

a cura di:

Maria Camilla Cipriani
Tommaso Gianì
Rossella Giordano
Cristina Pais
Rosa Liperoti

CONOSCERE I SINTOMI
COMPORTAMENTALI
E PSICOLOGICI
DELLA DEMENZA:
una guida pratica
per la valutazione
e il trattamento

CONOSCERE I SINTOMI
COMPORTAMENTALI
E PSICOLOGICI
DELLA DEMENZA:
una guida pratica
per la valutazione
e il trattamento

A cura di:

Maria Camilla Cipriani

Fondazione Policlinico Universitario Agostino
Gemelli IRCCS

Tommaso Giani

Università Cattolica del Sacro Cuore

Rossella Giordano

Università Cattolica del Sacro Cuore

Cristina Pais

Fondazione Policlinico Universitario Agostino
Gemelli IRCCS

Rosa Liperoti

Università Cattolica del Sacro Cuore
Fondazione Policlinico Universitario Agostino
Gemelli IRCCS

Un progetto di Italia Longeva

Impaginazione e grafica:

FC GRAFICA di Flora Camporiondo

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2023

È vietata la riproduzione, la traduzione,
anche parziale o ad uso interno o didattico,
con qualsiasi mezzo effettuata, non autorizzata.

Indice

7	PREFAZIONE
11	INTRODUZIONE
13	GLOSSARIO
15	MODULO 1 - TRATTAZIONE GENERALE
15	I BPSD
16	EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA
17	EZIOPATOGENESI Fattori genetici Fattori neurobiologici Aspetti psicologici: personalità premorboza e risposta allo stress Aspetti sociali: variazioni ambientali e interazione con il caregiver
19	CONSEGUENZE DEI BPSD
19	STRUMENTI DI VALUTAZIONE Caregiver o familiari Assistenti professionali Personale medico Autovalutazione del paziente (self report)
22	TRATTAMENTO DEI BPSD Trattamento non farmacologico Trattamento farmacologico
25	FOCUS: I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEI BPSD Farmaci antipsicotici Farmaci antidepressivi Farmaci antidemenza Farmaci sedativo-ipnotici Farmaci anticonvulsivanti Melatonina
33	MODULO 2 - Trattazione dei principali BPSD in ordine alfabetico
33	AGGRESSIVITA' Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento

34	AGITAZIONE Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento
35	ANSIA Definizione Diagnosi differenziale Strumenti di valutazione Trattamento
37	APATIA Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento
38	DEPRESSIONE Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento
40	DISTURBI DEL SONNO Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento
41	SINTOMI PSICOTICI Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento
44	WANDERING Definizione Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Trattamento
46	FOCUS: IL DELIRIUM Definizione ed epidemiologia Eziopatogenesi Diagnosi Strumenti di valutazione Diagnosi differenziale Prevenzione Trattamento



PREFAZIONE

La demenza rappresenta una delle più grandi sfide sanitarie globali della nostra epoca e coinvolge non solo le persone che ne sono affette, ma anche le loro famiglie e la società intera. Il carico assistenziale e gli oneri economici della malattia sono enormi per le famiglie e i sistemi socio-sanitari. In attesa che siano disponibili delle cure per la demenza, la gestione dei sintomi e delle complicanze rappresenta il principale obiettivo delle strategie terapeutiche ad oggi disponibili.

I sintomi psicologici e comportamentali della demenza, come agitazione, aggressività, psicosi, ansia, insonnia, rappresentano una reale emergenza di carattere medico e sociale, pongono a rischio l'incolumità del paziente e dei suoi familiari e sono una delle principali ragioni per l'istituzionalizzazione. Nella maggioranza dei casi questi sintomi richiedono l'utilizzo di farmaci come gli antipsicotici che vengono peraltro prescritti off-label ai pazienti con demenza e appaiono di dubbia efficacia e gravati da seri effetti collaterali.

L'idea di riassumere le conoscenze sui disturbi psicologici e comportamentali associati alla demenza con un taglio piuttosto pratico nasce dalla percezione che questi sintomi, orfani di strategie di trattamento approvate ed efficaci, rappresentino per

i medici curanti un'esperienza clinica complessa e spesso frustrante. Gli specialisti della demenza sono chiamati a contenere l'emergenza di questi sintomi senza avere a disposizione delle armi efficaci e spesso facendosi carico di scelte non supportate da evidenza scientifica o raccomandazioni.

Questo manuale è scritto proprio da un gruppo di clinici operanti in uno dei più grandi centri per disturbi cognitivi e demenza in Italia, medici che ogni giorno sono chiamati a dare risposte ai pazienti con demenza e alle loro famiglie e ad alleviare il più possibile la loro sofferenza e che hanno messo a frutto l'esperienza di tutti i giorni e la conoscenza della materia per fornire una guida pratica sulle strategie di gestione dei sintomi psicologici e comportamentali della demenza.

Ritengo che la lettura di questo manuale possa arricchire tutti i medici che prestano assistenza ai pazienti con demenza, possa essere di supporto alle difficili decisioni terapeutiche cui sono chiamati e allo stesso tempo possa essere per loro uno stimolo ad individuare risposte adeguate ai complessi bisogni dei loro pazienti.

Roberto Bernabei

Presidente Italia Longeva



ITALIA LONGEVA

PER L'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITÀ ATTIVA

Italia Longeva - Associazione Nazionale per l'Invecchiamento e la Longevità Attiva - è l'organizzazione senza fini di lucro istituita nel 2011 dal Ministero della Salute con la Regione Marche e l'IRCCS INRCA per consolidare la centralità degli anziani nelle politiche sanitarie e di welfare, e fronteggiare le crescenti esigenze di protezione della terza età, fascia di popolazione che la pandemia ha mostrato essere ancora più fragile di quanto si potesse nella più pessimistica delle ipotesi immaginare.

Italia Longeva opera con un approccio integrato correlando i punti di eccellenza nazionali ed internazionali e le expertise scientifiche, sanitarie, sociali, economiche e tecnologiche, con l'ambizione di essere interlocutore privilegiato in tutti i settori della società influenzati dalla "rivoluzione" della longevità diffusa. Ciò nella convinzione di base che sia indispensabile coniugare il mondo delle aziende e dei sistemi di assistenza e di cura perché il Paese e il SSN possano correre.

I CAMPI DI INTERESSE

- Il ripensamento dei modelli organizzativi e gestionali della Long-Term Care e dei setting assistenziali dell'anziano cronico, con l'obiettivo di avanzare ai decisori istituzionali proposte su modalità efficaci e sostenibili di presa in cura delle persone fragili
- La prevenzione delle patologie e la lotta alla fragilità, perseguita attraverso approfondimento scientifico e attività di divulgazione e sensibilizzazione
- L'assistenza domiciliare e la tecnoassistenza, ambiti diversi ma accomunati dall'obiettivo di assistere e curare l'anziano a casa propria, vicino ai suoi affetti e in continuità con le sue abitudini di vita

- Il miglioramento dell'assistenza all'anziano mediante la promozione della cultura della qualità nelle Residenze Sanitarie Assistenziali

Italia Longeva sostiene questa visione dell'anziano anche sollecitando il mondo delle imprese e dei servizi affinché lavorino per questo segmento di popolazione, poiché l'Italia - con quasi quattordici milioni di over 65 - è il secondo Paese più anziano del mondo. Da qui una vera e propria vocazione produttiva, sinora poco valorizzata: quella per l'ideazione e la produzione di materiali, manufatti, dispositivi e servizi "a misura di anziano", esportabili in tutto l'Occidente che invecchia.

GLI OBIETTIVI E LE ATTIVITÀ

I progetti di Italia Longeva investono vari ambiti del target anziani e consistono in iniziative di comunicazione, sensibilizzazione e diffusione "culturale" verso istituzioni, aziende pubbliche e private del comparto sanitario, professionisti, pazienti, caregiver e media.

Con l'obiettivo di ideare e proporre nuovi approcci e soluzioni alle problematiche socio-sanitarie, economiche e di governance inerenti l'invecchiamento, Italia Longeva, in maniera inclusiva, riunisce stakeholder e key-player in rappresentanza di istituzioni e business community di riferimento in tavoli di lavoro, board scientifici, convegni, seminari e road show.

Per promuovere strategie e azioni volte a contrastare i deficit e i problemi che emergono con il passare degli anni, e diffondere la cultura dell'invecchiare bene, Italia Longeva realizza campagne televisive, pubblicazioni e iniziative rivolte all'opinione pubblica.



INTRODUZIONE

Con il termine demenza si indicano una serie di malattie del sistema nervoso centrale che, pur essendo riconducibili a cause e meccanismi patogenetici diversi, sono accomunate da un progressivo declino delle funzioni cognitive, cioè della capacità di una persona di ricordare, pensare, imparare, associato ad una progressiva perdita della capacità di svolgere in autonomia le attività della vita quotidiana. La demenza costituisce la più grande sfida globale per l'assistenza sanitaria e sociale del XXI secolo e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la definisce una priorità globale di sanità pubblica.

Nel mondo sono circa 55 milioni le persone affette da demenza e l'incidenza globale della malattia è di circa 10 milioni di casi all'anno. Tali numeri sono destinati a crescere nei prossimi anni e si stima che la prevalenza di demenza possa raggiungere oltre 80 milioni di casi nel 2023 e oltre 150 milioni nel 2050. Infatti, il numero di persone anziane nel mondo è in rapida crescita e, con esso, si sta assistendo ad un drammatico incremento delle persone affette da demenza. L'età rappresenta il più forte fattore di rischio ad oggi noto per questa malattia. In Italia i pazienti affetti da demenza sono oltre un milione e due terzi di questi sono affetti da malattia di Alzheimer, mentre circa tre milioni di persone sono coinvolte direttamente o indirettamente nella loro assistenza. Attualmente, la demenza rappresenta la settima causa di morte tra tutte le malattie e una delle principali cause di disabilità e dipendenza tra gli anziani. La demenza, dunque, ha un impatto fisico, psicologico, sociale ed economico, non solo per le persone che ne sono affette, ma anche per chi le assiste, per le famiglie e per la società in generale.

I sintomi della demenza possono essere raggruppati in sintomi della sfera cognitiva, disturbi della sfera

funzionale e sintomi psicologici e comportamentali, questi ultimi identificati con la denominazione anglosassone abbreviata BPSD, *Behavioral And Psychological Symptoms of Dementia*. I BPSD includono alterazioni severe della sfera psicologica e comportamentale tra cui agitazione, aggressività, deliri, sintomi psicotici, depressione, ansia, apatia e sono ad oggi orfani di trattamenti efficaci e sicuri. Tali sintomi rappresentano per i pazienti con demenza e le loro famiglie una vera e propria emergenza medica; essi sono spesso alla base di reazioni comportamentali esplosive o grave distress del caregiver e determinano frequente ricorso improprio a cure ospedaliere e istituzionalizzazione del paziente. Ad oggi, non esistono strategie di trattamento efficaci e sicure. I trattamenti non farmacologici e gli interventi di supporto ai familiari e caregiver sono disponibili in maniera limitata e grandemente variabile a seconda del setting sanitario e dell'area geografica. Gli interventi farmacologici si fondano su limitate e incerte evidenze scientifiche e spesso includono terapie utilizzate *off-label* e gravate da importanti effetti collaterali.

Con questo manuale rivolto ai medici coinvolti nell'assistenza di pazienti con demenza, si intende fornire una sintesi accurata delle conoscenze riguardo i BPSD e indicazioni di buona pratica clinica riguardo la loro valutazione e trattamento. Il manuale non si propone di valutare le evidenze scientifiche né di essere fonte di linee guida o raccomandazioni cliniche. Durante la trattazione, sono tuttavia inseriti riferimenti alle linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NG97* del Giugno 2018.

La trattazione è suddivisa in due moduli. Nel primo modulo, i BPSD sono stati identificati come classe di sintomi e sono stati trattati gli aspetti di epidemiologia, inquadramento diagnostico, gestione



INTRODUZIONE

e principi generali di trattamento. Al termine del primo modulo è stato dedicato un focus specifico alla descrizione delle diverse classi farmacologiche potenzialmente utili nel trattamento dei BPSD. Nel secondo modulo, i sintomi più frequenti sono stati trattati individualmente e per ognuno di questi sono stati forniti definizione, strumenti di valutazione,

principali diagnosi differenziali e possibili strategie di trattamento. Al termine del secondo modulo è stato incluso un focus specifico sul delirium, condizione neuropsichiatrica frequentemente riscontrata nei pazienti con demenza ma che è necessario distinguere dalla demenza stessa per un corretto approccio terapeutico.



GLOSSARIO

3D-CAM	3-Minute Diagnostic Assessment for Delirium	MCI	Mild Cognitive Impairment
4AT	4 'A's Test	NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant
5-HT2A	5-Hydroxytryptamine receptor 2A	NCS	Neecham Confusion Scale
AAT	Animal-assisted therapy	NDRI	Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor
AChEI	Acetylcholinesterase inhibitors	NH-CAM	Nursing Home Confusion Assessment Method
AD	Alzheimer's disease	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ADL	Activity of Daily Living	NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AES	Apathy Evaluation Scale	NMDA	N-methyl-D-aspartate
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	NPI	Neuropsychiatric Inventory
AMT4	Abbreviated Mental Test 4	NPI-C	Neuropsychiatric Inventory Clinician
ApoE	Apolipoproteina E	NPI-NH	NPI Nursing Home version
bCAM	brief Confusion Assessment Method	NPI-Q	NPI Questionnaire
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale	NRS	Neurobehavioral Rating Scale
BMT	Behavioral Management Techniques	OAS	Overt Aggression Scale
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
BZD	Benzodiazepines	PAS	Pittsburgh Agitation Scale
CAM	Confusion Assessment Method	PDD	Parkinson's Disease Dementia
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit	PSP	Progressive supranuclear palsy
CAM-S	Confusion Assessment Method Severity	PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
CERAD-BRSD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavior Rating Scale for Dementia	RAGE	Rating scale for Aggressive behavior in the Elderly
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory	RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia	RAID	Rating Anxiety In Dementia
CUSPAD	Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease	REM	Rapid eye movement
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders	RAWS-CV	Revised Algase Wandering Scale - community version
ESS	Epworth Sleepiness Scale	RAWS-LTC	Revised Algase Wandering Scale for Long Term Care
FAM-CAM	Family Confusion Assessment Method	RCT	Randomized Controlled Trial
FDA	Food and Drug Administration	SARI	Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor
FTD	Frontotemporal Dementia	SNRI	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor
GABA	Gamma-aminobutyric acid	SSN	Servizio Sanitario Nazionale
GAI	Geriatric Anxiety Inventory	SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
GDS	Geriatric Depression Scale	VaD	Vascular Dementia
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale		
HAM-D o HDRS	Hamilton Depression Rating Scale		
HELP	Hospital Elder Life Program		
IADL	Instrumental Activity of Daily Living		
IMAO	Inibitori delle Monoaminoxidasi		
IPA	International Psychogeriatric Association		
LBD	Lewy Body Dementia		



MODULO 1 TRATTAZIONE GENERALE

I BPSD

La definizione di BPSD è stata introdotta nel 1996 dalla International Psychogeriatric Association (IPA), nell'ambito di una Consensus Conference, per descrivere l'ampio spettro di sintomi non cognitivi che caratterizza il corso delle demenze. Nell'ambito della Consensus Conference si ritenne che il termine di "disturbi comportamentali", fino ad allora utilizzato, fosse troppo generico, e venne raccomandato pertanto di sostituire tale terminologia con "segni e sintomi comportamentali e psicologici". Questi vennero, quindi, definiti come segue: segni e sintomi di alterazione di percezione, contenuto del pensiero, umore o comportamento, che si verificano frequentemente nei pazienti con demenza e che sono elementi integranti del processo di malattia. Essi includono disturbi quali: aggressività verbale e fisica, agitazione, iperattività, marcia afinalistica e incessante, attività inappropriate, disordini dell'appetito e del mangiare, disturbi del sonno, comportamenti socialmente inappropriati, sintomi psicotici (allucinazioni, deliri, false identificazioni), disturbi della sfera affettiva, ansia, depressione, apatia, labilità emotiva.

Il 3 novembre 1906 Alois Alzheimer, psichiatra e neuroanatomista, fu il primo a descrivere le caratteristiche cliniche e patologiche di una insolita malattia cerebrale durante il convegno della *Society of Southwest German Psychiatrists* che si tenne a Tübinga. La paziente, Auguste Deter, aveva sofferto di un grave e peculiare processo patologico della corteccia cerebrale caratterizzato da sintomi quali perdita di memoria, disorientamento, allucinazioni, aggressività, confusione e paranoia, fino alla sua morte avvenuta a 5 anni dall'esordio dei sintomi. Nel secolo scorso, la ricerca clinica ha per lungo tempo puntato il focus sullo studio del tratta-

to dei sintomi cognitivi e, ad oggi, le conoscenze riguardo i meccanismi fisiopatologici che sottendono i BPSD sono limitate e trattamenti efficaci non sono disponibili. A partire dal 1980, i sintomi non cognitivi della demenza, sono stati riconosciuti e descritti come parte integrante del corteo sintomatologico della malattia ed elemento di supporto diagnostico.

Le tappe di questo riconoscimento sono riassumibili in:

1. DSM-III (1980): il "cambiamento della personalità" è inserito nei criteri per la diagnosi di demenza.
2. NINCDS-ADRDA (McKhann, 1984): inserisce come sintomi associati alla diagnosi di "AD probabile": depressione, insonnia, deliri, allucinazioni, scoppi verbali, emotivi o fisici e catastrofici, disturbi sessuali, perdita di peso.
3. DSM-IV (1994): vengono inclusi nei sintomi associati alla demenza i disturbi di percezione, di umore, del comportamento e dell'attività motoria.
4. IPA, Consensus Conference (1996): viene coniata la definizione di BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia.

TAKE-HOME MESSAGE

1. I sintomi della demenza possono essere raggruppati in: sintomi della sfera cognitiva, disturbi della sfera funzionale e sintomi psicologici e comportamentali (BPSD).
2. I BPSD sono sintomi non cognitivi della demenza.
3. I BPSD sono definiti come sintomi da "alterazioni della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore o del comportamento" (IPA Consensus Conference, 1996).

EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Esistono diverse forme di demenza. La malattia di Alzheimer è la forma più frequente, rappresentando oltre la metà dei casi totali di demenza diagnosticati. Altre forme meno frequenti includono la demenza vascolare, la demenza a corpi di Lewy, la demenza frontotemporale e forme miste, in cui coesistono manifestazioni cliniche e meccanismi patogenetici comuni a diverse forme di demenza. I BPSD si manifestano nella maggior parte delle persone affette da demenza e possono comparire in qualunque stadio di malattia. Uno o più BPSD clinicamente significativi sono presenti in più del 90% dei pazienti con demenza. La frequenza riportata in letteratura dipende in larga misura dal tipo di campione e dal contesto considerato. Nei soggetti con demenza che vivono in comunità i BPSD sono generalmente meno frequenti (56-98%) e gravi rispetto ai pazienti reclutati in ospedale o in strutture di assistenza a lungo termine (91-96%). Inoltre, l'incidenza e la prevalenza di specifici BPSD variano ampiamente in base al tipo e allo stadio della malattia e alla presenza di comorbidità. I pazienti con demenza mostrano una elevata variabilità interindividuale nella tipologia, gravità ed epoca di comparsa dei BPSD. La depressione, l'isolamento sociale, l'ansia e i disturbi della personalità possono addirittura precedere l'esordio della malattia e tendono ad essere più frequenti nei primi stadi. Negli stadi più avanzati della demenza diventano, invece, più frequenti i disturbi quali agitazione, deliri e allucinazioni. Inoltre, alcuni di questi sono cronicamente presenti o più persistenti di altri durante l'intera malattia, come ad esempio l'agitazione nella demenza di Alzheimer.

In particolare, nella storia naturale della demenza di Alzheimer, i BPSD presentano di solito una diversa frequenza nei vari stadi della malattia e la severità della demenza è spesso associata con un aumento della frequenza dei BPSD clinicamente rilevanti, caratteristica questa non presente in altre forme di demenza. I sintomi più comuni includono l'aggressi-

sività, l'agitazione, le alterazioni del ritmo sonno-veglia, i deliri a carattere persecutorio, le allucinazioni visive e il *wandering*. Tali disturbi tendono a presentarsi in fasi intermedie-avanzate della malattia e a peggiorare con la progressione del declino cognitivo. Disturbi invece della sfera affettiva, quali depressione, ansia, isolamento sociale, apatia sono più frequenti all'esordio e contribuiscono a complicare e ritardare la diagnosi di demenza.

La progressione dei BPSD nel corso della demenza vascolare è controversa. Alcuni studi riportano apatia e rallentamento psicomotorio come sintomi peculiari della malattia, soprattutto nella fase precoce. Il pattern di BPSD nella demenza vascolare varia in relazione alla sede ed all'estensione delle lesioni ischemiche cerebrali, con quadri piuttosto variabili in tipologia di sintomi e intensità. Tuttavia, non sembra evidente una chiara differenziazione dei BPSD nella demenza vascolare rispetto a quanto osservato nella demenza di Alzheimer.

