



**Risposte del Gruppo di Lavoro della Linea Guida  
“Diagnosi e trattamento di demenza e *Mild  
cognitive impairment*” alla consultazione aperta**

**Data di pubblicazione: 1 dicembre 2023**

## Introduzione

Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) a nome di tutto il Gruppo di Lavoro (GdL) vuole innanzitutto ringraziare tutti gli stakeholder che hanno partecipato alla consultazione aperta della Linea Guida “Diagnosi e trattamento di demenza e Mild cognitive impairment”. Il GdL ritiene che il contributo dato da tutti gli stakeholder ha garantito la pluralità di visione e di conoscenze per affrontare condizioni patologiche massimamente impattanti sul benessere delle persone e della società. Tale processo ha senza dubbio contribuito a migliorare la qualità del Documento, sviluppato secondo le metodologie raccomandate dal consesso scientifico internazionale per la produzione di Linee Guida (Clinical Practice Guidelines).

<b>Lista degli stakeholder rispondenti alla consultazione aperta (06/10/2023 – 05/11/2023)</b>
<b>Categoria: Società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie</b>
Accademia di Geriatria
Associazione Autonoma aderente alla SIN per le demenze (SINdem)
Associazione Italiana Ortottisti Assistenti in Oftalmologia (AIOrAO)
Associazione Italiana Psicogeriatrics (AIP)
Associazione Italiana Psicologia (AIP)
Associazione Italiana Specialisti in Neuropsicologia (AISN)
Associazione Italiana Tecnici della Riabilitazione Psichiatrica (AITeRP)
Associazione Italiana Terapisti Occupazionali (AITO)
Associazione Nazionale Educatori Professionisti (ANEP)
Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica (ASAND)
Consiglio Nazionale Ordine Psicologi (CNOP)
Federazione Logopedisti Italiani (FLI)
Federazione nazionale Ordini dei tecnici sanitari di radiologia medica, delle professioni sanitarie tecniche, della riabilitazione e della prevenzione (FNO TSRM e PSTRP)
Società degli Psicologi dell'area Neuropsicologica (SPAN)
Società Italiana di Geriatria e Gerontologia (S.I.G.G.)
Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (S.I.G.O.T.)
Società Italiana di Neurofeedback e qEEG (SINQ)
Società Italiana di Neurologia (SIN)
Società Italiana di Psicofisiologia Neuroscienze Cognitive (SIPFNC)
Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)
<b>Categoria: Ente privato (Fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc)</b>
Ferb Onlus - Centro Eccellenza Alzheimer
<b>Categoria: Industria (case farmaceutiche, industria del tabacco, ecc)</b>
Biogen Italia

## Premessa

La Linea Guida “Diagnosi e trattamento di demenza e Mild cognitive impairment” (LG DEM) è stata sviluppata seguendo le indicazioni del “Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica” del Centro Nazionale per l’Eccellenza delle Cure (CNEC) ed in particolare applicando il metodo GRADE Adolopment<sup>1</sup>, che verifica adozione/adattamento/sviluppo *de novo* di raccomandazioni adattate al contesto sanitario italiano, previo aggiornamento della letteratura e valutazione critica delle evidenze attraverso l’utilizzo del framework metodologico Evidence to Decision (EtD). Si ricorda che il sistema GRADE è adottato da 110 organizzazioni di 19 Paesi<sup>2</sup>, dalla *European Academy of Neurology* (EAN)<sup>3</sup> e dalla *American Academy of Neurology*<sup>4</sup>.

Nello specifico, la presente LG è un adattamento della LG “Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers” (NG97), prodotta dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel 2018 per il sistema sanitario pubblico del Regno Unito. Tale documento è stato scelto dopo verifica formale dell’alta qualità metodologica, sulla base dello strumento AGREE II<sup>5</sup>. L’ambito (scope) del documento è stato quindi adattato al contesto sanitario italiano.

Per garantire la maggiore partecipazione e condivisione possibile, il primo documento di scope, quindi di definizione di ambito e obiettivi della LG (inclusi quesiti, esiti e popolazione target) così come la metodologia adottata sono stati presentati e discussi in un workshop dedicato alle società scientifiche. Il documento di scope è stato successivamente posto in consultazione aperta sul sito del SNLG ISS e sono stati raccolti e discussi i commenti ricevuti. Una volta stabilito l’ambito, è stato costituito il panel multidisciplinare tramite bando pubblico e costituito il Gruppo di Lavoro (GdL). Come da metodologia del GRADE sono state aggiornate tutte le revisioni sistematiche relative ai quesiti adattati dalla LG NICE ed elaborate *ex novo* le revisioni sistematiche per i quesiti nuovi. I risultati delle revisioni sistematiche sono stati valutati sulla base dell’EtD Framework al fine di elaborare le raccomandazioni e definirne la direzione e la forza. Tale framework elenca esplicitamente tutti i criteri che il panel di esperti ha tenuto in considerazione per determinare forza e direzione di ciascuna raccomandazione: priorità del problema, bilancio beneficio/rischio, affidabilità delle prove, valori, costo-efficacia, equità, accettabilità e fattibilità. Pertanto, della LG NICE sono state valutate non solo le evidenze di benefici ed effetti indesiderabili degli interventi raccomandati (valide, a prescindere dal contesto considerato) ma anche i domini dell’applicabilità, della sostenibilità economica e dell’equità riferiti al contesto nazionale.

In estrema sintesi, i passaggi metodologici applicati, definiti dal Manuale del CNEC sono i seguenti:

- presentazione e discussione del documento di scope, che definisce ambito e obiettivi della LG (inclusi quesiti, esiti e popolazione target) così come la metodologia adottata, in un workshop dedicato alle società scientifiche (data: 17 marzo 2022);
- consultazione aperta del documento di scope sul sito del SNLG ISS (date: 17 marzo – 28 marzo 2022);
- nomina di un panel di esperti scelti tramite selezione pubblica dei candidati secondo criteri trasparenti, allo scopo di ottenere una composizione multidisciplinare e multi-rappresentativa dei vari portatori di interesse;
- conferma dei quesiti NICE e integrazione di nuovi quesiti clinici che riguardano aspetti rilevanti nell’assistenza al paziente con demenza;
- conferma e predefinizione degli esiti critici ed importanti;
- classificazione del livello di fiducia delle prove disponibili;

---

<sup>1</sup> Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-110.

<sup>2</sup> <https://www.gradeworkinggroup.org/>

<sup>3</sup> <https://www.ean.org/research/ean-guidelines/about-ean-guidelines-for-neurologists>

<sup>4</sup> <https://www.aan.com/practice/what-are-clinical-practice-guidelines>

<sup>5</sup> Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182(18): E839-E842.

- formulazione della raccomandazione graduata che riflette i punti di forza e le debolezze degli studi disponibili descritti nell'EtD framework (priorità del problema, bilancio rischi benefici, equità, accettabilità, fattibilità, uso di risorse).

Nonostante dalle osservazioni ricevute emerga un riconoscimento del rigore metodologico del sistema GRADE adottato dal Manuale Metodologico dell'ISS (MM-ISS), in molte occasioni non sembra essere stato tenuto conto dei vincoli (e soprattutto delle opportunità) che il metodo pone affinché una linea guida evidence based abbia i requisiti della trasparenza nella conduzione, esaustività delle fonti (revisioni sistematiche) criteri predefiniti della selezione degli studi e scelta degli esiti, riproducibilità della valutazione e coerenza tra prove disponibili e raccomandazioni proposte.

Pertanto, riteniamo opportuno fare alcuni esempi che riguardano aspetti trasversali a molte delle osservazioni critiche relative all'impianto metodologico adottato dalla LG:

1) *Le linee guida NICE sono datate e non adatte*

Al momento della pianificazione del progetto (2021-2022) sulla gestione generale della demenza coeve o successive al NICE risultavano solo due LG, una in lingua danese (2018) e una in lingua olandese (2020)<sup>6</sup>. Il documento NICE è stato scelto per motivi di qualità e per le modalità con cui è nato, che sono analoghe per contesto istituzionale alla LG dell'ISS. La LG NICE è stata elaborata nell'ambito delle attività intraprese dal Governo del Regno Unito tramite la *Challenge on Dementia 2020* (CD 2020)<sup>7</sup>, nata sulla base della precedente *Challenge on Dementia 2012-2015*.

Il metodo GRADE Adolopment è ampiamente riconosciuto dalla comunità scientifica come uno strumento valido ed efficiente per rendere sostenibile il lavoro di aggiornamento delle linee guida, ed evitare, se possibile, la loro duplicazione sullo stesso argomento; quando sono disponibili documenti di elevata qualità metodologica (come quella del NICE nel caso specifico) non è ritenuto utile ripetere *ex novo* le revisioni sistematiche su quesiti e strategie di ricerca condivisi; i nuovi quesiti si integrano e quelli condivisi si aggiornano. Le raccomandazioni si modificano o per problemi di trasferibilità al contesto locale o per nuove evidenze che modificano sostanzialmente effetto medio stimato o la qualità delle prove.

2) *Il disaccordo sulla raccomandazione negativa alla strategia di case finding in quanto ampiamente riconosciuto il valore della diagnosi precoce*

Il NICE definisce il *case finding* come una ricerca attiva per valutare persone a rischio di demenza prima che i sintomi si presentino o siano sospetti. L'obiettivo primario della revisione sistematica della letteratura, pertanto, è stato stabilire la possibile influenza delle strategie di *case finding* sull'incidenza di diagnosi corrette di demenza in persone ad alto rischio di declino cognitivo e le possibili conseguenze in termini di esiti per le persone che ricevono una nuova diagnosi. I criteri di eleggibilità degli studi della strategia di ricerca prevedevano quindi che oltre alla capacità di individuare i soggetti con demenza fosse valutato l'effetto sugli esiti clinici. Non sono emerse prove a supporto del beneficio clinico della strategia di *case finding*; la maggior parte degli studi sull'argomento infatti si limitano alla capacità di catturare i pazienti con la condizione ma non a dimostrare l'efficacia clinica della strategia complessiva che include il trattamento.

---

<sup>6</sup> International Guidelines Library del Guidelines International Network (GIN), <https://guidelines.ebmportal.com/>

<sup>7</sup> <https://www.gov.uk/government/publications/prime-ministers-challenge-on-dementia-2020>

3) Segnalazione di numerosi riferimenti bibliografici per supportare osservazioni critiche o proposte di modifica o nuove raccomandazioni

Spesso i riferimenti bibliografici riportati sono relativi a documenti di consenso, documenti intersocietari, position papers di società scientifiche, editoriali ecc. Riteniamo utile ricordare che tale tipologia di documenti non costituisce fonte di prova. Le LG EBM essendo basate su revisioni sistematiche ammettono come fonti di evidenze solamente studi di ricerca primaria con un disegno adeguato al quesito clinic. Sono stati pertanto considerati soltanto eventuali studi eleggibili ma non catturati dalla strategia o osservazioni sulla valutazione della qualità complessiva delle revisioni.

Ad esempio, i riferimenti bibliografici relativi alla diagnosi sono stati spesso suggeriti senza considerare che la revisione sistematica escludeva gli studi caso-controllo e includeva solo RCT e studi di coorte/trasversali di tipo diagnostico.

La necessità degli studi di riportare i parametri di sensibilità, specificità e valori predittivi è in linea con la metodologia GRADE che richiede la valutazione di implementabilità dei risultati, quindi la valutazione dell'appropriatezza dell'implementazione di un test nel contesto clinico. Laddove i parametri di sensibilità e specificità consentono di valutare l'accuratezza intrinseca del test, quindi la capacità discriminatoria dello strumento, i valori predittivi consentono di valutare la *performance* del test nel contesto in cui lo si vuole applicare, in quanto dipendono dalla prevalenza della condizione nel campione considerato. Di qui la necessità di escludere studi di tipo caso controllo diagnostico in quanto basati su prevalenze che per disegno di studio sono necessariamente artefatte e che quindi non consentono di valutare la performance e utilità del test nella pratica clinica. La necessità di tale informazione è essenziale nel contesto di una LG per determinare il profilo di utilità e di costo/utilità di ciascun test al fine di formulare raccomandazioni di sanità pubblica.

4) Infine viene da più parti sottolineato che la linea guida non considera adeguatamente la complessità della gestione della demenza in pazienti fragili con diverse condizioni associate e/o situazioni specifiche

In base alla definizione dell'Institute of Medicine (IOM)<sup>8</sup>: "Le LG sono dichiarazioni che includono raccomandazioni intese ad ottimizzare le cure, definite sulla base di una revisione sistematica delle evidenze e una valutazione dei benefici e rischi delle varie opzioni di cura. Piuttosto che imporre un approccio di cura del tipo 'taglia unica', le LG cliniche offrono una valutazione della qualità della letteratura scientifica rilevante e una valutazione dei probabili benefici e rischi di uno specifico trattamento. Queste informazioni permettono ai professionisti sanitari di procedere secondo le indicazioni, scegliendo le migliori cure per ogni singolo paziente sulla base delle sue preferenze". Pertanto, i suggerimenti formulati nelle linee guida evidence based sono necessariamente raccomandazioni che forniscono indicazioni sul migliore standard di comportamento clinico basate sulle prove stimate sulle popolazioni arruolate negli studi; la contestualizzazione, l'adattamento a specifiche condizioni del singolo paziente, compreso la violazione motivata della raccomandazione, è compito del difficile mestiere del professionista sanitario.

Il compito delle linee guida è quello di offrire un contributo di aggiornamento che seleziona e sintetizza in modo critico la mole di ricerca primaria spesso inaccessibile alla maggior parte degli stakeholder e uno strumento prezioso per operatori e amministratori che si occupano della definizione di indicatori per misurare appropriatezza e qualità dell'assistenza.

---

<sup>8</sup> IOM (Institute of Medicine). 2011. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press.

La LG ha come mandato quello di minimizzare inappropriatelyzza e variabilità del comportamento clinico. La LG si prefigge di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione del problema oggetto della LG. La LG indica per definizione il percorso ideale, in termini sia di EBM sia di valutazione costo beneficio per il SSN cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere. La LG, come indicato nei documenti di indirizzo della Conferenza Unificata (Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze), dovrebbe essere la base sulla quale i servizi territoriali definiscono i propri PDTA tenendo conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale.

### **Una nota per il lettore**

La **Tabella 1** riporta le risposte specifiche che il GdL della Linea Guida (Comitato Tecnico Scientifico, Chair e Co-Chair metodologico, Developer, Panel multidisciplinare, Evidence Review Team, Quality Assurance Team, documentalisti, bioeticisti, economisti sanitari) ha elaborato per ciascun stakeholder che ha partecipato alla consultazione aperta. Le tabelle sono divise in sei sezioni rispettando il format richiesto dal Sistema Nazionale Linee Guida:

1. Popolazione target, interventi, esiti;
2. Adesione;
3. Coerenza e qualità delle prove;
4. Coerenza e giudizi del Evidence to Decision Framework;
5. Giustificazioni;
6. Commenti generali.

Nelle tabelle con "S" si indica lo stakeholder e con la sigla "GdL" il gruppo di lavoro della LG.

Gli stakeholder, nei loro commenti, hanno spesso suggerito letteratura sia a supporto delle loro argomentazioni sia letteratura che ritengono vada inclusa nella sintesi delle prove della presente linea guida. Il GdL, per rendere il documento più chiaro e leggibile, ha rimosso i riferimenti bibliografici che gli stakeholder ritengono di dover inserire nella sintesi delle prove. Queste evidenze sono state inserite in una tabella in fondo al documento in cui si riporta il motivo di esclusione o di inclusione (**Tabella 2**).

**Tabella 1. Risposte alle osservazioni degli stakeholder**

<b>Associazione Italiana Psicologia (AIP)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	In generale sì, forse una maggiore enfasi andrebbe dedicata alla distinzione fra i vari gradi di compromissione cognitiva (MCI, demenza lieve, ecc.)
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Generalmente sì. Qualche approfondimento specifico (ad esempio sull'uso della robotica terapeutica o assistiva) è suggerito nei commenti generali a seguire. Lo stesso per alcune considerazioni riguardanti i cut-off dei test neuropsicologici (v. commenti)
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	In generale sì, per alcuni casi specifici v. commenti seguenti
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	<p>Dal punto di vista della Associazione Italiana di psicologia considero apprezzabile la considerazione delle valutazioni cognitive e dei test neuropsicologici, e delle componenti emotive ed affettive con le possibili alterazioni patologiche, e della necessità di avere competenze specialistiche per la diagnosi mediante questi strumenti.</p> <p>Andrebbe meglio specificata (perché può ingenerare confusione) la considerazione che “non è appropriato specificare i cut-off da utilizzare per i test, in quanto questi dovrebbero essere adattati ai singoli individui e contesti” (p. 68)</p> <p>Apprezzabile la raccomandazione di ricerca su quali siano i trattamenti psicologici più efficaci per gestire la depressione o l’ansia in persone con demenza in tutte le fasi di malattia</p> <p>Apprezzabile l’insistenza sul supporto psicologico ai caregivers, anche con l’uso di agenti basati su Intelligenza Artificiale.</p> <p>Per quanto riguarda in particolare la terapia assistita dai robot l’argomento andrebbe approfondito con i recenti studi con SAR (Social Assistive Robotics). Al riguardo va chiarita la distinzione rispetto ai “robot terapeutici”, correttamente giudicati non adatti per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza (p. 264) mentre lo sono per persone con demenza con sintomi depressivi e segni di ansia e agitazione (p. 302).</p> <p>Una consistente letteratura (non citata) riporta che robot umanoidi “assistivi” - non terapeutici - sono stati sperimentati con successo per coadiuvare l’assistenza alle persone con demenza e ai loro caregivers.</p> <p>Inoltre, tecnologie basate sull’Intelligenza Artificiale (ad esempio, realtà virtuale e aumentata) sono state dimostrate utili nel lavoro terapeutico nel MCI e nella demenza lieve.</p> <p>Importante il riferimento finale alle cure palliative, per le quali occorre però una adeguata formazione nei percorsi professionalizzanti delle diverse discipline (AIP la sta promuovendo per gli psicologi nelle nuove lauree abilitanti).</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Di seguito alcune considerazioni del GdL in relazione alle osservazioni proposte.</p> <p>Per quanto riguarda i cut-off dei test, il testo della LG è stato modificato come segue: <i>“i cut-off dovrebbero essere sempre considerati in relazione ai singoli individui e contesti”</i>.</p> <p>Per quanto riguarda la terapia assistita con robot, la revisione sistematica della letteratura non aveva limitazione in termini di tipi di interventi considerati. Non sono state reperite prove che rispondevano ai criteri di eleggibilità sul tema dei robot umanoidi “assistivi” non terapeutici. Inoltre, sono state valutate tutte le evidenze disponibili in letteratura sulla classe di interventi relativi a tecnologie basate su Intelligenza Artificiale. È stata quindi formulata la raccomandazione di ricerca 27R.</p> <p>Per quanto riguarda la formazione del personale in relazione alle cure palliative, la LG non ha reperito prove specifiche sull’argomento, ma si sottolinea che è stato inserito un quesito dedicato alla formazione del personale sanitario e sociosanitario in cui vengono raccomandati, in modo articolato, interventi di formazione ad ampio spettro (raccomandazioni da 50 a 53).</p>

<b>Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Le raccomandazioni sono chiare ed esaustive
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Gli indicatori proposti sono di facile applicazione e monitoraggio
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Le giustificazioni fornite nei casi di discrepanza appaiono chiare ed esaustive
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	Il lavoro fatto centra gli obiettivi preposti e fornisce un valido supporto nella gestione clinica del paziente con deficit cognitivi.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Associazione Italiana Specialisti in Neuropsicologia (AISN)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	I quesiti consultati sono 2, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 20, 21b, l'esito della nostra consultazione è: completamente d'accordo (5)
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	I quesiti consultati sono 2, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 20, 21b, l'esito della nostra consultazione è: completamente d'accordo (5)
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	I quesiti consultati sono 2, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 20, 21b, l'esito della nostra consultazione è: completamente d'accordo (5)
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì, sono coerenti.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Sì, le raccomandazioni e la qualità complessiva sono chiare ed esaustive.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	1. Relativamente alla diagnosi in setting specialistico, si suggerisce di effettuare una valutazione neuropsicologica esaustiva e comprensiva di un approfondimento delle funzioni cognitive, comportamentali ed emotive. Nell'approfondimento cognitivo, in particolare, di valutare i diversi domini cognitivi (memoria, linguaggio, attenzione, funzioni esecutive, prassie, agnosie, percezione) attraverso l'uso di test validati e tarati sulla popolazione di riferimento per favorire l'individuazione del deficit cognitivo isolato o multidominio ai fini di una accurata diagnosi differenziale nell'ambito delle demenze.  2. Relativamente alla valutazione neuropsicologica (punto 1 sopra citato), lo Specialista in Neuropsicologia possiede il titolo e il percorso formativo, riconosciuti dal Decreto Ministeriale del 24 luglio 2006, (pubblicato nella GU del 21 ottobre 2006), per effettuare l'approfondimento neuropsicologico e contribuire nel processo diagnostico differenziale della demenza. Si suggerisce di raccomandare, in un'ottica multiprofessionale e specialistica della diagnosi delle demenze, lo specialista in Neuropsicologia.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda il punto 1 si riporta che nell'analisi delle prove del Q2c (diagnosi setting specialistico) discussa con il panel, che nella sua composizione includeva tre neuropsicologi, è presente quanto segue: "Nel contesto clinico che conduce alla definizione diagnostica specialistica iniziale, l'esame neuropsicologico assume un ruolo rilevante in quanto consente non solo di confermare un coinvolgimento delle funzioni cognitive (demenza verso non demenza) ma, utilizzando test o batterie di test che analizzano specifici domini, è determinante nel supportare la diagnosi differenziale tra le



		<p>diverse forme di demenza. La valutazione specialistica iniziale non può prescindere da un esame clinico neurologico e da test cognitivi in grado di discriminare la condizione di demenza da non demenza". Inoltre, la Raccomandazione 10 indica di "Offrire una valutazione neuropsicologica utilizzando test neuropsicologici validati come parte integrante dell'iter diagnostico della demenza e delle sue sottocategorie diagnostiche".</p> <p>La selezione della letteratura non è stata volutamente limitata a studi esplicitamente validati sulla popolazione italiana per far mantenere alla LG un respiro internazionale, nell'ottica del GIN (network internazionale di organismi produttori di LG cui aderisce anche il SNLG) che armonizzando gli standard metodologici facilita l'ADOLOPMENT delle LG prodotte. Infatti, è in corso una traduzione della LG nella lingua inglese.</p> <p>In merito al punto 2, le LG non hanno come mandato l'organizzazione diretta dei servizi, che è demandata allo strumento del PDTA. Inoltre, il decreto citato norma l'ordinamento didattico delle scuole di specializzazione, non pone condizioni restrittive all'esercizio clinico e valutativo, in campo neuropsicologico specialistico ma solo per la abilitazione alla psicoterapia e cita, all'Art.6, che le specializzazioni di cui all'allegato del decreto, nonché quelle in Psicologia clinica, Psichiatria e Neuropsichiatria infantile, di cui all' allegato del DM 1.8.2005, sono abilitanti all' esercizio della psicoterapia, purché almeno 60 CFU siano dedicati ad attività professionalizzanti psicoterapeutiche espletate sotto la supervisione di qualificati psicoterapeuti. Pertanto, si riporta quanto modificato nell'analisi delle prove del Q2c diagnosi setting specialistico: "Va sempre considerato che la somministrazione e la corretta interpretazione di test neuropsicologici rende spesso necessario il contributo di un neuropsicologo o di uno specialista in neuropsicologia".</p>
<b>Federazione Logopedisti Italiani (FLI)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	<p>Il gruppo di lavoro ritiene importante che nei modelli e nei programmi previsti per la valutazione e trattamento delle persone con patologie cronico degenerative, sia coinvolto nell'équipe il logopedista per la promozione e il mantenimento delle abilità cognitive-comunicative-linguistiche nelle ADL della persona con patologie cronico degenerative e MCI (forme di demenza ad esempio pazienti con afasia primaria progressiva, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica).</p> <p>Fonte: Tavolo Nazionale delle Demenze, Raccomandazioni per la Governance e la Clinica nel Settore delle Demenze.</p>
	GdL	<p>Il ruolo della figura del logopedista è riconosciuto come parte dell'équipe multiprofessionale che si occupa di demenza nel documento "Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per le demenze", elaborato dal Tavolo permanente sulle demenze ed approvato in Conferenza Unificata il 26 ottobre 2017 assieme alle altre 16 professioni. In linea con l'approccio in tale documento, nella LG si è sottolineata trasversalmente l'essenzialità di un approccio multidisciplinare e multiprofessionale, demandando la definizione di figure specifiche solo laddove necessario, come ad esempio nella raccomandazione 160 relativa alla disfagia. Per quanto riguarda il tema della abilità cognitive-comunicative-linguistiche, a seguito delle revisioni sistematiche, anche accompagnate da ricerche specifiche suggerite dal panel, non sono state identificate prove che rispondevano ai criteri di inclusione relative al ruolo specifico del logopedista riguardo il tema citato.</p>
<b>Adesione</b>	S	<p>"Si se effettuate in équipe multidisciplinare dando la possibilità ad ogni professionista di utilizzare adeguati e specifici strumenti di valutazione per condurre un percorso diagnostico adeguato alle caratteristiche delle patologie cronico degenerative, sia in fase di valutazione strumentale, funzionale, di outcome, modulate su diversi livelli di gravità.</p> <p>Fonte: Tavolo Nazionale delle Demenze, Raccomandazioni per la Governance e la Clinica nel Settore delle Demenze."</p>
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	In base alla letteratura scientifica al momento disponibile, la forza delle raccomandazioni è nel complesso adeguata. Il percorso diagnostico e di cura delle patologie cronico degenerative e della presa in carico della persona con MC necessita di ulteriori studi sia di strumenti valutativi che di efficacia di cura.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Si, sono coerenti.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Si, le raccomandazioni e la qualità complessiva sono chiare ed esaustive.
	GdL	Si ringrazia per il commento.

