

Sindrome Demenza
Diagnosi e Trattamento

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo:
<http://www.salute.toscana.it/sst/consiglio-sanitario-regionale.shtml>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

Prosegue l'impegno della Regione Toscana, con il contributo del Consiglio Sanitario Regionale, nel percorso di elaborazione e diffusione di linee guida con l'intento di raggiungere una riduzione della variabilità dei comportamenti clinici e offrire a operatori e cittadini informazione e aggiornamento.

Per gli operatori sanitari toscani la linea guida non è un mero ausilio alla pratica professionale o assistenza al momento della decisione clinica, bensì uno strumento che consente loro di partecipare attivamente al processo di miglioramento continuo della qualità, in quanto coinvolti direttamente nella sua elaborazione o nel suo perfezionamento con la proposta di osservazioni e integrazioni.

Nell'ambito del processo sistematico di elaborazione delle linee guida e degli indirizzi diagnostico terapeutici – strumenti di Governo clinico nel Sistema Sanitario Toscano (SST) – la multidisciplinarietà è elemento portante e garanzia di qualità per l'alta preparazione ed esperienza dei professionisti coinvolti.

La validità, la riproducibilità e la flessibilità connotano i documenti già elaborati e in corso di elaborazione.

Il nuovo impegno della sanità toscana è l'implementazione delle linee guida come strumento di reale trasferimento nella pratica clinica delle raccomandazioni basate sulle prove scientifiche, incidendo così sui comportamenti per consolidare un sistema operativamente proiettato al cambiamento.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Daniela Scaramuccia

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Alberto Auteri

Mario Barresi

Giancarlo Berni

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Pierluigi Tosi

Settore Strumenti di Pianificazione e Programmazione socio sanitaria

Chiara Gherardeschi

Hanno collaborato

Maria Bailo

Stefania Della Luna

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Calzecchi 10 - 20133 Milano - www.zadig.it

Autori

Antonio Bavazzano (Coordinatore), Medico Geriatra, Coordinatore Centro Regionale di Coordinamento della Rete Assistenziale delle Persone con Demenza

Carlo Adriano Biagini, Medico Geriatra, Presidente Regionale Associazione Italiana Psicogeriatra (AIP), Direttore UO Geriatria, AUSL 3 Pistoia

Laura Bracco, Medico Neurologo, 1° Clinica Neurologica Università degli Studi di Firenze

Giovanni Carriero, Medico di Medicina Generale, Siena

Maria Chiara Cavallini, Medico Geriatra, SOD Cardiologia e Medicina Geriatrica, DAI Cuore e Vasi, AOU Careggi

Andrea Fagiolini, Medico Psichiatra, Professore Associato di Psichiatria, Università degli Studi di Siena

Carlo Faravelli, Medico Psichiatra, Professore Ordinario di Psichiatria, Università degli Studi di Firenze

Antonio Federico, Medico Neurologo, Professore Ordinario di Neurologia, Università degli Studi di Siena, Direttore UOC Neurologia e Malattie Neurometaboliche, AOU Senese, Presidente Società Italiana di Neurologia

Luciano Gabbani, Medico Geriatra, Direttore Agenzia Geriatrica AOU Careggi

Niccolò Marchionni, Medico Geriatra, Professore Ordinario di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Firenze, Presidente Nazionale Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)

Monica Marini, Direzione Infermieristica, AUSL 3 Pistoia

Sandro Maurri, Medico Neurologo dell'Adulto, Medico di Medicina Generale, Firenze

Enrico Mossello, Medico Geriatra, Ricercatore, Università degli Studi di Firenze

Luigi Murri, Medico Neurologo, Professore Ordinario di Neurologia, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa

Alessio Nastruzzi, Medico di Medicina Generale, Firenze

Maristella Piccininni, Medico Neurologo, UO Neurologia, Coordinatore Ambulatori per i Disturbi Cognitivi, AUSL 10 Firenze

Cristina Rossi, Direttore UO Infermieristica Territoriale, AUSL 10 Firenze

Gabriele Siciliano, Medico Neurologo, Professore Associato di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Pisana e Università degli Studi di Pisa

David Simoni, Psicologo, Coordinatore Gruppo di lavoro Psicologia dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Firenze

Sandro Sorbi, Medico Neurologo e Psichiatra, Professore Ordinario di Neurologia, Università degli Studi di Firenze

Paolo Stefani, Medico di Medicina Generale, Pisa

Gloria Tognoni, Medico Neurologo, UO Neurologia, AOU Pisana

Luigi Tonelli, Medico Epidemiologo, Consiglio Sanitario Regionale

Sandra Vannucci, Infermiera Coordinatrice, AUSL 4 Prato

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Indice

Presentazione	pag.	3
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	«	8
Compendio	«	9
Introduzione	«	11
Parte prima	«	14
Indicazioni generali per la diagnosi	«	14
Parte seconda	«	23
Trattamento	«	23
Trattamento farmacologico	«	23
Sintomi “core”	«	23
Inibitori dell’acetilcolinesterasi	«	24
• Memantina	«	25
Sintomi associati	«	25
• Antidepressivi	«	26
• Antipsicotici	«	28
• Stabilizzatori dell’umore	«	30
• Benzodiazepine	«	31
Trattamenti non farmacologici (comportamentali)	«	31
Bibliografia	«	33

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

Livello di prova

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

Forza delle raccomandazioni

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

Informazioni scientifiche alla base delle raccomandazioni

Sono state consultate le più recenti e accreditate linee guida e posizioni di consenso disponibili, espresse dalle maggiori Società scientifiche specializzate in patologie neurologiche:

- Dementia Study Group of the Italian Neurological Society;
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) 86: Management of patients with dementia, febbraio 2006;
- Royal College of Physicians;
- Royal Australian College of General Practitioners;
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF);
- Workgroup on Guideline for Alzheimer's Disease Management, 2008;
- European Federation of the Neurological Societies (EFNS);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guidelines;
- Dementias and Neurodegenerative Diseases Research Network (DeNDRoN) Primary Care Study Group;
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);
- Cochrane Database of Systematic Reviews;
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Sono inoltre stati consultati studi italiani e internazionali di coorte e trial randomizzati reperiti con ricerca su Medline.

Compendio

In conseguenza della crescita della popolazione in età senile, la demenza è la patologia cronico degenerativa della quale nei prossimi decenni è atteso il massimo aumento (+57% nel 2030, +130% nel 2050). E' una condizione morbosa attualmente inguaribile. Il costo medio annuo per le cure formali e informali di ciascun paziente (rispettivamente il 44% e il 56%) è attualmente stimato in 21.000 euro e se ne prevede un costante incremento.

Questa linea guida sintetizza per il medico di medicina generale, il professionista che avvia il processo diagnostico-terapeutico, le indicazioni più attendibili della letteratura medica su test valutativi, trattamenti farmacologici e trattamenti non farmacologici.

Solitamente, il sospetto di un decadimento cognitivo comportamentale è posto dal medico di medicina generale, sulla base dei dati anamnestici, delle indicazioni fornite dai famigliari e di valutazioni psicometriche (intervista strutturata e Mini-Cognitive Test) atte a differenziare depressione e delirium. Per escludere un quadro depressivo viene consigliato l'uso della Geriatric Depression Scale–Short Form (GDS-SF) e per il delirium valgono i criteri diagnostici indicati dal DSM-IV-TR.

La demenza è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico caratterizzato da deficit della memoria, una o più alterazioni cognitive (afasia, aprassia, agnosia, disturbo delle funzioni esecutive), disturbi dell'autonomia personale e sociale (criteri ex DMS-IV).

Il medico di famiglia deve, poi, ricercare eventuali fattori causali iatrogeni della demenza.

Vanno ricercate eventuali condizioni patologiche che possano essere causa di disordini cognitivi con esami ematochimici di routine e di visualizzazione cerebrale (TC o RM). Gli studi funzionali (SPECT e PET) dell'encefalo non sono usati routinariamente nella valutazione della demenza.

Per la conferma diagnostica, per la diagnosi differenziale fra le demenze, per l'organizzazione del piano terapeutico e per la stabilizzazione di situazioni complesse, è bene che il medico di medicina generale si avvalga della consulenza dei servizi specialistici dedicati al trattamento delle demenze.