Nella demenza a corpi di Lewy i sintomi psicotici (quali allucinazioni e deliri), l'apatia e lo stato ansioso sono molto comuni ed evidenti nelle fasi precoci di malattia e tendono a persistere nel tempo. Le allucinazioni sono prevalentemente di tipo visivo (in oltre 80% dei casi) e consistono in figure animate (persone, bambini, animali, insetti), ben strutturate, dettagliate, vivide, con caratteristiche spesso drammatiche, che ricorrono durante il giorno; ad esse si associa poi una compromissione della sfera cognitiva e motoria. Più raramente, si manifestano altri tipi di allucinazioni: uditive, tattili, gustative e olfattive. Sono molto più frequenti che nella demenza di Alzheimer i deliri paranoidei a sfondo persecutorio e le mispercezioni. I disturbi del sonno nella fase REM, dovuti a sogni vividi e terrifici associati a movimenti motori semplici o complessi, sono presenti precocemente in oltre la metà dei casi e persistono a lungo rispetto a quanto osservato nella demenza di Alzheimer, dove tendono di solito presentarsi soprattutto nelle fasi avanzate.

La demenza frontotemporale è associata, invece, ad elevata prevalenza di BPSD (oltre 80% dei casi), che possono precedere anche di anni la demen-

za stessa. Questi rappresentano spesso i sintomi di esordio o possono essere per lungo tempo l'unica manifestazione clinica in particolare nella variante comportamentale della malattia. Si esprimono con una progressiva alterazione della condotta sociale e personale, perdita della capacità di adattarsi alle richieste ambientali, perdita di empatia, tendenza alla ripetitività e mancanza di *insight*. Lo spettro dei disturbi comportamentali è estremamente variegato, individuando tre sottotipi d'esordio dei disturbi: disinibito, apatico-abulico e stereotipato-ritualistico. Caratteristiche tipiche di questa demenza sono: mancato rispetto delle convenzioni sociali (volgarità, perdita di tatto), indifferenza verso l'esterno, egoismo, perdita di empatia, profonda disgregazione delle attività sociali e cambiamento "radicale" dello stile di vita con possibilità di "incidenti" rilevanti (civilmente e penalmente) per perdita di controllo degli impulsi. L'apatia cognitiva, emozionale e motoria risulta esser più costante e pervasiva che nella demenza di Alzheimer. Si manifesta con indifferenza totale per se stessi e per il prossimo, inerzia motoria, assenza di motivazioni, ritiro sociale, mancanza di volontà, indifferenza, appiattimento affettivo, mutismo acinetico. Inoltre, i comportamenti ripetitivi, ritualistici e compulsivi sono presenti in oltre due terzi dei casi e solo in una piccola porzione dei pazienti con demenza di Alzheimer.

TAKE-HOME MESSAGE

1. I BPSD sono presenti nella quasi totalità dei casi di demenza indipendentemente dalla eziologia.
2. L'epoca e il pattern di presentazione variano a seconda della eziologia della demenza.
3. Il decorso dei BPSD non è correlato all'andamento dei disturbi cognitivi e funzionali della demenza.
4. I BPSD possono essere sintomi caratterizzanti la demenza, per esempio le allucinazioni visive nella demenza a corpi di Lewy e i disturbi comportamentali nella variante comportamentale della demenza frontotemporale.

EZIOPATOGENESI

Si riconosce un'eziologia multifattoriale dei BPSD. Fattori genetici, neurobiologici, psicologici, sociali ed ambientali concorrono nel determinismo dei sintomi e ne influenzano tipologia e severità.

Fattori genetici

Sintomi quali psicosi, agitazione e aggressività, depressione e disturbi del sonno sono stati studiati nella demenza di Alzheimer e diversi polimorfismi genetici sono risultati associati ai BPSD. Numerose associazioni tra polimorfismi e sintomi depressivi e psicotici sono state riportate dall'analisi genetica dei sistemi serotoninergico e dopaminergico. Per esempio, un'associazione robusta, forte e positiva è stata documentata tra l'allele C del recettore serotoninergico HTR2A e i sintomi psicotici nella demenza di Alzheimer. Un'altra associazione significativa è stata documentata tra il polimorfismo 5T in 2 del gene SERT che codifica per il trasportatore della serotonina e sintomi psicotici anche se le evidenze a riguardo rimangono non conclusive. Specifici polimorfismi dei geni che codificano per i recettori dopaminergici DRD1 e DRD3 sono stati associati in maniera significativa ad aumentato rischio di psicosi e aggressività nella demenza di Alzheimer. Non sembra però esserci associazione tra i genotipi dell'apolipoproteina E (ApoE), noto fattore di suscettibilità genetica nella demenza di Alzheimer, e i BPSD.

Fattori neurobiologici

Negli ultimi decenni le indagini di neuroimaging (strutturale e funzionale) e i biomarcatori hanno fornito una maggiore comprensione delle basi neurobiologiche dei BPSD. Alcuni dei principali sistemi di neurotrasmissione, la cui alterazione è implicata nella genesi dei BPSD, includono sistemi colinergici, dopaminergici, noradrenergici, e glutammatergici. Per esempio, il deficit colinergico nelle aree temporo-parietali contribuisce alla comparsa delle allucinazioni nella Demenza di Alzheimer e nella Demenza a corpi di Lewy. Il deficit colinergico è anche

implicato in un relativo aumento del tono dopaminergico potenzialmente responsabile di alterazioni del comportamento e sintomi psicotici. Nei pazienti con demenza, l'aumento del tono noradrenergico è stato associato ad un inadeguato controllo della rabbia e dei comportamenti violenti. Depressione, ansia, agitazione e irrequietezza sarebbero correlati ad una riduzione del tono serotoninergico. L'alterata regolazione dei sistemi neurotrasmettitoriali GABAergici, serotoninergici e noradrenergici è correlata inoltre all'insorgenza di agitazione e aggressività mentre la presenza di sintomi psicotici sembra essere correlata con la disregolazione dei circuiti glutammatergici.

Aspetti psicologici: personalità premorboza e risposta allo stress

I dati in letteratura sul ruolo della personalità premorboza nello sviluppo dei BPSD non sono univoci. I pazienti che hanno mostrato comportamenti sospettosi, aggressivi o di eccessivo controllo prima dell'insorgenza della demenza sembrano avere maggiori probabilità di sviluppare successivamente BPSD, così come una personalità premorboza irritable può essere correlata a maggior insorgenza di alcuni BPSD, in particolare sviluppo di manie di furto, ansia, agitazione e irritabilità. Anche i disturbi psichiatrici di lunga durata (come la depressione maggiore, l'ansia, il disturbo bipolare e la schizofrenia) e la loro gestione (per esempio, il trattamento con farmaci antidepressivi, ansiolitici, stabilizzatori dell'umore e antipsicotici) possono influenzare lo sviluppo di questi sintomi.

Nell'insorgenza dei BPSD occorre, inoltre, valutare sempre l'impatto di fattori potenzialmente causali o concausali diversi dalla demenza stessa, quali gli stati confusionali indotti da patologie metaboliche ed infettive, stipsi, ritenzione urinaria, farmaci o dolore. Condizioni organiche quali febbre, disidratazione, fame ed insonnia possono portare ad agitazione anche severa come espressione di uno squilibrio sottostante, il quale a sua volta deve divenire il bersaglio del trattamento medico. In particolare, il dolore è frequentemente sottovalutato nel

paziente affetto da demenza, anche a causa della difficoltà da parte di quest'ultimo di esplicitarlo, descriverlo e renderlo manifesto come tale.

Aspetti sociali: variazioni ambientali e interazione con il caregiver

I pazienti affetti da demenza sono sensibili ai cambiamenti della loro routine quotidiana sociale e ambientale. La comparsa di BPSD e la necessità di ricovero spesso si associano a cambiamenti ambientali e/o a inadeguate strategie di gestione da parte del caregiver. È noto, infatti, che la ricollocazione in un nuovo ambiente, la iper- o ipostimolazione ambientale, la variazione di caregiver, possono indurre o aggravare alterazioni del comportamento, ansia, depressione, aggressività e agitazione nei pazienti con demenza. È inoltre dimostrato come alcune caratteristiche ambientali controllate del setting residenziali siano associate a livelli più bassi di BPSD e ad un migliore benessere dei residenti (per esempio, adeguata illuminazione degli ambienti, dimensioni ampie degli spazi a disposizione, stanze singole disponibili, piccole dimensioni della struttura).

In alcuni casi, i BPSD possono emergere o peggiorare in seguito a momenti di alterata interazione tra paziente e caregiver. Strategie di approccio al paziente inappropriate da parte del caregiver, come stili negativi di comunicazione (rabbia, urla), sono associate a deliri, aggressività e comportamento iperattivo dei pazienti. Uno degli aspetti più delicati nella gestione del paziente con demenza è riuscire a garantire una comprensione efficace dei suoi bisogni e dei suoi disagi. Questo è marcatamente ostacolato da un difetto di comunicazione. La comunicazione verbale da parte del paziente va progressivamente impoverendosi e l'espressione dei bisogni avviene spesso sul piano comportamentale. Ecco quindi che sintomi quali isolamento sociale, apatia, irritabilità, agitazione, *wandering* e altri disturbi del comportamento possono emergere da una condizione di disagio fisico, psichico o ambientale che il paziente non riesce a comunicare sul piano verbale. Un corretto approccio del

caregiver al paziente, una adeguata interpretazione dei comportamenti e dei bisogni appaiono elementi essenziali per alleviare o addirittura evitare la comparsa di BPSD nei pazienti affetti da demenza. Infine, l'eccessivo carico assistenziale e la condizione di distress, spesso associata a depressione del caregiver, alterano l'interazione tra paziente e caregiver, esercitando in ultimo un impatto negativo.

TAKE-HOME MESSAGE

1. I BPSD originano dall'interazione tra fattori genetici, alterazione dei sistemi di neurotrasmissione cerebrale ed aspetti psicologici, inclusi personalità premorbosa e risposta individuale allo stress, variazioni ambientali, difetto di comunicazione ed interazione con il caregiver.
2. Disturbi somatici concomitanti, come per esempio dolore, febbre, disturbi urinari, stipsi o disturbi metabolici, devono essere sempre valutati in pazienti con BPSD poiché potenziali fattori scatenanti o aggravanti la sintomatologia.

CONSEGUENZE DEI BPSD

I sintomi comportamentali e psicologici della demenza, quali agitazione, aggressività, disturbi del sonno, vagabondaggio e apatia, sono frequentemente associati ad esiti negativi come angoscia (sia nella persona con demenza che nel caregiver), aumentato rischio di ospedalizzazione e istituzionalizzazione del paziente, uso improprio di farmaci e relativo aumento di eventi avversi correlati, aumento dei costi sanitari. Aggressività fisica, vagabondaggio, depressione ed insonnia notturna rappresentano alcuni tra i BPSD più difficili da gestire, rappresentando una marcata fonte di stress per i caregiver e tra i motivi più comuni di istituzionalizzazione. Le risposte del caregiver ai BPSD sono variabili e il modo in cui i caregiver accettano e gestiscono i comportamenti difficili può influenzare il decorso dei BPSD stessi e la probabilità di istituzionalizzazione. La presenza dei BPSD sicuramente diminuisce la qualità di vita del caregiver, ma anche del pazien-

te stesso, e rappresenta uno stress per il personale infermieristico nelle strutture residenziali.

I BPSD accrescono in maniera significativa i costi sociali e sanitari della malattia a causa del frequente ricorso a terapie farmacologiche, interventi specialistici di urgenza e ricoveri ospedalieri spesso inappropriati. L'eccessivo uso dei farmaci per il controllo dei BPSD e l'impiego di mezzi di contenzione fisica possono essere causa di ulteriore aggravamento dei sintomi e comparsa di eventi avversi correlati all'uso di farmaci quali per esempio disturbi del movimento, cadute, disfagia, ipomobilità e infezioni. Queste condizioni incrementano il rischio di morbidità, ospedalizzazione, abusi fisici e psichici e morte.

TAKE-HOME MESSAGE

I BPSD sono associati a:

1. Peggioramento delle prestazioni cognitive, delle abilità funzionali e motorie, del rischio di disturbi del movimento, cadute, ipomobilità, disabilità, infezioni.
2. Eccessivo uso di psicofarmaci, di mezzi di contenzione fisica, aumentato rischio di ospedalizzazione, di abusi fisici e psichici e di morte.
3. Incremento di stress psichico e fisico dei caregiver e del personale di assistenza.
4. Aumentato rischio di istituzionalizzazione.
5. Incremento significativo dei costi sociali e sanitari della malattia (interventi specialistici di urgenza, ricoveri, farmaci).

STRUMENTI DI VALUTAZIONE

Diversi strumenti sono stati sviluppati e validati per misurare frequenza e severità dei BPSD e fornire una descrizione qualitativa dei sintomi. Le scale di valutazione si basano su diverse fonti di informazione: a) caregiver o familiari; b) assistenti professionali; c) personale medico; d) autovalutazione del paziente (self-report).

Caregiver o familiari

Queste scale si basano su quanto viene riportato

dai caregiver o dai familiari e sono appropriate per valutare i pazienti che vivono a domicilio. I risultati possono tuttavia essere falsati dall'umore del caregiver, dalla sua capacità di osservazione e dal suo livello di istruzione. Esempi di questa tipologia di scale sono: la BEHAVE-AD e l'NPI.

Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD)

La scala BEHAVE-AD, sviluppata da Reisberg nel 1987, è uno strumento per la rilevazione della gravità di 25 BPSD. Si compone di 25 item raggruppati in 7 categorie sintomatiche:

- a) ideazione paranoide e delirante;
- b) allucinazioni;
- c) disturbi dell'attività;
- d) aggressività;
- e) disturbi del ritmo diurno;
- f) disturbi affettivi;
- g) ansie e fobie.

Ognuno dei 25 item viene valutato rispetto alla gravità su scale a 4 punti, dove 0 indica l'assenza del sintomo. Tale strumento viene somministrato attraverso un colloquio informale ad un caregiver di riferimento. Le informazioni riferite si basano sull'osservazione del paziente rispetto alle due settimane precedenti. Lo strumento è raccomandato per la misurazione dei BPSD globali in contesti clinici e di ricerca. Lo strumento è validato nella versione italiana.

Neuropsychiatric Inventory (NPI)

La NPI è stata formulata da Cummings nel 1994 e integrata successivamente dallo stesso autore nel 1997. Tale strumento è in grado di valutare, sulla base delle informazioni ottenute dal caregiver relative alle quattro settimane precedenti, la frequenza e la gravità di 12 BPSD: deliri, allucinazioni, agitazione e aggressività, depressione e disforia, ansia, esaltazione ed euforia, apatia ed indifferenza, disinibizione, irritabilità e labilità, comportamento motorio aberrante, disturbi del sonno, disturbi dell'appetito e dell'alimentazione. Ad ogni sintomo è attribuito un punteggio differenziato per frequenza (0-4 pun-

ti) e gravità (1-3 punti). Per ciascun sintomo misurato, il punteggio è dato dalla moltiplicazione tra frequenza e gravità del disturbo e pertanto potrà variare da un minimo di 0 a un massimo di 12 con un punteggio totale compreso tra 0 e 144. La scala, inoltre, include una misurazione dello stress del caregiver espresso come effetto dei sintomi sul caregiver.

Esistono, inoltre, versioni diverse da utilizzare in contesti differenti:

- *NPI Questionnaire* (NPI-Q), più rapida e adatta a trial clinici;
- *NPI Nursing Home version* (NPI-NH), utilizzabile nel contesto di soggetti istituzionalizzati;
- *NPI Clinician* (NPI-C), più dettagliata e dedicata ai clinici più esperti.

Sebbene la scala NPI rimanga la più diffusamente utilizzata in pratica clinica e nella ricerca, essa manca di misurare alcuni importanti disturbi del comportamento, come i disturbi della sessualità e il disturbo di controllo degli impulsi. Lo strumento è validato nella versione italiana.

Assistenti professionali

Queste scale sono utilizzate principalmente da operatori professionali, come il personale infermieristico, e hanno il vantaggio di basarsi su informazioni provenienti dall'osservazione diretta del paziente con demenza da parte di personale di assistenza, più esperto nella identificazione dei BPSD. Sono appropriate per pazienti istituzionalizzati. Un esempio di queste scale è la Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI).

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)

La CMAI, formulata e testata nel 1989 da Cohen-Mansfield, valuta in maniera specifica l'agitazione nei pazienti con compromissione cognitiva ed indaga 29 manifestazioni comportamentali divise in 4 blocchi:

1. aggressività fisica (colpire altri e se stessi, calciare, aggrapparsi alle persone, spingere, lanciare oggetti, mordere, grattarsi, sputare, ferire se stessi e altri, strappare cose, fare avances sessuali

fisiche);

2. manifestazioni fisiche non aggressive (vagare senza meta, abbigliamento o svestizione inappropriati, tentare di raggiungere un altro ambiente, cadere intenzionalmente, mangiare o bere sostanze inappropriate, maneggiare le cose in modo inappropriato, nascondere oggetti, accumulare oggetti, manierismi ripetitivi, irrequietezza generale);
3. aggressività verbale (urlare, fare proposte sessuali verbali, imprecazioni o aggressioni verbali);
4. verbale non aggressiva (frasi o domande ripetitive, strani rumori, reclamo, negativismo, costante richiesta ingiustificata di attenzione o aiuto).

I sintomi vengono misurati in relazione a sette livelli di severità in base alla frequenza temporale (da "mai" a "molte volte ogni ora") e la misurazione si riferisce alle ultime due settimane di osservazione. Lo strumento è validato nella versione italiana.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BRSD)

Lo strumento consiste di 46 item che valutano presenza e frequenza di 6 domini sintomatologici: sintomi depressivi, inerzia/apatia, sintomi vegetativi, irritabilità/aggressività, disregolazione comportamentale, sintomi psicotici. È, inoltre, disponibile una versione ridotta dello strumento a 17 item.

Personale medico

L'osservazione diretta dei pazienti da parte dei medici ha il vantaggio di utilizzare osservatori altamente qualificati, con alta affidabilità dei risultati. Uno svantaggio di queste scale è che catturano solo i sintomi osservati durante un periodo di osservazione limitato. La *Neurobehavioral Rating Scale* (NRS) è un esempio di strumento di questo tipo.

Neurobehavioral Rating Scale (NRS)

La NRS è uno strumento multidimensionale in cui sono valutati 27 item di tipo cognitivo (per esempio difficoltà di memoria), di tipo psichiatrico (per

esempio depressione, labilità emotiva, ansia) e di tipo comportamentale (per esempio inaccuratezza, ostilità). Ogni item viene misurato sulla base di una scala a sette livelli di severità. Lo strumento viene somministrato mediante un'intervista strutturata volta a identificare problemi e sintomi, legati in particolare al funzionamento comportamentale e cognitivo. L'esaminatore valuta le risposte e integra i dati raccolti con l'osservazione per caratterizzare il livello del paziente e il funzionamento neurocomportamentale.

Autovalutazione del paziente (self report)

I questionari e le scale autosomministrate sono affidabili e valide solo nelle fasi iniziali della malattia. Un esempio di questa tipologia di scale è la *Geriatric Depression Scale* (GDS).

Geriatric Depression Scale (GDS)

La GDS è una scala di autovalutazione progettata specificamente per la popolazione anziana. Permette l'autovalutazione della depressione attraverso una serie di risposte di tipo binario ("sì"/"no"), senza che debbano essere fornite ulteriori spiegazioni o interpretazioni. Ne esistono forme diverse in base al numero di item valutati (strumento a 30 item, a 15 item, a 5 item). Lo strumento è validato nella versione italiana.

TAKE-HOME MESSAGE

1. Diversi strumenti sono disponibili per l'identificazione e la misura dei BPSD.
2. Le fonti di informazioni utilizzate in questi strumenti includono paziente, caregiver o familiari, figure professionali.
3. Ogni strumento ha caratteristiche specifiche che lo rendono più adatto ad essere utilizzato in uno specifico setting e in una determinata fase di malattia.

TRATTAMENTO DEI BPSD

Il trattamento dei BPSD ha la finalità di migliorare la qualità della vita del paziente e dei suoi familiari, ritardandone l'istituzionalizzazione e riducendo il rischio di tutte le complicanze associate alla presenza di questi sintomi. Tale intervento risulta spesso molto complesso a causa della eterogenea eziopatogenesi, delle caratteristiche di multimorbilità e polifarmacoterapia dei pazienti, e della non disponibilità di strategie terapeutiche di sicura efficacia. Per tale motivo, la corretta gestione di questi sintomi richiede un approccio multidimensionale che tenga in considerazione i sintomi target, i fattori precipitanti e aggravanti riconoscibili ed il profilo individuale di rischio di eventi avversi correlati alla terapia. Inoltre, un'attenta valutazione del paziente e del contesto ambientale e sociale in cui è inserito permette di individualizzare gli interventi con adozione di strategie terapeutiche multi-target che tengano conto dei diversi fattori che concorrono all'emergenza ed alla severità dei BPSD. Il fine ultimo dell'intervento terapeutico nel paziente con BPSD è, dunque, risolvere i sintomi ove possibile o alleviarli, fornire comfort al paziente e ridurre il carico assistenziale che grava sul caregiver.

Prima di intraprendere un intervento non farmacologico o farmacologico per il controllo dei BPSD, si ritiene indispensabile valutare il paziente e l'ambiente al fine di intervenire sui fattori precipitanti e potenzialmente reversibili, clinici e/o ambientali, alla base del quadro sintomatologico, quali dolore, infezioni, cause iatrogene (ad esempio effetti farmacologici avversi), cure inappropriate.

