

Linea Guida
Diagnosi e trattamento di demenza e
Mild Cognitive Impairment

**Percorso di identificazione, diagnosi
e supporto post-diagnostico**

Quesiti 1 – 6

Caffarra Paolo

Già Responsabile U.O. interaziendale Gestione demenze

AOU, Parma

Membro Tavolo permanente delle demenze

Q1 (Quesito NICE) Quali sono i metodi più efficaci di *case finding*¹¹ per persone ad alto rischio di demenza?

Q2a (Quesito NICE). Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di demenza a un servizio di diagnostica specialistica?

Q2b (Nuovo quesito). Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di deficit cognitivo a un servizio di diagnostica specialistica?

Q2c (Quesito NICE). Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare la demenza e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?

Q2d (Nuovo quesito). Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?

Q3a (Quesito NICE). Quali farmaci che possono peggiorare il declino cognitivo sono comunemente prescritti alle persone con demenza?

Q3b (Quesito NICE). Quali sono gli strumenti più efficaci per identificare i farmaci che possono causare declino cognitivo?

Q4 (Quesito NICE). Quali sono i metodi più efficaci per discriminare la demenza o la demenza con *delirium*, dal *delirium* isolato?

Q5 (Quesito NICE). Qual è l'efficacia di *counseling* e supporto pre, peri e post diagnostico sugli esiti relativi alle persone con demenza e ai loro *caregiver*?

Q6 (Quesito NICE). Quali sono i bisogni specifici delle persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce?

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

Case finding :ricerca attiva dei casi condotta rivolgendosi a gruppi ad alto rischio di sviluppare la patologia

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

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

1	
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	2422
Studi selezionati e letti in full text	11
Studi inclusi	0
Studi inclusi NICE	1
Totale studi inclusi	1

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

Popolazione	Popolazione di età ≥ 40 anni a rischio di demenza tra cui: persone di età > 60 ad alto rischio vascolare (precedente ictus); persone con disturbi del neuro sviluppo, persone con altri disturbi neurologici.
Intervento	Test cognitivi standard.
Esiti	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di demenze correttamente identificate nella popolazione classificata a rischio. • Ritardo diagnostico. • Sensibilità, specificità, valori predittivi. • Qualità della vita relativa alla salute. • Eccesso di trattamento. • Uso di risorse e costi.
Setting	Primario, acuto, residenziale.

Criteri di eleggibilità

Q1 Sintesi Prove

- Il case finding deve essere associato ad un intervento che modifichi la qualità dell'assistenza
- La letteratura non riporta prove che i familiari e i partecipanti traggano un beneficio
- diagnosi errata (falsi positivi) per imprecisione degli strumenti?

Raccomandazioni di ricerca

1R In persone ad alto rischio di demenza, qual è l'efficacia di strategie strutturate di *case finding*, che arruolano e seguono nel tempo sia persone che ricevono sia persone che non ricevono una diagnosi di demenza?

Quesito 2a. Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di demenza a un servizio di diagnostica specialistica?

Quesito 2b. Quali sono i metodi di valutazione primaria più efficaci per decidere se riferire una persona con sospetto di deficit cognitivo a un servizio di diagnostica specialistica?

nuovo

Ambiente: Cure primarie

Criteria di eleggibilità

Popolazione Popolazione di età ≥ 40 anni con una sospetta diagnosi di demenza o deficit cognitivo.

Variabili diagnostiche Le potenziali variabili diagnostiche includono:

- storia clinica;
- valutazione cognitiva;
- test neuropsicologici;
- esame fisico;
- revisione dei trattamenti farmacologici.

Esiti • Incidenza di diagnosi di demenza corrette.

- Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi).

- Uso di risorse e costi.

Setting Cure primarie

2a	
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	11905
Studi selezionati e letti in full text	19
Studi inclusi	2
Studi inclusi NICE	7
Totale studi inclusi	9

2b	
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	11030
Studi selezionati e letti in full text	11
Studi inclusi	1

Quesito 2a, 2b SINTESI Prove

Si conferma l'indicazione del NICE a scegliere test cognitivi brevi, con una buona sensibilità ($\geq 80\%$) e una buona specificità ($\geq 70\%$)

Il GdL ha deliberato, modificando le indicazioni del NICE, che TC cerebrale e/o RM encefalo siano considerate già nel *setting* delle cure non specialistiche

L'analisi delle prove conferma una qualità delle prove bassa in molti test a causa di rischio di *bias* alto o molto alto, legato in particolare ad una mancata segnalazione di procedure di cecità

Particolare attenzione alla valutazione dei soggetti fragili (Down, deficit del linguaggio, bassa scolarità...)

