Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*), ha fornito una stima dei costi totali attribuibili alla demenza pari a circa € 18,4 miliardi,

di cui il 92% relativo alle cure informali (costo calcolato utilizzando l'approccio del costo opportunità, il quale considera il salario medio vigente nel Paese di riferimento che gli individui avrebbero guadagnato se avessero trascorso il tempo lavorando dietro compenso invece di fornire assistenza informale).

Questo capitolo si propone di fornire una stima aggiornata dei costi associati alla demenza in Italia. L'obiettivo principale è fornire ai decisori nel settore sanitario un quadro completo dell'assistenza sociosanitaria e informale attualmente dedicata ai pazienti con demenza e ai loro *caregiver*. Verrà, poi, condotta un'analisi di tipo *cost-consequence* per valutare l'impatto sulla spesa totale in seguito a variazioni di alcune variabili all'interno del modello di analisi dei costi indotti dalla demenza.

Obiettivi dell'analisi economica

L'analisi economica qui presentata è stata condotta al fine di perseguire i seguenti obiettivi:

- stimare la dimensione economica della demenza in Italia al fine di poter disporre di informazioni potenzialmente utili in fase di pianificazione e allocazione delle risorse sociosanitarie destinate all'identificazione, alla gestione e al trattamento dei pazienti con demenza *(Cost Of Illness study)*;
- valutare l'impatto economico di nuove strategie diagnostiche, terapeutiche e organizzative *(CostConsequence Analysis, CCA)* sulla spesa totale associata alla demenza.

Come precedentemente descritto, gli studi di *Cost Of Illness* (COI) rappresentano il primo passo nella conduzione di una valutazione economica poiché sono in grado di fornire una panoramica dei costi che risultano associati a una determinata patologia. L'identificazione e la misurazione delle componenti di costo che ruotano intorno all'identificazione, alla gestione e al trattamento dei pazienti con demenza consentono poi, in una fase successiva, di verificare cosa accadrebbe allo *status quo* se si introducessero modifiche nei processi diagnostici, terapeutici e organizzativi finalizzati alla gestione e al trattamento dei pazienti con demenza (CCA).

Metodi

Per condurre un'analisi di COI è necessario definire i seguenti aspetti (Costa 2012):

- la malattia;
- l'approccio epidemiologico;
- la tipologia di costi che si vogliono includere all'interno dell'analisi e il metodo di stima;
- la prospettiva dello studio.

La definizione della malattia risulta fondamentale poiché i costi a essa associati dipenderanno dalla gravità della malattia o, nel caso dei pazienti con demenza, dalla condizione abitativa (casa o istituzione) (Small 2002, Zhu 2006). L'approccio epidemiologico fa riferimento alla scelta di condurre uno studio di COI basato sulla prevalenza o sull'incidenza della malattia: il primo approccio ha l'obiettivo di stimare

l'onere economico associato alla malattia in un dato periodo di tempo (per esempio un anno); il secondo, tenta di stimare i costi di una malattia dal momento della diagnosi fino al raggiungimento di un determinato *endpoint* (per esempio guarigione, morte) (Costa 2012).

Al fine di ottenere una stima complessiva dei costi associati alla demenza in Italia, la seguente analisi è stata sviluppata a partire dai casi prevalenti di demenza (approccio epidemiologico *prevalence-based*) con diagnosi di demenza effettuata secondo i criteri clinici DSM-IV.

La tipologia di costi che si intendono includere all'interno dello studio di COI definisce anche la prospettiva dell'analisi. Infatti, se la scelta ricade sull'inclusione dei soli costi diretti, che sono quelli sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) mediante l'erogazione delle prestazioni sanitarie destinate alla gestione e trattamento dei pazienti, allora la prospettiva dell'analisi sarà quella del SSN; se si desiderano includere nell'analisi anche i costi indiretti, quindi la perdita di produttività da parte del paziente o del *caregiver* a causa della malattia o a causa della prestazione di assistenza, e/o la spesa completamente a carico dei pazienti per la gestione e trattamento della malattia (spesa *out-of-pocket*), allora la prospettiva sarà quella sociale. In questo caso, coerentemente con l'obiettivo dell'analisi, l'analisi di COI è stata condotta secondo una prospettiva sociale, conseguentemente oltre ai costi diretti si è tenuto conto dei costi indiretti, della spesa *out-of-pocket* e della spesa assistenziale sostenuta dall'INPS.

Con riferimento al metodo di stima dei costi diretti, per la valutazione delle risorse sanitarie e delle componenti di costo a esse associate è stato utilizzato un approccio *bottom-up*: tale approccio prevede che il costo associato a uno specifico servizio sanitario sia stimato attraverso la registrazione di tutte le risorse sanitarie utilizzate a livello di singolo paziente. Con riferimento al grado di disaggregazione utilizzato per l'identificazione delle risorse sanitarie e delle componenti di costo, laddove possibile, è stato utilizzato un approccio *micro-costing*; tale approccio prevede la stima dei costi associati a uno specifico intervento sanitario mediante l'assegnazione di un costo unitario a ciascun *input* di costo; il costo totale dell'intervento viene calcolato attraverso la successiva aggregazione dei singoli costi unitari. Con riferimento alle prestazioni sanitarie per le quali non è stato possibile identificare con dettaglio le risorse sanitarie erogate rispetto a uno specifico servizio sanitario è stato utilizzato un approccio *gross-costing;* tale approccio prevede la stima del singolo servizio sanitario in modo altamente aggregato (per esempio costo per degenza ospedaliera e costo di un programma sanitario). Per l'individuazione dei volumi delle prestazioni sanitarie erogate sono state impiegate le *survey* nazionali condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nell'ambito del Fondo per l'Alzheimer e le Demenze (RSA, Centri diurni, Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze-CDCD, *caregiver*) negli anni 2022-2023, il *database* nazionale della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) e la letteratura disponibile. Per la valorizzazione dei costi associati a ciascuna prestazione sanitaria sono state impiegate le seguenti fonti: *database* nazionale della SDO, tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale aggiornato a seguito del

raggiungimento dell'intesa Stato-Regioni sul decreto tariffe e che entrerà in vigore dall'1 gennaio 2024[1] e letteratura disponibile.

La spesa *out-of-pocket* è stata stimata utilizzando i risultati dell'indagine nazionale rivolta ai *caregiver* dei pazienti con demenza partendo dalle dichiarazioni da parte di ciascun *caregiver* circa la spesa mensile sostenuta dal paziente per la gestione e il trattamento della malattia.

Per la stima dei costi indiretti è stato impiegato il metodo del capitale umano (*Human Capital Approach*); tale metodo stima la perdita di produttività associata a una determinata malattia mediante la valorizzazione del reddito giornaliero/orario perso da parte del paziente occupato a causa della malattia e/o del reddito giornaliero/orario perso dal *caregiver* occupato a causa della prestazione di assistenza al paziente. Nella presente analisi i costi indiretti sono stati stimati utilizzando le informazioni provenienti dall'indagine nazionale rivolta ai *caregiver* dei pazienti con demenza e tenendo conto del salario orario stimato dall'ISTAT.[2]

La spesa assistenziale a carico dell'INPS, a causa della indisponibilità di dati rispetto a tutte le tipologie di demenza, è stata stimata solamente per i pazienti con diagnosi di demenza di Alzheimer; tale stima è stata effettuata attraverso l'identificazione del numero di domande accolte con invalidità al 100% e indennità di accompagnamento provenienti da pazienti con diagnosi di demenza di Alzheimer per l'anno 2021.

Laddove possibile, ciascuna componente di costo è stata stimata con riferimento ai casi prevalenti di demenza (popolazione oggetto di studio); nei casi in cui, a causa della indisponibilità dei dati, non è stato possibile perseguire questo intento, l'identificazione delle risorse sanitarie e dei costi è stata effettuata con riferimento al sottogruppo di pazienti con demenza per il quale i dati risultavano disponibili (come nel caso della spesa assistenziale, la quale è stata stimata solamente per i casi di demenza di Alzheimer). Il dettaglio circa la stima dei casi prevalenti, il consumo di risorse e i costi impiegati all'interno del modello di COI è riportato nei paragrafi che seguono.

Prevalenza della malattia e presa in carico dei pazienti

I casi prevalenti di demenza sono stati stimati sia per i soggetti con età ≥ 65 (*late-onset*), sia per i soggetti con età compresa tra i 35 e i 64 anni (*early onset*); nel primo caso, i soggetti prevalenti sono stati stimati applicando alla popolazione residente all'1 gennaio 2023 con età ≥ 65 riportata dall'ISTAT[3] le stime di prevalenza per sesso ed età presenti all'interno dello studio di Bacigalupo (2018) (tassi per 100 abitanti) (Tabella 13); i casi prevalenti *early-onset* sono stati stimati applicando alla popolazione residente all'1 gennaio 2023 con età compresa tra i 35 e i 64 anni le stime di prevalenza per

[1] Ministero della Salute. Decreto Tariffe 12 Aprile 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1681723698.pdf. (Ultima visita: 30/08/2023).

[2] ISTAT. Average hourly earnings for employee jobs in the private sector. 2020. Disponibile all'indirizzo: http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=33484&lang=en. (Ultima visita: 30/08/2023).

[3] ISTAT. Popolazione residente al 1° gennaio 2023. Disponibile all'indirizzo: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1. (Ultima visita: 30/08/2023).

Tabella 13. Casi prevalenti di demenza con età ≥ 65 anni (*late onset*)

	Maschi			Femmine			Totale	
Classe d'età	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
65-69	1.713.300	0,9	15.420	1.875.973	1,1	20.636	3.589.273	36.055
70-74	1.546.347	2,1	32.473	1.757.524	2,2	38.666	3.303.871	71.139
75-79	1.244.111	4,6	57.229	1.510.746	5,6	84.602	2.754.857	141.831
80-84	952.465	9,0	85.722	1.307.563	13,3	173.906	2.260.028	259.628
85-89	538.083	13,9	74.794	889.663	26,4	234.871	1.427.746	309.665
≥ 90	243.710	31,2	76.038	597.960	38,9	232.606	841.670	308.644
Totale	**6.238.016**		**341.675**	**7.939.429**		**785.286**	**14.177.445**	**1.126.961**

Tabella 14. Casi prevalenti di demenza con età tra i 35 e i 64 anni *(early onset)*

	Maschi			Femmine			Totale	
Classe d'età	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
35-39	1.686.199	0	0	1.661.407	4,6	76	3.347.606	76
40-44	1.880.664	3,7	70	1.876.439	11,1	208	3.757.103	278
45-49	2.232.491	23,5	525	2.256.376	10,2	230	4.488.867	755
50-54	2.362.175	38,4	907	2.414.762	63,2	1.526	4.776.937	2.433
55-59	2.355.923	177,1	4.172	2.439.739	152,5	3.721	4.795.662	7.893
60-64	2.009.181	285,3	5.732	2.139.733	306,7	6.563	4.148.914	12.295
Totale	**12.526.633**		**11.406**	**12.788.456**		**12.324**	**25.315.089**	**23.730**

Tabella 15. Casi prevalenti di *Mild Cognitive Impairment* con età superiore ai 60 anni

	Maschi			Femmine			Totale	
Classe d'età	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
60-69	3.722.481	4	148.899	4.015.706	4,8	192.754	7.738.187	341.653
70-79	2.790.458	5,7	159.056	3.268.270	5,8	189.560	6.058.728	348.616
80-89	1.490.548	7,1	105.829	2.197.226	7,1	156.003	3.687.774	261.832
Totale	**8.003.487**		**413.784**	**9.481.202**		**538.317**	**17.484.689**	**952.101**

sesso ed età presenti all'interno dello studio di Chiari (2021) (tassi per 100.000 abitanti) (Tabella 14). Sommando i casi prevalenti di demenza *late-onset* ed *early-onset*, il numero totale dei casi di demenza in Italia è risultato pari a 1.150.691 casi.

Per quanto riguarda la stima dei casi prevalenti di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) è stato considerato lo studio COSMIC e sono stati quindi acquisiti i tassi per sesso ed età specifici elaborati nell'ambito di questa revisione sistematica (Sachdev 2015). Si stimano complessivamente 952.101 casi con MCI (Tabella 15).

Al fine di identificare le risorse sanitarie destinate alla gestione e al trattamento della demenza in relazione alla gravità della malattia e alla condizione abitativa dei pazienti, i soggetti prevalenti totali a livello nazionale sono stati stratificati in relazione a questi due aspetti. In particolare, rispetto alla gravità della malattia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta che il 49% dei casi prevalenti ha una demenza lieve (563.839 pazienti, applicando questa percentuale ai casi prevalenti stimati), che il 27% dei casi prevalenti ha una demenza moderata (310.687 pazienti) e che il restante 24% dei casi prevalenti ha una demenza grave (276.166 pazienti)[4]. In relazione alla condizione abitativa, non essendo disponibile a livello nazionale una stima del numero di pazienti con demenza istituzionalizzati, sono stati impiegati i dati pubblicati relativamente alla regione Marche e riportanti una quota di pazienti con demenza istituzionalizzati pari al 41% sul totale dei posti letto totali disponibili in RSA con codici R2 (Residenza Sanitaria Assistenziale per Anziani Non Autosufficienti) e R2D (Residenza Sanitaria Assistenziale Per Persone con Demenza) e nelle residenze protette con codici R3 (Residenza Protetta Per Anziani Non Autosufficienti) e R3D (Residenza Protetta Per Persone Con Demenza – codice specifico per la regione Marche).[5] A livello nazionale non risultano disponibili dati ufficiali circa il numero di posti letto suddivisi per i codici R1, R2, R2D e R3; risulta però pubblicata una stima del numero di posti letto attivabili nell'arco di un quinquennio per codice di attività effettuata dalla Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza istituita dal Ministero della Salute nel maggio del 2007.[6] Applicando la quota di pazienti con demenza istituzionalizzati sul totale dei posti letto disponibili con codice R2, R2D, R3 e R3D stimata per la regione Marche (41%) alla stima del numero di posti letto attivabili a livello nazionale in un quinquennio con riferimento ai codici R2, R2D e R3, il numero di pazienti con demenza istituzionalizzati a livello nazionale è risultato pari a 141.994 pazienti (12% dei casi prevalenti) (Tabella 16).

[4] WHO, Global status report on the public health response to dementia. Disponibile all'indirizzo: https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245 (Ultima visita: 30/08/2023).

[5] Interrogazione n. 778, a risposta scritta, presentata in data 6 aprile 2023 ad iniziativa del Consigliere Mastrovincenzo: "Assistenza residenziale anziani: posti effettivi dedicati alle persone con demenza". Disponibile all'indirizzo: https://www.consiglio.marche.it/banche_dati_e_documentazione/atti_di_indirizzo_e_controllo/interrogazioni/risposte_pdf/rispinter778_11.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

[6] Ministero della Salute. Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza. Prestazioni residenziali e semiresidenziali, 2007. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_733_allegato.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

Tabella 16. Stima del numero di pazienti con demenza istituzionalizzati a livello nazionale

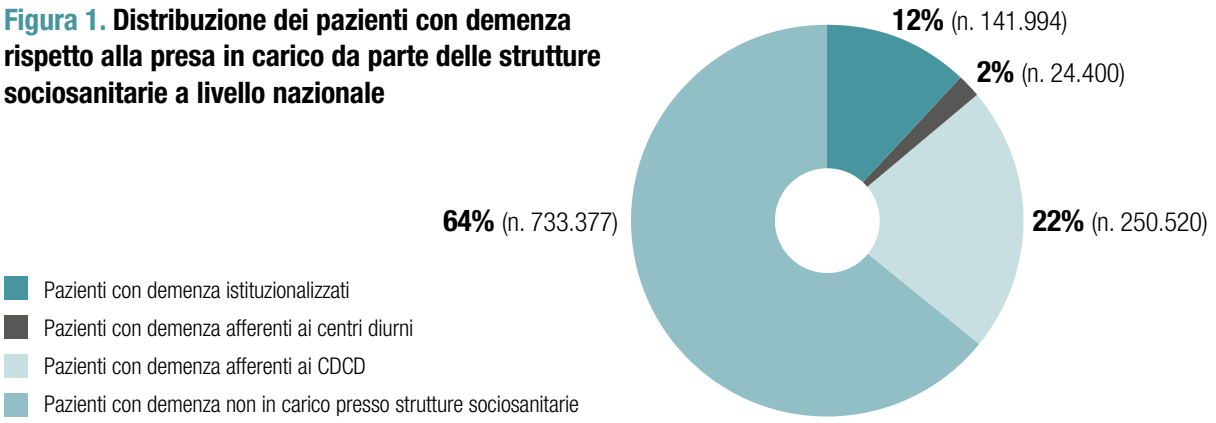
Parametro	Stima	Fonte
Posti letto in strutture residenziali con codice di attività R2D – Italia (n)	54.507	Ministero della Salute. Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza. Prestazioni Residenziali e Semiresidenziali 2007
Posti letto in strutture residenziali con codice di attività R2 – Italia (n)	73.039	
Posti letto in strutture residenziali con codice di attività R3 - Italia (n)	218.026	
Totale posti letto R2D, R2, R3 (n)	345.572	
Pazienti con demenza istituzionalizzati sul totale dei posti letto disponibili con codice di attività R2, R2D, R3, R3D – Regione Marche (%)	41	Interrogazione Regione Marche
Pazienti con demenza istituzionalizzati sul totale dei posti letto disponibili con codice di attività R2, R2D, R3 – Italia (n)	141.994	Ottenuto applicando il 41% al totale dei posti letto a livello nazionale con codice R2, R2D, R3

Va specificato come, secondo le indicazioni del Ministero della Salute, a livello nazionale risulti presente solo il codice R3, mentre il codice R3D relativo ai pazienti con demenza viene specificato all'interno della regione Marche.

Con riferimento ai pazienti non istituzionalizzati, attraverso le *survey* condotte dall'ISS[7] presso i centri diurni e presso i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) è stato possibile ottenere una stima del numero di pazienti con demenza afferenti a ciascuna struttura sociosanitaria. In particolare, grazie alla *survey* condotta presso i centri diurni è stato possibile stimare un numero medio di pazienti con demenza per centro diurno pari a 25; proiettando questa stima ai 976 centri diurni presenti a livello nazionale (esclusi i centri che non accolgono i pazienti con demenza), è stato possibile ottenere un numero di pazienti con demenza afferenti ai centri diurni pari a 24.400 pazienti. Relativamente ai CDCD, mediante la *survey* condotta presso i CDCD a livello nazionale è stato possibile stimare, sulla base dei dati riportati, un numero di pazienti con demenza afferenti ai CDCD pari a 149.400, mentre per i CDCD che non avevano fornito questa informazione sono stati stimati circa 101.520 casi di demenza sulla base della prevalenza stimata dai dati dei CDCD che avevano risposto; sommando queste informazioni fornite dai CDCD relative alla presenza presso il loro centro di pazienti con diagnosi di demenza, è stata ottenuta una stima complessiva di pazienti con demenza afferenti ai CDCD a livello nazionale pari a 250.920 pazienti. Inoltre, nei 534 CDCD è stato stimato un numero di 96.626 pazienti afferenti con MCI (Figura 1).

[7] https://www.iss.it/le-demenze-survey

Figura 1. Distribuzione dei pazienti con demenza rispetto alla presa in carico da parte delle strutture sociosanitarie a livello nazionale



Stima dei costi diretti

L'analisi di COI ha tentato di stimare i costi a carico del SSN relativamente a:

- prestazioni diagnostiche;
- strutture sociosanitarie (strutture residenziali e semiresidenziali);
- monitoraggio;
- farmaci per la demenza e farmaci antipsicotici;
- ricoveri e accessi in pronto soccorso;
- trattamenti non farmacologici.

COSTO DELLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE

Attraverso l'indagine rivolta ai *caregiver* dei pazienti con demenza è stato possibile individuare le prestazioni diagnostiche cui i pazienti si sottopongono per la diagnosi della malattia e la quota di pazienti che si sottopone a ciascuna prestazione diagnostica (Tabella 17). Le frequenze di utilizzo associate a ciascuna prestazione diagnostica sono state attribuite ai casi incidenti di demenza (circa 300.000 pazienti) (Qiu 2006) e ai casi incidenti con MCI (circa 290.000 pazienti) (Gillis 2019). Con riferimento alla valutazione neuropsicologica e alle indagini genetiche è stato assunto che il 100% dei casi incidenti di demenza vi sia stato sottoposto; in particolare, con riferimento alla valutazione neuropsicologica è stato assunto che il 100% dei casi incidenti sia stato sottoposto a una valutazione neuropsicologica multidisciplinare (valutazione di I livello) e che il 57,7% sia stato sottoposto a una valutazione neuropsicologica più estesa (valutazione di II livello) in base ai dati riportati dai referenti dei CDCD. È stato inoltre assunto che tutti i pazienti con diagnosi di MCI siano stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica di I e II livello.

Infine, le indagini genetiche sono state considerate per i casi di demenza di Alzheimer familiare (circa l'8% dei casi di demenza di Alzheimer [41% dei casi incidenti di demenza], stime da indagine condotta presso i CDCD) e per i casi di demenza frontotemporale (7% dei casi incidenti di demenza, stima da indagine condotta presso i CDCD).

La maggior parte dei costi unitari associati a ciascuna prestazione diagnostica è stata individuata mediante la consultazione del tariffario nazionale delle prestazioni di

Tabella 17. Prestazioni diagnostiche considerate e quota di pazienti utilizzatori

Prestazione diagnostica	Frequenza di utilizzo tra i casi incidenti di demenza e MCI (%)	Fonte
Rachicentesi	6,9	*Survey* ISS
TAC/RM cerebrale	80,2	
Esami ematochimici	55,0	
Elettroencefalogramma (EEG)	23,5	
PET FDG	13,6	
PET amiloide	10,2	
SPECT	3,5	
Indagini genetiche	Applicato ai casi di Alzheimer familiare (8% dei casi di demenza di Alzheimer [41% dei casi incidenti di demenza]) e ai casi di demenza frontotemporale (7% dei casi incidenti di demenza)	

specialistica ambulatoriale.[8] Poiché all'interno del tariffario nazionale non risultano presenti codici specifici riferiti alle indagini genetiche, queste sono state valorizzate mediante il tariffario per le analisi genetiche vigente in Regione Toscana.[9]

La Tabella 17 e la Tabella 18 riportano rispettivamente le frequenze di utilizzo e i costi unitari associati a ciascuna prestazioni diagnostica.

[8] Ministero della Salute. Decreto Tariffe 12 Aprile 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1681723698.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

[9] Prestazioni di Struttura di Genetica Clinica. Regione Toscana. Disponibile all'indirizzo: https://www.regione.toscana.it/documents/10180/12147059/Allegato+2+Parere+n.+26-2013+(Autore+Bailo+29-01-2013).pdf/e99ab077-9735-4f89-9eed-336147a1a87c;jsessionid=35C4101691C598BD9C6C8A8BE8CEB5F2.web-rt-as01-p2?version=1.0 (Ultima visita: 30/08/2023).

Tabella 18. Costi unitari delle prestazioni diagnostiche

TAC/RM cerebrale			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
88.91.1	RM DI ENCEFALO E TRONCO ENCEFALICO, GIUNZIONE CRANIO SPINALE E RELATIVO DISTRETTO VASCOLARE	€ 166,55	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
88.91.2	RM DI ENCEFALO E TRONCO ENCEFALICO, GIUNZIONE CRANIO SPINALE E RELATIVO DISTRETTO VASCOLARE SENZA E CON MDC	€ 247,50	
Costo inserito nel modello per TAC/RM cerebrale		€ 207,03	Media semplice dei codici sopra riportati

* Fonte: Ministero della Salute. Decreto Tariffe 12 Aprile 2023.

Esami ematochimici			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 1,05	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
90.39.1	PROTEINE URINARIE (ELETTROFORESI DELLE). Incluso: Dosaggio proteine totali 90.38.5	€ 3,25	
90.10.5	BILIRUBINA REFLEX (cut-off >1 mg/dL salvo definizione di cut-off più restrittivi a livello regionale. Incluso: Bilirubina Diretta ed Indiretta	€ 1,05	
90.10.7	BILIRUBINA DIRETTA. Non associabile a 90.10.5	€ 1,15	
90.13.B	COLESTEROLO LDL. Determinazione indiretta. Erogabile solo in associazione a Colesterolo HDL (90.14.1), Colesterolo totale (90.14.3) e Trigliceridi (90.43.2)	€ 1,75	
90.13.C	COLESTEROLO LDL. Determinazione diretta	€ 1,75	
90.14.1	COLESTEROLO HDL	€ 1,40	
90.14.3	COLESTEROLO TOTALE	€ 1,05	
90.43.2	TRIGLICERIDI	€ 1,10	
90.27.1	Glucosio	€ 1,00	
90.28.1	Hb - EMOGLOBINA GLICATA	€ 3,35	
91.10.B	TREPONEMA PALLIDUM sierologia della sifilide. Anticorpi EIA/CLIA e/o TPHA [TPPA] più VDRL [RPR]. Incluso: eventuale titolazione ed eventuale Immunoblotting	€ 6,65	
90.11.4	CALCIO TOTALE	€ 0,95	
90.13.3	CLORURO	€ 0,90	
90.24.3	FOSFATO INORGANICO (FOSFORO)	€ 1,00	
90.32.5	MAGNESIO TOTALE	€ 1,10	
90.37.4	POTASSIO	€ 1,00	
90.40.4	SODIO	€ 0,85	
90.43.5	URATO	€ 1,05	
90.16.3	CREATININA. Non associabile a 90.16.4	€ 1,10	
90.16.4	CREATININA CLEARANCE. Non associabile a CREATININA (90.16.3)	€ 1,90	
90.44.1	UREA	€ 1,00	
90.06.5	ALFA AMILASI ISOENZIMI (Frazione pancreatica)	€ 1,50	
90.23.2	FOLATO	€ 3,05	
90.13.5	COBALAMINA (VIT. B12)	€ 2,95	
90.41.8	TIREOTROPINA [TSH] TEST REFLEX. Se TSH ≥ 0.45 mU/L e ≤ 3.5 mU/L: referto del solo TSH; Se TSH < 0.45 mU/L o > 3.5 mU/L: esecuzione automatica di FT4; Se FT4 ≥ 3.5, referto di TSH + FT4; Se FT4 < 3.5, esecuzione automatica di FT3 e referto di TSH + FT4 + FT3. Non associabile a: TSH, FT3, FT4. Salvo range o cut-off più restrittivi definiti a livello regionale	€ 4,60	
90.42.1	TIREOTROPINA (TSH). Non associabile a 90.41.8	€ 2,55	
90.42.3	TIROXINA LIBERA (FT4). Non associabile a 90.41.8	€ 2,60	
90.43.3	TRIIODOTIRONINA LIBERA (FT3). Non associabile a 90.41.8	€ 2,65	
Costo inserito nel modello per esami ematochimici		€ 55,30	Somma di codici riportati sopra

* Fonte: Ministero della Salute. Decreto Tariffe 12 Aprile 2023.