La prima linea di trattamento è rappresentata dall'approccio non farmacologico più appropriato, come gli interventi di tipo ambientale e psico-sociale. È possibile prendere in considerazione l'utilizzo di strategie farmacologiche, ed in particolare di farmaci antipsicotici, qualora il paziente adotti condotte pericolose per sé o per altri o il quadro sintomatologico sia di severità tale da indurre un grave distress e richiedere un intervento rapido e deciso.

Trattamento non farmacologico

Per trattamento non farmacologico si intende qualsiasi intervento non chimico, mirato e replicabile, basato su una teoria, condotto con il paziente o il caregiver, potenzialmente in grado di fornire qualche beneficio rilevante. È fondamentale che l'intervento non farmacologico venga individualizzato e scelto in base alle caratteristiche del paziente (funzionamento sociale, storia, preferenze, abitudini, hobby) e al livello di compromissione cognitiva o disturbo comportamentale. Tali trattamenti possono essere indirizzati non solo al paziente ma anche al caregiver o a figure formali che si prendono cura del paziente con demenza e possono determinare benefici sulla sfera cognitiva, funzionale, psico-comportamentale e sulla qualità della vita. Gli interventi di tipo non farmacologico, psico-sociali ed ambientali, devono essere garantite anche ai pazienti in trattamento farmacologico. Esistono varie tipologie di trattamento non farmacologico con gradi variabili di evidenza di efficacia. Di seguito sono riportati gli interventi più frequentemente descritti in letteratura e adottati nella pratica clinica:

- *interventi psicosociali per il paziente, per il caregiver e per gli operatori sanitari*: forniscono informazioni sulla malattia e la corretta gestione dei problemi quotidiani, includendo tecniche di gestione comportamentale;
- *terapia di convalida*: tecnica specifica finalizzata a favorire la risoluzione dei conflitti incompiuti, incoraggiando l'accettazione della realtà e della verità personale mediante l'espressione dei sentimenti, riducendo l'irritabilità;
- *terapia della reminiscenza*: intervento volto a stimolare la memoria del soggetto per migliorare il tono dell'umore, servendosi di stimoli (ad esempio oggetti, canzoni) che favoriscano il recupero delle proprie esperienze;
- *stimolazione sensoriale*:
 - l'aromaterapia rappresenta una tecnica che, sfruttando la comunicazione non verbale, si avvale di aromi (ad esempio olio di lavanda o

melissa) per ridurre l'agitazione, con il vantaggio di essere facilmente somministrabile e ben tollerata;

- lo *Snoezelen* è una metodologia che prevede la realizzazione di ambienti dedicati a creare focus di attenzione e suggestioni attraenti, al fine di promuovere l'interazione e la comunicazione tra pazienti (o individui con altra disabilità intellettiva) ed operatori;
- la musicoterapia è l'impiego professionale della musica e dei suoi elementi come intervento terapeutico in ambienti medici, educativi e sociali con individui, gruppi, famiglie o comunità che cercano di ottimizzare la loro qualità di vita e migliorare la salute e il benessere fisico, sociale, comunicativo, emotivo, intellettuale e spirituale;
- *terapia di orientamento*: mirata al riorientamento della persona alla realtà, rispetto al tempo, allo spazio e alle persone, con l'utilizzo di orologi, ricordi personali e visite regolari di parenti e/o amici, per ridurre la confusione e l'irrequietezza;
- *attività fisica*: promozione di programmi di attività fisica individualizzati volti a migliorare la forma fisica, il comportamento, la cognizione e l'autonomia nelle persone anziane anche con demenza;
- *terapia della bambola*: si fonda sulla teoria dell'attaccamento e prevede di fornire al paziente una bambola con caratteristiche antropomorfe. La bambola è potenzialmente in grado di soddisfare il bisogno di contatto, vicinanza e rassicurazione, limitando i comportamenti inappropriati e stimolando sensazioni di benessere associate all'esperienza della genitorialità.

Trattamento farmacologico

Secondo le raccomandazioni di riferimento (NICE, NG97 - 2018), il trattamento farmacologico dei BPSD è indicato quando il quadro sintomatologico, non ascrivibile ad una causa organica e/o ambientale, è particolarmente severo, ha un significativo impatto sugli aspetti funzionali e sulla qualità

della vita e richiede un intervento rapido e deciso poiché il paziente mostra condotta pericolosa per sé o per caregiver/familiari.

Quando si decide di intraprendere un trattamento farmacologico in un paziente affetto da demenza occorre considerare l'influenza che fattori quali età, stato nutrizionale, multimorbidità e polifarmacoterapia hanno su farmacocinetica, farmacodinamica, funzionalità epatica e renale. L'aggiustamento della dose deve prevedere una titolazione lenta e cauta (*"start low, go slow"*) e un monitoraggio stretto della comparsa degli effetti collaterali, a cui la popolazione anziana risulta essere particolarmente vulnerabile. È prioritario, inoltre, informare accuratamente il paziente e il caregiver dei rischi e dei benefici correlati al trattamento farmacologico.

I farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento dei BPSD appartengono alla classe degli antipsicotici o neurolettici. Si tratta di composti approvati per il trattamento della schizofrenia o altri disturbi psicotici e utilizzati *off-label* per il trattamento dei BPSD nella maggioranza dei casi. I farmaci antipsicotici producono l'effetto neurolettico prevalentemente attraverso il blocco delle vie dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali cerebrali. L'attività di blocco dopaminergico a carico del sistema nigrostriatale risulta invece responsabile dei frequenti effetti avversi extrapiramidali che si manifestano in corso di trattamento con farmaci antipsicotici. Altri farmaci psicotropi utilizzati per il trattamento di specifici BPSD includono farmaci antidepressivi, sedativo-ipnotici, anticonvulsivanti, anticolinesterasici e memantina.

I farmaci antipsicotici hanno mostrato in ricerca clinica una superiorità modesta rispetto al placebo per il controllo dei BPSD. Inoltre, il loro utilizzo è spesso limitato dalla comparsa frequente di effetti collaterali che ne determinano la discontinuazione precoce. Per le altre classi di farmaci psicotropi, le evidenze di efficacia sono assai limitate e di scarsa qualità, così da non poter supportare specifiche raccomandazioni di utilizzo.

TAKE-HOME MESSAGE

1. La terapia non farmacologica è il trattamento di prima linea per i BPSD.
2. Indipendentemente dalla tipologia di intervento, è utile un approccio individualizzato.
3. Gli interventi di tipo non farmacologico, psico-sociali ed ambientali, devono essere garantiti anche ai pazienti in trattamento farmacologico.
4. Il trattamento farmacologico deve essere riservato ai casi in cui i BPSD abbiano un significativo impatto funzionale e sulla qualità della vita e che richiedano un intervento rapido e deciso poiché il paziente mostra condotta pericolosa per sé o per altri.
5. In caso di terapie farmacologiche, è necessario provvedere a: aggiustamento delle dosi, stretta sorveglianza degli effetti collaterali e rivalutazione periodica del trattamento.
6. I farmaci antipsicotici rappresentano la scelta più comune per il trattamento farmacologico dei BPSD, sebbene utilizzati *off-label* nella maggioranza dei casi.
7. Una efficacia limitata e i frequenti effetti collaterali dei farmaci impiegati complicano il trattamento farmacologico dei BPSD.

FOCUS: I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEI BPSD

Farmaci antipsicotici

I farmaci antipsicotici (detti anche neurolettici) rappresentano i composti ad oggi più utilizzati per il trattamento dei BPSD ed in particolare di agitazione, aggressività, psicosi e comportamenti inappropriati. Tuttavia, la maggioranza dei farmaci antipsicotici non è approvata per il trattamento dei BPSD e pertanto il loro utilizzo nei pazienti con demenza rimane *off-label*. Le uniche eccezioni a questo sono rappresentate dall'aloiperidolo e dal risperidone, il cui utilizzo è approvato in scheda tecnica con le seguenti indicazioni:

- *Aloperidolo*: "trattamento di 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 se stessi o gli altri".

- *Risperidone*: "trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri".

Inoltre, i dati di sicurezza disponibili sull'utilizzo dei farmaci antipsicotici nei pazienti con demenza evidenziano gravi eventi avversi, inclusi ictus ischemico, fratture, aritmie, tromboembolia venosa, polmonite e morte. Tale dato ne complica marcatamente l'utilizzo nella pratica clinica. Da un punto di vista farmacodinamico, gli antipsicotici svolgono la loro opera esercitando un'azione antagonista su alcuni sistemi recettoriali che utilizzano i neurotrasmettitori chimici dopamina e serotonina. Tuttavia, alcuni significativi effetti collaterali sono ascrivibili al meccanismo di interferenza esercitato su altri recettori, come quelli adrenergici, istaminergici e colinergici. Gli eventi avversi sembrano essere dose-dipendenti, giustificando il principio per cui l'eventuale terapia andrebbe intrapresa a basse dosi, con lenta titolazione e stretto monitoraggio della

tollerabilità.

Nell'utilizzare farmaci antipsicotici per il trattamento dei BPSD, appare buona pratica: a) informare il paziente e i familiari della scelta terapeutica e dei possibili rischi e benefici; b) individualizzare la scelta di uno specifico agente tenendo conto del profilo di rischio clinico e vascolare del paziente; c) utilizzare la dose minima efficace e proseguire il trattamento per il più breve tempo possibile rivalutando il paziente almeno ogni 6 settimane per verificare se la terapia sia ancora necessaria; d) interrompere il trattamento con farmaci antipsicotici se il paziente non ottiene un chiaro beneficio dall'assunzione continuativa del farmaco o all'insorgenza di effetti collaterali e dopo aver condiviso la decisione con il paziente, i familiari ed i caregiver.

Gli antipsicotici si suddividono in due grandi categorie: convenzionali (detti anche tipici o di prima generazione) e atipici (detti anche di seconda e terza generazione).

Antipsicotici convenzionali

In uso fin dagli anni '50 principalmente per il trattamento della schizofrenia, gli antipsicotici convenzionali sono stati per decenni il fulcro del trattamento delle psicosi nella demenza, nonostante una sostanziale mancanza di evidenze scientifiche a sostegno del loro utilizzo. Esistono tre principali classi chimiche di questi farmaci: fenotiazine, butirrofenoni e tioxanteni; il capostipite di questo gruppo è l'aloiperidolo, ma vi è un comune utilizzo anche di clorpromazina, promazina, periciazina, clotiapina. Tutti questi principi condividono un'elevata affinità per il recettore D2 della dopamina. Il blocco di questi recettori nelle vie mesolimbiche e mesocorticali sembra essere responsabile dell'azione neurolettica, apparentemente la più importante nel trattamento dei sintomi psicotici. Il blocco di questi recettori nella via nigrostriatale è, invece, correlato ai temuti e frequenti effetti extrapiramidali.

L'esordio degli effetti extrapiramidali può essere precoce e acuto e si sviluppa più spesso all'inizio del trattamento o quando la dose viene aumentata; generalmente mostra un andamento dose di-

pendente, cioè risponde alla riduzione della dose ed è reversibile alla sospensione della terapia, rappresentando anche la principale causa di scarsa aderenza al trattamento.

Gli effetti extrapiramidali tardivi come le discinesie tardive sono, invece, effetti avversi più gravi, a volte debilitanti e stigmatizzanti, che richiedono una terapia farmacologica aggiuntiva. Possono avere un significativo impatto sulla qualità della vita ed essere talvolta irreversibili all'interruzione della terapia antipsicotica. Altri effetti collaterali sono riconducibili alle proprietà anticolinergiche di questi farmaci e includono secchezza delle fauci, sedazione, confusione mentale, delirio, caduta, ipotensione ortostatica. Gli antipsicotici convenzionali possono inoltre indurre allungamento dell'intervallo QT sull'elettrocardiogramma, e attraverso questa alterazione, possono favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari gravi e morte improvvisa. Più rara nel caso di pazienti con BPSD è la sindrome maligna da neurolettici, grave condizione che si presenta con febbre alta, rigidità muscolare, alterazione dello stato di coscienza fino al coma ed elevato rischio di morte.

Antipsicotici atipici

I farmaci appartenenti a questa classe sono stati autorizzati negli anni '90 e approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense esclusivamente per il trattamento della schizofrenia. La clozapina è stata il primo antipsicotico atipico disponibile; altri principi attivi di comune utilizzo sono: risperidone, olanzapina e quetiapina. Fatta ecce-

zione per il risperidone, il loro utilizzo è attualmente *off-label* per la gestione dei BPSD. Gli antipsicotici atipici si caratterizzano per una maggior affinità per il recettore serotoninergico (5HT_{2A}) rispetto al recettore dopaminergico (D₂). L'aripiprazolo, spesso identificato come agente di terza generazione, è uno degli agenti più recentemente introdotti sul mercato. Agisce come agonista parziale dopaminergico, ed è utilizzato *off-label* e con minor frequenza nei pazienti con BPSD. Gli antipsicotici atipici agiscono legandosi a recettori cerebrali diversi, inclusi i recettori per la serotonina, l'istamina, il glutammato, la noradrenalina e l'acetilcolina.

Gli antipsicotici atipici sono attualmente i farmaci più utilizzati per il trattamento della psicosi e dei comportamenti inappropriati (quali agitazione e aggressività) nei pazienti con demenza, in ragione del migliore profilo di sicurezza rispetto ai farmaci convenzionali e soprattutto alla minore frequenza di insorgenza di effetti collaterali extrapiramidali, come il parkinsonismo e la discinesia, soprattutto a bassi dosaggi. Tuttavia, anche il trattamento con antipsicotici atipici può essere associato ad allungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (e il relativo aumentato rischio di complicanze aritmiche e morte improvvisa), aumentato rischio di tromboembolismo venoso, ictus cerebrale e morte. Gli antipsicotici di seconda generazione sono inoltre stati associati ad aumentato rischio di sonnolenza, letargia, delirio, capogiri e ipotensione ortostatica. La loro assunzione a lungo termine può essere associata ad incremento ponderale, dislipidemia e

Gli effetti extrapiramidali si classificano come segue:

Precoci	Distonia	Contrazioni muscolari involontarie di lunga durata (sostenute) che possono forzare le persone in posizioni anomale, ad esempio causando una rotazione di tutto il corpo, del tronco, degli arti o del collo
	Acatisia	Stato di irrequietezza motoria in cui il soggetto è costretto a muoversi continuamente a causa di una rigidità muscolare severa
	Parkinsonismo	Rigidità, tremore, difficoltà ad iniziare il movimento, disturbi di postura e di equilibrio
Tardivi	Discinesie tardive	Movimenti facciali involontari e ripetitivi come smorfie, lingua sporgente, crisi oculogire e arricciamento delle labbra, così come movimenti del busto e degli arti

ridotta tolleranza al glucosio. Più raro, invece, l'insorgere di una sindrome maligna da neurolettici in corso di trattamento con antipsicotici atipici.

La clozapina mostra il miglior profilo di sicurezza in termini di effetti extrapiramidali ma il suo utilizzo si associa ad aumentato rischio di agranulocitosi. Tale condizione, potenzialmente in grado di produrre gravi conseguenze di natura infettiva, richiede uno stretto monitoraggio della conta leucocitaria, come peraltro indicato in scheda tecnica (una volta a settimana nelle prime 18 settimane, successivamente una volta al mese per tutta la durata del trattamento e per le prime 4 settimane dalla sospensione del farmaco).

Normativa vigente sulla prescrizione degli antipsicotici

Data l'elevata incidenza di effetti collaterali legati all'impiego dei farmaci antipsicotici nella popolazione anziana e l'evidenza di aumentato rischio di eventi avversi severi, inclusi eventi cerebrovascolari acuti e morte, nei pazienti con BPSD trattati con antipsicotici, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto necessaria la definizione di un programma di farmacovigilanza attiva relativo agli antipsicotici convenzionali e atipici nella terapia dei BPSD (comunicati AIFA 21 luglio 2005 e 28 dicembre 2006). Tale attività si esplica in centri specialistici, identificati dalle Regioni, che sono autorizzati alla prescrizione, con procedura di rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) ed in regime di distribuzione diretta. Con la determina di AIFA n. 443 del 23/4/2013 è stato abolito l'obbligo di prescrizione con diagnosi e piano terapeutico dei farmaci antipsicotici di seconda generazione, quali aripiprazolo, asenapina, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone e ziprasidone, e autorizzata la prescrizione autonoma da parte dei medici di medicina generale.

Farmaci antidepressivi

I farmaci antidepressivi esercitano importanti azioni sul metabolismo dei neurotrasmettitori di tipo monoaminergico e sui loro recettori, inclusi serotonina,

noradrenalina e dopamina, neuromediatori coinvolti a livello cerebrale nella regolazione dell'umore e del comportamento. Le evidenze di efficacia dei farmaci antidepressivi per le turbe dell'umore incluse nei BPSD sono scarse.

Secondo le raccomandazioni di riferimento (NICE, NG97 -2018), i farmaci antidepressivi non dovrebbero essere utilizzati di routine nella gestione della depressione lieve-moderata nei pazienti con demenza lieve-moderata, se non indicato da un preesistente severo disturbo psichiatrico. È invece consigliato il trattamento psicologico per i pazienti con demenza che manifestino ansia o depressione di grado lieve-moderato. A fronte di una sostanziale mancanza di evidenze a supporto dell'utilizzo di farmaci antidepressivi nei pazienti con ansia o sintomatologia depressiva in corso di demenza, questi farmaci sono di frequente utilizzo nella pratica clinica, più comunemente per il trattamento di depressione e ansia correlate alle fasi iniziali ed intermedie di malattia.

Se si sceglie di utilizzare farmaci antidepressivi in pazienti con BPSD, è buona pratica partire con dosaggi molto bassi e incrementarli lentamente per evitare effetti da *up-regulation* recettoriale che potrebbero condurre ad un'intensa sedazione o uno stato di agitazione iatrogeni nei primissimi giorni di cura. I farmaci antidepressivi non manifestano i loro effetti clinici prima di un periodo di circa 4-6 settimane e la loro interruzione deve essere graduale. Gli antidepressivi sono classificati in base al loro meccanismo di azione o alla loro struttura chimica in:

- *SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina)*: agiscono mediante selettiva e potente inibizione della ricaptazione della serotonina, aumentandone i livelli cerebrali. Alcuni degli SSRI più frequentemente prescritti nei pazienti con BPSD includono: citalopram, escitalopram, sertralina e paroxetina. Questa categoria di farmaci antidepressivi è utilizzata per trattamento dei sintomi depressivi e dell'ansia nella demenza e negli individui anziani per la migliore tollerabilità e sicurezza evidenziate rispetto agli antidepressivi delle altre

classi. Effetti collaterali descritti includono apatia, nausea, inappetenza, calo ponderale, diarrea, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico con iponatriemia, bruciore epigastrico, sanguinamenti gastrointestinali alti, cefalea, irritabilità, acatisia, disturbi del sonno, disfunzione sessuale, peggioramento dei sintomi depressivi e ideazione suicidaria nelle prime settimane

di trattamento, prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma e correlato rischio di aritmie ventricolari fatali. In merito a quest'ultima evenienza, è consigliabile sottoporre il paziente in trattamento con SSRI a regolari controlli elettrocardiografici per la stima dell'intervallo QT. Gli SSRI sono infine associati ad aumentato rischio di cadute e fratture.