Fatta eccezione per rare forme potenzialmente reversibili (idrocefalo normoteso, deficit vitaminici, infezioni, neoplasie primitive dell'encefalo eccetera), al momento attuale non esistono terapie capaci di guarire la demenza. Obiettivo dei trattamenti, farmacologici e non farmacologici, è rallentare la progressione della malattia e correggerne i sintomi.

Per il trattamento dei sintomi principali (declino cognitivo e perdita di funzione) deve essere valutata l'utilità di un trattamento con inibitori della colinesterasi. Esistono dati di efficacia degli inibitori della colinesterasi nella malattia di Alzheimer, nella demenza a corpi di Lewy e nella demenza associata a malattia di Parkinson. Nei pazienti con malattia di Alzheimer moderata-grave deve essere valutata l'utilità di istituire un trattamento con memantina. Non ci sono prove di efficacia dei rimedi naturali come Gynko Biloba e Salvia Officinalis. E' necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi e i potenziali effetti avversi della terapia farmacologia.

Per quanto attiene ai sintomi associati (agitazione psicomotoria, aggressività, depressione, allucinazioni) le classi di farmaci attualmente impiegate sono:

- antidepressivi (preferibilmente inibitori della ricaptazione di serotonina (SSRI), in particolare il trazodone);
- antipsicotici;
- stabilizzatori dell'umore;
- benzodiazepine.

L'uso degli antipsicotici può comportare gravi effetti collaterali e pertanto deve essere riservato a situazioni di rischio per l'incolumità del paziente e di chi lo assiste, limitato nel tempo; vanno evitate le associazioni di antipsicotici. Non ci sono attualmente prove di efficacia dei cosiddetti stabilizzatori dell'umore (per esempio carbamazepina e gabapentin) e delle benzodiazepine, nella demenza.

Deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento non farmacologico:

- stimolazioni cognitive;
- terapie di orientamento alla realtà;
- psicoterapie brevi.

Alcuni studi recenti, utilizzando una combinazione di stimolazioni cognitive, hanno rilevato l'efficacia dell'approccio comportamentale sui sintomi cognitivi e su quelli associati alla demenza. Sono interventi molto eterogenei per i quali non esistono attualmente prove di efficacia conclusive.

Introduzione

La demenza è un quadro patologico caratterizzato dall'interazione fra problemi cognitivi, disturbi psichiatrici e comportamentali, spesso in un quadro di comorbilità in precario equilibrio.

È patologia complessa, in quanto età correlata: l'elevata variabilità dei sintomi può comportare ritardi diagnostici con mancata tempestività delle misure terapeutiche comportamentali e/o farmacologiche che possono ritardare l'evoluzione o limitarne i sintomi.

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

PERCENTUALE DI CASI DI DEMENZA PER CLASSE DI ETÀ	
Classe d'età	Percentuale di demenza
60-64	0,60%
65-69	1,60%
70-74	3,50%
75-79	7,40%
80-84	15,70%
85-89	26,20%
90-94	41,00%
>95	46,30%

I costi indotti da questa patologia sono altissimi. Le recenti linee guida europee per la sola malattia di Alzheimer stimano in 21.000 euro/anno il costo per le cure di una persona con demenza. Il costo totale in Europa è intorno ai 141 miliardi di euro per anno, di cui il 56% è rappresentato dalle cure informali. Nella tabella a pagina 10 si riporta il numero degli ultrasessantenni, suddiviso per lustri di età, stimato dall'ISTAT per l'Italia per gli anni 2010, 2030 e 2050 e, a fianco, il numero prevedibile di quanti saranno affetti da demenza se il livello delle conoscenze mediche rimarrà l'attuale.

L'estensione del problema è correlata con il fenomeno della transizione demografica, cioè con il passaggio da una popolazione con alti tassi di natalità e di mortalità a una popolazione con entrambi i tassi in progressiva riduzione. L'Italia è già ora uno dei paesi più avanti nella transizione demografica, con un saldo di popolazione che si approssima a essere negativo: ne consegue che il numero assoluto degli anziani e quindi anche degli affetti da demenza, è destinato nei prossimi decenni a crescere, forse ancora più che in altri paesi. L'estensione di questa patologia, con i costi diretti e indiretti che comporta, è destinata a incidere in modo significativo sui provvedimenti per il benessere sociale della nazione.

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

Nell'ambito delle patologie croniche, oltre al progressivo declino delle funzioni cognitive, dà particolare rilievo alla demenza la frequenza di gravi disturbi del comportamento. Questo aspetto della malattia scompensa l'intero ambiente di vita della persona, impedisce o complica le normali attività familiari, determina una forte domanda di istituzionalizzazione. Ogni tipo di supporto, dal ricorso privato alle cosiddette badanti alla domanda di ricovero in RSA, viene investito dal progressivo aumento delle demenze.

Una presa in carico precoce, una forte personalizzazione e una costante revisione del piano di intervento possono consentire il contenimento del disturbo comportamentale, favorire l'attività di presa in cura del malato e quindi consentire a questi la permanenza nel proprio ambiente, con un supporto di servizi assistenziali commisurato al suo grado di disabilità. Si deve intendere con ciò che una patologia con forti risvolti sociali, della durata media di 8/10 anni, progressiva, fino alla difficoltà delle cure di fine vita, necessita di un costante tutoraggio.

Un progetto generale di cura della demenza deve necessariamente partire dagli aspetti propriamente clinici, quali la diagnosi e il trattamento farmacologico e non farmacologico. In parallelo, si rendono necessari specifici servizi dedicati alle diverse fasi della malattia, ai problemi familiari e ai luoghi delle cure. In sintesi, si deve ipotizzare un sistema che, tenendo conto della situazione ambientale e sociale del singolo paziente, garantisca:

- diagnosi e presa in carico tempestive;
- terapia non farmacologica e farmacologica;
- educazione del paziente e soprattutto del caregiver;
- affidamento a un team territoriale con specifiche competenze;
- competenze specialistiche sanitarie e sociali finalizzate alla consulenza per il monitoraggio e la gestione delle fasi di scempenso;
- disponibilità di strutture socio-sanitarie dedicate all'accoglienza temporanea;
- nuclei residenziali edificati secondo specifiche indicazioni architettoniche e organizzative.

Il governo clinico della malattia richiede dunque un approccio sistematico, che integri le competenze della medicina generale e dei servizi specialistici per la cura delle demenze.

Questa linea guida, dedicata alla diagnosi tempestiva e alla terapia, farmacologica e non farmacologica, della demenza, è diretta al medico di famiglia (che può identificare per primo i segni clinici del decadimento cognitivo e che resta l'unico responsabile della salute del paziente nell'intero percorso di cura) e ai servizi dove sono concentrate le competenze cliniche, psicologiche, infermieristiche e sociali specialistiche per la cura delle demenze.

Parte prima

Indicazioni generali per la diagnosi

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

Di recente, è stato identificato il Mild Cognitive Impairment (Petersen 1999) caratterizzato da lieve deficit cognitivo: esso non configura un franco quadro di demenza, ma può evolvere in esso nel 5-10% dei soggetti ogni anno, contro l'1% dei coetanei nella popolazione generale (Mitchell 2009).

In conseguenza dell'elevata varietà dei sintomi, la demenza non viene diagnosticata precocemente (Bradford 2009). Una revisione sistematica della US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha concluso che possono essere rilevati in maniera attendibile i segni del decadimento cognitivo (Boustani 2003) attraverso il colloquio e un breve test.

La diagnosi tempestiva consente di elaborare e sperimentare interventi, anche farmacologici, prima che il danno neuronale sia avanzato e dunque inemendabile (Dubois 2007).

E' rilevante la questione delle demenze trattabili, alcune delle quali potenzialmente reversibili se identificate e trattate il prima possibile (Kabasakalian 2009). La diagnosi tempestiva di demenza permette una migliore gestione di alcune fondamentali implicazioni psicologiche e pratiche della malattia, influenzando anche sull'equilibrio del contesto familiare e sociale in cui il malato è inserito (Ashford 2007).

Raccomandazione 1

I/A

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

Nella fase preclinica della demenza una notevole percentuale dei pazienti manifesta sintomi depressivi (Chen 2008, Panza 2009). Recenti dati di letteratura indicano che di tutti i pazienti con demenza iniziale il 67% soffriva anche di un certo grado di depressione e che la maggior parte di questi aveva una storia precedente di depressione (Rosness 2010).

Uno studio prospettico su oltre 22.000 pazienti con disturbi depressivi, anche bipolari, ha documentato che ciascun episodio acuto comporta un incremento del 13% del rischio di sviluppare demenza negli anni successivi (EBMH 2005).