EEG			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
89.14	ELETTROENCEFALOGRAMMA. Escluso: EEG con polisonnogramma (89.17)	€ 23,20	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
PET FDG			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
92.11.6	TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI [PET] CEREBRALE CON FDG	€ 939,95	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
PET amiloidea			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
92.11.A	TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI [PET] CEREBRALE CON ALTRI RADIOFARMACI	€ 1.267,90	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
SPECT			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
92.11.5	TOMOSCINTIGRAFIA [SPET] CEREBRALE CON TRACCIANTE DI PERFUSIONE. In condizioni basali, sotto stimolo farmacologico o di attivazione	€ 257,75	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
Rachicentesi			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
03.31	RACHICENTESI	€ 187,50	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
Indagini genetiche			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
91.30.3	Demenza Frontotemporale I livello. ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Blocchi di circa 400 bp) del gene PGRN	€ 156,00	Tariffario regione Toscana†
91.30.3	Demenza Frontotemporale II livello. ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Blocchi di circa 400 bp) del gene MAPT	€ 156,00	
91.29.2	Demenza Frontotemporale III livello. PCR quantitativa (Real-time PCR) Amplificazione e quantificazione acidi nucleici mediante misurazione di fluorescenza del gene APOE	€ 65,00	
91.30.3	Alzheimer familiare, Malattia di I livello. ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Blocchi di circa 400 bp) gene PSEN1	€ 156,00	Tariffario Regione Toscana†
91.30.3	Alzheimer familiare, Malattia di II livello. ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Blocchi di circa 400 bp) gene APP	€ 156,00	
91.30.2	Alzheimer familiare, Malattia di III livello. Studio delle dimensioni dei frammenti di DNA prodotti da diversi enzimi di restrizione del gene APOE	€ 128,00	

* Fonte: Ministero della Salute. Decreto Tariffe 12 Aprile 2023.

† Fonte: Prestazioni di Struttura di Genetica Clinica. Regione Toscana.

Valutazione neuropsicologica I livello			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
89.07	VISITA MULTIDISCIPLINARE. Incluso: eventuale stesura di PROGETTO RIABILITATIVO INDIVIDUALE MULTIDISCIPLINARE	€ 46,00	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
Valutazione neuropsicologica II livello			
Codice	**Descrizione**	**Tariffa**	**Fonte**
94.01.1	SOMMINISTRAZIONE E INTERPRETAZIONE DI TEST DI INTELLIGENZA	€ 9,70	Tariffario nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali*
94.01.2	SOMMINISTRAZIONE E INTERPRETAZIONE DI TEST DI DETERIORAMENTO O SVILUPPO INTELLETTIVO, M.D.B., MODA, WAIS, STANFORD BINET, Test di sviluppo psicomotorio	€ 15,45	
94.02.1	SOMMINISTRAZIONE E INTERPRETAZIONE DI TEST DELLA MEMORIA. Memoria implicita, esplicita, a breve e lungo termine, test di attenzione, test di abilità di lettura	€ 5,80	
94.08.1	SOMMINISTRAZIONE E INTERPRETAZIONE DI TEST DELLE FUNZIONI ESECUTIVE	€ 5,95	
94.08.2	SOMMINISTRAZIONE E INTERPRETAZIONE DI TEST DELLE ABILITÀ VISUO SPAZIALI	€ 5,80	
94.08.4	ESAME DELL'AFASIA. Con batteria standardizzata (Boston A.B., Aachen A.B., ENPA)	€ 27,10	
94.08.5	SOMMINISTRAZIONE E INTERPRETAZIONE DI TEST DI VALUTAZIONE DELLA DISABILITÀ SOCIALE	€ 5,80	
94.09	COLLOQUIO PSICOLOGICO CLINICO	€ 22,00	
Costo valutazione neuropsicologica di II livello inserito nel modello		€ 97,60	Somma dei codici sopra riportati

COSTO DELLE STRUTTURE SOCIOSANITARIE

All'interno del modello di COI sono stati considerati i costi associati alle strutture residenziali e semiresidenziali. Per la stima di tali costi sono state impiegate le *survey* condotte dall'ISS sulle RSA e sui centri diurni presenti sul territorio nazionale. In particolare, con riferimento alle RSA, mediante l'indagine è stato possibile raccogliere informazioni circa la durata della permanenza, la tipologia di struttura (pubblica o privata/convenzionata) e le tariffe giornaliere con rispettiva quota a carico del SSN (Tabella 19). Il costo annuo sostenuto dal SSN per un paziente con demenza istituzionalizzato è stato stimato moltiplicando la tariffa giornaliera media considerata per la sola quota a carico del SSN (pari al 72% e al 46% rispettivamente per le strutture pubbliche e private/convenzionate) per 365 giorni. Tale costo annuo è risultato pari a circa € 19.973 e circa € 13.852 per un paziente con demenza istituzionalizzato rispettivamente presso una struttura pubblica e presso una struttura privata/convenzionata. Mediante la ponderazione di tali costi annui per la quota di strutture residenziali pubbliche (3,1%) e private/convenzionate (96,9%) rispondenti all'indagine è stato possibile ottenere un costo medio annuo a carico del SSN per paziente con demenza istituzionalizzato pari a circa € 14.041.

Tabella 19. Dati impiegati per la stima dei costi associati alle strutture residenziali e provenienti dalla *survey* ISS sulle RSA

Permanenza	
Media (mesi)	35
Mediana (mesi)	42

Strutture pubbliche (n = 33)	
Tariffa giornaliera minima, media (min-max) (€)	68,0 (28-148)
Tariffa giornaliera massima, media (min-max) (€)	84,0 (28-148)
Tariffa giornaliera media (€)	76,0
Quota a carico del servizio sanitario regionale, media (min-max) (%)	59,0 (0-100)
Quota a carico del servizio sociosanitario, media (min-max) (%)	13,0 (0-100)
Quota a carico dell'utente, media (min-max) (%)	26,0 (0-58)
Altro, media (min-max) (%)	1,6 (0-50)

Strutture private convenzionate (n = 1.033)	
Tariffa giornaliera minima, media (min-max) (€)	75,0 (15-168)
Tariffa giornaliera massima, media (min-max) (€)	90,0 (27-450)
Tariffa giornaliera media (€)	82,5
Quota a carico del servizio sanitario regionale, media (min-max) (%)	36,0 (0-100)
Quota a carico del servizio sociosanitario, media (min-max) (%)	10,0 (0-100)
Quota a carico dell'utente, media (min-max) (%)	52,9 (0-100)
Altro, media (min-max) (%)	1,0 (0-100)

Le medesime informazioni raccolte per le strutture residenziali sono state raccolte anche nell'ambito dell'indagine condotta presso i centri diurni. La Tabella 20 riporta le informazioni raccolte mediante l'indagine utilizzate ai fini del calcolo del costo delle strutture semiresidenziali a carico del SSN.

Anche per i centri diurni, il costo annuo sostenuto dal SSN per un paziente con demenza in carico presso un centro diurno è stato stimato moltiplicando la tariffa giornaliera media considerata per la sola quota a carico del SSN (risultata pari al 62% e al 50% rispettivamente per le strutture pubbliche e private/convenzionate) per 365 giorni. Tale costo annuo è risultato pari a circa € 7.858 e circa € 6.388 per un paziente con demenza in carico rispettivamente presso una struttura semiresidenziale pubblica e presso una struttura semiresidenziale privata/convenzionata. Mediante la ponderazione di tali costi annui per la quota di strutture residenziali pubbliche (17,0%) e private/convenzionate (83,0%) rispondenti all'indagine è stato possibile ottenere un costo medio annuo a carico del SSN per paziente con demenza in carico presso un centro diurno pari a circa € 6.638.

Tabella 20. Dati impiegati per la stima dei costi associati alle strutture semiresidenziali e provenienti dalla *survey* ISS sui centri diurni

Permanenza	
Media (mesi)	21
Mediana (mesi)	18

Strutture pubbliche (n = 45)	
Tariffa giornaliera minima, media (€)	29,0
Tariffa giornaliera massima, media (€)	40,0
Tariffa giornaliera media (€)	34,5
Quota a carico del servizio sanitario regionale, media (min-max) (%)	46,4 (0-100)
Quota a carico del servizio sociosanitario, media (min-max) (%)	16,0 (0-50)
Quota a carico dell'utente fissa, media (min-max) (%)	8,5 (0-58)
Altro, media (min-max) (%)	11,9 (0-50%)

Strutture private convenzionate (n = 219)	
Tariffa giornaliera minima, media (€)	30,0
Tariffa giornaliera massima, media (€)	40,0
Tariffa giornaliera media (€)	35,0
Quota a carico del servizio sanitario regionale, media (min-max) (%)	33,9 (0-100)
Quota a carico del servizio sociosanitario, media (min-max) (%)	16,1 (0-100)
Quota a carico dell'utente fissa, media (min-max) (%)	40,2 (0-100)
Altro, media (min-max) (%)	2,5 (0-100)

COSTO DI MONITORAGGIO

Per il monitoraggio dei pazienti con demenza sono state assunte una visita neurologica di controllo, un elettrocardiogramma ed esami ematochimici una volta l'anno. Tali prestazioni sono state valorizzate mediante il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale[10], in particolare utilizzando i codici 89.01.C (VISITA NEUROLOGICA DI CONTROLLO), 89.52 (ELETTROCARDIOGRAMMA) e i codici riportati in Tabella 17 riferiti agli esami ematochimici. I costi di monitoraggio sono stati associati ai soli pazienti già diagnosticati; questi ultimi sono stati stimati sottraendo ai casi prevalenti totali i casi incidenti.

[10] Ministero della Salute. Decreto Tariffe 12 Aprile 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1681723698.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

Tabella 21. Spesa a carico del SSN per i farmaci per la demenza per classi di età

Classe di età	Prevalenza d'uso*/ Prevalenza della demenza di Alzheimer (Ippoliti 2023)	Pazienti con demenza di Alzheimer che utilizzano farmaci per la demenza di Alzheimer (stime di prevalenza di demenza di Alzheimer da Tognoni 2005 applicate ai casi prevalenti di demenza stimati nel modello di COI)	Spesa a carico del SSN per i farmaci per la demenza
65-69	38,00%	8.184	€ 596.678
70-74	70,00%	20.814	€ 1.517.619
75-79	43,00%	41.461	€ 3.022.975
80-84	34,00%	61.473	€ 4.482.102
85-89	20,00%	45.117	€ 3.289.554
> 90	8,00%	14.073	€ 1.026.070

*Anno 2019

COSTO DEI FARMACI PER LA DEMENZA E DEI FARMACI ANTIPSICOTICI

Le informazioni circa la prevalenza d'uso dei farmaci per la demenza sono state ottenute dallo studio di Ippoliti (2023), il quale ha stimato la prevalenza d'uso dei farmaci per la demenza di Alzheimer per il periodo 2018-2020 analizzando tutte le prescrizioni di farmaci per la demenza rimborsati dal SSN e dispensati dalle farmacie comunali in pazienti con età ≥ 65 anni (Tabella 21). In particolare, all'interno di tale studio la prevalenza d'uso dei farmaci per la demenza di Alzheimer è stata stimata rapportando la prevalenza d'uso dei farmaci per la demenza per classe di età alla prevalenza della demenza di Alzheimer per classe di età. Al fine di stimare il numero di pazienti con demenza che utilizza farmaci per la demenza, la prevalenza d'uso dei farmaci per l'Alzheimer per classe di età ottenuta dallo studio di Ippoliti (2023) è stata applicata al numero di casi di demenza di Alzheimer ottenuto applicando le stime della prevalenza di demenza di Alzheimer per classe di età provenienti dallo studio di Tognoni (2005) al numero di casi prevalenti di demenza per classe di età stimati nel modello di COI (Tabella 21). Una stima del costo associato ai farmaci per la demenza è stata ottenuta dal Rapporto OSMED 2021,[11] il quale riporta un costo per utilizzatore di farmaci anti demenza pari a € 117,60 per una durata media di trattamento pari a otto mesi. Poiché dallo studio di Ippoliti (2023) emerge come circa il 38% della spesa associata ai farmaci per la demenza sia interamente sostenuta dal paziente (dunque senza alcun rimborso da parte del SSN), ai fini del calcolo della spesa associata ai farmaci per la demenza totalmente a carico del SSN il costo per utilizzatore presente nel rapporto OSMED è stato considerato al netto del 38% di spesa totalmente a carico del paziente.

Il modello di COI non ha tenuto conto della spesa associata ai farmaci per la

[11] AIFA. Rapporto OSMED 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf (Ultima visita: 30/08/2023).

demenza nei pazienti con età < 65 anni; tale stima risulta comunque trascurabile in quanto il rapporto OSMED 2021 riporta una prevalenza d'uso dei farmaci per la demenza in pazienti con età < 65 anni prossima allo 0%.

Il consumo dei farmaci antipsicotici è stato attribuito al 36,1% dei pazienti prevalenti (dato proveniente dall'indagine condotta sui CDCD e riferita alla quota di pazienti con diagnosi di demenza che hanno ricevuto una prescrizione di farmaci antipsicotici). Il costo annuo associato a un paziente trattato con farmaci antipsicotici è stato stimato moltiplicando il costo medio per dose definita giornaliera (*defined daily dose*, DDD) stimato per i farmaci antipsicotici dal rapporto OSMED 2021 per 365 giorni.

COSTO ASSOCIATO AI RICOVERI E AGLI ACCESSI IN PRONTO SOCCORSO

Il ricorso all'assistenza ospedaliera dei pazienti con demenza è stato analizzato considerando le informazioni contenute nel flusso della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute relativo all'anno 2019.

Nella SDO vengono registrati tutti i ricoveri ospedalieri in regime ordinario e diurno effettuati negli ospedali pubblici e privati accreditati presenti sul territorio nazionale. La SDO comprende informazioni anagrafiche e cliniche del paziente, per il quale è disponibile un codice identificativo anonimizzato. Le diagnosi e le procedure eseguite durante il ricovero sono classificate mediante il sistema internazionale delle malattie (ICD9CM).

In particolare, il numero di pazienti con demenza ricoverati in ospedale nel corso del 2019 e il valore medio dei ricoveri sono stati stimati selezionando dalle SDO tutte le dimissioni per acuti, in regime ordinario e diurno, con data di dimissione compresa tra l'1 gennaio 2019 e il 31 dicembre 2019 e diagnosi principale o secondaria di Demenza (ICD9CM 290.xx) o Demenze persistenti indotte da alcool (ICD9CM 291.2) o Demenza persistente indotta da sostanze (ICD9CM 292.82) o Disturbo amnesico in condizioni patologiche classificate altrove (ICD9CM 294.0) o Demenza in condizioni patologiche classificate altrove (ICD9CM 294.1) o Malattia di Alzheimer (ICD9CM 331.0) o Demenza frontotemporale (ICD9CM 331.1x) o Degenerazione senile dell'encefalo (ICD9CM 331.2) o Degenerazione cerebrale in malattie classificate (ICD9CM 331.7) o Altre degenerazioni cerebrali (ICD9CM 331.8x) o Degenerazione cerebrale, non specificata (ICD9CM 331.9) o Malattia di Jakob-Creutzfeldt (ICD9CM 046.1).

La valorizzazione economica dei ricoveri individuati è stata effettuata ipotizzando che in ogni regione i ricoveri siano stati remunerati secondo i valori delle tariffe di riferimento nazionali (DM 18/10/2012) e che la casistica sia stata raggruppata secondo il sistema di classificazione DRG versione 24.

Sulla base di quanto descritto, il numero di soggetti con demenza dimessi nel 2019 sono risultati 115.936 (pari a circa il 10% dei soggetti prevalenti) per un totale di 130.592 dimissioni e una spesa a carico del SSN pari a € 445.387.511. Conseguentemente, la spesa ospedaliera media per paziente con demenza è risultata pari a € 3.842.

La stima del numero di accessi in pronto soccorso effettuati da pazienti con demenza, in assenza di dati pubblicati a livello nazionale, è stata effettuata partendo

dallo studio *cross-sectional* condotto sugli accessi in pronto soccorso in pazienti con età ≥ 65 anni registrati nel periodo 2016-2019 all'interno del *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* (NHAMCS) del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Gerlach 2023). All'interno di tale studio è emerso come circa il 7% degli accessi in pronto soccorso sia stato effettuato da pazienti con demenza di Alzheimer e demenze correlate. Applicando tale stima riferita al contesto USA al numero di accessi in pronto soccorso effettuati in Italia nel 2017 (19.727.801, AGENAS),[12] è stato ottenuto un numero di accessi in pronto soccorso effettuati da pazienti con demenza in Italia pari a 1.336.176. Il costo dell'accesso in pronto soccorso è stato ottenuto dal Progetto Mattoni[13] del Ministero della Salute ed è risultato pari a € 307,03 (stima attualizzata al 2022).

COSTO DEI TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

I trattamenti non farmacologici valorizzati all'interno del modello di COI fanno riferimento al *training* per disturbi cognitivi e alla rieducazione motoria individuale. Tali trattamenti sono stati valorizzati mediante il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale utilizzando i seguenti codici: 93.89.2 (*TRAINING* PER DISTURBI COGNITIVI Riabilitazione funzioni mnesiche, gnosiche e prassiche. Per seduta individuale. Ciclo di 10 sedute), 93.89.3 (*TRAINING* PER DISTURBI COGNITIVI Riabilitazione funzioni mnesiche, gnosiche e prassiche. Per seduta collettiva. Ciclo fino a 10 sedute) e 93.11.1 (RIEDUCAZIONE MOTORIA INDIVIDUALE relativa alle "funzioni delle articolazioni, delle ossa e del movimento" secondo ICF dell'OMS e caratterizzata prevalentemente dall'esercizio terapeutico motorio, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, dal mezzo in cui viene realizzato e dalle protesi, ortesi ed ausili utilizzati e dalle attività terapeutiche manuali. Per seduta di trattamento di 30 minuti. Ciclo massimo di 10 sedute). Tali prestazioni sono state considerate solamente per i pazienti con diagnosi confermata di demenza che hanno ricevuto trattamenti e interventi psicosociali, educazionali e riabilitativi all'interno dei CDCD (25,5% dei pazienti con demenza afferenti ai CDCD a livello nazionale – dato da *survey* ISS rivolta ai CDCD presenti sul territorio nazionale).

Stima dei costi indiretti

I costi indiretti inclusi all'interno del modello di COI sono stati stimati attraverso la valorizzazione della perdita di produttività del *caregiver* a causa dell'assistenza al paziente con demenza. In particolare, mediante la *survey* rivolta ai *caregiver* dei pazienti con demenza è emerso che, rispettivamente, l'84% e il 16% dei *caregiver* dei pazienti con demenza che vivono a casa e istituzionalizzati risulta occupato. Nella Tabella 22 sono riportate le informazioni emerse dall'indagine rivolta ai *caregiver* e utilizzate ai fini della stima dei costi associati alla perdita di produttività dei *caregiver* stessi. La

[12] AGENAS, Caratteristiche delle strutture sede di Pronto Soccorso. Fonte: PNE 2018 (Dati 2017).

[13] https://www.salute.gov.it/portale/prontoSoccorso/dettaglioContenutiProntoSoccorso.jsp?lingua=italiano&id=1131&area=118%20Pronto%20Soccorso&menu=vuoto

valorizzazione della perdita di produttività giornaliera è stata effettuata applicando alla quota di *caregiver* occupati il costo delle ore di assistenza giornaliera fornite; tale costo è stato stimato moltiplicando il salario orario riportato dall'ISTAT (€ 11,70)[14] per il numero mediano di ore di assistenza giornaliera prestate dal *caregiver* dichiarato nell'ambito della *survey*. I costi indiretti associati alla perdita di produttività dei *caregiver* sono stati stimati per i pazienti istituzionalizzati e per i pazienti con demenza moderata o grave che vivono a casa.

Tabella 22. Dati impiegati per la stima della perdita di produttività dei *caregiver* dei pazienti con demenza – *Survey* ISS rivolta ai *caregiver*

Parametri	Pazienti che vivono a casa		Pazienti istituzionalizzati	
Caregiver occupati (%)	84%		16%	
	Con badante	Senza badante	Con badante	Senza badante
	48,80%	51,20%	21,40%	78,60%
Ore die di assistenza (mediana)	4,0	7,0	2,9	2,0

Stima della spesa assistenziale del sistema di sicurezza sociale

La spesa assistenziale è stata stimata attraverso le informazioni riportate nel *database* del sistema previdenziale nazionale (INPS). In particolare, i dati impiegati all'interno del modello di COI fanno riferimento all'assistenza sociale fornita dall'INPS la quale è a carattere universalistico e a carico della fiscalità generale; tale tipologia di assistenza si differenzia dalla previdenza sociale la quale tutela i lavoratori e risulta finanziata principalmente dai loro contributi. Mediante la consultazione del *database* INPS, è stato possibile individuare, per il 2021, il numero di domande accolte con riconoscimento dell'invalidità del 100% e accompagnamento per demenza di Alzheimer, pari a 8.730. La spesa assistenziale associata a tale numero di domande accolte è stata stimata tenendo conto dell'importo dell'indennità mensile di accompagnamento (pari a circa € 520,00). Poiché non è stato possibile ricavare informazioni relative alle domande accolte per le altre diagnosi di demenza, il numero di domande individuato tramite il database INPS rappresenta una sottostima del totale delle domande presentate all'INPS per il riconoscimento dell'invalidità e per la richiesta di indennità di accompagnamento dei pazienti con demenza.

Una stima più verosimile è stata desunta dalla *survey* rivolta ai *caregiver* dei pazienti con demenza, la quale ha fatto emergere che il 56,4% dei pazienti con demenza percepisce indennità di accompagnamento.

La valorizzazione della spesa assistenziale è stata effettuata tenendo conto del numero di domande accolte da parte dell'INPS per il riconoscimento dell'invalidità e per la richiesta di indennità di accompagnamento per la demenza di Alzheimer. Il dato

[14] ISTAT. Average hourly earnings for employee jobs in the private sector. 2020. Disponibile all'indirizzo: http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=33484&lang=en (Ultima visita: 30/08/2023).

proveniente dall'indagine rivolta ai *caregiver*, invece, è stato utilizzato, come riportato nel paragrafo successivo, per calcolare la spesa *out-of-pocket* al netto dell'indennità di accompagnamento tra coloro che la percepiscono.

Stima della spesa *out-of-pocket*

La spesa a carico del paziente è stata stimata utilizzando le informazioni ottenute mediante la *survey* rivolta ai *caregiver* di pazienti con demenza. In particolare, dall'indagine è emerso come per i pazienti che vivono a casa e i pazienti istituzionalizzati la spesa media mensile sostenuta per la malattia sia rispettivamente pari a € 1.142,00 (di cui circa il 60% destinata alla figura dei badanti) e € 1.792,00 (di cui circa il 58% destinata all'assistenza). Per i pazienti beneficiari dell'indennità di accompagnamento (pari al 56,4%, stima applicata a tutti i pazienti a eccezione di quelli con demenza lieve), la spesa *out-of-pocket* è stata corretta in modo da escludere l'importo dell'indennità di accompagnamento, evitando così la duplicazione del conteggio.

Risultati

Cost Of Illness

Con riferimento ai costi diretti, mediante le informazioni riportate in precedenza relativamente al consumo e ai costi delle risorse sanitarie considerate, è stato possibile stimare una spesa totale annua a carico del SSN pari a circa € 3,8 miliardi, di cui circa il 53% associata alle strutture residenziali (assumendo circa 141.994 pazienti istituzionalizzati, corrispondenti al 12% dei casi prevalenti di demenza) (Figura 2).

Con riferimento ai costi indiretti, stimati in termini di produttività da parte dei *caregiver* occupati a causa della prestazione di assistenza al paziente con demenza, mediante il modello di COI è stato possibile stimare una spesa complessiva pari a circa € 5 miliardi (di cui € 4,8 miliardi associati ai pazienti con demenza moderata o grave che vivono a casa).

Mediante le informazioni consultabili presenti all'interno del database dell'INPS

Figura 2. Spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale

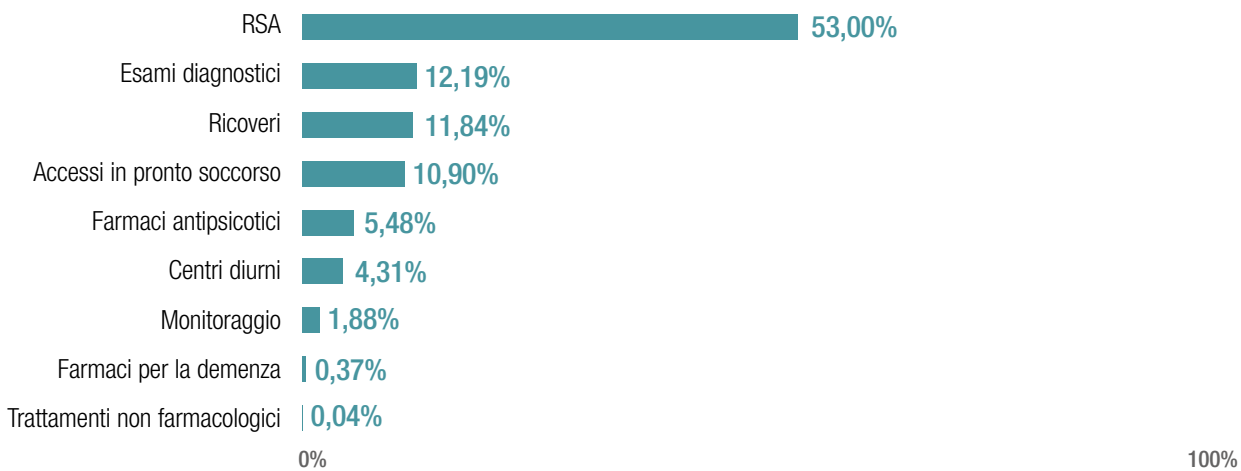
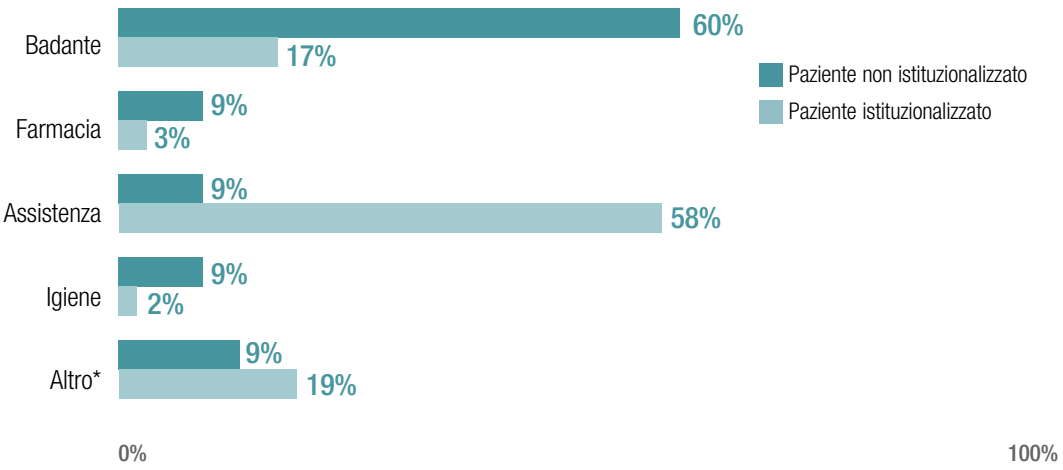


Figura 3. Distribuzione della spesa *out-of-pocket* per pazienti istituzionalizzati e non istituzionalizzati



* Trasporto al centro diurno o in ambulatorio per visite, alimenti per disfagia, visite private, fisioterapia privata, ausili vari

e facenti riferimento ai soli pazienti con demenza di Alzheimer, è stato possibile stimare una spesa assistenziale annua riferita all'erogazione delle indennità di accompagnamento per invalidità al 100% pari a circa € 54,5 milioni.