PRINCIPALI FARMACI ANTIPSIKOTICI E FORMULAZIONI DI PIÙ FREQUENTE UTILIZZO

Classe di appartenenza	Principio attivo	Formulazione disponibile in Italia
ANTIPSIKOTICI CONVENZIONALI	ALOPERIDOLO	1 mg compresse 5 mg compresse 2 mg/mL gocce orali soluzione 10 mg/mL gocce orali soluzione 2 mg/mL soluzione iniettabile 5 mg/2 mL soluzione iniettabile
	PROMAZINA	4 g/100 mL gocce orali soluzione 40 mg/mL gocce orali soluzione 25 mg/mL soluzione iniettabile
	PERICIAZINA	10 mg compresse 2 g/100 mL gocce orali soluzione
	CLOTIAPINA	40 mg compresse 100 mg/mL gocce orali soluzione 40 mg/ 4 mL soluzione iniettabile
ANTIPSIKOTICI ATIPICI	CLOZAPINA	25 mg compresse divisibili 100 mg compresse divisibili
	RISPERIDONE	1 mg compresse 2 mg compresse 3 mg compresse 4 mg compresse 1 mg/mL gocce orali soluzione
	QUETIAPINA	25 mg compresse rivestite 100 mg compresse rivestite 200 mg compresse rivestite 300 mg compresse rivestite 100 mg compresse rivestite divisibili 200 mg compresse rivestite divisibili 300 mg compresse rivestite divisibili 50 mg compresse rilascio prolungato 150 mg compresse rilascio prolungato 200 mg compresse rilascio prolungato 300 mg compresse rilascio prolungato 400 mg compresse rilascio prolungato

PRINCIPALI FARMACI ANTIDEPRESSIVI E FORMULAZIONI DI PIU' FREQUENTE UTILIZZO

Classe di appartenenza	Principio attivo	Formulazione disponibile in Italia
SSRI	CITALOPRAM	20 mg compresse rivestite 40 mg compresse rivestite 20 mg compresse rivestite divisibili 40 mg compresse rivestite divisibili 40 mg/mL gocce orali soluzione
	ESCITALOPRAM	10 mg compresse rivestite divisibili 20 mg compresse rivestite divisibili 10 mg compresse orodispersibili/ sublinguali 20 mg compresse orodispersibili/ sublinguali 10 mg/mL gocce orali soluzione 20 mg/mL gocce orali soluzione
	SERTRALINA	50 mg compresse rivestite 100 mg compresse rivestite 50 mg compresse rivestite divisibili 100 mg compresse rivestite divisibili 20 mg/mL concentrato per soluzione orale
	VORTIOXETINA	5 mg compresse rivestite 10 mg compresse rivestite 20 mg compresse rivestite 20 mg/mL gocce orali soluzione
SNRI	VENLAFAXINA	37.5 mg capsule rigide rilascio modificato/prolungato 75 mg capsule rigide rilascio modificato/prolungato 150 mg capsule rigide rilascio modificato/prolungato 225 mg capsule rigide rilascio prolungato 37,5 mg compresse rilascio prolungato 75 mg compresse rilascio prolungato 150 mg compresse rilascio prolungato 225 mg compresse rilascio prolungato 300 mg compresse rilascio prolungato 75 mg/mL soluzione orale
	DULOXETINA	30 mg capsule rigide gastroresistenti 60 mg capsule rigide gastroresistenti 90 mg capsule rigide gastroresistenti 120 mg capsule rigide gastroresistenti 20 mg capsule gastroresistenti 30 mg capsule gastroresistenti 40 mg capsule gastroresistenti 60 mg capsule gastroresistenti
NDRI	BUPROPIONE	150 mg compresse rilascio modificato/prolungato 300 mg compresse rilascio modificato
NaSSA	MIRTAZAPINA	30 mg compresse rivestite 30 mg compresse rivestite divisibili 15 mg compresse orodispersibili 30 mg compresse orodispersibili/ compresse sublinguali
	MIANSERINA	30 mg compresse rivestite
SARI	TRAZODONE	50 mg compresse rivestite divisibili 100 mg compresse rivestite divisibili 75 mg compresse divisibili rilascio prolungato 150 mg compresse divisibili rilascio prolungato 300 mg compresse divisibili rilascio prolungato 60 mg/ml gocce orali soluzione 50 mg/5 ml soluzione iniettabile

- *SNRI (Inibitori della Ricaptazione della Serotonina e Noradrenalina)*: agiscono mediante inibizione della ricaptazione della serotonina e noradrenalina, aumentandone i livelli cerebrali. Alcuni degli SNRI più frequentemente prescritti a pazienti con BPSD includono: venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina. I farmaci antidepressivi appartenenti a questa classe hanno un discreto profilo di tollerabilità e sicurezza. Il profilo degli effetti avversi è piuttosto simile a quello degli SSRI, ed include nausea, diarrea, insonnia o sonnolenza, disfunzione sessuale, secchezza delle fauci, vertigini, costipazione, astenia e ipertensione arteriosa (dose-dipendente per la venlafaxina).
- *NaSSA (Antidepressivi Noradrenergici e Selettivi Serotoninergici)*: agiscono aumentando i livelli cerebrali di noradrenalina e serotonina. I NaSSA includono mirtazapina e mianserina. È stato dimostrato un discreto beneficio della mirtazapina sui disturbi del sonno e sulla qualità del sonno. I più frequenti effetti collaterali di questa classe includono sedazione, aumento dell'appetito e del peso, capogiri, secchezza delle fauci, stipsi.
- *Trazodone*: è un inibitore della ricaptazione della serotonina e un antagonista dei recettori 5HT_{2A}, che risulta particolarmente efficace nel controllo dell'agitazione e dei disturbi del sonno nell'anziano. Per questa sua caratteristica è comunemente utilizzato nei pazienti con demenza che manifestino ansia, agitazione o insonnia. Ha un buon profilo di sicurezza cardiovascolare, sebbene possa indurre ipotensione ortostatica, sedazione, vertigini, costipazione, visione offuscata, disfunzione sessuale e aumento del rischio di caduta.
- *Antidepressivi triciclici e IMAO (Inibitori delle Monoaminossidasi)*: hanno scarsissimo utilizzo nei pazienti con demenza a causa dei marcati effetti collaterali cui la popolazione geriatrica appare particolarmente suscettibile. Nell'anziano, in particolare, sono stati descritti, soprattutto in seguito all'uso di triciclici, secchezza delle fauci e gusto amaro o metallico, fastidio a livello epigastrico, stipsi, vertigini, tachicardia, palpitazioni, visione annebbiata (ridotta accomodazione, con au-

mento del rischio di glaucoma) e ritenzione urinaria. L'azione anticolinergica di questi agenti può inoltre aggravare i sintomi cognitivi della demenza e precipitare quadri di confusione mentale. Tra gli effetti cardiovascolari vi sono ipotensione ortostatica, tachicardia sinusale e un variabile prolungamento dei tempi di conduzione intracardiaci, con il rischio di aritmie, in particolare in caso di sovradosaggio. Gli inibitori delle MAO possono indurre sedazione o eccitazione psicomotoria e presentano un elevato rischio di ipotensione posturale.

Farmaci antidemenza

Le due classi di farmaci utilizzate nella gestione di sintomi cognitivi della demenza sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e la memantina. In entrambi i casi si tratta di farmaci sintomatici che hanno come target i sintomi cognitivi della malattia.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi agiscono inattivando l'enzima che degrada il neurotrasmettitore acetilcolina, e incrementando così indirettamente la disponibilità di quest'ultima nello spazio sinaptico. Gli anticolinesterasici attualmente impiegati sono donepezil, rivastigmina e galantamina. Tra gli effetti collaterali più frequenti si riportano vertigini, diarrea, nausea, vomito, bradicardia e sincope. Gli inibitori della colinesterasi sono approvati nel trattamento della demenza di Alzheimer di grado lieve e moderato. La rivastigmina è approvata per il trattamento sintomatico della demenza di grado lieve e moderato nei pazienti con malattia di Parkinson idiopatico.

La memantina è un antagonista non competitivo a bassa affinità del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) in grado di modulare la concentrazione di calcio intracellulare riducendo la sovrastimolazione glutammatergica. I più comuni effetti collaterali del farmaco comprendono vertigini, instabilità posturale, cefalea, confusione e stipsi. Attualmente la memantina è approvata nel trattamento della demenza di grado moderato e grave. Nonostante esistano delle evidenze sparse a supporto di un possibile beneficio dei farmaci antidemenza su alcuni

sintomi inclusi agitazione, aggressività, deliri e allucinazioni, il loro utilizzo per il trattamento dei BPSD è *off-label*.

Farmaci sedativo-ipnotici

I farmaci sedativo-ipnotici includono le benzodiazepine, i derivati benzodiazepinici, gli agenti benzodiazepino-simili (anche noti come *Z-drugs*), i barbiturici.

Le benzodiazepine, i derivati benzodiazepinici e le *Z-drugs* sono i farmaci sedativo-ipnotici più utilizzati nei pazienti anziani ed hanno ormai completamente sostituito i barbiturici nel trattamento di disturbo d'ansia o di sonno, gravati questi ultimi da ridotta sicurezza e tollerabilità.

Le benzodiazepine (BZD) sono una classe farmacologica con azione ansiolitica, sedativo-ipnotica, anticonvulsivante e miorilassante e, pertanto, vengono usate per trattare una vasta gamma di condizioni, tra cui ansia, panico, insonnia, convulsioni, spasmi muscolari e astinenza da alcol.

Il meccanismo di azione alla base di questi mol-

plici effetti è l'interazione con il sito allosterico del recettore GABA-A che agevola il passaggio di ioni cloro, potenziando il segnale inibitorio dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), conducendo a una ridotta eccitabilità neuronale.

Il clordiazepossido fu la prima benzodiazepina sintetizzata nel 1955 da parte di Leo Sternbach presso Hoffmann-La Roche; subito dopo, nel 1960, fu approvato e introdotto in mercato il diazepam.

Le benzodiazepine possono essere classificate in funzione della loro emivita plasmatica:

- *emivita breve o brevissima* (2-6 ore): triazolam e midazolam;
- *emivita intermedia* (6-24 ore): oxazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam e temazepam;
- *emivita lunga* (40-250 ore): clordiazepossido, diazepam, flurazepam.

Gli individui anziani possiedono una ridotta capacità di metabolizzare questi farmaci ed una conseguente tendenza all'accumulo di tali sostanze nel sangue. Per tali motivi, laddove si rendesse necessaria la prescrizione di tali composti, sarebbe prefe-

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI COGNITIVI DELLA DEMENZA E FORMULAZIONI DI PIU' FREQUENTE UTILIZZO

Classe di appartenenza	Principio attivo	Formulazione disponibile in Italia
INIBITORI DI ACETILCOLINESTERASI (AChEI)	DONEPEZIL	5 mg compresse rivestite 10 mg compresse rivestite 10 mg compresse rivestite divisibili 5 mg compresse orodispersibili 10 mg compresse orodispersibili
	RIVASTIGMINA	1.5 mg capsule rigide 3 mg capsule rigide 4.5 mg capsule rigide 6 mg capsule rigide 4.6 mg/24 ore cerotto transdermico 9.5 mg/24 ore cerotto transdermico 13.3 mg/24 ore cerotto transdermico
	GALANTAMINA	8 mg capsule rigide rilascio prolungato 16 mg capsule rigide rilascio prolungato 24 mg capsule rigide rilascio prolungato
ANTAGONISTA NMDA	MEMANTINA	10 mg compresse rivestite 20 mg compresse rivestite 10 mg compresse rivestite divisibili 20 mg compresse rivestite divisibili 5 mg/erogazione soluzione orale

ribile prediligere le molecole a breve emivita, cioè con la capacità di perdurare per meno tempo nel sangue. L'emivita plasmatica influenza anche la capacità ad indurre gli effetti avversi più comuni, che comprendono sedazione, compromissione cognitiva e psicomotoria, ed effetti paradossi quali insonnia, ansia, incubi, allucinazioni, iperattività, aggressività, depressione.

L'utilizzo di benzodiazepine nell'anziano è limitato da importanti problemi di sicurezza. Tali composti sono infatti noti indurre sedazione e un aumentato rischio di disturbi dell'equilibrio e di andatura, con elevata incidenza di cadute e di fratture dell'anca. L'assunzione prolungata di farmaci sedativo-ipnotici può inoltre condurre a dipendenza, anche in età geriatrica. È noto che la loro brusca sospensione può provocare la comparsa di sintomi da sospensione che includono nausea, tremori, ansia, sudorazione, incubi, disturbi della memoria e della concentrazione, convulsioni e sintomi psicotici.

Le *Z-drugs* come zolpidem, zopiclone, zaleplon, agiscono con meccanismo simile alle benzodiazepine ma rispetto a queste dimostrano una minore propensione ad indurre assuefazione e dipendenza.

In considerazione del problematico profilo di sicurezza dei farmaci sedativo-ipnotici nella popolazione anziana, l'utilizzo di tutti i composti appartenenti alle categorie di benzodiazepine e benzodiazepino-simili è considerato inappropriato nei pazienti in età geriatrica. Nei pazienti con demenza, l'utilizzo di sedativi-ipnotici può inoltre determinare un peggioramento dei sintomi cognitivi, oltre ai noti effetti avversi su equilibrio, capacità di locomozione e rischio di caduta. Per tali ragioni, è buona pratica evitare l'utilizzo di sedativo-ipnotici per il trattamento dei BPSD.

Farmaci anticonvulsivanti

I farmaci anticonvulsivanti agiscono con molteplici meccanismi di azione che prevedono la riduzione dell'eccitabilità della membrana mediante interazione con i recettori dei neurotrasmettitori o i canali ionici (canali del sodio, recettori dell'acido gamma-amminobutirrico di tipo A o sui canali del cal-

cio). Gli anticonvulsivanti sono impiegati sia per il trattamento di aggressività, ostilità, agitazione e sintomi simili alla mania, che come stabilizzanti dell'umore in alcune condizioni psichiatriche come, per esempio, il disturbo bipolare o l'ansia grave. I primi ad essere utilizzati a questo scopo furono la carbamazepina e l'acido valproico. Più recentemente, nuovi anticonvulsivanti come lamotrigina, oxcarbazepina, gabapentin, pregabalin, topiramato sono stati proposti come possibili alternative nel trattamento di queste condizioni. Tuttavia, la necessità di stretto monitoraggio degli effetti collaterali come la sedazione, l'alto rischio di tossicità ematologica, renale ed epatica e le interazioni farmacologiche possono limitarne l'utilizzo, specialmente nella popolazione anziana.

Le prove di efficacia a supporto dell'utilizzo di farmaci anticonvulsivanti di comune impiego come, per esempio, il valproato sodico nella gestione dell'agitazione o dell'aggressività in pazienti con demenza sono insufficienti e, secondo le linee guida di riferimento (NICE, NG97 -2018), l'utilizzo non è raccomandato in questa popolazione, fatto salvo la sussistenza di una condizione psichiatrica associata alla demenza che ne giustifichi la prescrizione.

Melatonina

La melatonina è un metabolita del triptofano monoaminergico, sintetizzato principalmente nella ghiandola pineale dal suo precursore serotonina. È un importante responsabile della regolazione del ritmo circadiano. La melatonina è approvata per il trattamento farmacologico dell'insonnia primaria nella popolazione adulta. È noto che le prime fasi della malattia di Alzheimer siano caratterizzate da una diminuzione della produzione di melatonina e che questo favorisca l'insorgenza di agitazione pomeridiana, disturbi del sonno e ritmo circadiano interrotto. Tuttavia, le prove di efficacia a supporto dell'utilizzo di melatonina per i disturbi del sonno nel paziente con demenza sono insufficienti a raccomandarne la prescrizione in questa popolazione.



MODULO 2 TRATTAZIONE DEI PRINCIPALI BPSD IN ORDINE ALFABETICO

AGGRESSIVITA'

Definizione

L'aggressività nella demenza è caratterizzata da comportamenti verbalmente e/o fisicamente minacciosi rivolti a persone, oggetti o a se stessi. Spesso è quantificata da atti specifici che possono includere: insulti verbali, grida, urla, linguaggio osceno, colpi, pugni, calci, spinte, lancio di oggetti. L'aggressività può essere una risposta intenzionale e manifesta ad una violazione dello spazio personale o ad una minaccia percepita. Spesso si verifica durante le attività di cura della persona che comportano uno stretto contatto tra assistente e paziente (come durante l'igiene personale). L'aggressività può anche derivare da una sottostante depressione, da sintomi psicotici, da fattori di stress ambientale e/o da bisogni non soddisfatti. I comportamenti aggressivi sono associati ad un notevole carico di lavoro e stress per il caregiver, ad una riduzione della qualità della vita e ad una più precoce istituzionalizzazione. Sebbene non sia frequente, una grave conseguenza dell'aggressività può essere la violenza sia verso la persona affetta da demenza che verso terzi, così come l'uso di contenzione fisica o farmacologica.

Strumenti di valutazione

- *Rating scale for Aggressive behaviour in the Elderly (RAGE)*: scala a 21 item compilata dagli assistenti o dal personale delle strutture residenziali per quantificare il tipo, la frequenza e l'andamento di tre fattori (aggressione fisica, aggressione verbale e comportamento antisociale) nei tre-cinque giorni precedenti la valutazione;
- *Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)*: item dedicati all'aggressività fisica del paziente (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Neuropsychiatric Inventory (NPI) e NPI-Clinician (NPI-C)*: item dedicati ad agitazione/aggressività (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BRSD)*: include item specifici per la valutazione di irritabilità/aggressività (vedi descrizione nel modulo 1);

Diagnosi differenziale

- *Agitazione*: nonostante siano spesso coesistenti, nei pazienti con demenza l'aggressività può presentarsi indipendentemente dall'agitazione o può costituirne una conseguenza.

Trattamento

Il primo approccio terapeutico deve fondarsi sulla ricerca e sulla correzione di possibili fattori precipitanti o aggravanti un quadro di aggressività. Tali fattori sono in genere reversibili ed includono condizioni di disagio fisico (per esempio dolore, febbre, infezioni, stipsi, ritenzione urinaria), effetti avversi farmacologici, sintomi psicotici, fattori di natura socio-ambientale (per esempio variazioni di domicilio, temperatura, illuminazione, alternanza del caregiver, inappropriata interazione con il caregiver, scarsa o eccessiva stimolazione). L'aggressività è frequentemente la manifestazione di un disagio fisico o emotivo. Se non compresa e contrastata in maniera inappropriata, l'aggressività può sfociare nelle cosiddette reazioni catastrofiche, improvvise esplosioni emotive, verbali o fisiche, che possono mettere a grave rischio l'incolumità del paziente e di chi gli sta intorno. Dopo questo primo approccio terapeutico sono possibili due tipi di strategie di trattamento:

- *Approccio non farmacologico*. Questo tipo di trattamento deve essere strettamente individua-

lizzato, diretto al paziente e al caregiver, basato su interventi di natura psico-sociale. Il caregiver deve essere istruito a riconoscere i fattori trigger e i comportamenti scatenanti le manifestazioni aggressive. Tra gli interventi non farmacologici specifici, le terapie tattili come, per esempio, la digitopressione e il massaggio, la musicoterapia e l'impiego di luce brillante appaiono conferire un certo beneficio in presenza di aggressività.

- *Approccio farmacologico.* I farmaci antipsicotici sono comunemente utilizzati per il controllo dell'aggressività quando si rende necessario un approccio di tipo farmacologico e cioè quando il sintomo è di gravità tale da mettere a rischio l'incolumità del paziente e di chi gli sta intorno. Nonostante diversi agenti antipsicotici appartenenti alle classi dei composti convenzionali e atipici siano impiegati *off-label* per il controllo dell'aggressività, ad oggi solo aloperidolo e risperidone risultano approvati per il trattamento dell'aggressività persistente nei pazienti con demenza quando strategie non farmacologiche abbiano fallito. Al momento della prescrizione di farmaci antipsicotici, è buona pratica clinica comunicare e condividere la scelta terapeutica con il caregiver o i familiari, utilizzare le minime dosi efficaci, rivalutare regolarmente il trattamento. Tutti i farmaci antipsicotici sono gravati da numerosi effetti avversi anche potenzialmente seri come ictus cerebrali e morte. Ad oggi non vi è sufficiente evidenza di efficacia per raccomandare l'utilizzo di anticonvulsivanti come l'acido valproico per il controllo dell'aggressività nei pazienti con demenza. L'utilizzo di farmaci sedativi come le benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili dovrebbe essere evitato, se possibile, per l'elevato rischio di eventi avversi correlati quali sedazione eccessiva, peggioramento della sintomatologia cognitiva, confusione, delirium, cadute e fratture.

AGITAZIONE

Definizione

L'agitazione nella demenza include comportamenti quali irrequietezza, movimenti a passo di marcia, attività motorie aberranti (ad esempio, torcersi le mani), vocalizzazioni dirimpenti. È possibile identificare specifiche sindromi da agitazione:

- 1) fenotipo fisico non aggressivo (vestizione o svestizione inappropriate, comportamenti socialmente inappropriati, comportamento di fuga, tendenza a manipolare, accumulare o nascondere oggetti, manierismi, comportamenti ripetitivi, irrequietezza);
- 2) fenotipo fisicamente aggressivo (mordere, colpire, far male a se stessi o ad altri, cadere intenzionalmente, spingere, sputare, lanciare oggetti per colpire altri, avance sessuali fisiche);
- 3) fenotipo verbale non aggressivo (comportamenti che ricercano attenzione, lamentele, negativismo, domande o frasi ripetitive);
- 4) fenotipo verbalmente aggressivo (imprecare, emettere rumori, urlare, avance sessuali verbali).

Strumenti di valutazione

- *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Scala di agitazione di Pittsburgh* (*Pittsburgh Agitation Scale*, PAS): valuta la presenza e la gravità dei sintomi di agitazione in quattro aree (vocalizzazione aberrante, agitazione motoria, aggressività e resistenza alle cure) sulla base di osservazione diretta per brevi periodi. Lo strumento è validato nella versione italiana;
- *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) e *NPI-Clinician* (NPI-C): item dedicati a agitazione/aggressività e comportamento motorio aberrante (vedi descrizione nel modulo 1).

Diagnosi differenziale

- *Aggressività*: può presentarsi indipendentemente o come conseguenza dell'agitazione;
- *Delirium*: l'agitazione può comparire in corso di delirium. In questo caso si accompagna a mar-

cato deficit di attenzione e può presentarsi insieme ad altri sintomi cognitivi, comportamentali e psicotici caratterizzanti il delirium. Inoltre, analogamente al delirium, l'agitazione può derivare da fattori organici potenzialmente reversibili come dolore, infezioni, condizioni metaboliche, effetti collaterali di farmaci, intossicazione/astinenza da farmaci o sostanze, problemi alimentari derivanti da intolleranze specifiche e/o tossine (vedi focus sul delirium).