3. In caso di utilizzo di test cognitivi per la valutazione del paziente e intervista al caregiver, utilizzare strumenti brevi strutturati e validati:

- *10-point cognitive screener (10-CS);*
- *6-item cognitive impairment test (6-CIT) (tradotto in italiano);*
- *6-item screener (6-IS);*
- *Memory Impairment Screen (MIS);*
- *Mini-Cog;*
- *MMSE (cut-off < 25; sensibilità di 0,1 e di specificità di 0,38 (affidabilità moderata)*
- *Test Your Memory (TYM) (Barulli et al, 2021; validato solo sui pz MCI);*
- **General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)** (unico test validato sulla popolazione italiana per il suo utilizzo nel setting delle cure primarie) **(FORTE POSITIVA)**

5. Riferire la persona a un servizio specialistico per la diagnosi di demenza (Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze, CDCD) qualora:

- sussista ancora un sospetto di demenza.

(FORTE POSITIVA)

6. Riferire le persone con sospetto di demenza a progressione rapida a un servizio di neurologia che abbia accesso a test (incluso l'esame del liquor) per la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.

(FORTE POSITIVA)

Quesito 2c. Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare la demenza e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?

Quesito 2d. Quali sono i metodi più efficaci per diagnosticare il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e i suoi sottotipi in servizi specialistici per la diagnosi di demenza?

nuovo

Ambiente: Cure specialistiche

Criteri di eleggibilità

2c	
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	11905
Studi selezionati e letti in full text	82
Studi inclusi	9
Studi inclusi NICE	123
Totale studi inclusi	132

2d	
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	11030
Studi selezionati e letti in full text	94
Studi inclusi	19

Popolazione Popolazione di età ≥ 40 anni con una sospetta diagnosi di demenza o MCI.

Intervento Le potenziali variabili diagnostiche includono:

- specifici criteri clinici;
- neuroradiologia strutturale (per esempio RM, TC);
- SPECT (per esempio perfusione, dopamina);
- PET (per esempio 18F-FDG, amiloide);
- esame del liquor;
- elettroencefalografia (EEG);
- biopsia cerebrale;
- valutazione neuropsicologica;
- valutazione funzionale;
- test genetici;
- esame neurologico.

Esiti • Incidenza di diagnosi di demenza o MCI corrette.

- Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi).
- Uso di risorse e costi.

Setting Cure specialistiche (per esempio CDCD).

Sintesi: Set specialistico

(Quesiti 2c, 2d)

Test individuati

MMSE (per la demenza) (*cut-off* < 25; sensibilità da 0,70 a 0,95; specificità da 0,53 a 1 (affidabilità molto bassa)

MMSE (per MCI) (*cut-off* di 24-25; sensibilità da 0,17 a 0,76; specificità da 0,75 a 0,96 (affidabilità bassa)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

AD8 Dementia Screening Interview

Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly –IQCODE

Mini Addenbrooke's Cognitive Examination

Clock Drawing Test

Trail Making Test-A; fluenza semantica

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

Complessivamente gli effetti dimostrati sono piccoli e la certezza delle prove appare da bassa a moderata

Tra i test maggiormente utilizzati, il MMSE ha mostrato valori molto variabili di accuratezza per supportare la diagnosi di MCI in termini sia di sensibilità sia di specificità a tutti i *cut-off* analizzati

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

9. In caso di sospetto di demenza di Alzheimer includere nella valutazione un test di memoria verbale episodica (**FORTE POSITIVA**)

Non escludere il declino cognitivo solamente sulla base di un punteggio normale a seguito di una valutazione cognitiva e prevedere un monitoraggio dello stato cognitivo

10. Offrire (invece che «considerare») una valutazione neuropsicologica utilizzando **test neuropsicologici validati** come parte integrante dell'*iter* diagnostico della demenza e delle sue sottocategorie diagnostiche (**FORTE POSITIVA**)