<b>Commenti generali</b>	S	<p>Il gruppo di lavoro dopo un'attenta lettura del documento ribadisce l'importanza di un setting specialistico multidisciplinare per le patologie cronico degenerative e con MCI in tutte le fasi nei diversi livelli di gravità e propone un modello di collaborazione tra i diversi professionisti coinvolti per promuovere assistenza e cura multidisciplinare. Nei modelli e programmi previsti per il raggiungimento degli obiettivi per il mantenimento delle abilità cognitivo-comunicativo-linguistiche, coinvolgere il logopedista. Da considerare il coinvolgimento del logopedista alla prima comparsa di sintomi disfagici per preservare la persona dai rischi di eventi avversi (es. malnutrizione, ab-ingestis ecc.).</p> <p>Quesito 5: Aggiungere la seguente raccomandazione di ricerca Qual è l'efficacia di interventi di training destinato a pazienti e caregiver sull'apprendimento di adeguate strategie per la relazione, la comunicazione e l'espressione di sé?</p> <p>Quesito 20: Aggiungere le seguenti raccomandazioni di ricerca: - È efficace il trattamento logopedico delle difficoltà comunicativo linguistiche nelle persone con MCI? - È efficace il trattamento logopedico delle difficoltà comunicativo linguistiche nelle persone con diagnosi di demenza? - È efficace il trattamento logopedico delle difficoltà motorie del linguaggio (es. disartria) nelle persone con MCI? - È efficace il trattamento logopedico delle difficoltà motorie del linguaggio (es. disartria) nelle persone con diagnosi di demenza?</p> <p>Quesito 21: Aggiungere la seguente raccomandazioni di ricerca: Qual è l'efficacia di interventi di formazione e counselling destinato ai familiari/caregiver o al personale di cura sul ridurre la gravità dei sintomi non cognitivi legati alla demenza?</p> <p>Quesito 24: Aggiungere la seguente raccomandazioni di ricerca: Qual è l'efficacia della presa in carico precoce della persona con disturbo neurocognitivo ai fini di prevenire, limitare e ritardare l'insorgenza delle difficoltà di deglutizione?</p>
	GdL	<p>La definizione del gruppo multidisciplinare come inteso nella LG DEM è basata sulla definizione inclusa nel documento "Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per le demenze", nel quale il ruolo della figura del logopedista è riconosciuto come parte dell'equipe multiprofessionale assieme alle altre 16 professioni. In linea con l'approccio in tale documento, sulla base del quale è stato costituito il panel multidisciplinare, nella LG si è sottolineata trasversalmente l'essenzialità di un approccio multidisciplinare e multiprofessionale. La definizione di figure specifiche è indicata solamente laddove necessario, come ad esempio nella raccomandazione 160.</p> <p>In riferimento alla proposta di formulazione di raccomandazioni di ricerca per i Quesiti 5, 20, 21, 24, l'approccio generale che orienta all'inclusione di raccomandazioni di ricerca è la presenza di evidenze che sebbene scarse e parziali sono suggestive di un possibile effetto positivo di un intervento, rispetto al quale il GdL ritiene utile supportare e orientare la ricerca. Pertanto, in linea con tale impianto metodologico, è stata inserita la seguente nuova raccomandazione di ricerca: "Qual è l'efficacia di interventi mirati al mantenimento delle abilità cognitive-comunicativo-linguistiche nelle persone con demenza o MCI?"</p> <p>Per quanto riguarda le osservazioni relative al Quesito 24, si riporta quanto presente nel paragrafo dell'analisi del Quesito 24: "il GdL ha confermato la raccomandazione a incoraggiare e supportare, fin quando possibile, le persone con demenza a mangiare e bere, tenendo in considerazione le loro necessità nutrizionali e considerando sempre il coinvolgimento di un logopedista per la valutazione e il trattamento della disfagia. Il momento in cui si ritenga che proseguire l'alimentazione autonoma possa esporre la persona a rischio di eventi avversi deve essere individuato precocemente", che è accompagnato dalla</p>

		raccomandazione 160.
<b>Ferb Onlus - Centro Eccellenza Alzheimer</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	Il documento è complesso ma chiaro ed esaustivo e fornisce indicazioni precise sulle modalità operative nella pratica clinica, fondate su chiare evidenze scientifiche.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Società degli Psicologi dell'area Neuropsicologica (SPAN)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	I temi sono trasversali, toccano tutti i punti essenziali del percorso di diagnosi della demenza.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Federazione nazionale Ordini dei tecnici sanitari di radiologia medica, delle professioni sanitarie tecniche, della riabilitazione e della prevenzione (FNO TSRM e PSTRP)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	<p>Le raccomandazioni contenute sono chiare e facilmente riproducibili nella pratica clinica. La popolazione target e il tipo di intervento da adottare sono sempre correttamente specificati. Tuttavia, gli esiti attesi non sono sempre stati identificati. Questo significa che, sebbene le raccomandazioni siano chiare e facilmente applicabili, non è sempre chiaro quali risultati ci si aspetta di ottenere dall'implementazione di tali raccomandazioni. Questa revisione ha inoltre evidenziato l'importanza di rendere visibili le priorità dei pazienti nella cura centrata sul paziente. Le singole raccomandazioni che riguardano specificità di alcune professioni presenti nella bozza LG (es. dietista, logopedista, terapia occupazionale) non sono molto chiare e/o esaustive. (per approfondimento vedasi documento linkato al punto 6)</p> <p>Il NICE, 2023 (<a href="https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights">https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights</a>) asserisce che "Person-centred care è una linea guida che offre consigli sulle migliori pratiche di cura e supporto per le persone che vivono con demenza, le loro famiglie e i loro assistenti. I principi dell'assistenza centrata sulla persona sono alla base delle buone pratiche nella cura della demenza e si riflettono sulle raccomandazioni. Questi principi asseriscono: Il valore umano delle persone</p>

		che vivono con demenza (indipendentemente dall'età o dal deterioramento cognitivo) e delle loro famiglie e caregiver; l'individualità delle persone che vivono con demenza e il modo in cui la loro personalità e le loro esperienze di vita influenzano la loro risposta alla demenza; l'importanza del punto di vista della persona; l'importanza delle relazioni e delle interazioni con gli altri per la persona che vive con demenza e il loro potenziale nel promuovere il benessere.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Si sottolinea che la LG, come approccio trasversale, focalizza le indicazioni e raccomandazioni su interventi e trattamenti supportati dalle prove di efficacia, non specificando, se non laddove essenziale, specifiche figure professionali, anche a supporto di un'ottica multidisciplinare e multiprofessionale della presa in carico. Si specifica inoltre che la LG DEM è inserita in tutte le attività del Fondo per l'Alzheimer e le Demenze definite dal DM del 23 dicembre 2021, il che implica che tutte le Regioni e Province Autonome saranno coinvolte nella disseminazione ed implementazione. Inoltre, nell'analisi economica che verrà inserita nella LG verranno trattati i possibili scenari che si configurano dall'adozione di alcune raccomandazioni. Questa LG verrà inserita poi nei PDTA sulla demenza vigenti in tutte le Regioni e Province Autonome con conseguente riformulazione degli indicatori stessi dei PDTA. Le raccomandazioni sui farmaci e sui trattamenti non farmacologici verranno inviate anche all'AIFA e alla Commissione LEA del Ministero della Salute.
Adesione	S	Il percorso di Diagnosi e la successiva presa in carico o percorso di cura con modalità di rappresentazione visiva in forma di percorso elaborato dalle LG (linee guida) servono a facilitare la lettura e la implementazione delle raccomandazioni. Infatti l'obiettivo di un care pathway è di fornire una metodologia per l'organizzazione della presa in carico di un gruppo definito di pazienti in un periodo definito di tempo. Le raccomandazioni sono formulate in modo da monitorare e valutare l'adesione alle stesse. Tuttavia, alcune raccomandazioni si concentrano sull'inserimento della persona con demenza in un modello assistenziale e un approccio interdisciplinare, che può essere difficile da monitorare e valutare attraverso indicatori specifici. Nonostante ciò l'adozione di questo approccio può aiutare a garantire che le persone con demenza ricevano l'assistenza di cui hanno bisogno in modo tempestivo e appropriato. Pertanto la presa in carico multidisciplinare e multiprofessionale è elemento che dovrebbe essere potenziato a partire dal momento della valutazione (lasciato ora quasi esclusivamente al MMG e neuropsicologo) non preso in considerazione in modo parziale e relativamente alla sola parte riabilitativa e i suoi indicatori di esito ricercati e validati. Carente appare anche la visione dell'equipe per quanto concerne la dimensione non solo sanitaria e socio-sanitaria ma anche sociale. (per approfondimento vedasi documento linkato al punto 6) Bibliografia: 2GRADE. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. <a href="https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html">https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html</a> (Ultima visita: 30.08.2023).
	GdL	Si ringrazia per il commento. Come riportato nella LG DEM e come sarà evidenziato anche dal <i>care pathway</i> , la valutazione iniziale, finalizzata alla diagnosi, si avvia come indicato, mentre la presa in carico e la valutazione successiva sono compiti essenziali del CDCD multiprofessionale. Il valore e il ruolo cruciale del lavoro di equipe multidisciplinare e multiprofessionale è più volte richiamato nella LG DEM ed in particolare nella presa in carico a livello territoriale è sottolineata la rilevanza della dimensione sanitaria, socio-sanitaria e sociale. Ricordiamo che la LG si prefigge di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione, indicando il percorso ideale cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere, il compito di definire l'organizzazione dei servizi è demandato allo strumento dei PDTA, che deve tener conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale.
Coerenza e qualità delle prove	S	Le raccomandazioni sono basate su una valutazione sistematica della letteratura scientifica disponibile pertanto, si può presumere che le raccomandazioni siano coerenti con la qualità complessiva delle prove. Ed in effetti Sotto questo aspetto gli studi che sono stati valutati, rispecchiano in modo coerente la forza e la direzione delle prove prodotte Tuttavia, è importante notare ,proprio per la penuria di RCT in determinati temi, che il documento non è uniforme in tutti i suoi punti, gli autori stessi definiscono nuovi quesiti di ricerca futura, a questi andrebbero affiancati quesiti che nascono durante la lettura delle LG dalla mancanza di valutazioni in determinati ambiti (vedasi ad es. gli aspetti sensoriali uditivo ma soprattutto visivo nonostante questi diventino poi nel proseguo del percorso terapeutico canali attraverso cui vengono somministrate parte delle terapie riabilitative) o prese in carico della persona assistita per alcune problematiche solo al momento conclamato del disturbo e non alle prime avvisaglie quando l'efficacia terapeutica è maggiore (vedasi intervento logopedico nella deglutizione e nelle abilità comunicativo linguistiche). La parte della prevenzione appare generalmente poco sviluppata. (per approfondimento vedasi documento linkato al punto 6) Bibliografia: Van den Dungen P, van Charante EPM, van de Ven PM, van Marwijk H WJ, van der Horst H.E., van Hout H.P.J. Case Finding of Mild Cognitive Impairment and Dementia and Subsequent Care; Results of a Cluster RCT in Primary Care. PLoS One. 2016; 11(6): e0156958.
	GdL	Si ringrazia per il commento. L'ambito (scope) della LG, come condiviso pubblicamente in un workshop con le Società Scientifiche e in consultazione aperta sul sito del SNLG-ISS, non includeva il tema della prevenzione. Inoltre, l'approccio generale che orienta all'inclusione di raccomandazioni di ricerca è la presenza di evidenze che sebbene scarse e parziali sono suggestive di

		<p>un possibile effetto positivo di un intervento, rispetto al quale il GdL ritiene utile supportare e orientare la ricerca.</p> <p>Per quanto riguarda il tema della considerazione di condizioni di specifici ambiti quali deficit sensoriali, si riporta che nel paragrafo dell'analisi delle prove relativa alla "Valutazione iniziale nel setting non specialistico" (Quesito 2a e 2b) si sottolinea quanto segue: "Vengono inoltre considerate le condizioni e le patologie che potrebbero avere un peso nella valutazione cognitiva e far sospettare la presenza di una possibile demenza, come per esempio i deficit sensoriali (ipovisione e ipoacusia)". Il concetto delle difficoltà diagnostiche che possono emergere in alcune categorie di soggetti fragili è ribadito all'interno dello stesso paragrafo e nella raccomandazione 5. Il tema delle disabilità sensoriali è, inoltre, oggetto della LG NICE 98 che viene citata nella tabella delle comorbidità. Per quanto riguarda l'accessibilità dei servizi a tali categorie di utenti, si rimanda alla lettura della raccomandazione 46. Per quanto concerne, invece, la gestione di tali condizioni si rimanda alla lettura della raccomandazione 70. Infine, il tema dei deficit sensoriali è trattato nel paragrafo dell'analisi del Quesito 15a e nelle relative raccomandazioni 83 e 84.</p>
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	<p>Il processo di valutazione delle prove scientifiche analizzate nelle linee guida delle Demenze comprende sempre una serie di step che vanno dalla formulazione della domanda sanitaria alla valutazione dei costi e delle risorse, valutando i benefici e i danni e la valutazione della certezza delle evidenze (Evidence Based Medicine), quindi nel documento bozze sono coerenti con i giudizi espressi sui domini del framework EtD (Evidence to Decision). Le considerazioni che vengono espresse dai ricercatori, nelle analisi delle prove relative agli interventi non farmacologici in persone con demenza o mild cognitive impairment, fanno emergere che l'approccio person -centered e l'uso di attività di vita quotidiana significative e specifiche per le persone con demenza e i loro caregiver potrebbero essere una strategia vincente (per approfondimento vedasi documento linkato al punto 6)</p> <p>Il processo di valutazione delle prove scientifiche analizzate nelle linee guida delle Demenze comprende sempre una serie di step che vanno dalla formulazione della domanda sanitaria alla valutazione dei costi e delle risorse, valutando i benefici e i danni e la valutazione della certezza delle evidenze (Evidence Based Medicine), quindi nel documento bozze sono coerenti con i giudizi espressi sui domini del framework EtD (Evidence to Decision). Le considerazioni che vengono espresse dai ricercatori, nelle analisi delle prove relative agli interventi non farmacologici in persone con demenza o mild cognitive impairment, fanno emergere che l'approccio person -centered e l'uso di attività di vita quotidiana significative e specifiche per le persone con demenza e i loro caregiver potrebbero essere una strategia vincente (per approfondimento vedasi documento linkato al punto 6)</p> <p>Bibliografia: Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol 2017; 81: 101-110.</p>
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	<p>In caso di discordanza tra forza e direzione delle singole raccomandazioni e qualità complessiva delle prove, e il rapporto tra rischi e benefici, riflette un continuum e le giustificazioni sono fornite in modo chiaro ed esaustivo. La valutazione della qualità della singola prova è trasparente e viene effettuata in modo rigoroso. Ove presente la discordanza è anche determinata dai pochi studi riconosciuti validi ed efficaci nell'uso di sistemi di ricerca randomizzati e credibili. Tutta la parte relativa alla diagnosi, la cura, l'apporto farmacologico e l'intervento psicologico sono senz'altro preminenti per quanto riguarda la chiarezza, la qualità delle prove, la tipologia delle ricerche, le prove e gli esiti. Purtroppo l'altro aspetto che riguarda la gestione quotidiana, l'assistenza, il sostegno al carer e il supporto alla persona con demenza è abbastanza carente, anche perché non s'investe nella ricerca in questo settore.</p> <p>Questo evidenzia la necessità e la responsabilità da parte di tutte le professioni sanitarie di fare uno sforzo per produrre studi di ricerca di qualità che sono alla base di qualsiasi progetto di Linea Guida e sottolinea l'importanza di inserire, all'interno del documento di analisi, raccomandazioni di ricerca che guidino i professionisti nello sforzo di produrre prove scientifiche nel prossimo futuro. (per approfondimento vedasi documento linkato al punto 6)</p> <p>Bibliografia: CASP qualitative checklist, <a href="https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/">https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/</a></p>
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	<p>Al momento della presentazione dello Scope era stato fatta presente l'opportunità che all'interno del CTS (comitato tecnico scientifico) fossero presenti tutte le professioni che devono comporre l'equipe sanitaria, socio-sanitaria e sociale che prende in carico la persona con demenza. Equipe a geometria variabile secondo le necessità e gravità della persona assistita ma che deve permettere ad essa l'accesso a tutte le professionalità di cui ha bisogno. Il non prevedere questo o non prevedere la presenza almeno di un referente che possa portare la voce di tutte le professioni che sono coinvolte dalla prevenzione, alla diagnosi, alla terapia, alla riabilitazione priva anche il CTS di una pluralità di punti di vista che consentono una visione globale o possono essere quanto meno di stimolo a identificare nuove domande a cui gli studi di ricerca devono rispondere. Il disegno della linea guida si basa sugli studi controllati randomizzati che è sicuramente lo studio più appropriato per valutare l'efficacia di un intervento, gli RCT sono inoltre considerati gli studi che dovrebbero fornire un grado alto di</p>

		<p>qualità delle prove. Ad oggi spesso non esistono studi randomizzati che dimostrino l'efficacia del coinvolgimento delle nostre 18 professioni, ma esistono evidenze derivanti da informazioni sia non filtrate (altre tipologie di studi diverse da RCT) che filtrate (come ad es. revisioni sistematiche) che potrebbero costituire la base per approfondire con RCT l'importanza dell'inclusione nelle linee guida per la demenza di altri professionisti non già compresi o per quelli già inseriti di altre attività non ancora oggetto di studi. Il percorso diagnostico che conduce a diagnosi di demenza in setting specialistico ha un valore aggiunto per il cittadino se è di tipo multidisciplinare. Le patologie cronico degenerative necessitano di presa in carico integrata della persona con MCI e demenza in tutte le fasi di valutazione strumentale e funzionale, nei trattamenti efficaci modulati nei diversi stadi di malattia, dalla prevenzione primaria alle cure palliative. Documento di approfondimento allegato, reperibile al seguente link: <a href="https://docs.google.com/document/d/1IWHgRxvUoZwYqNuvbHp8sjA86orfLJ/edit">https://docs.google.com/document/d/1IWHgRxvUoZwYqNuvbHp8sjA86orfLJ/edit</a></p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Il CTS è stato costituito identificando i professionisti più qualificati presenti come esperti al Tavolo permanente sulle demenze istituito e coordinato dal Ministero della Salute. Per selezionare l'elenco delle professioni da inserire all'interno del panel di esperti è stato utilizzato, inizialmente, il documento delle "Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per le demenze", elaborato dal Tavolo permanente sulle demenze ed approvato in Conferenza Unificata il 26 ottobre 2017 dove sono incluse 16 professioni. Il CTS ha ritenuto poi importante aumentare il numero delle professioni in considerazione della complessità della gestione delle persone con demenza. La selezione delle figure professionali incluse nel bando pubblico per la selezione dei membri del panel di esperti è stata condotta considerando il diretto coinvolgimento di queste nelle attività oggetto della LG, quindi nel processo diagnostico, di intervento e presa in carico delle persone con demenza o MCI nell'ambito del SSN italiano.</p>
<b>Associazione Nazionale Educatori Professionisti (ANEP)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	<p>L'introduzione della linea guida si mostra chiara. La "LINEA GUIDA Diagnosi e trattamento di demenza e Mild Cognitive Impairment" sembra completa nell'analizzare in modo CHIARO i vari aspetti sia sanitari che sociali, CORPOSA nei riferimenti bibliografici nonché nella rappresentazione di tutto quell'universo di ricerca documentale che necessita affinché si possa intervenire ancor prima che la demenza si manifesti palesemente alla persona, ai caregiver ed a tutti coloro che ne vengono a contatto (inclusi i professionisti sociali e sanitari che lavorano nei servizi territoriali dedicati). A nostro avviso è necessario approfondire nella popolazione target, approcci ed interventi relativi alle persone straniere, che non hanno ancora raggiunto la completa integrazione (padronanza lingua, conoscenza e capacità di lettura di atteggiamenti, usi e costumi, ecc...) con problemi di demenza.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda la questione relativa alla considerazione sulle minoranze, si specifica che la popolazione target della LG DEM includeva anche le minoranze come definite dal Ministero della Salute, come specificato nella Raccomandazione 46 formulata nell'ambito del Quesito 7, per il quale è stata valutata anche letteratura relativa alle minoranze. Per quanto riguarda l'assenza di ulteriori riferimenti alle minoranze, in particolare etniche, si ricorda che per definizione le raccomandazioni formulate all'interno di linee guida evidence based sono necessariamente raccomandazioni che forniscono indicazioni sul migliore standard di comportamento clinico basate sulle prove stimate sulle popolazioni arruolate negli studi; la contestualizzazione, l'adattamento a specifiche condizioni del singolo paziente, compreso la violazione motivata della raccomandazione, è compito del difficile mestiere del professionista sanitario e demandato, per quanto riguarda gli aspetti organizzativi, allo strumento dei PDTA.</p>
<b>Adesione</b>	S	<p>Gli indicatori non sono enunciati, pertanto ogni professionista/gruppo professionale o servizio/unità operativa dovrà individuare gli indicatori. Sarebbe utile che la LG formulasse alcuni indicatori affinché una raccolta dati nei servizi possa mettere in luce dati rilevanti sull'esito di quanto attuato. Ciò anche al fine di promuovere maggiore ricerca nell'ambito specifico.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Saranno inseriti, in particolare nella sezione della LG relativa alla valutazione economica, una serie di possibili indicatori di esito. Si specifica, inoltre, che la LG DEM è inserita in tutte le attività del Fondo per l'Alzheimer e le Demenze definite dal DM del 23 dicembre 2021, il che implica che tutte le Regioni e Province Autonome saranno coinvolte nella disseminazione ed implementazione. Inoltre, nell'analisi economica che verrà inserita nella LG verranno trattati i possibili scenari che si configurano dall'adozione di alcune raccomandazioni. Questa LG verrà inserita poi nei PDTA sulla demenza vigenti in tutte le Regioni e Province Autonome con conseguente riformulazione degli indicatori stessi dei PDTA. Le raccomandazioni sui farmaci e sui trattamenti non farmacologici verranno inviate anche all'AIFA e alla Commissione LEA del Ministero della Salute.</p>
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	A nostro avviso, sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	-
	GdL	-

Giustificazioni	S	-
	GdL	-
Commenti generali		<p>Quesito 1) CASE FINDING</p> <p>La linea guida esprime unicamente un'indicazione di ricerca, ma non esprime raccomandazioni. SAREBBE UTILE CONSIDERARE NELLE STRATEGIE DI CASE FINDING L'APPORTO DELLE ALTRE PROFESSIONI SANITARIE, OLTRE AL MMG. Molto spesso, infatti, la persona anziana non mantiene un rapporto con il MMG al quale si rivolgono i figli (o altri caregiver), ma ha rapporti con altre professioni sanitarie nell'ambito di accessi per diverse prestazioni, anche in ambito sociale. LA POSSIBILITÀ DI INDIVIDUARE PRECOCEMENTE LE PERSONE CON DEMENZA AL FINE DI SUPPORTARLE E SUPPORTARE I CARE GIVER È FONDAMENTALE AL FINE DI PERMETTERE ALLA PERSONA DI CONDURRE UNA VITA AUTONOMA IL PIÙ A LUNGO POSSIBILE CON I GIUSTI SUPPORTI. IN TALE SENSO UNA RACCOMANDAZIONE FINALIZZATA A IMPLEMENTARE I PROGRAMMI ECM RIVOLTI AL COMPLESSO DELLE PROFESSIONI SANITARIE SUL TEMA DELLA DEMENZA POTREBBE ESSERE UTILE AFFINCHÈ TUTTE LE PROFESSIONI SANITARIE POSSANO DARE IL LORO APPORTO NELLA INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE PERSONE CHE PRESENTANO SEGNI DI DEMENZA E ORIENTARLE VERSO I SERVIZI.</p>
	S	<p>QUESITO 2 (pag.66 – Analisi delle Prove)</p> <p>“Il colloquio clinico è rivolto alla persona e ai suoi familiari stretti che possano fornire elementi informativi”. La parola “clinico” rischia di creare fraintendimenti, ovvero:</p> <p>1) è un colloquio che coinvolge SOLO il MMG, vista la necessità di raccogliere informazioni attraverso un esame clinico fisico per una “valutazione globale legata allo ai suoi parametri clinici di base (parametri vitali), stato nutrizionale, motricità, orientamento, capacità di mantenere l'attenzione durante il colloquio e capacità espressiva, considerando anche le condizioni e le patologie.”</p> <p>2) Visto che il “colloquio” deve fornire elementi informativi, i più vari e completi possibili, come parte delle azioni necessarie preventive, è possibile intenderlo come un momento in cui vengono coinvolte altre PROFESSIONI SANITARIE e che, in raccordo con i Servizi Territoriali, raccolgono le informazioni necessarie integrandole con i dati raccolti dal MMG in modo da giungere alla formulazione di una Anamnesi Socio-Sanitaria il più completa possibile? Ciò richiama quanto indicato a pag.75 al punto n.1) delle “Raccomandazioni: VALUTAZIONE INIZIALE NEL SETTING NON SPECIALISTICO”. Oltretutto il coinvolgimento di altre professioni sanitarie differenti da MMG o Infermieri, alleggerirebbe il loro lavoro sul territorio (in considerazione delle conosciute difficoltà di reperimento delle figure).</p> <p>QUESITI 5 e 6 (pag. 104 – ANALISI DELLE PROVE)</p> <p>“Tuttavia, le persone con demenza a esordio precoce e i loro caregiver potrebbero avere difficoltà ad accedere a questi servizi per via degli orari di lavoro. Pertanto, viene proposto di progettare i servizi di supporto in modo che siano accessibili al maggior numero di persone con ogni tipo di esigenza.”</p> <p>SI SUGGERISCE DI INSERIRE COME PREFERIBILE, IN PRIMA ISTANZA, L'ACCESSO DEI PROFESSIONISTI SANITARI/EQUIPE MULTIPROFESSIONALE A DOMICILIO.</p> <p>QUESITO 9 (da pag. 130 – FORMAZIONE DEL PERSONALE)</p> <p>Le strutture semi-residenziali e residenziali, i Centri Servizi per Anziani ospitano sia persone senza compromissione cognitiva, sia persone con livelli cognitivi compromessi e in molti casi (come anche esposto nelle LG) con comorbilità. In particolare, le persone ospiti con demenza e problemi comportamentali e/o psichiatrici non vengono ben accettati dagli altri ospiti. Ciò vuol dire che il personale deve far fronte sia alle problematiche relative alla Demenza che a tutte le altre.</p> <p>La formazione del personale, assolutamente necessaria (come evidenziato nella LG) potrebbe non raggiungere lo scopo di efficacia che la struttura si prefigge. E ciò in considerazione di due punti essenziali:</p> <p>1) Non tutte le strutture (o meglio, i rappresentanti legali delle strutture) considerano tra gli obiettivi essenziali l'organizzazione di formazione specifica sulle Demenze o su altre patologie specifiche anche correlate;</p> <p>2) Gli standard di accreditamento delle strutture a livello regionale cambiano ed in alcuni casi (per es. Calabria) possono non bastare a garantire la messa in atto di LG come per esempio quelle sulla contenzione.</p> <p>SI SUGGERISCE INOLTRE DI ADOTTARE LA SUPERVISIONE MONOPROFESSIONALE / DI GRUPPO INTERPROFESSIONALE COME STRUMENTO DI PREVENZIONE</p>

VERSO ATTEGGIAMENTI DEL PERSONALE CHE, IN SITUAZIONI DI BURN-OUT SCATENANO BPDS.  
LA SUPERVISIONE SI RIVELA UTILE ALLA GESTIONE DELLE EMOZIONI NEGATIVE, ALL'OTTIMIZZAZIONE DELLA RELAZIONE DI CURA, ALL'INCREMENTO DELLO STATO DI BENESSERE DEGLI OPERATORI, ATTRAVERSO L'INDIVIDUAZIONE DI CONTENUTI E DI STRATEGIE DI AZIONE.

La promozione del benessere è fondamentale per prevenire fenomeni di burnout all'interno delle organizzazioni sanitarie (Maslach & Jackson, 1984; Maslach & Leiter, 2017), alla luce delle significative correlazioni fra burnout, stress-lavoro correlato e soddisfazione lavorativa (Choi & Koh, 2015; Khamisa et al., 2015).

Maslach, C., & Jackson, S. E. (1984). Burnout in organizational settings. *Applied Social Psychology Annual*, 5, 133-153. Retrieved February 2, 2021, from [https://smlr.rutgers.edu/sites/default/files/documents/faculty\\_staff\\_docs/BurnoutinOrganizationalSettings.pdf](https://smlr.rutgers.edu/sites/default/files/documents/faculty_staff_docs/BurnoutinOrganizationalSettings.pdf)

Maslach, C., & Leiter, M.P. (2017). New insights into burnout and health care: Strategies for improving civility and alleviating burnout. *Medical Teacher*, 39(2), 160-163. doi: 10.1080/0142159X.2016.1248918

Choi, J. I., & Koh, M. S. (2015). Relations of job stress, burnout, mindfulness and job satisfaction of clinical nurses. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, 7(3), 121-128. doi: <http://dx.doi.org/10.14257/ijbsbt.2015.7.3.12>

Khamisa, N., Oldenburg, B., Peltzer, K., & Ilic, D. (2015). Work related stress, burnout, job satisfaction and general health of nurses. *International journal of environmental research and public health*, 12(1), 652-666. doi: 10.3390/ijerph120100652

Supervising community health workers in low-income countries--a review of impact and implementation issues.

Hill Z, Dumbaugh M, Benton L, Källander K, Strachan D, ten Asbroek A, Tibenderana J, Kirkwood B, Meek S.

*Glob Health Action*. 2014 May 8;7:24085. doi: 10.3402/gha.v7.24085. eCollection 2014.

PMID: 24815075 Free PMC article. Review.

Quesito 13 TRANSIZIONE TRA SETTING (da pag 157)

A nostro avviso, è importante DARE MAGGIORE RILEVANZA E INDICAZIONI DI RICERCA AL LAVORO DI ÉQUIPE, anche in INTEGRAZIONE CON L'AMBITO SOCIALE, quale metodologia strategica nella presa in carico e cura della persona con demenza o MCI.

Una completa e corretta gestione del lavoro di équipe risulta importante anche nelle fasi di transizione tra setting che costituiscono un momento delicato nella gestione del paziente e nel successivo percorso di presa in carico assistenziale.

Il lavoro di rete tra campo sociale, sociosanitario e sanitario risulta determinante per garantire un livello massimo di cura della persona con demenza, soprattutto in riferimento a quelle situazioni che prevedono l'inserimento in strutture semiresidenziali: il lavoro di rete gioca un ruolo fondamentale visto che la persona restando nel proprio domicilio (punto di riferimento caregiver, assistente sociale) frequenta strutture semiresidenziali/residenziali (punto di riferimento equipe multidisciplinare) e bisogna integrare anche il campo sanitario (informazioni costanti sulle condizioni fisiche e psichiche attraverso contatti con medici di base, servizi ospedalieri ecc.)