Per converso, la depressione può, soprattutto nel paziente anziano, manifestarsi fino dalle fasi iniziali con deficit cognitivi, che possono regredire in seguito al trattamento antidepressivo.

L'intrecciarsi della sintomatologia può rendere complessa la diagnosi differenziale che si chiarisce monitorando il paziente nel tempo (Steffens 2007).

Una metanalisi del Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE 2009) ha verificato che i medici di medicina generale sono in grado di escludere correttamente la presenza di una situazione depressiva nella larga maggioranza dei pazienti non affetti, soprattutto se utilizzano la Geriatric Depression Scale a 15 item (Sheikh 1986)

Raccomandazione 2

III/A Quando rileva alterazioni cognitivo-comportamentali, il medico di medicina generale dovrebbe valutare la presenza di sintomi depressivi, eventualmente avvalendosi di strumenti psicometrici e di altre competenze professionali. E' consigliabile l'uso della Geriatric Depression Scale a 15 item.

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

La demenza va distinta dal **delirium**, pur potendo coesistere con questo (SIGN 2006). Il delirium è una condizione età correlata che riguarda oltre il 30% della popolazione anziana con una patologia acuta o cronica scompensata (RCP 2006). È uno stato confusionale che si sviluppa in un arco di tempo variabile da ore a giorni (sebbene in alcuni soggetti possa iniziare all'improvviso) e che fluttua nel corso della giornata. Fino al 60% dei residenti delle case di riposo di età superiore ai 75 anni può presentare delirium in qualsiasi momento. Fino all'80% dei pazienti con malattie terminali sviluppa delirium in prossimità della morte.

Il delirium è generalmente conseguenza diretta di una condizione medica sistemica o della somministrazione o interruzione di farmaci. In particolare, deve essere sospettato in presenza di patologie infettive, recenti interventi chirurgici, traumi, scompensi metabolici, stati allucinatori acuti, sospensione o introduzione di trattamenti farmacologici (RACGP 2003).

La diagnosi differenziale con la demenza è importante, dal momento che il delirium è trattabile e potenzialmente reversibile.

Raccomandazione 3

III/A Un delirium è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico/comportamentale analogo a quello descritto nei criteri diagnostici del DSM-IV-TR.

Criteri diagnostici del delirium dovuto a patologia medica generale

(Rivisto da Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition, Text Revision, 2000)

- alterazione della coscienza (riduzione della lucidità della percezione dell'ambiente), con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione.
- modificazione cognitiva (deficit di memoria, disorientamento, alterazioni del linguaggio) o sviluppo di un'alterazione percettiva che non risulta meglio giustificata da una preesistente demenza, stabilizzata o in evoluzione.
- l'alterazione si sviluppa in un breve periodo di tempo (generalmente di ore o di giorni) e tende a presentare fluttuazioni giornaliere.
- vi è la dimostrazione, fondata sulla storia, sull'esame fisico, o sugli esami di laboratorio, che il disturbo sia conseguenza diretta di una condizione medica generale.

E' provato che i criteri diagnostici per la demenza contenuti nel Diagnostic and Statistical Manual – IV edition (DSM IV, 1994) hanno un ottimo livello di accuratezza, con sensibilità superiore all'80% (Lim 1999, Knopman 2001).

Raccomandazione 4

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

Criteria diagnostici per la demenza da DSM-IV, 1994 (tutte le tipologie)

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

Esistono prove scientifiche (PSTF 2003) sull'utilità di effettuare tempestivamente, a livello di cure primarie, una valutazione clinica e un colloquio mirato in tutte le situazioni in cui siano presenti segni di decadimento cognitivo o segnalazione di questi da parte dei familiari.

Per tale fine, il medico di medicina generale si può avvalere di strumenti psicometrici semplici (Holsinger 2007) con l'obiettivo di raggiungere precocemente una diagnosi e, quindi, la messa in atto di interventi terapeutici e assistenziali potenzialmente utili (Löppönen 2003).

Secondo prove di letteratura, anche un'intervista strutturata iniziale condotta da infermieri può rilevare accuratamente i deficit cognitivi suggestivi di una demenza (Page 2008).

Raccomandazione 5

- I/A** Il medico di medicina generale formula l'ipotesi diagnostica di demenza attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo generale, la ricerca di eventuali fattori causali iatrogeni e un'intervista strutturata, eseguita nell'ambito del team multiprofessionale.

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

TEAM MULTIPROFESSIONALE

Se la risposta è SI ad almeno una delle domande precedenti

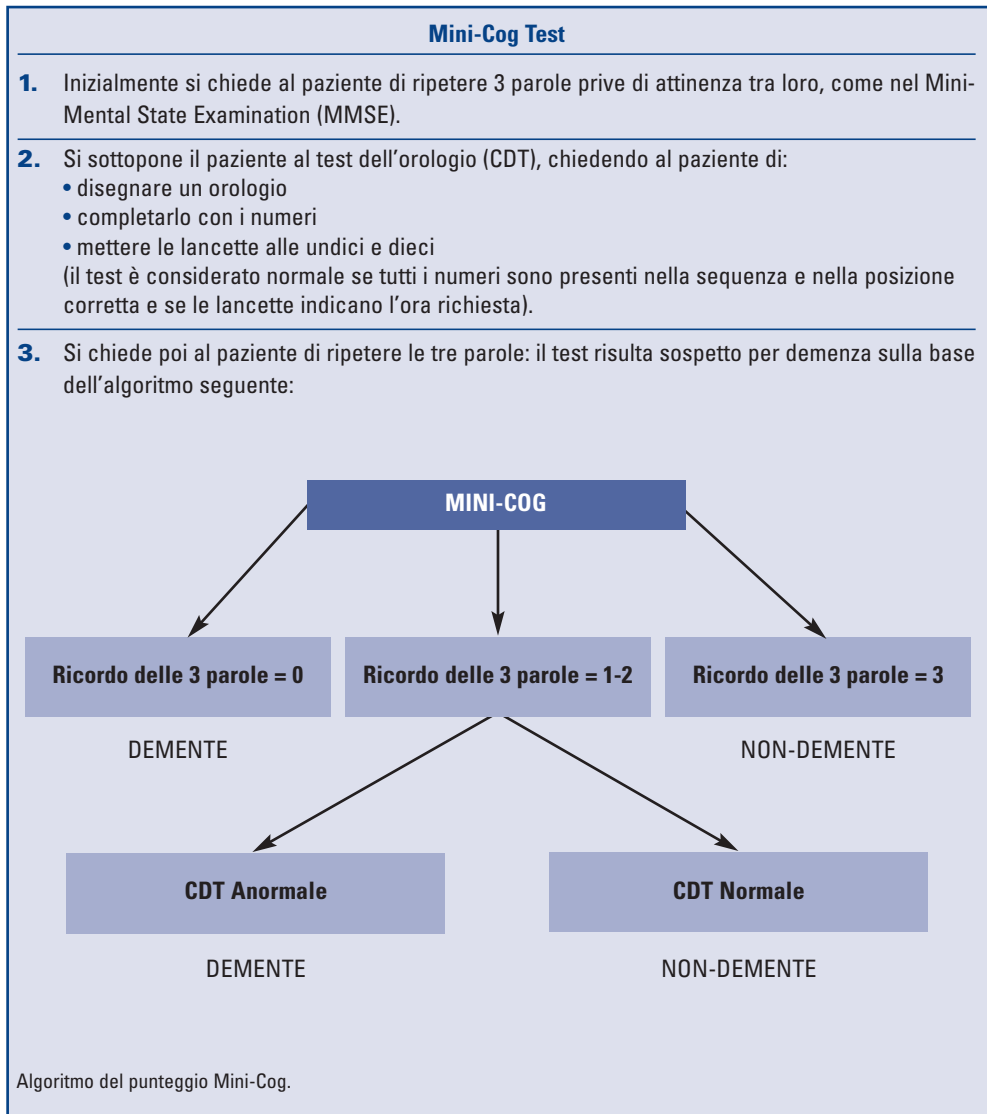


Valutazione cognitiva iniziale

Da Musicco et al. 2004.

Per la valutazione cognitiva iniziale si consiglia la somministrazione del **Mini-Cog Test** (Borson 2000), che consente di verificare la memoria a lungo e a breve termine, la capacità di rappresentazione visiva e spaziale, la capacità di attenzione e le funzioni esecutive.