Infine, relativamente alla spesa *out-of-pocket*, è stata stimata una spesa annua completamente a carico dei pazienti per il trattamento e la gestione della malattia pari a circa € 14,8 miliardi. In particolare, con riferimento ai pazienti non istituzionalizzati è stata stimata una spesa *out-of-pocket* media annua pari a circa € 12,3 miliardi (di cui circa il 60% destinata alla figura dei badanti), mentre la spesa *out-of-pocket* media annua stimata per i pazienti istituzionalizzati è risultata pari a circa € 2,5 miliardi (di cui circa il 58% destinata all'assistenza, probabilmente intesa in termini di compartecipazione alla spesa per la struttura residenziale) (Figura 3).

Sommando le voci di spesa totali annue riportate in precedenza e riferite ai costi diretti, indiretti, assistenziali e a carico del paziente, è stato possibile stimare una spesa totale annua complessiva per la gestione e trattamento dei pazienti con demenza in Italia pari a circa € 23,6 miliardi (Tabella 23). Nella Figura 4 è riportata la distribuzione percentuale della spesa totale annua per tipologia di spesa; circa il 63% della spesa totale annua risulta totalmente a carico dei pazienti.

Figura 4. Distribuzione della spesa totale annua associata alla gestione e trattamento dei pazienti con demenza in Italia

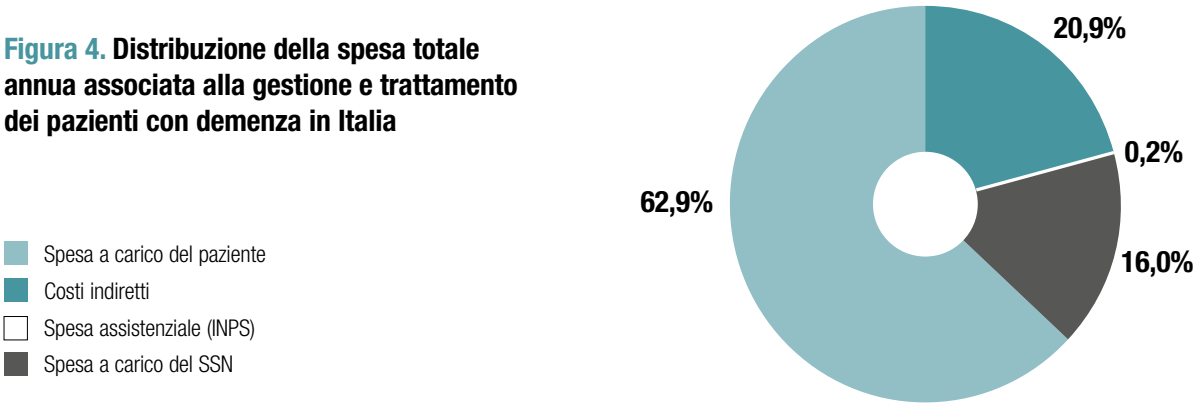


Tabella 23. Spesa totale annua associata alla gestione e trattamento della demenza in Italia stratificata per voce di spesa

Voce di spesa	Spesa media annua
Spesa a carico del SSN	€ 3.762.156.734
Esami diagnostici	€ 458.478.234
Monitoraggio	€ 70.692.450
Farmaci per la demenza	€ 13.934.999
Farmaci antipsicotici	€ 206.204.348
Ricoveri	€ 445.387.511
Accessi in pronto soccorso	€ 410.251.354
Trattamenti non farmacologici	€ 1.465.247
RSA	€ 1.993.772.812
Centri diurni	€ 161.969.779
Costi indiretti	€ 4.930.797.637
Perdita di produttività del *caregiver* - pazienti NON istituzionalizzati	€ 4.794.222.870
Perdita di produttività del *caregiver* - pazienti istituzionalizzati	€ 136.574.768
Spesa assistenziale	€ 54.475.200
Spesa *out-of-pocket*	€ 14.811.282.468
Badante	€ 7.847.145.228
Farmacia	€ 1.192.617.251
Assistenza	€ 2.560.747.878
Igiene	€ 1.119.707.054
Altro	€ 2.091.065.058
Spesa totale	**€ 23.558.712.039**

Cost-Consequence Analysis

Mediante la *Cost-Consequence Analysis* (CCA), a partire dai risultati di costo ottenuti dall'analisi di COI, sono stati testati possibili scenari al fine di valutarne l'impatto economico.

In particolare, gli scenari valutati all'interno della CCA sono risultati i seguenti:

- riduzione del numero di pazienti istituzionalizzati (*base-case* = 41,1% pazienti con demenza istituzionalizzati sul totale dei posti letto disponibili, min = 22,7% pazienti istituzionalizzati, corrispondente al valore minimo riferito dai distretti della regione Marche nell'ambito dell'interrogazione effettuata in merito ai posti letto destinati ai pazienti con demenza);
- riduzione del consumo di farmaci antipsicotici da parte dei pazienti con demenza (*base-case* = 36,1% dei pazienti con demenza utilizza farmaci antipsicotici, min = 20%);

- tutti i pazienti con demenza afferenti ai CDCD ricevono trattamenti e interventi psicosociali, educazionali e riabilitativi (*base-case* = 25,5%, max = 100%).

Assumendo una quota di pazienti istituzionalizzati pari a circa il 23% dei posti letto disponibili, si otterrebbero una riduzione della spesa a carico del SSN pari a circa il 24% (- € 891,5 milioni), una riduzione della spesa a carico dei pazienti pari a circa il 3% (- € 495,2 milioni) e un aumento dei costi indiretti pari a circa il 5% (+ € 240,7 milioni) (Tabella 24). Con riferimento al consumo dei farmaci antipsicotici, assumendo una riduzione del numero di pazienti con demenza che utilizza farmaci antipsicotici (20% di pazienti utilizzatori *versus base-case* pari al 36,1%) si otterrebbe una riduzione della spesa a carico del SSN pari a circa il 2,4% (- € 92 milioni) (Tabella 24).

Infine, assumendo che tutti i pazienti con demenza ricevano trattamenti e interventi psicosociali, educazionali e riabilitativi, si otterrebbe un incremento della spesa a carico del SSN pari a circa lo 0,1% (+ € 4,3 milioni) (Tabella 24).

Tabella 24. Risultati della *Cost-Consequence Analysis*

	Spesa a carico del SSN		Spesa a carico del paziente		Costi indiretti	
	Scenario (Δ *vs base-case*, €)	Scenario (Δ *vs base-case*, %)	Scenario (Δ *vs base-case*, €)	Scenario (Δ *vs base-case*, %)	Scenario (Δ *vs base-case*, €)	Scenario (Δ *vs base-case*, %)
Quota di pazienti istituzionalizzati sul totale dei posti letto disponibili (*base-case* = 41,1%, min = 22,7%)	-891.512.265	-23,7	-495.240.908	-3,3	+240.703.058	+4,9
Quota di pazienti con demenza che assume antipsicotici (*base-case* = 36,1%, min = 20%)	-91.963.712	-2,4	0	0	0	0
Quota di pazienti con demenza afferenti ai CDCD che riceve trattamenti e interventi psicosociali, educazionali e riabilitativi (*base-case* = 25,5%, max = 100%)	+4.280.821	+0,1	0	0	0	0

Conclusioni

L'analisi economica sviluppata a supporto della presente Linea Guida tenta di fornire una panoramica aggiornata, tenendo conto delle fonti di dati a disposizione, circa l'attuale gestione dei pazienti con demenza in Italia da un punto di vista organizzativo ed economico.

La spesa totale associata alla gestione e trattamento dei pazienti con demenza è risultata pari a circa € 23,6 miliardi, di cui circa il 63% è risultata completamente a carico delle famiglie.

La riduzione del numero di pazienti istituzionalizzati comporterebbe, a fronte di un incremento della spesa sociale stimata in termini di perdita di produttività dei *caregiver*, una riduzione della spesa a carico del SSN e dei pazienti.

Assumendo una riduzione del numero di pazienti con demenza che utilizza farmaci antipsicotici pari a circa il 45%, si otterrebbe una riduzione della spesa a carico del SSN pari a circa € 92 milioni. Assumendo che tutti i pazienti con demenza afferenti ai CDCD ricevano trattamenti e interventi psicosociali, educazionali e riabilitativi, si otterrebbe un incremento della spesa a carico del SSN pari a circa € 4,3 milioni.

Certamente l'analisi economica non risulta esente da limiti. In particolare, la necessità di dover effettuare assunzioni laddove i dati riferiti al contesto nazionale non risultavano disponibili può generare una sovrastima o una sottostima dei costi riferiti a uno specifico servizio sanitario. In tal senso, nella conduzione dell'analisi si è tentato di perseguire per lo più un approccio conservativo.

Inoltre, con riferimento alla stima dei costi di diagnosi, il costo della valutazione neuropsicologica è stato stimato per i casi incidenti di demenza e prevalenti di MCI; la scelta di considerare i casi prevalenti di MCI è motivata dal fatto che i soggetti con un deficit cognitivo isolato vengono continuamente monitorati nella valutazione cognitiva al fine di intercettare il momento della possibile diagnosi di demenza.

Ancora, con riferimento alla spesa assistenziale, non avendo accesso diretto al *database* INPS, non è stato possibile effettuare una selezione *ad hoc* dei codici ICD9CM di interesse. Le prestazioni assistenziali considerate riguardano esclusivamente i pazienti con demenza di Alzheimer e rappresentano quindi una sottostima delle prestazioni totali erogate ai pazienti con demenza. Inoltre, l'analisi di COI non ha tenuto conto di aspetti rilevanti quali le comorbilità associate ai pazienti con demenza e l'assistenza domiciliare integrata (ADI); l'inclusione di tali aspetti potrebbe essere valutata in possibili analisi economiche future al fine di fornire una stima della spesa totale associata ai pazienti con demenza in Italia più esaustiva.

Bibliografia

Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. J Alzheimers Dis 2018; 66(4): 1471-1481.

Bruno G, Mancini M, Bruti G et al. Costs and Resource Use Associated with Alzheimer's Disease in Italy: Results from an Observational Study. J Prev Alzheimers Dis 2018; 5(1): 55-64.

Chiari A, Vinceti G, Adani G et al. Epidemiology of early onset dementia and its clinical presentations in the province of Modena, Italy. Alzheimers Dement 2021; 17(1): 81-88.

Chiatti C, Furneri G, Rimland JM et al. The economic impact of moderate stage Alzheimer's disease in Italy: evidence from the UP-TECH randomized trial. Int Psychogeriatr 2015; 27(9): 1563-1572.

Costa N, Derumeaux H, Rapp T et al. Methodological considerations in cost of illness studies on Alzheimer disease. Health Econ Rev 2012; 2(1): 18.

Gerlach LB, Martindale J, Bynum JPW et al. Characteristics of Emergency Department Visits Among Older Adults With Dementia. JAMA Neurol 2023; 80(9): 1002-1004.

Gillis C, Mirzaei F, Potashman M et al. The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. Alzheimers Dement (Amst) 2019; 11: 248-256.

Handels RLH, Sköldunger A, Bieber A et al. Quality of Life, Care Resource Use, and Costs of Dementia in 8 European Countries in a Cross-Sectional Cohort of the Actifcare Study. J Alzheimers Dis 2018; 66(3): 1027-1040.

Hoomans T, Severens JL. Economic evaluation of implementation strategies in health care. Implement Sci 2014; 9: 168.

Ippoliti I, Ancidoni A, Da Cas R et al. Anti-dementia drugs: a descriptive study of the prescription pattern in Italy. Neurol Sci 2023; 44(5): 1587-1595.

Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. Clin Mol Hepatol 2014; 20(4): 327-337.

Meijer E, Casanova M, Kim H et al. Economic costs of dementia in 11 countries in Europe: Estimates from nationally representative cohorts of a panel study. Lancet Reg Health Eur 2022; 20: 100445.

Qiu C, Winblad B, Marengoni A et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2006; 166(9): 1003-1008.

Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. PLoS One 2015; 10(11): e0142388.

Small GW, McDonnell DD, Brooks RL et al. The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2002; 50(2): 321-7.

Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B et al. From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. Acta Neurol Scand 2005; 112(2): 65-71.

Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R et al. Longitudinal study of effects of patient characteristics on direct costs in Alzheimer disease. Neurology 2006; 67(6): 998-1005.

Aspetti di etica

A cura di Luciana Riva, Sabina Gainotti e Carlo Petrini, Istituto Superiore di Sanità

Il manuale metodologico per la produzione di Linee Guida (LG) di pratica clinica (CNEC 2019) indica che "lo staff dell'Unità di Bioetica dell'ISS partecipa alla produzione di LG valutando le implicazioni etiche derivanti dall'adozione degli interventi raccomandati", sebbene non contenga indicazioni metodologiche strutturate su come debbano essere riconosciute e integrate alcune specifiche questioni etiche all'interno delle LG. In questo quadro generale, nella conduzione di questa specifica LG, laddove queste tematiche non siano state esplicitamente identificate e classificate, esse sono state ampiamente discusse dai professionisti coinvolti nel processo di sviluppo delle raccomandazioni e delle raccomandazioni di ricerca, attraverso un processo di analisi e di sintesi, che ha portato alla formulazione di un indirizzo operativo.

Come è evidente anche dalla vastissima letteratura di riferimento, esistono numerosi e complessi temi etici e veri e propri dilemmi pratici nella gestione integrata dei pazienti con disturbi neurocognitivi maggiori e minori. Emergono problemi specifici relativi a ogni fase di malattia ed è inverosimile pensare di risolverli tutti, e una volta per tutte, all'interno di un documento di LG, per quanto approfondito.

Ogni questione etica che può affiorare, per esempio, in situazioni in cui i valori e i principi che guidano la condotta dei professionisti sanitari confliggono, anche in relazione alle scelte dei pazienti e dei familiari, si situa nello spazio sempre unico di un contesto reale, dove è necessario adoperare un approccio di condivisione e ponderazione. In questo spazio di relazione i problemi etici devono essere affrontati dai clinici, insieme con tutti coloro che sono coinvolti nella relazione di cura, con attenzione rivolta alla partecipazione, alla dignità e ai diritti dell'individuo più vulnerabile così come di tutte le persone coinvolte.

Nel corso dello sviluppo della presente LG, primo documento di questo tipo realizzato in Italia, diversi temi etici sono stati discussi all'interno del *panel* di lavoro e incorporati nelle decisioni relative alle singole raccomandazioni. La discussione si è sviluppata naturalmente a partire da un lavoro *in itinere* che viene portato avanti già da diversi anni dal Tavolo permanente sulle demenze, coordinato dal Ministero della Salute, in seno al quale è stato sviluppato il documento di riferimento: «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze. Riflessione su alcune implicazioni etiche»,[1] approvato in Conferenza Stato Regioni nel 2020.

Il documento di Raccomandazioni sopracitato rappresenta perciò un importante

[1] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023)

ausilio per poter meglio interpretare alcuni punti della presente LG. Sembra, tuttavia, rilevante sottolineare il riferimento anche a un altro documento di indirizzo: «Le demenze e la malattia di Alzheimer: considerazioni etiche»[2], stilato del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) nel 2014, nel quale sono approfonditi numerosi temi bioetici, quali per esempio l'identità personale, la comunicazione della diagnosi, la relazione terapeutica, le cure sintomatiche, l'assistenza sociosanitaria, l'informazione e la formazione sociale, nonché temi giuridici.

Come si può evincere dalla lettura di questi documenti, e della letteratura nazionale e internazionale, la riflessione bioetica è ben lungi dall'esser conclusa, anzi necessita di un approccio sinergico sempre più rigoroso ed efficace. In questa direzione, l'impegno dei numerosi professionisti coinvolti a vario titolo nella *governance* e nella clinica nel settore delle demenze, in Italia, raffigura oggi la volontà di costruzione di quel percorso istituzionale, culturale e scientifico volto allo sviluppo di un equo sistema di cura, presa in carico e tutela dei pazienti, con particolare attenzione anche alla relazione tra condizioni socioeconomiche e disuguaglianze nello stato di salute.

Le questioni complesse e multisfaccettate da affrontare sono molteplici ed emergono già a partire dalla prevenzione primaria, che costituisce un tema essenziale e, anche da un punto di vista di sanità pubblica, indifferibile. Modelli teorici hanno indicato che opportuni interventi su fattori di rischio potrebbero prevenire fino al 40% dei casi di demenza nel mondo, portando, efficacemente, una commissione di esperti nominata nel 2020 da *Lancet* ad affermare che: "È necessario essere ambiziosi riguardo alla prevenzione" (Livingston 2020).

Si ritiene che questo slogan rappresenti, e debba continuare a rappresentare al massimo della sua potenzialità, un faro in grado di illuminare percorsi e strategie innovativi.

Non meno importante è oggi, nel contesto dell'alleanza terapeutica, il tema dell'approccio alla cura e alla cura palliativa. Un punto su cui esistono ancora pochi dati a disposizione in Italia riguarda l'applicazione della Legge n. 219 del 2017 «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento»[3] che ha armonizzato tutte le prescrizioni sul consenso in ambito medico, ponendo un forte accento sulla protezione e promozione dell'autonomia e dell'autodeterminazione della persona.

L'approccio proposto dalla Legge n. 219 implica il coinvolgimento delle persone malate nelle decisioni che le riguardano, fin dalle primissime fasi di malattia, nonché un cambio di paradigma dal modello della disabilità a quello della valorizzazione delle abilità e delle capacità residue. La Legge ha previsto i due istituti giuridici delle «Disposizioni anticipate di trattamento (DAT)» e della «Pianificazione condivisa delle cure (PCC)». La PCC, in particolare, è stata introdotta con riferimento alle persone

[2] CNB. Disponibile all'indirizzo: https://bioetica.governo.it/it/documenti/pareri/le-demenze-e-la-malattia-di-alzheimer/ (Ultima visita: 30/08/2023).

[3] Legge n. 219 del 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg. (Ultima visita: 30/08/2023).

con patologia cronica e invalidante e alla possibilità concreta per loro di condividere con i professionisti ogni decisione relativa alle cure, in un processo continuo di informazione, riflessione e scelta. Affinché questa intenzione contenuta nella Legge sia efficacemente posta in essere, tuttavia, è necessario lo sviluppo di modelli di riferimento e buone pratiche condivise. In particolare, in contesti di multimorbilità, disabilità e capacità limitate, dove il processo di raccolta delle volontà appare più complesso, è doverosa la massima attenzione per assicurare il rispetto del principio di eguaglianza e parità di trattamento tra persone dotate di capacità di discernimento e persone in cui la stessa capacità sia compromessa.

È all'interno della PCC che si situa naturalmente anche l'offerta di cure palliative. È stato da molti già sottolineato che in Italia, come anche in altri Paesi, non è infrequente che pazienti, in situazione di fragilità sia clinica sia sociale, non siano avviati adeguatamente a un'assistenza palliativa. Le cure talvolta vengono erogate in modo frammentario e non coordinato, con ripetuti ricoveri ospedalieri che possono tradursi anche in trattamenti inappropriati. Il bisogno di cure palliative nelle persone con malattie neurologiche non è ancora gestito al pari di altre malattie e già nel 2014, il CNB aveva sottolineato la necessità di garantire un appropriato accesso alle cure palliative per le persone con disturbi neurocognitivi, come per altre patologie.

Occorre pertanto rimarcare la necessità di attuare un approccio strutturato volto a superare le barriere di varia natura che ancora ostacolano una corretta implementazione della Legge 15 marzo 2010, n. 38: «Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore»,[4] anche nell'ambito delle demenze. L'approccio di cure palliative non riguarda solo la fase finale della vita, ma rappresenta un peculiare metodo di presa in carico globale del nucleo paziente-famiglia, che mira all'identificazione dei bisogni lungo tutto il percorso clinico. Per questo motivo, come è raccomandato nel testo della presente LG, tale approccio deve essere presente sin dalla diagnosi e poi continuativamente all'interno della relazione di cura e della pianificazione condivisa.

Un altro importante tema etico, che è stato dibattuto all'interno del Gruppo di Lavoro, riguarda l'utilizzo di metodi di contenzione nella gestione dei pazienti con demenza, pratica che è oggi generalmente rifiutata nelle *policy* internazionali. Come nel caso delle restrizioni meccaniche, anche la contenzione farmacologica con benzodiazepine e antipsicotici, qualora ritenuta necessaria e prescritta dal medico responsabile, dovrebbe avvenire solo dopo un processo di informazione che dettagli i rischi associati. Sotto il profilo dell'etica è importante rimarcare che le misure coercitive possono considerarsi giustificate esclusivamente in caso di comprovata necessità e dovrebbero essere sempre documentate e sottoposte a valutazione periodica secondo standard condivisi ed espliciti. Si ritiene che potrebbe essere a tal proposito utile avviare un attento monitoraggio del fenomeno sul territorio nazionale.

Vale ancora oggi, a distanza di un decennio, e rappresenta il punto di partenza

[4] https://www.gazzettaufficiale.it/gunewsletter/dettaglio.jsp?service=1&datagu=2010-03-19&task=dettaglio&numgu=65&redaz=010G0056&tmstp=1269600292070 (Ultima visita: 30/08/2023).

radicale da cui muovere e in un certo senso anche l'obiettivo del percorso clinico e istituzionale, quello che il CNB ha posto come raccomandazione primaria: il malato con demenza deve essere riconosciuto come persona in ogni fase della sua malattia. La sua condizione d'inconsapevolezza o di difficoltà relazionale non può giustificare alcuna forma di discriminazione e stigmatizzazione. La ricerca (anche nell'ambito della palliazione), la prevenzione, le terapie e l'assistenza devono essere incluse con un ruolo di rilievo nell'ambito delle politiche sanitarie.

Bibliografia

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission Lancet 2020; 396(10248): 413-446. Erratum in: Lancet 2023 30; 402(10408): 1132.

Elenco delle raccomandazioni

Percorso di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico

Valutazione iniziale nel *setting* non specialistico

1	Al momento della valutazione iniziale raccogliere un'anamnesi che includa sintomi cognitivi, comportamentali e psicologici e l'impatto che tali sintomi hanno nella vita quotidiana: · dalla persona con sospetto di declino cognitivo e · se possibile, da un conoscente stretto (per esempio un familiare e/o *caregiver*).	FORTE POSITIVA ADOTTATA
2	In caso di sospetto di declino cognitivo a seguito della valutazione iniziale: · condurre un esame fisico e · eseguire i test del sangue e delle urine più appropriati per escludere le cause reversibili di declino cognitivo e · utilizzare test cognitivi e · prescrivere TC e/o RM encefalo per escludere cause secondarie di declino cognitivo.	FORTE POSITIVA ADATTATA
3	In caso di utilizzo di test cognitivi per la valutazione del paziente e intervista al conoscente stretto (per esempio familiare), utilizzare strumenti brevi strutturati e validati: · *10-point cognitive screener (10-CS)*; · *6-item cognitive impairment test (6-CIT)* (tradotto in italiano); · *6-item screener (6-IS)*; · *Memory Impairment Screen (MIS)*; · *Mini-Cog*; · *Test Your Memory (TYM)* (tradotto in italiano); · *General Practitioner Assessment of Cognititon (GPCOG)* (unico test validato sulla popolazione italiana per il suo utilizzo nel *setting* delle cure primarie).	FORTE POSITIVA ADATTATA
4	Non escludere il declino cognitivo solamente sulla base di un punteggio normale a seguito di una valutazione cognitiva e prevedere un monitoraggio dello stato cognitivo.	FORTE NEGATIVA ADATTATA
5	Riferire la persona a un servizio specialistico per la diagnosi di demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD) qualora: · siano state valutate ed escluse cause reversibili di declino cognitivo (incluso *delirium*, disturbi depressivi, deficit sensoriali [perdita di vista o udito] o declino cognitivo causato da farmaci associati a un aumentato carico anticolinergico) e · sussista ancora un sospetto di demenza.	FORTE POSITIVA ADATTATA
6	Riferire le persone con sospetto di demenza a progressione rapida a un servizio di neurologia che abbia accesso a test (incluso l'esame del liquor) per la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
7	Per maggiori indicazioni sulla valutazione della demenza in persone con disturbi specifici dell'apprendimento, fare riferimento alla Tabella 6 a p. 105.	FORTE POSITIVA ADATTATA

Diagnosi di demenza nel *setting* specialistico

8	Nel caso in cui la valutazione specialistica iniziale (inclusi appropriata valutazione neurologica e test cognitivi) confermi il declino cognitivo e siano state escluse le possibili cause reversibili diagnosticare, se possibile, il sottotipo di demenza.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
9	In caso di sospetto di demenza di Alzheimer includere nella valutazione un test di memoria verbale episodica.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
10	Offrire una valutazione neuropsicologica utilizzando test neuropsicologici validati come parte integrante dell'*iter* diagnostico della demenza e delle sue sottocategorie diagnostiche.	FORTE POSITIVA NUOVA
11	Utilizzare criteri validati per guidare il giudizio clinico nell'*iter* diagnostico dei sottotipi di demenza, inclusi: · criteri di consenso internazionali per la demenza a corpi di Lewy; · criteri internazionali per la demenza frontotemporale (afasia primaria progressiva non fluente e demenza semantica); · criteri dell'*International Frontotemporal Dementia Consortium* per la variante comportamentale della demenza frontotemporale; · criteri *NINDS-AIREN* per la demenza vascolare*;* · criteri *NIA-AA* per la demenza di Alzheimer*;* · criteri della *Movement Disorders Society* per la demenza associata a malattia di Parkinson*;* · criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e criteri internazionali per la malattia di *Creutzfeldt-Jakob.*	FORTE POSITIVA ADOTTATA
12	Offrire esami di neuroradiologia strutturale per escludere cause reversibili di declino cognitivo e a supporto della diagnosi differenziale della sottocategoria diagnostica, a meno che la diagnosi di demenza sia già ben stabilita e il suo sottotipo sia chiaro.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
13	Considerare l'utilizzo di ulteriori test diagnostici solo nel caso in cui: · siano di supporto alla diagnosi del sottotipo e · la conoscenza della sottocategoria diagnostica modifichi la gestione.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Ulteriori test specifici per la demenza di Alzheimer

14	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza di Alzheimer, considerare in alternativa: · ^{18}F-FDG PET, o la SPECT di perfusione qualora la ^{18}F-FDG PET non sia disponibile oppure · esame del liquor per il dosaggio di: – *Tau* totale e p-*Tau* 181 insieme a – rapporto tra β amiloide 1-42 e β amiloide 1-40 o β amiloide 1-42. In caso di impossibilità a raggiungere una diagnosi a seguito di uno di tali test, considerare l'utilizzo dell'alternativa.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
15	Tenere in considerazione che all'aumento dell'età corrisponde un aumento della probabilità di ottenere un risultato falso positivo all'esame del liquor.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