Nel documento analizzato si pone molta importanza alla transizione tra setting del paziente con Demenza e alla diagnosi in setting specialistici e non, ma non si evidenzia l'attenzione che si dovrebbe porre nella STRUTTURAZIONE DEL CONTESTO E DI SETTING EDUCATIVI ATTIVI E FLESSIBILI. Si corre il rischio di creare setting male organizzati, troppo generalizzati, "ghettizzanti" (modificazioni ambientali, architettura dementia-friendly).

SI CHIEDE INOLTRE DI DARE IMPORTANZA ALLE RELAZIONI CON IL TERRITORIO E CON I SERVIZI DI RIFERIMENTO (IMPORTANZA DELL'AMBITO SOCIALE).

QUESITO 14 (Pag.171 – SUPPORTO AI CAREGIVER - Raccomandazioni N. 74-75-76)

SI SUGGERISCE DI INSERIRE I GRUPPI DI AUTO MUTUO AIUTO, PENSATI PER FORNIRE SOSTEGNO AI FAMILIARI E COSTITUITI DAI FAMILIARI STESSI DELLE PERSONE CON DEMENZA.

Un'adeguata formazione/informazione è fondamentale per poter pianificare interventi strutturati nel setting domiciliare, affrontare i cambiamenti cognitivi della persona con demenza, trovare stili comunicativi efficaci a mantenere un contatto affettivo e di dialogo, aumentare la consapevolezza, ridurre lo stigma per



	<p>un miglioramento della qualità della vita. Cfr “Le linee di indirizzo nazionali per la costruzione delle comunità amiche delle persone con demenza” (18/12/2019, redatto dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome - 19/219/CR11a/C7) riprese dal Documento “Age friendly cities” dell’OMS del 2007.</p> <p>Support groups for dementia caregivers--predictors for utilisation and expected quality from a family caregiver's point of view: a questionnaire survey part I* Elmar Grässer 1, Angelika Trilling, Carolin Donath, Katharina Luttenberger Affiliations expand PMID: 20667092 PMCID: PMC2922206 DOI: 10.1186/1472-6963-10-219</p> <p>Quesito 20) INTERVENTI NON FARMACOLOGICI in tutte le fasi della malattia (pag 245) A nostro avviso non è opportuno definire una o più attività con una negazione (“non farmacologici”), bensì con una affermazione (per esempio INTERVENTI PSICOLOGICI, EDUCATIVI, RIABILITATIVI, SOCIALI, oppure, in assonanza con la terminologia internazionale INTERVENTI PSICO-EDUCATIVI o PSICO-SOCIALI. In considerazione del fatto che la prima linea di trattamento senza l’uso di farmaci riguarda interventi psicosociali e ambientali finalizzati a ridurre il distress della persona con demenza, sarebbe opportuno che tale previsione trovasse adeguata applicazione nell’ambito della emanazione dei decreti attuativi della legge 33/2023, ciò al fine di garantire l’implementazione di tali interventi. Sovente, infatti, le normative regionali (DGR) individuano interventi di “animazione” invece che “interventi educativi-riabilitativi” confondendo lo strumento (animazione) con l’obiettivo dell’intervento (riabilitazione finalizzata al rallentamento del decadimento cognitivo e al supporto alla persona in termini relazionali nei momenti della vita quotidiana) finalizzato alla valorizzazione delle capacità presenti, a ritardare il declino cognitivo e funzionale, ridurre i disturbi psicologici e comportamentali e, di conseguenza, migliorare la qualità di vita della persona malata e della sua famiglia.</p> <p>RIBADIAMO L’ IMPORTANZA DI INTERVENTI EDUCATIVI-RIABILITATIVI propri dei professionisti sanitari che svolgono tali funzioni.</p> <p>Le Linee guida non considerano: LE ESPERIENZE DEGLI “ALZHEIMER CAFÈ” che, oltre che vedere la presenza di volontari, sono spesso condotti da Educatori Professionali. Sarebbe importante inserire un quesito di ricerca su questo tema nell’ambito dei trattamenti educativo-riabilitativi-sociali; LE ESPERIENZE DI UTILIZZO DEL METODO MONTESSORI APPLICATO ALLE DEMENZE ampiamente utilizzato dagli educatori professionali. Il Programma Montessori per la Demenza (MPD), ideato da J. Camp, utilizza i principi della didattica montessoriana per mantenere e/o rinforzare le capacità di base e le abilità necessarie a svolgere le attività quotidiane dei pazienti affetti da demenza. A tal proposito si segnala: la revisione sistematica sul tema pubblicata su PubMed Sheppard CL, McArthur C, Hitzig SL. A Systematic Review of Montessori-Based Activities for Persons With Dementia. J Am Med Dir Assoc. 2016 Feb;17(2):117-22. doi: 10.1016/j.jamda.2015.10.006. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26589532;</p> <p>il testo: Anita Avoncelli, Montessori abbraccia le demenze, Maggioli editore, 2020. Riguardo a tale ambito sarebbe necessario individuare una raccomandazione per un quesito di ricerca.</p> <p>Per quanto riguarda gli studi sulla qualità di vita nelle persone con demenza, non è citato uno studio di De Vreese, più recente rispetto a quelli analizzati e citati De Vreese, L.P., Uberti, M., Mantesso, U., De Bastiani, E., Weger, E., Marangoni, A.C., &amp; Gomiero, T., (2012). Measuring quality of life in intellectually disabled persons with dementia with the Italian version of the quality of life in late-stage dementia (QUALID) Scale. J Alzheimers Dis, 2(1), 104(e)</p>
GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Si precisa che viene definito come <i>case finding</i> un intervento di individuazione attiva di persone a rischio di demenza prima che i sintomi si presentino o siano sospetti. Le evidenze analizzate per il Quesito 1 non supportano ad oggi, in termini di efficacia e costo efficacia, l’implementazione</p>

		<p>di strategie di <i>case finding</i>. Tuttavia, dal momento che non sono presenti forti evidenze contro tali strategie, il GdL ha ritenuto opportuno includere una raccomandazione di ricerca. In linea con tale approccio, in assenza di evidenze solide a supporto dell'implementazione di strategie di <i>case finding</i>, non sembra opportuno raccomandare l'istituzione di corsi di formazione finalizzati ad attuare tale strategia.</p> <p>Di seguito si risponde alle osservazioni relative ai singoli quesiti.</p> <p><b>Quesito 2</b> Nel testo della LG si intende il colloquio clinico con il MMG in quanto tale figura rappresenta il riferimento più frequente "non specialistico" della persona anziana, necessario per la diagnosi e la raccolta anamnestica. La partecipazione delle professioni sanitarie avviene a seguito della diagnosi per una valutazione, come indicato nella LG, multidisciplinare e multiprofessionale. Inoltre, si sottolinea, come indicato, che la LG DEM verrà inserita nei PDTA specifici per la demenza prodotto da ciascuna Regione, che includeranno in futuro anche cambiamenti organizzativi rilevanti quali la creazione delle case della comunità previste dal DM 77/2022 sui nuovi modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel SSN.</p> <p><b>Quesiti 5 e 6</b> Le revisioni sistematiche condotte per ciascun quesito non sono state limitate per tipo di intervento, la selezione degli studi non ha individuato evidenze a supporto di quanto viene suggerito.</p> <p><b>Quesito 9</b> Il Quesito 9 aveva come obiettivo la valutazione degli interventi mirati alla formazione del personale sanitario e sociosanitario. La supervisione del personale che assiste le persone con demenza, pertanto, non era oggetto del quesito. Inoltre, gli esiti in studio riguardavano esclusivamente le persone con demenza e/o i loro <i>caregiver</i> e non il personale sanitario e sociosanitario.</p> <p><b>Quesito 13</b> La strategia di ricerca utilizzata per reperire la letteratura per il presente quesito non poneva limiti in merito al tipo di setting considerato. In base alla letteratura reperita e ai criteri di eleggibilità adottati, non sono stati reperiti studi in merito a quanto suggerito.</p> <p><b>Quesito 14</b> Il corpo di evidenze includeva diversi tipi di interventi di supporto e formazione per i caregiver. Tuttavia, tali interventi erano eterogenei e non sempre risultavano essere efficaci. Per tale motivo, il GdL ha ritenuto opportuno specificare nelle raccomandazioni le caratteristiche ricorrenti nei dati clinici che mostrano l'efficacia di interventi psicoeducativi e di formazione piuttosto che raccomandare un tipo di intervento specifico (come i gruppi di auto mutuo aiuto).</p> <p><b>Quesito 20</b> Il GdL riconosce la necessità di approfondire alcuni ambiti per cui mancano le evidenze scientifiche. Tuttavia, l'inclusione di raccomandazioni di ricerca è basata sulla presenza di evidenze che sebbene scarse e parziali sono suggestive di un possibile effetto positivo di un intervento, rispetto al quale il panel ritiene utile supportare e orientare la ricerca. La dicitura non-farmacologici è mutuata dalla LG NICE ed è stata mantenuta in quanto modalità più comprensiva in grado di racchiudere tutti gli interventi psicoeducativi, psicosociali, sociali, riabilitativi, ecc. assieme ad altri interventi quali stimolazione transcranica o uso di vitamine o altri integratori. Per quanto riguarda i Caffè Alzheimer, non sono state reperite evidenze su tale argomento, mentre in relazione al metodo Montessori è stato incluso un solo studio che non è stato ritenuto sufficiente per formulare una raccomandazione specifica.</p>
<b>Associazione Italiana Psicogeriatría (AIP)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Le raccomandazioni relative alla <b>diagnosi di MCI</b> (quesito 2) non affrontano il tema di cosa sia l'MCI. Le LG considerano l'MCI una condizione omogenea che necessariamente progredisce verso la demenza, può essere secondaria a disturbi depressivi o comorbilità somatica, mentre è noto che esistono vari sottotipi sia clinici (mnesico/non amnesico) che biologici (con o senza biomarcatori positivi) e che questa suddivisione porta a modalità di progressione diverse (come descritto in molti lavori). L'assenza di queste indicazioni rende irrilevanti le indicazioni fornite riguardo agli strumenti di valutazione (al riguardo si può fare utile

riferimento al già citato documento di consenso intersocietario italiano pubblicato da Boccardi M. et al.). La fase “mild” può non essere solo cognitiva (MCI) ma frequentemente comportamentale (Mi Id Behavioral Impairment -MBI, si veda Ismail Z et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement.*2016;12:195–202) o funzionale (Functional Cognitive Disorder -FCD, si veda Ball HA et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):2895-2903)

L'assenza di indicazioni sull'uso dei biomarcatori, sulle diverse tipologie di MCI, sulle altre categorie diagnostiche possibili di fasi di “pre demenza” rende poco utili le indicazioni fornite al quesito 2.

Non si fa inoltre cenno al **disturbo soggettivo di memoria** (Subjective memory complaint -SMC) che è frequentemente la ragione per cui il paziente si rivolge al medico (Jessen F, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):271-278; Ribaldi F et al. The clinical heterogeneity of subjective cognitive decline: a data-driven approach on a population-based sample, *Age and Ageing*, Volume 51, Issue 10, October 2022, afac209,).

Nelle raccomandazioni relative al workup diagnostico per la diagnosi delle varie forme di demenza (quesito 2c) non si tiene conto delle **condizioni del paziente** (età, comorbidità, fragilità, gravità del deterioramento cognitivo in atto) che:

- potrebbero condizionare l'evoluzione e la progressione del decadimento cognitivo (si veda Wallace et al., *Lancet neurology* 2019; 177-184 e Wallace et al., *Neurology.* 2020; 95(24): e3269–e3279), oltre che la risposta ai test neuropsicologici (Canevelli et al *Eur J Neurol.* 2023;00:1–9.)
- potrebbero rendere del tutto futili gli approfondimenti proposti e invece potrebbero attivare percorsi di presa in carico più appropriati (si veda ad es. Bellelli G et al. Assessing frailty at the centers for dementia and cognitive decline in Italy: potential implications for improving care of older people living with dementia. *Neurol Sci.* 2023 Oct;44(10):3509-3514).

Le considerazioni sopra riportate appaiono ancora più rilevanti in considerazione del fatto che una gran proporzione di persone affette da demenza e disturbi cognitivi sono e saranno anziane o molto anziane (negli USA si calcola che il 73% delle persone con malattia di Alzheimer ha più di 75 anni; 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023 Apr;19(4):1598-1695). Per identificare i bisogni di salute delle persone anziane, oltre per che la valutazione di condizioni età-correlate (come la fragilità) è indispensabile effettuare una valutazione multidimensionale geriatrica (Comprehensive Geriatric Assessment), di cui non vi è traccia in tutto il documento.

Mancano indicazioni su come **gli esami neuroradiologici** (in particolare MRI) devono essere effettuati; l'uso di scale di valutazione del grado di atrofia regionale e del grado di danno vascolare sottocorticale dovrebbero essere raccomandate (si vada).

Relativamente al quesito 3 non va considerato solo **l'impatto dei farmaci sul deficit cognitivo (quindi il carico colinergico)**, ma anche più in generale l'appropriatezza prescrittiva nei soggetti fragili come indicato dai recenti criteri STOPP/START 2023 e/o criteri di Beers 2023. Il calcolo anticolinergico è essenziale nel definire il rischio che trattamenti farmacologici possano determinare o peggiorare il deficit cognitivo nelle persone con anziane o demenza, è tuttavia necessario fornire indicazioni operative sul come sospendere i farmaci inappropriati o nei quali il rapporto rischio/beneficio è sfavorevole in questa categoria di soggetti. Si veda ad esempio il problema dell'uso di farmaci anticoagulanti (Ouellet GM et al. Anticoagulant Use for Atrial Fibrillation Among Persons With Advanced Dementia at the End of Life. *JAMA Intern Med.* 2021 Aug 1;181(8):1121-1123).

Relativamente al **quesito 4** non è stato incluso nella ricerca della letteratura il seguente articolo (The 4-DSD: A New Tool to Assess Delirium Superimposed on Moderate to Severe Dementia, Morandi et al, *JAMDA* (2021) 1e8) che è stato sviluppato proprio per diagnosticare il Delirium nei soggetti con Demenza. Un altro strumento recentemente validato per la diagnosi differenziale DSD è: Ultrabrief screening test (Steenma, E., Zhou, W., Ngo, L., Gallagher, J., Inouye, S., Leslie, D., et al. (2019). *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 20, 1391–1396.e1.) che va incluso nella revisione.

Va inoltre precisato che la scala mRASS non valuta il delirium bensì lo stato di vigilanza (arousal) e quindi non va annoverata tra le scale che valutano delirium. Infatti, uno stato di agitazione +3 o +4 alla m-RASS potrebbe dipendere da stati di eccitazione indipendenti dal delirium. m-RASS potrebbe essere di aiuto solo per riconoscere una diagnosi di delirium sovrapposto a demenza (DSD) in coloro nei quali, a causa di un gravissimo impairment cognitivo, non risulti valutabile l'attenzione con i test di uso comune (mesi dell'anno o giorni della settimana a ritroso). Uno studio dimostra che in soggetti con demenza pre-esistente al delirium, un punteggio di m-RASS diverso da 0 è fortemente predittivo di delirium (Morandi et al. / *JAMDA* 17 (2016) 828e833).

L'AT non è una scala ma significa Attentional test. Nello studio di Richardson infatti (cui si fa riferimento) l'attenzione era valutata con il test SAVEHAART

La CAM non può essere considerata lo strumento da preferire: la specificità della CAM nel far diagnosi di delirium sovrapposto a demenza non è infatti particolarmente alta (DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04199.x). Inoltre, la CAM ha buona specificità solo se il rater è esperto e formato (*Arch Intern Med.*

2001;161:2467-2473). In mani non esperte la sensibilità dello strumento è del 19%. Non è stato inoltre considerato il lavoro di Shenkin et al. (<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1367-9>), che, confrontando CAM vs 4AT in uno studio prospettico multicentrico dimostrava una miglior sensibilità di 4AT vs CAM (76% vs 40%) a fronte di una lievemente inferiore specificità (94% vs 100%). Lo studio includeva una quota rilevante di anziani affetti da demenza ed afferenti in PS (14% del campione totale e 45.3% del campione di pazienti con delirium).

Nelle raccomandazioni va specificato che chi voglia usare CAM deve aver effettuato un training (raccomandato dalla stessa Inouye [https://www.va.gov/covidtraining/docs/The\\_Confusion\\_Assessment\\_Method.pdf](https://www.va.gov/covidtraining/docs/The_Confusion_Assessment_Method.pdf))

Relativamente al tema dei diritti specifici delle **persone con età 40-65** con diagnosi di demenza (quesito 6) va specificato chi deve farsi carico dei vario tipi di segnalazione (al datore di lavoro, ai familiari eventualmente presenti, alle autorità relativamente al tema della guida, del possesso di armi, ecc.); non viene citato il problema di una relativa informazione all'accesso ad eventuali strutture protette (anche in giovane età soprattutto per problematiche comportamentali, gestionali o in caso di nuclei fragili) poiché spesso le strutture per anziani non accettano soggetti con età inferiore a 65 anni.

Un punto carente riguarda l'eventuale ulteriore attenzione diagnostica in questa fascia di età (es. maggiore attenzione all'anamnesi familiare, riserva cognitiva ma anche eventuali indagini genetiche da proporre e il relativo counselling; si veda ad es <https://www.alzforum.org/early-onset-familial-ad/diagnosisgenetics/genetic-testing-and-counseling-early-onset-familial>).

Nella parte riguardante la **pianificazione dell'assistenza** (punto 7 e 8) manca la definizione del ruolo dei CDCD e come si coordina con il MMG e con la nuova articolazione dell'assistenza territoriale che vede la centralità delle case di comunità e dell'infermiere di famiglia. La figura del case manager non è chiaramente definita (è il MMG? È l'infermiere di famiglia che affrisce alle case di comunità? fa parte dell'equipe del CDCD?). Anche il coordinamento fra MMG- CDCD e servizi di assistenza domiciliare vanno meglio definiti.

Il personale di assistenza (**quesito 9**) deve essere formato e supportato nel tempo per ridurre il burn-out frequente tra chi assiste le persone con demenza nei vari setting. Inoltre, la formazione non deve rivolgersi solo al personale di strutture residenziale, ma anche al personale ospedaliero (soprattutto nei setting più sensibili quali PS, reparti per acuzie mediche e chirurgiche) e al personale dei servizi di medica del territorio.

Nel **punto 11** non si fa riferimento ai documenti delle società scientifiche relative alle attenzioni per la gestione delle patologie somatiche (esempio diabete, ipertensione) nei soggetti con fragilità e/o demenza per le quali sono previsti riferimenti specifici. Il riferimento (raccomandazione 70) al "trattamento standard" per MCI/demenza è errato perché non tiene conto del livello di gravità della demenza. Pazienti in stadi avanzati di malattia devono essere gestiti in modo differente dagli standard di cure quanto affetti da patologie neoplastiche, e richiedono, in caso di particolari procedure ad esempio chirurgiche, uno specifico approccio.

Al **punto 12** sarebbe opportuno modificare le definizioni della patologia psichiatrica rispetto a quella riportata: "ansia, depressione, psicosi, disturbi da uso di sostanze, disturbi di personalità". Mentre infatti le ultime due definizioni corrispondono in modo corretto a delle diagnosi formali ("disturbi") i primi tre attengono a descrizioni di sintomi che risultano aspecifiche, non congrue rispetto alle ultime due e non utilizzabili né in ambito scientifico, né clinico, come proxy di un disturbo inteso in senso categoriale. Pertanto, si propone di modificare le definizioni nel seguente modo: "Schizofrenia, Disturbo Bipolare, Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbi D'Ansia, Disturbi da uso di Sostanze, Disturbi di Personalità". Manca inoltre un approfondimento della relazione fra disturbi depressivi e demenza, la depressione può precedere o seguire la comparsa di un quadro clinico di MCI con rilevanti ricadute di tipo diagnostico, gestionale e terapeutico.

Al **punto 13 (Transizione fra setting)** manca il riferimento all'MCI, condizione nella quale (qualunque ne sia la causa) la transizione fra i vari setting di vita e cura può determinare stress e peggioramento del quadro cognitivo. La situazione di transizione maggiormente critica e come tale maggiormente studiata è il passaggio da casa alle strutture residenziali. Manca il richiamo alle stesse indicazioni dell'OMS del 2016 ([https://www.who.int/patientsafety/topics/primary-care/technical\\_series/en/](https://www.who.int/patientsafety/topics/primary-care/technical_series/en/)), che invita a sviluppare nelle transizioni interventi di assistenza completa e multicompetenti. Andrebbe anche inserita la revisione della letteratura (Groenvynck et al.), che ha portato allo sviluppo del modello TRANSCIT (che individua quattro componenti chiave lungo la traiettoria di transizione (fase pre, fase intermedia, fase post transizione): supporto, comunicazione, informazione e tempo).

Tra i vari "setting" di transizione andrebbe anche considerato il cambiamento di residenza (es passaggio dalla propria casa a quella di un caregiver) o l'inserimento nell'abitazione di una figura estranea (es badante); si tratta di cambiamenti molto delicati che richiedono una attenta gestione e spesso producono stress.

L'introduzione si "**trattamenti farmacologici per i sintomi cognitivi**" (pag 177-78) è largamente incompleta facendo riferimento, oltre ai farmaci registrati per

l'uso, solo agli anticorpi monoclonali per Abeta e tau. Mancano riferimenti ai molti altri farmaci in studio (si veda ad esempio Cummings J et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement* (N Y). 2023 May 25;9(2):e12385).

Al **punto 15** non viene considerata l'opzione terapeutica per la malattia a corpi di Lewy, ma solo l'opzione per la rivastigmina in compresse (?), (perché non in cerotto?), indicata per il trattamento della "demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson". E' opportuno estendere questa indicazione anche alla malattia a Corpi di Lewy che ha ampio supporto nella letteratura e nella opinione degli esperti, sia in compresse che nella formulazione in cerotto (Taylor JP et al. : New evidence on the management of Lewy body dementia *Lancet Neurol*. 2020 February ; 19(2): 157–169. doi:10.1016/S1474-4422(19)30153 ; McKeith I et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 2020; Vol 356 ; 2031-2036 ).

L'inserimento del punto 15c nelle LG è discutibile perché limitata ai farmaci biologici. Si tratta di una revisione di studi di farmaci non ancora approvati (se non aducanumab e lecanemab da FDA ma non da EMA – peraltro con ampio dibattito in letteratura sulla reale efficacia (Ross EL et al. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. *JAMA Neurol*. 2022;79(5):478–487) e sui rischi derivanti da una comunicazione con enfasi eccessiva sui potenziali benefici (Howard R et al. New treatments for Alzheimer's disease. *BMJ*. 2023 Aug 22;382:1852), talvolta solo in fase 1 (!), in alcuni casi con studi solo con esiti negativi.. E' quindi una revisione parziale e incompleta, che sarà superata rapidamente da altri studi e quindi risulterà fuorviante. Inoltre è necessariamente limitativa. Ad esempio non vengono considerati tutti i farmaci che agiscono con meccanismi diversi da abeta e tau che, secondo il recente lavoro di Cummings, sono il 75% di quelli in fase 3 e l'80% di quelli in fase 2.

La raccomandazione 88 (**quesito 17 a**) potrebbe essere raggruppata con la 89 considerando l'aggiunta di memantina al trattamento di persone con diagnosi di Malattia di Alzheimer in stadio MODERATO-GRAVE in trattamento con inibitori della colinesterasi. Nella malattia in stadio moderato tale associazione offre mediamente un beneficio aggiuntivo sul mantenimento del livello cognitivo globale, mentre nella malattia grave si associa ad un minor declino della disabilità e a un miglioramento dei sintomi psicologici e comportamentali. La forza potrebbe essere debole positiva.

Nel **quesito 19** va citata la CADASIL (arteriopatia cerebrale autosomica dominante) che presenta un deficit colinergico e che rappresenta una forma "pura" di VaD. La letteratura conferma la mancata efficacia del trattamento con donepezil 10 mg vs placebo (Dichgans M et al 2008).

Va anche inserito un capitolo per il trattamento con inibitori delle colinesterasi nella demenza che accompagna la malattia di Huntington e che ne confermano la mancata efficacia. La Cochrane prende in considerazione due studi (trials in doppio cieco randomizzati controllo vs placebo) seppur numericamente deboli: Cubo E et al, "Effect of Donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease"; *Neurology* 2006;67(7):1268-71; Sesok S. Et al, "Cognitive function in early clinical phase huntington's disease after rivastigmine treatment". *Psychiatry Danubina* 2014;26(3).

Un'altra forma di demenza che va considerata è quella che accompagna la malattia di Down (colpisce il 50% di questi soggetti) che, sebbene considerata simile alla malattia di Alzheimer ha specificità cliniche e, sebbene non esistano studi di efficacia, talvolta viene tratta con i farmaci per l'AD (Mohan M et al. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;2009(1):CD007178. doi: 10.1002/14651858.CD007178.pub2). Andrebbe espressa una raccomandazione per la ricerca.

In riferimento al **quesito 20** non è stato considerato l'intervento basato sui programmi di meditazione (MBSR) che hanno dimostrato di migliorare la cognizione, il benessere e la salute in età avanzata e possono contribuire a ritardare l'insorgenza della demenza. Tali programmi potrebbero essere considerati tra gli interventi da approfondire attraverso RCT su campioni di grandi dimensioni. Attualmente non esistono meta-analisi o revisioni sistematiche.

Andrebbe anche considerato un lavoro di sintesi, non presente nella bibliografia, nel quale gli esperti nella ricerca sugli Interventi Non-Farmacologici hanno specificato obiettivi, scopi e caratteristiche dei trattamenti utilizzando il quadro generale del sistema di specificazione del trattamento riabilitativo (RTSS) fornendo indicazioni per la ricerca futura.

Relativamente ai sintomi non cognitivi (**quesito 21**) mancano del tutto indicazioni sulle modalità di definizione e classificazione e sugli strumenti di valutazione. Mancano indicazioni sulle premesse al trattamento (valutazione del cluster, della gravità, frequenza, persistenza).

Relativamente al **quesito 22** (valutazione delle malattie intercorrenti) si propone "Valutazione delle condizioni patologiche più frequenti nei pazienti con demenza", visto che il quesito 13 affronta il problema della gestione delle patologie fisiche croniche coesistenti, in grado di modificare la traiettoria clinica della persona. Nella sintesi delle prove va inserito il lavoro di Dunford 2011, che mette in relazione in uno studio longitudinale condotto su 230 pazienti con demenza e ricoverati in due ospedali per acuti le capacità psicometriche della scala PAINAD (validità concorrente, convergente, discriminante; affidabilità inter tester e test-retest), evidenziando come tale scala non offra sufficienti garanzie di affidabilità diagnostica in un setting ospedaliero per acuti.