Trattamento

Il primo approccio terapeutico richiede l'identificazione e il trattamento di potenziali fattori precipitanti o aggravanti (ad esempio patologie metaboliche ed infettive, stipsi, ritenzione urinaria, farmaci, dolore). Dopo questa prima fase sono possibili due strategie terapeutiche:

- *Approccio non farmacologico.* Le evidenze ad oggi disponibili non sono sufficienti ad identificare con certezza trattamenti non farmacologici efficaci. Tra le strategie terapeutiche non farmacologiche, la musicoterapia sembra essere uno strumento utile nel ridurre l'agitazione nei pazienti istituzionalizzati, in particolare quando l'intervento è individualizzato e ha carattere interattivo.
- *Approccio farmacologico.* Gli antipsicotici, sia agenti convenzionali che atipici, sono i farmaci più comunemente utilizzati per il controllo dell'agitazione, nonostante sia nota una efficacia limitata e il loro utilizzo sia gravato da numerosi effetti collaterali quali sedazione, sintomi extrapiramidali, cadute, confusione, delirium, ictus cerebrali e morte. È dunque buona pratica clinica utilizzare i farmaci antipsicotici solo in situazioni in cui l'agitazione è grave e rappresenta una condizione potenzialmente pericolosa per il paziente e per coloro che stanno intorno a lui. È necessario comunicare e condividere la scelta terapeutica con il caregiver o i familiari, utilizzare le minime dosi efficaci, rivalutare regolarmente il trattamento. Tutti i farmaci antipsicotici sono utilizzati *off-label* per il trattamento dei BPSD, inclusa l'agitazione, ad eccezione di aloperidolo, indicato

per aggressività e sintomi psicotici, e risperidone, indicato per aggressività persistente. Ad oggi non vi è sufficiente evidenza di efficacia per raccomandare l'utilizzo di anticonvulsivanti come l'acido valproico per il controllo dell'agitazione nei pazienti con demenza. Farmaci sedativi come le benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili dovrebbero essere evitati per l'elevato rischio di eventi avversi correlati quali sedazione eccessiva, peggioramento della sintomatologia cognitiva, confusione, delirium, cadute e fratture.

ANSIA

Definizione

L'ansia può essere descritta come una condizione interna caratterizzata da: pensieri di preoccupazione, angoscia, apprensione e/o stato di allerta; emozioni quali paura, disagio o timore, sensazioni fisiche di tensione muscolare, tremore, affaticamento, nausea, iperventilazione/respiro corto, cefalea, insonnia, palpitazioni associate a iperattività autonoma, comportamenti come l'evitamento, il torcersi le mani, il camminare, la richiesta di assistenza o l'irrequietezza.

I pazienti con demenza manifestano sintomatologia ansiosa frequentemente non riconducibile ad una precisa entità nosologica del DSM-5 come, per esempio, il disturbo d'ansia generalizzato. Possono esprimere preoccupazioni precedentemente non manifestate per aspetti quali le loro finanze, il futuro o la loro salute (nello specifico anche per la loro memoria); allo stesso modo, eventi o attività precedentemente ben tollerati, come essere lontani da casa, possono divenire stressanti e creare difficoltà. Una manifestazione comune dell'ansia nella demenza è la cosiddetta "sindrome di Godot", per cui una persona fa ripetutamente domande su un evento imminente. Tale comportamento sembra derivare da una diminuzione delle capacità cognitive (in particolare della memoria) e dall'incapacità di canalizzare le facoltà di pensiero residue in modo produttivo; questa focalizzazione può di-

ventare così incessante e persistente da creare un grosso peso per il caregiver e i familiari. Un altro sintomo d'ansia tipico dei pazienti affetti da demenza è la paura di essere lasciati soli, che può sfociare in fobia (ovvero una condizione di ansia sproporzionata rispetto all'effettivo pericolo); quest'ultima può insorgere non appena il coniuge o altro caregiver si allontanano e può manifestarsi con ripetute richieste di attenzione. Altre fobie frequenti in corso di demenza includono la paura della folla, dei viaggi, del buio o di attività come le cure igieniche.

Diagnosi differenziale

- *Depressione*: nei pazienti con demenza l'ansia è frequentemente associata a depressione, ne complica la gestione e può esacerbarsi fino a sfociare in fobie e attacchi di panico. Le due condizioni possono risultare difficilmente scindibili e l'approccio terapeutico deve essere globale e mirare al controllo della sintomatologia ansiosa e depressiva;
- *Agitazione*: i pazienti con demenza che manifestano agitazione possono presentare ansia associata a tale condizione. L'ansia può in questi casi derivare dal comportamento agitato e può essere associata a sintomatologia psicotica, irrequietezza o altra attività motoria aberrante.

Strumenti di valutazione

- *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*: item dedicati all'ansia, (vedi descrizione nel modulo 1);
- *NPI-Clinician (NPI-C)*: ampliamento dei domini relativi all'ansia, con inclusione di item relativi al sentirsi minacciati, all'espressione del viso, alle preoccupazioni per la salute, al pianto, alla paura dell'abbandono, alle domande ripetute, alla distraibilità e all'eccessiva preoccupazione, (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Rating Anxiety in Dementia (RAID)*: valuta la presenza e la gravità dei sintomi dell'ansia in base alle informazioni provenienti dalle fonti disponibili (osservazione diretta, caregiver, cartelle cliniche). Indaga quattro domini principali: preoccupazione, apprensione e vigilanza, tensione motoria e

iperattività autonoma;

- *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale (BEHAVE-AD)*, (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)*: strumento somministrato dal medico composto da 14 item che si riferiscono a sintomi di ansia psichica e di ansia somatica;
- *Geriatric Anxiety Inventory (GAI)*: strumento composto da 20 item, autocompilato o somministrato da personale medico, è stato sviluppato e validato specificatamente come strumento di misura dei disturbi d'ansia nella popolazione geriatrica. Questo strumento è validato nella sua versione italiana.

Trattamento

Nella formulazione di un piano terapeutico per il controllo dell'ansia è innanzitutto buona pratica individuare i fattori scatenanti i sintomi, così da minimizzarli, risolverli o prevenirli.

- *Approccio non farmacologico*. Secondo le raccomandazioni vigenti (NICE, NG97 - 2018), è necessario in primo luogo prendere in considerazione trattamenti di tipo psicologico nei pazienti con demenza lieve o moderata che manifestino ansia lieve-moderata. Interventi di tipo ambientale e comportamentale possono risultare utili nella prevenzione e nella gestione dell'ansia nella demenza ed includono, per esempio: evitare variazioni ambientali e di routine quotidiana, sollevare il paziente dalla necessità di prendere decisioni complesse, evitare la sovrastimolazione, offrire opportunità di successo, rinforzare le competenze acquisite. Gli interventi terapeutici devono avere carattere multidisciplinare, multicomponente ed essere quanto più personalizzati e rispondenti ai bisogni individuali del paziente.
- *Approccio farmacologico*. I farmaci ansiolitici come le benzodiazepine e gli antidepressivi appartenenti alla classe degli SSRI sono comunemente impiegati per il controllo della sintomatologia ansiosa, sebbene la prescrizione nei pazienti con demenza e ansia non sia supportata da prove di efficacia. Se si ritiene necessario introdurre

un trattamento farmacologico sintomatico per l'ansia in corso di demenza, la scelta della specifica molecola dovrebbe essere strettamente individualizzata e ritagliata sulle caratteristiche dei sintomi, la compresenza di altri BPSD (come sintomi depressivi o psicotici) e il profilo di rischio clinico del paziente (ovvero il suo grado di multimorbilità e polifarmacoterapia). È importante sottolineare che l'utilizzo di benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili non è raccomandato nei pazienti con demenza e dovrebbe essere evitato, se possibile, per l'elevato rischio di eventi avversi correlati quali sedazione eccessiva, peggioramento della sintomatologia cognitiva, confusione, delirium, cadute e fratture. Infine, l'utilizzo dei farmaci antidepressivi nella demenza non è raccomandato salvo nei casi in cui sia presente una precisa indicazione psichiatrica. Tra i farmaci antidepressivi, gli SSRI risultano essere preferiti in relazione al migliore profilo di sicurezza rispetto a farmaci di altre classi. Tuttavia, effetti avversi quali cadute, sanguinamenti gastrointestinali alti, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma e interazioni farmacologiche, sono possibili nei pazienti con demenza e più frequenti in età geriatrica.

APATIA

Definizione

Per apatia si intende una condizione caratterizzata da una significativa riduzione dell'attività di un individuo orientata verso obiettivi prefissati rispetto ai livelli precedenti di funzionamento. Ciò si traduce in alterazioni comportamentali (ridotto grado di attività e spirito di iniziativa), cognitive (scarsa motivazione e capacità di pianificazione), emotive (indifferenza, appiattimento affettivo) e dell'interazione sociale. L'apatia può manifestarsi in corso di diversi tipi di demenza già dalle prime fasi di malattia e tende a peggiorare con l'aumentare della gravità della stessa. Può inoltre manifestarsi già nei soggetti con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e predice un

più alto tasso di evoluzione in malattia di Alzheimer. L'apatia si associa ad una peggiore qualità di vita e a sentimento di frustrazione nel paziente e nei caregiver.

Strumenti di valutazione

- *Apathy Evaluation Scale* (AES): strumento composto da 18 item che valutano e quantificano gli aspetti emotivi, comportamentali e cognitivi dell'apatia durante le 4 settimane precedenti la valutazione, utilizzando una scala tipo Likert a 4 livelli. Ne esistono 3 versioni: la AES-C somministrata dal clinico; la AES-S autosomministrata; la AES-I compilata sulla base dell'osservazione diretta del comportamento da parte del caregiver. Lo strumento è validato in lingua italiana.
- *Apathy Inventory*: valuta tre dimensioni, quali ottundimento emotivo, mancanza di iniziativa e mancanza di interesse. Ne esistono tre versioni, la versione autosomministrata, la versione somministrata dal clinico e la versione basata sull'osservazione del caregiver.
- *Neuropsychiatric inventory* (NPI) e *Neuropsychiatric Inventory-Clinician* (NPI-C): includono tre item riguardanti la riduzione della partecipazione, l'interesse per nuovi eventi e l'espressione emotiva, (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Behavior Rating Scale for Dementia* (CERAD-BRSD): include item specifici per la valutazione di inerzia/apatia, (vedi descrizione nel modulo 1).

Diagnosi differenziale

- *Depressione*: l'apatia va distinta dai sintomi della depressione. Entrambi possono essere caratterizzati da perdita di motivazione, ma la prima non si correla a sintomi vegetativi, tristezza o segni di distress psicologico. I soggetti affetti da depressione tendono a manifestare un atteggiamento per lo più evitante, al contrario degli apatici che tendono ad essere remissivi e/o passivi.

Trattamento

Ad oggi non esistono raccomandazioni specifiche per il trattamento dell'apatia nei pazienti con demenza. Qualunque strategia di trattamento deve comunque prevedere l'identificazione di fattori precipitanti o aggravanti la sintomatologia (ad esempio dolore, infezioni sottostanti, effetti avversi di farmaci, disturbi di vista o udito non corretti) e tenere in considerazione la personalità premorbo.

- *Approccio non farmacologico.* Diverse attività di gruppo o individuali (come svolgere puzzle o giochi) o attività di stimolazione sensoriale (quali musicoterapia o arteterapia) sono impiegate per il trattamento dell'apatia nei pazienti con demenza, specialmente nelle fasi di disturbo cognitivo lieve o moderato. Qualunque sia la strategia non farmacologica proposta, è buona pratica condividere la scelta con il paziente e il caregiver e personalizzare l'intervento in relazione alle esigenze e caratteristiche individuali ed al contesto socio-ambientale.
- *Approccio farmacologico.* Anche in questo caso non esistono raccomandazioni definite per il trattamento dell'apatia. I farmaci più comunemente impiegati includono gli inibitori della colinesterasi, la memantina, e antidepressivi appartenenti alla classe degli SSRI, per esempio citalopram ed escitalopram. È bene, tuttavia, ricordare che non sono note sicure prove di efficacia a supporto dell'impiego di questi farmaci, nonostante un qualche ruolo benefico sembra potersi attribuire all'effetto di inibitori dell'acetilcolinesterasi e SSRI.

DEPRESSIONE

Definizione

La depressione nei pazienti affetti da demenza può manifestarsi come tristezza, tendenza al pianto, perdita di interesse, inattività, ritiro sociale, fatigue. A questi sintomi possono associarsi altri disturbi quali: inappetenza, disturbi del sonno, scarsa autostima ed energia, negatività, disperazione e, in misura minore, idee o pensieri suicidari. Non tutti i

pazienti con demenza e sintomi depressivi soddisfano i criteri per un disturbo depressivo maggiore; più frequentemente si tratta di disturbi depressivi non specificati o subsindromici. In pratica clinica è frequente identificare la presenza di sintomi depressivi in corso di demenza, ma è più raro inquadrare la sintomatologia depressiva in una precisa entità nosologica del DSM-5. È spesso piuttosto difficile distinguere i sintomi legati alla demenza da quelli legati alla patologia depressiva. Inoltre, il paziente può avere difficoltà ad esprimere pienamente alcuni sintomi che richiedono una maggiore introspezione (per cui tristezza può apparire come anedonia). Infine, sintomi quali labilità emotiva, agitazione e rallentamento possono essere di per sé associati alla demenza e non essere espressione di un disturbo depressivo. La presenza di sintomi depressivi si associa ad outcome di salute negativi nella demenza, sia per i pazienti (minore qualità di vita, declino funzionale e aumentato rischio di morte), che per i loro caregiver (aumentato carico assistenziale e conseguenti stress e depressione). La gravità del disturbo depressivo nella demenza può variare da lieve a moderata a grave, ed esistono evidenze che ne suggeriscono un decorso recidivante-remittente. In relazione ai vari tipi di demenza, la depressione è più frequente nella demenza vascolare, nella demenza a corpi di Lewy e nella demenza associata a malattia di Parkinson rispetto alla malattia di Alzheimer.

Strumenti di valutazione

- *Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD):* strumento a 19 item progettato specificamente per persone affette da demenza e somministrato da personale medico; la valutazione si basa su un'intervista semistrutturata con un caregiver e su una breve intervista al paziente;
- *Geriatric Depression Scale (GDS), (vedi descrizione nel modulo 1);*
- *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS o HAM-D):* strumento composto nella sua versione standard da 21 item valutati dal medico che includono: umore depresso, idee di suicidio, insonnia iniziale, insonnia intermedia, insonnia prolungata, lavoro e

interessi, rallentamento di pensiero e parole, agitazione, ansia di origine psichica, ansia di origine somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, introspezione, perdita di peso, variazione diurna della sintomatologia, depersonalizzazione, sintomatologia paranoide, sintomatologia ossessiva. Per ognuno dei sintomi presi in esame viene attribuito un punteggio in relazione alla gravità. Lo strumento è validato nella sua versione italiana;

- *Neuropsychiatric Inventory* (NPI): item dedicati alla depressione/disforia, (vedi descrizione nel modulo 1);
- *NPI-Clinician* (NPI-C): ampliamento degli item dedicati alla disforia dell’NPI con 6 domande aggiuntive riguardanti l’espressione del viso, il pessimismo, l’irritabilità, le abitudini alimentari, i sensi di colpa e la perdita di piacere, (vedi descrizione nel modulo 1).

Diagnosi differenziale

- *Apatia*: può determinare dei sintomi che risultano sovrapponibili a quelli della depressione, come per esempio perdita di interesse, astenia, scarsa iniziativa ed emarginazione o ritiro sociale. L’apatia può essa stessa rappresentare un sintomo di depressione. Per tali ragioni, la distinzione tra depressione e apatia nel paziente con demenza può rivelarsi piuttosto difficile. È bene notare che l’apatia si caratterizza per una effettiva mancanza di emozioni, mentre nella depressione si riscontrano emozioni o comportamenti specifici, quali tristezza, tendenza al pianto o considerazioni sull’inutilità della vita. Inoltre, sia l’apatia che la depressione possono essere caratterizzate da perdita di motivazione, ma la prima non si correla a sintomi vegetativi, a tristezza o segni di distress psicologico. I soggetti affetti da depressione tendono a manifestare un atteggiamento per lo più evitante, al contrario degli apatici che tendono ad essere remissivi e/o passivi.
- *Delirium ipocinetico*: è la tipologia di delirium più frequentemente confusa con una condizione di depressione a causa delle manifestazioni cliniche

che lo caratterizzano, quali rallentamento psicomotorio, tendenza al sopore, apatia, ridotta risposta agli stimoli esterni. In questo caso, è invariabilmente presente marcato deficit di attenzione e possono essere presenti altri sintomi cognitivi e comportamentali caratterizzanti il delirium. È importante riconoscere la presenza di delirium per identificare la strategia di trattamento più efficace.

Trattamento

- *Approccio non farmacologico*. Secondo le raccomandazioni vigenti (NICE, NG97 - 2018), nel formulare un piano di trattamento per i sintomi depressivi di entità lieve-moderata è necessario, in primo luogo, prendere in considerazione trattamenti di tipo psicologico nei pazienti con demenza lieve o moderata. Una serie di interventi non farmacologici ha mostrato effetti benefici per il controllo dei sintomi depressivi in corso di demenza, in assenza di una accertata diagnosi di depressione maggiore. Tra questi interventi sono descritti l’*animal-assisted therapy* (AAT), la stimolazione cognitiva, l’esercizio fisico, il massaggio e la terapia del tatto, la terapia della reminiscenza. Interventi a carattere multidisciplinare, interventi di terapia occupazionale, stimolazione cognitiva, promozione di attività fisica regolare e interventi di tipo ambientale appaiono altresì utili nel controllo della sintomatologia depressiva nella demenza.
- *Approccio farmacologico*. Gli antidepressivi appartenenti alla classe degli SSRI sono i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento della depressione in corso di demenza. Tuttavia, ad oggi, non sono disponibili evidenze di sicura efficacia dei farmaci antidepressivi per il trattamento della depressione nei pazienti con demenza. Secondo le raccomandazioni vigenti (NICE, NG97 - 2018) tali agenti non dovrebbero essere impiegati per il trattamento della depressione nei pazienti con demenza, salvo che nei casi in cui sussista una precisa indicazione psichiatrica. Tra i farmaci più frequentemente utilizzati in pratica clinica, il

citalopram, l'escitalopram, la sertralina e la vortioxetina sembrano avere un profilo di sicurezza superiore e sono associati a minori interazioni farmaco-farmaco rispetto a paroxetina, fluoxetina o fluvoxamina, in pazienti con demenza. I farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi triciclici dovrebbero evitati nei pazienti con demenza a causa della loro attività anticolinergica e dei marcati effetti collaterali cui la popolazione geriatrica appare particolarmente suscettibile.

DISTURBI DEL SONNO

Definizione

Per disturbi del sonno associati alla demenza si intende uno spettro di condizioni riferite dai pazienti che comprendono difficoltà nell'addormentamento, risvegli precoci o frequenti durante la notte, riduzione del tempo totale di sonno, scarsa qualità del riposo, riduzione del sonno ad onde lente o del sonno REM, eccessiva sonnolenza diurna, confusione notturna e/o inversione del ritmo sonno/veglia. I disturbi del sonno possono, tuttavia, essere epifenomeno di altri BPSD quali depressione, ansia, agitazione o possono essere, a loro volta, causa di esacerbazione di altri sintomi nel corso della notte, per esempio *wandering*. L'insorgenza di disturbi del sonno è dimostrato essere correlata alla gravità della demenza, la negatività dell'allele ApoE 4, l'ansia, la depressione e la scarsa igiene del sonno. Altri fattori di rischio per disturbi del sonno nel paziente con demenza includono l'età avanzata, la presenza di comorbidità quali patologie cardiovascolari e respiratorie, il basso livello di attività fisica, l'incontinenza e l'obesità.

Strumenti di valutazione

- *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*: questionario che sonda la qualità e i disturbi del sonno in un intervallo di tempo di un mese, composto da 19 item valutati dal soggetto stesso e da altri 5 item somministrati al compagno di letto o di stanza (ma che non inficiano sul punteggio finale); i

19 item autovalutati sono raggruppati in 7 gruppi compositi che rappresentano: la qualità soggettiva del sonno, la latenza di sonno, la durata del sonno, l'efficacia abituale del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci ipnotici ed i disturbi durante il giorno. Lo strumento è validato nella sua versione italiana;

- *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*: test di misura soggettiva della sonnolenza del paziente in otto situazioni quantificate con una scala da 0 a 3 (punteggio totale 24). Lo strumento è validato nella sua versione italiana;
- *Sleep Disorders Inventory (SDI)*: è una versione espansa dell'item 11 (relativo alla presenza di disturbi del sonno) dello strumento NPI a 12 item. Descrive la frequenza e severità di disturbi del sonno presenti nelle due settimane precedenti l'osservazione e il grado di distress del caregiver correlato a questi sintomi.

Diagnosi differenziale

- *Delirium*: i disturbi del sonno si associano frequentemente al delirium. In questo caso, i disturbi del sonno si accompagnano a marcato deficit di attenzione e possono essere presenti insieme ad altri sintomi cognitivi, comportamentali e psicotici caratterizzanti il delirium. È importante riconoscere la condizione di delirium per scegliere la strategia di trattamento più efficace.
- *Effetti avversi correlati a terapie farmacologiche*: numerosi farmaci utilizzati per il trattamento di diverse comorbidità somatiche e psichiatriche (per esempio: diuretici, beta-bloccanti, altri antipertensivi, cortisonici, antidepressivi) possono interferire con il sonno notturno.
- *Comorbidità somatiche*: alcune condizioni somatiche, come per esempio l'ipertrofia prostatica, le sindromi dolorose, le patologie respiratorie croniche o lo scompenso cardiaco, possono determinare disturbi del sonno notturno e comparsa di sonnolenza diurna.
- *Disturbi primitivi del sonno*: in particolare le parasonnie, ovvero quei disturbi che solitamente si manifestano nella fase del sonno non-REM e

che comprendono: disturbo da incubi, disturbi dell'arousal del sonno non-REM, disturbo comportamentale del sonno REM, pavor nocturnus, sonnambulismo, bruxismo, risvegli confusionali, sonnolui.