16	Non escludere una diagnosi di demenza di Alzheimer solamente sulla base dei risultati di una TC o RM.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
17	Non utilizzare l'esame del genotipo *ApoE* ε*4* o l'EEG per diagnosticare la demenza di Alzheimer.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
18	Considerare che la demenza di Alzheimer a esordio precoce ha una causa genetica in alcune persone.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Ulteriori test per la demenza a corpi di Lewy

19	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza a corpi di Lewy, prescrivere un esame di ^{123}I-FP-CIT SPECT.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
20	In caso di non disponibilità di ^{123}I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: · scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG o · esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
21	Non escludere una diagnosi di demenza a corpi di Lewy solamente sulla base di un risultato normale all'esame con ^{123}I-FP-CIT SPECT o scintigrafia miocardica con ^{123}I-MIBG.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA

Ulteriori test per la demenza frontotemporale

22	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza frontotemporale, utilizzare, con lettura semi-quantitativa, in alternativa: · ^{18}F-FDG PET o · SPECT di perfusione.	FORTE POSITIVA ADATTATA
23	Non escludere una diagnosi di demenza frontotemporale solamente sulla base dei risultati degli esami di neuroradiologia strutturale, di perfusione o metabolici.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
24	Considerare che la demenza frontotemporale ha una causa genetica in alcune persone.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Ulteriori test per la demenza vascolare

25	In caso di diagnosi incerta (vedere la Raccomandazione 13) e sospetto di demenza vascolare, prescrivere una RM. In caso di non disponibilità o controindicazione alla RM, prescrivere una TC.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
26	Non formulare una diagnosi di demenza vascolare solo sulla base del carico lesionale vascolare.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
27	Considerare che la demenza vascolare a esordio giovanile ha una causa genetica in alcune persone.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* nel *setting* specialistico

28	Offrire una valutazione neuropsicologica utilizzando test neuropsicologici validati, che includano test sulla memoria episodica, come parte integrante dell'*iter* diagnostico del *Mild Cognitive Impairment* e dei suoi sottotipi.	FORTE POSITIVA NUOVA

29	Non offrire biomarcatori per la diagnosi e diagnosi differenziale di *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA NUOVA
30	Offrire alle persone con una diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* una valutazione regolare nel tempo per monitorare eventuali variazioni nelle funzioni cognitive.	FORTE POSITIVA NUOVA

Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo

31	Considerare che alcuni farmaci comunemente prescritti sono associati a un aumento del carico anticolinergico e conseguentemente a un aumento del rischio di declino cognitivo.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
32	Considerare di minimizzare l'uso di farmaci associati a un aumento del carico anticolinergico, e laddove possibile considerare una strategia alternativa in fase di: · valutazione dell'opportunità di riferire la persona con sospetto di demenza al servizio di diagnosi specialistica; · revisione del trattamento farmacologico in persone con una diagnosi di demenza.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
33	Considerare l'esistenza di strumenti validati per la valutazione del carico anticolinergico (per esempio *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*).	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
34	Per indicazioni sulla revisione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici, fare riferimento alle indicazioni riportate nella Tabella 7 a p. 119.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

Discriminare la demenza o la demenza con *delirum* dal *delirium* isolato

35	In persone ricoverate in ospedale che presentano un declino cognitivo dovuto a cause non note, considerare l'utilizzo dei seguenti strumenti per discriminare tra *delirium* o *delirium* associato a demenza, e demenza da sola: · *Confusion Assessment Method* (CAM) versione estesa; · 4-A's Test (4AT).	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
36	Non basare la diagnosi differenziale tra *delirium* e *delirium* associato a demenza solamente sui risultati di test standardizzati (inclusi test cognitivi).	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
37	In caso di impossibilità a discriminare tra *delirium*, demenza, o *delirium* associato a demenza, trattare per prima cosa il *delirium*. Per indicazioni sull'identificazione e gestione del *delirium*, vedere la Tabella 6 a p. 105.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

Counselling pre, peri e post diagnostico

38	Considerare di offrire alle persone che hanno ricevuto una diagnosi di demenza e/o ai loro *caregiver* interventi di *counselling* peri e post diagnostico che siano individualizzati sulla base delle condizioni del singolo paziente (inclusa la gravità dei sintomi della malattia).	DEBOLE POSITIVA NUOVA
39	Per la comunicazione della diagnosi e il supporto post diagnostico si fa riferimento alla sezione «La Comunicazione della diagnosi di demenza» del documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze»[1] redatto dal Tavolo permanente sulle demenze.	FORTE POSITIVA NUOVA

[1] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023)

Modelli assistenziali e coordinamento delle cure

Pianificazione e coordinamento dell'assistenza

40	Individuare uno specifico professionista sanitario o sociosanitario in qualità di responsabile del piano assistenziale individualizzato (PAI) della persona con demenza all'interno di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA). Per ulteriori indicazioni sull'organizzazione del PAI, fare riferimento a: · raccomandazione 6 del documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze»[2] prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze; · documento «Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze»[3] prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze.	FORTE POSITIVA ADATTATA
41	Il professionista responsabile dovrebbe: · organizzare una valutazione iniziale delle necessità della persona, possibilmente in presenza; · fornire informazioni riguardo ai servizi disponibili e come accedervi; · coinvolgere i familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) nel supporto e processo decisionale; · prestare particolare attenzione ai punti di vista delle persone che non hanno la capacità di prendere decisioni sulle proprie cure, in linea con il documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze; · garantire che le persone siano consapevoli dei propri diritti e della disponibilità di misure di tutela, anche legale, in linea con il documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» prodotto dal Tavolo permanente sulle demenze; · sviluppare un piano di cure e supporto, e: – concordarlo e revisionarlo con il coinvolgimento della persona con demenza, dei suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) e dei singoli professionisti coinvolti; – specificare nel piano quando e con quale frequenza sarà revisionato; – valutare e documentare i progressi compiuti verso il conseguimento degli obiettivi in occasione di ciascun riesame; – assicurarsi che il piano copra la gestione di tutte le eventuali comorbilità; – fornire una copia del piano alla persona e ai suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi).	DEBOLE POSITIVA ADATTATA

[2] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023)

[3] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Testo+Linee+di+indirizzo+Nazionali+sui+Percorsi+Diagnostico+Terapeutici+Assistenziali+%28PDTA%29+per+le+demenze.pdf/d5123f6a-2161-6c42-5377-8796cce29fe0?t=1626170681347 (Ultima visita: 30/08/2023)

42	Nel processo di redazione di piani di cure e supporto relativi all'assistenza presente e futura, richiedere il consenso al loro eventuale trasferimento ai diversi *setting* di cura.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
43	Chi si occupa di fornire i servizi dovrebbe garantire che le informazioni (quali piani di cure e supporto relativi all'assistenza presente e futura) siano facilmente trasferibili tra diversi *setting* di cura (per esempio assistenza domiciliare, ospedaliera, territoriale e residenziale).	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
44	Coloro che forniscono assistenza e supporto dovrebbero garantire il più possibile la continuità e la coerenza dell'assistenza e che le informazioni rilevanti siano condivise e documentate nel piano di cura e supporto della persona con demenza.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
45	Gli enti che forniscono assistenza dovrebbero progettare servizi accessibili al maggior numero possibile di persone con demenza, incluse: · persone che non hanno un *caregiver* o il cui *caregiver* non può supportarle autonomamente; · persone che non hanno la disponibilità economica per avere accesso a un mezzo di trasporto o che hanno difficoltà a utilizzare i mezzi di trasporto; · persone che hanno responsabilità (per esempio lavoro, figli o attività da *caregiver*); · persone con disturbo specifico dell'apprendimento, disabilità sensoriali (per esempio perdita della vista o dell'udito) o disabilità fisiche; · persone che hanno una probabilità minore di accedere ai servizi sanitari e sociosanitari, per esempio persone appartenenti a minoranze[4].	DEBOLE POSITIVA ADATTATA

Monitoraggio dopo la diagnosi

46	Assicurarsi che la persona che ha ricevuto una diagnosi di demenza o *Mild Cognitive Impairment* e i suoi *caregiver* abbiano accesso ai servizi specialistici multidisciplinari dedicati alla demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD).	FORTE POSITIVA ADATTATA
47	I servizi specialistici multidisciplinari dedicati alla demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD) dovrebbero offrire una scelta di accesso flessibile o di appuntamenti programmati per il monitoraggio.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
48	Il Medico di Medicina Generale, nell'ambito di una qualsiasi visita delle persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* e/o dei loro *caregiver*, dovrebbe identificare l'insorgenza di bisogni legati alla demenza e l'eventuale necessità di ulteriore supporto.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA

[4] definizione secondo il Ministero dell'interno https://www.interno.gov.it/it/temi/cittadinanza-e-altri-diritti-civili/minoranze (Ultima visita: 30/08/2023)

Formazione del personale sanitario e sociosanitario

49	Coloro che forniscono servizi di assistenza e supporto dovrebbero garantire al personale una formazione adeguata ai principi delle cure centrate sulla persona e mirate al miglioramento degli esiti per le persone con demenza. Tale formazione dovrebbe includere: · la comprensione dei segni e dei sintomi della demenza e i cambiamenti attesi con il progredire della condizione; · la comprensione delle persone come individui, assieme alla loro storia; · il rispetto dell'identità individuale, della sessualità e della cultura di ciascuna persona; · la comprensione delle necessità della persona e dei suoi familiari/*caregiver*.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
50	Coloro che forniscono servizi di assistenza dovrebbero garantire una formazione e un tutoraggio aggiuntivi al personale che fornisce assistenza e supporto alle persone con demenza. Tali servizi dovrebbero includere: · la comprensione del modello organizzativo delle cure per la demenza e come tale modello fornisca assistenza; · una formazione iniziale su come comprendere, reagire e aiutare le persone con demenza che presentano agitazione, aggressività, dolore o altri comportamenti che indicano *distress*; · le sessioni aggiuntive nelle quali il personale può ricevere ulteriori riscontri e discutere specifiche situazioni; · i suggerimenti su interventi che possano limitare l'uso di farmaci antipsicotici o di altre categorie di psicofarmaci e farmaci ad azione sedativa e ridurre le loro dosi in modo sicuro; · la promozione della libertà di movimento e la minimizzazione dell'uso di contenzioni; · le necessità specifiche di persone con demenza a esordio precoce che sono ancora in ambito lavorativo o in cerca di occupazione.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
51	Considerare di fornire ai *caregiver* l'opportunità di partecipare alle sessioni di formazione del personale sanitario e sociosanitario sulla demenza.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
52	Considerare di formare il personale sanitario a fornire interventi di stimolazione multisensoriale per persone con demenza da moderata a grave e difficoltà di comunicazione.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Coinvolgimento della persona con demenza nel processo decisionale

53	Fornire alle persone con demenza e ai loro familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) informazioni pertinenti alla loro situazione e allo stadio della loro malattia.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
54	È d'obbligo fornire informazioni che siano accessibili. Per ulteriori indicazioni su come fornire informazioni e discutere le preferenze di ciascun paziente, fare riferimento al documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze»[5] redatto dal Tavolo permanente sulle demenze.	FORTE POSITIVA ADATTATA

[5] disponibile all'indirizzo web https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023).

55	Durante tutto il processo diagnostico, offrire alla persona con demenza e ai suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) informazioni a voce o in forma scritta che spieghino: · la diagnosi del sottotipo di demenza e i cambiamenti attesi con il progredire della malattia; · quali professionisti sanitari e sociosanitari saranno coinvolti nel percorso di cura e come contattarli; · se appropriato, che la demenza può influire sulla capacità di guidare e la conseguente necessità di informare il Medico di Medicina Generale e la commissione medica locale coinvolta nel rinnovo della patente; · i loro diritti e responsabilità legali, fare riferimento al documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» redatto dal Tavolo permanente sulle demenze; · il loro diritto ad accomodamenti ragionevoli (legge 68/99[6] modificata dal decreto legislativo 151/2015[7]) in caso di persone occupate o in cerca di occupazione; · come i seguenti gruppi possano essere di aiuto e in che modo contattarli: – gruppi di supporto locali, *forum* online e associazioni di volontariato nazionali; – servizi di consulenza finanziaria e legale; – servizi di patrocinio.	FORTE POSITIVA ADATTATA
56	Qualora non sia stato documentato in precedenza, chiedere alla persona con demenza al momento della diagnosi: · il consenso a permettere ai servizi di condividere informazioni; · con quali persone vorrebbe che i servizi condividessero informazioni (per esempio familiari o *caregiver*); · quali informazioni vorrebbe che i servizi condividessero. Documentare queste decisioni nelle cartelle della persona.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
57	Dopo la diagnosi, indirizzare le persone con demenza e i loro familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) ai servizi appropriati per informazioni e supporto (vedere le Raccomandazioni 40 e 41 sul coordinamento dell'assistenza).	FORTE POSITIVA ADOTTATA
58	Chiedere alle persone che non desiderano appuntamenti di controllo e che non usufruiscono di altri servizi se desiderano essere contattate nuovamente in una specifica data in futuro.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
59	Assicurarsi che le persone con demenza e i loro familiari/*caregiver* sappiano come ottenere maggiori informazioni e da quali fonti in caso i loro bisogni dovessero cambiare.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
60	Informare le persone con demenza (in tutte le fasi della malattia) dell'esistenza di studi sperimentali cui potrebbero avere la possibilità di partecipare.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

[6] Legge 12 marzo 1999, n. 68 (https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1999/03/23/099G0123/sg) (Ultima visita: 30/08/2023).

[7] Decreto legislativo 14 settembre 2015, n. 151 (https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/09/23/15G00164/sg) (Ultima visita: 30/08/2023).

61	Offrire alle persone con demenza e a coloro che si occupano della loro assistenza (vedere la Raccomandazione 56) opportunità tempestive e continue di discutere: · i vantaggi del pianificare per tempo; · l'identificazione di una figura giuridica di protezione (per le decisioni in materia di salute e benessere e in materia di beni e disposizioni finanziarie); · una dichiarazione anticipata dei loro desideri, preferenze, opinioni/credenze e valori per quanto riguarda la loro assistenza futura; · disposizioni anticipate in materia di rifiuto su singoli trattamenti; · preferenze riguardo al luogo di cura e di morte.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
62	Spiegare alle persone con demenza che avranno la possibilità di rivedere e modificare qualunque decisione presa.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
63	A ogni visita di controllo, offrire alla persona con demenza la possibilità di rivedere e modificare qualunque decisione presa in precedenza.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
64	Incoraggiare e mettere le persone con demenza in grado di esprimere le loro opinioni sulla loro assistenza.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
65	Se necessario, utilizzare sistemi di comunicazione aggiuntivi o modificati (per esempio ausili visivi o testi semplificati).	FORTE POSITIVA ADOTTATA
66	Accertarsi che tutti i professionisti sanitari e sociosanitari siano consapevoli: · dell'entità della loro responsabilità di proteggere la riservatezza ai sensi della legislazione sulla protezione dei dati e · dei diritti dei familiari, dei *caregiver* e delle altre figure coinvolte di ricevere informazioni sull'assistenza della persona con demenza (vedere la Raccomandazione 41).	FORTE POSITIVA ADOTTATA
67	I professionisti sanitari e sociosanitari che forniscono indicazioni alle persone con demenza (compresi i professionisti coinvolti nella diagnosi) dovrebbero essere formati a intraprendere e gestire conversazioni difficili ed emotivamente impegnative.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Gestione delle persone con demenza/*Mild Cognitive Impairment* e patologie fisiche croniche coesistenti

68	Assicurarsi che le persone con demenza abbiano pari accesso ai servizi per la diagnosi, il trattamento e la presa in carico delle coesistenti condizioni fisiche croniche rispetto alle persone che non hanno una diagnosi di demenza. Per indicazioni sulla gestione della multimorbilità vedere la Tabella 6 a p. 105.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
69	In persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* e almeno una comorbilità fisica cronica, per il trattamento delle condizioni in comorbilità (per esempio ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, deficit sensoriali, disturbi urinari) si fa riferimento al trattamento standard di ciascuna condizione, tenendo in considerazione la situazione clinica della singola persona e fatta eccezione nei casi in cui la somministrazione del trattamento standard determini un rischio e/o danno superiore al beneficio atteso (vedere la Tabella 6 a p. 105).	FORTE POSITIVA ADATTATA

Transizione tra *setting*

70	In fase di gestione della transizione tra *setting* di cura, considerare che: · in caso di ricovero ospedaliero, al momento del ricovero, dovrebbe essere effettuata una valutazione geriatrica multidimensionale della persona con demenza e condividere il piano di cura con il personale clinico che gestisce il ricovero, mentre, al momento della dimissione, deve essere garantita la continuità assistenziale; · la persona con demenza ricoverata in una struttura di salute mentale deve ricevere una tutela sociale e legale adeguata ed essere monitorata dai servizi territoriali nel corso della storia naturale di malattia.	FORTE POSITIVA ADATTATA
71	Per indicazioni sull'ottimizzazione e riconciliazione del trattamento farmacologico, fare riferimento alla Tabella 8 a p. 216. Seguire i principi identificati all'interno delle linee guida citate per gestire la transizione tra altri *setting* (per esempio dal domicilio alle case di cura o ai ricoveri di sollievo).	FORTE POSITIVA ADATTATA
72	Monitorare ciò di cui le persone con demenza e i loro *caregiver* hanno bisogno e desiderano (inclusi piani di cura e di supporto relativi all'assistenza presente e futura) a seguito di ciascuna transizione.	FORTE POSITIVA ADATTATA

Supporto ai *caregiver*

73	Offrire ai *caregiver* delle persone con demenza interventi psicoeducativi e di formazione mirati all'acquisizione di nuove competenze e abilità che includano fornire: · informazioni riguardo alla demenza, ai suoi sintomi e ai cambiamenti attesi con il progredire della malattia; · strategie personalizzate mirate a strutturare le loro competenze; · strumenti per supportarli nell'assistenza, incluso come comprendere e rispondere a cambiamenti nel comportamento; · strumenti per supportarli nell'adattare i propri stili di comunicazione al fine di migliorare l'interazione con la persona con demenza; · indicazioni su come prendersi cura della propria salute fisica e mentale, il proprio benessere emotivo e spirituale; · indicazioni su come organizzare attività piacevoli e significative con la persona con demenza; · informazioni riguardo ai servizi rilevanti (inclusi servizi riabilitativi, di supporto e psicoterapeutici) e come accedervi; · indicazioni su come pianificare il futuro.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

74	Garantire che il supporto offerto ai *caregiver* sia: · personalizzato in base alle necessità, preferenze e aspettative del *caregiver* (per esempio, fornire indicazioni sui diritti dei lavoratori ai *caregiver* che hanno un impiego o vogliono averlo); · strutturato per supportarli nell'assistenza di persone con demenza; · disponibile in luoghi facilmente raggiungibili; · fornito in un formato adeguato (per esempio, sessioni individuali o di gruppo, oppure formazione e supporto online); · disponibile in base alle necessità a partire dalla diagnosi e per tutto il corso della malattia.	**FORTE POSITIVA** ADOTTATA
75	Fornire indicazioni ai *caregiver* riguardo ai seguenti servizi cui hanno diritto e come accedervi: · una valutazione formale delle loro necessità, inclusa la loro salute mentale e fisica; · una valutazione della necessità di brevi pause e altri servizi di sollievo.	**FORTE POSITIVA** ADOTTATA
76	Considerare che i *caregiver* delle persone con demenza sono a maggior rischio di disturbi depressivi. Per indicazioni sull'identificazione e gestione dei disturbi depressivi, vedere la Tabella 6 a p. 105.	**DEBOLE POSITIVA** ADOTTATA

Trattamenti farmacologici dei sintomi cognitivi

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer

77	Offrire il trattamento in monoterapia con uno dei tre inibitori delle acetilcolinesterasi donepezil, galantamina e rivastigmina come opzione per il trattamento della demenza di Alzheimer da lieve a moderata in base alle condizioni specificate nelle Raccomandazioni 82 e 83.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
78	Offrire il trattamento in monoterapia con donepezil per il trattamento della demenza di Alzheimer da moderata a grave in base alle condizioni specificate nelle Raccomandazioni 82 e 83.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
79	Offrire il trattamento in monoterapia con memantina in persone con demenza di Alzheimer: · moderata che non tollerano o presentano controindicazioni al trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi oppure · grave. Il trattamento dovrebbe essere somministrato in base alle condizioni specificate nella Raccomandazione 82.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
80	In persone che non sono già in trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina, chi prescrive il trattamento dovrebbe iniziare la terapia con tali farmaci solo a seguito di indicazioni da parte di uno specialista (neurologo, geriatra, psichiatra) con specifiche competenze ed esperienze necessarie. Nel Servizio Sanitario Nazionale la prescrizione con rimborsabilità di questi farmaci è demandata a medici specialisti (neurologi, geriatri, psichiatri) che operano all'interno di un Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD).	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
81	In caso di prescrizione di un inibitore delle acetilcolinesterasi, il trattamento dovrebbe normalmente iniziare con il farmaco commercializzato al minor prezzo di acquisto (tenendo in considerazione la dose giornaliera necessaria e il prezzo per dose al momento dell'inizio della terapia). Tuttavia, è possibile prescrivere un altro inibitore delle acetilcolinesterasi, se ritenuto appropriato in base al profilo di sicurezza e alle aspettative in relazione a *compliance*, comorbilità mediche, rischio di interazioni tra farmaci e piano terapeutico.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
82	I professionisti sanitari, nell'utilizzare una scala per determinare la gravità della demenza di Alzheimer, dovrebbero tenere in considerazione eventuali disabilità fisiche, sensoriali o di apprendimento, o difficoltà di comunicazione che possono inficiarne il risultato e provvedere di conseguenza a eseguire i necessari aggiustamenti laddove ritenuti appropriati. I professionisti sanitari dovrebbero essere consapevoli della necessità di assicurare l'equità di accesso al trattamento a pazienti appartenenti a diversi gruppi etnici e a persone provenienti da diversi *background* culturali.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

83	Nel valutare la gravità della malattia e la necessità di iniziare il trattamento farmacologico, i professionisti sanitari non dovrebbero basarsi solamente sui punteggi cognitivi in circostanze in cui non sarebbe appropriato farlo. Tali circostanze includono i casi in cui: · lo stato cognitivo non è, o non è di per sé, uno strumento clinicamente appropriato a valutare la gravità della malattia in quanto la persona presenta difficoltà di apprendimento o altre disabilità (per esempio deficit sensoriali), difficoltà di linguaggio o di comunicazione, anche dovute al livello educativo oppure · non è possibile applicare lo strumento in una lingua di cui la persona ha sufficiente padronanza da permettere una valutazione adeguata della gravità della malattia oppure · esistono ragioni analoghe in base alle quali utilizzare una scala cognitiva, o un punteggio di per sé, sarebbe inappropriato a valutare la gravità della malattia. In tali casi, i professionisti sanitari dovrebbero stabilire la necessità di iniziare o proseguire il trattamento sulla base di un altro metodo di valutazione appropriato.	DEBOLE NEGATIVA ADOTTATA

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel *Mild Cognitive Impairment*

84	Non offrire inibitori delle acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina) e memantina per il trattamento del *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA NUOVA

Farmaci biologici nella demenza di Alzheimer e nel *Mild Cognitive Impairment*

85	Non offrire gli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di β amiloide come trattamento per demenza di Alzheimer o *Mild Cognitive Impairment*.[8]	FORTE NEGATIVA NUOVA

Riposizionamento di trattamenti farmacologici

86	Non offrire i seguenti trattamenti allo specifico scopo di rallentare la progressione della demenza di Alzheimer o di rallentare o impedire la conversione da *Mild Cognitive Impairment* a demenza: · farmaci antidiabetici; · farmaci antipertensivi; · statine; · farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico.	FORTE NEGATIVA ADATTATA

Co-prescrizione di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer

87	In persone con diagnosi di demenza di Alzheimer moderata già in trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi considerare l'aggiunta di memantina.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
88	In persone con diagnosi di demenza di Alzheimer grave già in trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi offrire il trattamento aggiuntivo con memantina.	FORTE POSITIVA ADATTATA

[8] Nella votazione della raccomandazione 85 si sono astenuti tre membri del *Panel*: Annalisa Chiari, Fabrizio Piazza e Patrizia Spadin.

Interruzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza di Alzheimer

89	Non interrompere il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina in persone con demenza di Alzheimer solo sulla base della gravità di malattia.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza associata a malattia di Parkinson

90	Offrire un inibitore delle acetilcolinesterasi[9] per il trattamento della demenza da lieve a moderata associata a malattia di Parkinson.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
91	Considerare il trattamento con un inibitore delle acetilcolinesterasi[10] in persone con demenza grave associata a malattia di Parkinson.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
92	Considerare il trattamento con memantina[11] in persone con demenza associata a malattia di Parkinson solo nei casi in cui gli inibitori delle acetilcolinesterasi non siano tollerati o siano controindicati.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza a corpi di Lewy

93	Offrire il trattamento con donepezil o rivastigmina a persone con demenza a corpi di Lewy da lieve a moderata.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
94	Considerare il trattamento con galantamina in persone con demenza a corpi di Lewy da lieve a moderata solo nei casi in cui donepezil o rivastigmina non siano tollerati.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
95	Considerare il trattamento con donepezil o rivastigmina in persone con demenza a corpi di Lewy grave.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
96	Considerare il trattamento con memantina in persone con demenza a corpi di Lewy solo nei casi in cui gli inibitori delle acetilcolinesterasi non siano tollerati o siano controindicati.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nelle altre demenze

97	Considerare il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina in persone con demenza vascolare solo in caso di sospetto di comorbilità con demenza di Alzheimer, demenza associata a malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
98	Non offrire il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina a persone con demenza frontotemporale.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
99	Non offrire il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina a persone con declino cognitivo causato da sclerosi multipla.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA

[9] La rivastigmina in capsule è a oggi l'unico inibitore delle acetilcolinesterasi con indicazione per il trattamento della demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson. L'uso di donepezil, galantamina e rivastigmina in cerotto è *off-label*.

[10] L'uso degli inibitori delle acetilcolinesterasi, inclusa la rivastigmina in capsule, per il trattamento della demenza grave associata a malattia di Parkinson è *off-label*.

[11] L'uso della memantina per il trattamento della demenza associata a malattia di Parkinson è *off-label*.