Per il punto 23 (ricovero ospedaliero) dovrebbero essere discusse le modalità per evitare quanto possibile ricoveri ospedalieri inappropriati che espongono la

		<p>persona con demenza a elevati rischi di complicanze (delirium cadute, ecc.).</p> <p>Andrebbero inserite specifiche <b>raccomandazioni per le contenzioni fisiche</b>, tema di grande rilievo soprattutto nel setting ospedaliero (dal 6 al 30% dei pazienti ricoverati in ospedale è contenuto fisicamente; Zanetti E et al L'utilizzo della contenzione fisica negli ospedali e nelle Residenze Sanitarie Assistenziali: indagine multicentrica di prevalenza L'infermiere 2-2012). Infatti, le principali ragioni per l'uso delle contenzioni fisiche in ospedale sono il controllo dell'agitazione e la presenza di deterioramento cognitivo (Degan M et al Utilizzo della contenzione fisica in un ospedale per patologie acute. Assistenza Infermieristica e Ricerca, 2004;23:68-75)</p> <p>Manca inoltre uno specifico paragrafo sul paziente con <b>demenza in Pronto Soccorso</b>, evenienza frequente che richiede un approccio specifico come indicato da numerose evidenze di letteratura (Dresden SM, Taylor Z, Serina P, Kennedy M, Wescott AB, Hogan T, Shah MN, Hwang U; GEAR 2.0-ADC Network. Optimal Emergency Department Care Practices for Persons Living With Dementia: A Scoping Review. J Am Med Dir Assoc. 2022 Aug;23(8):1314.e1-1314.e29 .)</p> <p>Per quanto riguarda il problema delle interconnessioni fra demenza e delirium, si concorda sul fatto che, pur presentando le condizioni una stretta relazione evidente sia sul piano teorico che della evoluzione clinica, non esistano al momento raccomandazioni specifiche in grado di suggerire comportamenti differenziati nella prevenzione e nel trattamento del delirium in persone con patologia dementigena. Si veda in proposito Fong TG, Inouye SK "The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention". Nature Reviews Neurology 2022; 18: 579-596. Il problema semmai è di considerare la prevenzione del delirium come uno dei possibili target clinici per la prevenzione della demenza. Infatti vi è un numero crescente di studi osservazionali di coorte prospettici, di cui non vi è traccia in questa linea guida, che dimostrano la capacità del delirium di condizionare un'evoluzione peggiorativa del declino cognitivo e di favorire alla comparsa di demenza (Richardson SJ, et al. Age Ageing 2021;50(5):1675-1681, Tsui A, et al. Lancet Healthy Longev 2022;3(4):e232-e241. Kunicki ZJ et al., JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0144) attraverso meccanismi fisiopatologici apparentemente indipendenti dalla malattia di Alzheimer (Davis DH, et al. JAMA Psychiatry 2017).</p> <p><b>Al quesito 23</b> (cure palliative) manca la definizione di demenza terminale (Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, Volicer L, Givens JL, Hamel MB. The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med. 2009 Oct 15;361(16):1529-38) e delle modalità con cui valutare la gravità stessa della demenza (scala CDR o Gottfries-Bråne-Steen).</p> <p>Mancano riferimenti alla legge n. 219 del 22 dicembre 2017, "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento", essenziale per la pianificazione delle cure di fine vita.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda <b>il costrutto del MCI</b>, tale concetto viene definito in più punti del documento, anche descrivendo gli attuali criteri clinici, sia per MCI (NIA-AA) che per Mild Neurocognitive disorder (DSM-5). In particolare, nell'introduzione alla diagnosi è riportato che la diagnosi di demenza primaria resta al momento eminentemente clinica, basata sulla conferma di deficit cognitivo rilevato da valutazioni neuropsicologiche mirate e guidata da specifici criteri diagnostici elaborati in contesti di Consensus e Working Group. In tali contesti sono stati elaborati non solo criteri che riguardano la diagnosi di demenza, ma anche criteri che supportano l'identificazione di una condizione definita Mild Cognitive Impairment (MCI), caratterizzata da coinvolgimento di lieve entità di uno o più domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, abilità percettivo-motorie, cognizione sociale) basata su: 1) testimonianza del paziente, di un informatore attendibile o di un clinico; 2) chiari deficit delle prestazioni cognitive risultanti da una valutazione neuropsicologica standardizzata. Il deficit descritto non deve manifestarsi esclusivamente nel contesto di delirium e non deve essere attribuibile ad altri disturbi mentali (per esempio disturbo depressivo maggiore o schizofrenia).</p> <p>Il documento riporta esplicitamente che il MCI non è una condizione omogenea e non necessariamente progredisce a demenza (Canevelli 2016<sup>9</sup>, Petersen 2018<sup>10</sup>). La decisione di inserire il costrutto del MCI tra i quesiti non è stata intesa a voler trattare tale costrutto come una patologia evolutiva a priori, mentre al contrario si è voluto attribuire una certa rilevanza a tale entità in termini di sanità pubblica, considerando che circa il 15% delle persone afferenti ai CDCD presenta questa diagnosi. Per quanto riguarda la bibliografia citata, si specifica che l'articolo di Ismail propone criteri per la diagnosi di mild behavioral</p>

<sup>9</sup> Canevelli M, Grande G, Lacorte E et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. JAMDA 2016; 17: 943-948.

<sup>10</sup> Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2018; 90(3): 126-135.

	<p>impairment (MBI) nel contesto di un "<i>Provisional diagnostic criteria</i>" e la <i>International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART) NPS Professional Interest Area</i>, un sottogruppo della <i>Alzheimer's Association (AA)</i> ha sviluppato i Criteri ISTAART-AA per il MBI per promuovere la ricerca sulla relazione tra NPS e demenze diverse dalla FTD. In entrambi i casi, si tratta di criteri di ricerca, e citando gli stessi autori: "These MBI criteria extend the previous literature in this area and will serve as a template for validation of the MBI construct from epidemiologic, neurobiological, treatment, and prevention perspectives".</p> <p>Per quanto riguarda il <b>disturbo soggettivo di memoria</b>, si specifica che lo scope della LG, come definito dal GdL e a seguito del workshop e della consultazione aperta, non include nel proprio ambito il disturbo soggettivo di memoria. Nel capitolo relativo all'Introduzione alla diagnosi viene riportato quanto segue: "Nel 2014 un working group internazionale ha coniato il termine di Declino Cognitivo Soggettivo (Subjective Cognitive Decline, SCD, o Subjective Cognitive Impairment, SCI) per descrivere la condizione in cui la persona riferisca di sperimentare un disturbo delle abilità cognitive, come difficoltà nel ragionamento, memoria, attenzione, che non interferisce con la sua autonomia e soprattutto non è obiettivamente clinicamente" (Jessen 2014)<sup>11</sup>.</p> <p>Per quanto riguarda la questione sollevata in relazione alla <b>comorbidità, fragilità</b> e gravità del deterioramento cognitivo, si riporta che tale tema è affrontato trasversalmente in più punti del documento. In particolare, in relazione ai seguenti punti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nell'ambito della popolazione target che include le persone con comorbidità (si veda Capitolo "Obiettivi e ambito della Linea Guida");</li> <li>- in riferimento alla progressione clinica quello delle comorbidità è considerato come uno degli esiti specifici (si veda Capitolo "Obiettivi e ambito della Linea Guida");</li> <li>- nell'ambito della valutazione in setting non specialistico, si fa riferimento alla Tabella comorbidità che rimanda a specifici documenti di LG o Quality standard (si veda paragrafo dell'analisi delle prove dei Quesiti 2a e 2b);</li> <li>- i quesiti relativi alla pianificazione e coordinamento dell'assistenza includono il cruciale aspetto della comorbidità. Nello specifico, nel Quesito 7 è inclusa la raccomandazione 42. Nel Quesito 8 il monitoraggio delle comorbidità è considerato tra gli interventi individuati nei criteri di eleggibilità. Inoltre, il tema viene ampiamente discusso nelle analisi relative ai singoli quesiti. In particolare, nell'analisi del Quesito 8 è riportato quanto segue: "È essenziale tenere in considerazione che le persone con demenza presentano spesso quadri clinici complessi di comorbidità o multimorbidità, che concorrono a modificare la traiettoria individuale di malattia. Tali quadri devono sempre essere tenuti in dovuta considerazione nella pianificazione dell'assistenza in quanto possono richiedere aggiustamenti dei piani di trattamento farmacologico e non farmacologico";</li> <li>- nei Quesiti 11a e 11b si approfondisce il concetto di comorbidità nella gestione delle persone con demenza e MCI con patologie fisiche coesistenti (croniche), che sono considerati nell'ambito dei criteri di eleggibilità e degli obiettivi. Un'ampia discussione sul tema è, infatti, presente nel paragrafo dell'analisi delle prove di tali quesiti;</li> <li>- nel Quesito 12 che ha come obiettivo la gestione delle comorbidità psichiatriche;</li> <li>- nell'ambito del Quesito 13 dove viene affrontata la questione delle comorbidità e polifarmacoterapia nella transizione tra setting;</li> <li>- nell'ambito dei quesiti farmacologici (Quesiti dal 15 al 19), la problematica delle comorbidità viene considerata in modo trasversale;</li> <li>- nel gruppo dei quesiti sui Sintomi non cognitivi, malattie intercorrenti e cure palliative (Quesiti dal 21 al 24) è inserita una ampia discussione sulla comorbidità. Nello specifico, nel Quesito 23, relativo all'accesso ospedaliero, viene riportato: "In particolare, il GdL ha sottolineato alcune questioni specifiche quali l'opportunità che le persone con demenza non siano ricoverate in reparti ospedalieri qualsiasi, e che siano preferibili reparti in cui ci sia maggiore probabilità che il personale sia più esperto nel gestire persone affette da demenza o comunque particolarmente fragili e con comorbidità, quali ad esempio i reparti geriatrici". Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 24 si riporta: "l'opportunità di rendere disponibile la pianificazione di cure palliative sin dalla fase post-diagnostica, considerata l'estrema imprevedibilità del momento in cui avverrà la morte e dunque la difficoltà a riconoscere quando le cure di fine vita siano appropriate. Tale questione assume ancor più rilievo dal momento che la persona con demenza spesso</li> </ul>
--	---

<sup>11</sup> Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10(6): 844-52.

	<p>presenta comorbilità che possono contribuire o essere direttamente responsabili di un peggioramento anche imprevedibile del quadro clinico, che ponga la persona rapidamente in una situazione in cui non è più in grado di esprimersi, prima di quanto precedentemente ipotizzato. Proprio in considerazione della possibile progressione della malattia al di fuori di qualsiasi calcolo e supposizione, il GdL ha ritenuto opportuno confermare la raccomandazione NICE a offrire alle persone con demenza, a partire dalla diagnosi, cure palliative flessibili, basate sulle necessità." Inoltre, sempre nel Quesito 24, riguardo la decisione di iniziare una alimentazione enterale, si riporta: "non iniziare di routine una alimentazione enterale nelle persone affette da demenza grave, se non indicato nel trattamento di una comorbilità preesistente potenzialmente reversibile". Si rimanda anche alla lettura della Raccomandazione 161.</p> <p>Inoltre, tra gli interventi considerati necessari nell'ambito dei criteri di eleggibilità delle evidenze è inclusa la valutazione multidimensionale, e in diversi punti del documento tale intervento è citato nelle analisi delle prove, sottolineando la necessità e le motivazioni volte a considerare sempre questo approccio nella buona pratica clinica. Tale argomento è affrontato in merito al monitoraggio delle persone con demenza dopo la diagnosi (Quesito 8), la transizione tra diversi <i>setting</i> (Quesito 13), l'assistenza delle persone con demenza in caso di ricovero ospedaliero (Quesito 23) e nello specifico anche nelle Raccomandazione 156 e 157.</p> <p>Per quanto riguarda gli <b>esami neuroradiologici</b>, il loro utilizzo è indicato al fine di escludere cause sottostanti di declino cognitivo, non per la diagnosi di demenza e dei suoi sottotipi. Riguardo invece al ruolo della Risonanza magnetica strutturale per la diagnosi e diagnosi differenziale delle varie forme di demenza si fa riferimento più in dettaglio, nel paragrafo della sintesi delle prove, alle evidenze emerse da diversi studi sul volume della sostanza grigia (paragrafo relativo alla discriminazione di Demenza di Alzheimer rispetto a nessuna demenza o altre demenze, o al valore della RM combinata a <sup>18</sup>F-FDG PET (paragrafi relativi alla diagnosi differenziale di FTD). Non si è fatto riferimento nel documento a Indici o misurazioni specifiche.</p> <p>Per quanto riguarda il Quesito 3b, la RS, sulla base della formulazione del quesito (Quali sono gli strumenti più efficaci per identificare i farmaci che possono causare declino cognitivo?), ha incluso solamente la letteratura relativa all'accuratezza degli strumenti disponibili per valutare il <b>carico anticolinergico dei farmaci</b> in persone con demenza, quindi la loro capacità di determinare in modo accurato i farmaci che possono determinare le potenziali conseguenze di un carico anticolinergico eccessivo e/o inappropriato in persone con demenza. Per quanto riguarda l'ottimizzazione e la riconciliazione dei trattamenti farmacologici si fa riferimento nel documento, nella raccomandazione 34, ai documenti NICE NG5 e QS120. Nell'ambito dell'analisi delle prove del Quesito 3, viene discusso il rischio legato a determinati trattamenti farmacologici di determinare o peggiorare il deficit cognitivo nelle persone con demenza. Dal momento che i possibili rischi associati a tale categoria di farmaci sono già ben conosciuti, lo scopo del quesito era, in analogia con quanto effettuato nella LG NICE, identificare quali farmaci, associati a un maggior rischio di causare declino cognitivo, sono attualmente prescritti più comunemente nel territorio italiano.</p> <p><b>Quesito 4</b>  Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda lo strumento AT, trattandosi di un test, la definizione è stata modificata nel testo della LG.  Per quanto riguarda lo strumento CAM, le evidenze analizzate, in linea con lo studio di Morandi suggerito, supportano una buona performance dello strumento per l'identificazione di delirium e delirium e demenza.  Per quanto riguarda la scala mRASS, tale strumento è ideato per la valutazione dello stato di vigilanza ed utilizzato, nella letteratura analizzata per la revisione sistematica del Quesito 4, per identificare la possibile presenza di delirium.  Relativamente al <b>tema dei diritti specifici delle persone</b>, il primo valutatore (setting primario) è stato individuato nel MMG o nel ricovero ospedaliero precedente alla diagnosi di demenza. Non è nell'ambito delle LG EBM affrontare questioni quali il rifiuto di curare le persone con demenza.</p> <p>In relazione al tema delle <b>persone con età 40-65</b> con diagnosi di demenza (Quesito 6), il Quesito aveva come specifico obiettivo l'individuazione dei bisogni specifici in questa fascia di popolazione. Per quanto riguarda l'accesso ai test genetici, in diversi punti della LG si fa riferimento a tale argomento. Si veda, ad esempio, il Capitolo di Introduzione del Percorso di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico e le raccomandazioni 18, 24, 27. Nella</p>
--	---



raccomandazione 51, inoltre, è inclusa una specifica indicazione alla formazione del personale alla gestione delle necessità specifiche delle persone appartenenti a tale gruppo.

#### **Quesiti 7 e 8**

Come indicato anche nelle considerazioni generali riportate a premessa del presente documento, la LG ha come mandato quello di minimizzare inappropriatelyzza e variabilità del comportamento clinico. La LG si prefigge di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione del problema oggetto della LG. La LG indica per definizione il percorso ideale, in termini sia di EBM sia di valutazione costo beneficio per il SSN cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere. Tale documento (Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze), come indicato nei documenti di indirizzo della Conferenza Unificata, dovrebbe essere la base sulla quale i servizi territoriali definiscono i propri PDTA tenendo conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale.

#### **Quesiti 9 e 11**

Non sono stati applicati limiti temporali nello screening della letteratura. Pertanto, le indicazioni sono le indicazioni ad oggi sono state fornite sulla base della letteratura disponibile. Si sottolinea, inoltre, che le raccomandazioni 50, 51, 52, 53 relative al Quesito 9 sono indirizzate a tutto il personale sanitario e sociosanitario. Per quanto riguarda il Quesito 11, in particolare, in assenza di letteratura a supporto di interventi specifici per il trattamento delle comorbilità in persone con demenza, si è fatto riferimento alle indicazioni standard disponibili, che sono state citate in una tabella.

#### **Quesiti 12a e 12b**

In questi quesiti si fa riferimento esclusivamente a disturbi mentali concomitanti, dove concomitanti è definito come con diagnosi precedente alla diagnosi di demenza. Per quanto riguarda le definizioni, i termini ansia e depressione sono considerati nel DSM come sintomatologia, pertanto possono, per maggiore chiarezza, essere sostituiti con la dicitura della definizione diagnostica, quindi "disturbo di ansia" e "disturbi depressivi", i termini "disturbi da uso di sostanze" e "disturbi di personalità" restano immutati in quanto inclusi come definizioni diagnostiche nel DSM, mentre il termine "psicosi" può essere sostituito con la definizione diagnostica del DSM "disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici" e "disturbi bipolari e disturbi correlati" e non con le definizioni generiche di "schizofrenia" e "disturbo bipolare" che non sono definizioni diagnostiche contenute nel DSM-5.

#### **Quesito 13**

La LG DEM, in linea con la LG NICE, fa riferimento alla LG NG27 del NICE sulla transizione tra strutture ospedaliere e comunità o case di cura per adulti con bisogni di assistenza sociale e alla sezione della linea guida sull'ottimizzazione dei trattamenti farmacologici relativa al trasferimento tra setting (NG5). La LG DEM ha aggiornato la revisione sistematica e, sulla base della letteratura reperita, ha prodotto le raccomandazioni da 71 a 73, mantenendo i riferimenti ai documenti NICE. Non sono state reperite evidenze relative al cambio di residenza o all'inserimento nell'abitazione di una figura estranea. Per quanto riguarda l'MCI, l'ambito come definito dal GdL e in sede di workshop e di revisione aperta, non conteneva un quesito specifico sul tema.

#### **Quesiti farmacologici**

Sono stati considerati solamente i farmaci approvati da qualsiasi autorità nel mondo. Le evidenze relative a demenza a corpi di Lewy e PDD sono trattate nei Quesiti 18a e 18b.

Nel Quesito 15c, sono stati considerati solamente i farmaci ad oggi approvati da almeno una autorità regolatoria. Sono stati inclusi solamente RCT con risultati disponibili relativi ad esiti clinici. Le LG per impianto metodologico prevedono un aggiornamento ogni tre anni, fatta eccezione nei casi in cui si rendano disponibili evidenze che cambiano radicalmente l'impostazione delle raccomandazioni fornite, motivo per il quale può essere predisposto un aggiornamento dell'intero documento o parte di esso.

Riguardo al Quesito 17, le raccomandazioni sono state mantenute separate proprio per sottolineare la differente forza delle raccomandazioni. La forza della raccomandazione è stabilita in base alla affidabilità delle prove a supporto assieme ai criteri stabiliti nell'EtD Framework.

In merito al Quesito 19, per quanto riguarda CADASIL e Huntington, è stata valutata la letteratura sia per la LG NICE che per la LG DEM e non sono stati reperiti studi sufficienti a formulare una raccomandazione in merito. Per quanto riguarda CADASIL, sindrome di Down e Huntington, è stata valutata la

letteratura sia nella LG NICE che nella LG DEM e non sono stati reperiti studi sufficienti a formulare una raccomandazione in merito. Lo studio di Sešok è incluso dal NICE ed è stato riportato nella sintesi delle evidenze della LG DEM.

#### **Quesito 20**

Non sono stati posti limiti di tipo di intervento nella strategia di ricerca. Non sono stati reperiti studi a supporto di interventi di meditazione.

L'inclusione di raccomandazioni di ricerca è basata sulla presenza di evidenze che sebbene scarse e parziali sono suggestive di un possibile effetto positivo di un intervento, rispetto al quale il panel ritiene utile supportare e orientare la ricerca. La linea guida non ha reperito evidenze e il singolo studio citato (Marciniak 2020) non è sufficiente per metodologia e risultati a supportare una raccomandazione di ricerca.

#### **Quesito 21**

L'obiettivo del Quesito 21 era di valutare l'efficacia degli interventi farmacologici e non farmacologici disponibili per il trattamento dei sintomi non cognitivi, mentre non includevano nel proprio obiettivo la valutazione delle modalità di classificazione dei sintomi non cognitivi.

Nel testo dell'analisi delle prove vengono ribadite le condizioni peculiari con cui ci si deve approcciare al trattamento dei BPSD nella persona con demenza. In particolare vengono ribaditi i seguenti punti:

- *"valutare attentamente ed in modo specifico, in caso di NCSD, le possibili cause di disagio della persona con demenza allo scopo di individuare possibili cause ambientali o fisiche..."*
- *"la necessità di un uso attento e ponderato dei farmaci psicotropi nelle persone con demenza, che deve considerare sempre, oltre alla corretta indicazione alla prescrizione, la valutazione del bilancio tra efficacia e rischio di comparsa di effetti collaterali"*
- *la "necessità di rimarcare alcune specifiche avvertenze. In particolare, non si è ritenuto opportuno estrapolare e generalizzare le evidenze ottenute in soggetti in stadio lieve-moderato di malattia anche per i casi di persone con depressione grave o demenza grave"*
- *L'evidenza di rischi significativi del trattamento con antipsicotici in una popolazione fragile come quella costituita da persone con demenza impone di limitarne l'utilizzo solo alle condizioni rappresentate da un'urgente necessità di trattamento per prevenire danni alla persona con demenza o ad altri e nel caso di gravi quadri di agitazione, allucinazioni o deliri che pongono la persona in una condizione di severo distress. In questo senso l'uso sarebbe quindi mirato al trattamento di base della psicosi e sarebbe da ritenersi comunque appropriato al pari di una persona che non abbia una coesistente condizione di demenza.*
- *L'eventualità di comparsa di effetti avversi suggerisce di fare particolare attenzione a somministrare la dose minima efficace e per il minor tempo possibile, operando una rivalutazione a breve termine del trattamento, che può essere interrotto, con modalità di sospensione idonee, nel momento in cui si constati un chiaro miglioramento del quadro, condividendo sempre con la persona ed i familiari/caregiver la decisione. A tale scopo il GdL sottolinea l'importanza di programmare una regolare valutazione delle persone in trattamento e fornire un contatto alla persona e familiari/caregiver che necessitino di una rivalutazione al di fuori degli appuntamenti programmati.*

Inoltre, nella introduzione al Quesito 21b si ribadiscono alcuni dei concetti espressi per i trattamenti farmacologici e si ribadisce che: *"la prima linea di trattamento, debba essere rappresentata dall'offrire interventi psicosociali e ambientali per il trattamento iniziale e continuativo mirato a ridurre il distress in persone con demenza."*

In merito alla richiesta di valutazione del cluster prevalente di sintomi, e della frequenza e gravità dei sintomi, è stato modificato il testo nel paragrafo dell'analisi delle prove come segue: *"considerare sempre, oltre alla corretta indicazione alla prescrizione (valutazione del cluster di sintomi prevalente, della gravità, frequenza, persistenza), la valutazione del bilancio tra efficacia e rischio di comparsa di effetti collaterali."*

#### **Quesito 22**

Per quanto riguarda la distinzione tra condizioni concomitanti e intercorrenti, tale specifica è riportata nel testo della LG ed è basata sulla definizione del NICE.

Si definiscono come concomitanti le condizioni fisiche e psichiatriche la cui diagnosi precede la diagnosi di demenza, mentre si definiscono come intercorrenti le condizioni, che non fanno parte della costellazione dei sintomi non cognitivi, la cui diagnosi è successiva alla diagnosi di demenza.

#### **Quesito 23**

		<p>In riferimento alle osservazioni relative al Quesito 23, si specifica che il quesito, così come approvato sia durante la consultazione aperta del documento di scope, sia nel workshop con le Società Scientifiche, sia nelle prime riunioni di panel, affronta solamente l'esistenza di strategie efficaci per la gestione delle persone con demenza in caso di ricovero, mentre non rientrava nell'obiettivo del quesito la valutazione di strategie per la prevenzione dei ricoveri inappropriati.</p> <p>Per quanto riguarda il <b>tema delle contenzioni</b>, sono state raccolte ed analizzate evidenze su interventi specifici mirati alla riduzione sia dell'uso di strumenti di contenzione fisica sia di interventi farmacologici. Per quanto riguarda l'uso di contenzioni in fase di ricovero ospedaliero non sono state reperite evidenze su tale argomento, mentre nell'ambito del Quesito 9 è inserita la raccomandazione 51 che promuove la minimizzazione dell'uso di tali strumenti.</p> <p>Per quanto riguarda la <b>gestione in pronto soccorso</b>, il tema è considerato in particolare nella sintesi delle prove dei seguenti quesiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quesito 4: in diversi studi viene affrontata la questione del delirium nell'accesso in pronto soccorso. L'argomento è inoltre discusso nella relativa analisi delle prove;</li> <li>- Quesito 7: valuta protocolli/piani di azione (inclusa formazione dei caregiver) in relazione a accesso delle persone con demenza in Pronto Soccorso;</li> <li>- Quesito 8: nella valutazione degli studi sul monitoraggio post diagnostico sono presenti nella LG prove riguardo le eventuali effetti relativi a riduzione degli accessi in Pronto Soccorso in relazione a diversi tipi di intervento di supporto, pianificazione delle cure;</li> <li>- Quesito 22: sono descritti studi relativi a interventi multifattoriali in persone con demenza che accedono al Pronto Soccorso in seguito a cadute;</li> <li>- Quesito 23: studi che valutano il Piano individualizzato post dimissioni in relazione a frequenza di accesso/riaccesso al Pronto Soccorso.</li> </ul> <p>Nei paragrafi dell'analisi delle prove relative ai suddetti quesiti, oltre che nel Quesito 13, viene più volte sottolineata la condizione di fragilità ed alta vulnerabilità della persona con demenza in relazione a transizione tra setting e ricoveri in ospedale (si veda Raccomandazione 71).</p> <p>Per quanto riguarda la gestione del delirium, l'obiettivo del Quesito 22 era l'identificazione e trattamento delle condizioni intercorrenti, come definite. L'ambito della LG, come definito dal GdL e condiviso sia in sede di workshop con le Società Scientifiche sia in fase di revisione aperta, non include elementi relativi alla prevenzione o alla valutazione di elementi che possono influire sulla prognosi.</p> <p><b>Quesito 24</b> Per quanto riguarda le cure palliative: Le evidenze e le raccomandazioni incluse nella LG fanno riferimento anche alle cure palliative, il cui inizio viene raccomandato a partire dalla diagnosi. Nel testo delle Raccomandazioni relative al Quesito 24, infatti, è ben sottolineata la raccomandazione di offrire alle persone con demenza, a partire dalla diagnosi, cure palliative flessibili, basate sulla necessità. Inoltre, il GdL, nella discussione di panel, ha concordato che le cure palliative si situano precocemente e naturalmente all'interno della Pianificazione Condivisa delle Cure (legge n. 219 del 22 dicembre 2017), proprio al fine di evitare che nella LG si facesse riferimento esclusivo alle cure di fine vita.</p>
Adesione	S	<p>Il delirium è affrontato in modo discutibile, sia nella formulazione dei quesiti che nelle raccomandazioni di gestione</p> <p>Non si danno indicazioni specifiche per livello di gravità della demenza, mettendo erroneamente sullo stesso piano "MCI/demenza". Questo sia per la valutazione che per la gestione delle patologie intercorrenti e le complicanze che portano al ricovero ospedaliero. Non ci sono indicazioni per la valutazione della stadiazione di gravità e sulla comparazione fra le varie scale (CDR, Gottfries-Bråne-Steen)</p> <p>Il punto 10 sottolinea la necessità di fornire informazioni sulla natura della condizione clinica e sulla possibile evoluzione e le persone che il paziente desidera possano essere coinvolte e ricevere informazioni.</p> <p>È necessario fare un collegamento con la legge n. 219 del 22 dicembre 2017, "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento" in particolare relativamente al ruolo del "fiduciario" e alle modalità con cui questo deve essere definito, alla pianificazione delle cure ed alle scelte di fine vita. Quando si fa riferimento alla "figura giuridica di protezione" (punto 62) va fatta distinzione fra fiduciario/amministratore di sostegno/tutore.</p> <p>Il riferimento alla "cartella clinica" è irrealistico e fuorviante in quanto non esiste una "cartella clinica" ambulatoriale, né il MMG è tenuto ad una cartella clinica.</p>