- *Disturbo d'ansia*: in questo caso è frequente l'osservazione di insonnia iniziale.
- *Depressione*: i disturbi del sonno, e in particolare l'insonnia tardiva, sono frequenti in corso di depressione.
- *Sindrome delle gambe senza riposo*: questa condizione si caratterizza per l'urgenza di muovere le gambe evocata dalla posizione distesa o seduta, correlata a deficit di ferro, folati o vitamina B12 o ad altra patologia sottostante (polineuropatia, iperuricemia, patologie reumatologiche). È frequentemente associata a disturbi del sonno.

Trattamento

- *Approccio non farmacologico*. La gestione dell'insonnia nei pazienti con demenza deve fondarsi su un approccio globale volto, in primo luogo, ad escludere cause organiche sottostanti, identificare i fattori potenzialmente modificabili e adottare successive strategie comportamentali. Alcune strategie di trattamento includono educazione all'igiene del sonno, la riduzione della quantità di sostanze attivanti assunta nel corso della giornata e dell'introito idrico nelle ore prima di andare a letto, la promozione di attività finalizzate e attività fisica regolare nel corso della giornata.
- *Approccio farmacologico*. Attualmente non sono disponibili raccomandazioni in merito a specifici trattamenti farmacologici da adottare per il trattamento dei disturbi del sonno in pazienti affetti da demenza. Tra i farmaci più comunemente utilizzati vi sono la melatonina, il trazodone, la mirtazapina, le benzodiazepine o agenti benzodiazepino-simili. È bene sottolineare che, ad oggi, non sono disponibili prove di efficacia a supporto dell'utilizzo della melatonina per il trattamento dei disturbi del sonno correlati a demenza. Il trazodone utilizzato a basse dosi (50 mg) sembra

avere qualche beneficio nel trattamento dei disturbi del sonno associati alla demenza di grado moderato-severo, in particolare migliorando il tempo complessivo di riposo notturno, il rapporto tra tempo di riposo diurno e notturno e l'efficienza del sonno (proporzione di tempo trascorso nel letto dormendo). Anche nel caso del trazodone non sono tuttavia disponibili prove di sicura efficacia nel trattamento dei disturbi del sonno in corso di demenza né raccomandazioni a supporto di questa indicazione clinica. La mirtazapina, farmaco antidepressivo appartenente alla classe dei NaSSA, viene impiegata per il trattamento dei disturbi del sonno nel paziente con demenza in relazione alla sua caratteristica di ipnoinducente. Tuttavia, non sono disponibili prove di efficacia che supportino l'utilizzo di mirtazapina per il trattamento dei disturbi del sonno nel paziente con demenza. Inoltre, sono possibili effetti collaterali quali sedazione, capogiri, secchezza delle fauci, aumento di peso e stipsi. L'utilizzo di farmaci sedativo-ipnotici come le benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili non è raccomandato per il trattamento dei disturbi del sonno associati alla demenza e dovrebbe essere evitato se possibile per l'elevato rischio di eventi avversi correlati quali sedazione eccessiva, peggioramento della sintomatologia cognitiva, confusione, delirium, cadute e fratture. In ambito di ricerca clinica è disponibile debole evidenza che gli antagonisti dell'orexina possano migliorare i disturbi del sonno in soggetti affetti da demenza di Alzheimer lieve-moderata. Tale iniziale riscontro è al momento tuttavia insufficiente a sostanziare raccomandazioni di utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica in pazienti con demenza.

SINTOMI PSICOTICI

Definizione

Si può parlare di sintomi psicotici correlati a demenza quando questi insorgono in pazienti con nota diagnosi di demenza e si manifestano in ma-

niera intermittente per almeno un mese, in assenza di ulteriori disturbi psicotici, patologie o farmaci che ne inducano la presenza e che non si verificano nel corso di delirium. I sintomi psicotici comprendono disturbi della percezione della realtà oggettiva quali deliri, allucinazioni e mispercezioni.

Le allucinazioni sono percezioni sensoriali in assenza di uno stimolo reale esterno. Le allucinazioni associate a demenza sono per lo più visive, ma possono coinvolgere qualsiasi modalità sensoriale e quindi essere di natura uditiva, olfattiva o tattile. Nella demenza a corpi di Lewy e nella demenza associata a malattia di Parkinson le allucinazioni sono frequenti, prevalentemente visive, complesse, quotidiane, della durata di qualche minuto, strutturate (antropomorfe o zoomorfe) e spesso disturbanti per il paziente.

I deliri sono alterazioni del giudizio di realtà dovute ad errate convinzioni. Il disturbo delirante si caratterizza per la presenza di ideazione delirante non bizzarra, molto strutturata e poco pervasiva. Le tematiche deliranti più comuni sono raggruppate in cinque categorie, peraltro distinte nello strumento BEHAVE-AD (vedi descrizione nel modulo 1):

1. *Delirio di furto* ("People are stealing things"): è il più frequente tra le tipologie di deliri riferiti ed è per lo più dovuto alla dimenticanza della precisa localizzazione degli oggetti in casa da parte dei pazienti. Nelle forme più severe i soggetti riferiscono che estranei si introducono in casa per nascondere o sottrarre oggetti;
2. *Delirio di riferimento* ("House is not one's home"): con l'avanzare della demenza i pazienti non riconoscono più la casa come propria; al rafforzarsi di tale ideazione delirante il rischio in cui si può incorrere, e di cui si deve informare i familiari e caregiver, è la possibilità che i pazienti escano di casa nell'idea di doverla raggiungere;
3. *Sindrome dell'impostore* ("Caregiver is an impostor"): identificato anche come mispercezione (sindrome di Capgras), indica l'ideazione delirante per cui i familiari vengono percepiti come impostori e ciò può innescare atteggiamenti violenti del paziente e conseguentemente eccessi-

vo stress del caregiver;

4. *Delirio di abbandono* ("Abandonment"): i pazienti con demenza riferiscono frequentemente la sensazione di essere abbandonati o avvertono cospirazioni a proprio danno, probabilmente per un parziale *insight* nei confronti della propria condizione, nonostante il progredire del declino cognitivo;
5. *Delirio di gelosia* ("Infidelity"): i pazienti con demenza si convincono dell'infedeltà dei propri coniugi/compagni.

Le mispercezioni sono false convinzioni basate su un dato di partenza reale mal interpretato dal paziente (ad esempio non riconoscersi allo specchio, scambiare persone e/o oggetti per qualcos'altro, pensare che eventi visti in televisione li coinvolgano direttamente). Mispercezioni e deliri si combinano in alcune condizioni sindromiche: la sindrome di Capgras o sindrome dell'impostore, descritta sopra; la sindrome di Fregoli, cioè l'errata percezione e convinzione da parte del paziente che le persone attorno a sé si travestano per influenzarne il comportamento; l'intermetamorfosi, cioè la situazione in cui l'aspetto fisico di una persona è percepito come corrispondente a quello di un'altra persona.

Strumenti di valutazione

- *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating scale* (BEHAVE-AD), (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Behavior Rating Scale for Dementia* (CERAD-BRSD): include item specifici per la valutazione di sintomatologia psicotica, (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease* (CUSPAD): scala composta da 11 item per la valutazione di idee deliranti e 5 item per le allucinazioni;
- *Neuropsychiatric Inventory* (NPI): item dedicati a deliri e allucinazioni, (vedi descrizione nel modulo 1).

Diagnosi differenziale

- *Schizofrenia*: la diagnosi differenziale si basa sull'anamnesi di psicosi, sui contenuti di deliri ed allucinazioni, sulla presenza di ideazione suicidaria e aderenza ai criteri del DSM-5.
- *Delirium*: sintomi psicotici sono piuttosto frequenti in corso di delirium. In questo caso, i sintomi psicotici si accompagnano a marcato deficit di attenzione e possono essere presenti insieme ad altri sintomi cognitivi e comportamentali caratterizzanti il delirium. È importante riconoscere la presenza di delirium per identificare la strategia di trattamento più efficace.
- *Sindrome di Charles-Bonnet*: allucinazioni vivide di breve durata si verificano in soggetti anziani senza patologie neurologiche e psichiatriche, ma affetti da deficit del visus (centrale o periferico). Solitamente i soggetti affetti da tale sindrome hanno coscienza del carattere illusorio delle loro percezioni.

Trattamento

Secondo le raccomandazioni vigenti (NICE, NG97-2018), in caso di sintomi non cognitivi di demenza, inclusi sintomi psicotici, è necessario, prima di intraprendere un qualsiasi trattamento (farmacologico e non), condurre una valutazione strutturata per esplorare le possibili cause che sottendano tali disturbi e trattare le eventuali cause organiche o ambientali (per esempio condizioni somatiche, effetti avversi di farmaci, dolore, delirium). Quando intrapreso, il trattamento deve essere mirato ad offrire interventi psicosociali e ambientali per ridurre il disagio delle persone affette da demenza.

- *Approccio non farmacologico*. In presenza di sintomatologia psicotica è necessario assicurare il paziente, il caregiver e i familiari, facendo loro comprendere come tali sintomi facciano parte della demenza stessa. È importante istruire caregiver e familiari riguardo una appropriata interazione con il paziente, consigliando di evitare discussioni e rimproveri e di favorire il coinvolgimento in attività finalizzate come, per esempio, il ritrovamento di oggetti ritenuti "mancanti" (nel

caso di delirio di furto) o la preparazione dei pasti (in caso di delirio di avvelenamento). È utile inoltre consigliare di non modificare l'ambiente e le abitudini di vita quotidiana e di evitare alternanza di caregiver, perché ciò potrebbe alimentare ansia ed insicurezza nel paziente. È necessario valutare e migliorare deficit sensoriali di vista e udito, qualora presenti.

- *Approccio farmacologico*. I farmaci più utilizzati per il trattamento dei sintomi psicotici sono gli antipsicotici appartenenti alle classi degli agenti convenzionali e atipici. Ad oggi non esistono adeguate prove di efficacia e sicurezza per supportare l'utilizzo di questi farmaci per il trattamento dei sintomi psicotici in corso di demenza e la prescrizione in questa categoria di pazienti rimane *off-label*. Ciononostante ed in assenza di alternative, gli antipsicotici rimangono i farmaci più comunemente utilizzati per il controllo di allucinazioni, mispercezioni e deliri nella demenza. È bene sottolineare che l'utilizzo di farmaci antipsicotici deve essere considerato solo quando i sintomi sono di gravità tale da mettere a rischio l'incolumità del paziente e di chi gli sta intorno. Inoltre, al momento della prescrizione di farmaci antipsicotici, è buona pratica clinica comunicare e condividere la scelta terapeutica con il caregiver o i familiari, utilizzare le minime dosi efficaci, rivalutare regolarmente il trattamento. Tutti i farmaci antipsicotici sono gravati da numerosi effetti avversi anche potenzialmente seri come rischio di ictus cerebrali e morte. Infine, è noto che nei pazienti con demenza a corpi di Lewy o demenza associata a malattia di Parkinson, gli antipsicotici possono peggiorare i sintomi motori e, in alcuni casi, causare gravi reazioni di ipersensibilità. La clozapina dimostra una minore propensione a determinare effetti di tipo extrapiramidale e pertanto è di solito preferita per il trattamento dei sintomi psicotici in pazienti con demenza associata a disturbi del movimento. Il rischio di agranulocitosi correlato all'utilizzo di clozapina impone regolari controlli della conta leucocitaria all'esame emocromocitometrico, come indicato in scheda tecnica.

Infine, deboli evidenze suggeriscono un possibile effetto benefico di donepezil e memantina sul controllo dei sintomi psicotici ma tali riscontri sono insufficienti a raccomandarne l'uso con questa indicazione.

WANDERING

Definizione

Il *wandering* (vagabondaggio) include camminare senza meta, camminare e ricercare continuamente il caregiver, camminare cercando di svolgere un compito ma in maniera inefficace, tentativi ripetuti di uscire e rientrare a casa. Si possono distinguere diversi pattern di cammino: *lapping* (cammino circolare), *pacing* (movimento di andata e ritorno tra due punti), *random* (locomozione senza un percorso diretto e con molti cambi di direzione) o diretto (percorso da un punto alla destinazione senza deviazioni). Diversi fattori di tipo individuale e socio-ambientale possono concorrere ad indurre *wandering*, per esempio noia, disagio, disorientamento rispetto al tempo o al luogo, tendenza a dimenticare la destinazione o l'oggetto della propria ricerca.

Il *wandering* rappresenta uno dei disturbi più problematici da affrontare tra i BPSD. La presenza di *wandering* è correlata ad un elevato carico assistenziale e di preoccupazione per i familiari in merito ai rischi ad esso associati quali perdita di peso, cadute e conseguenti lesioni e/o fratture. Richiede spesso uso dei mezzi di contenzione fisica e determina isolamento sociale. Nei casi più gravi la fuga e lo smarrimento possono determinare un tale rischio per il paziente, da minarne l'incolumità fino anche al rischio di morte.

Strumenti di valutazione

- *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI), (vedi descrizione nel modulo 1);
- *Revised Algase Wandering Scale for Long Term*

Care (RAWS-LTC): scala composta da 19 item che riconoscono nel *wandering* tre domini (cammino persistente, disorientamento spaziale e fuga) con risposte che variano da "mai" a "sempre"; questo strumento è più frequentemente utilizzato in ambito di ricerca clinica;

- *Revised Algase Wandering Scale - Community Version* (RAWS-CV): esplora cinque domini del *wandering* per un totale di 37 item inerenti a comportamenti rilevati nel corso della settimana precedente, con risposte che variano dal "mai" a "sempre"; questo strumento è più frequentemente utilizzato in ambito di ricerca clinica.

Diagnosi differenziale

- *Agitazione*: il *wandering* può essere espressione di una condizione di agitazione (fenotipo fisico non aggressivo); una condizione di *wandering* contrastata in maniera inappropriata può altresì indurre uno stato di agitazione o sfociare in reazioni aggressive verbali o fisiche.
- *Acatisia*: stato di irrequietezza motoria in cui il soggetto manifesta la continua necessità di muoversi. È un segno che fa parte della sindrome extrapiramidale e appare più spesso come evento avverso correlato all'uso di farmaci antipsicotici.

Trattamento

Come già ribadito per gli altri BPSD, occorre in prima battuta l'identificazione e il trattamento di potenziali fattori precipitanti o aggravanti (ad esempio condizioni di disagio fisico o emotivo, variazione di ambiente con perdita di punti di riferimento spaziale, alternanza di caregiver). Solo in seguito è opportuno valutare di intraprendere una strategia terapeutica mirata alla gestione del *wandering*.

- *Approccio non farmacologico*. Nella gestione di tale sintomo risultano avere effetti positivi l'ottimizzazione della qualità del sonno, dell'umore e della condizione fisica ed emotiva generale del paziente. Il ruolo cardine del trattamento è rappresentato dagli interventi ambientali, tra i quali una buona illuminazione ed acustica della stan-

za, la compagnia e un'interazione sociale positiva, la stabilità dei punti di riferimento spaziali e temporali. Occorre, inoltre, consigliare al caregiver di adottare misure di sicurezza come stretta supervisione o dispositivi mobili GPS ed intrattenere i pazienti in altre attività per distrarli dal *wandering*. Il contrasto diretto e spesso fisico del sintomo può indurre gravi reazioni di aggressività verbale e fisica e stati di agitazione. Infine, i mezzi di contenzione fisica possono risultare non efficaci nel controllare il sintomo e sono invece capaci di indurre una condizione di agitazione, aggressività o delirium.

- *Approccio farmacologico*. Farmaci per il trattamento del *wandering* dovrebbero essere impie-

gati solo nella condizione in cui questo sintomo è di gravità tale da mettere a rischio l'incolumità personale del paziente o di coloro che sono intorno a lui. I farmaci più comunemente utilizzati sono gli antipsicotici, anche in questo caso impiegati *off-label*. Nell'utilizzare farmaci antipsicotici per il controllo del *wandering* è assolutamente necessario individualizzare il trattamento e tenere in considerazione i noti effetti collaterali motori di tali farmaci che possono anche a piccole dosi indurre sedazione, disturbi di equilibrio, di locomozione e sintomi extrapiramidali determinando pertanto un elevato rischio di caduta a terra.

FOCUS: IL DELIRIUM

Definizione ed epidemiologia

Il termine delirium deriva dal latino “de” e “lira” e letteralmente significa “essere fuori dal solco”, “deviare dalla via abituale”. Il quadro clinico fu per la prima volta descritto nel V secolo a. C. da Ippocrate che parlò di “phrenitis” (forma iperattiva) e “lethargus” (forma ipoattiva).

Con il termine delirium, secondo quanto riportato nelle linee guida del NICE CG103 - 2010/2023 e nel DSM-5, si indica una sindrome neuropsichiatrica acuta caratterizzata da un’alterazione dell’attenzione, della coscienza (intesa come ridotta consapevolezza dell’ambiente) e della cognizione, che non può essere meglio spiegata da un disturbo neurocognitivo preesistente, in evoluzione o accertato. Tale condizione ha un esordio acuto e un decorso fluttuante che interessa la sfera cognitiva (peggioramento della concentrazione, lentezza nelle risposte, confusione), la sfera percettiva (allucinazioni visive o uditive), la sfera motoria (riduzione della mobilità, riduzione dei movimenti, irrequietezza, agitazione, disturbi del sonno), la sfera sociale (scarsa collaborazione, ritiro, alterazioni della comunicazione, alterazioni dell’umore). In base alla durata del disturbo, il delirium può essere definito acuto, se ha durata di poche ore o giorni, oppure persistente, se ha durata di settimane o mesi (quest’ultimo più frequentemente osservato nei soggetti con deterioramento cognitivo preesistente).

Il delirium può manifestarsi sotto tre principali fenotipi clinici:

- delirium ipercinetico (o iperattivo), caratterizzato dal riscontro obiettivo di agitazione psicomotoria, irrequietezza, aggressività, ansia, labilità emotiva, rifiuto di collaborare alle cure mediche e, talora, allucinazioni;
- delirium ipocinetico (o ipoattivo), caratterizzato da rallentamento psicomotorio, letargia che si avvicina al torpore, spesso interpretato erroneamente come una condizione di depressione e pertanto sottodiagnosticato;

- delirium misto, caratterizzato dalla combinazione di entrambe le forme precedenti che si alternano nella manifestazione clinica.

Vi è un ulteriore sottotipo descritto nel DSM-5 come “delirium subsindromico o sindrome da delirium attenuato”, che non soddisfa tutti i criteri diagnostici previsti per il delirium e si manifesta con minor compromissione cognitiva.

Il delirium rappresenta una delle sindromi geriatriche più frequenti. Le stime di frequenza riportate in letteratura variano a seconda della popolazione e del setting assistenziale studiato. Nelle diverse casistiche, l’incidenza di delirium varia dal 29% al 64% durante l’ospedalizzazione, rappresentando la complicanza post-chirurgica più frequente tra gli anziani. La prevalenza del delirium è alta nei contesti di cure palliative (fino a quasi il 90%) e nelle unità di terapia intensiva, dove risulta particolarmente elevata nei pazienti che richiedono supporto ventilatorio meccanico (fino al 75%). Il delirium ipocinetico sembra ricorrere maggiormente nell’anziano rispetto al fenotipo ipercinetico, associandosi peraltro a prognosi peggiore. Nei soggetti anziani istituzionalizzati, la prevalenza di delirium varia dall’1.4% al 70% a seconda delle casistiche. Tale variabilità è verosimilmente in relazione ad una problematica di sottodiagnosi, di mancata implementazione di strumenti di valutazione dedicati e di limitata conoscenza da parte degli operatori sanitari. Il delirium è associato a molteplici esiti di salute negativi, tra i quali la maggior durata della degenza, ulteriore compromissione funzionale e cognitiva, ridotto recupero funzionale, aumentato rischio di caduta e disabilità, istituzionalizzazione e morte, con conseguenti maggiori costi di assistenza socio-sanitaria.

Esiste una relazione bidirezionale tra demenza e delirium. I soggetti affetti da demenza, infatti, hanno un rischio aumentato di sperimentare il delirium e maggiore probabilità di incorrere in esiti di salute sfavorevoli in relazione a tale sindrome. D’altra parte, i pazienti con delirium hanno un rischio più elevato di sviluppare deficit cognitivi e funzionali permanenti e demenza. Il rischio di morte associato alla compresenza di delirium e demenza è più

elevato di quanto osservato nei soggetti con solo delirium o sola demenza.

Eziopatogenesi

I meccanismi alla base del delirium non sono ancora del tutto noti. È ipotizzabile un'origine multifattoriale della sindrome nell'ambito della quale fattori predisponenti (espressione del grado di vulnerabilità a tale condizione) e fattori precipitanti (espressione di stress acuto di tipo psico-fisico) interagiscono tra loro e con la individuale capacità di rispondere allo stress determinando la manifestazione clinica di delirium. In linea generale si può affermare che i soggetti più vulnerabili sono coloro che hanno un maggior numero di condizioni predisponenti e di più elevata severità e minore capacità di rispondere in maniera efficace a situazioni di alterazione dell'omeostasi psico-organica. Questi individui dimostrano un maggior rischio di sviluppare delirium in presenza di fattori precipitanti di grado lieve (febbre o dolore); viceversa, i soggetti più resilienti manifestano delirium in presenza di fattori precipitanti di grado più severo.