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi della demenza e del *Mild Cognitive Impairment*

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi della demenza

100	Non offrire l'agopuntura nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
101	Considerare l'esercizio fisico aerobico nel trattamento dei sintomi cognitivi di persone con demenza di Alzheimer lieve.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
102	Considerare l'esercizio fisico non aerobico nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di grado da lieve a moderato.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
103	Considerare la combinazione di esercizio fisico aerobico/non aerobico nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di grado moderato.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
104	Non offrire interventi di integrazione alimentare con formule specifiche, incluso combinazioni di integratori contenenti acidi grassi omega 3, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12, acido folico e selenio per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza in assenza di carenze documentate.	FORTE NEGATIVA NUOVA
105	Non offrire l'integrazione con vitamina E e acido folico per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza in assenza di carenze documentate.	FORTE NEGATIVA ADATTATA
106	Non offrire l'integrazione con ginseng, ginkgo biloba, uperzina A e altri composti a base di erbe, antiossidanti quali omega-3, selenio e sodio oligomannato per il trattamento dei sintomi cognitivi della demenza.	FORTE NEGATIVA ADATTATA
107	Non offrire interventi dietetici chetogenici nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza.	FORTE NEGATIVA NUOVA
108	Non offrire fototerapia nel trattamento dei sintomi cognitivi della demenza di grado da moderato a grave.	FORTE NEGATIVA NUOVA
109	Considerare interventi di musicoterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza da lieve a grave.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
110	Non offrire interventi di psicoterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza di grado da lieve a moderato.	FORTE NEGATIVA ADATTATA
111	Considerare la terapia della reminiscenza nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza di grado moderato.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
112	Non offrire interventi con robot terapeutici nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza.	FORTE NEGATIVA NUOVA
113	Considerare la terapia occupazionale per supportare le abilità funzionali in persone con demenza da lieve a moderata.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA

114	Considerare la riabilitazione cognitiva per supportare le abilità funzionali in persone con demenza da lieve a moderata.	DEBOLE POSITIVA ADATTATA
115	Offrire un trattamento di stimolazione cognitiva per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza da lieve a moderata.	FORTE POSITIVA ADATTATA
116	Considerare interventi di *training* cognitivo per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer lieve.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
117	Offrire uno spettro di attività per promuovere il benessere e l'autonomia che siano mirate alle preferenze individuali della singola persona.	FORTE POSITIVA ADATTATA

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi del *Mild Cognitive Impairment*

118	Non considerare interventi di agopuntura nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE NEGATIVA NUOVA
119	Non offrire interventi di aromaterapia per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA NUOVA
120	Considerare interventi di arteterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi e ansia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
121	Considerare interventi di esercizio fisico nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il mantenimento dell'autonomia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
122	Considerare interventi che includano danza e ballo nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
123	Considerare interventi che includano la partecipazione a giochi (per esempio carte, giochi da tavola) nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
124	Considerare interventi di riabilitazione cognitiva nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il mantenimento dell'autonomia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
125	Offrire interventi di *training* cognitivo nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE POSITIVA NUOVA
126	Non offrire interventi di integrazione alimentare con formule specifiche, incluso combinazioni di integratori contenenti acidi grassi omega 3, fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12, acido folico e selenio, integratori a base di combinazioni di acidi grassi polinsaturi, quali omega-3 e omega-6, e monoinsaturi e integratori a base di multivitaminici e/o antiossidanti per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* in assenza di carenze documentate.	FORTE NEGATIVA NUOVA

127	Non offrire interventi di integrazione alimentare con ginkgo biloba, ginseng, omega 3, resveratrolo o altri antiossidanti per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA NUOVA
128	Non offrire interventi di integrazione alimentare con vitamina B e vitamina E per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* che non presentano una carenza specifica.	FORTE NEGATIVA NUOVA
129	Non offrire interventi dietetici chetogenici nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	FORTE NEGATIVA NUOVA
130	Non considerare interventi di stimolazione transcranica per il trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE NEGATIVA NUOVA
131	Considerare interventi di musicoterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi e per il miglioramento dei sintomi depressivi e ansia in persone con *Mild Cognitive Impairment*.	DEBOLE POSITIVA NUOVA

Sintomi non cognitivi, malattie intercorrenti e cure palliative

Trattamenti per i sintomi non cognitivi della demenza

132	Prima di iniziare un trattamento farmacologico o non farmacologico per il *distress* in persone con demenza, condurre una valutazione strutturata mirata a: · esplorare le possibili cause del *distress* e · identificare e gestire le possibili cause cliniche o ambientali (per esempio dolore, *delirium*, cure inappropriate)	FORTE POSITIVA ADOTTATA
133	Offrire interventi psicosociali e ambientali, una volta assicurato il *comfort* fisico, come trattamento iniziale e continuativo per ridurre il *distress* in persone con demenza.	FORTE POSITIVA ADATTATA
134	Assicurarsi che la persona con demenza continui ad avere accesso a interventi psicosociali e ambientali personalizzati per il *distress* sia durante il trattamento con antipsicotici sia dopo l'interruzione del trattamento.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
135	In persone con demenza che mostrano segni di agitazione o aggressività, offrire attività personalizzate per promuovere il coinvolgimento, la soddisfazione e l'interesse.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
136	Considerare interventi di formazione del personale per la gestione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
137	Considerare l'utilizzo di giardini terapeutici per la riduzione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza e sintomi neuropsichiatrici.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
138	Considerare interventi di musicoterapia attiva e/o recettiva per la riduzione dei sintomi non cognitivi in persone con demenza e sintomi neuropsichiatrici.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
139	Considerare trattamenti psicologici in persone con demenza da lieve a moderata che presentano sintomi depressivi e/o ansia da lievi a moderati.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
140	Considerare l'utilizzo di robot terapeutici in persone con demenza con sintomi depressivi e segni di ansia e agitazione.	DEBOLE POSITIVA NUOVA
141	In persone con demenza che presentano disturbi del sonno, considerare approcci di gestione integrati personalizzati che includano educazione all'igiene del sonno, esposizione alla luce diurna, esercizio fisico e attività personalizzate.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
142	Prima di iniziare il trattamento con farmaci antipsicotici, discutere e condividere i benefici e rischi con la persona con demenza e i suoi *caregiver*. Considerare l'utilizzo di supporti decisionali a sostegno della discussione.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

143	Al momento di una prescrizione di un farmaco antipsicotico: · utilizzare la dose minima efficace e utilizzare il farmaco per la minor durata possibile; · rivalutare la persona almeno ogni quattro settimane, per determinare se persiste la necessità del trattamento.	FORTE POSITIVA ADATTATA
144	Offrire un trattamento con farmaci antipsicotici solamente a persone con demenza che: · sono a rischio di arrecare danno a sé stesse o agli altri oppure · mostrano segni di agitazione, allucinazioni o deliri che procurano loro una condizione di grave *distress*.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
145	Interrompere il trattamento con antipsicotico: · se la persona non mostra un evidente beneficio a seguito del trattamento e · a seguito di discussione e condivisione con la persona in trattamento e i suoi *caregiver*.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
146	Non offrire il valproato per la gestione di agitazione o aggressività in persone con demenza a meno che non sia indicato per altra condizione.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
147	Non offrire i farmaci antidepressivi come trattamento di *routine* per la depressione da lieve a moderata in persone con demenza da lieve a moderata se non quando indicati per una preesistente condizione mentale grave.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA
148	Non offrire il bupropione per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza.	FORTE NEGATIVA NUOVA
149	In persone con demenza a corpi di Lewy o demenza associata a malattia di Parkinson il trattamento con farmaci antipsicotici può causare un peggioramento dei sintomi motori della malattia e in alcuni casi determinare reazioni gravi di ipersensibilità al farmaco. Potrebbe essere necessario modificare gli interventi in persone con demenza. Per ulteriori indicazioni sul trattamento delle allucinazioni nella malattia di Parkinson, fare riferimento alla Tabella 6 a p. 105.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Valutazione delle malattie intercorrenti

150	Considerare l'uso di uno strumento strutturato di valutazione osservazionale del dolore: · in aggiunta a una valutazione autoriferita e a una valutazione clinica standard per le persone con demenza da moderata a grave; · in aggiunta a una valutazione clinica standard per le persone con demenza che non sono in grado di autoriferire il proprio dolore.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
151	Nelle persone con demenza che presentano dolore, considerare l'uso di un protocollo di trattamento progressivo che tenga in considerazione il bilancio tra gestione del dolore e potenziali eventi avversi.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
152	Ripetere la valutazione del dolore nelle persone con demenza: · che continuano a mostrare segni di dolore; · che mostrano variazioni comportamentali potenzialmente causate da dolore; · dopo la somministrazione di un qualsiasi intervento per il dolore.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

Trattamento delle malattie intercorrenti

153	In persone con demenza a rischio di cadute si fa riferimento al trattamento *standard* per la prevenzione delle cadute (vedere la Tabella 6 a p. 105), tenendo in considerazione che: · le persone con demenza possono avere necessità di supporto aggiuntivo per partecipare a qualsiasi intervento in modo efficace; · gli interventi multifattoriali potrebbero non essere adatti a persone con demenza grave.	FORTE POSITIVA ADOTTATA

Assistenza in caso di ricovero ospedaliero

154	Considerare che le persone con demenza ricoverate in ospedale sono a maggior rischio di *delirium*. Per indicazioni sull'identificazione e gestione del *delirium*, vedere la Tabella 6 a p. 105.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
155	In caso di ricovero ospedaliero di persone con demenza, garantire una valutazione multidimensionale, il monitoraggio e la revisione di tutti i trattamenti farmacologici e la riconciliazione dei piani di trattamento farmacologico così come eventuali questioni relative alla sicurezza, anche considerando il coinvolgimento di un/una farmacista o farmacologo/a clinico/a. Per ulteriori indicazioni riguardo all'ottimizzazione e riconciliazione dei trattamenti farmacologici, vedere la Tabella 7 a p. 119 e la raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica del Ministero della Salute[12].	FORTE POSITIVA NUOVA
156	Considerare il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare in caso di ricovero ospedaliero di persone con demenza al fine di garantire interventi individualizzati sulla base di una valutazione multidimensionale dello stato di salute della persona, inclusa la valutazione dello stato nutrizionale.	DEBOLE POSITIVA NUOVA

Cure palliative

157	A partire dalla diagnosi, offrire alle persone con demenza cure palliative flessibili, basate sulle necessità, che tengano in considerazione la possibile imprevedibilità della progressione della malattia.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
158	Incoraggiare e supportare le persone con demenza a mangiare e bere, tenendo in considerazione le loro necessità nutrizionali.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
159	Considerare di coinvolgere un logopedista in caso si sospetti che far proseguire l'alimentazione autonoma possa esporre la persona a rischio di eventi avversi.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
160	Non utilizzare la nutrizione enterale in persone con demenza grave come trattamento di *routine*, se non indicato nel trattamento di una comorbilità potenzialmente reversibile.	FORTE NEGATIVA ADOTTATA

[12] Ministero della Salute - D.G. Programmazione sanitaria. Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/portale/sicurezzaCure/dettaglioPubblicazioniSicurezzaCure.jsp?id=2354 (Ultima visita: 30/08/2023).

161	In persone con demenza grave in cui si considera un possibile ricovero in ospedale, condurre una valutazione che tenga in considerazione il bilancio tra le necessità cliniche contingenti e i potenziali danni aggiuntivi che potrebbero verificarsi durante il ricovero stesso, per esempio: · disorientamento; · durata maggiore del ricovero; · aumento del rischio di decesso; · aumento del rischio di morbilità alla dimissione; · *delirium*; · effetti di un ambiente impersonale o istituzionale.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
162	Per le persone con demenza in prossimità del fine vita, utilizzare processi di pianificazione condivisa delle cure (vedere la Raccomandazione 61 sulle pianificazioni anticipate). Coinvolgere la persona con demenza e i suoi familiari/*caregiver* (a seconda dei casi) quanto più possibile e utilizzare i principi decisionali nel migliore interesse delle persone con demenza qualora queste ultime non siano in grado di prendere decisioni per loro stesse.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
163	Per indicazioni su *standard* e misure nelle cure palliative, vedere la Tabella 10 a p. 454.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
164	Per indicazioni sulle cure in persone negli ultimi giorni di vita, vedere la Tabella 11 a p. 455.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
165	Per indicazioni sulle decisioni sulla base del principio del migliore interesse delle persone con demenza, vedere la Tabella 12 a p. 455.	FORTE POSITIVA ADOTTATA
166	In persone con demenza per le quali si considera un possibile ricovero, tenere in considerazione: · eventuali pianificazioni anticipate di cura e di supporto; · il valore di mantenerle in un ambiente familiare.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA
167	Considerare l'utilizzo di strumenti strutturati per valutare ciò che la persona con demenza desidera e non desidera, le sue *routine* e la sua storia personale.	DEBOLE POSITIVA ADOTTATA

Raccomandazioni di ricerca

Percorso di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico

Strategie di *case finding*

1R	In persone ad alto rischio di demenza, qual è l'efficacia di strategie strutturate di *case finding* (che includono un conseguente intervento per le persone che ricevono la diagnosi di demenza), che arruolano e seguono nel tempo sia persone che ricevono sia persone che non ricevono una diagnosi di demenza?	ADOTTATA

Diagnosi e diagnosi differenziale di demenze e *Mild Cognitive Impairment*

2R	Qual è l'utilità e il rapporto costo-efficacia della PET amiloide nel fornire supporto alla diagnosi di demenza di Alzheimer e altre demenze a confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri biomarcatori di neuroimmagine o liquorali?	ADATTATA
3R	Qual è l'utilità dei biomarcatori plasmatici nel fornire supporto alla diagnosi di demenza di Alzheimer e altre demenze a confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri biomarcatori di neuroimmagine o liquorali?	NUOVA
4R	Qual è l'utilità clinica dei biomarcatori per l'inquadramento diagnostico, la diagnosi differenziale e la prognosi di *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA

Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo

5R	Qual è l'utilità di ridurre il carico anticolinergico in persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* nel migliorare gli esiti cognitivi rispetto alla terapia standard?	ADOTTATA

Discriminare la demenza o la demenza con *delirum* dal *delirium* isolato

6R	In persone che a seguito del trattamento per il *delirium* non rientrano nei criteri del DSM-5 per il *delirium*, ma continuano a presentare un declino cognitivo, qual è il momento appropriato per eseguire una valutazione diagnostica per demenza?	ADOTTATA
7R	Qual è l'accuratezza degli strumenti 4-A's Test (4AT) e *Confusion Assessment Method* (CAM) per discriminare tra *delirium* o *delirium* associato a demenza, e demenza da sola nel *setting* delle cure primarie e residenziale?	NUOVA

Modelli assistenziali e coordinamento delle cure

Pianificazione e coordinamento dell'assistenza

8R	Quali sono l'efficacia e il rapporto costo-efficacia del *case management* ad alta intensità rispetto all'assistenza standard sulla qualità della vita (della persona con demenza e del suo *caregiver*) e sul rimandare l'istituzionalizzazione?	ADOTTATA
9R	Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza per le persone nel *setting* delle cure residenziali?	ADOTTATA
10R	Quali sono i metodi più efficaci di pianificazione dell'assistenza per le persone con demenza che non hanno un contatto regolare con un *caregiver* informale?	ADOTTATA

Monitoraggio dopo la diagnosi

11R	Qual è l'efficacia di prestazioni di telemedicina per il monitoraggio delle persone con demenza dopo la diagnosi?	NUOVA
12R	Qual è l'efficacia di un monitoraggio interdisciplinare da parte del Medico di Medicina Generale in collaborazione con altre professioni sanitarie nel valutare l'insorgenza di bisogni legati alla demenza?	NUOVA

Formazione del personale sanitario e sociosanitario

13R	Qual è il rapporto costo-efficacia di implementare un'aggiunta formativa specifica sulla demenza per il personale territoriale, che includa elementi per la gestione dell'ansia, degli aspetti relazionali, dei problemi di comunicazione, dello stato nutrizionale, delle cure personali e per l'adattamento ambientale specifici per le persone con demenza?	ADATTATA
14R	Qual è l'efficacia di una formazione del personale ospedaliero specifica per la gestione di un'alterazione del comportamento in persone con demenza nel migliorare gli esiti per le persone con demenza e i loro *caregiver*?	ADOTTATA

Gestione delle persone con demenza o *Mild Cognitive Impairment* e disturbi mentali concomitanti

15R	Quali sono le strategie di gestione ottimali per le persone con un disturbo mentale preesistente (inclusi disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici) che ricevono una diagnosi di demenza o di *Mild Cognitive Impairment*?	ADATTATA

Supporto ai *caregiver*

16R	Qual è l'efficacia e il rapporto costo efficacia dei trattamenti cognitivo-comportamentali di gruppo per i *caregiver* di persone con demenza che sono ad alto rischio di disturbi depressivi?	ADOTTATA

I trattamenti farmacologici per i sintomi cognitivi

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel *Mild Cognitive Impairment*

17R	Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nei diversi sottotipi di *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA

Farmaci biologici nella demenza di Alzheimer e nel *Mild Cognitive Impairment*

18R	Qual è il profilo di sicurezza e l'efficacia degli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di β amiloide come trattamento per demenza di Alzheimer o *Mild Cognitive Impairment* in termini di: · sicurezza ed efficacia a lungo termine (per esempio eventi ARIA); · generalizzabilità dei risultati (per esempio in termini di interazioni con trattamenti per comorbilità); · scelta di esiti che dimostrino la rilevanza clinica dell'effetto del trattamento.	NUOVA

Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nella demenza a corpi di Lewy

19R	Qual è l'efficacia della combinazione di un inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza a corpi di Lewy qualora il trattamento con il solo inibitore delle acetilcolinesterasi risultasse non efficace o non più efficace?	ADOTTATA

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi della demenza

20R	Qual è l'efficacia dell'arteterapia nel trattamento dei sintomi cognitivi nella demenza?	NUOVA
21R	Qual è l'efficacia di interventi di danza e ballo nel trattamento dei sintomi cognitivi nella demenza?	NUOVA
22R	Qual è l'efficacia di interventi di terapia assistita con gli animali nel trattamento dei sintomi cognitivi nella demenza?	NUOVA
23R	Qual è l'efficacia degli interventi di *training* cognitivo per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer di grado moderato o con altri tipi di demenza?	NUOVA
24R	Qual è l'efficacia di interventi mirati al mantenimento delle abilità cognitive-comunicativo-linguistiche nelle persone con demenza?	NUOVA

Interventi non farmacologici per i sintomi cognitivi del *Mild Cognitive Impairment*

25R	Qual è l'efficacia degli interventi specifici per la memoria nel trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA
26R	Qual è l'efficacia di interventi di stimolazione transcranica per il trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA
27R	Qual è l'efficacia di interventi psicosociali nel trattamento di persone con *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA
28R	Qual è l'efficacia di interventi riabilitativi basati su *serious games* o realtà virtuale nel trattamento dei sintomi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA
29R	Qual è l'efficacia di interventi mirati al mantenimento delle abilità cognitive-comunicativo-linguistiche nelle persone *Mild Cognitive Impairment*?	NUOVA

Sintomi non cognitivi, malattie intercorrenti e cure palliative

Trattamenti per i sintomi non cognitivi della demenza

30R	Qual è l'efficacia e la sicurezza di citalopram per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza?	NUOVA
31R	Qual è l'efficacia e la sicurezza di vortioxetina per il trattamento dei sintomi depressivi in persone con demenza?	NUOVA
32R	Qual è l'efficacia dei trattamenti farmacologici per i disturbi del sonno?	ADATTATA
33R	Qual è l'efficacia e il rapporto costo-efficacia della combinazione destrometorfano-chinidina per la gestione dell'agitazione in persone con demenza?	ADOTTATA
34R	Qual è l'efficacia e il rapporto costo-efficacia della colina alfoscerato per la gestione dell'apatia in persone con demenza?	ADOTTATA
35R	Qual è la possibile efficacia di interventi di aromaterapia in persone con demenza che mostrano segni di agitazione o aggressività?	NUOVA
36R	Qual è l'utilità di interventi di esercizio fisico in persone con demenza che mostrano sintomi depressivi o segni di agitazione o apatia?	NUOVA
37R	Quali sono i trattamenti psicologici più efficaci per gestire la depressione o l'ansia in persone con demenza in ciascuna fase della malattia?	ADOTTATA

Cure palliative

38R	Quali sono i modelli di cure palliative generali e specialistici più efficaci nel soddisfare le necessità delle persone con demenza grave?	ADOTTATA
39R	Quali sono gli interventi più efficaci a supporto del personale nel riconoscere la demenza grave e sviluppare una pianificazione appropriata delle cure di fine vita e della loro intensità al fine di mantenere la persona al proprio domicilio?	ADATTATA

Appendice

Glossario

4 A's test (4AT): strumento di *screening* ideato per una valutazione rapida del *delirium* e del deficit cognitivo. Un punteggio > 4 suggerisce la presenza di *delirium*, tuttavia per ottenere la diagnosi è richiesta una valutazione più dettagliata dello stato mentale. Un punteggio tra 1 e 3 suggerisce deficit cognitivo e impone una valutazione più dettagliata dello stato cognitivo e un colloquio aggiuntivo con il familiare/*caregiver*. Un punteggio di 0 non esclude in modo categorico la presenza di *delirium* o deficit cognitivo. Gli *item* 1-3 sono valutati solamente sulla base dell'osservazione del paziente al momento della valutazione. L'*item* 4 richiede informazioni da una o più sorgenti (infermieri, altri membri dello *staff*, medico di medicina generale, familiare/*caregiver*, ecc.).

5-word test: consiste in cinque parole presentate al paziente. Il paziente deve memorizzare le parole e ripeterle nell'ordine in cui gli sono state presentate. Le parole hanno un *range* di difficoltà dalla più semplice alla più complessa. Può essere utilizzato un test di interferenza prima di chiedere nuovamente le cinque parole.

6-*item Cognitive Impairment Test* (6-CIT): breve test delle funzioni cognitive che richiede meno di cinque minuti. Si tratta di tre *item* di orientamento**:** contare all'indietro a partire dal numero 20, indicare i mesi dell'anno in senso contrario e imparare un indirizzo.

6-*item Screener* (6-IS): sviluppato per essere somministrato di persona o per telefono, è utile per clinici o ricercatori che sottopongono i pazienti a uno *screening* rapido e accurato del deterioramento cognitivo. Si tratta di tre domande di orientamento temporale (anno, mese, giorno della settimana) e di richiamo di tre parole. Ogni risposta corretta vale un punto, per un totale massimo di 6 punti. Due o più errori sono considerati ad alto rischio di deterioramento cognitivo.

10-*point Cognitive Screener* (10-CS): il test prevede tre domande di orientamento temporale (anno, mese, data), un richiamo di tre parole e un compito di denominazione degli animali con una scala di quattro punti. Si assegna un punto per ciascuna delle domande temporali e per ciascuna parola ricordata, mentre i punteggi per il compito di denominazione degli animali vanno da zero punti per 0-5 animali ricordati a quattro punti per 15 o più animali. Un punteggio ≥ 8 è normale, 6-7 suggerisce un possibile deterioramento cognitivo e 0-5 suggerisce un probabile deterioramento cognitivo.

11C-Pittsburgh *compound* B (11C-PiB): analogo radioattivo della tioflavina T, utilizzato solo in ambito di ricerca nella PET come tracciante delle placche di β amiloide nei tessuti neuronali. È largamente utilizzato in studi sulla demenza di Alzheimer. Altri radiotraccianti, marcati con fluoro (florbetaben e flutemetamol) sono approvati con lo stesso scopo nella PET amiloide.

^{99}mTc-esametil-propilene-amino-ossima (^{99}mTc-HMPAO): tracciante gamma-emittente utilizzato nella SPECT per l'analisi del flusso ematico a livello cerebrale.

^{99}mTc-etil-cisteinato-dimero (^{99}mTc-ECD): agente lipofilo neutrale che si diffonde passivamente attraverso la barriera ematoencefalica analogamente al ^{99}mTc-HMPAO. Tali agenti si distribuiscono proporzionalmente al flusso ematico fornendo una rappresentazione della perfusione cerebrale regionale.

[^{123}I]FP-CIT (DaTSCAN) SPECT: la Tomografia Computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) con ^{123}I-ioflupano (ioflupano marcato con iodio-123, forma radioattiva dello iodio) è un esame di Medicina nucleare che consiste nell'acquisizione di immagini dell'encefalo dopo tre ore dalla somministrazione del radiofarmaco, che lega in modo reversibile il trasportatore presinaptico della dopamina a livello delle terminazioni nervose nei neuroni del corpo striato, deputate al trasporto del neurotrasmettitore. Questo esame consente di valutare la funzionalità del circuito dopaminergico nigrostriatale, caratteristicamente alterata nella malattia di Parkinson e in altri parkinsonismi degenerativi primari che condividono l'alterazione neuropatologica di questo circuito. In particolare, la metodica supporta la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e tremore essenziale o forme di parkinsonismo secondario in cui l'integrità funzionale a livello del corpo striato sia mantenuta, e tra demenza a corpi di Lewy e altre forme di demenza, come la demenza di Alzheimer.

***Abbey Pain Scale for dementia patients* (APS):** strumento ideato come supporto per la valutazione del dolore in persone che hanno perso la capacità di verbalizzare i propri bisogni, come per esempio le persone con demenza o con problemi cognitivi o di comunicazione. Punteggi più alti indicano un maggiore livello di dolore (*range* 0-14).

***Abbreviated Mental Test* (AMT):** test di *screening* sviluppato nel 1972, ma oggi poco utilizzato perché ritenuto poco

sensibile in quanto i suoi risultati possono essere confusi con lo scarso intelletto, l'età, la classe sociale, la sensibilità dell'udito e una storia di ictus. Punteggi più bassi indicano maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-10).

***Activities of daily living* (ADL):** scala a sei *item* per la valutazione del livello di indipendenza nel condurre le attività di vita quotidiana. Punteggi più bassi indicano una maggiore dipendenza (*range* 0-6).

***AD8 Dementia Screening Interview* (AD8):** test sviluppato come strumento breve e di facile utilizzo per discriminare tra i segni del normale invecchiamento e i sintomi della demenza lieve. Contiene 8 *item* che valutano la memoria, l'orientamento, il giudizio e la funzionalità. I *cut-off* della scala sono: normale 0-1; compromissione delle abilità cognitive da ≥ 2. L'AD8 valuta i cambiamenti intra-individuali in una serie di domini cognitivi rispetto ai livelli di funzionalità precedenti ed è sensibile ai primi segni di demenza, indipendentemente dalla causa.

***Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised* (ACE-R):** test sviluppato per distinguere il *Mild Cognitive Impairment* dai cambiamenti cognitivi normali dell'invecchiamento e dai diversi sottotipi di demenza. Il test ACE è stato poi revisionato (ACE-R) e sono stati sviluppati anche test abbreviati (Mini-ACE). Si tratta di una breve batterie cognitiva (15-20 min) composta dai test del MMSE insieme con altri compiti che consentono di ottenere cinque sotto-punteggi, ciascuno per un singolo dominio cognitivo: attenzione/orientamento; memoria; fluenza; linguaggio; abilità visuo-spaziali. Punteggi più bassi indicano maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-100).

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): rappresenta l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia. È un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia.[1]

***Agitated Behaviors Mapping Instrument* (ABMI)**: strumento per la valutazione dell'agitazione e delle condizioni ambientali nelle strutture residenziali che include l'osservazione diretta di comportamenti indicativi di agitazione fisica e verbale/vocale. Punteggi più alti indicano maggior frequenza di comportamenti agitati (*range* 0-140).

***Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog):** strumento mirato alla valutazione della gravità dei sintomi cognitivi in persone con demenza. Punteggi più alti indicano un maggiore deficit cognitivo (*range* 0-70).

***Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*-11 *item* (ADAS-Cog11):** test di efficienza cognitiva sulla base della prestazione su nove prove cognitive: compromissione e comprensione del linguaggio parlato, ricordo delle istruzioni, difficoltà nel reperimento di vocaboli, ordini, denominazione degli oggetti e delle dita, prassia costruttiva, prassia ideativa, orientamento. A questo si sommano le due prove di rievocazione e di riconoscimento immediati di vocaboli. Punteggi più alti indicano maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-70).

***Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*-13 *item* (ADAS-Cog13):** test che comprende tutti gli *item* dell'ADAS-Cog-11 oltre a un test di richiamo differito delle parole e un compito di cancellazione dei numeri o di labirinto. Punteggi più alti indicano maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-85).

***Alzheimer's Disease Composite Score* (ADCOMS):** strumento composito costituito da quattro *item* provenienti dallo strumento ADAS-Cog, due *item* provenienti dal MMSE e i sei *item* della scala CDR-SB. Punteggi più alti indicano un maggiore deficit (*range* 0-1,97).

***Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale* (ADCS-ADL):** scala a 23 *item* di cui sei mirati alla valutazione delle attività di base della vita quotidiana (BADL) e 17 alla valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana (IADL). Punteggi più bassi indicano una maggiore gravità (*range* 0-78).

***Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression Clinician Rated* (ADCS-CGIC):** strumento per la valutazione della *performance* globale cognitiva, funzionale e comportamentale della persona con demenza di Alzheimer. Punteggi più alti indicano maggiore gravità globale dei sintomi (*range* 1-7).

Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Cen-

[1] Fonte: AIFA. Disponibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/web/guest/l-agenzia (Ultima visita: 30/08/2023).

***ters* (ADDTC) *Criteria*:** criteri per la diagnosi di demenza vascolare ischemica prodotti dagli *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC) dello stato della California.

***Alzheimer's Disease Related Quality of Life* (ADRQL/ ADRQoL):** strumento multidimensionale per la valutazione della qualità della vita relativa alla salute in persone con demenza di Alzheimer e altri disturbi cognitivi. Punteggi maggiori indicano maggiore qualità della vita (*range* 0-100).

***Alzheimer's Disease* (AD) *Scale*:** strumento a 17 *item* utilizzato per l'identificazione, la diagnosi e la diagnosi differenziale della demenza di Alzheimer. Punteggi più alti indicano una maggiore probabilità di malattia (*range* 0-17).

***Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA):** rappresentano anomalie osservabili alla Risonanza Magnetica nucleare nel cervello di pazienti con demenza di Alzheimer. Gli eventi ARIA sono stati per la prima volta caratterizzati in persone che ricevevano il trattamento con i farmaci anticorpi monoclonali diretti contro la β amiloide (Aβ). Gli eventi ARIA possono presentarsi sottoforma di eventi edemigeni (ARIA-E) o di eventi microemorragici (ARIA-H). Questi eventi hanno una incidenza alta nelle persone in trattamento con anticorpi monoclonali, specialmente aducanumab, donanemab e lecanemab, e si manifestano principalmente nei soggetti portatori del genotipo *ApoE ε4*.

***Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB):** il carico colinergico rappresenta l'effetto cumulativo su un individuo che assume uno o più farmaci ad attività anticolinergica. L'ACB classifica l'attività anticolinergica da 0 (farmaci senza attività anticolinergica) a 3 (farmaci ad alta attività anticolinergica). Un punteggio ACB di 3 o più può aumentare il rischio di declino cognitivo, funzionale, cadute e mortalità negli anziani.

***Anticholinergic Loading Scale* (ACL):** strumento sviluppato sulla base di consenso di esperti mirato a classificare i farmaci con proprietà anticolinergiche a partire da un livello 0 (privo di attività anticolinergica conosciuta) fino a un livello 3 (alta attività anticolinergica).

***Anticholinergic Risk Scale* (ARS):** strumento mirato a classificare i farmaci secondo il potenziale anticolinergico su una scala a tre punti (0, nessun rischio o basso rischio; 3, alto potenziale anticolinergico). Il punteggio ARS di un paziente è la somma dei punti relativi al numero di farmaci che assume.

Anticorpi monoclonali (mAbs): farmaci biologici principalmente ad azione sulle placche di β amiloide o sulle isoforme di proteina *Tau*. Attualmente, sono in sperimentazione per il trattamento del *Mild Cognitive Impairment* dovuto a demenza di Alzheimer e della demenza di Alzheimer di grado lieve.

***Apathy Evaluation Scale* (AES):** test semistrutturato che permette una valutazione quantitativa dell'apatia generale e dei suoi aspetti cognitivi, emotivi e comportamentali. È composto da 18 domande, con una scala a 4 punti da 1 (per niente) a 4 (molto). Il punteggio all'AES varia da 18 a 72. Un minor punteggio è indice di apatia.

***Artificial hydration and/or nutrition* (AHN):** nutrizione e idratazione artificiali sono trattamenti medici finalizzati a garantire nutrimento e idratazione alle persone che non sono più in grado di alimentarsi e idratarsi in modo autonomo. Tali trattamenti vengono forniti solamente in persone non in grado di nutrirsi e idratarsi a un livello sufficiente a garantire la sopravvivenza.

***Attention Test* (AT):** test di vigilanza che consiste nel verbalizzare una sequenza di lettere ('S-A-V-E-A-H-A-A-R-T') e richiedere al partecipante di segnalare ogni qualvolta sente una 'A'. Punteggi più alti indicano una migliore *performance* (*range* 0-4).

***Barthel Index* (BI):** strumento di valutazione della dipendenza, nello specifico del grado di assistenza richiesto dalla persona in dieci *item* relativi a mobilità e cura personale. Punteggi più bassi indicano una maggiore dipendenza (*range* 0-100).

***Basic Activities of Daily Living* (BADL):** strumento mirato a valutare il grado di dipendenza nell'eseguire specifiche attività di base della vita quotidiana quali cura personale, mobilità, alimentazione. Punteggi più alti indicano una maggiore dipendenza (*range* 0-6).

Batteria del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD): batteria di test neuropsicologici mirata alla valutazione delle funzioni cognitive in persone con demenza di Alzheimer. Punteggi maggiori indicano migliori funzioni cognitive (*range* 0-100).

***Bayer Activities of Daily Living* (B-ADL):** questionario a 25 *item*, somministrato dall'intervistatore, sviluppato come strumento breve per la valutazione delle disabilità funzionali. La popolazione *target* è rappresentata da soggetti con disturbo neurocognitivo. A punteggio maggiore corrisponde maggiore disabilità (*range* 25-250).

***Beck Anxiety Inventory* (BAI):** strumento di autosomministrazione composto da 21 domande utilizzato per misurare la gravità del livello di ansia. Punteggi maggiori indicano un maggiore livello di ansia (*range* 0-63).

***Beck Depression Inventory* (BDI):** strumento di autosomministrazione composto da 21 domande utilizzato per misurare la gravità dei sintomi depressivi. Punteggi maggiori indicano una maggiore gravità dei sintomi depressivi (*range* 0-63).

***Behavioural Assessment Scale of Later Life* (BASOLL):** strumento composito utilizzato per l'identificazione di pro-

blemi e sintomatologia comportamentale in persone in età avanzata finalizzato ad allertare i professionisti sanitari in caso di necessità di una valutazione specialistica. Punteggi più bassi indicano minori problemi comportamentali (*range* 0-108).

***Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD):** strumento utilizzato per identificare e valutare sintomi comportamentali potenzialmente trattabili in persone con demenza di Alzheimer. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-36).

***Berg Balance Scale* (BBS):** strumento per la valutazione obiettiva della capacità della persona di mantenere l'equilibrio in modo sicuro durante una serie predefinita di *task*. Punteggi maggiori indicano un livello maggiore di abilità a mantenere l'equilibrio (*range* 0-56).

***Berlin Inventory of Caregivers' Burden with Dementia Patients* (BIZA-D):** strumento per la valutazione soggettiva e oggettiva del carico dei *caregiver* informali di persone con demenza. Punteggi più bassi indicano un minore carico (*range* 0-16).

β amiloide (Aβ): peptide che può essere formato da 36 a 43 aminoacidi. Viene prodotto in seguito al taglio della proteina precursore della β amiloide (APP) da parte della beta- e gamma-secretasi. Aβ è il componente principale delle placche amiloidee extracellulari a livello cerebrale, le quali sono ritenute tra i principali fattori alla base dell'eziopatogenesi della demenza di Alzheimer.

***Bias*:** errore sistematico nel processo di disegno di uno studio o di raccolta, analisi, interpretazione o pubblicazione dei dati che porta a una distorsione dei risultati o delle conclusioni dello studio.

***Bias* di pubblicazione:** possibile sovrastima o sottostima sistematica del beneficio o rischio causata dalla mancanza selettiva di studi pubblicati.

***Bias* di selezione (*selection bias*):** distorsione introdotta in una sperimentazione clinica quando l'assegnazione dei soggetti al trattamento non è completamente casuale ma è scelta dagli interessati o è vincolata ad altri fattori non controllati che possono influenzare l'esito dello studio.

***Body Mass Index* (BMI):** indice di massa corporea; rappresenta l'indicatore di riferimento per studi epidemiologici e di *screening* di obesità. È utile sottolineare che il BMI, in quanto indicatore di studi di popolazione, non è in grado di valutare la reale composizione corporea, così come non permette di conoscere la distribuzione del grasso corporeo nell'individuo.

***Boston Naming Test* (BNT):** consiste in un test di figure a 60 *item* che vengono presentate con un grado di difficoltà dalla più semplice alla più complessa. È uno strumento utile a misurare il recupero di parole in individui con afasia o altri disturbi del linguaggio causati da ictus, demenza di Alzheimer o altri disturbi nella demenza. Esistono anche versioni abbreviate del BNT. Questo genere di test viene utilizzato anche per la valutazione dei disturbi dell'apprendimento nei bambini e per la valutazione di adulti con lesioni cerebrali.

***Brief Agitation Rating Scale* (BARS):** strumento a 10 *item* utilizzato per valutare il livello di agitazione in persone istituzionalizzate sulla base della presenza e frequenza di comportamenti indicativi di agitazione o aggressività fisica e verbale. Punteggi più alti indicano un maggiore livello di agitazione (*range* 10-70).

***Brief Neuropsychological Test Battery* (BNTB):** strumento composto dai test di memoria logica, *clock drawing*, *digit span*, fluenza semantica e MMSE utilizzato per la diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* e demenza.

***Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS):** strumento utilizzato per valutare i sintomi psicopatologici in persone con disturbi psicotici. Punteggi più alti corrispondono a maggiore gravità dei sintomi (*range* 18-126).

***Brief Symptom Inventory* (BSI):** strumento utilizzato per valutare la presenza, intensità e frequenza di sintomi psicopatologici e *distress*. Punteggi più alti indicano una maggiore presenza e gravità dei sintomi (*range* 0-212).

***Bristol Activities of Daily Living Scale* (BADLS):** strumento di 20 *item* utilizzato per valutare il livello di dipendenza nella *performance* delle ADL di persone con demenza. Punteggi più alti indicano maggiore dipendenza (*range* 0-60).

***Burden*:** livello di stress o carico fisico ed emotivo percepito da una persona che si prende cura e assiste un'altra persona anziana o con una condizione o disabilità cronica.

***Burden Scale for Family Caregivers* (BSFC):** strumento ideato per valutare il carico soggettivo percepito dai *caregiver* informali. Punteggi più alti indicano un maggiore carico percepito (*range* 0-30).

***California Verbal Learning Test* (CVLT):** test neuropsicologico tra i più frequentemente utilizzati per la valutazione della memoria e dell'apprendimento verbale episodico.

***Cambridge Cognition Examination* (CAMCOG):** strumento standardizzato utilizzato per misurare la gravità della demenza e per valutare il livello di compromissione cognitiva. Lo strumento valuta l'orientamento, il linguaggio, la memoria, la prassi, l'attenzione, il pensiero astratto, la percezione e il calcolo. La scala si somministra in circa 20 o 30 minuti. Punteggi più bassi indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-107).

***Canadian Occupational Performance Measure* (COPM):** questionario utilizzato per misurare la percezione dell'importanza, *performance* e soddisfazione della persona

rispetto ai propri problemi occupazionali. Punteggi più alti indicano migliore *performance* e maggiore importanza e soddisfazione.

***Care pathway*:** percorso di diagnosi o presa in carico. L'obiettivo è fornire una metodologia per l'organizzazione della presa in carico di un gruppo definito di pazienti in un periodo definito di tempo.

***Caregiver Perceived Stress Scale* (CPSS):** strumento utilizzato per misurare i livelli individuali di stress percepito. Punteggi più alti indicano un maggiore livello di stress percepito (*range* 0-40).

***Caregiver Burden Inventory* (CBI):** misura il carico assistenziale percepito dal *caregiver*. È composto da 24 *item* valutati tramite una scala a 5 punti e punteggi più alti indicano un maggiore carico assistenziale percepito (*range* 0-96).

***Caregiver Self-Efficacy Scale* (CSES):** misura l'autoefficacia nella gestione dell'assistenza (4 *item*, *range* 4-40) e autoefficacia nell'utilizzo dei servizi (5 *item*, *range* 5-50). I punteggi più alti nel CSES indicano più alti livelli di autoefficacia.

***Caregiver Strain Scale* (CSS):** strumento a 41 *item* utilizzato per valutare la frequenza di specifici comportamenti del paziente e l'impatto di tali comportamenti sul *caregiver*. Punteggi più alti indicano un maggior livello di stress ('*strain*') del *caregiver* (*range* 0-164).

***Case conferencing*:** sistema formale, pianificato e strutturato per la discussione clinica del singolo caso, mirato a fornire servizi coordinati e integrati riducendo variabilità e inappropriatezza.

***Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D):** scala autosomministrata utilizzata per la valutazione dei sintomi depressivi. Punteggi più alti indicano maggiore presenza e gravità dei sintomi (*range* 0-60).

Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD): sono centri specializzati focalizzati su prevenzione, diagnosi e trattamento delle diverse forme di demenza.

***Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL):** malattia genetica rara ad alta penetranza caratterizzata dall'occlusione delle arteriole cerebrali, ed è causa di ictus ischemici ricorrenti. Tale malattia, la cui sintomatologia più comune è rappresentata dall'ictus, ha una eziologia probabilmente riconducibile alla mutazione del gene *NOTCH3*.

***Challenging Behaviour Scale* (CBS):** strumento composto da 25 *item* che identifica l'incidenza, la frequenza e la gravità dei comportamenti che il personale di strutture residenziali trova difficili da gestire. I punteggi più alti indicano livelli più alti di problemi comportamentali (*range* 0-400).

***Chinese Version of the Verbal Learning Test* (CVVLT):** versione cinese del *California Verbal Learning Test* (vedere CVLT).

***Clearance*:** parametro che indica l'efficienza dell'eliminazione di una sostanza dall'organismo.

***Clinical Dementia Rating* (CDR):** scala utilizzata per la valutazione dello stadio della demenza composta da sei aree: memoria, orientamento, giudizio e soluzione di problemi, attività sociali, gestione della casa e attività del tempo libero e cura personale. I punteggi di ogni area vengono combinati per formare un punteggio finale composito. Punteggi più alti indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive.

***Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB):** scala utilizzata per la valutazione dello stato di gravità della demenza. A differenza della scala CDR, è più sensibile ai cambiamenti nel tempo. Punteggi più alti indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-18).

***Clinical Global Impression* (CGI):** scala utilizzata per la valutazione della gravità della malattia (*severity*, CGI-S) e miglioramento o cambiamento globale (*change*, CGI-C). Lo strumento non fornisce uno punteggio globale ma punteggi separati per CGI-S (*range* 1-7) e CGI-C (*range* 1-7) con punteggi più alti che indicano maggiore peggioramento.

***Clinical Global Impression of Change* (CGIC):** strumento utilizzata per determinare il livello di cambiamento in termini di miglioramento o peggioramento percepito dal clinico in specifici esiti clinici o globali del paziente. Punteggi più alti indicano un maggiore miglioramento (*range* -5 – 5).

***Clinician's rated Anticholinergic Scale*:** strumento utilizzato per quantificare i potenziali effetti anticolinergici di ciascun farmaco in studio.

***Clock Drawing Test* (CDT):** noto in italiano come Test dell'Orologio, permette di valutare nell'insieme le funzioni esecutive, le abilità prassico-costruttive e le capacità visuospaziali. Il test consiste nel disegnare correttamente su un foglio prestampato l'orario delle 11:10. Il test è in grado di identificare deficit di natura visivo-costruttiva, visivo-spaziale, alterata rappresentazione mentale e deficit delle funzioni esecutive. Test neuropsicologici come MoCA e ACE-R hanno al loro interno anche il Test dell'Orologio. Il calcolo del punteggio del Test dell'Orologio avviene rispetto agli *item* relativi a: contorno, numeri, lancette, centro. Il punteggio massimo è di 61. La correzione avviene per età in soggetti con età compresa tra 20 e 89 anni e anni di scolarità compresi tra 5 e oltre 13 anni.

***Cognitive Test for Delirium* (CTD):** strumento specificamente studiato per valutare la presenza di *delirium* in persone ricoverate in ospedale, in particolare in persone ri-

coverate incapacitate a parlare e a scrivere. Punteggi più alti indicano migliori funzioni cognitive (*range* 0-30).

***Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI):** scala utilizzata per la valutazione della frequenza di episodi di aggressività fisica e agitazione in persone con demenza. Punteggi più alti indicano maggiore frequenza dei sintomi (*range* 29-203).

***Comfort Assessment in Dying with Dementia* (CAD-EOLD):** scala utilizzata per la valutazione della qualità del fine vita. Punteggi più alti indicano una maggiore intensità dei sintomi (*range* 14-42).

***Comprehensive Assessment of Prospective Memory* (CAPM):** scala autosomministrata utilizzata per misurare la perdita di memoria prospettica in relazione alle attività di vita quotidiana. Punteggi più bassi indicano una minore frequenza di perdita di memoria (*range* 1-5).

***Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research* (CERQual):** approccio per la valutazione sistematica e trasparente dell'affidabilità dei risultati tratti da sintesi di prove qualitative.

Confondenti (residui): presenza di potenziali confondenti, non inclusi tra quelli considerati nelle analisi effettuate all'interno dello studio pubblicato, che si ritiene possano aver determinato una sottostima dell'effetto riportato nei risultati.

***Confusion Assessment Method* (CAM):** strumento standardizzato utilizzato per identificare la presenza di *delirium* in *setting* clinico e di ricerca e determinare la gravità dei sintomi (CAM-*severity*). Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-19).

***Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD):** consorzio stabilito nel 1986 da un finanziamento del *National Institute of Aging* (NIA) al fine di standardizzare le procedure per la valutazione e la diagnosi nelle persone con demenza di Alzheimer.

***Coping*:** termine usato per definire le strategie utilizzate da ciascuna persona per reagire e gestire problemi e difficoltà.

***Cornell Scale for Depression in Dementia* (CSDD):** strumento utilizzato specificamente per valutare i segni e i sintomi di depressione maggiore in persone con demenza. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi depressivi (*range* 0-38).

***Coronavirus Disease* 19 (COVID-19):** malattia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus.

***Critical Appraisal Skills Programme* (CASP):** programma internazionale mirato a supportare la diffusione e implementazione dell'*Evidence Based Medicine* (EBM), che fornisce *checklist* per la valutazione strutturata della qualità e affidabilità delle prove.

***Decisional Conflict Scale* (DCS):** strumento utilizzato per la valutazione del livello di conflitto decisionale inteso come percezione di incertezza in relazione alle scelte offerte, fattori che contribuiscono a tale incertezza e soddisfazione rispetto alla scelta effettuata. Punteggi più alti indicano maggiore conflitto decisionale (*range* 0-100).

Declino cognitivo soggettivo (*Subjective Cognitive Decline*, SCD, o *Subjective Cognitive Impairment*, SCI): a giudizio della persona la memoria si è deteriorata, non è la stessa del passato anche se le prestazioni cognitive complessive sono ancora nel *range* considerato normale secondo test oggettivi.

***Delirium Rating Scale* (DRS):** strumento utilizzato da personale specialistico o specificamente formato per misurare i sintomi di *delirium*. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-32).

***Delirium Rating Scale Revised* 98 (DRS-R98):** strumento utilizzato per valutare la presenza e gravità dei sintomi di *delirium*. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-46).

***Delirium Severity Scale* (DSS):** misura il livello di gravità del *delirium* attraverso 17 *item*. Punteggi più alti denotano un delirio peggiore (*range* 0-21).

***DEMentia Digital Interactive Social Chart* (DEM-DISC):** strumento digitale mirato a fornire informazioni personalizzate relative al processo diagnostico della demenza e alla gestione e supporto.

Dem-QoL: scala a 28 *item* utilizzata per valutare la qualità della vita relativa alla salute in persone con demenza, tenendo in considerazione stato cognitivo, emozioni positive e negative, relazioni sociali e solitudine. Punteggi più alti indicano una migliore qualità della vita (*range* 28-112).

***Detection Rate*:** proporzione di soggetti con una specifica condizione che riportano un risultato positivo a un esame diagnostico.

***Digit span test*:** test di misurazione della memoria verbale e di lavoro. I pazienti devono richiamare una sequenza di numeri che vedono o sentono nell'ordine in cui vengono presentati o al contrario. Dopo ogni sequenza ripetuta correttamente ne viene proposta un'altra più lunga di un numero rispetto alla precedente.

Disposizioni anticipate di trattamento: documento attraverso cui ogni persona maggiorenne e capace di intendere e di volere, in previsione di un'eventuale futura incapacità di autodeterminarsi, può esprimere le proprie volontà in materia di trattamenti sanitari, nonché il consenso o il rifiuto

rispetto ad accertamenti diagnostici o scelte terapeutiche e a singoli trattamenti sanitari.

Indica altresì una persona di sua fiducia, denominata 'fiduciario', che ne faccia le veci e la rappresenti nelle relazioni con il medico e con le strutture sanitarie.[2]

***Distress*:** termine che indica uno stato di intensa sofferenza mentale o fisica, come per esempio estremi livelli di ansia, tristezza o dolore, accompagnata da un'incapacità di gestire tale stato.

Doppio cieco: è uno studio sperimentale, più comunemente farmacologico, in cui si tengono all'oscuro del trattamento somministrato sia i pazienti sia il personale coinvolto, in modo da impedire che la conoscenza di tale informazione possa influenzare il comportamento del personale e dei pazienti e la risposta di questi ultimi al trattamento.

***Edinburgh Feeding Evaluation in Dementia* (EdFED):** strumento di *screening* per valutare le difficoltà relative all'alimentazione autonoma in persone con demenza. Punteggi più alti indicano maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-20).

Elettroencefalografia (EEG): esame strumentale che consiste nella registrazione e studio dell'attività elettrica cerebrale tramite elettrodi.

***Epworth Sleepiness Scale* (ESS):** questionario autosomministrato utilizzato per valutare la presenza e gravità di disturbi del sonno. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei disturbi del sonno (*range* 0-24).

EQ-5D/Euro-QoL/EuroQoL-5D: questionario standardizzato utilizzato per misurare la qualità della vita relativa alla salute. Punteggi più alti indicano una maggiore qualità della vita (*range* 0-100).

Errore standard (ES): misura statistica che si definisce come la stima della deviazione standard, quindi della variabilità e imprecisione, di uno stimatore, quale per esempio una media campionaria.

Esito/Esito surrogato: esito clinico/funzionale dei soggetti reclutati in uno studio epidemiologico, valutato per misurare l'efficacia di un determinato intervento sanitario.

***European Medicines Agency* (EMA):** rappresenta l'ente regolatorio che garantisce la valutazione scientifica, la supervisione e il controllo della sicurezza dei medicinali per uso umano e veterinario nell'Unione Europea.[3]

***European Pathway Association* (EPA):** organizzazione internazionale senza scopo di lucro che riunisce diverse reti di cura, gruppi di utenti, istituzioni accademiche, organizzazioni di supporto e singoli individui che desiderano sostenere lo sviluppo, l'implementazione e la valutazione dei percorsi clinici/di cura.

***Evidence Based Medicine* (EBM):** l'uso consapevole e contestualizzato delle migliori evidenze scientifiche disponibili come base per prendere decisioni cliniche.[4] L'obiettivo delle EBM è integrare le migliori evidenze scientifiche, l'esperienza clinica e i valori e le preferenze dei pazienti per guidare il processo decisionale sull'assistenza clinica.

***Expert Clinician Pain Intensity Rating* (ECPIR):** valutazione del dolore eseguita da clinici specializzati tramite una valutazione multidimensionale basata su un protocollo standardizzato.

***Facilitated Case Conferencing* (FCC):** *case conferencing* attuato tramite la partecipazione di un facilitatore.

***Family Confusion Assessment Method* (FAM-CAM):** strumento derivato dalla scala CAM e ottimizzato per la somministrazione a familiari e *caregiver* al fine di valutare la presenza di sintomi di *delirium* nelle persone in diversi *setting* di cura.

***Family Perception of Care Scale* (FPCS):** valuta la percezione del *caregiver* informale rispetto all'assistenza prestata a un membro della famiglia nelle ultime quattro settimane di vita. Comprende 25 *item* valutati tramite una scala Likert a 7 punti. Un punteggio totale più alto indica una maggiore soddisfazione dell'assistenza.

Fluorodesossiglucosio (^{18}F-FDG): analogo del glucosio marcato con ^{18}F, viene utilizzato come tracciante per l'*imaging* nella PET per diversi ambiti, tra cui oncologia, cardiologia e neurologia, tra cui in ambito demenze e malattie neurodegenerative per l'identificazione di regioni con metabolismo anomalo del glucosio.

***Food and Drug Administration* (FDA):** rappresenta l'ente governativo che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, a uso umano e veterinario, negli Stati Uniti d'America.

***Free recall score of 5-word test*:** valuta la memoria episodica verbale tramite il richiamo libero immediato e differito. Si compone di cinque *item* che vengono anche utilizzati per controllare l'apprendimento delle cinque parole e

[2] Fonte: Legge 22 dicembre 2017, n. 219 Art. 4 comma 1.
Disponibile all'indirizzo: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg (Ultima visita: 30/08/2023).

[3] Fonte: Agenzia europea per i medicinali (EMA). Disponibile all'indirizzo: Agenzia europea per i medicinali – EMA | Unione europea (europa.eu) (ultima visita: 30/08/2023)

[4] Fonte: Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312(7023): 71-2.

per sollecitarne il recupero se il ricordo libero è incompleto (*range* 0-10).

***Frontal Assessment Battery* (FAB):** strumento breve utilizzato per la diagnosi differenziale tra demenza con fenotipo disesecutivo frontale e demenza di Alzheimer in *setting* clinico. Punteggi più alti indicano una *performance* migliore (*range* 0-18).

***Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe):** strumento breve utilizzato per la misurazione di tre disturbi comportamentali (apatia, disinibizione e disfunzioni esecutive), mirata a quantificare i cambiamenti comportamentali nel tempo.

***Functional Activities Questionnaire* (FAQ):** test che misura le *Instrumental Activities of Daily Living* (IADLs) quali la preparazione di un pasto o la gestione delle finanze. Utile per monitorare questi cambiamenti funzionali nel tempo. Il questionario FAQ può essere utilizzato per differenziare i soggetti con *Mild Cognitive Impairment* da quelli con demenza di Alzheimer lieve. Il test è composto da 10 attività con un punteggio che può andare da 3 'completamente dipendente' a 0 'normale'. Un punteggio di 3 in almeno tre attività è indicativo di declino cognitivo. Punteggi più alti indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-30).

***General Health Questionnaire* (GHQ):** strumento composto da 30, 28 o 12 *item* che valuta la gravità di problemi mentali nelle ultime settimane precedenti la somministrazione del test attraverso una scala Likert da 0 a 3. Punteggi più alti indicano una peggiore condizione mentale.