	<p>Relativamente al quesito 16, sarebbe opportuno fornire indicazioni collegate tra raccomandazioni riferite “esclusivamente alla situazione in cui i suddetti trattamenti sono prescritti allo specifico scopo di rallentare la progressione della demenza” [quesito 16a] o “allo specifico scopo di rallentare la progressione da MCI a demenza” [quesito 16b], ed il “trattamento di patologie quali ipertensione, diabete, ipercolesterolemia/obesità (ed infiammazione)”, Infatti, nel trattamento farmacologico di patologie che costituiscono “fattori di rischio legati all’insorgenza e alla progressione di demenza o Mild Cognitive Impairment (MCI)” potrebbero essere formulate utili indicazioni per orientare le scelte sui farmaci più adatti agli scopi neuroprotettivi, anche in presenza di raccomandazioni meno forti. Per esempio in un recente lavoro [Hajjar 2020], il candesartan [da 8 a 32 mg] sembra superiore al lisinopril [da 10 a 40 mg] per pazienti ipertesi con deterioramento cognitivo lieve ad impronta esecutiva; a 6 e 12 mesi, si rileva un miglioramento alle prestazioni del Trail Making B [funzioni esecutive], ed in prove di memoria verbale differita [Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R)]; tali risultati prescindono dai valori pressori: le dosi di entrambi i farmaci erano titolate per mantenere il regime pressorio &lt; 140/90 mmHg (risultato ampiamente colto); in termini di sicurezza, il candesartan ha presentato minor frequenza di tosse [unico effetto collaterale di rilievo]. (Hajjar, I et al. (2020). Effects of Candesartan vs Lisinopril on Neurocognitive Function in Older Adults With Executive Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. JAMA network open, 3(8), e2012252.)</p> <p>Relativamente al quesito 17 b sarebbe opportuno aggiungere raccomandazioni su quando sia possibile o opportuno (non il termine “necessario” riportato a pagina 223) interrompere il trattamento. La letteratura fornisce indicazioni crescenti sulla “deprescrizione” per le terapie futili e/o con un rapporto dubbio tra rischi e benefici. In particolare, per quanto riguarda la demenza grave. Si potrebbero quindi aggiungere due raccomandazioni “deboli positive”</p> <p>La prima potrebbe essere di effettuare una valutazione sistematica della risposta al trattamento con anticolinesterasici e memantina (definita come miglioramento o stabilità cognitivo-funzionale a 6-12 mesi o come miglioramento dei sintomi psicologici e comportamentali) e di sospendere il farmaco quando non si sia osservata una risposta, indipendentemente dallo stadio di malattia.</p> <p>La seconda, in accordo con quanto riportato al termine dell’analisi delle prove, potrebbe essere relativa all’opportunità di sospendere il farmaco in fase di demenza grave se non vi è stata precedente evidenza di un beneficio sui sintomi psicologici e comportamentali e se il beneficio atteso sul mantenimento del livello cognitivo-funzionale è inferiore ai rischi possibili in termini di effetti avversi.</p> <p>Il quesito 18 (Inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina) è suddiviso in due sottotipi a) demenza associata a PD e 2) demenza a corpi di Lewy, nonostante si tratti di uno spettro della stessa patologia. L’estensione della indicazione anche a galantamina (pur in assenza di studi è discutibile).</p> <p>Per il trattamento farmacologico dei sintomi cognitivi (quesito 21) il risperidone è efficace non solo sull’agitazione ma anche sulla psicosi nella demenza. Andrebbe ricordato che il risperidone è l’unico neurolettico approvato per l’uso nell’agitazione del paziente con demenza.</p> <p>Per ciò che riguarda brexipiprazolo andrebbe sottolineata l’assenza di eventi avversi significativi di tipo cerebrovascolare e extrapiramidale a differenza degli altri neurolettici (Grossberg GT et al. Efficacy and Safety of Brexipiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Apr;28(4):383-400 .).</p> <p>Tra i farmaci ad azione stabilizzante viene ampiamente utilizzato per i disturbi psico comportamentali anche il gabapentin.</p> <p>Raccomandazione 144: la rivalutazione periodica della terapia con antipsicotici andrebbe fatta ogni 4 mesi come indicato dall’American Psychiatric Association (<a href="https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890426807">https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890426807</a>).</p> <p>L’affermazione a pagina 325 “il ricovero ospedaliero in acuto potrebbe rappresentare un’opportunità chiave per le persone con demenza non diagnosticata in precedenza di accedere ad una valutazione e ad una diagnosi” è discutibile in quanto il setting ospedaliero per acuti non permette una valutazione cognitivo funzionale corretta per la presenza di patologie acute intercorrenti, delirium, stress, ecc.</p> <p>Nel quesito 23 (cure palliative) si confondono le cure palliative con le cure “di fine vita”; si tratta di due concetti differenti. Le cure palliative riguardano anche tempi lontani dal “fine vita” (si veda il documento di consenso Zanetti, E. Palliative care for the oldest old: recommendations from the first Italian Consensus Conference. Journal of Gerontology and Geriatrics 2019; 67. 220-234).</p> <p>Relativamente alle problematiche dell’alimentazione (raccomandazioni 159 e 160) non si fa riferimento alle modificazioni della dieta che rappresentano un caposaldo imprescindibile per ridurre il rischio di aspirazione; è quindi utile anche la figura del dietista (oltre che del logopedista...).</p> <p>Mancano indicazioni per la raccolta del consenso informato (si può vedere Cembrani et al La pianificazione condivisa della cura e l’autodeterminazione della persona anziana affetta da patologie psicosgeriatriche. Psicogeriatrica, suppl ; 2019).</p>
GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>Per quanto riguarda il delirium, per la gestione di tale condizione si è fatto riferimento, alla tabella relativa alla gestione delle comorbidità, al documento del</p>

	<p>NICE "Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care (NICE CG 103).  Su suggerimento dello stakeholder, nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 4 sarà approfondito il tema dell'approccio diagnostico al delirium sulla base dei criteri DSM-5.  <i>"IL DSM-5 definisce il delirium come un disturbo neuropsichiatrico ad esordio acuto caratterizzato principalmente da disturbo dell'attenzione, con ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere o shiftare l'attenzione, e alterata consapevolezza di sé rispetto all'ambiente. A questi sintomi possono associarsi alterazioni della memoria, dell'orientamento, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali e della percezione.</i>  <i>La gravità del quadro clinico ha andamento fluttuante nel corso della giornata. I criteri diagnostici sottolineano che i deficit delle funzioni cognitive non devono essere spiegabili sulla base di un preesistente disturbo neurocognitivo e non devono verificarsi in un contesto di grave riduzione dei livelli di arousal.</i>  <i>La diagnosi di delirium è complessa; la condizione spesso riconosce eziologie molteplici. Il delirium può essere dovuto ad altra condizione medica sottostante (ad esempio tossico-metabolica) che può essere sospettata con il supporto di anamnesi, esame obiettivo o esami ematochimici. Il delirium può essere legato a intossicazione (alcol, oppioidi, ipnotici, amfetamina...) o sospensione (es alcol, oppioidi, sedativi, ipnotici, ansiolitici) di sostanze, ed esposizione a tossine"</i></p> <p>Per quanto riguarda il riferimento alla cartella clinica, in più punti della LG si fa riferimento all'essenzialità della continuità assistenziale. Si fa riferimento alle dichiarazioni tradotte dal documento NICE QS120 (LG NICE NG5). In particolare, è riportato quanto segue: "Dichiarazione 5. Le persone dimesse da un setting assistenziale devono avere una lista riconciliata dei propri trattamenti farmacologici inserita all'interno della cartella clinica del Medico di Medicina Generale (MMG) entro una settimana dalla ricezione da parte del MMG delle informazioni e prima di una qualsiasi prescrizione o somministrazione di un nuovo farmaco". Inoltre, è da sottolineare che molti MMG tengono correntemente cartelle elettroniche su cui riportano esami, accertamenti. Non è comunque menzionato nel LG DEM un obbligo formale a tenere cartelle cliniche elettroniche ma se ne suggerisce l'utilizzo come standard di buona pratica clinica.</p> <p>Quesito 16  Obiettivo del quesito era valutare l'effetto del riposizionamento di farmaci con indicazione originaria al trattamento di condizioni considerate come fattori di rischio per demenza. Sono stati inclusi solo studi in cui tali farmaci erano utilizzati in persone con demenza senza la condizione per cui il farmaco è originariamente indicato. Pertanto scopo del quesito non era fornire indicazioni sui migliori farmaci per il trattamento delle comorbidità in persone con demenza.</p> <p>Quesito 17b  Non sono stati reperiti studi sulla frequenza del controllo e la deprescrizione. Le evidenze analizzate per la LG NICE e per la LG DEM non sono sufficienti a formulare altre raccomandazioni in relazione specificamente alla sospensione del trattamento con AChEI e memantina sia in termini di efficacia che in termini di sicurezza.</p> <p>Quesito 18  Per quanto riguarda l'uso della galantamina, il GdL ha formulato una raccomandazione, la raccomandazione 95 (DEBOLE POSITIVA), che indica di considerare l'utilizzo di galantamina solo nei casi in cui donepezil o rivastigmina non siano tollerati. La scelta di confermare tale raccomandazione formulata dal NICE è stata presa in base al profilo rischio-beneficio del farmaco. L'indicazione a considerare il trattamento con galantamina non costituisce un'estensione delle indicazioni di tale farmaco, non essendo la LG sostitutiva delle decisioni degli organismi regolatori.</p> <p>Quesito 21  Per quanto riguarda il risperidone, tale farmaco è ampiamente trattato nel testo della LG. Nella LG si fa riferimento alla tabella sui farmaci per i disturbi non cognitivi nella quale si ribadisce l'indicazione del risperidone "per il 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 sé stessi o agli altri". Per quanto riguarda il brexpiprazolo, il GdL sottolinea che l'ente americano FDA mantiene per brexpiprazolo il "boxed warning" per rischio di morte relativo alla classe degli antipsicotici. Le evidenze raccolte per il brexpiprazolo nella LG DEM non supportano l'affermazione di "assenza" di rischio</p>
--	--

		<p>significativo cerebrovascolare ed extrapiramidale (pag. 290). Considerato anche che gli autori dello studio incluso (Grossberg 2020) dichiarano: “<i>While it may appear that brexpiprazole offers safety advantages over previously studied antipsychotics the present brexpiprazole AAD studies included relatively young patients (mean age: 74 years), and excluded patients with a history of stroke, and patients with probable vascular or mixed dementia. Comparisons with other agents and other trials are therefore limited</i>”.</p> <p>Per quanto riguarda il gabapentin, non sono stati individuati studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità della LG NICE e della LG DEM, pertanto, non sono state formulate indicazioni. La revisione citata include solo <i>case series</i> e <i>case report</i>.</p> <p>Per quanto riguarda la raccomandazione 144, il GdL ha ritenuto di ridurre il tempo di valutazione a 4 settimane, come indicato dal documento prodotto da APA “The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia”.</p> <p><b>Quesito 23</b></p> <p>Le evidenze e le raccomandazioni fanno riferimento anche alle cure palliative, il cui inizio viene raccomandato a partire dalla diagnosi. Nel testo delle Raccomandazioni relative al Quesito 24, infatti, è ben sottolineata la raccomandazione di offrire alle persone con demenza, a partire dalla diagnosi, cure palliative flessibili, basate sulla necessità. Abbiamo condiviso inoltre, nella discussione di panel, che le CP si situano precocemente e naturalmente all’interno della Pianificazione Condivisa delle Cure (legge n. 219 del 22 dicembre 2017), proprio per evitare il riferimento esclusivo a cure di fine vita.</p> <p><b>Quesito 24</b></p> <p>La valutazione medica della disfagia si avvale del foniatra/otorinolaringoiatra effettuata mediante esame della deglutizione in fibrolaringoscopia. Successivamente a ciò ed alla indicazione specialistica sulla opportuna modalità di alimentazione (naturale, naturale con utilizzo di strategie, o alternativa) e sulla consistenza dei cibi, il logopedista monitora la condizione clinica fornendo indicazioni che ribadiscono e, se necessario, modificano i comportamenti durante l'alimentazione. Per quanto concerne il corretto apporto nutrizionale questo è primariamente pertinente al medico nutrizionista, che peraltro è l'unico che può prescrivere gli addensanti.</p> <p>Nel documento si fa riferimento esplicitamente alla disfagia e alla attivazione di diete specifiche per la disfagia nell'analisi del Q24.</p>
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	-
	GdL	-
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	-
	GdL	-
<b>Giustificazioni</b>	S	-
	GdL	-
<b>Commenti generali</b>	S	-
	GdL	-
<b>Consiglio Nazionale Ordine Psicologi (CNOP)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	-
	GdL	-
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	I contenuti sono stati trattati in modo trasversale e completo.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	-

	GdL	-
Commenti generali	S	-
	GdL	-
<b>Associazione Italiana Tecnici della Riabilitazione Psichiatrica (AITeRP)</b>		
Pop. Target interventi esiti	S	Le singole raccomandazioni risultano formulate in maniera abbastanza chiara ed esaustiva, probabilmente sarà importante rendere più intuibile, chiara e facilmente leggibile e comprensibile la parte degli Interventi.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
Adesione	S	L'adesione dipende molto dall'accessibilità, chiarezza e leggibilità delle indicazioni, così da poter strutturare e individuare indicatori adeguati.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
Coerenza e qualità delle prove	S	Le raccomandazioni sembrano molto forti e con un ottimo filtro sulle evidenze, che potrebbe però aver portato a tagliare fuori alcuni interventi riabilitativi e psicosociali fondamentali in un'ottica di EBP/best practice/real world.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Nella revisione sistematica della letteratura non sono stati applicati limiti né per tipo di intervento né per qualità degli studi inclusi. L'inclusione è però stata limitata a studi di tipo RCT. Questo potrebbe aver limitato la considerazione di alcuni interventi di tipo riabilitativo e/o psicoeducativo che non sono stati indagati con tali studi. Compito di una LG è anche quello di evidenziare le aree carenti in termini di disponibilità di evidenze e stimolarne quindi la produzione.
Coerenza e giudizi ETD	S	Le raccomandazioni sembrano molto forti e con un ottimo filtro sulle evidenze, che potrebbe però aver portato a tagliare fuori alcuni interventi riabilitativi e psicosociali fondamentali in un'ottica di EBP/best practice/real world.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Si veda la risposta precedente.
Giustificazioni	S	Sembra di sì, come sul quesito riguardante gli interventi per le patologie psichiatriche pregresse in comorbilità.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
Commenti generali	S	Sembra un ottimo documento. Si evidenzia in un'ottica di contributo qualitativo quanto segue: Rendere, anche visivamente, chiare, accessibili, facilmente leggibili e utilizzabili le raccomandazioni, in un'ottica di guida per gli stakeholders soprattutto professionali. Enfatizzare l'importanza dei bisogni psicologici e riabilitativi negli MCI. Quesito 24: scarse indicazioni sugli aspetti psicosociali delle cure palliative Raccomandazione 74: assenza dei servizi riabilitativi nei servizi rilevanti
	GdL	Si ringrazia per il commento. Si fa presente che per facilitare l'utilizzo del documento e soprattutto delle raccomandazioni è previsto un <i>care pathway</i> . Inoltre, nella pubblicazione della LG sarà presente un elenco delle raccomandazioni e delle raccomandazioni di ricerca a inizio/fine del testo. Il testo è stato modificato come segue "informazioni riguardo ai servizi rilevanti (inclusi servizi riabilitativi, di supporto e psico-terapeutici)".
<b>Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (S.I.G.O.T.)</b>		
Pop. Target interventi esiti	S	Le singole raccomandazioni risultano formulate in maniera abbastanza chiara ed esaustiva, probabilmente sarà importante rendere più intuibile, chiara e facilmente leggibile e comprensibile la parte degli Interventi.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
Adesione	S	Ci sono raccomandazioni relative all'utilizzo di nuovi farmaci immunoterapici ma che non sono approvati nel nostro Paese. Qual è la motivazione di una tale scelta di inclusione?
	GdL	Si ringrazia per il commento. Il GdL, considerata la rilevanza attuale del tema dei farmaci immunoterapici, ha ritenuto di dover formulare un quesito in merito. È stata valutata la letteratura relativa a tutti i farmaci immunoterapici di cui ad oggi si dispone di risultati da trial clinici. In fase di consultazione aperta del documento di scope, nessuno degli stakeholder che ha partecipato alla consultazione aperta, ha sollevato la richiesta di rimuovere il quesito. Il GdL ha ritenuto opportuno esprimersi su queste terapie sebbene ad oggi non esista ancora una valutazione da parte dell'ente regolatorio. La valutazione fatta dal GdL rappresenta esclusivamente il punto di vista del GdL all'interno di questo documento tecnico dopo attenta valutazione della letteratura peer-reviewed.
Coerenza e qualità	S	Sì

<b>delle prove</b>	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	-
	GdL	-
<b>Commenti generali</b>	S	<p>Il disturbo neurocognitivo maggiore è una condizione complessa e progressiva che colpisce milioni di individui in tutto il mondo, con un impatto significativo non solo sulla vita delle persone affette, ma anche sulle loro famiglie e sul sistema sanitario in generale. Di fronte a questa sfida crescente, le linee guida rappresentano uno strumento essenziale per orientare i professionisti della salute e i caregiver nella fornitura di cure e supporto di alta qualità. In questo documento è riportata una linea guida chiave relativa al mild cognitive impairment e demenza, analizzando le sue raccomandazioni alla luce degli sviluppi recenti nella ricerca e nelle pratiche cliniche. Tale elaborato fornisce nel suo insieme un'analisi critica delle raccomandazioni, mettendo in evidenza i punti di forza e le potenziali aree di miglioramento, al fine di assicurare un'assistenza ottimale e basata sulle evidenze per le persone affette da demenza.</p> <p>Osservazioni minori:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) In relazione alla storia clinica del disturbo neurocognitivo maggiore, sarebbe preferibile impostare il testo prima sul Mild Cognitive Impairment ed a seguire "demenza". Verificare se usare ancora questa dicitura o disturbo neurocognitivo maggiore e minore;</li> <li>2) Bisogna fare attenzione alla dicitura AD se riferita ad Alzheimer's Disease o Alzheimer's Dementia in tutto il documento;</li> <li>3) Da Pag 92: manca definizione di delirium e fragilità cognitiva- non esclusivamente delirium su demenza.</li> </ol>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>Nel Capitolo di Introduzione ai quesiti relativi ai Percorsi di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico si riporta la definizione di MCI e a seguire si descrivono i criteri diagnostici per la demenza. Nello stesso capitolo vengono anche descritti i criteri per il Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Mild in analogia con quanto presente nel documento dell'American Psychiatric Association DSM-5-TR.</p> <p>Per quanto riguarda quesiti, sintesi, analisi e raccomandazioni è stato considerato, in accordo con il panel multidisciplinare, di considerare prima i quesiti relativi alla demenza dal momento che il documento è in primis un aggiornamento e adattamento della LG NICE, considerando successivamente gli elementi che ne estendono l'ambito. La definizione, dunque, dei nuovi quesiti sul costruito del MCI, non presenti nella LG NICE, sono stati inseriti a seguire.</p> <p>Per quanto riguarda il delirium, ne è stato approfondito il tema dell'approccio diagnostico sulla base dei criteri DSM-5 inserendo nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 4 il seguente testo: "<i>Il DSM-5 definisce il delirium come un disturbo neuropsichiatrico ad esordio acuto caratterizzato principalmente da disturbo dell'attenzione, con ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere o shiftare l'attenzione, e alterata consapevolezza di sé rispetto all'ambiente. A questi sintomi possono associarsi alterazioni della memoria, dell'orientamento, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali e della percezione. La gravità del quadro clinico ha andamento fluttuante nel corso della giornata. I criteri diagnostici sottolineano che i deficit delle funzioni cognitive non devono essere spiegabili sulla base di un preesistente disturbo neurocognitivo e non devono verificarsi in un contesto di grave riduzione dei livelli di arousal. La diagnosi di delirium è complessa. La condizione spesso riconosce eziologie molteplici. Il delirium può essere dovuto ad altra condizione medica sottostante (per esempio tossico-metabolica) che può essere sospettata con il supporto di anamnesi, esame obiettivo o esami ematochimici. Il delirium può essere legato a intossicazione (per esempio da alcol, oppioidi, ipnotici o amfetamina) o sospensione di sostanze (per esempio alcol, oppioidi, sedativi, ipnotici, ansiolitici), ed esposizione a tossine". Inoltre, nel testo si fa riferimento al documento specifico sul delirium del NICE "Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care".</i></p>
<b>Società Italiana di Geriatria e Gerontologia (SIGG)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	<p>Quesito 23 Assistenza in caso di accesso e/o ricovero ospedaliero. Rispetto alla complessità del problema, la trattazione è minimale. Inoltre, non è nominato l'accesso in pronto soccorso (PS). Le persone con demenza non solo hanno elevato rischio di accesso in PS, ma hanno rischio maggiore di complicanze durante e dopo l'accesso (Dresden SM. doi: 10.1016/j.cger.2023.06.004.; Carpenter CR et al, doi: 10.1111/acem.14166; Shenvi C et al. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.07.023).</p>



		<p>Manca completamente accenno al fatto che il delirium è prevenibile in più di un terzo dei casi se vengono messi in atto approcci di tipo non farmacologico coordinati (Bellelli et <a href="https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.626127">https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.626127</a>). La prevenzione del delirium è particolarmente importante anche per la prevenzione e la progressione della demenza dato che i soggetti colpiti da delirium mostrano una progressione di declino cognitivo molto più accentuato, a parità di età e comorbidità (si vedano ad esempio Richardson SJ, et al. doi: 10.1093/ageing/afaa244; Tsui A, et al. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00013-7; Kunicki ZJ, et al. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0144). In particolare, i soggetti anziani con frattura di femore sono a rischio particolarmente elevato di sviluppare delirium post-operatorio (Bellelli G, et al. doi: 10.1111/jgs.12885). In questo contesto esistono evidenze molto forti che la presenza di un geriatra accanto al team ortopedico è efficace nel ridurre i tassi di mortalità e le complicanze post-operatorie, tra cui il delirium (si vedano ad esempio i report annuali del National Hip Fracture Database – <a href="http://www.nhfd.co.uk">www.nhfd.co.uk</a>).</p> <p>Nella raccomandazione 155 sul delirium bisognerebbe raccomandare interventi di prevenzione, dato l'elevato rischio di delirium cui vanno incontro la persona con MCI e demenza.</p> <p>Nelle raccomandazioni 156 e 157 sarebbe importante nominare il geriatra per la ottimizzazione del trattamento farmacologico e per l'attività di co-management dei pazienti affetti da demenza in procinto di effettuare interventi chirurgici.</p> <p>Nella sezione sulle cure palliative si confondono le cure palliative con le cure "di fine vita"; si tratta di due concetti differenti che vanno attentamente definiti. Si veda il documento di consenso Zanetti, E. <i>Journal of Gerontology and Geriatrics</i> 2019; 67: 220-234). Inoltre, si menziona la "demenza terminale" senza mai definirla (si veda Mitchell SL, doi: 10.1056/NEJMoa0902234). Mancano i riferimenti alla legge n. 219 del 22 dicembre 2017, "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento", essenziale per la pianificazione delle cure di fine vita.</p> <p>Quesito 11.</p> <p>Nell'ambito delle LG è opportunamente indicata tra queste anche la "Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia". Sembrerebbe opportuno includere tra le condizioni cliniche associate alla demenza la polifarmacoterapia (Kristensen RU et al., doi:10.3233/JAD-170905). Nell'ambito di valutazione ed intervento della polifarmacoterapia, sono stati proposti diversi strumenti finalizzati alla sospensione di farmaci potenzialmente inappropriati in corso di demenza, sebbene nessuno di essi disponga ad oggi di una validazione formale (Wang C et al., doi: 10.1002/gps.5959). È possibile, tuttavia, raccomandare un approccio personalizzato alla sospensione dei farmaci potenzialmente inappropriati, valutando caso per caso i rischi possibili e i benefici attesi da ciascuno di essi sulla base della valutazione multidimensionale dei singoli casi. Ciò andrebbe riportato nelle LG. Va inoltre segnalato che in uno dei pochi trial randomizzati controllati disponibili sull'argomento, un approccio individualizzato alla deprescrizione ha consentito di ridurre il numero di farmaci psicotropi prescritti senza osservare un incremento di sintomi depressivi e disturbi del comportamento e, al contempo, con un miglioramento dell'autonomia funzionale nelle attività di vita quotidiana (Gedde MH et al., doi: 10.1016/j.jagp.2020.07.004).</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda l'accesso al Pronto Soccorso, nell'ambito del Quesito 13, non sono stati applicati limiti per tipo di ricovero nella stringa di ricerca e sono riportati tutti gli studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità. Sono stati inclusi alcuni studi che consideravano ricoveri da Pronto Soccorso. Per quanto riguarda il rischio di accesso in Pronto Soccorso e la prognosi, l'ambito della LG non include aspetti quali la prevenzione dei ricoveri o la valutazione di aspetti prognostici.</p> <p>Il tema dell'accesso in Pronto Soccorso è inoltre affrontato nella sintesi degli studi individuati per i seguenti quesiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quesito 4, dove in diversi studi viene affrontata la questione del delirium nell'accesso in pronto soccorso. L'argomento è inoltre discusso nella relativa analisi delle prove;</li> <li>- Quesito 7, in cui si valutano prove relative a Protocolli/piani di azione (inclusa formazione dei caregiver) in relazione all'accesso delle persone con demenza in Pronto Soccorso;</li> <li>- Quesito 8, in cui nella valutazione degli studi sul monitoraggio post diagnostico sono presenti prove riguardo eventuali effetti relativi a riduzione degli accessi in Pronto Soccorso a seguito di diversi tipi di intervento di supporto e pianificazione delle cure;</li> <li>- Quesito 15, in cui si sottolinea la necessità di competenze specifiche in Pronto Soccorso in relazione agli eventi ARIA;</li> <li>- Quesito 22, in cui sono descritti studi relativi a interventi multifattoriali in persone con demenza che accedono in Pronto Soccorso in seguito a cadute;</li> <li>- Quesito 23, in cui sono inclusi e analizzati studi che valutano il Piano individualizzato post dimissioni in relazione a frequenza di accesso/riaccesso in Pronto Soccorso.</li> </ul>

		<p>Anche nelle analisi delle evidenze relative ai suddetti quesiti, oltre che nel Quesito 13, viene più volte sottolineata la condizione di fragilità ed alta vulnerabilità della persona con demenza in relazione a transizione tra setting e ai ricoveri in ospedale. Inoltre, si rimanda alla lettura della Raccomandazione 71.</p> <p>Per quanto riguarda la raccomandazione 155: Per garantire la maggiore partecipazione e condivisione possibile il primo documento di <i>scope</i>, quindi di definizione di ambito e obiettivi della LG (inclusi quesiti, esiti e popolazione target) così come la metodologia adottata, sono stati presentati e discussi in un workshop dedicato alle società scientifiche. Il documento di <i>scope</i> è stato anche posto in revisione aperta sul sito del SNLG ISS e sono stati raccolti e discussi i commenti ricevuti. L'ambito della LG non include interventi di prevenzione del delirium, in generale la raccomandazione indica di fare riferimento al documento specifico sulla gestione del delirium che include tutti gli aspetti rilevanti relativi al <i>delirium</i>.</p> <p>Per quanto riguarda le raccomandazioni 156 e 157, si specifica che tutte le raccomandazioni sono formulate sulla base di evidenze disponibili. Nella LG si è sottolineata trasversalmente l'essenzialità di un approccio multidisciplinare e multiprofessionale, demandando la definizione di figure specifiche solamente laddove necessario. La citazione della figura del geriatra come parte del team multidisciplinare è menzionata nell'analisi delle evidenze del Quesito 23, cui pertengono le raccomandazioni.</p> <p>Per quanto riguarda le cure palliative: Le evidenze e le raccomandazioni incluse nella LG fanno riferimento anche alle cure palliative, il cui inizio viene raccomandato a partire dalla diagnosi. Nel testo delle Raccomandazioni relative al Quesito 24, infatti, è ben sottolineata la raccomandazione di offrire alle persone con demenza, a partire dalla diagnosi, cure palliative flessibili, basate sulla necessità. Inoltre, il GdL ha concordato che le cure palliative si situano precocemente e naturalmente all'interno della Pianificazione Condivisa delle Cure (legge n. 219 del 22 dicembre 2017), proprio al fine di evitare che nella LG si facesse riferimento esclusivo alle cure di fine vita.</p>
<p><b>Adesione</b></p>	<p>S</p>	<p>Quesito 21. Trattamento dei sintomi non cognitivi. Mancano indicazioni sulle modalità di definizione e classificazione dei sintomi non cognitivi (NCS o Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) e sugli strumenti di valutazione, quali ad esempio la Neuropsychiatric Inventory e la Cohen-Mansfield Agitation Inventory). Mancano infine indicazioni sulle premesse al trattamento (valutazione del cluster, della gravità, frequenza, persistenza). In generale non si forniscono indicazioni su come valutare la gravità della demenza, oltre al livello del deficit cognitivo; esistono scale specifiche ampiamente utilizzate e validate (quali la Clinical Dementia Rating e la Gottfries-Bråne-Steen scale). Per una completa panoramica sugli strumenti di valutazione nella persona con demenza si rimanda a Bianchetti A, Metitieri M, Trabucchi M La demenza. Strumenti e metodi di valutazione. UTET, 2001.</p> <p>Quesito 22. Valutazione e trattamento delle malattie intercorrenti. Nel quesito 22 è stata valutata l'utilità di strumenti di valutazione delle patologie intercorrenti e l'efficacia dei trattamenti per tali patologie in persone con demenza. Si sono definite come patologie intercorrenti le condizioni con esordio successivo alla diagnosi di demenza, identificando specificamente dolore, cadute e perdita della mobilità e delirium. Sono omesse altre condizioni di particolare rilevanza secondarie all'insorgenza della malattia, quali malnutrizione, disfagia, fragilità e sarcopenia. Inoltre, le cadute ed il delirium sono citati come malattie acute intercorrenti, ma in realtà si tratta di sindromi geriatriche, per le quali è opportuno effettuare una valutazione multidimensionale geriatrica e mettere in atto interventi di prevenzione non farmacologica multifattoriali che non sono definiti né descritti nella LG.</p> <p>Per quanto concerne la malnutrizione nella demenza si raccomanda di fare riferimento alle linee guida di ESPEN (Volkert D et al., doi:10.1016/j.clnu.2015.09.004). La malnutrizione si associa, e spesso precede la diagnosi di demenza, aggravandosi con la sua progressione. Esistono meccanismi demenza-specifici che si associano all'insorgenza della malnutrizione (disabilità funzionale, perdita dell'appetito, sintomi psicologici e comportamentali, disfagia). Per la valutazione della malnutrizione nella demenza è indicato utilizzare strumenti non-patologia specifici, quali la valutazione del calo di peso nell'ultimo anno, il BMI e il Mini Nutritional Assessment. Esistono inoltre strumenti patologia-specifici che valutano i disturbi del comportamento alimentare in corso di demenza: Aversive Feeding Behavior Inventory (AFBI), Edinburgh Feeding Evaluation in Dementia Questionnaire (EdFED-Q) e Eating Behavior Scale (EBS). Per quanto concerne il trattamento della malnutrizione nella demenza, la LG li elenca singolarmente fornendo raccomandazioni di diversa forza: pasti in ambiente domestico e piacevole, selezione dei cibi graditi alla persona in relazione ai bisogni individuali, incoraggiamento e assistenza all'alimentazione, formazione dei caregiver in relazione alle problematiche nutrizionali, eliminazione delle possibili cause di malnutrizione diverse dalla demenza (ad esempio, depressione, problemi del cavo orale), evitamento di restrizioni dietetiche, utilizzo quando indicato</p>