Il test, della durata di 3 minuti, consiste nell'apprendimento di tre parole, nel disegno del quadrante di un orologio e nel ricordo delle tre parole.



Molte situazioni patologiche possono determinare demenza (ART 2010). Delle forme a esordio dopo i 60 anni il 60% è correlato a malattia di Alzheimer, il 15-20% è determinato da patologia cerebrovascolare (demenza vascolare) o da malattia a corpi di Lewy. Le forme a esordio precoce più frequenti sono del tipo fronto-temporale seguite dalla malattia di Alzheimer. Forme meno comuni di demenza accompagnano il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla e l'AIDS. Meno spesso, la malattia di Huntington, la sindrome di Korsakoff e la malattia di Jakob-Kreutzfeld. Nella tabella qui di seguito (Moo 2009) vengono indicate le varie forme patologiche che possono essere causa di demenza, parte delle quali potenzialmente reversibili.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE FORME DI DEMENZA (in grassetto le forme potenzialmente reversibili)			
forme	comuni	infrequenti	rare
degenerative	m. di Alzheimer	- corpi di Lewy - frontotemporale - m. di Parkinson - m. di Huntington - degen. corticobasale - paralisi sopranucleare progressiva - m. a granuli argirofili - SLA	m. di Wilson
cerebrovascolari	malattia diffusa dei piccoli vasi	- angiopatia amiloide - embolie multiple - danno ischemico-ipoossico diffuso	vasculite cerebrale m. di Binswanger CADASIL*
neoplastiche	metastasi cerebrali	- tumori primitivi dell'encefalo - malattia da raggi	sindromi paraneoplastiche
traumatiche	ematoma sottodurale cronico	danno assonale diffuso	demenza pugilistica
tossiche alimentari	- da abuso etilico - da farmaci	- da deficit di tiamina (Wernicke-Korsakoff) - da deficit di vit. B12 - da deficit di niacina (pellagra) - da deficit di vit. E	avvelenamento da CO avvelenamento da Pb, Hg, As
endocrino-metaboliche	- uremia - epatopatia cronica	- ipo e ipertiroidismo - s. di Cushing - s. di Addison - iperparatiroidismo	
infettive/infiammatorie		- HSV latente - m. di Lyme (da borrelia) - infezione da HIV (primaria o associata a toxoplasmosi, criptococcosi, leucoencefalia progressiva multifocale) - meningite tubercolare o fungina	
demielinizzanti	sclerosi multipla		leucodistrofia dell'adulto trauma da corrente elettrica
psichiatriche	depressione	post terapia elettroconvulsivante	
da prioni		m. di Creutzfeldt Jacob	m. di Gerstmann Straussler Scheinker
epilettiche		epilessie refrattarie	stato di male epilettico
idrocefalo		- i. comunicante/non comunicante - i. normoteso	
altre		- apnee notturne - ipercapnia/ipossiemia cronica - privazione cronica di sonno	

*CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

E' ancora controverso, in letteratura, il dato epidemiologico sulla prevalenza relativa delle diverse forme di demenza e vi sono pochi studi sulla demenza di origine vascolare rispetto a quelli sul morbo di Alzheimer (Rocca 2004); complica il quadro il fatto che la demenza vascolare non sia un'entità omogenea e che spesso sia associata al morbo di Alzheimer.

Raccomandazione 6

VI/A Nell'ambito delle attività del medico di medicina generale è buona pratica ricercare tutte le condizioni patologiche che possono essere causa di disturbi cognitivi.

Nell'ipotizzare una demenza, soprattutto nella fascia più anziana di popolazione, diviene necessario valutare il rapporto tra situazione cognitivo-comportamentale e coesistenza di patologie croniche (comorbilità) (CWG 2008). La comorbilità può far peggiorare rapidamente lo stato cognitivo e lo stato funzionale del paziente (Doraiswamy 2001), oltre a complicare la valutazione circa la patologia prevalente nel determinare la disabilità (Verbrugge 1989).

È anche utile valutare la situazione ambientale di soggetti con sospetti disturbi cognitivi: esistono studi che rilevano come fattori di isolamento sociale possano favorire la comparsa di disturbi della sfera cognitiva (House 1988, Fratiglioni 2000).

Raccomandazione 7

VI/A Nel formulare l'ipotesi diagnostica di demenza il medico di medicina generale valuta la presenza di comorbilità e identifica elementi di rischio riferibili a isolamento sociale.

L'esecuzione di test di laboratorio di routine, per quanto scarsamente documentata da studi clinici, è generalmente ritenuta una componente necessaria (Waldemar 2007) della fase iniziale di diagnosi dei disturbi cognitivi, per rilevare eventuali fattori di rischio o stati morbosi in atto.

I disturbi cognitivi, infatti, possono essere associati a diverse situazioni dismetaboliche, infettive o tossiche che potrebbero essere suscettibili di trattamento.

Agli esami di screening qui di seguito elencati e selezionati in accordo alle raccomandazioni delle più recenti linee guida (Hort 2010) possono essere aggiunte, in casi individuali, rilevazioni più specifiche, quali i test sierologici per la sifilide, la ricerca di infezioni da HIV o da *Borrelia*.

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

Raccomandazione 8

VI/B Nel sospetto di una demenza, il medico di medicina generale propone al paziente esami ematochimici basali.

Il DSM-IV-TR afferma che “studi di visualizzazione cerebrale possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale della demenza. La tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) possono rivelare atrofia cerebrale, lesioni cerebrali focali, idrocefalo o lesione ischemica cerebrale peri ventricolare. Gli studi di visualizzazione funzionale, come la tomografia a emissione di positroni (PET) o la tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (SPECT) non vanno usate di norma nella valutazione della demenza”. Raccomandazione analoga è contenuta in molte linee guida sulla demenza (RACGP 2003, Musicco 2004, Sign 2005, NICE 2006).

Recenti studi stimano che l'idrocefalo normoteso causi tra il 9 e il 15% delle demenze (in questo caso potenzialmente curabile); tale incidenza è maggiore di quanto si ritenesse in passato (Marmarou 2007).

Raccomandazione 9

VI/A Per una definizione diagnostica di demenza, il medico di medicina generale propone al paziente un esame di visualizzazione cerebrale (TC o RM).

Sebbene i pazienti con demenza iniziale possano essere trattati utilmente dal medico di medicina generale (RACGO 2003, Iliffe 2009), può essere indicato il ricorso a servizi specialistici per:

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

Il Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York ha confermato (DARE 2009) la conclusione di un'analisi economica (Banerjee 2009) circa il rapporto costo/beneficio del ricorso alle Memory Clinics (Hejl 2002) per persone affette da demenza. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo, in termini economici e di salute, del ricorso a questo Servizio per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle demenze.

Raccomandazione 10

VI/A Per la conferma diagnostica, per la diagnosi differenziale fra le demenze, per l'organizzazione del piano terapeutico e per la stabilizzazione di situazioni complesse, il medico di medicina generale può avvalersi dei servizi specialistici dedicati alla cura delle demenze.

Parte seconda

Trattamento

Trattamento farmacologico

La demenza è dovuta a un danno neurodegenerativo o a un danno vascolare cerebrale o a entrambi. Le forme più comuni sono il morbo di Alzheimer, le demenze vascolari, a corpi di Lewy, fronto-temporali e le forme miste. Una rara forma di demenza neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante è la corea di Huntington. Al momento attuale non esistono terapie capaci di guarire la demenza: obiettivo del trattamento farmacologico è rallentare la progressione di malattia e correggere i sintomi (Qaseem 2008). Adottando il criterio pratico di classificazione della linea guida SIGN 86 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), del 2005, i sintomi principali possono essere distinti in core (declino cognitivo e perdita di funzione) e associati (agitazione psicomotoria, aggressività, depressione, allucinazioni, disturbi del sonno, altre manifestazioni aspecifiche). La tabella sottostante riassume le indicazioni di trattamento per i principali sintomi.

Sintomi core	Terapia
declino cognitivo	donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina
perdita di funzione	donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina
Sintomi associati	Terapia
agitazione psicomotoria	trazodone
aggressività	antipsicotici
depressione	antidepressivi
allucinazioni	donepezil, antipsicotici
disturbi del sonno	non ci sono terapie con prove di efficacia
manifestazioni aspecifiche	donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina, antipsicotici
Da Linea Guida SIGN 86, modificata.	