Diagnosi di demenza nel *setting* specialistico

(Quesito 2c)

Raccomandazione 11

Utilizzare criteri validati per guidare il giudizio clinico nell'*iter* diagnostico dei sottotipi di demenza, inclusi:

- criteri di consenso internazionali per la demenza a corpi di Lewy;
- criteri internazionali per la demenza frontotemporale (afasia primaria progressiva non fluente e demenza semantica);
- criteri dell'*International Frontotemporal Dementia Consortium* per la variante comportamentale della demenza frontotemporale;
- criteri *NINDS-AIREN* per la demenza vascolare;
- criteri *NIA-AA* per la demenza di Alzheimer;
- criteri della *Movement Disorders Society* per la demenza associata a malattia di Parkinson;
- criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e criteri internazionali per la malattia di *Creutzfeldt-Jakob*.

Diagnosi di demenza nel *setting* specialistico

(Quesito 2c)

Ulteriori test specifici per la demenza di Alzheimer

14. In caso di diagnosi incerta e sospetto di demenza di Alzheimer, considerare in alternativa:

- 18F-FDG PET, o la SPECT di perfusione qualora la 18F-FDG PET non sia disponibile oppure
- esame del liquor per il dosaggio di:
 - o *Tau* totale e *p-Tau* 181 insieme a
 - o rapporto tra β Amiloide 1-42 e β Amiloide 1-40 o β Amiloide 1-42.

15. Tenere in considerazione che all'aumento dell'età corrisponde un aumento della probabilità di ottenere un risultato falso positivo all'esame del liquor (**DEBOLE POSITIVA**)

17. Non utilizzare l'esame del genotipo ApoE 4 o l'EEG per diagnosticare la demenza di Alzheimer. (**FORTE NEGATIVA**)

Accuratezza della 18F-FDG PET:

rispetto ai criteri clinici e alla neuropatologia: qualità degli studi molto bassa, con sensibilità variabile da molto scarsa a buona, e una specificità variabile ma complessivamente buona.

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

Raccomandazioni

28,29,30,39

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

...una volta effettuata la diagnosi ?



39. Per la comunicazione della diagnosi e il supporto post-diagnostico si fa riferimento alla sezione «La Comunicazione della diagnosi di demenza» del documento «Raccomandazioni per la *governance* e la clinica nel settore delle demenze» redatto dal Tavolo permanente sulle demenze.



RACCOMANDAZIONI PER LA
GOVERNANCE E LA CLINICA
NEL SETTORE DELLE
DEMENTE.

RIFLESSIONI SU ALCUNE IMPLICAZIONI ETICHE.

LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI DI DEMENZA E LA VALUTAZIONE DELLE
CAPACITÀ.

LE FIGURE GIURIDICHE E LE DISPOSIZIONI ANTICIPATE DI TRATTAMENTO NELLE
PERSONE CON DEMENZA.

Raccomandazioni di ricerca

2R Qual è l'utilità e costo-efficacia della PET-amiloide nel fornire supporto alla diagnosi di demenza di Alzheimer e altre demenze a confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri biomarcatori di neuroimmagine o liquorali?

3R Qual è l'utilità dei biomarcatori plasmatici nel fornire supporto alla diagnosi di demenza di Alzheimer e altre demenze a confronto con le procedure diagnostiche standard e con altri biomarcatori di neuroimmagine o liquorali?

4R Qual è l'utilità clinica dei biomarcatori per l'inquadramento diagnostico, la diagnosi differenziale e la prognosi di *Mild Cognitive Impairment*?

Quesito 3a. Quali farmaci che possono peggiorare il declino cognitivo sono comunemente prescritti alle persone con demenza?

Quesito 3b. Quali sono gli strumenti più efficaci per identificare i farmaci che possono causare declino cognitivo?