	<p>supplementi nutrizionali orali. È raccomandato prendere decisioni individualizzate relativamente all'utilizzo della nutrizione artificiale: l'utilizzo di nutrizione enterale e idratazione parenterale in particolare è suggerito per consentire al paziente di superare una situazione di crisi legata a patologie potenzialmente reversibili, mentre non è raccomandata la nutrizione enterale nella demenza grave e terminale. Una considerazione a parte merita anche la disfagia. Tipicamente la disfagia si associa alla presenza e alla progressione della demenza, più precocemente nelle demenze non-Alzheimer ma anche nella malattia di Alzheimer (Alagiakrishnan K et al., 10.1016/j.archger.2012.04.011; Boccardi V et al., doi: 10.3233/JAD-150931). Gli strumenti di valutazione comprendono la valutazione clinica standardizzata (Water Swallow Test), l'endoscopia a fibre ottiche e la videofluoroscopia. Gli interventi consigliati, sebbene i dati specificamente relativi alla demenza siano limitati, comprendono la postura durante il pasto e la modificazione della consistenza del cibo. E' possibile far riferimento a linee guida generali, non demenza-specifiche, relative alla disfagia orofaringea (Yang S et al., doi:10.5535/arm.23069).</p> <p>Per quanto attiene alla fragilità ed alla sarcopenia, i dati di letteratura disponibili indicano una chiara associazione tra la presenza di fragilità e sarcopenia negli anziani con demenza (Waite SG et al, doi:10.1016/j.archger.2020.104268). Non esistono raccomandazioni specifiche relative alla valutazione di entrambe queste condizioni in corso di demenza, ma è possibile far riferimento agli strumenti non demenza-specifici indicati per l'anziano (Hoogendijk EO et al., doi: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6; Cruz-Jentoft AJ et al., doi:10.1093/ageing/afq034). Per quanto concerne la sarcopenia, recenti studi di intervento hanno identificato il ruolo terapeutico dell'esercizio fisico di rinforzo muscolare e della supplementazione proteica (Bauer J et al., doi: 10.1002/jcsm.12483), che dovrebbero essere raccomandati anche nella sarcopenia associata a demenza, escludendo ragionevolmente le fasi di cachessia associate alla demenza terminale.</p> <p>La riabilitazione motoria è stata valutata per quanto concerne l'ambito della frattura di femore e la prevenzione delle cadute. Per quanto concerne la riabilitazione della frattura di femore sono stati presi in esame 9 studi che valutavano l'effetto di interventi di gestione multidisciplinare, potenziamento dell'assistenza in regime di ricovero e domiciliare e l'effetto di una gestione dell'assistenza in regime di ricovero coordinata da un geriatra rispetto alla gestione dell'assistenza in regime di ricovero coordinata da un ortopedico. Non vengono riportate raccomandazioni in proposito. La selezione della letteratura dovrebbe tenere conto della mole di articoli scientifici, pubblicati successivamente alle linee guida NICE, nelle quali si dimostra che il coinvolgimento stabile del geriatra nel team multidisciplinare che si occupa delle persone anziane con frattura di femore ha migliorato nel tempo i tassi di mortalità e altri outcome clinici. Si vedano ad esempio 1. Neuberger J et al, doi:10.1093/ageing/afw201; 2. Le raccomandazioni di consenso di 11 società scientifiche italiane in collaborazione con ISS <a href="https://doi.org/10.1007/s40520-021-01898-9">https://doi.org/10.1007/s40520-021-01898-9</a>; e 3. i report annuali del National Hip Fracture Database – <a href="http://www.nhfd.co.uk">www.nhfd.co.uk</a>); La riabilitazione delle persone con demenza rappresenta una necessità crescente in relazione all'invecchiamento della popolazione. I dati della letteratura indicano come circa il 40% delle persone che sono ricoverate in riabilitazione ed in Cure Intermedie hanno una diagnosi di demenza. (Gual N et al., 10.1159/000485794). La frattura di femore è una delle patologie che più frequentemente porta al ricovero in Riabilitazione la persona anziana ed ha un'incidenza annuale in Italia di circa 120.000 casi (Ferrara MC et al., doi: 10.1007/s40520-020-01488-1). La prevalenza della demenza nelle persone anziane con frattura di femore raggiunge circa il 30% ma se consideriamo anche la presenza di delirium la prevalenza delle due condizioni incrementa fino al 55% (Morandi A et al., DOI: 10.1111/ggi.13628). E' fondamentale ricordare come la coesistenza di demenza e delirium si associ ad un incremento della mortalità, ad un maggior rischio di istituzionalizzazione e a peggiori outcome funzionali. La presenza di demenza e delirium richiede una formazione specifica e specialistica dell'equipe riabilitativa per poter espletare un corretto trattamento riabilitativo.</p>
GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>Di seguito si riportano alcune osservazioni in risposta ai commenti relativi ai singoli Quesiti.</p> <p><b>Quesito 21</b></p> <p>In relazione al trattamento dei sintomi non cognitivi, i quesiti avevano come obiettivo la valutazione dell'efficacia dei trattamenti disponibili per i sintomi non cognitivi, mentre la modalità di classificazione dei sintomi non cognitivi non era parte dell'ambito dei Quesiti.</p> <p>Per quanto riguarda le premesse al trattamento, nel testo delle analisi delle prove sono ribadite le condizioni peculiari con cui ci si deve approcciare al trattamento dei BPSD nella persona con demenza, in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "valutare attentamente ed in modo specifico, in caso di NCSD, le possibili cause di disagio della persona con demenza allo scopo di individuare possibili cause ambientali o fisiche"</li> <li>- "la necessità di un uso attento e ponderato dei farmaci psicotropi nelle persone con demenza, che deve considerare sempre, oltre alla corretta indicazione</li> </ul>

		<p>alla prescrizione, la valutazione del bilancio tra efficacia e rischio di comparsa di effetti collaterali"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la "necessità di rimarcare alcune specifiche avvertenze. In particolare, non si è ritenuto opportuno estrapolare e generalizzare le evidenze ottenute in soggetti in stadio lieve-moderato di malattia anche per i casi di persone con depressione grave o demenza grave"</li> <li>- L'evidenza di rischi significativi del trattamento con antipsicotici in una popolazione fragile come quella costituita da persone con demenza impone di limitarne l'utilizzo solo alle condizioni rappresentate da un'urgente necessità di trattamento per prevenire danni alla persona con demenza o ad altri e nel caso di gravi quadri di agitazione, allucinazioni o deliri che pongono la persona in una condizione di severo distress. In questo senso l'uso sarebbe quindi mirato al trattamento di base della psicosi e sarebbe da ritenersi comunque appropriato al pari di una persona che non abbia una coesistente condizione di demenza.</li> <li>- L'eventualità di comparsa di effetti avversi suggerisce di fare particolare attenzione a somministrare la dose minima efficace e per il minor tempo possibile, operando una rivalutazione a breve termine del trattamento, che può essere interrotto, con modalità di sospensione idonee, nel momento in cui si constati un chiaro miglioramento del quadro, condividendo sempre con la persona ed i familiari/caregiver la decisione. A tale scopo il GdL sottolinea l'importanza di programmare una regolare valutazione delle persone in trattamento e fornire un contatto alla persona e familiari/caregiver che necessitino di una rivalutazione al di fuori degli appuntamenti programmati.</li> </ul> <p>Inoltre, nell'introduzione al Quesito 21b si ribadiscono alcuni dei concetti espressi per i trattamenti farmacologici e si sottolinea che: "la prima linea di trattamento, debba essere rappresentata dall'offrire interventi psicosociali e ambientali per il trattamento iniziale e continuativo mirato a ridurre il distress in persone con demenza."</p> <p>Per quanto riguarda il suggerimento ad inserire la valutazione del cluster prevalente di sintomi e della frequenza e gravità dei sintomi, si indica che il testo è stato modificato come segue: <i>"considerare sempre, oltre alla corretta indicazione alla prescrizione (valutazione del cluster di sintomi prevalente, della gravità, frequenza, persistenza), la valutazione del bilancio tra efficacia e rischio di comparsa di effetti collaterali"</i></p> <p><b>Quesito 22</b> Per quanto riguarda la gestione delle condizioni intercorrenti, quali cadute, fratture, ecc. nella LG è stato adattato un quesito specifico incluso nella LG NICE relativo alla gestione delle malattie intercorrenti. Il Quesito 22 aveva come obiettivo identificare studi che indagavano l'utilità di strumenti di valutazione dei sintomi e della gravità delle patologie intercorrenti e l'efficacia dei trattamenti per tali patologie in persone con demenza. Si sono definite come patologie intercorrenti le condizioni con esordio successivo alla diagnosi di demenza. Sono stati considerati solamente studi mirati a identificare e valutare efficacia e utilità di interventi diagnostici o terapeutici specifici per persone con demenza, pertanto diversi da quelli usualmente utilizzati in persone senza una diagnosi di demenza. Per le condizioni concomitanti per le quali non è stata reperita letteratura che rispondeva ai criteri di eleggibilità, si è invece deciso di fornire indicazioni relative ai trattamenti standard facendo riferimento alle LG di riferimento prodotte dal NICE o promosse dal SNLG, elencandole in una tabella specifica.</p>
<p><b>Coerenza e qualità delle prove</b></p>	<p>S</p>	<p>L'attuale versione delle Linee Guida comprende l'analisi delle prove relative alla gestione di specifiche condizioni fisiche associate alla demenza. Per ciascuna delle condizioni analizzate si conclude con la raccomandazione "forte positiva" a fare riferimento alle indicazioni non demenza-specifiche disponibili. Non è chiaro, tuttavia, perché solo alcune condizioni sono state selezionate (non sono citati dati epidemiologici a supporto delle scelte) né perché gli interventi non farmacologici non siano stati esplicitamente inclusi tra quelli valutati (si parla di automedicazione ma non è chiaro a cosa si riferisca). L'impressione è che la complessità clinica di molti pazienti con demenza ed MCI sia dichiarata ma non realmente discussa.</p>
	<p>GdL</p>	<p>Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda la gestione delle condizioni intercorrenti, come precedentemente detto, sono stati considerati solamente studi mirati a identificare e valutare efficacia e utilità di interventi diagnostici o terapeutici specifici per persone con demenza, pertanto diversi da quelli usualmente utilizzati in persone senza una diagnosi di demenza. Per le condizioni concomitanti per le quali non è stata reperita letteratura che rispondeva ai criteri di eleggibilità, si è invece deciso di fornire indicazioni relative ai trattamenti standard facendo riferimento alle LG di riferimento prodotte dal NICE o promosse dal SNLG, elencandole in una tabella specifica.</p>

Per quanto riguarda la questione sollevata in relazione alla **comorbilità, fragilità** e gravità del deterioramento cognitivo, si riporta che tale tema è affrontato trasversalmente in più punti del documento. In particolare, in relazione ai seguenti punti:

- nell'ambito della popolazione target che include le persone con comorbilità (si veda Capitolo "Obiettivi e ambito della Linea Guida");
- in riferimento alla progressione clinica delle comorbilità è considerato come uno degli esiti specifici (si veda Capitolo "Obiettivi e ambito della Linea Guida");
- nell'ambito della valutazione in setting non specialistico, si fa riferimento alla Tabella comorbilità che rimanda a specifici documenti di LG o Quality standard (si veda paragrafo dell'analisi delle prove dei Quesiti 2a e 2b);
- i quesiti relativi alla pianificazione e coordinamento dell'assistenza includono il cruciale aspetto della comorbilità. Nello specifico, nel Quesito 7 è inclusa la raccomandazione 42. Nel Quesito 8 il monitoraggio delle comorbilità è considerato tra gli interventi individuati nei criteri di eleggibilità. Inoltre, il tema viene ampiamente discusso nelle analisi relative ai singoli quesiti. In particolare, nell'analisi del Quesito 8 è riportato quanto segue: "È essenziale tenere in considerazione che le persone con demenza presentano spesso quadri clinici complessi di comorbilità o multimorbilità, che concorrono a modificare la traiettoria individuale di malattia. Tali quadri devono sempre essere tenuti in dovuta considerazione nella pianificazione dell'assistenza in quanto possono richiedere aggiustamenti dei piani di trattamento farmacologico e non farmacologico";
- nei Quesiti 11a e 11b si approfondisce il concetto di comorbilità nella gestione delle persone con demenza e MCI con patologie fisiche coesistenti (croniche), che sono considerati nell'ambito dei criteri di eleggibilità e degli obiettivi. Un'ampia discussione sul tema è, infatti, presente nel paragrafo dell'analisi delle prove di tali quesiti;
- nel Quesito 12 che ha come obiettivo la gestione delle comorbilità psichiatriche;
- nell'ambito del Quesito 13 dove viene affrontata la questione delle comorbilità e polifarmacoterapia nella transizione tra setting;
- nell'ambito dei quesiti farmacologici (Quesiti dal 15 al 19), la problematica delle comorbilità viene considerata in modo trasversale;
- nel gruppo dei quesiti sui Sintomi non cognitivi, malattie intercorrenti e cure palliative (Quesiti dal 21 al 24) è inserita una ampia discussione sulla comorbilità. Nello specifico, nel Quesito 23, relativo all'accesso ospedaliero, viene riportato: "In particolare, il GdL ha sottolineato alcune questioni specifiche quali l'opportunità che le persone con demenza non siano ricoverate in reparti ospedalieri qualsiasi, e che siano preferibili reparti in cui ci sia maggiore probabilità che il personale sia più esperto nel gestire persone affette da demenza o comunque particolarmente fragili e con comorbilità, quali ad esempio i reparti geriatrici". Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 24 si riporta: "l'opportunità di rendere disponibile la pianificazione di cure palliative sin dalla fase post-diagnostica, considerata l'estrema imprevedibilità del momento in cui avverrà la morte e dunque la difficoltà a riconoscere quando le cure di fine vita siano appropriate. Tale questione assume ancor più rilievo dal momento che la persona con demenza spesso presenta comorbilità che possono contribuire o essere direttamente responsabili di un peggioramento anche imprevedibile del quadro clinico, che ponga la persona rapidamente in una situazione in cui non è più in grado di esprimersi, prima di quanto precedentemente ipotizzato. Proprio in considerazione della possibile progressione della malattia al di fuori di qualsiasi calcolo e supposizione, il GdL ha ritenuto opportuno confermare la raccomandazione NICE a offrire alle persone con demenza, a partire dalla diagnosi, cure palliative flessibili, basate sulle necessità." Inoltre, sempre nel Quesito 24, riguardo la decisione di iniziare una alimentazione enterale, si riporta: "non iniziare di routine una alimentazione enterale nelle persone affette da demenza grave, se non indicato nel trattamento di una comorbilità preesistente potenzialmente reversibile". Inoltre, si rimanda alla lettura della Raccomandazione 161.

Inoltre, tra gli interventi considerati necessari nell'ambito dei criteri di eleggibilità delle evidenze è inclusa la valutazione multidimensionale, e in diversi punti del documento tale intervento è citato nelle analisi delle prove, sottolineando la necessità e le motivazioni volte a considerare sempre questo approccio nella buona pratica clinica. Tale argomento è affrontato nell'ambito del monitoraggio delle persone con demenza dopo la diagnosi (Quesito 8), della transizione tra diversi *setting* (Quesito 13), dell'assistenza delle persone con demenza in caso di ricovero ospedaliero (Quesito 23) e nello specifico nelle Raccomandazioni 156 e 157.

<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	-
	GdL	-
<b>Giustificazioni</b>	S	-
	GdL	-
<b>Commenti generali</b>		<p>Un limite generale delle LG è la scelta di basarsi solo su evidenze forti, laddove in molti ambiti non sono disponibili ma esistono raccomandazioni di esperti che potrebbero guidare la pratica clinica.</p> <p>Nel complesso le linee guida sembrano molto più orientate ai problemi diagnostici e terapeutici relativi alle fasi iniziali della demenza o MCI e poco si occupano delle fasi intermedie e avanzate. Alcune tematiche specifiche dell'età geriatrica (si veda oltre) sono poco o nulla considerate.</p> <p>Manca una discussione della problematica della fragilità come fattore determinante l'insorgenza e la progressione della demenza/deficit cognitivo. La maggior parte dei pazienti anziani con MCI e demenza è affetta da simultaneamente da molteplici malattie croniche, ed è spesso fragile con un certo grado di disabilità. Ciò è dichiarato nelle LG, ma poi un solo quesito affronta il tema (quesito 11), relativamente alla multimorbilità, qui intesa in realtà come comorbilità. Manca una discussione della problematica della fragilità come fattore determinante l'insorgenza e la progressione della demenza/deficit cognitivo. Vi sono infatti studi che dimostrano come tale condizione aumenti il rischio di demenza a esordio tardivo, riducendo la soglia di espressione clinica della neuropatologia associata. Si vedano ad esempio i lavori di Wallace LM et al., doi: 10.1016/S1474-4422(18)30371-5; Wallace LM et al., doi: 0.1212/WNL.0000000000010944). Recenti osservazioni suggeriscono inoltre come la fragilità sia in grado di condizionare la risposta ai test neuropsicologici (Canevelli M et al, doi:10.1111/ene.16072.), suggerendo che una valutazione della fragilità preliminare all'inquadramento del profilo neuropsicologico sia indispensabile anche nelle fasi iniziali del decadimento cognitivo. Una condizione di fragilità potrebbe inoltre essere un determinante fondamentale nel processo di decision-making dell'iter diagnostico associato alla demenza. È ragionevole infatti che, in presenza di fragilità molto grave e dunque di un'aspettativa di vita ridotta, interventi diagnostici finalizzati a stabilire l'eziologia della demenza perdano di significato (si veda a questo proposito. Bellelli G et al. doi: 10.1007/s10072-023-06885-8). Le considerazioni sopra riportate appaiono ancora più rilevanti in considerazione del fatto che una gran proporzione di persone affette da demenza e disturbi cognitivi sono anziane e, come noto, la salute di queste persone non è influenzata dalle sole malattie fisiche ma anche da fattori cognitivi, psicologici, legati allo stile di vita e all'ambiente.</p> <p>Manca un riferimento al fatto che, per identificare i bisogni di salute delle persone anziane, anche e soprattutto se affette da demenza, è indispensabile una valutazione multidimensionale geriatrica (Comprehensive Geriatric Assessment, <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD012705.pub2">https://doi.org/10.1002/14651858.CD012705.pub2</a>), di cui non vi è traccia in tutto il documento.</p> <p>Mancano indicazioni per la valutazione e stadiazione delle demenze oltre alla valutazione neuropsicologica. La valutazione funzionale (attività avanzate, strumentali e di base della vita quotidiana) è indispensabile per definire la gravità della demenza, l'impatto dei trattamenti e i fabbisogni assistenziali.</p> <p>Manca una sezione sulla gestione e trattamento delle persone affette da demenza nelle RSA. In tali strutture la prevalenza di deficit cognitivi è molto elevata. I residenti di RSA presentano complessità gestionali, non solo dal punto di vista terapeutico, ma anche assistenziale e sociale. Le RSA divengono spesso le nuove "case" dei soggetti affetti da deterioramento cognitivo e i luoghi di incontro con i familiari, ma sono anche i luoghi dove gestire le comorbilità croniche e riacutizzate, dove affrontare le pandemie, dove confrontarsi con i disturbi comportamentali, dove cercare di mantenere le autonomie residue e la dignità, dove accompagnare verso il fine vita, il paziente e il dolore dei familiari (Orth J et al DOI: 10.1002/gps.5907; Choi H et al, doi:10.1001/jamainternmed.2023.5482). La necessità di avere delle strutture per il long-term care è impellente e deve essere urgentemente ripensata anche alla luce della realtà socio-economica attuale.</p> <p>Manca il tema della formazione del personale sanitario sull'utilizzo dei mezzi di contenzione in ospedale, nelle riabilitazioni e nelle strutture residenziali. La contenzione sugli anziani è praticata nel 41-64% dei residenti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e nel 33-68% dei ricoverati in ospedale. La contenzione farmacologica è utilizzata nelle RSA nel 52,4% dei residenti e può associarsi a quella fisica (si vedano Ma H et al. doi: 10.3389/fneur.2022.799723; Hofmann H et al 10.1111/jocn.12384; Gedde MH et al., doi: 10.1016/j.jagp.2020.07.004; Grootsholten E, doi: 10.3390/nursrep13010018). L'uso della contenzione non riduce il rischio di cadute e di altri eventi avversi, né è la soluzione alla gestione dei disturbi comportamentali. Le conseguenze negative della contenzione sono correlate alla durata del suo utilizzo e sono di tipo fisico, comportamentale, psicologico, etico e legale. Per limitare l'uso inadeguato dei mezzi di contenzione e per gestire al meglio i disturbi comportamentali dovrebbero essere attivati interventi formativi finalizzati alla revisione delle motivazioni del loro utilizzo e a ridurre il ricorso ad esse attraverso strategie alternative.</p>
	S	

	GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>Per quanto riguarda l'osservazione relativa alla scelta di basare la LG su evidenze forti, si specifica che non è stato applicato nessun limite di qualità tra i criteri di inclusione degli studi. Tutte le evidenze disponibili sono state raccolte e valutate utilizzando il metodo GRADE. Nelle sintesi delle evidenze sono riportati i risultati di tutti gli studi raccolti e analizzati tramite le revisioni sistematiche condotte per ciascun quesito, accompagnati dalla "affidabilità" delle prove, giudizio che include la valutazione della qualità intrinseca del corpo di evidenze. Le raccomandazioni sono state basate sulle evidenze più solide ed affidabili per garantire l'appropriatezza degli interventi raccomandati. Tutto il corpo di evidenze è stato discusso con il panel di esperti e le raccomandazioni sono il risultato dell'integrazione tra tale discussione e i risultati delle revisioni sistematiche.</p> <p>Per quanto riguarda le osservazioni relative a fragilità, comorbidità e multimorbidità, si specifica che il tema della multimorbidità è affrontato in diversi punti del documento. In particolare, riferimenti a tale tema sono presenti nei seguenti quesiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quesito 5, in cui si indica che la diversa traiettoria tra individui della malattia va considerata nella pianificazione dell'assistenza in relazione a eventuali comorbidità</li> <li>- Quesito 7, in cui si affronta, nell'analisi delle prove, l'importanza di progettare e strutturare i servizi in modo accessibile a tutti, incluse persone con demenza con condizioni di fragilità e multimorbidità.</li> <li>- Quesito 8, in cui si ribadisce che è "essenziale tenere in considerazione che le persone con demenza presentano spesso quadri clinici complessi di comorbidità o multimorbidità, che concorrono a modificare la traiettoria individuale di malattia. Tali quadri devono sempre essere tenuti in dovuta considerazione nella pianificazione dell'assistenza"</li> <li>- Quesito 11, in cui viene riportato che "Un elemento cardine del ragionamento clinico relativo alla comorbidità nella demenza è che in modo individuale le diverse comorbidità modificano la traiettoria clinica della persona, e questo è tanto più evidente quando si considera la coesistenza con la demenza"</li> <li>- Quesito 24, nella cui analisi delle prove si affronta la questione della traiettoria individuale della malattia</li> </ul> <p>Il tema della fragilità, come menzionato precedentemente, è citato in modo trasversale in tutta la LG, così come la necessità di una valutazione multidimensionale, che viene raccomandata nell'ottica di una presa in carico multidimensionale ma soprattutto multidisciplinare e multiprofessionale, proprio per garantire la considerazione di ogni aspetto di salute della persona.</p> <p>Per quanto riguarda la gestione delle persone con demenza in RSA sono stati inclusi per diversi quesiti numerosi studi sulla gestione delle persone con demenza nelle strutture residenziali, inclusi studi sulla formazione specifica del personale finalizzata alla gestione di BPSD e altre complessità, alcuni dei quali finalizzati anche alla riduzione dell'uso di contenzioni e della prescrizione di psicofarmaci.</p>
<b>Associazione Italiana Terapisti Occupazionali (AITO)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Prevalentemente si ma le raccomandazioni dei trattamenti non farmacologici (116 117 118 ) sono generiche rispetto agli interventi e agli esiti attesi.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Gli interventi di stimolazione cognitiva e training cognitivo sono descritti nell'introduzione del Quesito 20 (raccomandazione 116 e 117). La raccomandazione 118 non specifica il tipo di attività perché il focus della raccomandazione è la promozione di attività individualizzate indipendentemente da quali possono essere. Infatti questa raccomandazione si basa su evidenze che trattavano diversi tipi di intervento.
<b>Adesione</b>	S	A parer nostro, andrebbero specificati meglio gli indicatori di monitoraggio
	GdL	Si ringrazia per il commento. Saranno inseriti, in particolare nella sezione della LG relativa alla valutazione economica, una serie di possibili indicatori di esito. Si specifica, inoltre, che la LG DEM è inserita in tutte le attività del Fondo per l'Alzheimer e le Demenze definite dal DM del 23 dicembre 2021, il che implica che tutte le Regioni e Province Autonome saranno coinvolte nella disseminazione ed implementazione. Inoltre, nell'analisi economica che verrà inserita nella LG verranno trattati i possibili scenari che si configurano dall'adozione di alcune raccomandazioni. Questa LG verrà inserita poi nei PDTA sulla demenza vigenti in tutte le Regioni e Province Autonome con conseguente riformulazione degli indicatori stessi dei PDTA. Le raccomandazioni sui farmaci e sui trattamenti non farmacologici verranno inviate anche all'AIFA e alla Commissione LEA del Ministero della Salute.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	La forza delle raccomandazioni sono coerenti con la qualità delle prove e hanno saputo tener conto di altri fattori, oltre che della qualità delle prove analizzate ma non sono evidenziate l'entità delle conseguenze prevedibili