Sintomi "core"

I sintomi core sono quelli descritti dal DSM-IV-TR e riportati nella tabella allegata alla raccomandazione 4. Le classi di farmaci attualmente impiegati sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e la memantina, la cui efficacia è stata dimostrata in alcune forme di demenza. La letteratura internazionale, inoltre, riporta prove di effetti terapeutici di estratti naturali (in particolare *Ginkgo Biloba*, alcaloidi dell'*Huperzia Serrata*, *Salvia Officinalis*, *Curcuma Longa*, estratti della *Vinca Minor*) (May 2009).

Inibitori dell' acetilcolinesterasi				
molecola	prodotto	dosaggio	tollerabilità	effetti avversi
donepezil	Aricept, Memac	5-10 mg/d	buona	iperstimolazione colinergica
galantamina	Reminyl	4-8-12 mg x 2/d	buona	iperstimolazione colinergica
	Reminyl RP	8-16-24 mg/d		
rivastigmina	Exelon	1,5-6mg x 2/d	buona	iperstimolazione colinergica
	Exelon cerotto	4,6-9,5mg /d		

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Inibitori dell'acetilcolinesterasi: nel morbo di Alzheimer vi è una prevalente compromissione del sistema colinergico, con riduzione del neurotrasmettitore acetilcolina. Le molecole che inibiscono l'enzima acetilcolinesterasi possono ridurre il catabolismo dell'acetilcolina (Birkg 2003): due revisioni sistematiche con metanalisi di trial randomizzati controllati (Hansen 2008, Birks 2006) rilevano che, nella demenza di tipo Alzheimer lieve e moderata, il donepezil, la galantamina e la rivastigmina ritardano in misura statisticamente significativa il declino delle funzioni cognitive e dell'autonomia nelle attività quotidiane, dopo 6-12 mesi di trattamento. Molte linee guida (Hort 2010, APA 2007, Qaseem 2008) sottolineano come tale beneficio sia modesto dal punto di vista clinico e limitato a un sottogruppo di pazienti; raccomandano pertanto di discutere con pazienti e familiari i benefici realisticamente attesi e i potenziali effetti avversi.

Il numero di studi sull'impiego degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella demenza vascolare, in cui vi è perdita di tessuto nervoso secondaria a danno ischemico o emorragico, è limitato: tre revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration (Malouf 2009, Craig 2008 a e b) rilevano, per Donepezil, prove di un beneficio sul livello cognitivo e sull'autonomia funzionale in pazienti con demenza vascolare lieve-moderata. Una successiva metanalisi (Kavirajan 2007) mostra tuttavia che tali benefici sono inferiori rispetto a quanto osservato nel morbo di Alzheimer e poco significativi dal punto di vista clinico.

Nella demenza a corpi di Lewy e in quella associata a morbo di Parkinson, il dato neuropatologico caratterizzante, secondo il NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) è la presenza della proteina alfa-sinucleina all'interno di nuclei neuronali encefalici. Secondo una revisione sistematica della Cochrane Collaboration (Wild 2008) i pazienti con demenza a corpi di Lewy, con disturbi del comportamento o problemi psichiatrici, possono trarre vantaggio dal trattamento con rivastigmina, se questa è ben tollerata. Esistono deboli prove di efficacia anche sull'utilizzo della galantamina e di donepezil (Rowan 2007, Edwards 2007). Per quanto riguarda la demenza associata a morbo di Parkinson, una revisione della Cochrane Collaboration giudica rivastigmina efficace nel migliorare il livello cognitivo e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana (Maidment 2006).

La demenza fronto temporale (Gustafson 1987) è caratterizzata da perdita neuronale, gliosi e spongiosi degli strati superficiali della corteccia frontale e temporale con relativo risparmio delle aree sottocorticali. Una revisione sistematica (Huey 2006), attualmente in aggiornamento da parte del DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), ha evidenziato nei pazienti affetti da demenza fronto temporale la carenza dei neurotrasmettitori serotonina e dopamina e non di acetilcolina (Raina 2008, DARE 2009). Non vi è infatti prova di efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi (Moretti 2004, Mendez 2007, Kertesz 2008,).

La demenza mista è una condizione in cui coesistono il quadro neuropatologico del morbo di Alzheimer e lesioni di origine vascolare. I rilievi autoptici dimostrano che le due situazioni coesistono nel 45% degli affetti da demenza e che tale associazione diviene più frequente all'aumentare dell'età (Langa 2004). Non ci sono revisioni sistematiche sul trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi. Un trial randomizzato sull'uso della galantamina in un campione di soggetti con demenza mista e con demenza vascolare dimostra un modesto miglioramento dei test cognitivi, statisticamente significativo solo nel sottogruppo con demenza mista (Erkinjuntti 2002).

La corea di Huntington è una malattia ereditaria neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante, a penetranza completa, caratterizzata da progressivo declino cognitivo, motorio e psichico. L'età della diagnosi è tipicamente intorno alla quarta decade di vita. L'aspettativa di vita è di 15-20 anni dalla diagnosi. Non ci sono prove dell'efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi sulla malattia. La tetrabenazina, che provoca la deplezione di monoamine nel sistema nervoso centrale ha un effetto positivo sui sintomi motori della malattia, ma non su quelli cognitivi (Mestre 2009).

Memantina

Una revisione sistematica della Cochrane Collaboration (McShane 2010) ha documentato una buona tollerabilità e un effetto positivo modesto ma clinicamente rilevabile di memantina sul livello cognitivo e l'autonomia funzionale di soggetti con demenza di grado moderato-grave nella forma Alzheimer, ma non nella forma vascolare. Non c'è prova della sua efficacia nella demenza fronto temporale (Diehl-Schmid 2008) e della corea di Huntington. Un trial clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato sull'associazione fra donepezil e memantina, ha documentato che l'associazione di memantina e donepezil conferisce benefici significativi sul livello cognitivo e l'autonomia nella vita quotidiana di pazienti affetti da malattia di Alzheimer moderata-grave rispetto al trattamento con il solo donepezil (Evidence-Based Mental Care 2004. Tariot 2004).

La **memantina** è una molecola che agisce sul sistema glutammatergico bloccando i recettori NMDA (N-metil D-aspartato)-glutammato, riducendo l'effetto eccitotossico del glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale (Sucher 1996).

La memantina (nome commerciale Ebixa, in compresse da 10-20 mg.) viene assunta in dosaggio da 5 a 20 mg. La sua tollerabilità è buona: gli effetti avversi segnalati sono instabilità, cefalea, stipsi e sonnolenza.

Per quanto riguarda gli **estratti naturali**, una revisione sistematica di May del 2009 non ha portato a conclusioni significative, pur riconoscendo alcuni modesti effetti sulle funzioni cognitive. Tali effetti sono stati giudicati non attendibili da una valutazione DARE (2009).

Raccomandazione 11

I/A

Al momento della diagnosi di malattia di Alzheimer in stadio lieve e moderato, deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi, la cui efficacia è stata dimostrata sui sintomi core della malattia. È necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi e i potenziali effetti avversi della terapia. Esistono dati di efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi anche nella demenza a corpi di Lewy e nella demenza associata a morbo di Parkinson. Nei pazienti con malattia di Alzheimer moderata-grave deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con memantina per il trattamento dei sintomi core della malattia. Non ci sono prove in merito ai cosiddetti rimedi naturali.

Sintomi associati

Possono essere molteplici, eterogenei e mutevoli (Lawlor 2002). Tra i più frequenti (IPA 2002) vanno ricordati agitazione motoria, agitazione verbale, aggressività, atteggiamenti depressivi, deliri, allucinazioni, tendenza al vagabondaggio (wandering), disturbi del sonno. I sintomi

depressivi riguardano il 20-32%, quelli psicotici il 12%-24%, l'aggressività il 27% e l'ansia il 20% circa degli affetti da demenza di qualunque forma (Lyketsos 2000).

I sintomi associati possono essere primitivi o secondari a situazioni di contesto (modificazioni dell'ambiente, ricoveri, cambiamento del personale di assistenza, eventi patologici acuti, eccetera) (Finkel 1996). Un recente studio sugli stati emozionali in pazienti con gravi lesioni bilaterali dell'ippocampo con conseguente perdita di memoria recente, ha dimostrato una persistenza delle emozioni maggiore che nei soggetti di controllo, pur in assenza della memoria dell'evento (Feinstein 2010).