- *Fattori predisponenti.* Tra i fattori predisponenti più comuni sono inclusi età, sesso maschile, demenza, deterioramento cognitivo lieve, deprivazione sensoriale (visiva/uditiva), deficit funzionale e disabilità, comorbidità organiche e psichiche (tra cui patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche), depressione, malnutrizione, polifarmacoterapia (sia per le interazioni farmacologiche che per le modificazioni di farmacocinetica e farmacodinamica presenti in età geriatrica), abuso etilico, istituzionalizzazione, pregresso episodio di delirium.
- *Fattori precipitanti.* Tra i fattori precipitanti più comuni sono inclusi: dolore, stati infettivi, anemia, febbre, disidratazione, alterazioni metaboliche (glicemiche, elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base), cateterismo vescicale, ospedalizzazione, impiego di mezzi di contenzione fisica, disturbi del sonno, astinenza da sostanze, esacerbazione di malattie croniche, traumi, interventi chirurgici e farmaci. I farmaci coinvolti possono essere: agen-

ti ad attività anticolinergica e sedativo-ipnotica (antipsicotici, antidepressivi e altre sostanze psico-attive), antibiotici (per esempio chinolonici), antistaminici, antidiarroeici.

Sono state formulate diverse ipotesi riguardo i meccanismi patogenetici che sottendono il delirium:

- a) la neurodegenerazione con associata alterata perfusione cerebrale;
- b) alterazioni neurotrasmettitoriali che includerebbero in particolare deficit di tipo colinergico e aumentato tono noradrenergico (aumentato rilascio di noradrenalina in condizioni quali trattamento con oppioidi, sepsi, stress psicologici e fasi post-operatorie);
- c) rilascio di citochine proinfiammatorie in corso di acuzie medico-chirurgiche sistemiche quali sepsi, fratture di femore, interventi di chirurgia maggiore;
- d) danno cellulare da stress ossidativo associato a condizioni di sofferenza acuta sistemica e cerebrale;
- e) alterata secrezione di melatonina con relativa alterazione del ritmo circadiano;
- f) insufficienza metabolica cerebrale derivante dall'impossibilità di soddisfare il fabbisogno energetico per carenza o incapacità di utilizzare il glucosio (condizioni di ipoglicemia, insulino-resistenza, ridotta espressione neuronale dei trasportatori del glucosio), o per ipossia (insufficienza respiratoria, shock settico o emodinamico, alterazione microcapillare cerebrale).

Diagnosi

La diagnosi di delirium è fondamentalmente clinica e si fonda sull'osservazione del paziente e sulla condivisione della storia clinica con i suoi familiari. Può inoltre avvalersi dell'esecuzione di esami di laboratorio o strumentali atti ad evidenziare la causa medica sottostante il disturbo mentale.

La valutazione del paziente è finalizzata alla verifica dei criteri diagnostici del DSM-5 (vedi tabella di seguito). A supporto di una valutazione oggettiva sono disponibili strumenti valutativi validati (vedi paragrafo "strumenti di valutazione").

Il primo approccio al paziente è volto ad effettuare un esame dello stato mentale e ad individuare il deficit di attenzione eventualmente associato ad altri disturbi della sfera cognitiva e comportamentale e le tipiche fluttuazioni della sintomatologia. È fondamentale conoscere la storia premorboza del paziente ed in particolare lo stato cognitivo precedente per poter differenziare il delirium dalla demenza. Il paziente deve quindi essere sottoposto ad un esame obiettivo completo associato eventualmente ad esami di laboratorio o strumentali (se indicato dal sospetto clinico specifico) al fine di identificare la causa medica sottostante il delirium. Indagini neuroradiologiche non sono indicate ad eccezione dei casi in cui si sospetta, in relazione ai sintomi e segni clinici, un evento cerebrale acuto di tipo traumatico, vascolare o infettivo.

Strumenti di valutazione

La valutazione oggettiva del paziente in cui si sospetta un delirium è supportata dall'utilizzo di strumenti valutativi validati. Gli strumenti valutativi il cui utilizzo è supportato dalle raccomandazioni vigenti (NICE, CG103 – 2010/2023) includono:

- **4 'A's Test (4AT):** è uno strumento di screening ideato per utilizzo in contesto ospedaliero. Il 4AT indaga quattro aspetti: vigilanza ("Alertness"), orientamento ("Abbreviated Mental Test 4": età, data di nascita, luogo, anno), attenzione ("Attention"), cambiamento acuto o decorso flut-

tuante ("Acute Change or Fluctuating Course"). I primi tre item sono valutati solamente sulla base dell'osservazione del paziente; il quarto item richiede informazioni da una o più fonti (ad esempio infermieri, altri membri dello staff, medico di famiglia, caregiver, documentazione sanitaria, etc). Il punteggio varia da 0 a 16 e si interpreta come segue: un punteggio pari o superiore a 4 indica che il delirium è probabile. L'impiego del 4AT risulta vantaggioso in quanto: include brevi elementi di prove cognitive (AMT4); non richiede un training specifico per la somministrazione e può essere utilizzato da tutte le figure professionali; permette la valutazione di pazienti in cui test cognitivi o interviste non sono possibili a causa di sonnolenza o agitazione; la somministrazione è di breve durata (inferiore a 5 minuti);

- **Confusion Assessment Method (CAM):** ideato nel 1990, è stato il primo strumento standardizzato e di breve durata per verificare la presenza di delirium al letto del paziente. Ad oggi risulta essere il più diffuso e usato sia nella clinica che nella ricerca a livello mondiale e necessita di training specifico per la somministrazione. È disponibile sia una versione a 10 item che una forma breve a 4 item. Quest'ultima segue un semplice algoritmo che soddisfa i criteri del DSM:

- 1) insorgenza acuta ed andamento fluttuante;
- 2) turbe dell'attenzione;
- 3) pensiero disorganizzato;

Delirium: i criteri diagnostici secondo il DSM-5

- A. Un'alterazione dell'attenzione (ridotta capacità di dirigere, focalizzare, mantenere e spostare l'attenzione) e della consapevolezza (ridotta capacità di orientamento nell'ambiente).
- B. L'alterazione si sviluppa in un periodo breve (generalmente da ore ad alcuni giorni), rappresenta un cambiamento rispetto al livello base dell'attenzione e della consapevolezza, e tende a presentare fluttuazioni della gravità nel corso della giornata.
- C. Una ulteriore modificazione cognitiva (per esempio deficit di memoria, disorientamento, disturbi del linguaggio, capacità visuo-spaziali o della percezione).
- D. Le alterazioni dei Criteri A e C non sono meglio spiegate da un altro disturbo neurocognitivo preesistente, stabile o in evoluzione e non si verificano nel contesto di un livello di attivazione gravemente ridotto, come il coma.
- E. Vi sono evidenze, fondate sull'anamnesi, sull'esame fisico o sugli esami laboratoristici, che l'alterazione è la conseguenza fisiologica diretta di un'altra condizione medica, di intossicazione da sostanze o di astinenza (cioè dovuta a sostanze di abuso o a farmaci), o di esposizione a una tossina oppure dovuta a eziologie molteplici.

4) alterato stato di coscienza.

Perché si possa ipotizzare la presenza di un delirium devono essere presenti i criteri ai punti 1 e 2, e il criterio 3 o il criterio 4. Lo strumento CAM è disponibile in diverse versioni sviluppate per diversi setting assistenziali o specifiche esigenze valutative: 3D-CAM (*3-Minute Diagnostic Assessment for Delirium*), per una valutazione in meno di tre minuti; bCAM (*brief CAM*), per uno screening nei contesti di emergenza; CAM-ICU (*CAM - Intensive Care Unit*), rapido, sensibile e specifico nel paziente critico; NH-CAM (*Nursing Home - CAM*), per soggetti istituzionalizzati; FAM-CAM (*Family - CAM*), per consentire alle famiglie il riconoscimento del delirium; CAM-S (*CAM - Severity*), per definire il grado di severità della confusione mentale.

Tra gli strumenti di valutazione a supporto della diagnosi di delirium è utile includere anche:

- *Neecham Confusion Scale (NCS)*, sviluppata per una valutazione del delirium rapida ed eseguibile al letto del paziente ricoverato. La scala valuta le componenti dello stato cognitivo (attenzione, vigilanza, risposte verbali e motorie, memoria e orientamento), il comportamento osservato e la performance generale (aspetto generale e postura, prestazioni sensoriali e motorie e risposte verbali) ed i parametri vitali. I punteggi possono variare da 0 (funzionalità minima) a 30 (funzionalità normale) con una soglia di identificazione di delirium pari a 24. Più in dettaglio, un punteggio tra 0 e 24 indica la presenza di delirium (da 24 a 20 si identifica uno stato di confusione lieve e da 19 a 0 si identifica uno stato di confusione da moderata a grave); un punteggio compreso tra 30 e 27 indica un paziente non delirante; un punteggio compreso tra 26 e 25 denota un certo livello di rischio.

Diagnosi differenziale

- *Demenza*: differisce dal delirium per un esordio più insidioso, un decorso progressivo con stato di coscienza e percezione conservati. Alterazio-

ni a carico di attenzione, linguaggio, agitazione/ rallentamento motorio, depressione e disturbi del sonno sono presenti in entrambe le condizioni, tuttavia, nella demenza presentano meno fluttuazioni. Per differenziare le due condizioni è necessario effettuare una accurata raccolta anamnestica che si basi su colloqui con familiari e caregiver e consultazione della documentazione sanitaria disponibile. Talvolta, la distinzione tra queste due diagnosi può risultare difficile e pertanto, in caso di incertezza, le linee guida di riferimento (NICE, CG103 - 2010) raccomandano di prediligere in prima battuta la gestione del delirium.

- *Stato epilettico non convulsivo*: lo stato mentale alterato in assenza di attività convulsiva può rappresentare una manifestazione clinica dello stato epilettico nel paziente anziano ed essere facilmente confuso con un episodio di delirium. La conferma diagnostica prevede l'esecuzione di elettroencefalogramma.
- *Depressione*: i sintomi più comuni della depressione possono essere presenti nei pazienti con delirium ipocinetico. La depressione ha generalmente esordio più lento e lo stato di coscienza e la memoria sono integri. Anche l'elettroencefalogramma risulta normale, al contrario del delirium e della demenza dove solitamente si osserva un rallentamento diffuso generalizzato. Per differenziare la depressione dal delirium è di fondamentale importanza eseguire una accurata raccolta anamnestica intervistando familiari e caregiver e consultando la documentazione sanitaria disponibile.
- *Schizofrenia*: la diagnosi differenziale si basa sull'anamnesi di psicosi, sui contenuti di deliri ed allucinazioni, sulla presenza di ideazione suicidaria e aderenza ai criteri del DSM-5.

Prevenzione

In considerazione della natura multifattoriale del delirium, le strategie preventive devono essere mirate a ridurre l'incidenza intervenendo sui fattori ambientali, sociali e clinici. È di fondamentale importanza l'identificazione dei pazienti a rischio e il

controllo dei fattori precipitanti tramite un intervento personalizzato e disegnato in base al profilo individuale di rischio del paziente. Le strategie di prevenzione hanno lo scopo di agire sui fattori di rischio modificabili attraverso modalità di intervento che includono: promuovere l'orientamento temporale (con l'utilizzo di orologi e calendari) e spaziale (ricreare un ambiente tranquillo e confortevole, in cui siano presenti oggetti familiari al paziente, adeguatamente illuminato con presenza di finestre e scarsa presenza di rumori), rivolgersi al paziente con tono di voce adeguato, calmo e rassicurante, rimuovere barriere linguistiche e culturali, correggere deficit sensoriali (posizionare ausili visivi, protesi acustiche, protesi dentarie), promuovere la mobilitazione precoce, garantire un'adeguata idratazione e nutrizione, monitorare gli scambi respiratori, alvo e diuresi, evitando per quanto possibile l'utilizzo di catetere endovesicale, garantire il riposo programmato (in ambiente ospedaliero sarebbe consigliabile evitare la somministrazione di farmaci e l'esecuzione di procedure mediche e infermieristiche nelle ore notturne per preservare il riposo notturno), evitare l'uso di mezzi di contenzione fisica, incoraggiare la presenza costante o regolari visite di familiari o caregiver. È necessario inoltre effettuare una periodica revisione dei farmaci assunti (ponendo particolare attenzione a farmaci ad attività anticolinergica e psicoattivi), e riconoscere e trattare il dolore.

Trattamento

Il trattamento del delirium si fonda su un approccio di tipo multimodale volto a individuare e correggere le cause mediche sottostanti, controllare i sintomi e garantire la sicurezza del paziente.

La ricerca di cause mediche si fonda su un'attenta valutazione del paziente che includa un esame obiettivo completo ed esami di laboratorio volti ad evidenziare il grado di idratazione, nutrizione, eventuali diselettrolitemie, disturbi endocrinologici, disturbi metabolici, anemia, disturbi degli scambi respiratori o sindromi da astinenza. Gli esami strumentali possono essere utili laddove vi sia il sospetto di una condizione clinica sottostante che necessita

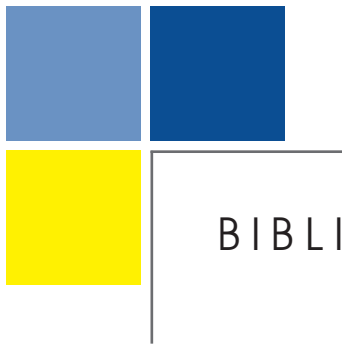
questo tipo accertamento. L'esame del paziente deve essere completato con un'accurata anamnesi farmacologica al fine di identificare agenti potenzialmente in grado di indurre o aggravare il delirium. Tutte le misure preventive di tipo non farmacologico precedentemente elencate devono essere inoltre implementate a scopo terapeutico al fine di ridurre intensità e durata del delirium.

Secondo le raccomandazioni vigenti, farmaci per il trattamento sintomatologico del delirium dovrebbero essere utilizzati solo quando i sintomi sono di severità tale da porre il paziente in una condizione di pericolo o da interferire con la somministrazione di terapie mediche necessarie. In questi casi può essere utilizzato l'aloiperidolo per il controllo dei sintomi. Questo farmaco deve essere utilizzato a basse dosi, eventualmente titolato fino alla dose minima efficace, tenendo conto dell'aggiustamento di dose da effettuare in caso di insufficienza renale ed epatica. Il trattamento con aloiperidolo deve essere frequentemente rivalutato e la prescrizione deve essere di breve durata. Nel corso del trattamento con aloiperidolo è inoltre raccomandato stretto monitoraggio clinico ed elettrocardiografico per escludere l'insorgenza di eventi avversi quali, per esempio, il prolungamento dell'intervallo QT (con aumentato rischio di aritmie ventricolari letali), la comparsa di sintomi extrapiramidali, l'ipotensione ortostatica con elevato rischio di caduta a terra, la sedazione, l'ulteriore peggioramento dello stato cognitivo. Altri antipsicotici appartenenti alla classe degli atipici, come per esempio quetiapina o risperidone, sono utilizzati nella pratica clinica per il trattamento sintomatologico del delirium, ma il loro impiego non è supportato da prove di efficacia sufficienti. L'uso di benzodiazepine può risultare utile in pazienti con sindrome da astinenza da alcol o stato di grave agitazione psicomotoria non rispondente a trattamenti precedenti. Ad esclusione di questi casi, le benzodiazepine non dovrebbero essere utilizzate nella gestione sintomatologica del delirium e possono peraltro aggravare lo stato di confusione mentale ed indurre eccessiva sedazione. Infine, la sintomatologia del delirium ipocinetico non neces-

sita di misure di contenzione farmacologica o fisica. In ambito di trattamento farmacologico dei sintomi del delirium ipocinetico, l'uso di farmaci antipsicotici o antidepressivi non è supportato da prove di efficacia sufficienti. Restano tuttavia raccomandate per pazienti con delirium ipocinetico tutte le misure di tipo non farmacologico sopra elencate, a valenza sia preventiva che terapeutica.

È necessario garantire il massimo livello di sicurezza per i pazienti con delirium. I sintomi possono infatti essere di severità tale da mettere a rischio l'incolumità dei pazienti e pertanto si rende necessario porre in atto una serie di strategie per ridurre tale rischio. Per esempio, è importante rivalutare fre-

quentemente il paziente per evidenziare un aggravamento della sintomatologia, supervisionarlo durante lo svolgimento delle attività quotidiane e durante la mobilizzazione, posizionarlo in maniera adeguata (prediligendo la posizione seduta) durante i pasti per facilitare l'assunzione di acqua e cibo e ridurre il rischio di aspirazione. Infine, è necessario evitare il più possibile l'uso di mezzi di contenzione fisica, poiché sono essi stessi in grado di indurre aggravamento della confusione mentale e della sintomatologia comportamentale, ponendo ad ulteriore rischio l'incolumità personale del paziente.



BIBLIOGRAFIA

Aarand, D., Ballard, C., Larsen, J. P., & McKeith, I. (2001). A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 16, 528–536. <https://doi.org/10.1002/gps.389>

Aarland, D., Ballard, C., Larsen, J. P., & McKeith, I. (2001). A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(5), 528–536. <https://doi.org/10.1002/GPS.389>

Abelli, M., Pini, S., Martinelli, R., & Forfori, F. (2019). Il delirium: una riconsiderazione delle caratteristiche cliniche e prospettive di trattamento con il passaggio dal DSM-IV al DSM-5. *Rivista Di Psichiatria*, 54(5), 218–223. <https://doi.org/10.1708/3249.32186>

Agrawal, A. K., Gowda, M., Achary, U., Gowda, G. S., & Harbishettar, V. (2021). Approach to Management of Wandering in Dementia: Ethical and Legal Issue. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 43(5_suppl), S53–S59. <https://doi.org/10.1177/02537176211030979>

Alexopoulos, G. S., Jeste, D. V., Chung, H., Carpenter, D., Ross, R., & Docherty, J. P. (2005). The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgraduate Medicine, Spec No*, 6–22.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth)*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Publishing.

Anthony, K., Procter, A. W., Silverman, A. M., & Murphy, E. (1987). Mood and Behaviour Problems Following the Relocation of Elderly Patients with Mental Illness. *Age and Ageing*, 16(6), 355–365. <https://doi.org/10.1093/AGEING/16.6.355>

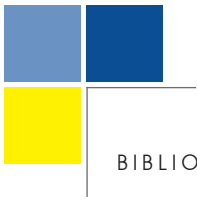
Anttila, S. A. K., & Leinonen, E. V. J. (2001). A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7(3), 249–264. <https://doi.org/10.1111/J.1527-3458.2001.TB00198.X>

Asmer, M. S., Kirkham, J., Newton, H., Ismail, Z., Elbayoumi, H., Leung, R. H., & Seitz, D. P. (2018). Meta-Analysis of the Prevalence of Major Depressive Disorder Among Older Adults With Dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(5), 15460. <https://doi.org/10.4088/JCP.17R11772>

Assessment and Management of People with Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) A Handbook for NSW Health Clinicians. (2013). www.health.nsw.gov.au

Azhar, L., Kusumo, R. W., Marotta, G., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2022). Pharmacological Management of Apathy in Dementia. *CNS Drugs* 2022 36:2, 36(2), 143–165. <https://doi.org/10.1007/S40263-021-00883-0>

Ballard, C., Boyle, A., Bowler, C., & Lindesay, J. (1996). Anxiety disorders in dementia sufferers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(11), 987–990. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199611\)11:11<987::AID-GPS422>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199611)11:11<987::AID-GPS422>3.0.CO;2-V)



BIBLIOGRAFIA

- Barak, Y., Plopsi, I., Tadger, S., & Paleacu, D. (2011). Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *International Psychogeriatrics*, 23(9), 1515–1519. <https://doi.org/10.1017/S1041610211000743>
- Beach, S. R., Kostis, W. J., Celano, C. M., Januzzi, J. L., Ruskin, J. N., Noseworthy, P. A., & Huffman, J. C. (2014). Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Associated QTc Prolongation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(5), 11731. <https://doi.org/10.4088/JCP.13R08672>
- Behavioural, P. A. (n.d.). RACGP aged care clinical guide (Silver Book).
- Bellelli, G., Morandi, A., Trabucchi, M., Caironi, G., Coen, D., Fraticelli, C., Paolillo, C., Prevaldi, C., Riccardi, A., Cervellin, G., Carabellese, C., Putignano, S., Cherubini, A., Gnerre, P., Fontanella, A., Latronico, N., Tommasino, C., Corcione, A., Ricevuti, G., ... Maggi, S. (2017). Italian intersociety consensus on prevention, diagnosis, and treatment of delirium in hospitalized older persons. *European Geriatric Medicine*, 8(4), 293–298. <https://doi.org/10.1016/J.EURGER.2017.06.010>
- Berman, K., Brodaty, H., Withall, A., & Seeher, K. (2012). Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(2), 104–122. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31822001a6>
- Bessey, L. J., & Walaszek, A. (2019a). Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 66. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1049-5>
- Bessey, L. J., & Walaszek, A. (2019b). Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 66. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1049-5>
- Bowman, E. M. L., Cunningham, E. L., Page, V. J., & McAuley, D. F. (2021). Phenotypes and subphenotypes of delirium: a review of current categorisations and suggestions for progression. *Critical Care* 2021 25:1, 25(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03752-W>
- Brouwer, A., & Bremmer, M. A. (2022). Symptoms of depression and insomnia in older age : A within-individual analysis over 20 years. February, 1–9. <https://doi.org/10.1111/jgs.17765>
- Burns, K., Jayasinha, R., Tsang, R., & Brodaty, H. (2012). Behaviour management – A guide to good practice: Managing behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD).
- Caputo, M., Monastero, R., Mariani, E., Santucci, A., Mangialasche, F., Camarda, R., Senin, U., & Mecocci, P. (2008). Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(6), 455–464. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01175.x>
- Carrière, I., Farré, A., Norton, J., Wyart, M., Tzourio, C., Noize, P., Pérès, K., Fourrier-Réglat, A., & Ancelin, M. L. (2016). Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort. *Osteoporosis International*, 27(11), 3187–3195. <https://doi.org/10.1007/S00198-016-3667-7/TABLES/4>
- Chen, A., D, M., Copeli, F., D, M., Metzger, E., D, M., Cloutier, A., Osser, D. N., & D, M. (2021). The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program : An update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Research*, 295, 113641. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113641>
- Cloak, N., & Khalili, Y. Al. (2022). Behavioral And

Psychological Symptoms In Dementia. 1–12.