	GdL	Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda la valutazione dell'impatto dell'implementazione delle raccomandazioni, si specifica che tale aspetto è stato valutato sia in fase di elaborazione delle raccomandazioni, in quanto punto incluso nell'EtD framework del GRADE, sia nella specifica valutazione economica inclusa nel documento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sì, rispecchiano molto il framework EtD; anzi è molto esaustivo aver elaborato oltre che raccomandazioni cliniche, anche raccomandazioni di ricerca per i quesiti che hanno poche prove di efficacia.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	-
	GdL	-
<b>Commenti generali</b>	S	<p>Molto chiare e complete su ciò che la letteratura dimostra.</p> <p>Per quanto riguarda la terapia occupazionale, a pag 245 è inserita tra i trattamenti non farmacologici equiparati ad altri interventi che possono essere effettuati da vari professionisti sanitari. Questo potrebbe essere forviante considerando che la terapia occupazionale è la disciplina praticata da terapisti occupazionali (DM 136/97). La terapia occupazionale è inserito in riferimento alle abilità funzionali nelle DEMENZE (racc. 114) ma altre raccomandazioni rispecchiano il lavoro del terapeuta occupazionale, come ad esempio la 118 o la 115, per il miglioramento della qualità di vita, in riferimento allo studio di prove di efficacia di programmi specifici come il COTID e il TAP dettagliatamente analizzati.</p> <p>Infine la TO non viene considerata come trattamento NON FARMACOLOGICO per il MCI, né viene elaborata una raccomandazione di ricerca che possa indagare l'efficacia della Terapia occupazionale nel trattamento di persone con MCI.</p> <p>Comprendiamo però la difficoltà nel reperire evidenze in letteratura per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici.</p> <p>Infine, nel QUESITO 21 quando viene citata la Tailor Activity Program (TAP) non è collegata ad un intervento atto da Terapisti Occupazionali.</p> <p>In futuro, sarebbe auspicabile prevedere aree descrittive che raggruppino varie raccomandazioni analizzate, suddivise per argomento. Grazie per il vostro lavoro.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Si fa presente che non sono stati reperiti studi riguardo gli effetti dell'intervento di terapia occupazionale in persone con MCI. Il GdL riconosce la necessità di approfondire alcuni ambiti per cui mancano le evidenze scientifiche. Tuttavia, l'inclusione di raccomandazioni di ricerca è basata sulla presenza di evidenze che sebbene scarse e parziali sono suggestive di un possibile effetto positivo di un intervento, rispetto al quale il panel ritiene utile supportare e orientare la ricerca.</p> <p>Su suggerimento dello stakeholder nel testo della LG è stato specificato che la TAP è un intervento di Terapia occupazionale.</p>
<b>Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica (ASAND)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	<p>1) Nella raccomandazione 159: "Incoraggiare e supportare le persone con demenza a mangiare e bere, tenendo in considerazione le loro necessità nutrizionali.", si ritiene importante citare anche la figura del Dietista, professionista sanitario di riferimento per la presa in carico nutrizionale.</p> <p>2) Con riferimento agli aspetti nutrizionali, considerato che, come citato nella bozza di LG, le "LG NICE hanno costituito la base per l'elaborazione di ulteriori documenti integrativi finalizzati alla pianificazione dell'assistenza e appropriatezza degli interventi", si auspica la pubblicazione di un documento integrativo</p>



		<p>sulla nutrizione del paziente con demenza (prevenzione, presa in carico, pianificazione dell'assistenza, appropriatezza degli interventi). Di seguito alcuni riferimenti bibliografici di interesse: Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, Vandewoude M, Wirth R, Schneider SM. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. Clin Nutr. 2015 Dec;34(6):1052-73. doi: 10.1016/j.clnu.2015.09.004. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26522922. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, Barbagallo M. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. Nutrients. 2021 Nov 15;13(11):4080. doi: 10.3390/nu13114080. PMID: 34836334; PMCID: PMC8624903. Samieri C, Yassine HN, Melo van Lent D, Lefèvre-Arbogast S, van de Rest O, Bowman GL, Scarmeas N. Personalized nutrition for dementia prevention. Alzheimers Dement. 2022 Jul;18(7):1424-1437. doi: 10.1002/alz.12486. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34757699. Russell RD, Black LJ, Begley A. Nutrition Education Programs for Adults with Neurological Diseases Are Lacking: A Scoping Review. Nutrients. 2022 Apr 10;14(8):1577. doi: 10.3390/nu14081577. PMID: 35458139; PMCID: PMC9030740. Douglas JW, Ferguson C, Nolan B. The feasibility and acceptability of a dementia care training program for registered dietitian nutritionists. Gerontol Geriatr Educ. 2023 Apr-Jun;44(2):196-210. doi: 10.1080/02701960.2022.2105841. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35916330.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. In relazione all'osservazione relativa allo stato nutrizionale, si specifica che nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 24 si discute l'importanza del monitoraggio dello stato nutrizionale e della corretta modalità di alimentazione. In linea con l'approccio adottato trasversalmente nel documento ad indicare una presa in carico il più possibile multidisciplinare e multiprofessionale, non si è fatto specifico riferimento a figure professionali (quali foniatra, otorinolaringoiatra, medico nutrizionista o dietista), ma si fa riferimento alla valutazione multiprofessionale. Proprio in considerazione dell'importanza dello stato nutrizionale nella persona con demenza, il GdL ha formulato una specifica raccomandazione di pratica clinica, oltre ad inserire un riferimento al documento tecnico del Tavolo permanente sulle demenze "Raccomandazioni per la Governance clinica nel settore delle demenze" in cui la questione è ampiamente trattata.</p>
<b>Associazione Italiana Ortottisti Assistenti in Oftalmologia (AIOraO)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	I contenuti sono stati trattati in modo trasversale e completo.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Si consiglia di aggiungere una parte più accurata su visione e demenza e di valutare l'inserimento della figura dell'ortottista – assistente di oftalmologia tra le figure utili per una valutazione della funzione visiva ai fini di una diagnosi precoce.
	GdL	Si ringrazia per il commento. In relazione alla bibliografia suggerita, come indicato nelle osservazioni poste a premessa del presente documento, sono stati inclusi nella LG solamente studi di coorte/trasversali di tipo diagnostico, mentre sono stati esclusi gli studi di tipo caso controllo diagnostico. La bibliografia suggerita comprende studi caso-controllo che pertanto non rispondono ai criteri di eleggibilità della Linea Guida. Si veda la tabella sulle pubblicazioni citate dagli stakeholder con i relativi motivi di inclusione o esclusione.
<b>Commenti generali</b>	S	Sì
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Accademia di Geriatria (AdG)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Le raccomandazioni sono esplicitate in maniera completa.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Adesione</b>	S	Le raccomandazioni sono esplicitate in maniera completa.

	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Le raccomandazioni appaiono coerenti.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	Sono coerenti. Resta ancora la necessità, più volte espressa da molti medici, del problema legato alla prescrizione di memantina in soggetti con demenza di Alzheimer lieve che risultano intolleranti o che presentano controindicazioni all'uso degli inibitori delle colinesterasi. Non c'è sufficiente evidenza sull'uso della memantina nella demenza di Alzheimer di grado lieve ma resta il problema di cosa prescrivere nei casi citati per garantire un rapporto di fiducia con il paziente che si vede negato in questa fase di malattia un trattamento farmacologico.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Ad oggi, tuttavia, la revisione sistematica condotta per il Quesito 15 non ha identificato studi clinici randomizzati e controllati sull'uso di memantina come monoterapia in persone con demenza di Alzheimer lieve.
<b>Giustificazioni</b>	S	Si, appaiono esaustive.
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Commenti generali</b>	S	Le linee guida risultano chiare e comprensibili. Da notare però una aderenza forse "eccessiva" a quanto riportato dal NICE su tale tematica, mancando riferimenti così fortemente evidenziati anche ad altre linee guida europee dove sono presenti sistemi sanitari nazionali pubblici. In tal senso un altro aspetto da sottolineare nella valutazione neuropsicologica è il riferimento della validazione dei test e della loro specificità e sensibilità prevalentemente su popolazione non italiana. Esistono invece numerosi studi di validazione in lingua italiana che dovrebbero essere utilizzati per una maggiore aderenza alla popolazione target.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Per quanto riguarda gli studi proposti per la validazione italiana delle scale, si specifica che la selezione della letteratura non è stata volutamente limitata a studi esplicitamente validati sulla popolazione italiana per far mantenere alla LG un respiro internazionale, nell'ottica del GIN (network internazionale di organismi produttori di LG cui aderisce anche il SNLG) che armonizzando gli standard metodologici facilita l'ADOLOPMENT delle LG prodotte. Infatti, è in corso una traduzione della linea guida nella lingua inglese. Gli strumenti di cui è disponibile una validazione nella popolazione italiana sono comunque stati segnalati nel documento. Inoltre, in riferimento agli studi suggeriti, si indica che sono stati inclusi nella LG solamente studi su una popolazione di persone con demenza, mentre gli studi suggeriti sono condotti su popolazioni generiche che non presentavano n demenza o declino cognitivo.  Inoltre, si fa presente che nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 21b è riportato quanto segue: "Gli strumenti individuati sono test di valutazione delle funzioni cognitive validati, informativi, che necessitano di breve tempo di somministrazione e la cui performance è verificata da studi scientifici rispetto a criteri clinici diagnostici o ad altri test di riferimento di riconosciuta utilità nel supportare il sospetto di demenza". Lo stesso concetto è riportato anche nel paragrafo dell'analisi dei Quesiti 2c e 2d come segue: "In considerazione dell'importanza della fase iniziale del processo diagnostico nel contesto specialistico il GdL ha deliberato che una valutazione delle funzioni cognitive con test neuropsicologici validati nella popolazione italiana debba essere parte integrante dell'iter diagnostico della demenza e delle sue sottocategorie diagnostiche [...]". Le raccomandazioni 3, 10, 28 fanno, inoltre, esplicito riferimento alla validazione del test.
<b>Associazione Autonoma aderente alla SIN per le demenze (SINdem)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Le raccomandazioni sono per lo più chiare alcuni dubbi sul significato da dare alle raccomandazioni con enunciato negativo fortemente negativa. La doppia negazione può trarre in inganno.
	GdL	Si ringrazia per il commento. La definizione della direzione e della forza delle raccomandazioni è stata determinata utilizzando il framework Evidence to Decision nell'ambito del sistema GRADE. Tale framework elenca esplicitamente tutti i criteri che il panel di esperti tiene in considerazione nel determinare forza e direzione di ciascuna raccomandazione. Come da sistema GRADE e come riportato nella LG: 1) nel caso di raccomandazioni forti seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi; 2) in caso di raccomandazioni deboli: seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore

		attenzione le circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici.
<b>Adesione</b>	S	Nel complesso questo quesito come altri parti delle linee guida meriterebbe una profonda opera di aggiornamento, la letteratura più recente citata risale al 2016, in alcuni casi per conservare l'orientamento indicato, in altri casi come per i farmaci antidiabetici in particolare metformin per attenuarlo vista le numerose pubblicazioni degli ultimi anni. Tra i farmaci antidiabetici non considerati gli anti GPL1-Ras. Infine sarebbe opportuno qualche approfondimento a proposito della combinazione di farmaci su cui mancano ancora prove dirette ma almeno ci sarebbe un'indicazione più aggiornata
	GdL	Si ringrazia per il commento. Si veda quanto riportato nella sezione "commenti generali" relativi al Quesito 16.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	In linea di massima sì, ma il problema principale è sulle prove fornite a supporto e nello specifico per quanto riguarda le strategie di ricerca della letteratura, il metodo seguito non viene descritto adeguatamente nella Linea Guida e non viene fornita al lettore tutta la documentazione utile per valutare l'adeguatezza nella produzione delle raccomandazioni. Sarebbe necessario consultare e rendere accessibile alla consultazione tale documentazione sul sito dell'ISS, come materiale supplementare della Linea Guida, e non solo disponibile previa richiesta al 'Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la qualità e la sicurezza delle cure', come dichiarato nel testo. Nel testo delle singole sezioni delle LG non viene riportato il periodo di riferimento della ricerca bibliografica, nella maggior parte dei casi. Viene solo dichiarato genericamente che "La ricerca della letteratura è stata svolta in maniera gerarchica, includendo tutti gli studi già reperiti dalla LG NICE, e rilanciando la ricerca alla data di ultimo aggiornamento della stessa". Tranne alcuni quesiti nuovi. L'attuale linea guida aggiunge solo poche unità di lavori aggiuntivi per ogni quesito rispetto a quelli estratti nelle LG NICE non modificando di molto la sostanza delle raccomandazioni. Si prega di fornire le suddette informazioni integrative nella versione finale della Linea Guida. Non viene fornito dettaglio per ogni quesito le stringhe delle parole chiave utilizzate nella strategia di ricerca bibliografica effettuata sulle banche dati, per cui è impossibile risalire alla completezza o meno dei lavori inseriti. Non viene inserito per ogni quesito la motivazione per l'esclusione degli studi attraverso la relativa rappresentazione con 'PRISMA flow diagram'. Si chiede di riportare le suddette informazioni nella versione finale della Linea Guida.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Le strategie di ricerca, con relativa specifica del periodo temporale di riferimento, saranno disponibili come materiale supplementare, analogamente a quelle del NICE rese disponibili sulla pagina dedicata alla NG97 del sito del NICE. Le strategie sono state sviluppate e adattate da esperti documentalisti in collaborazione con clinici e metodologi del GdL. Per quanto concerne i flow diagram PRISMA, GdL non ha ritenuto opportuno doverli inserire per le revisioni sistematiche condotte, tutto il materiale di lavoro relativo alle revisioni sistematiche condotte sarà reso disponibile come materiale supplementare.
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	L'evidence to decision framework e per lo più rispettato tranne in alcune sezioni (vedi commenti finali alle singole sezioni)
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	Anche in questo caso risultano poche chiare la modalità per cui alcune evidenze hanno meno forza all'estensore delle linee guida. Solo per citare un esempio: non si comprende nella ricerca di documenti come mai non siano stati presi in considerazione studi più recenti sulla sensibilità PET in patologie neurodegenerative e ci si fermi a studi di 20 anni fa. A pag 50, la validazione SPET si basa su uno studio su 24 pazienti! In genere, tutti gli studi riportati per la determinazione della validità PET sono vecchi e con metodiche di analisi desuete, che non corrispondono alle modalità attuali di lettura e analisi delle neuroimmagini e, quindi, non hanno valore scientifico su cui fondare raccomandazioni cliniche. Alcune volte si fa riferimento ancora al visual assessment (pag 73), che non è più pratica clinica se non associato ad analisi semiquantitativa.
	GdL	Si ringrazia per il commento. Sono state aggiornate tutte le revisioni sistematiche prodotte dal NICE e sono state eseguite revisioni sistematiche <i>ex novo</i> per i quesiti nuovi. In nessun caso sono stati applicati limiti temporali nella selezione e inclusione degli studi. Tutte evidenze raccolte sono state valutate utilizzando il metodo GRADE. Per quanto riguarda la PET sono stati inclusi in totale tre nuovi studi, due sulla PET amiloide e uno su FDG-PET, che rispondevano ai criteri di eleggibilità, che limitavano l'inclusione solo a studi diagnostici di tipo coorte/trasversali e non agli studi caso controllo.
<b>Commenti generali</b>	S	CONSIDERAZIONI GENERALI La Linea Guida su biomarcatori diagnostici e intervento per pazienti con MCI e demenza (di seguito Linea Guida) proposta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è essenzialmente una trasposizione sulla popolazione italiana delle linee guida di argomento corrispondente del NICE britannico, in assenza di una validazione di trasferibilità. Notevole fonte di dubbio è la possibilità di applicare gli indicatori di processo e di risultato derivati dalle linee guida NICE alla realtà Italiana.

Per esempio, in Gran Bretagna il percorso diagnostico coinvolge il medico di medicina generale; inoltre, il percorso specialistico è spesso svolto in setting psicogeriatrico con gestione infermieristica professionale o del terapeuta occupazionale che nella realtà italiana è spesso marginale. Inoltre, si è scelto di considerare solo le evidenze sulla corretta gestione clinica del paziente con MCI e demenza in uno scenario limitato alla clinica, senza considerare le complessità gestionali derivanti dagli avanzamenti diagnostici degli ultimi 10 anni. Tutta la gestione dei fattori di rischio, la formulazione delle carte del rischio e le indicazioni e le modalità di accesso al counseling e alle analisi genetiche non sono presi in considerazione. Nella Linea Guida revisionata, questa limitazione di contesto assistenziale dovrebbe essere maggiormente enfatizzata nella discussione generale delle raccomandazioni.

Nello specifico, per quanto riguarda le strategie di ricerca della letteratura, il metodo seguito non viene descritto adeguatamente nella Linea Guida e non viene fornita al lettore tutta la documentazione utile per valutare l'adeguatezza nella produzione delle raccomandazioni. Sarebbe necessario consultare e rendere accessibile alla consultazione tale documentazione sul sito dell'ISS, come materiale supplementare della Linea Guida, e non solo disponibile previa richiesta al 'Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la qualità e la sicurezza delle cure', come dichiarato nel testo.

Nel testo delle singole sezioni delle LG non viene riportato il periodo di riferimento della ricerca bibliografica, nella maggior parte dei casi. Viene solo dichiarato genericamente che "La ricerca della letteratura è stata svolta in maniera gerarchica, includendo tutti gli studi già reperiti dalla LG NICE, e rilanciando la ricerca alla data di ultimo aggiornamento della stessa". Tranne alcuni quesiti nuovi. L'attuale linea guida aggiunge solo poche unità di lavori aggiuntivi per ogni quesito rispetto a quelli estratti nelle LG NICE non modificando di molto la sostanza delle raccomandazioni. Si prega di fornire le suddette informazioni integrative nella versione finale della Linea Guida.

Non viene fornito dettaglio per ogni quesito le stringhe delle parole chiave utilizzate nella strategia di ricerca bibliografica effettuata sulle banche dati, per cui è impossibile risalire alla completezza o meno dei lavori inseriti. Non viene inserito per ogni quesito la motivazione per l'esclusione degli studi attraverso la relativa rappresentazione con 'PRISMA flow diagram'. Si chiede di riportare le suddette informazioni nella versione finale della Linea Guida.

La metodologia utilizzata è del tipo GRADE, molto conservativa ma in linea con quanto normalmente effettuato nella stesura di una linea guida. Per debolezza intrinseca della metodica sono stati considerate evidenze solide che rispondevano solo a criteri metodologici accettati dal GRADE, non esaminando pubblicazioni più recenti di altissima qualità che non erano aderenti ai criteri dei RCT. Nello specifico, la strategia di utilizzare solo studi parte di revisioni sistematiche, con pochi altri studi aggiuntivi, senza porre attenzione alla numerosità campionaria, al contesto socioculturale e linguistico della coorte esaminata, crediamo sia una criticità per la maggior parte delle raccomandazioni fornite in risposta ai quesiti. Si chiede di estendere i criteri di selezione della letteratura per tenere conto della più recente letteratura scientifica sulla materia che deriva da studi effettuati sulla popolazione italiana di interesse e considerare quei risultati nel formulare le raccomandazioni.

Un aspetto positivo dell'approccio GRADE è l'uso dei "semafori di affidabilità" accanto alle risposte ai quesiti, notazioni che rendono più facile la consultazione e l'apprezzamento delle raccomandazioni. Tali semafori di affidabilità mancano nella presente versione della Linea Guida. Se ne chiede l'uso.

Il documento è eccessivamente lungo e poco consultabile. In particolare, il riassuntino dei risultati non è utile, visto che i risultati vengono riassunti di nuovo nelle raccomandazioni. L'uso di tabelle o pannelli riassuntivi con una sintesi dei risultati e le raccomandazioni potrebbe facilitarne la lettura e l'uso nel contesto applicativo.

In conclusione, la Linea Guida dell'ISS si fonda sulla Linea Guida del NICE britannico, ormai datato, e presenta generali limiti metodologici e di outcome, e alcune criticità nella gran parte dei quesiti elencati nel resto del documento, che andrebbero emendati in fase di revisione. Valutando i numeri pubblicati sul sito del NICE, l'impatto della Linea Guida britannica sulla diagnosi è stato modesto, mostrando solo un aumento del 10% delle diagnosi di demenza, ma senza una verifica adeguata dell'accuratezza delle stesse.

Il punto di vista generale degli esperti SINDEM è che il disegno generale e la strutturazione della Linea Guida dell'ISS cerchi di confermare l'esistente per permettere ai centri di I e II livello di potervi aderire. Descrivere come fattibili interventi diagnostici e terapeutici diversi da quelli raccomandati dalla Linea Guida avrebbe inizialmente messo in difficoltà di erogazione di servizio molti centri esperti sul territorio, con ricadute motivazionali e anche di responsabilità medica da non sottovalutare. Tuttavia, il rischio delle attuali raccomandazioni è di scoraggiare l'uso di nuovi biomarcatori e nuove strategie di intervento che hanno ricevuto significative conferme sperimentali in studi clinici di ricerca, in questo modo non promuovendo un progressivo miglioramento dei servizi diagnostici e di intervento del SSN per i sempre più numerosi pazienti con MCI e demenza nel corso dell'invecchiamento. Inoltre, le attuali raccomandazioni proposte potrebbero persino produrre effetti depressivi della ricerca clinica su biomarcatori e modalità di intervento. In questo senso, gli esperti SINDEM auspicano una revisione della Linea Guida che tenga conto delle indicazioni riportate in questo documento.

#### COMMENTI SPECIFICI

Nel capitolo 'PERCORSO DI IDENTIFICAZIONE, DIAGNOSI E SUPPORTO POST DIAGNOSTICO: INTRODUZIONE' non si prendono in considerazione una serie di demenze secondarie che sono oggetto di ampia parte dei processi di screening propedeutici a tutte le altre indagini che vengono citate.

Non si fa nessun riferimento alle possibili demenze post encefalitiche e non si prendono in considerazione tra le indagini di base anche quelle neurofisiologiche (EEG) necessarie per escludere condizioni di epilessia focale o temporale, per esempio per sclerosi ippocampale, specialmente quelle ad esordio tardivo con forme subcliniche o quelle di origine paraneoplastica. Esse possono indurre disturbi della vigilanza, fluttuazioni cognitive e deficit cognitivi e dovrebbero essere raccomandate quando il neurologo o il geriatra ne sospetta la presenza in un contesto diagnostico che non indirizzi chiaramente verso particolari forme di malattia neurodegenerativa o cerebrovascolare. Si chiede, pertanto, di eliminare la raccomandazione (pagina 75) che segue: 'non usare tecniche eeg per scopi di valutazione diagnostica in contesto clinico per nessun tipo di demenze o condizioni di declino cognitivo lieve (MCI). Inoltre, si chiede che venga raccomandata la valutazione EEG di routine clinica nel caso di sospette demenze post encefalitiche e di forme tardive di epilessia alla base dell'insorgenza delle condizioni di MCI o demenza.

Non si effettua nessuna indagine e raccomandazione per lo screening delle demenze rare. Si chiede di trattare questo argomento nella versione finale della Linea Guida.

#### Quesito 1

L'esclusione di una raccomandazione al *case finding* è in conflitto con i dati sull'efficacia della prevenzione nei soggetti a rischio.

Inoltre, la raccomandazione a non effettuare screening o *case finding* proattivo è in contrasto con tutte le evidenze di migliore controllo del decorso nelle condizioni di diagnosi precoce.

Si consiglia di revisionare la Linea Guida alla luce dei suddetti commenti.

#### Quesito 2.

Alla pag 34 e successive si fa una estrema confusione, inserendo le tecniche di medicina nucleare sotto la dizione neuroradiologia (meglio sostituire con neuroimmagini). L'equiparazione e la mancanza di distinzione tra diagnostica SPET e PET per risoluzione e accuratezza non è corretta.

Tra i traccianti di patologia non si parla mai di traccianti Tau: bisognerebbe inserirli, anche in caso di confutazione sulla utilità.

Non si comprende nella ricerca di documenti come mai non siano stati presi in considerazione studi più recenti sulla sensibilità PET in patologie neurodegenerative e ci si fermi a studi di 20 anni fa.

A pag 50, la validazione SPET si basa su uno studio su 24 pazienti! In genere, tutti gli studi riportati per la determinazione della validità PET sono vecchi e con metodiche di analisi desuete, che non corrispondono alle modalità attuali di lettura e analisi delle neuroimmagini e, quindi, non hanno valore scientifico su cui fondare raccomandazioni cliniche. Alcune volte si fa riferimento ancora al visual assessment (pag 73), che non è più pratica clinica se non associato ad analisi semiquantitativa (retaggio NICE?)

Pagina 65. VALUTAZIONE INIZIALE NEL SETTING NON SPECIALISTICO (Quesiti 2a-b). Non è chiaro il passaggio logico dal secondo paragrafo (La diagnosi di demenza è per la persona che la riceve un'esperienza stressante e traumatica non solo nel momento in cui viene comunicata, ma durante tutte le fasi dell'iter diagnostico che portano a definirla, durante le quali dunque deve essere guidata con cura) al terzo paragrafo (Per tale motivo la scelta dello strumento a supporto della diagnosi deve combinare accuratezza, semplicità di somministrazione e minor dispendio in termini temporali). Manca una frase di collegamento logico e non si capisce l'indicazione operativa.

Sembrerebbe che il setting di diagnosi immaginato dall'estensore della Linea Guida sia solo il CDCD e non altri presidi clinici. Ad esempio, si consideri quanto riportato a pagina 68 (e in generale): manca totalmente una parte del discorso in cui la diagnosi di demenza dovrebbe essere considerata quando il paziente si trova degente in ospedale. Le persone affette da demenza in ospedale (e in Pronto Soccorso) non ricevono la giusta attenzione rispetto a questa diagnosi e dovrebbero essere indirizzate ai CDCD o a case di comunità o, ancora, a servizi di cure palliative, in funzione della gravità del deficit cognitivo. In base a come è stata sviluppata la Linea Guida, non si fa riferimento al fatto che il medico ospedaliero debba tenere sempre in considerazione lo stato cognitivo del paziente per indirizzare il paziente ad una valutazione più approfondita delle funzioni cognitive, in caso di sospetto di MCI o demenza lieve.

Per quanto riguarda la valutazione neuropsicologica, la gran parte dei test neuropsicologici proposti nella sezione non è validata sulla popolazione Italiana e quindi senza criteri standardizzati e cut-off disponibili potenzialmente inutile. Gli stessi estensori del documento eliminano l'IQCODE dalla lista degli strumenti

perché poco utilizzato nel panorama Italiano; ma lo stesso vale per la maggior parte degli altri test proposti

Relativamente al punto 2c si afferma che “Dal momento che le diagnosi di AD costituiscono approssimativamente i due terzi del totale delle diagnosi di demenza, nel caso di sospetto di questa forma di demenza si ritiene necessario indicare che la valutazione diagnostica debba includere anche un test di memoria verbale episodica, considerato che il deficit della memoria e del richiamo verbale sono presenti in modo peculiare nell’AD”. Questo approccio è discutibile in quanto il solo deficit verbale non discrimina la malattia di Alzheimer da altri disturbi. Deficit di memoria verbale nei soggetti depressi, oppure al deficit di memoria che viene rilevato in caso di Limbic predominant Age-related TDP-43 Encefalopathy, LATE (tutte patologie non considerate nel presente documento). Inoltre non viene definito operativamente quale dovrebbe essere un test in grado di intercettare il disturbo mneiso ippocampale da far risalire a AD.

Tra i test proposti mancano protocolli di valutazione più aggiornati per la individuazione dei segni neuropsicologici minimi e dei disturbi comportamentali iniziali (MBI). Gli strumenti clinici e neuropsicologici proposti per la individuazione dei Prodromal FTD, LBD, e vascular dementia non sono citati.

Non viene fatta menzione a domini cognitivi più dirimenti, come la memoria semantica e altri paradigmi di diagnosi neuropsicologica.

Nei capitoli relativi a RM si parla di RM in generale, senza specificare ne’ tagli, ne’ sequenze, ne’ specifiche tipologie di analisi. Ci sono evidenze sufficienti nella letteratura che indicano che le diverse tipologie di RM possano giocare un ruolo diverso nella diagnosi differenziale (RM volumetrica etc.) e nella valutazione di danni specifici (lesioni vascolari etc.).

Nella sezione sui biomarcatori fluidi, si menziona pTau 181, ma non sono stati presi in considerazione gli studi più recenti che indicano la superiorità diagnostica di pTau 217.