Quesito 3,b	
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1711
Studi selezionati e letti in full text	20
Studi inclusi	8
Studi inclusi NICE	7
Totale studi inclusi	15

Popolazione	Popolazione di età > 40 anni con una sospetta diagnosi di demenza.
Variabili diagnostiche	<ul style="list-style-type: none">• Valutazioni con strumenti standardizzati, strumenti e protocolli utilizzati per identificare farmaci che possono causare declino cognitivo.• Storia clinica
Esiti	<ul style="list-style-type: none">• Incidenza di demenza correttamente identificata.• Misure di accuratezza diagnostica (per esempio sensibilità, specificità, valori predittivi).• Variazione nella prevalenza di polifarmacoterapia appropriata.• Ricoveri ospedalieri potenzialmente evitabili.• Uso di risorse e costi.
Setting	Primario, specialistico, acuto, residenziale.

Criteri di eleggibilità

Quesito 3a SINTESI Prove

Quesito 3a. Quali farmaci che possono peggiorare il declino cognitivo sono comunemente prescritti alle persone con demenza?

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) (ACB score:1-3)

Anticholinergic Risk Scale (ARS)

Serum Anticholinergic Activity (SAA)

Adattamento delle analisi al territorio italiano basato su una coorte di 183.982 persone di età > 65 anni che hanno ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco per il trattamento della demenza nel 2020:

49,2% con carico ACB cumulativo 3

13,4% con carico ACB cumulativo 2

17,9% con carico ACB cumulativo 1

Farmaci con carico ACB 3 più frequentemente prescritti: quetiapina (19,4%), paroxetina (5,9%) e olanzapina (2,7%).

Globalmente la certezza delle **prove** è **di qualità bassa** e dunque, confermando quanto descritto dal NICE, non vi sono prove per raccomandare l'uso di una scala rispetto a un'altra.

È tuttavia importante che i medici mantengano consapevolezza della problematica del carico anticolinergico durante tutte le fasi del percorso clinico del paziente

Raccomandazioni

31,32,33,34

- 31.** Considerare che alcuni farmaci comunemente prescritti sono associati a un aumento del carico anticolinergico e conseguentemente a un aumento del rischio di declino cognitivo. **(DEBOLE POSITIVA)**
- 32.** minimizzare l'uso di farmaci associati a un aumento del carico anticolinergico
- revisione del trattamento farmacologico in persone con una diagnosi di demenza.
- (DEBOLE POSITIVA)**
- 33.** Considerare l'esistenza di strumenti validati per la valutazione del carico anticolinergico (per esempio *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*). **(DEBOLE POSITIVA)**
- 34.** Per indicazioni sulla revisione e ottimizzazione dei trattamenti farmacologici, fare riferimento alle indicazioni riportate nella Tabella 7 **(FORTE POSITIVA)**

Tabella 7. Dichiarazioni tradotte dal documento NICE QS120, riferito alla LG NICE (NG5)²¹.

Dichiarazioni LG DEM
Dichiarazione 1. Le persone devono avere la possibilità di essere coinvolte nel processo decisionale in merito ai propri trattamenti farmacologici.
Dichiarazione 2. Le persone che ricevono una prescrizione farmacologica devono ricevere una spiegazione riguardo a come identificare e riportare eventuali effetti collaterali ed eventi avversi correlati al farmaco.
Dichiarazione 3. Coloro che forniscono l'assistenza sociosanitaria devono monitorare eventuali effetti collaterali ed eventi avversi correlati al farmaco al fine di migliorare le loro competenze in materia di uso dei farmaci.
Dichiarazione 4. Le persone ricoverate in un <i>setting</i> ospedaliero acuto devono avere una lista riconciliata dei propri trattamenti farmacologici entro 24 ore dal ricovero.
Dichiarazione 5. Le persone dimesse da un <i>setting</i> assistenziale devono avere una lista riconciliata dei propri trattamenti farmacologici inserita all'interno della cartella clinica del Medico di Medicina Generale (MMG) entro una settimana dalla ricezione da parte del MMG delle informazioni e prima di una qualsiasi prescrizione o somministrazione di un nuovo farmaco.
Dichiarazione 6. Coloro che forniscono assistenza sanitaria locale devono identificare le persone che ricevono un trattamento farmacologico che potrebbe beneficiare di un piano di revisione strutturato.

Raccomandazioni di ricerca

5R Qual è l'utilità di ridurre il carico anticolinergico in persone con *Mild Cognitive Impairment* o demenza nel migliorare gli esiti cognitivi rispetto alla terapia standard?

Grazie per l'attenzione