Le classi di farmaci attualmente impiegate per i sintomi associati sono quelle degli antidepressivi, degli antipsicotici e degli stabilizzatori dell'umore.

Antidepressivi

I farmaci antidepressivi vengono classificati sulla base del loro meccanismo d'azione, come nella tabella sottostante.

La classe dei triciclici è quella impiegata da maggior tempo. Gli antidepressivi triciclici bloccano il reuptake della norepinefrina e della serotonina. Una revisione Cochrane (Mottram 2006) sull'uso degli antidepressivi nella popolazione anziana, ha evidenziato una minore compliance ai triciclici (causata dagli effetti collaterali) che agli inibitori selettivi del reuptake della sero-

Classe		Principio attivo
non selettivi	triciclici	- amitriptilina - imipramina - clormipramina
	I MAO	- fenzina - tranilcipromina - isocarbazide - selegilina
inibitori selettivi del reuptake	della serotonina (SSRI)	- fluvoxamina - fluoxetina - paroxetina - citalopram - escitalopram - sertralina
	della serotonina e della norepinefrina (SNRI)	- duloxetina - venlafaxina
	della norepinefrina e della dopamina (NDRI)	- bupropione
	della noradrenalina (NARI)	- reboxetina
bloccanti dei recettori	della serotonina e inibitori del reuptake della serotonina	- trazodone - nefazodone
	noradrenergici e serotoninergici (NASSA)	- mirtazapina

tonina (SSRI), che agiscono aumentando i livelli di serotonina a livello sinaptico; di questa classe, la prima molecola approvata per uso terapeutico è stata la fluoxetina. Recentemente sono stati introdotti farmaci che aumentano anche il reuptake della norepinefrina (SNRI), il cui capostipite è la venlafaxina.

La ricerca sull'efficacia degli antidepressivi per i sintomi associati è ancora scarsa (SIGN 2005) e non esistono in letteratura prove conclusive sull'efficacia degli antidepressivi nelle demenze. Una revisione Cochrane (Bains 2008), recentemente aggiornata, sull'uso degli antidepressivi amitriptilina, amoxapina, citalopran, dotiepine, doxepina, fluoxetina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nefalazone, nortriptilina, paroxetina, roboxetina, sertralina e sulpiride, in soggetti dementi con sintomi depressivi, ha rilevato un'efficacia debole per tutti i farmaci presi in considerazione. Tuttavia la revisione non ha considerato i nuovi antidepressivi e pochi studi erano riferiti ai serotoninergici.

Un recente RCT (Rosenberg 2010) non ha rilevato effetti significativi nel trattamento con farmaci serotoninergici sui sintomi depressivi in corso di malattia di Alzheimer. Per quanto riguarda il trattamento con antidepressivi dell'agitazione nella demenza, una revisione (Best Evidence Summaries of Topics in Mental Healthcare 2007) di 4 revisioni sistematiche di un totale di 7 trial clinici randomizzati non ha evidenziato differenze significative fra trazodone, citalopram, sertralina, fluoxetina e placebo.

Una revisione non sistematica (Mendez 2009) ha concluso che i serotoninergici, sebbene non approvati per questo uso, possono avere qualche efficacia sui comportamenti impulsivi nella demenza fronto-temporale. Un RCT (Sultzer 2002) ha rilevato efficacia di trazodone nel contenimento dell'agitazione. Due revisioni successive, riguardanti trazodone e citalopram, non hanno giudicato che questa fosse sufficiente per raccomandarne l'uso (Hermann 2007, Martinon-Torres 2008).

Attualmente è in corso una revisione sistematica della Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento di agitazione e sintomi psicotici nella demenza (Dallas 2010).

Il DARE nel 2005 ha valutato criticamente una revisione sistematica pubblicata su *JAMA* (Sink 2005) relativa al trattamento farmacologico dei sintomi neuropsichiatrici in corso di demenza. La revisione, che comprendeva 25 RCT e 4 metanalisi, ha preso in considerazione antipsicotici tipici (aloperidolo, tioridazina, tiotixene, clorpromazina, trifluoperazina, acetofenazina, perfenazina), antipsicotici atipici (risperidone e olanzapina), antidepressivi (fluoxetina, trazodone, citalopram e sertralina), stabilizzatori dell'umore (carbamazepina, divalproato, valproato), inibitori dell'acetilcolinesterasi (rivastigmina, donepezil, galantamina, metropinato, taurina, velnacrina, fisostigmina) e memantina, concludendo che risperidone e olanzapina avevano le maggiori prove di efficacia; tuttavia, gli effetti erano sempre modesti ed esisteva comunque il rischio di aumentare l'incidenza di incidenti vascolari cerebrali.

Raccomandazione 12

VI/B Nel trattamento di pazienti con demenza con sintomi depressivi può essere utile il ricorso a farmaci antidepressivi, preferibilmente SSRI. In caso di agitazione, può essere utile il trazodone.

Antipsicotici

I farmaci antipsicotici sono divisi in varie classi, rappresentate nella tabella sottostante.

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

La prima generazione di antipsicotici risale agli anni cinquanta: l'azione di queste molecole si estrinseca su tutti i recettori del sistema dopaminergico, causando per questo anche importanti effetti collaterali extrapiramidali.

La seconda generazione di antipsicotici (i cosiddetti atipici) è stata impiegata a partire dagli anni settanta e si caratterizza per la selettività su alcune classi recettoriali della dopamina e della serotonina, che diminuisce gli effetti collaterali extrapiramidali.

Classe	Principio attivo
fenotiazine	clorpromazina dixirazina flufenazina flufenazina decanoato levomepromazina perfenazina perfenazina enantato promazina propericiazina tioridazina trifluoperazina zuclopentixolo
butirrofenoni	aloperidolo aloperidolo decanoato bromperidolo dipiperone droperidolo
benzamidi	amisulpride levosulpride sulpiride sultopride tiapride
atipici	risperidone olanzapina quetiapina clozapina

Effetti collaterali extrapiramidali	Manifestazioni	Trattamento
parkinsonismo	bradicinesia, rigidità, tremore, facies amimica, camptocormia	farmaci dopaminergici
distonia acuta	spasmo dei muscoli della lingua, della faccia, del collo e del dorso	farmaci antiparkinsoniani
acatisia	irrequietezza motoria senza ansia	propranololo
discinesia tardiva	discinesia orofacciale, distonia diffusa, coreoatetosi	insoddisfacente
tremore periorale	fini tremori delle labbra	farmaci antiparkinsoniani
sindrome neurolettica maligna	catatonìa, stupor, febbre elevata, distonia muscolare, PA instabile, insufficienza renale, iperCPKemia	dantrolene

Una Conferenza di consenso del 2004 di 48 tra i maggiori esperti statunitensi sull'uso di psicofarmaci nella popolazione anziana (Alexopoulos 2004), per quanto concerne i disturbi del comportamento dei pazienti con demenza, ha formulato le seguenti conclusioni:

- nella demenza con manifestazioni deliranti è indicato l'uso di un solo antipsicotico atipico (risperidone, olanzapina o quetiapina);
- la durata del trattamento non dovrebbe superare le 3-6 settimane, alla dose minima efficace;
- nel caso di coesistente diabete o dislipidemia, dovrebbe essere evitata l'associazione tra clozapina e olanzapina con i neurolettici tipici;
- nei pazienti con parkinsonismo il farmaco di prima scelta è la quetiapina;
- nei pazienti con scompenso cardiaco cronico è sconsigliato l'uso di clozapina, ziprasidone e dei neurolettici tipici;
- gli antipsicotici tipici non dovrebbero essere associati a fluoxetina e paroxetina.