Colerick, E. J., & George, L. K. (1986). Predictors of Institutionalization Among Caregivers of Patients With Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34(7), 493–498. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.1986.TB04239.X>

Cummings, J. L., McRae, T., & Zhang, R. (2006). Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(7), 605–612. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000221293.91312.d3>

Cummings, J., Lai, T. J., Hemrungron, S., Mohandas, E., Yun Kim, S., Nair, G., & Dash, A. (2016). Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22(3), 159–166. <https://doi.org/10.1111/CNS.12484>

Cuomo, A., Bianchetti, A., Cagnin, A., De Berardis, D., Di Fazio, I., Incalzi, R. A., Marra, C., Neviani, F., Laurenzi, P. F., & Nicoletti, F. (2021). Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use. *JOURNAL OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS*, 69(2), 120–129. <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>

De Vugt, M. E., Stevens, F., Aalten, P., Lousberg, R., Jaspers, N., Winkens, I., Jolles, J., & Verhey, F. R. J. (2004). Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(1), 85–92. <https://doi.org/10.1002/GPS.1044>

Dementia a public health priority. (n.d.).

Dementia : assessment , management and support for people living with dementia and their carers. (2022). June 2018.

Demenze - ISS. (n.d.). Retrieved August 27, 2023, from <https://www.iss.it/le-demenze>

Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Castillo-Castaneda, C. Del, Sano, M., Marder, K., Bell, K.,

Bylsma, F. W., Brandt, J., Albert, M., & Stern, Y. (1997). The Course of Psychopathologic Features in Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 54(3), 257–263. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1997.01830150083012>

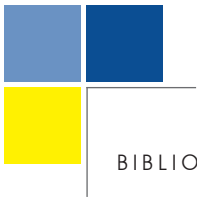
Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., & Cerovac, N. (2014). Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Bio-Med Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/656370>

Dudas, R., Malouf, R., McCleery, J., & Dening, T. (2018). Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8). https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944.PUB2/MEDIA/CDSR/CD003944/IMAGE_N/NCD003944-CMP-001-18.PNG

Echeverría, M. de L. R., Schoo, C., & Paul, M. (2022). Delirium. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470399/>

Farde, L., Nordström, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C., & Sedvall, G. (1992). Positron Emission Tomographic Analysis of Central D1 and D2 Dopamine Receptor Occupancy in Patients Treated With Classical Neuroleptics and Clozapine: Relation to Extrapyramidal Side Effects. *Archives of General Psychiatry*, 49(7), 538–544. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1992.01820070032005>

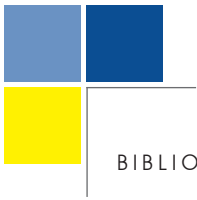
Farina, N., Morrell, L., & Banerjee, S. (2017). What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(1), 32–49. <https://doi.org/10.1002/GPS.4566>



BIBLIOGRAFIA

- Farmacologico, T. (2010). I Sintomi Comportamentali e Psicologici della Demenza. 1–34.
- Fauth, E. B., & Gibbons, A. (2014). Which behavioural and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(3), 263–271. <https://doi.org/10.1002/GPS.4002>
- Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., & Moniz-Cook, E. (2016). Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 208(5), 429–434. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.114.153684>
- Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., & Moniz-Cook, E. (2021). Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: systematic review. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153684>
- Furneri, G., Platania, S., Privitera, A., Martelli, F., Smeriglio, R., Razza, G., Maci, T., Castellano, S., Drago, F., Santagati, M., Caponnetto, P., Caraci, F., & Di Nuovo, S. (2021). The Apathy Evaluation Scale (AES-C): Psychometric Properties and Invariance of Italian Version in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol. 18, Page 9597, 18(18), 9597. <https://doi.org/10.3390/IJERPH18189597>
- Global action plan on the public health response to dementia. (n.d.). <http://apps.who.int/bookorders>.
- Goldschen-Ohm, M. P. (2022). Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/biom12121784>
- Goodarzi, Z. S., Mele, B. S., Roberts, D. J., & Holroyd-Leduc, J. (2017). Depression Case Finding in Individuals with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5), 937–948. <https://doi.org/10.1111/JGS.14713>
- Hargrave, R., Mungas, D., Reed, B., & Geck, L. C. (2000). Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(1), 41–46. <https://doi.org/10.1136/JNNP.68.1.41>
- Hennessy, S., Bilker, W. B., Knauss, J. S., Margolis, D. J., Kimmel, S. E., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., Morrison, M. F., & Strom, B. L. (2002). Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ*, 325(7372), 1070. <https://doi.org/10.1136/BMJ.325.7372.1070>
- Herrmann, N., & Gauthier, S. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 179(12), 1279–1287. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070804>
- Hshieh, T. T., Yang, T., Gartaganis, S. L., Yue, J., & Inouye, S. K. (2018). Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(10), 1015–1033. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.06.007>
- Huang, Y. Y., Teng, T., Shen, X. N., Chen, S. D., Wang, R. Z., Zhang, R. Q., Dou, K. X., Zhong, X. L., Wang, J., Chen, K. L., Zhao, Q. H., Tan, L., Dong, Q., Zhou, X. Y., & Yu, J. T. (2022). Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 75, 101568. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2022.101568>
- Huang, Y.-Y., Teng, T., Shen, X.-N., Chen, S.-D., Wang,

- R.-Z., Zhang, R.-Q., Dou, K.-X., Zhong, X.-L., Wang, J., Chen, K.-L., Zhao, Q.-H., Tan, L., Dong, Q., Zhou, X.-Y., & Yu, J.-T. (2022). Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 75, 101568. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101568>
- Inouye, S. K., Van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941–948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- International Psychogeriatric Association (IPA). (2015). *The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) – Specialists Guide*.
- Jeon, Y.-H., Sansoni, J., Low, L.-F., Chenoweth, L., Zapart, S., Sansoni, E., & Marosszeky, N. (2011). Recommended measures for the assessment of behavioral disturbances associated with dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(5), 403–415. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e-3181ef7a0d>
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015a). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 350. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H369>
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015b). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 350. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H369>
- Komici, K., Guerra, G., Addona, F., & Fantini, C. (2022). Delirium in Nursing Home Residents: A Narrative Review. *Healthcare* 2022, Vol. 10, Page 1544, 10(8), 1544. <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE10081544>
- Kratz, T. (2017). The diagnosis and treatment of behavioral disorders in dementia. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(26), 447–454. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2017.0447>
- Kunik, M. E., Huffman, J. C., Bharani, N., Hillman, S. L., Molinari, V. A., & Orenco, C. A. (2000). Behavioral Disturbances in Geropsychiatric Inpatients Across Dementia Types. *Http://Dx.Doi.Org/10.1177/089198870001300108*, 13(1), 49–52. <https://doi.org/10.1177/089198870001300108>
- Kwak, Y. T., Yang, Y., & Koo, M.-S. (2017). Anxiety in Dementia. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 16(2), 33. <https://doi.org/10.12779/DND.2017.16.2.33>
- Kwok, Y. T., Chen, C. Y., Chiu, M. J., Tang, L. Y., & Leung, K. K. (2011). Assessment of behavioral and psychological symptoms of dementia by family caregivers. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(1), 60–65. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2010.01.021>
- Kwon, C.-Y., & Lee, B. (2021). Prevalence of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Community-Dwelling Dementia Patients: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.741059>
- Lader, M. (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 295–301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x>
- Lauretani, F., Bellelli, G., Pelà, G., Morganti, S., Tagliaferri, S., & Maggio, M. (2020). Treatment of Delirium in Older Persons: What We Should Not Do! *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/ijms21072397>
- Lee, P. E., Gill, S. S., Freedman, M., Bronskill, S. E., Hillmer, M. P., & Rochon, P. A. (2004). Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: sy-



- stematic review. *BMJ*, 329(7457), 75. <https://doi.org/10.1136/BMJ.38125.465579.55>
- Liperoti, R., Pedone, C., & Corsonello, A. (2008). Antipsychotics for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Current Neuropharmacology*, 6(2), 117–124. <https://doi.org/10.2174/157015908784533860>
- Liperoti, R., Sganga, F., Landi, F., Topinkova, E., Denkinger, M. D., van der Roest, H. G., Foebel, A. D., Finne-Soveri, H., Bernabei, R., & Onder, G. (2017). Antipsychotic Drug Interactions and Mortality Among Nursing Home Residents With Cognitive Impairment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(01), e76–e82. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10303>
- Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 3, 21–27.
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. *JAMA*, 288(12), 1475. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1475>
- Macdonald, R. L., & Kelly, K. M. (1995). Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia*, 36 Suppl 2, S2-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb05996.x>
- Magierski, R., Sobow, T., Schwertner, E., & Religa, D. (2020). Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1168. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01168>
- Manera, V., Abrahams, S., Agüera-Ortiz, L., Bremond, F., David, R., Fairchild, K., Gros, A., Hanon, C., Husain, M., König, A., Lockwood, P. L., Pino, M., Radakovic, R., Robert, G., Slachevsky, A., Stella, F., Tribouillard, A., Trimarchi, P. D., Verhey, F., ... Robert, P. (2020). Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(4), 410–420. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.07.014>
- Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in Hospitalized Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1456–1466. https://doi.org/10.1056/NEJMCP1605501/SUPPL_FILE/NEJMCP1605501_DISCLOSURES.PDF
- Masopust, J., Protopopová, D., Vališ, M., Pavelek, Z., & Klímová, B. (2018). Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1211–1220. <https://doi.org/10.2147/NDT.S163842>
- McCleery, J., & Sharpley, A. L. (2020). Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD009178. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub4>
- McClive-Reed, K. P., & Gellis, Z. D. (2010). Anxiety and Related Symptoms in Older Persons With Dementia: Directions for Practice. *https://Doi.Org/10.1080/01634372.2010.524284*, 54(1), 6–28. <https://doi.org/10.1080/01634372.2010.524284>
- McKeith, I., Fairbairn, A., Perry, R., Thompson, P., & Perry, E. (1992). Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *British Medical Journal*, 305(6855), 673–678. <https://doi.org/10.1136/BMJ.305.6855.673>
- Meagher, D. J. (2001). Delirium: optimising management. *BMJ*, 322(7279), 144–149. <https://doi.org/10.1136/BMJ.322.7279.144>
- Millán-Calenti, J. C., Lorenzo-López, L., Alonso-Búa, B., de Labra, C., González-Abraldes, I., & Maseda, A. (2016). Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clinical Interventions in Aging*, 11,

175–184. <https://doi.org/10.2147/CIA.S69484>

Mohammad, D., Ellis, C., Rau, A., Rosenberg, P. B., Mintzer, J., Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2018). Psychometric Properties of Apathy Scales in Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *66*(3), 1065–1082. <https://doi.org/10.3233/JAD-180485>

Mühlbauer, V., Möhler, R., Dichter, M. N., Zuidema, S. U., Köpke, S., & Luijendijk, H. J. (2021). Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*(12), CD013304. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013304.pub2>

Neubauer, N. A., Azad-Khaneghah, P., Miguel-Cruz, A., & Liu, L. (2018). What do we know about strategies to manage dementia-related wandering? A scoping review. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, *10*, 615–628. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.08.001>

Nordström, A. L., Farde, L., Wiesel, F. A., Forslund, K., Pauli, S., Halldin, C., & Uppfeldt, G. (1993). Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, *33*(4), 227–235. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90288-O](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90288-O)

Ohno, Y., Kunisawa, N., & Shimizu, S. (2019). Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): Management of extrapyramidal side effects. *Frontiers in Pharmacology*, *10*(SEP), 478465. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.01045/BIBTEX>

Ooi, C. H., Yoon, P. S., How, C. H., & Poon, N. Y. (2018). Managing challenging behaviours in dementia. *Singapore Medical Journal*, *59*(10), 514–518. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018125>

Orgeta, V., Leung, P., Del-Pino-Casado, R., Qazi, A., Orrell, M., Spector, A. E., & Methley, A. M. (2022). Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*(4), CD009125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009125.pub3>

Ormseth, C. H., Lahue, S. C., Oldham, M. A., Josephson, S. A., Whitaker, E., & Douglas, V. C. (2023). Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. *JAMA Network Open*, *6*(1), e2249950–e2249950. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.49950>

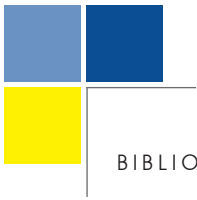
Overview | Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care | Guidance | NICE. (n.d.).

Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., Pun, B. T., Wilkinson, G. R., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2006). Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*, *104*(1), 21–26. <https://doi.org/10.1097/00000542-200601000-00005>

Park, J. H., Lee, S. B., Lee, T. J., Lee, D. Y., Jhoo, J. H., Youn, J. C., Choo, I. H., Choi, E. A., Jeong, J. W., Choe, J. Y., Woo, J. I., & Kim, K. W. (2007). Depression in Vascular Dementia Is Quantitatively and Qualitatively Different from Depression in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *23*(2), 67–73. <https://doi.org/10.1159/000097039>

Patterson, M. B., Mack, J. L., Mackell, J. A., Thomas, R., Tariot, P., Weiner, M., & Whitehouse, P. J. (1997). A longitudinal study of behavioral pathology across five levels of dementia severity in Alzheimer's disease: the CERAD Behavior Rating Scale for Dementia. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *11* Suppl 2, S40-4.

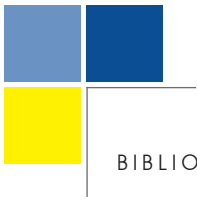
Pollock, B. G., Mulsant, B. H., Rosen, J., Mazumdar, S.,



BIBLIOGRAFIA

- Blakesley, R. E., Houck, P. R., & Huber, K. A. (2007). A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 942–952. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180cc1ff5>
- Pr, K. E. Y., & Tice, A. C. (2020). Managing the behavioural and psychological symptoms of dementia. April, 1–9.
- Reisberg, B., Auer, S. R., Monteiro, L., Boksay, I., & Scian, S. G. (1996a). Behavioral Disturbances of Dementia: An Overview of Phenomenology and Methodologic Concerns. *International Psychogeriatrics*, 8(S2), 169–182. <https://doi.org/10.1017/S1041610297003335>
- Reisberg, B., Auer, S. R., Monteiro, L., Boksay, I., & Scian, S. G. (1996b). Behavioral Disturbances of Dementia: An Overview of Phenomenology and Methodologic Concerns. *International Psychogeriatrics*, 8(S2), 169–182. <https://doi.org/10.1017/S1041610297003335>
- Reisberg, B., Borenstein, J., Franssen, E., Shulman, E., Steinberg, G., & Ferris, S. H. (1986). Remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease. *Hospital & Community Psychiatry*, 37(12), 1199–1201. <https://doi.org/10.1176/ps.37.12.1199>
- Reisberg, B., Franssen, E., Scian, R., Kluger, A., & Ferris, S. (1989). Stage specific incidence of potentially remediable behavioral symptoms in aging and Alzheimer's disease: A study of 120 patients using BEHAVE-AD.
- Richardson, K., Loke, Y. K., Fox, C., Maidment, I., Howard, R., Steel, N., Arthur, A., Boyd, P. J., Aldus, C., Ballard, C., & Savva, G. M. (2020). Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia: a population-based cohort study. *BMC Medicine*, 18(1), 351. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01821-5>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogllati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Rongve, A., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2010). Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 480–486. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02733.x>
- Rouch, I., Dorey, J. M., Boublay, N., Henaff, M. A., Di-bie-Racoupeau, F., Makaroff, Z., Harston, S., Benoit, M., Barrellon, M. O., Fédérico, D., Laurent, B., Padovan, C., Krolak-Salmon, P., Barrellon, M. O., Benoit, M., Blanc, F., Bonnefoy, M., Boublay, N., Brengarth, S., ... Vighetto, A. (2014). Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatrics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-110>
- Roy, J., Tsui, K. C., Ng, J., Fung, M. L., & Lim, L. W. (2021). Regulation of Melatonin and Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 6841, 22(13), 6841. <https://doi.org/10.3390/IJMS22136841>
- Rubin, E. H., Morris, J. C., & Berg, L. (1987). The Progression of Personality Changes in Senile Dementia of the Alzheimer's Type. *Journal of the American Geriatrics Society*, 35(8), 721–725. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.1987.TB06349.X>
- Shen, J., Chung, S. A., Kayumov, L., Moller, H., Hos-sain, N., Wang, X., Deb, P., Sun, F., Huang, X., Novak, M., Appleton, D., & Shapiro, C. M. (2006). Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue*

- Canadienne de Psychiatrie, 51(1), 27–34. <https://doi.org/10.1177/070674370605100106>
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Petracca, G., & Robinson, R. G. (2007). The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(1), 42–49. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000229664.11306.b9>
- Stranieri, P., & Cordaro, R. M. (2023). Benzodiazepines in the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms Associated with Dementia and Their Impact on Cognitive Impairment: Review of Clinical Evidence. *EMJ Flagship Journal* 2023. <https://doi.org/10.33590/EMJ/10179113>
- Straus, S. M. J. M., Bleumink, G. S., Dieleman, J. P., Van Der Lei, J., 'T Jong, G. W., Kingma, J. H., Sturkenboom, M. C. J. M., & Stricker, B. H. C. (2004). Antipsychotics and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Archives of Internal Medicine*, 164(12), 1293–1297. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.164.12.1293>
- Sultzer, D. L., Levin, H. S., Mahler, M. E., High, W. M., & Cummings, J. L. (2006). A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.1176/Ajp.150.12.1806>, 150(12), 1806–1812. <https://doi.org/10.1176/AJP.150.12.1806>
- Sweet, R. A., Nimgaonkar, V. L., Llyas Kamboh, M., Lopez, O. L., Zhang, F., & Dekosky, S. T. (1998). Dopamine Receptor Genetic Variation, Psychosis, and Aggression in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 55(10), 1335–1340. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.55.10.1335>
- Tampi, R. R., & Tampi, D. J. (2014). Efficacy and Tolerability of Benzodiazepines for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 29(7), 565–574. <https://doi.org/10.1177/1533317514524813>
- Thompson, C., Brodaty, H., Trollor, J., & Sachdev, P. (2010). Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. *International Psychogeriatrics*, 22(2), 300–305. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991220>
- Tsuang, D., Larson, E. B., Bolen, E., Thompson, M. Lou, Peskind, E., Bowen, J., McCormick, W., Teri, L., Kukull, W., Vavrek, D., Montine, T., & Leverenz, J. B. (2009). Visual Hallucinations in Dementia: A Prospective Community-Based Study with Autopsy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(4), 317. <https://doi.org/10.1097/JGP.0B013E-3181953B9A>
- Van Rompaey, B., Schuurmans, M. J., Shortridge-Baggett, L. M., Truijten, S., Elseviers, M., & Bossaert, L. (2008). A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM confusion scale in intensive care delirium assessment: An observational study in non-intubated patients. *Critical Care*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/CC6790/FIGURES/2>
- Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 200, 95–114. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033>
- Wass, S., Webster, P. J., & Nair, B. R. (2008). Delirium in the Elderly: a review. *Oman Medical Journal*, 23(3).
- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., Lai, Y., Treister, V., Thompson, Y., Schneider, R., Tricco, A. C., & Straus, S. E. (2021). Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N532>
- Wilcock, G. K., Ballard, C. G., Cooper, J. A., & Loft, H. (2008). Memantine for Agitation/Aggression and Psychosis in Moderately Severe to Severe Alzhei-



BIBLIOGRAFIA

mer's Disease: A Pooled Analysis of 3 Studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 11566. <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/dementia/memantine-agitationaggression-psychosis-moderately>

Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M. J., Sooter, A. J. C., & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1, 6(1), 1–26. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>

World Alzheimer Report 2022 – Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. (n.d.).

Xiberas, X., Martinot, J. L., Mallet, L., Artiges, E., Loc'h, C., Mazière, B., & Paillère-Martinot, M. L. (2001). Extrastriatal and striatal D2 dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 179(6), 503–508. <https://doi.org/10.1192/BJP.179.6.503>

Yeh, Y. C., & Ouyang, W. C. (2012a). Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: An update review. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28(4), 185–193. <https://doi.org/10.1016/J.KJMS.2011.10.025>

Yeh, Y. C., & Ouyang, W. C. (2012b). Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: An update review. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28(4), 185–193. <https://doi.org/10.1016/J.KJMS.2011.10.025>

Y-h, J., Project, M. S., Human, A., Comissison, R., Health, A., Corporation, M. A., & Policy, W. B. (2011). Appendix 8 : Combined reference list. 54–61.

ITALIA LONGEVA

PER L'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITÀ ATTIVA



www.italialongeva.it

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