***General Perceived Self-Efficacy Scale* (GPSE):** strumento auto somministrato che valuta le percezioni individuali sull'autoefficacia. Si compone di 10 *item* a cui viene assegnato un punteggio da 1 a 4. Punteggi più alti indicano maggiore autoefficacia (*range* 10-40).

***General Practitioner assessment of Cognition* (GPCOG):** strumento breve per la valutazione del deterioramento cognitivo. È stato sviluppato per la medicina delle cure primarie, tra cui medici di medicina generale. È un test di facile esecuzione che richiede poco tempo, circa quattro minuti per il paziente con sospetto declino cognitivo e due minuti per il familiare/*caregiver*. Punteggi più bassi indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-15).

Geni della presenilina (PSEN1, PSEN2): sono geni che codificano per proteine di membrana coinvolte nell'enzima della γ-secretasi, uno degli enzimi responsabili della degradazione della proteina precursore dell'amiloide, dalla quale si forma il peptide β amiloide, un *hallmark* della demenza di Alzheimer. Le mutazioni (di tipo autosomico dominante) su questi geni sono associate a forme familiari per lo più a insorgenza precoce della malattia, in quanto aumentano la produzione della forma neurotossica della proteina β amiloide.

***Geriatric Depression Scale* (GDS):** strumento di screening a 30 *item* o 15 *item* (GDS-15 *short form*) utilizzato per l'identificazione di presenza e gravità di sintomi depressivi. Punteggi più alti indicano una maggiore frequenza e gravità dei sintomi depressivi (*range* 0-15).

Gradiente dose-risposta: o gradiente biologico, quando una maggiore esposizione determina una maggiore incidenza dell'esito. Per esempio, in caso di trattamento farmacologico, all'aumentare della dose del farmaco aumenta l'effetto.

Grovigli neurofibrillari (*neurofibrillary tangle*, NFT): accumuli anomali di proteina *Tau* iperfosforilata nell'encefalo.

***Guidelines International Network* (GIN):** rete di organizzazioni e individui interessati alle linee guida basate sulle prove.

***Guy's Advanced Dementia Schedule* (GADS):** è costituito da un numero di oggetti presentati ai partecipanti (le parole '*table*' e '*stand*', una matita e foglio di carta, sonaglio, pallina da tennis, pettine, tazza, coltello smussato, scatola di fiammiferi contenente fiammiferi esauriti, fischietto, armonica, maschera da festa). I primi due elementi verbali hanno lo scopo di determinare se i pazienti siano in grado di leggere spontaneamente le parole. La seconda parola è presentata sottosopra per vedere se i soggetti riorientino la carta. Gli elementi rimanenti vengono presentati ai pazienti e ogni tipo di risposta viene registrata. Il punteggio totale varia da 0 a 40.

***Hachinski ischemic score* (HIS):** strumento clinico semplice, attualmente utilizzato per differenziare i principali tipi di demenza, come quella degenerativa primaria, vascolare o multi-infartuale e di tipo misto. I pazienti che ottengono un punteggio ≥ 7 sono classificati come soggetti con 'demenza multi-infartuale', mentre i pazienti che ottengono un punteggio ≤ 4 sono classificati come soggetti con 'demenza degenerativa primaria'. Un punteggio di 5 o 6 è considerato un valore intermedio e viene solitamente indicato come 'demenza mista'.

***Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA):** scala utilizzata per valutare la gravità dei sintomi di ansia psichica e somatica. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-56).

***Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS):** strumento a 17 *item* utilizzato per la valutazione della presenza di sintomi depressivi. Punteggi più alti indicano una maggiore frequenza dei sintomi (*range* 0-51).

***Hazard ratio* (HR):** rapporto, utilizzato nelle analisi di sopravvivenza, tra tassi di incidenza istantanei di un evento

tra individui esposti e non esposti alla condizione di rischio indagata.

***Health-Related Quality of Life* (HR-QoL):** la qualità della vita relativa alla salute è una misura di valutazione di quanto e come il benessere di un individuo può essere influenzato nel tempo da una condizione di malattia o disabilità.

***Health Technology Assessment* (HTA):** rappresenta un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo obiettivo è contribuire all'individuazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, incentrate sui pazienti e mirate a conseguire il miglior valore.[5]

***Health Utilities Index Mark* 3 (HUIM-3):** strumento sviluppato dalla *McMaster University* utilizzato per misurare la qualità della vita relativa alla salute analizzando otto attributi (vista, udito, linguaggio, mobilità, destrezza, stato emotivo, stato cognitivo, dolore). Punteggi più alti indicano una maggiore qualità della vita (*range* -0,36 – 1,00).

***Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS):** strumento di autosomministrazione a 14 *item* utilizzato per misurare la presenza e gravità dei sintomi di ansia e depressione. Punteggi più alti indicano maggiore frequenza e gravità dei sintomi (*range* 0-42).

***Hospital Anxiety Scale* (HAS):** sezione della scala HADS composta dai sette *item* relativi ai sintomi di ansia.

***Hospital Depression Scale* (HAD):** sezione della scala HADS composta dai sette *item* relativi ai sintomi depressivi.

I^2: misura di eterogeneità comunemente utilizzata nelle metanalisi che fornisce una stima della proporzione di variabilità spiegata da differenze tra i risultati degli studi inclusi.

Impatto diagnostico: dimensione dell'effetto di un test diagnostico o di una strategia diagnostica (per esempio test in sequenza).

***Imprecision*:** imprecisione delle stime prodotte in caso di studi poco numerosi e/o che osservano pochi eventi.

***Incidence Rate Ratio* (IRR):** rapporto tra due tassi di incidenza, laddove il tasso di incidenza è definito come numero di eventi per numero di tempo/persona a rischio.

***Inconsistency*:** variabilità nelle stime di frequenza degli studi inclusi. Traducibile come variabilità o non omogeneità, si riferisce a un'eterogeneità non spiegabile nei risultati osservati dagli studi considerati.

***Indirectness*:** non diretta trasferibilità dei risultati al contesto di interesse. Si riferisce alla non trasferibilità dei risultati degli studi considerati al contesto di riferimento della linea guida.

***Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly – 26 items version* (IQCODE26-item):** è un test che viene somministrato a parenti o amici della persona con sospetto di declino cognitivo. Lo *score* di punteggio è determinato dalla somma dei 26 *item* (punteggio da 1 a 5 per ogni domanda) diviso per il numero degli *item* (26). Più i punteggi sono bassi, maggiore è la compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-5).

Inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI): sono i farmaci donepezil, galantamina e rivastigmina. Rappresentano i trattamenti a oggi disponibili per i sintomi cognitivi della demenza di Alzheimer.

***Instrumental Activities of Daily Living* (IADL):** rappresentano le competenze e le abilità necessarie per svolgere determinate attività quotidiane associate a uno stile di vita indipendente. Queste attività non sono considerate essenziali per il funzionamento di base, ma sono ritenute importanti per valutare la qualità della vita quotidiana e la relativa indipendenza.

***Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS):** strumento composito che include la scala ADAS-Cog e la scala ADCS-ADL, utilizzata per valutare la progressione di malattia in persone con demenza di Alzheimer. Punteggi più bassi indicano una peggiore *performance* (*range* 0-146).

***Intention-to-treat* (ITT):** tecnica statistica che nell'analisi dei dati di uno studio sperimentale tratta i dati dei partecipanti in base alla loro assegnazione iniziale al trattamento e non al trattamento effettivamente somministrato.

***International Classification of Diseases* (ICD):** è uno strumento diagnostico utilizzato nell'ambito dell'epidemiologia, della sanità pubblica e per scopi clinici.

***International Working Group* (IWG):** gruppo internazionale di esperti sul tema della demenza che ha redatto le raccomandazioni sulla diagnosi clinica di demenza di Alzheimer.

Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%): intervallo di valori che accompagna una stima e ne fornisce un indicatore di precisione. Indica il livello di confidenza che l'intervallo ottenuto dalla stima per intervalli includa il valore cercato.

***Letter Sorting Test* (LST):** test che richiede di pronunciare una parola di 5 lettere in avanti, al contrario e in ordine alfabetico. Il punteggio viene attribuito assegnando 1 punto per ogni pronuncia corretta.

***Lewy Body Composite Risk Score* (LBCRS):** questio-

[5] Fonte: Ministero della Salute. Dispositivi medici. Disponibile all'indirizzo: Il processo di Health Technology Assessment (HTA) (salute.gov.it) (Ultima visita: 30/08/2023).

nario a 10 *item* che indaga la presenza/assenza di quattro segni motori e sei sintomi non motori, caratteristici della demenza a corpi di Lewy. Un punteggio uguale o maggiore di 3 indica una probabilità alta che i corpi di Lewy siano la patologia che contribuisce al sottostante declino cognitivo.

Liquor o liquido cerebrospinale (CSF, *cerebrospinal fluid*): liquido limpido e incolore presente nei ventricoli cerebrali, negli spazi subaracnoidei delle meningi e nel sacco durale del midollo spinale. Ricopre importanti funzioni biologiche, sia meccaniche di protezione delle delicate strutture del sistema nervoso centrale, sia metaboliche di veicolo per diverse sostanze nutritive e per i prodotti del catabolismo del tessuto nervoso. L'analisi dell'alterazione di alcune proteine all'interno del liquor può essere informativa di diagnosi o diagnosi differenziale di diverse malattie neurodegenerative.

Livelli essenziali di assistenza (LEA): prestazioni e servizi che il Servizio Sanitario Nazionale è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (*ticket*), con le risorse pubbliche raccolte attraverso la fiscalità generale (tasse).

***Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia* (MOUSEPAD):** strumento utilizzato per valutare variazioni comportamentali e psicopatologiche in persone con demenza. Punteggi più alti indicano maggiore frequenza e gravità dei sintomi.

Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM): sistema nosografico per i disturbi mentali o psicopatologici redatto dall'*American Psychiatric Association*. È tra i più utilizzati da psichiatri, psicologi e medici, sia nella pratica clinica sia nell'ambito della ricerca. La versione più recente è il DSM-5-TR.

***Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS):** originariamente sviluppata per la diagnosi di demenza di Alzheimer, è stata utilizzata anche per la diagnosi precoce della demenza, per la diagnosi differenziale tra demenza di Alzheimer e altre demenze e per la stadiazione della demenza. I *task* della scala sono raggruppati in cinque sottodomini, ognuno dei quali valuta diverse aree cognitive, tra cui attenzione, iniziazione/perseverazione, costruzione, concettualizzazione e memoria.

***Mean Difference* (MD):** in statistica, misura che indica la differenza assoluta tra i valori medi osservati in due gruppi in uno studio clinico.

***Medication Appropriateness Index* (MAI):** strumento utilizzato per misurare l'appropriatezza delle prescrizioni di trattamenti farmacologici in persone anziane. Punteggi più bassi indicano maggiore appropriatezza (*range* 0-18).

Medico di Medicina Generale (MMG): figura professionale convenzionata con il Servizio Sanitario Nazionale di scelta fiduciaria da parte del cittadino. Fornisce assistenza di primo livello presso il proprio studio medico, al domicilio dell'assistito, nelle strutture residenziali. Il MMG è responsabile dell'erogazione di cure integrate e continuative a ogni singola persona che richiede cure mediche.

***Medication Quantification Scale* (MSQ):** strumento usato per quantificare, tramite tre aspetti rilevanti (classe farmaceutica, dosaggio e profilo di rischio), i regimi di trattamento farmacologico utilizzati in popolazioni con dolore cronico. Punteggi più alti indicano maggiore rischio (*range* 0-6).

***Memory Impairment Screen* (MIS):** test che valuta la memoria episodica. È composto da una fase in cui il paziente deve ricordare una serie di quattro parole che appartengono a categorie semantiche differenti. Dopo una fase di due-tre minuti in cui viene chiesto al paziente di eseguire *task* differenti (per esempio contare alla rovescia da 20 a 0), l'esaminatore torna sulle quattro parole precedentemente mostrate attraverso un richiamo libero. Per le parole che non vengono ricordate, l'esaminatore supporta il paziente attraverso un richiamo guidato. Punteggi più bassi indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-8).

***Mental Health Inventory-5* (MH-5):** strumento internazionale breve, valido e affidabile per la valutazione della salute mentale negli adulti. Lo strumento comprende cinque domande. Le risposte possibili alle domande sono sei, con un punteggio compreso tra 1 e 6. Il punteggio è quindi compreso tra 5 e 30. Il punteggio viene poi trasformato in un punteggio da 0 a 100. Punteggi più alti indicano una miglior salute mentale (*range* 0-100).

Metanalisi: tecnica statistica per sintetizzare i risultati prodotti da differenti studi relativi a uno stesso argomento.

Mini-Cog: test di rapida somministrazione (circa tre minuti) per l'identificazione del deterioramento cognitivo nel paziente anziano. Il test prevede una parte di richiamo di tre parole (punteggio da 0 a 3) e una seconda parte di disegno dell'orologio (punteggio da 0 a 2). Punteggi più bassi indicano una maggiore compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-5).

***Mini Mental State Examination* (MMSE):** test neuropsicologico di facile somministrazione composto da domande molto semplici e da piccoli compiti grafici, che consentono di sondare diversi aspetti della funzione cerebrale quali: orientamento, memoria, attenzione, capacità di calcolo, capacità di rievocazione di determinate acquisizioni, linguaggio. Più i punteggi sono bassi, maggiore è la compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-30).

Misura di efficacia: dimensione dell'effetto di un intervento o di una strategia di trattamento.

***Mobilization Observation Behaviour Intensity Dementia Pain Scale* (MOBID):** scala del dolore di natura osservativa in cui i valutatori osservano i comportamenti

correlati al dolore (per esempio espressioni facciali, movimenti di difesa) e valutano l'intensità del dolore a riposo e durante un protocollo standardizzato in cui il paziente viene guidato attraverso cinque movimenti. L'intensità complessiva del dolore del paziente viene valutata utilizzando una scala da 0 a 10, dove 0 non significa dolore e 10 indica il dolore più forte possibile.

***Mobilization Observation Behaviour Intensity Dementia 2 Pain Scale* (MOBID-2):** scala utilizzata per valutare l'intensità del dolore. Differentemente dalla versione descritta prima si compone di due parti. La parte 1 valuta il dolore correlato al sistema muscolo-scheletrico durante l'esecuzione di movimenti standardizzati e guidati durante l'assistenza mattutina (cinque *item*). La parte 2 valuta il dolore che potrebbe provenire da organi interni, testa e pelle ed è monitorato nel tempo (cinque *item*). L'intensità complessiva del dolore del paziente viene valutata utilizzando una scala da 0 a 10, dove 0 non significa dolore e 10 indica il dolore più forte possibile.

***Modified Crichton Royal Behavioural Rating Scale* (CRBRS):** scala che misura una serie di comportamenti e attività (per esempio mobilità, comunicazione, cooperazione, irrequietezza, alimentazione, incontinenza, sonno, umore e orientamento) su una scala a cinque punti. Punteggi più alti indicano una migliore funzionalità (*range* 0-38).

***Modified Richmond Agitation Sedation Scale* (mRASS):** strumento che valuta il livello di sedazione e agitazione. Il punteggio varia da -5 (non risvegliabile) a +4 (combattivo).

***Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS):** strumento utilizzato per valutare la gravità di episodi e sintomi depressivi composto da 10 *item* valutati su una scala da 0 a 6. Punteggi totali più alti sono indicativi di una maggiore gravità dei sintomi depressivi (*range* 0-60).

***Montreal Cognitive Assessment* (MoCA):** strumento di rapido utilizzo pensato per l'identificazione del *Mild Cognitive Impairment* in risposta alla poca sensibilità del test del MMSE. Gli *item* del MoCA valutano l'attenzione e la concentrazione, le funzioni esecutive, la memoria, il linguaggio, le abilità visuocostruttive, il pensiero concettuale, i calcoli e l'orientamento. Più i punteggi sono bassi, maggiore è la compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-30).

***Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS):** scala di valutazione della persona con malattia di Parkinson. Si compone di quattro parti: i) esperienze non motorie della vita quotidiana, ii) esperienze motorie della vita quotidiana, iii) esame motorio; iv) complicanze motorie.

***Multifactorial Memory Questionnaire* (MMQ):** questionario autosomministrato utilizzato per valutare la memoria negli adulti. Composto da tre scale che misurano la soddisfazione per il funzionamento della memoria, l'autovalutazione della capacità di memoria e l'uso autoriferito delle strategie di memoria. Punteggi più alti indicano una maggiore soddisfazione e capacità percepita del funzionamento della propria memoria e uso frequente di ausili e strategie di memoria.

Multimorbilità: indica la condizione in cui una persona è affetta da due o più condizione cliniche croniche.

***Multiple Affect Adjective Check List* (MAACL):** questionario autosomministrato mirato a identificare stati affettivi positivi e negativi valutando i livelli soggettivi di ansia, depressione e ostilità tramite 132 aggettivi.

***National Collaborating Centre for Mental Health* (NCCMH):** fondata nel 2001 da una collaborazione tra il *Royal College of Psychiatrists* e lo *University College London*, è un organismo che si occupa di produrre documenti e linee guida sui temi della salute mentale.

***National Institute for Health and Care Excellence* (NICE):** organismo che fa capo al Ministero della Salute del Regno Unito. È un ente che si occupa della valutazione della letteratura in campo biomedico e tecnologico biomedico, con particolare attenzione alla valutazione del rapporto costo/efficacia.

***National Institute of Aging* (NIA):** centro appartenente al *National Institutes of Health* (NIH), stabilito nel 1974; ha come scopo principale il tema della salute negli adulti e negli anziani. È centro *leader* negli Stati Uniti sulla demenza di Alzheimer e le altre demenze.

***National Institute of Neurological and Communicative Disorders* e *Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA):** gruppo di lavoro che ha definito i criteri per la presenza di un deterioramento cognitivo e di una sospetta sindrome demenziale per una diagnosi clinica di possibile o probabile demenza di Alzheimer nel 1984 e i criteri revisionati nel 2011.

***National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN):** *workshop* internazionale che nel 1993 ha redatto i criteri per la diagnosi di demenza vascolare.

***Neurobehavioral Cognitive Status Examination* (NCSE):** strumento di valutazione del funzionamento neurocognitivo che esplora tre fattori generali (coscienza, orientamento e attenzione) e utilizza test indipendenti per valutare il funzionamento di cinque domini principali (linguaggio, abilità di visuo-costruzione, memoria, capacità di calcolo e capacità esecutive). Comprende 62 *item* e il punteggio totale varia da 0 a 12.

***Neurobehavioral Rating Scale* (NBRS):** strumento multidimensionale utilizzato per misurare variazioni nei sintomi neurocomportamentali. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi.

***Neuropsychiatry Inventory* (NPI):** test che comprende 10 domini comportamentali con 7-8 sottodomini. Misura la gravità (scala a 3 punti) e la frequenza (scala a 4 punti). Le categorie includono deliri, allucinazioni, disforia, ansia, agitazione/aggressione, euforia, disinibizione, irritabilità, apatia e attività motoria aberrante. Il punteggio totale della scala è la somma dei punteggi dei sottodomini. Punteggi più alti indicano un maggiore disturbo comportamentale (*range* 0-144).

***Neuropsychological Test Battery* (NTB):** batteria di test neuropsicologici composta da nove componenti validati: *Wechsler Memory Scale visual immediate* (*score range*, 0-18), *Wechsler Memory Scale verbal immediate (score range,* 0-24*), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) immediate* (*score range*, 0-105), *Wechsler Memory Digit Span* (*score range*, 0-24), *Controlled Word Association Test* (COWAT), *Category Fluency Test* (CFT), *Wechsler Memory Scale visual delayed* (*score range*, 0-6), *Wechsler Memory Scale verbal delayed* (*score range*, 0-8) e RAVLT *delayed* (*score range*, 0-30).

***New York University delayed paragraph recall test*:** test utilizzato per misurare la memoria verbale basato sulla somministrazione di un breve paragrafo presentato verbalmente. Punteggi più alti indicano una migliore *performance* (*range* 0-21).

***Non Communicative Patients Pain Assessment* (NOPPAIN):** strumento utilizzato per la valutazione della presenza e intensità di dolore a riposo e in movimento in persone con demenza, basato sull'osservazione di specifici comportamenti suggestivi di presenza di dolore. Punteggi più alti indicano maggiore frequenza e intensità di dolore (*range* 0-55).

***Nottingham Health Profile* (NHP):** questionario (autosomministrato) utilizzato per misurare lo stato di salute soggettivo, in termini di frequenza e gravità di eventuali problemi, sulla base di quesiti relativi a diversi aspetti della vita quotidiana. Punteggi più alti indicano una maggiore frequenza e gravità dei problemi (*range* 0-100).

***Numeric Rating Scale* (NRS):** scala utilizzata in forma verbale o scritta per determinare il livello di dolore. Punteggi più alti indicano un maggior livello di dolore (*range* 0-10).

***Nursing Home Behaviour Problem Scale* (NHBPS):** strumento a 29 *item* utilizzato per valutare la frequenza di disturbi comportamentali in persone in strutture residenziali. Punteggi più alti indicano una maggiore frequenza dei disturbi comportamentali (*range* 0-116).

***Observational Pain Management Protocol* (OPMP):** protocollo elaborato al fine di guidare il flusso assistenziale relativo alla gestione del dolore in strutture residenziali che include indicazioni per la valutazione del dolore, l'implementazione di eventuali interventi e il monitoraggio successivo.

***Observational Scale of Level of Arousal* (OSLA):** strumento breve per la valutazione della presenza e gravità di anomalie nello stato di vigilanza e reattività associate a presenza di *delirium*. Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-15).

***Odds Ratio* (OR):** misura di rischio consistente nel rapporto tra due probabilità di evento stimate in due diversi gruppi (per esempio intervento *versus* placebo). Un valore di OR > 1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento maggiore del gruppo placebo; un valore di OR < 1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento minore del gruppo placebo; un OR = 1 indica che non vi sono differenze tra i due gruppi.

***Open label* (studio):** sperimentazione clinica che non mantiene le informazioni sul trattamento somministrato in cieco e in cui, quindi, i partecipanti e il personale sanitario sono a conoscenza del trattamento somministrato.

***Orientation* (OR):** sottoscala appartenente al test ADAS-Cog. Vengono poste otto domande relative a tempo, luogo e situazione. Per ogni risposta corretta si assegna un punto.

***p value*:** definito anche come livello di significatività, indica la probabilità che la differenza tra il risultato ipotizzato e quello osservato sia o meno dovuta al caso.

***Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate* (PACSLAC):** strumento utilizzato per valutare la presenza di comportamenti suggestivi di presenza di dolore in persone anziane con una limitata capacità di comunicare. Punteggi più alti indicano una maggiore intensità del livello di dolore (*range* 0-60).

***Pain Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD):** strumento utilizzato per valutare la presenza dolore in persone con demenza, in base all'osservazione di comportamenti e gesti suggestivi di dolore. Punteggi più alti indicano una maggiore intensità del dolore (*range* 0-10).

***Pain Intensity Measure for Persons with Dementia* (PIMD):** strumento osservazionale utilizzato per valutare la presenza e intensità di dolore in persone con demenza, basato sull'osservazione di comportamenti indicativi di presenza di dolore. Punteggi più alti indicano una maggiore intensità del dolore (*range* 0-21).

***Pain Recognition and Treatment* (PRT):** protocollo per identificazione, valutazione e trattamento del dolore che include indicazioni per guidare il processo decisionale per la valutazione, la gestione e il monitoraggio del dolore.

***Palliative Care Domain Index* (PDCI):** strumento utilizzato per la valutazione del livello di trattamento richiesto in dieci domini relativi alle cure palliative. Punteggi più alti indicano un maggiore trattamento dei sintomi (*range* 0-10).

***Palliative Care Treatment Plan Domain score* (PCTPD):** strumento utilizzato per raccogliere il contenuto generale dei

piani di trattamento di persone in strutture residenziali. Punteggi maggiori indicano un maggior numero di trattamenti richiesti (*range* 0-10).

***Palmomental Reflex* (PMR), riflesso palmo mentoniero o Segno di Marinesco-Radovici:** riflesso primitivo superficiale che consiste in una contrazione unilaterale del muscolo del mento suscitata dallo strofinamento di una parte specifica del palmo della mano sotto il pollice. È presente nella prima infanzia e scompare con la maturazione cerebrale, ma può ricomparire a causa di processi patologici cerebrali che interrompono le normali vie inibitorie corticali.

***Patient Health Questionnaire*-4 *item* (PHQ-4):** strumento breve, basato su quattro domande, per la valutazione della salute mentale, in particolare dei sintomi di ansia e depressione. Punteggi più bassi indicano un migliore stato mentale (*range* 0-12).

***Perceived Health Status* (PHS):** strumento che misura lo stato di salute percepito attraverso tre *item* che valutano lo stato di salute attuale, lo stato di salute rispetto ad altri della stessa età e la soddisfazione per il proprio stato di salute rispetto a un anno prima. Ciascun *item* è misurato su una scala Likert a 3 punti, con punteggi più alti che indicano un migliore stato di salute percepito.

***Perceived Stress Scale* (PSS):** strumento utilizzato per la valutazione del livello di stress percepito. Punteggi più alti indicano un maggiore livello di stress percepito (*range* 0-40).

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA): il PDTA è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come ad esempio la gravidanza e il parto.[6]

PET: vedere Tomografia a emissione di positroni.

PET amiloide: indagine nucleare che utilizza radiotraccianti (PiB, flutemetamol, florbetaben) in grado di identificare la presenza delle placche amiloidee nei tessuti cerebrali. È una indagine utilizzata soprattutto a supporto della diagnosi di demenza di Alzheimer e di *Mild Cognitive Impairment* dovuto a demenza di Alzheimer.

***Phototest*:** test cognitivo breve che valuta la capacità di ricordare sei oggetti precedentemente mostrati alla persona e a cui è stato chiesto di dare un nome; tra la denominazione e il ricordo viene inserito un compito di fluidità verbale in cui il soggetto deve evocare nomi di persone raggruppate per sesso. Più i punteggi sono bassi, maggiore è la compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-60).

***Physical Self-Maintenance Scale* (PSMS):** scala utilizzato per valutare la presenza e il livello di dipendenza o disabilità in persone anziane, basato su sei *item* basati sulle ADL e otto *item* basati sulle IADL. Punteggi più alti indicano un maggiore livello di dipendenza (*range* 6-30).

***Physically Aggressive Behaviour* (PAB):** scala Likert per la valutazione della presenza e frequenza di comportamenti fisici indicativi di aggressività. Punteggi più alti indicano una maggiore frequenza di comportamenti aggressivi (*range* 1-7).