Ci sono molti dati di letteratura che collegano l'uso di antipsicotici tipici e atipici al rischio di morte cardiaca improvvisa (Baldessarini 2009). Nel 2005, una metanalisi pubblicata da *JAMA* (Schneider 2005) ha messo in evidenza un aumentato rischio di morte per eventi cerebro vascolari acuti in soggetti affetti da demenza e trattati con neurolettici atipici. Nel 2006, una revisione Cochrane (Ballard 2006) ha ripreso il dato, ottenendo la conferma dell'aumentata mortalità e, pur sottolineando l'efficacia di risperidone e olanzapina nel controllo di deliri e aggressività in corso di demenza, specifica che il loro uso deve essere riservato a situazioni di rischio o di estrema sofferenza per il paziente o per chi lo assiste e comunque deve essere limitato nel tempo. Successivi studi (Schneeweiss 2007, Kales 2007, Douglas 2008) hanno riconfermato la più alta mortalità totale dei soggetti trattati con antipsicotici rispetto ai non trattati, ma sottolineando che, nei pazienti affetti da demenza, l'uso dei neurolettici tipici è gravato da una maggior frequenza di eventi fatali rispetto agli antipsicotici atipici (Wang 2005, Gill 2007, Liperoti 2009). Lo studio DART-AD (Ballard 2009) mette in luce la differenza fra non trattati e trattati (con qualunque neurolettico) nella probabilità di sopravvivenza nel lungo periodo: a 1 anno 70% vs 77%, a 2 anni 46% vs 71%, a 3 anni 30% vs 59%. Nel novembre 2009, una valutazione critica (DH 2009)

sull'uso degli antipsicotici nei soggetti con demenza, commissionata dal Department of Health, ha raccomandato il massimo contenimento possibile delle prescrizioni, riservando il trattamento farmacologico ai soli casi di rischio per il paziente o per chi lo assiste, indicando, come prima scelta, il trattamento non farmacologico.

Raccomandazione 13

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

Stabilizzatori dell'umore

Gli stabilizzatori dell'umore sono un gruppo disomogeneo di farmaci (sali di litio e alcuni anti-convulsivanti) che talora si sono dimostrati utili a contenere, nei pazienti con demenza, comportamenti quali agitazione, aggressività, impulsività, disinibizione e manifestazioni maniacali. La letteratura in merito all'efficacia e ai rischi dei farmaci stabilizzatori dell'umore nella demenza è ancora scarsa e in prevalenza costituita da studi osservazionali:

- sali di litio: sono attualmente in corso trial clinici (CCTR/CENTRAL 2010), fondati sul dato sperimentale di una ridotta amiloidogenesi, riguardo al trattamento in soggetti portatori di MCI (Mild Cognitive Impairment);
- carbamazepina: esistono studi osservazionali e alcuni trial che portano a conclusioni contraddittorie. La Cochrane ha avviato un protocollo per produrre una revisione sistematica (Tampi 2009);
- gabapentin: una revisione non sistematica (Kim 2008) ha concluso che non ci sono ancora dati sufficienti per l'utilizzo off-label del gabapentin nei disturbi comportamentali della demenza;
- valproato: una revisione Cochrane (Lonergan 2009) ha attualmente concluso per l'inefficacia di valproato sull'agitazione nei pazienti con demenza e per l'inaccettabile frequenza degli effetti collaterali; ritiene necessari ulteriori studi;
- lamotrigina: la limitata letteratura suggerisce che il farmaco sia abbastanza tollerato e possa essere efficace nell'agitazione dei pazienti con demenza (Sajatovic 2007);
- topiramato: un unico recente studio segnala la possibilità di una sua efficacia pari a quella di risperidone nei disturbi comportamentali dei soggetti con demenza (Mowla 2010).

Raccomandazione 14

V/A Attualmente non ci sono prove per consigliare l'impiego dei cosiddetti stabilizzatori dell'umore nei disturbi comportamentali delle persone con demenza.

Benzodiazepine

In letteratura non ci sono revisioni sistematiche o RCT che prendano in esame le benzodiazepine nel trattamento dei disturbi associati a demenza, inclusa l'ansia.

In Gran Bretagna, una recente indagine (Bishara 2009) sul trattamento farmacologico dei disturbi comportamentali associati a demenza, ha rilevato che, mentre il farmaco più adeguato è ritenuto essere la quetiapina, i farmaci più prescritti sono le benzodiazepine.

La Società italiana di farmacologia, nel 2009 sconsiglia “l'uso a lungo termine delle benzodiazepine e di farmaci affini nelle persone anziane, a causa del rischio di assuefazione, dell'impossibilità di sospensione, di mascheramento della depressione e della comparsa o dell'aggravamento di disturbi mnescici”.

Raccomandazione 15

V/A Non esistono prove di efficacia per l'utilizzazione delle benzodiazepine in corso di demenza.

Trattamenti non farmacologici (comportamentali)

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

Le modalità di intervento non farmacologico utilizzate (Douglas 2004) sono numerose (vedi la tabella a pagina 30), ma le prove di efficacia sono ancora parziali, a causa del limitato numero di studi con disegno e numerosità di pazienti adeguati e della disomogeneità di pazienti e interventi esaminati (Ayalon 2006). In particolare:

- RCT hanno fornito documentazione di efficacia della stimolazione cognitiva, inclusa la ROT, sulle funzioni cognitive, sia da sola (Spector 2003) sia associata al donepezil (Onder 2007). Un successivo RCT pilota ha mostrato benefici sulla funzione cognitiva con la stimolazione multimediale rispetto a quella tradizionale e al placebo (Tárraga 2006);
- in un RCT la terapia occupazionale ha dimostrato di ridurre significativamente il declino dell'autonomia nelle attività quotidiane in soggetti con demenza dopo 12 settimane (Graff 2006);
- una revisione sistematica (Robinson 2007), validata dal DARE nel 2008, ha concluso che non ci sono sufficienti prove per raccomandare interventi non farmacologici per ridurre il “wandering” nei soggetti con demenza;
- una revisione sistematica di RCT (Ayalon 2006), validata dal DARE nel 2007, ha concluso che interventi di supporto e formazione ai caregiver affinché mettano in atto misure comportamentali e identifichino i bisogni insoddisfatti dei malati, possono avere efficacia nel contenimento dei loro sintomi psicologici e comportamentali, in particolare dell'agitazione;

- sebbene la Cochrane Collaboration abbia dichiarato la necessità di ulteriori studi a proposito (Vink 2004), altri due RCT (Raglio 2002, Guétin 2009) hanno dimostrato l'efficacia dell'uso terapeutico della musica nel trattamento dei sintomi non cognitivi, in particolare agitazione, wandering, ansia e depressione;
- una revisione sistematica (Kong 2009), validata dal DARE nel 2010 parzialmente (per casistica ridotta), ha concluso che l'unico intervento non farmacologico efficace è l'approccio multisensoriale (Snoezelen). Una revisione sistematica Cochrane (Chung 2008) ha tuttavia concluso che non ci sono sufficienti prove della sua efficacia nel trattamento della demenza;
- tre diverse revisioni sistematiche Cochrane hanno concluso che non ci sono sufficienti dati per affermare l'efficacia della terapia di validazione (Neal 2005), di forme di terapia complementare come massaggio e tocco (Hansen 2006), della Bright-Light Therapy (Forbes 2009);
- due RCT hanno dimostrato che un approccio personalizzato, basato sull'osservazione dei pazienti e finalizzato all'identificazione e al miglioramento delle problematiche fisiche e psichiche dei pazienti con demenza, ha ridotto i comportamenti agitati in RSA (Cohen-Mansfield 2007, Chenoweth 2009);
- un RCT ha dimostrato che un programma di supporto strutturato dei caregiver di pazienti affetti da demenza è in grado di migliorarne il benessere psicologico e di ridurre il rischio di istituzionalizzazione a lungo termine (Mittelman 2006);
- il gruppo di esperti che ha redatto questa linea guida ritiene utile organizzare un registro regionale delle esperienze.

Treatmento dei sintomi cognitivi e della disabilità	Treatmento dei sintomi psicologici e comportamentali	Psicoterapie brevi
<ul style="list-style-type: none"> - ROT (Reality Orientation Therapy) - terapia di validazione - terapia della reminiscenza - terapia occupazionale 	<ul style="list-style-type: none"> - musicoterapia - terapia comportamentale - Bright Light Therapy - approccio multisensoriale (Snoezelen) - aromaterapia - terapie con l'ausilio di animali - arte terapia 	<ul style="list-style-type: none"> - terapia cognitivo comportamentale - approccio interpersonale

Raccomandazione 16

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

Al momento della diagnosi di demenza, deve essere valutata la possibilità di un trattamento non farmacologico dei sintomi cognitivi, anche se le prove di letteratura non sono ancora conclusive. E' necessario discutere con paziente e caregiver i benefici realisticamente attesi e prevedere momenti e strumenti di formazione e supporto ai caregiver. Per queste finalità il medico di medicina generale si avvale dei servizi specialistici dedicati alla cura delle demenze.

Bibliografia

- Alexopoulos GS et al. Expert Consensus Panel for using antipsychotic drugs in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: S5-99.
- APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164: S5-56.
- Ashford J et al. Should older adults be screened for dementia? It is important to screen for evidence of dementia! *Alzheimer's and Dementia* 2007; 2: 75-80.
- Ayalon L et al. Effectiveness of non pharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 2182-2188.
- Bains J et al. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. The last edit or substantive update on 22 October 2008.
- Ballard CG et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1, 2006.
- Ballard C et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009; 8: 151-157.
- Baldessarini RJ et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 2136-2138.
- Banerjee S et al. Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2009; 24: 748-754.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No:CD005593, 2006.
- Birks JS et al. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Edited (no change to conclusions) in Issue 1, 2009.
- Bishara D et al. Expert opinion on the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. 24 (9), 944-954, 2009.
- Borson S et al. The Mini-Cog: a cognitive "Vital Signs" measure for Dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021-1027.
- Boustani M et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 927-937.
- Bradford A et al. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 306-314.
- California Workgroup on Guideline for Alzheimer's Disease Management, 2008.
- Chen R et al. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 373-377.
- Chenoweth L 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: 317-325.
- Chung JCC et al. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Last assessed as up-to-date: april 22.2008.
- Cohen-Mansfield J et al. Nonpharmacological Treatment of Agitation. A Controlled Trial of Systematic Individualized Intervention. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 908-916.
- Craig D et al. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. The last edit or substantive update was made on 27 october 2008.
- Craig D et al. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. The last edit or substantive update was made on 27 october 2008.

- Dallas S et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.
- DARE 2009. Mitchell AJ et al Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 372: 609-619.
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Produced by the Centre for Reviews and Dissemination <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009105291>
- Dementia 2010. Alzheimer's Research Trust. The Stables, Station Road, Great Shelford, Cambridge, 2010.
- Department of Health. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Nov.2009.
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_108302.pdf
- Douglas S et al. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004; 10: 171-177.
- Douglas IJ et al. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study *BMJ* 337:a1227, 2008.
- Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007; 8: 734-746.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DSM-IV. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994.
- Diehl-Schmid J et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 754-759.
- Doraiswamy PM et al. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *J of Gerontology* 2001; 57: MI73-77.
- Edwards K et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 401-5.
- Erkinjuntti T et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290. *Evid Based Mental Health* 2004; 7: 76 doi: 10. 1136/ebmh.7.3.76.
- Evidence Based Mental Health* 2005; 8: 46 doi:10.1136/ebmh.8.2.46.
- Forbes D et al. Light therapy for managing cognitive, sleep, functional, behavioural, or psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
- Fratiglioni L et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355: 1315-1319.
- Feinstein JS et al. Sustained experience of emotion after loss of memory in patients with amnesia. *PNAS* 2010; 107: 7674-7679.
- Finkel SI et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics* 1996; 8: S497-500.
- Gill SS et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775-786.
- Graff MJL et al. Olde Rikkert MGM. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 1196.
- Guétin S et al. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 28: 36-46.
- Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 209-223.
- Hansen RA et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 211-221.

- Hansen NV et al. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
- Health Services and Population Research Department. Section for Evidence-Based Mental Health. Best Evidence Summaries of Topics in Mental Healthcare. www.bestinmh.org.uk
- Hejl A et al. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 390-394.
- Herrmann N et al. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 630-646.
- Holsinger T et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007; 297: 2391-404.
- Hort J et al. on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2010 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
- House JS et al. Social relationships and health. *Science* 1988; 241: 540-545.
- Huey ED et al. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66: 17-22.
- Illiffe S et al. DeNDRoN Primary Care Studies Group. Primary Care and Dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 895-901.
- Kabasakalian A et al. Reversible dementias. *Int Rev Neurob* 2009; 84: 283-302.
- Kales HC et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1568-1576.
- Kavirajan H et al. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 782-792.
- Kertesz A et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178-185.
- Kim Y et al. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2008; 25: 187-196.
- Langa KM et al. Mixed Dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004; 292 : 2901-2908.
- Lawlor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. Editorial. *The British Journal of Psychiatry* 2002; 181: 463-465.
- Liparoti R et al. Risk of death associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1340-1347.
- Lonergan E et al. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
- Kong EH et al. Non pharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging and Mental Health* 2009; 13: 512-520.
- Lim A et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 564-569.
- Löppönen M et al. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care – a more active approach is needed. *Age and Ageing* 2003; 32: 606-661.
- Lyketsos CG et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708-714.
- Maidment I et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2006.
- Malouf R et al. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Edited (no change to conclusions) in Issue 1, 2009.

- Marmarou A et al. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E1.
- Martinón-Torres G et al. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Substantive update: may 13.2008.
- May BH et al. Herbal medicine for dementia: a systematic review. *Phytotherapy Research* 2009; 23: 447-459.
- McShane R et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 2. Last assessed as up-to-date: may 12,2010.
- Mendez MF et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 84-87.
- Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci* 2009; 24: 168-78, Epub Jan 26. 2009.
- Mestre T et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- Mitchell AJ et al. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 252-265.
- Mittelman MS et al. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1592-1599.
- Moo LR. <http://sws.bu.edu/abudson/DDx-Dementia-Syllabus-2009.pdf>
- Mottram PG et al. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 1.
- Moretti et al. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Agin* 2004; 21: 931-937.
- Mowla A et al. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2010; 40: 40-43.
- Musico M et al. for the Dementia Study Group of the Italian Neurological Society. Italian Neurological Society Guidelines for the diagnosis of dementia: I revision. *Neurol Sci* 2004; 25: 154-182.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical Guideline 42, november 2006.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
<http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementiawithlewybodies/dementiawithlewybodies.htm>
- Neal M et al. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Last assessed as up-to-date: august 5.2005.
- Onder G et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007; 187: 450-455.
- Page S et al. Nurses making a diagnosis of dementia-a potential change in practice? *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 27-33.
- Panza F et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 18: 98-116.
- Petersen RC et al. Mild Cognitive Impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
- Qaseem A et al. American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current Pharmacological Treatment of Dementia: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370-378.
- Raglio A et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 22: 158-162.

- Raina P et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: 379-397.
- Robinson L et al. Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions to reduce wandering in dementia: a systematic review. *Int J Ger Psychiatry* 2007; 22: 9-22.
- Rocca W et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 2004; 30: 817-824.
- Rosenberg PB et al. DIADS-2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 136-45.
- Rosness TA et al. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 (in press).
- Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines. Care of Patients with Dementia in General Practice. NSW Department of Health, 2003.
- Royal College of Physicians. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people, 2006.
- Rowan E et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 161-7.
- Sàez-Fonseca JA et al. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of affective disorders* 2007; 101: 123-129.
- Sajatovic M et al. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 945-950.
- Sheikh RL et al. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165-73.
- Schneider LS et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-1943.
- Schneeweiss S et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients *CMAJ* 2007; 176: 627-632.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with Dementia. SIGN 86, 2005.
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Guideline 86. Management of patients with dementia, February 2006.
- Screening for Dementia U.S. Preventive Services Task Force AHRQ Pub. No. 03-520A, June 2003.
- Sink KM et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
- Spector A et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 248-254.
- Steffens DC et al. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychological Medicine* 2008; 38: 163-175.
- Sucher NJ et al. NMDA receptors: from genes to channels. *Trends in Pharmacological Science* 1996; 17: 348-55.
- Sultzer DL et al. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Ger Soc* 2002; 49: 1294-1300.
- Tampi R et al. Carbamazepine and oxcarbazepine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
- Tariot PN et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24.

- Tárraga L et al. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1116-1121.
- The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR/CENTRAL). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2010.
- The International Psychogeriatric Association (IPA). Behavioral and psychological symptoms of Dementia (BPSD). Developed in 1998, updated in 2002.
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, march 2009.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008008106>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, july 31.2005.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12005008150>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2007.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12006008440>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2008.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12006008359>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, december 2009.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102331>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2010.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009108796>
- Verbrugge LM et al. Comorbidity and its impact on disability. *Milbank Quarterly* 1989; 67: 450-484.
- Vink AC et al. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003477.
- Waldemar G et al. for EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: 21-26.
- Wang PS et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-2341.
- Wild R et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. The record was last assessed up to date on 27 april 2008.
<http://www.farmacovigilanza.org/corsi/050930-09.asp>