Pianificazione condivisa delle cure: documento predisposto nella relazione tra paziente e medico rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta. Il paziente e, con il suo consenso, i suoi familiari o una persona di sua fiducia sono adeguatamente informati sul possibile evolversi della patologia in atto, su quanto il paziente può realisticamente attendersi in termini di qualità della vita, sulle possibilità cliniche di intervenire e sulle cure palliative. Il paziente esprime il proprio consenso rispetto a quanto proposto dal medico e i propri intendimenti per il futuro, compresa l'eventuale indicazione di un fiduciario. Qualora il paziente venisse a trovarsi nella condizione di non poter esprimere il proprio consenso, il medico e l'équipe sanitaria sono tenuti ad attenersi alle volontà espresse nel documento di pianificazione condivisa delle cure.[7]

Piano Assistenziale Individualizzato (PAI)[8]: il PAI si configura come lo strumento adeguato a predisporre un percorso di accompagnamento condiviso. Individua gli atti di cura e assistenza che l'équipe multidisciplinare ritiene etico e appropriato perseguire e deve essere inteso come uno strumento flessibile i cui obiettivi sono soggetti a verifica e adeguamento periodico. Particolarmente importante è l'approccio del PAI alla fase del fine vita.

***Pittsburgh Agitation Scale* (PAS):** strumento che misura il livello di agitazione attraverso quattro dimensioni comportamentali specifiche (vocalizzazioni persistenti, agitazione

[6] estratto da "Piano Nazionale per il Governo delle Liste d'Attesa 2012-2014" del Ministero della salute.

[7] Fonte: Legge 22 dicembre 2017, n. 2019 Art. 5 comma 1.
Disponibile all'indirizzo: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg (Ultima visita: 30/08/2023)

[8] Fonte: documento «Raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze» redatto dal Tavolo permanente sulle demenze. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/5783571/Raccomandazioni+per+la+governance+e+la+clinica+nel+settore+delle+demenze.pdf/dbf0d6d5-6360-41d9-aa51-74b18f62dad8?t=1626171914860 (Ultima visita: 30/08/2023)

motoria, aggressività e resistenza alle cure). Punteggi più alti indicano livelli di agitazione maggiori (*range* 0-16).

***Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI):** questionario autosomministrato di 19 *item* che valutano la qualità del sonno nell'arco di un intervallo di tempo di un mese. Punteggi totali più bassi indicano una qualità del sonno migliore (*range* 0-21).

***Positive Response Schedule* (PRS):** strumento utilizzato per valutare il benessere in persone con demenza grave.

Proteina precursore dell'amiloide (APP, *Amyloid Precursor Protein*): proteina transmembrana nota per essere il precursore della β amiloide, proteina ritenuta *hallmark* neuropatologico della demenza di Alzheimer.

Proteina *Tau* iperfosforilata (p-*Tau*): proteina che costituisce i grovigli neurofibrillari intracellulari che sono uno dei principali elementi distintivi di diverse patologie neurodegenerative tra cui la demenza di Alzheimer e altre taupatie.

Proteina *Tau* totale (t-*Tau*): proteina associata ai microtubuli, la cui funzione principale è la modulazione della stabilità dei microtubuli assonali. In condizioni fisiologiche la *Tau* è abbondante nei neuroni, mentre la sua espressione nelle cellule gliali è bassa ed è limitata agli astrociti e agli oligodendrociti. L'iperfosforilazione della proteina *Tau* è responsabile della sua insolubilità favorendone l'aggregazione in grovigli neurofibrillari o gliofibrillari, responsabili della destabilizzazione dei microtubuli. Questi grovigli neurofibrillari rappresentano un *hallmark* neuropatologico delle taupatie.

Proteinopatie: termine generico che definisce malattie neurodegenerative caratterizzate da deposizione di aggregati abnormi di proteine '*misfolded*' a livello cerebrale, intra e/o extra neuronale. Esempi di proteinopatia sono la demenza di Alzheimer, caratterizzata da accumulo di β amiloide a costituire le placche amiloidee, e di proteina *Tau* iperfosforilata nei grovigli neurofibrillari, o la malattia di Parkinson, il cui *hallmark* neuropatologico è rappresentato dalla deposizione di α-sinucleina nei corpi di Lewy.

***Proxy*:** entità che agisce in rappresentanza di un'altra figura che risulta impossibilitata per ragioni imprescindibili.

***QUALIDEM*:** strumento utilizzato per la valutazione da parte di un *proxy* della qualità della vita della persona con demenza durante le varie fasi della malattia, sulla base della capacità della stessa di adattarsi alle conseguenze fisiche, psicologiche e sociali della malattia. Punteggi più alti indicano una maggiore qualità della vita (*range* 0-111).

***Quality of Communication* (QoC) *questionnaire*:** questionario composto da 13 *item* che valuta la qualità di comunicazione. Punteggi più alti indicano una qualità migliore (*range* 0-10).

***Quality of Life in Alzheimer's Disease* (QoL-AD):** scala di valutazione della qualità della vita della persona con demenza. È una scala a 13 *item* con punteggi per ogni *item* da 1 a 4. Punteggi inferiori indicano una peggior qualità di vita (*range* 13-52).

***Quality of Dying in Long Term Care* (QoL-LTC):** strumento disegnato per valutare la qualità dell'assistenza durante l'ultimo mese di vita, spesso utilizzato per valutare l'assistenza durante il fine vita nelle strutture residenziali. Punteggi più alti indicano una maggiore qualità dell'assistenza (*range* 11-55).

***Quality of Life in Late-Stage Dementia* (QUALID):** strumento a 11 *item* studiato per valutare le differenze tra professionisti sanitari e *caregiver* nella percezione della qualità della vita delle persone con demenza. Punteggi più bassi indicano una maggiore qualità della vita (*range* 11-55).

***Quality of Life Scale* (QOLS):** questionario a 16 *item* utilizzato per misurare la qualità della vita tramite la valutazione di benessere materiale e fisico, qualità delle relazioni, delle attività sociali e ricreative e sviluppo e soddisfazione personali. Punteggi più alti indicano una maggiore qualità della vita (*range* 16-112).

***Rating Anxiety in Dementia* (RAID):** strumento utilizzato per valutare la presenza e gravità di segni e sintomi di ansia in persone con demenza sulla base di informazioni autoriferite o riportate dal *caregiver*. Punteggi più alti indicano un maggiore livello di ansia (*range* 0-54).

***Real-Time Quaking-Induced Conversion* (RT-QuIC):** tecnica utilizzata per l'identificazione di prioni nel liquor. Questa tecnica sfrutta la capacità della forma patologica *misfolded* della proteina prionica (PrP) di indurre la conversione della PrP normale nella forma mal ripiegata, amplificando la sua quantità fino a livelli identificabili.

***Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS):** strumento a cinque domini mirati a misurare memoria immediata e differita, abilità visuospaziali e prassiche, linguaggio e attenzione. Punteggi più alti indicano migliori funzioni cognitive (*range* 40-160).

***Residential Care Transition Module* (RCTM):** intervento psicosociale disegnato per supportare le famiglie a gestire lo stress emotivo e psicologico a seguito di istituzionalizzazione in una struttura residenziale di un familiare con deficit cognitivo.

***Revised Memory and Behavior Problem Checklist* (RMBPC):** strumento che valuta il turbamento o il carico assistenziale percepito in presenza di 24 problemi di memoria e di comportamento. Punteggi più alti indicano comportamenti più problematici (*range* 0-24).

***Revised Scale for Caregiving Self-Efficacy* (RSCSE):** strumento, costituito da tre domini valutati separatamente, utilizzato per valutare la percezione dei *caregiver* riguardo alla propria abilità di gestire e superare le difficoltà relative

all'assistenza. Punteggi più alti indicano una maggiore fiducia nelle proprie capacità (*range* 0-100 per ciascun dominio, totale 0-300).

Revisione sistematica (RS): rappresenta una revisione della letteratura scientifica che sintetizza i risultati di studi definiti di primo livello (per esempio una selezione di studi controllati e randomizzati). Le revisioni sistematiche utilizzano una metodologia e approcci che sono riproducibili e standardizzati.

***Rey Auditory Verbal Learning* (RAVL):** test di memoria verbale basato su 15 parole imparate in cinque prove, dove la somma del numero di parole corrette costituisce il punteggio di *total recall* (*range* 0-75), mentre il numero di parole ricordate dopo una pausa di 30 minuti costituisce il punteggio di *delayed recall* (*range* 0-15).

***Rey Complex Figure Test* (RCFT):** strumento utilizzato per la valutazione delle funzioni visuospaziali. Punteggi più alti indicano una migliore *performance* (*range* 0-36).

Rischio Relativo (RR): misura di associazione fra l'esposizione a un particolare fattore di rischio e l'insorgenza di una definita malattia calcolata come il rapporto fra i tassi di incidenza negli esposti (numeratore) e nei non esposti (denominatore).

Risonanza Magnetica (RM): tecnica di neuroimmagine strutturale impiegata per un corretto inquadramento diagnostico e per escludere cause secondarie di demenza (per esempio lesioni vascolari, patologie infiammatorie, tumori, eccetera). L'indagine può prevedere la misurazione di indici volumetrici o lineari di atrofia a livello cerebrale come per esempio l'identificazione di aree di atrofia quali quella ippocampale o temporo-mediale e parietale caratteristiche della demenza di Alzheimer.

***Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT):** batteria di test utilizzata per valutare la memoria ecologica, basata su *task* analoghi ad azioni di vita quotidiana finalizzati a misurare le funzioni di memoria quotidiana. Punteggi più alti indicano una migliore *performance* (*range* 0-12).

***Rotterdam Elderly Pain Observation Scale* (REPOS):** scala osservazionale per la valutazione del dolore in persone istituzionalizzate che non sono in grado di riferire autonomamente la presenza di dolore.

Punteggi più alti indicano una maggiore frequenza e gravità del dolore (*range* 0-42).

***Rowland Universal Dementia Assessment Scale* (RUDAS):** test cognitivo utilizzato per ridurre al minimo l'effetto delle diversità culturali e linguistiche. Il test contiene *item* quali memoria, orientamento visuospaziale, prassia, abilità visuocostruttive, richiamo di memoria, linguaggio. È una scala con punteggio massimo di 30, punteggi inferiori indicano maggiore compromissione.

***Satisfaction With Care at the End of Life in Dementia* (SWC-EOLD):** scala che misura la soddisfazione per l'assistenza ricevuta nei 90 giorni precedenti. Si compone di 10 *item*, punteggi più alti che indicano maggiore soddisfazione (*range* 10-40).

Scala FTD: strumento a 17 *item* per supportare l'identificazione, diagnosi e diagnosi differenziale di demenza frontotemporale.

***Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS):** strumento che misura i sintomi positivi della schizofrenia. Si compone di 34 *item* organizzati in quattro domini (allucinazioni, deliri, comportamento bizzarro e disturbi formali del pensiero). Punteggi più alti indicano una maggiore gravità dei sintomi (*range* 0-170).

Scintigrafia miocardica di innervazione (^{123}I-MIBG): indagine di medicina nucleare che esamina la distribuzione e l'integrità delle terminazioni adrenergiche a livello miocardico attraverso la somministrazione endovenosa del radiofarmaco metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcata con ^{123}I. Tecnica utilizzata a supporto della diagnosi di malattia di Parkinson e di demenza a corpi di Lewy.

***Segno dell'applauso (AS, Applause sign*):** il test consiste nel fare l'applauso con le mani tre volte, su richiesta dell'esaminatore. Tre applausi identificano un punteggio di 3 (normale), 4 applausi un punteggio di 2 (anormale), 5-10 applausi un punteggio di 1 (anormale), > 10 applausi un punteggio di 0 (anormale).

Il test è stato impiegato per la prima volta in persone con paralisi sopranucleare progressiva, per poi essere impiegato anche in altre condizioni neurodegenerative, tra cui i parkinsonismi (malattia di Parkinson e demenza a corpi di Lewy), la degenerazione corticobasale e altri tipi di demenza comprese la demenza frontotemporale e la demenza di Alzheimer. Il test potrebbe riflettere un'alterazione a livello dei gangli della base, strutture coinvolte nel movimento volontario.

***Self Efficacy Questionnaire Symptom Management* (SEQ-SM):** questionario che misura il senso di competenza dei *caregiver* informali nel prendersi cura del proprio familiare con demenza. Si compone di cinque *item* e punteggi più alti indicano un maggiore senso di competenza.

***Self-Management Ability Scale* (SMAS):** scala che misura le abilità cognitive e comportamentali che si presume contribuiscano a un'autogestione di successo dell'invecchiamento. Si compone di 30 *item* e i punteggi più alti corrispondono a livelli più alti di capacità di autogestione.

***Self-Perceived Pressure by Informal Care* (SPPIC):** scala che misura le esigenze percepite dal *caregiver* informale riguardo alla situazione assistenziale e in relazione ai bisogni del *caregiver* stesso, come il tempo dedicato ad altre

attività. Si compone di nove *item* e punteggi più alti indicano un carico assistenziale percepito maggiore (*range* 9-45).

***Sense of Competence Questionnaire* (SCQ):** questionario composto da 27 *item* che valuta il senso di competenza del *caregiver*. Punteggi più alti indicano un migliore senso di competenza (*range* 27-135).

***Seoul Verbal Learning Test* (SVLT):** vedere CVLT.

***Serum Anticholinergic Activity* (SAA):** metodo per la determinazione dell'attività anticolinergica di un farmaco basato su un test plasmatico con radiorecettore mirato alla quantificazione del blocco muscarinico indotto dal farmaco.

***Setting*:** luogo o tipo di ambiente in cui si svolge un evento, nello specifico, in ambito sanitario, l'attività di cura e/o assistenza.

***Seven Minute Screen* (SMS):** consiste di quattro brevi test cognitivi. *Benton temporal orientation*, che valuta l'orientamento temporale; il punteggio massimo è 113. *Enhanced cued recall*, che consiste nell'identificazione di 16 figure che vengono richiamate immediatamente o dopo un breve intervallo; punteggio massimo 16 punti. *Clock drawing*, che consiste nel disegnare un orologio con le lancette posizionate a un dato orario; punteggio massimo 7. *Verbal fluency*, che consiste nel ricordare in un minuto quanti più animali possibile; punteggio massimo 45 punti.

***Short Form Health Survey* (SF-36, SF-12):** questionario autosomministrato che misura la qualità della vita correlata allo stato di salute. Si compone di 36 (o 12 nella versione breve) domande organizzate in otto scale (funzionamento fisico, limitazioni dovute alla salute fisica, limitazioni dovute a problemi emotivi, energia e fatica, benessere emotivo, attività sociali, dolore e percezione sulla salute generale). Il punteggio totale varia da 0 a 100 con punteggi più alti che indicano uno stato di salute migliore.

***Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ):** breve test composto da una lista di dieci domande che indagano alcuni aspetti delle capacità cognitive: sette *item* riguardano l'orientamento, due *item* valutano la memoria a lungo termine, un *item* valuta la capacità di concentrazione. Per l'orientamento il *range* di punteggio va da 0 a 10, con i punteggi maggiori che indicano maggiore compromissione cognitiva.

***Short Smell Test* (SST):** test di riconoscimento di odori familiari. Utilizzato per la valutazione di persone con declino cognitivo causato da demenza.

Significatività statistica: proprietà che attiene alla probabilità che un determinato risultato di uno studio epidemiologico si sia verificato per effetto del caso. Convenzionalmente, la probabilità al di sotto della quale il risultato è considerato non casuale, quindi non statisticamente significativo è $p < 0{,}05$.

***Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT):** tecnica tomografica di *imaging* medico-nucleare che utilizza i raggi gamma per la generazione delle immagini dopo somministrazione di radiofarmaci. È impiegata per lo studio funzionale dell'encefalo nel sospetto di patologie cerebrali e neurodegenerative (demenza di Alzheimer e altre demenze, malattia di Parkinson e altri disturbi del movimento, epilessia, eccetera).

***Spatial Orientation Subscale* (SOS):** *item* dello strumento *Abilities Assessment Instrument* (utilizzato per valutare le capacità sociali, interazionali, interpretative e di prendersi cura di sé delle persone con deficit cognitivo) utilizzato per valutare la capacità di orientamento nell'ambiente. Punteggi più alti indicano una *performance* migliore.

Spettrometria di massa: esame strumentale basato sulla misurazione del rapporto tra massa e carica di una o più molecole presenti in un campione, spesso utilizzato per calcolare il peso molecolare dei componenti del campione stesso.

***Standardized Mean Difference* (SMD):** misura statistica riassuntiva utilizzata nelle metanalisi quando gli studi cumulati valutano lo stesso esito ma con misure diverse, situazione che rende necessaria la standardizzazione dei risultati rispetto a una scala uniforme al fine di poter cumulare le stime.

***Standardized Uptake Value ratio* (SUVr):** misura utilizzata in medicina nucleare per la quantificazione fisiologica delle concentrazioni regionali di radioattività, che descrive in modo semiquantitativo il metabolismo del glucosio regionale nell'ambito dell'analisi di immagini acquisite tramite esami strumentali quali PET e SPECT con uso del tracciante ^{18}F-FDG.

***State-Trait Anxiety Inventory* (STAI):** test che misura l'ansia di stato e di tratto. Si compone di 40 *item* e punteggi più alti indicano maggiore ansia (*range* 20-80).

***Stepwise Protocol of Treating Pain* (SPTP):** protocollo per la gestione del dolore, basato sulle raccomandazioni prodotte dall'*American Geriatrics Society* nel 2009, in base al quale i pazienti, dopo valutazione iniziale dei trattamenti cui sono sottoposti, possono ricevere terapia per il dolore con paracetamolo, morfina e/o pregabalina per via orale, oppure, se presenti problemi di deglutizione, con buprenorfina in cerotto, con possibilità di aggiustamento delle dosi o combinazione dei trattamenti in base alla tollerabilità.

***Suicidal Ideation Scale* (SIS):** scala che misura il livello di ideazione suicidaria. Consiste in cinque *item* con punteggi più alti che indicano livelli maggiori di ideazione suicidaria.

***Symptom Management at the End of Life in Dementia* (SM-EOLD):** scala che misura la frequenza con cui un paziente sperimenta i seguenti nove sintomi e segni durante i 90 giorni antecedenti: dolore, mancanza di respiro, de-

pressione, paura, ansia, agitazione, calma, lesioni cutanee e resistenza alle cure. Punteggi più alti indicano un migliore controllo dei sintomi (*range* 0-45).

***Syndrome Kurztest* (SK):** consiste in una batteria di test che presenta nove sottotest il cui obiettivo principale è valutare i deficit di memoria e attenzione. Il sottotest 1 consiste nel nominare 12 oggetti. Il sottotest 2 consiste nel richiamare gli oggetti del sottotest 1. Il sottotest 3 consiste nella lettura di numeri. Il sottotest 4 consiste nel mettere dei blocchi in ordine numerico. Il sottotest 5 consiste nel riposizionamento dei blocchi spostati nel sottotest 4. Il sottotest 6 consiste nella ricerca simboli *target* tra i distrattori e nel loro conteggio. Il sottotest 7 consiste nel leggere invertendo coppie di lettere. Il sottotest 8 consiste nel richiamo degli oggetti nominati nel sottotest 1. Il sottotest 9 consiste in un test di riconoscimento della memoria per gli oggetti nominati nel sottotest 1.

Taupatia: vedere Proteinopatie.

***Tau*-PET:** vedere Tomografia a emissione di positroni.

***Taylor Manifest Anxiety Scale* (TMAS):** scala che misura i sintomi di ansia. Punteggi più alti indicano livelli maggiori di ansia (*range* 0-50).

Test olfattivo: test basato sulla somministrazione di erogatori contenenti un set di odori predefiniti che si richiede al paziente di identificare. Il test richiede inizialmente l'identificazione della presenza di un odore e in seguito l'identificazione dell'odore esatto in base alle opzioni presentate.

***Test Your Memory* (TYM):** test di *screening* cognitivo ritenuto valido soprattutto nell'ambito delle cure primarie. Esamina orientamento, capacità di copiare una frase, conoscenza semantica, calcolo, fluidità verbale, somiglianze, denominazione, abilità visuospaziali, richiamo della frase copiata. Più i punteggi sono alti, maggiore è la compromissione delle funzioni cognitive (*range* 0-50).

***Timed Up and Go* (TUG):** test di *screening* per individuare i pazienti a rischio di caduta. Misura il tempo in secondi impiegato dai pazienti ad alzarsi da una sedia, camminare per tre metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi. Punteggi più bassi indicano *performance* migliori.

***Tinetti scale*:** scala che valuta l'equilibrio (nove *item*) e l'andatura (sette *item*). Punteggi più alti indicano un rischio di cadute minore (*range* 0-28).

The Clinician's Interview Based Impression of

***Change – Plus Caregiver Input* (CIBIC+):** strumento utilizzato per misurare l'impressione globale di cambiamento sulla base di interviste al paziente e al *caregiver*.

Punteggi più bassi indicano un maggiore miglioramento (*range* 1-7).

Tomografia a emissione di positroni (PET, *Positron Emission Tomography*): tecnica di diagnostica per immagini di medicina nucleare che permette, tramite utilizzo di radiotraccianti, di visualizzare e misurare variazioni in diverse attività biologiche quali perfusione, processi metabolici o assorbimento, a seconda dello specifico tracciante utilizzato. Alcuni esempi sono rappresentati dall'utilizzo di traccianti per la proteina *Tau* (*Tau*-PET) o per la proteina amiloide (PET amiloide) per valutarne l'accumulo a livello cerebrale a supporto della diagnosi di demenza di Alzheimer. Altri esempi sono rappresentati da somministrazione per via endovenosa di una sostanza normalmente presente nell'organismo marcata con una molecola radioattiva (radiofarmaco), come nel caso del glucosio nella PET con [^{18}F]-FDG (fluorodesossiglucosio), o della dopamina, nella PET con fluorodopa (^{18}F). Si tratta di esami funzionali in quanto la molecola marcata consente di rilevarne la distribuzione normale, aumentata o diminuita nelle strutture di interesse.

Tomografia Computerizzata (TC): tecnica di diagnostica per immagini basata sulla raccolta di immagini di sezioni o tridimensionali prodotte dalla combinazione di serie di scansioni radiografiche tramite analisi computerizzata.

***Trail Making Test* A-B (TMT-A, TMT-B):** test che valuta la capacità di attenzione, la velocità grafo-motoria e le funzioni esecutive. Si compone di due parti: TMT-A e TMT-B. Nella parte A, il partecipante deve tracciare una linea per collegare i numeri consecutivi, da 1 a 25. Nella parte B, il partecipante collega numeri e lettere in una sequenza progressiva alternata. Il punteggio totale consiste nel tempo richiesto per completare ogni *task*.

***Trial* clinici randomizzati controllati (RCT, *Randomised Controlled Trial*):** studi epidemiologici sperimentali in cui diversi soggetti sono arruolati e allocati (cioè destinati) a uno o più trattamenti in maniera casuale (*random*).

***Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS):** scala che valuta diversi aspetti della malattia di Parkinson. Si compone di sei parti: i) valutazione dello stato mentale, del comportamento e dell'umore; ii) autovalutazione delle attività di vita quotidiana; iii) valutazione motoria; iv) complicanze della terapia; v) *Hoehn and Yahr Scale* per la stadiazione della malattia; vi) *Schwab and England ADL scale*. Vedere anche *Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS).

Valori predittivi: il valore predittivo negativo (VPN) corrisponde alla proporzione di pazienti che hanno un test negativo che non hanno la malattia, quindi diagnosticati correttamente come sani. Il valore predittivo positivo (VPP) corrisponde alla proporzione di pazienti con un test positivo che hanno la malattia, quindi diagnosticati correttamente come malati.

***Verbal Descriptor Scale* (VDS):** strumento che misura l'entità del dolore percepito. Si presenta come un termome-

tro con le seguenti opzioni di risposta: nessun dolore, poco dolore, dolore moderato, dolore abbastanza forte, dolore molto forte, dolore quasi insopportabile.

***Visual Analogue Scale* (VAS):** strumento analogico visivo che fornisce una rappresentazione visiva dei valori categorici che può assumere il fenomeno misurato. Per esempio, nel caso della scala VAS utilizzata per la misurazione del dolore, viene fornita una serie di immagini suggestive delle diverse gradazioni di dolore.

***WebNeuro test battery*:** test mirato principalmente alla valutazione neurocognitiva, ma utilizzato anche per misurare gli esiti relativi a stato affettivo, resilienza emotiva, sintomi depressivi o di ansia, *performance* cognitiva inclusa velocità della risposta psicomotoria, impulsività, attenzione e concentrazione, efficienza dell'elaborazione delle informazioni, memoria di lavoro e funzioni esecutive.

***Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS):** test che misura il quoziente intellettivo e le abilità cognitive degli adulti e include sei subtest verbali (informazioni, somiglianze, vocabolario, comprensione, aritmetica e intervallo di cifre) e cinque subtest secondari sulla capacità di *performance*: progettazione del blocco, completamento dell'immagine, codifica dei simboli delle cifre, assemblaggio di oggetti e disposizione delle immagini.

***Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory* (WMS-R LM):** subtest della *Wechsler Memory Scale-revised* che prevede il racconto di due brevi storie (ciascuna contenente 25 unità di idee) che il paziente deve ricordare. Il punteggio è calcolato dal numero totale di idee richiamate dal paziente per entrambe le storie (*range* 0-50).

WHO-QoL: valuta la percezione degli individui della loro posizione nella vita nel contesto della cultura e sistemi di valori in cui vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative e preoccupazioni. Comprende 100 *item* categorizzati in sei domini relativi alla qualità di vita e valutati su una scala a 5 punti.

***Zarit Burden Interview* (ZBI):** scala per la valutazione delle conseguenze del carico assistenziale di una persona con patologie croniche o degenerative sul *caregiver*. È uno strumento composto da 22 *item* che può essere utilizzato sia sotto forma di intervista strutturata sia come strumento autosomministrato. La scala è breve e consente quindi una facile somministrazione e prevede che il *caregiver* risponda a una serie di domande attraverso una scala Likert da 0 (mai) a 4 (quasi sempre). Gli *item* indagano come la disabilità del paziente impatti sulla la qualità di vita, la sofferenza psicologica, il senso di colpa, le difficoltà finanziarie, e altre difficoltà del familiare/*caregiver*. Valori più alti della scala indicano un maggior carico assistenziale (*range* 0-88).

***z-score*:** misura che indica la distanza in termini di deviazioni standard di un punteggio grezzo dalla media della popolazione e permette di comparare i risultati ottenuti a una popolazione 'normale'.

***Zung Depression Scale* (ZDS):** scala autosomministrata che misura lo stato depressivo della persona. Si compone di 20 *item* che valutano le seguenti quattro caratteristiche della depressione: l'effetto pervasivo, gli equivalenti fisiologici, altri disturbi e l'attività psicomotoria. Punteggi più alti indicano uno stato depressivo grave (*range* 25-100).

Materiale supplementare

Di seguito la lista degli allegati, disponibili al seguente link:
https://www.iss.it/-/snlg-diagnosi-e-trattamento-delle-demenze

Allegato 1 *Draft Scope* definitivo

Allegato 2 *Report* della consultazione aperta del documento di *Scope*

Allegato 3 Moduli dichiarazione conflitto di interessi del Gruppo di Lavoro

Allegato 4 Strategie di ricerca della letteratura

Allegato 5 Tabelle GRADE e CERQual

Allegato 6 Meta-analisi

Allegato 7 Analisi OSMED – Quesito 3a

Allegato 8 Tabelle *Evidence to Decision*

Allegato 9 *Report* della consultazione aperta della Linea Guida

Questo documento può essere riprodotto e utilizzato, in parte o integralmente,
purché non si alterino i contenuti originali e purché si indichi l'Istituto Superiore di Sanità come fonte.

LINEA GUIDA