Non è presente nessuna raccomandazione, nemmeno di ricerca, sull’uso dei biomarkers (non stupisce la non apertura alle politiche di screening)

Una delle maggiori carenze osservate è l’analisi dell’evidenze delle tecniche di neurofisiologia nella diagnostica delle fasi precoci, almeno per alcune forme di demenza come la malattia a corpi di Lewy, e nella gestione delle fasi moderate avanzate

A pagina 34-35 vengono descritti i biomarcatori di neuroimmagine e quelli bifluidi per la diagnosi eziologica dei pazienti > 40 anni con MCI o demenza e non si menzionano le tecniche neurofisiologiche e psicofisiologiche d’elezione: resting-state EEG e TMS, a dispetto di una abbondante letteratura sulla sensibilità dei biomarcatori di EEG e TMS nei pazienti con MCI, per esempio con funzione di screening nella diagnostica delle fasi precoci e nella gestione delle fasi moderate avanzate

Soprattutto nella diagnosi differenziale LBD sembra che tutte indagini e evidenze neurofisiologiche non vengano considerate. Non si menziona l’EEG a pag. 50 a dispetto del fatto che registrazione poligrafica (EEG-EOG-EMG) del sonno (RBD) è considerata biomarker “indicativo” diagnostico e l’EEG in resting state è considerato biomarker “supportivo”, secondo le seguenti Linee guida internazionali sulla valutazione dei pazienti con possibile/probabile Lewy Body Dementia. La letteratura sull’argomento non è considerata (Mc Keith IG et al Neurology. 2017 Jul 4;89(1):88-100).

Studi di accuratezza di EEG nella diagnosi (Engedal 2015) analisi sonno REM (Ferman 2011) riportano rispettivamente una sensibilità di 0,87 e una specificità di 0,48 il primo e una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,73 il secondo.

L’affermazione delle LINEE GUIDA che sono necessarie tecniche sofisticate di analisi EEG o poligrafica (EEG, EOG, EMG) del sonno per identificare grafoelementi EEG che siano indicativi o supportivi di malattia a corpi di Lewy con demenza o MCI è errorea. La maggior parte degli studi EEG su tali pazienti usa una analisi spettrale EEG disponibile in ogni sistema di registrazione EEG commerciale: il segno patognomonico confermato in molte ricerche è un doppio picco di potenza tra 4 e 10 Hz (pre-alfa e alfa) da registrazioni di resting-state EEG. Riguardo lo studio poligrafico del sonno, il sintomo core di RBD emerge semplicemente dalla osservazione visiva del tracciato poligrafico durante le fasi REM del sonno.

Non conosciamo le parole chiave di ricerca utilizzate per escludere le tecniche EEG (pagina 75 della Linea Guida). Utilizzando alcune semplici parole ad esempio: EEG dementia sensitivity specificity = 350 papers; EEG dementia classification = 317 papers, EEG dementia predictive value = 177 papers, EEG dementia positive predictive value = 125 papers; EEG dementia negative predictive value = 121 papers EEG dementia classification accuracy = 94 papers; EEG dementia discrimination accuracy = 69 papers; la gran parte di questi non sono stati considerati

Vi sono, poi, i seguenti 3 articoli di posizione della European Federation of the Neurological Societies (EFNS) che riconoscono il ruolo dei biomarker EEG nella valutazione dei pazienti con demenza: (eeg. ; Hort J, et al. Eur J Neurol. 2010 Oct;17(10):1236-48. Sorbi S et al EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol. 2012 Sep;19(9):1159-79. Vi è, inoltre, un articolo recente di posizione del Workgroup of the International Federation of Clinical Neurophysiology (Rossini PM, Clin Neurophysiol. 2020 Jun;131(6):1287-1310.

Nelle LINEE GUIDA non si fa riferimento nel management all’epilessia associata al’ AD e sul ruolo dell’EEG nell’identificare la significativa prevalenza di attività

epilettiforme di tipo subclinico (senza diagnosi clinica di epilessia) in pazienti con malattia di Alzheimer, a dispetto di una abbondante bibliografia sul tema. Mettendo su PubMed le parole chiave "EEG Epilepsy Alzheimer's disease", sono recensiti 254 risultati, trentadue dei quali negli anni 2022-2023.(vedi bibliografia)

Sempre riguardo le anomalie della sovra-eccitabilità corticale nei pazienti con malattia di Alzheimer, la Linea Guida non ha preso in considerazione le tecniche TMS per l'unica possibile valutazione obiettiva di tale sovra-eccitabilità. Si trascura che vi è una grande messe di studi TMS su questa materia. Inoltre, vi sono evidenze bibliografiche della rilevanza clinica dei biomarker TMS-EEG. Mettendo su PubMed le parole chiave "Trancranial magnetic stimulation Alzheimer's disease", sono recensiti 454 risultati, oltre cento dei quali negli anni 2022-2023. Vedi Bibliografia

Le LINEE GUIDA soffrono dal NON aver selezionato la letteratura scientifica (e articoli di posizione di società scientifiche internazionali) su EEG in grado di chiarire come la valutazione diagnostica dei pazienti con demenza e MCI debba riguardare NON SOLO i deficit cognitivi e le disabilità nell'attività della vita quotidiana, ma anche i disturbi della vigilanza e del sonno che possono dipendere da encefalopatia, attività epilettiforme subcliniche e alterazioni dell'arousal facilmente misurabili nei tracciati EEG, nel contesto della Medicina di Precisione. Non avendo selezionato e discusso tale abbondante letteratura scientifica, le raccomandazioni sono coerenti, ma non complete e aggiornate su punto psicofisiologico suddetto.

Sulla base della suddetta mole di evidenze, e anche alla luce dei criteri diagnostici recenti su Alzheimer, LBD, prodromal LBD etc. reiteriamo la nostra richiesta che la raccomandazione di pagina 75 della Linea Guida: "Non Usare Tecniche EEG Per Scopi Di Valutazione Diagnostica In Contesto Clinico Per Nessun Tipo Di Demenze O Condizioni Di Declino Cognitivo Lieve (MCI)" sia eliminata dal testo. Inoltre, si chiede che i biomarcatori diagnostici di TMS siano introdotti come raccomandazione di ricerca

**Quesito 3**

Relativamente al quesito 3, sembra che la ricerca della letteratura sia stata orientata ai farmaci in grado di determinare demenza e non declino cognitivo. Come noto il declino cognitivo può anche essere temporaneo e/o reversibile. Se il quesito 3b rimanesse invariato, la ricerca dovrebbe comprendere anche i farmaci in grado di causare delirium e/o deficit cognitivo anche in persone già affette da demenza

Nelle raccomandazioni (pag 90) manca una spiegazione di come effettuare la revisione. Nel caso di persone anziane alcuni farmaci dovrebbero essere proscritti in accordo con i recentemente pubblicati criteri STOPP/START 2023 (<https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>) e/o criteri di Beers 2023 (DOI: 10.1111/jgs.18372). Non basta infatti raccomandare di calcolare Anticholinergic Cognitive Burden scale perché il calcolo dello score non è sufficiente per prendere decisioni terapeutiche di riconciliazione farmacologica. In altre parole, se è vero che il calcolo anticolinergico è essenziale nel determinare deficit cognitivo nelle persone anziane (e/o con demenza), è tuttavia necessario fornire indicazioni operative sul come sospendere i farmaci inappropriati.

**Quesito 4:**

La scala mRASS non valuta il delirium bensì lo stato di vigilanza (arousal) e quindi non va annoverata tra le scale che valutano delirium. Infatti, uno stato di agitazione +3 o +4 alla m-RASS potrebbe dipendere da stati di eccitazione indipendenti dal delirium. m-RASS potrebbe essere di aiuto solo per riconoscere una diagnosi di delirium sovrapposto a demenza (DSD) in coloro nei quali, a causa di un gravissimo impairment cognitivo, non risulti valutabile l'attenzione con i test di uso comune (mesi dell'anno o giorni della settimana a ritroso). Uno studio dimostra che in soggetti con demenza pre-esistente al delirium, un punteggio di m-RASS diverso da 0 è fortemente predittivo di delirium (Morandi et al. / JAMDA 17 (2016) 828e833)

Pag 93. AT non è una scala ma significa Attentional test. Nello studio di Richardson infatti (cui si fa riferimento) l'attenzione era valutata con il test SAVEHAART

Raccomandazioni: La CAM non è da preferire: la specificità della CAM nel far diagnosi di delirium sovrapposto a demenza è non è infatti particolarmente alta (DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04199.x). Inoltre CAM ha buona specificità SOLO se il rater è esperto e formato (Arch Intern Med. 2001;161:2467-2473). In mani non esperte la sensibilità dello strumento è del 19%. Segnalo inoltre che non è per nulla considerato il lavoro di Shenkin et al. (<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1367-9>), che, confrontando CAM vs 4AT in uno studio prospettico multicentrico dimostrava una miglior sensibilità di 4AT vs CAM (76% vs 40%) a fronte di una lievemente inferiore specificità (94% vs 100%). Lo studio includeva una quota rilevante di anziani affetti demenza ed afferenti in PS (14% del campione totale e 45.3% del campione di pazienti con delirium).

Va specificato che chi voglia usare CAM DEVE aver effettuato un training (raccomandato dalla stessa Inouye - chrome-extension://efaidnbmnnpbpcjpcglcfindmkaj/[https://www.va.gov/covidtraining/docs/The\\_Confusion\\_Assessment\\_Method.pdf](https://www.va.gov/covidtraining/docs/The_Confusion_Assessment_Method.pdf))

Più utile che una diagnosi differenziale tra delirium e demenza è la DD tra delirium e BPSD, per la quale, al momento non vi sono strumenti o approcci diagnostici di riconosciuta utilità. Potrebbe essere utile inserirla come raccomandazione di ricerca

	<p>Quesito 5 Completa assenza dei criteri di accesso e dei processi di effettuazione del counseling genetico.</p> <p>Quesito 6. Questo quesito risente più degli altri di una traduzione piuttosto letterale dall'Inglese e riporta una serie di opportunità e fa riferimento al mondo del lavoro anglosassone (informazione dei diritti dei malati sul posto di lavoro, mancanza di consultazione sulle decisioni del management – l'assenza di eventuali offerte di aggiustamenti ragionevoli a cui avevano diritto sul posto di lavoro). Nella sezione successiva si mettono nelle esperienze generali e coping alcune parti che andrebbero nei servizi di supporto (es. mancanza di servizi adeguati all'età (affidabilità molto bassa). Non viene inserita la necessità di un percorso dedicato alle demenze giovanili e non si fa riferimento alla necessità in questo caso di marcatori biologici e genetici.</p> <p>Quesito 7 Manca una Linea Guida su come deve essere organizzato un Centro (verosimilmente un CDCD) che prende in carico un paziente affetto da demenza. Quali sono le figure professionali necessarie per attuare le raccomandazioni proposte (psicologo, assistente sociale, infermiere)? -Risulta negletta nella metodologia la parte assistenziale che può essere svolta attraverso un servizio di telemedicina</p> <p>Quesito 8 Questa sezione risulta molto poco informativa. Si parla continuamente dell'efficacia di un modello integrato di monitoraggio senza spiegarne le modalità gli accessi i flussi, gli attori e i contenuti all'interno di questo monitoraggio. Sembra di capire che solo i CDCD siano in grado di effettuare una gestione integrata e multidisciplinare. Queste raccomandazioni non sono coerenti con i dati di letteratura portati a sostegno. La parte sui MCI è omogenea ai soggetti con demenza mentre in questi ultimi il piano di monitoraggio dovrebbe prevedere azioni diverse. Manca del tutto un riferimento alla geriatria e neurologia territoriale</p> <p>Quesito 11. Relativamente al quesito 11a, non è chiaro in base a quali criteri siano state scelte le 5 condizioni riportate (ipertensione, rischio cardiovascolare, diabete, incontinenza, ipoacusia). Ovviamente, una persona affetta da demenza può essere affetta da una molteplicità di patologie croniche e soprattutto da "multimorbilità", condizione che impatta sul rischio di demenza (es., Age and Ageing 2023; 52: 1–8; <a href="https://doi.org/10.1093/ageing/afad052">https://doi.org/10.1093/ageing/afad052</a>). Avrebbe quindi più senso studiare strategie di prevenzione e gestione della multimorbilità più che l'impatto di singole patologie o condizioni. Non viene fatto riferimento al concetto di fragilità e analizzata la letteratura su questo argomento. Allo stesso modo non viene stressato il concetto della complessità incluso nel DM77 Nello specifico, nel capitolo "ipertensione", manca una analisi della letteratura sul rischio di declino delle performance cognitive per eccesso di trattamento farmacologico da ipertensione arteriosa. Così anche nella parte sul diabete il rischio di declino cognitivo indotto da eccesso di farmaci ipoglicemizzanti Raccomandazioni, pag 152: la raccomandazione 69 non sembra in alcun modo essere la logica conseguenza dell'analisi delle prove riportate nella sezione precedente. Tra le patologie croniche coesistenti manca la Fibrillazione atriale che è tra gli indicatori di rischio più importanti per la progressione del calo cognitivo (Lee KS, Park DI, Lee J, Oh O, Kim N, Nam G. Relationship between comorbidity and health outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023 Oct 10;23(1):498. doi: 10.1186/s12872-023-03527</p> <p>Quesito 12 Le evidenze di gestione e individuazione delle demenze in corso di patologie psichiatriche è un argomento per lo più negletto Circa il testo proposto nella bozza delle LG le definizioni proposte (ansia, depressione, psicosi, disturbi da uso di sostanze, disturbi di personalità) sono termini colloquiali e non rispecchiano la realtà formale del DSM. Si potrebbero cambiare le definizioni in "Schizofrenia, Disturbo Bipolare, Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbi D'Ansia, Disturbi da</p>
--	--



	<p>uso di Sostanze, Disturbi di Personalità”.</p> <p><b>Quesito 15</b>  La parte relativa agli anticorpi monoclonali include anche molecole di cui si è concluso l’iter sperimentale e che non sono stati approvati. Questa parte dovrebbe essere limitata solo a quei farmaci con sperimentazione in corso o che hanno ottenuto approvazione da altri enti regolatori e che sono in attesa di approvazione da enti regolatori europei. Il testo in questo punto sembra datato (eredità NICE?) perché sia per Aducanumab che per Lecanemab quando se ne parla nel testo si dice che la valutazione per l’approvazione è ancora in corso.  Se le evidenze di risposta sebbene limitate ci sono non si capisce come mai la raccomandazione sia fortemente negativa mentre dovrebbe essere debolmente positiva.</p> <p><b>Quesito 15 c</b> La preclusione alla ricerca dell’APOE perché non necessaria alle scelte terapeutiche sembra una volontà di non definire le caratteristiche biologiche dei pazienti. Sembra una inibizione all’uso degli Anticorpi monoclonali e non viene fornita nessuna raccomandazione di ricerca alla definizione del profyling dei pazienti responders al trattamento con MAB</p> <p><b>Quesito 16</b>  Nel complesso questo quesito come altri parti delle linee guida meriterebbe una profonda opera di aggiornamento, la letteratura più recente citata risale al 2016, in alcuni casi per conservare l’orientamento indicato (Jordan et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 4:CD011459), in altri casi come per i farmaci antidiabetici in particolare metformin per attenuarlo vista le numerose pubblicazioni degli ultimi anni (i.e. Zheng et al. Dementia risk in patients with type 2 diabetes: Comparing metformin with no pharmacological treatment. Alzheimers Dement. 2023. doi: 10.1002/alz.13349; . Dai J, Ports KD, Corrada MM, Odegaard AO, O’Connell J, Jiang L. Metformin and Dementia Risk: A Systematic Review with Respect to Time Related Biases. J Alzheimers Dis Rep. 2022; 6:443-459). Tra i farmaci antidiabetici non considerati gli anti GPL1-Ras. Infine sarebbe opportuno qualche approfondimento a proposito della combinazione di farmaci su cui mancano ancora prove dirette ma almeno ci sarebbe un’indicazione più aggiornata</p> <p><b>Quesito 18</b>  Alla fine della ricerca bibliografica vengono inserite in questo quesito esattamente le stesse voci bibliografiche derivate dall’omologo quesito delle LG NICE. Vale segnalare che in letteratura sono presenti altre pubblicazioni relative a clinical trials condotti sui farmaci analizzati nelle due popolazioni in esame, che non risultano inclusi nelle referenze bibliografiche delle presenti LG (Ravine et al 2005;76(7):934-9. doi: 10.1136/jnnp.2004.050682. Leroi I et al 2004 Jan;19(1):1-8. doi: 10.1002/gps.993. Aarsland D et al 2009; 8(7):613-8. doi:10.1016/S1474-4422(09)70146-2.  Nella tabella descrittiva dei criteri di eleggibilità, alla voce “Intervento”, accanto al termine “Rivastigmina” è inserito un numero in apice (“1”) che non trova nessuna corrispondenza in note nel capitolo.  Sia la sintesi che l’analisi delle prove non fornisce nessun elemento sull’efficacia o la sicurezza degli inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nelle diverse fasi della demenza associata a malattia di Parkinson Poiché le raccomandazioni sono distinte per quadri di diversa severità di malattia, è opportuno che i dati analizzati e descritti nella sintesi e analisi delle prove seguano la medesima suddivisione. Questo vale anche per il punto 18b. Inoltre non si fa riferimento alle forme miste  Nella sintesi delle prove, non viene citato alcuno studio che valuti l’efficacia del farmaco galantamina, seppure incluso tra gli interventi analizzati. Dovrebbe essere esplicitato nel testo se non sono stati identificati studi che valutassero l’efficacia del farmaco nella popolazione in esame o le eventuali motivazioni di esclusione dall’analisi. Inoltre sembra non corretto includere il farmaco solo perché anche Galantamina è un AChEI.  Per le raccomandazioni come già fatto rilevare per l’analisi delle prove il livello di efficacia dovrebbe essere differenziato per la gravità clinica di malattia</p> <p><b>Quesito 20</b>  Anche per questo quesito la strategia di revisione della letteratura e’ discutibile. Non si e’ posta sufficiente attenzione nel caso di interventi non farmacologici alla numerosita’ campionaria, alla qualita’ della condizione di controllo con cui il compito o trattamento attivo e’ stato confrontato, ma soprattutto alla selezione degli studi e alla qualita’ degli stessi. Ci sono omissioni fondamentali, per esempio non vengono presi in considerazioni approcci multipli quali quelli alla base del FINGER study, non vengono distinti per tipo di demenza e non vengono presi in specifica considerazione interventi relativi a contenere i sintomi comportamentali rispetto al beneficio sui sintomi cognitivi. Alcune forme di trattamento sono non consigliate sulla base della mancanza di effetto sui sintomi</p>
--	--

	<p>cognitive, ma c'è documentata efficacia sui sintomi comportamentali (per esempio Ballard et al 2002) e in quanto tali potrebbero essere raccomandati per la gestione di quest'ultimi. Un commento simile vale per la fototerapia dove non sono stati presi in considerazione gli effetti sul sonno, soprattutto in pazienti con DLB. La mancanza di revisione di studi che non mirassero al miglioramento dei disturbi cognitivi, ma soprattutto una revisione di un numero molto ristretto di studi porta a raccomandazioni errate per alcune forme di intervento</p> <p>E' discutibile considerare studi di intervento non farmacologico, quegli studi che hanno guardato all'efficacia dell'uso di supplementi vitaminici, ginkgo biloba e simili; questi andrebbero gestiti a parte.</p> <p>Manca totalmente una domanda sul ruolo degli interventi non farmacologici per il controllo BPSD. In qualche modo il quesito 20c dovrebbe includerlo. Le uniche misura di outcome considerate nel capitolo 20 sono lo stato cognitivo e lo stato funzionale.</p> <p>Quesito 22.</p> <p>Nella domanda di cui al quesito 22a si parla genericamente di malattie intercorrenti. Il dolore non è una malattia e quindi la domanda dovrebbe essere riformulata o in alternativa modificati i risultati. Sempre in relazione a tale quesito, il dolore è trattato come condizione potenzialmente intercorrente nel decorso clinico delle persone affette da demenza, mentre le cadute come una condizione di potenziale rischio nelle persone affette da demenza. È difficile comprendere il razionale di questo differente approccio.</p> <p>Quanto al delirium si rimanda alle osservazioni di cui al quesito 4. Inoltre, anche in questo caso non si comprende bene se la ricerca è stata effettuata per valutare il rischio di delirium associato alla presenza di demenza giacché risulta difficile immaginare che scale costruite per riconoscere il delirium (DRS-R-98 e FAM-CAM) in diversi contesti (ospedale e casa) siano in grado di predire il rischio di delirium sovrapposto a demenza.</p> <p>La scala DRS-R-98 richiede una formazione specifica ed expertise da parte dei raters mentre la scala FAM-CAM è stata validata solo negli US per scopi di ricerca</p> <p>Quesito 22b. pag 316. più che di delirium che è condizione non necessariamente correlata alla demenza avrebbe senso parlare di BPSD.</p> <p>Pag 316 non è chiaro perché il focus è solo sulla riabilitazione delle persone con frattura di femore. Sarebbe necessario parlare anche del preoperatorio, dell'intraoperatorio, e del post-operatorio, dato che la frattura di femore insorge molto frequentemente in persone già affette da demenza prima della frattura. In questo contesto, vi sono numerose pubblicazioni con i dati del national Hip Fracture database che riportano l'esito di approcci specifici come la cogestione ortogeriatrica a favore di un migliore outcome</p> <p>REFUSI a pag 180 si dice</p> <p>I risultati di efficacia e sicurezza sono presentati come sia indipendentemente dalla gravità di malattia sia stratificati per AD da lieve a moderata e AD da moderata a grave. ( Come tali? O eliminare il come).</p>
GdL	<p>Si ringrazia per il commento. La LG DEM ha come ambito tutto il processo diagnostico, terapeutico e di presa in carico delle persone con MCI e demenza, non esclusivamente sull'uso dei biomarcatori.</p> <p>La LG DEM è un aggiornamento e adattamento al territorio italiano delle LG NICE (che hanno come ambito l'intero processo diagnostico e di presa in carico delle persone con demenza), con l'aggiunta di nuovi quesiti e di quesiti specifici per il MCI. Nello specifico, la LG DEM è stata sviluppata con l'utilizzo del metodo GRADE Adolopment, che verifica l'adozione/adattamento/sviluppo de novo di raccomandazioni adattate al contesto sanitario italiano, previo aggiornamento della letteratura e valutazione critica delle evidenze attraverso l'utilizzo del framework ETD. Nello specifico, la presente LG è un adattamento della LG NICE, in cui i panelisti hanno valutato non solo le evidenze di benefici ed effetti indesiderabili degli interventi raccomandati (valide, a prescindere dal contesto considerato) ma anche i domini dell'applicabilità, della sostenibilità economica e dell'equità riferiti al contesto nazionale.</p> <p>Inoltre, il GdL ha ritenuto importante l'integrazione di nuovi quesiti clinici, non affrontati nella LG NICE, per i quali è stato adottato il processo e la metodologia di sviluppo di raccomandazioni de novo.</p> <p>Non è chiaro cosa si intenda per validazione di trasferibilità. Il processo di validazione in epidemiologia clinica è un procedimento standardizzato. La trasferibilità dei risultati è un procedimento che non richiede una validazione standardizzata. In tutto il processo di definizione e stesura del documento di LG DEM è stata costantemente effettuata una valutazione della trasferibilità dei risultati alla realtà strutturale e organizzativa del territorio.</p> <p>Lo strumento della LG in sanità pubblica è per definizione un documento mirato alla riduzione della variabilità del comportamento clinico e al miglioramento dell'appropriatezza della pratica clinica. Tale strumento, per definizione, si occupa della pratica clinica corrente, che mira ad armonizzare. Il processo di</p>

sviluppo delle LG di pratica clinica è basato sulla revisione sistematica delle evidenze disponibili su interventi diagnostici, terapeutici e di presa in carico che hanno come obiettivo primario migliorare gli esiti clinici dei pazienti. Le prove ottenute dalla revisione sistematica sono valutate qualitativamente e sono discusse con il panel di esperti per formulare raccomandazioni per l'implementazione o non implementazione di interventi di qualsiasi tipo che riguardano la pratica clinica corrente. La scelta di raccomandare un intervento, in linea con il metodo GRADE adottato a livello internazionale, dipende dai criteri inclusi nel EdT framework, che includono anche la valutazione dell'impatto economico e in termini di bilancio rischio beneficio di ciascun intervento. Ogni intervento raccomandato deve avere una comprovata efficacia in termini di beneficio clinico per il paziente a fronte di un profilo accettabile in termini di costo beneficio per il SSN. In assenza di tali requisiti gli interventi considerati possono non essere raccomandati, o se supportati da evidenze embrionali ma suggestive di possibile utilità in futuro, possono essere inclusi in raccomandazioni di ricerca, per cui viene auspicata ulteriore ricerca che possa fornire le evidenze mancanti a supporto della loro utilità clinica.

Come indicato nelle osservazioni poste a premessa del presente documento, l'ambito della LG è stato presentato e discusso sia in un workshop organizzato con le Società Scientifiche, sia nell'ambito di una consultazione aperta sul sito del SNLG-ISS. L'ambito (scope), come definito a seguito di tale procedimento, non include i temi della prevenzione primaria e secondaria delle demenze. Per quanto riguarda l'accesso al counseling, l'efficacia e modalità di approccio a vari tipi di counseling è discusso in più punti della LG.

Il procedimento metodologico è esplicitato nel dettaglio e tutta la documentazione è fornita sia all'interno della LG sia come materiale supplementare. Il processo di aggiornamento della letteratura ha seguito la metodologia standardizzata del GRADE. Sono stati applicati i criteri di eleggibilità mutuati dal NICE e condivisi con il panel multidisciplinare.

Tutto il materiale è reso disponibile come documentazione supplementare alla LG. I criteri di eleggibilità sono riportati per ciascun quesito.

Non sono state applicate limitazioni per data, lingua di pubblicazione o altre limitazioni di alcun genere alle ricerche bibliografiche. Il metodo GRADE non prevede limitazioni all'inclusione della letteratura nelle RS, è un metodo per la valutazione e analisi del corpo di prove che riportano dati per i diversi esiti considerati per ciascun quesito clinico. Non sono state utilizzate solamente revisioni sistematiche come fonti di articoli primari, ma sono stati anche ricercati e selezionati articoli primari dalle liste di record ottenute dalle strategie di ricerca.

Le valutazioni di affidabilità del corpo di evidenze per ciascun esito considerato per ogni quesito sono riportate nella sintesi delle evidenze. La valutazione di ciascun corpo di evidenze è stata ottenuta utilizzando i criteri del GRADE (anche tramite software GRADE Pro).

I contenuti della LG sono riportati come richiesto dalla metodologia internazionale. Una prima descrizione è in forma di sintesi quantitativa, laddove possibile (es. metanalisi, stime pooled) e qualitativa (sintesi delle evidenze) in modo da esplicitare e descrivere in modo analitico e critico le evidenze raccolte. Un secondo passaggio richiesto è riportare la discussione e analisi del corpo di evidenze in base al framework EtD e alla discussione con il panel multidisciplinare in modo da rendere esplicito il passaggio dal corpo di evidenze alle raccomandazioni. Non è chiaro cosa si intenda con la definizione "riassuntivo" di cui non troviamo traccia nel documento. Tutto il testo incluso nella LG è essenziale ai fini della trasparenza e riproducibilità del processo di elaborazione delle LG come richiesto dalla metodologia condivisa a livello internazionale.

La metodologia adottata dalla LG DEM è la metodologia standardizzata e condivisa a livello internazionale fondata sul metodo GRADE. Il manuale metodologico di riferimento prodotto dal SNLG-ISS, i cui membri hanno partecipato in qualità di Quality Assurance Team, si basa sulla metodologia sintetizzata nel documento Guidelines 2.0 prodotto da Schuneman et al. Il documento è frutto di 14 revisioni sistematiche metodologiche riguardo la metodologia di produzione di LG commissionata dalla WHO. La sintesi del lavoro sistematico di tale gruppo ha prodotto la metodologia in base alla quale è stato standardizzato il processo di sviluppo delle LG e al quale il SNLG aderisce. Il gruppo di QA ha monitorato e garantito l'aderenza rigorosa alla metodologia durante tutto il percorso di produzione della LG.

Gli esiti sono stati discussi in fase di consultazione pubblica del draft scope, sia durante il workshop con le Società Scientifiche. Gli esiti sono stati inoltre discussi dal panel di esperti durante le prime riunioni di panel. I risultati sono riportati per gli esiti essenziali e rilevanti, adottando gli stessi della linea guida NICE in caso di stesso quesito, o adottando nuovi esiti essenziali e rilevanti in caso di nuovi quesiti.

Come indicato, la LG DEM è una LG di comportamento clinico, pertanto legate alla pratica corrente. Per gli interventi definiti "di ricerca", quindi non ritenuti ad oggi applicabili come pratica clinica corrente, sono incluse raccomandazioni di ricerca specificamente mirante a invitare e supportare la ricerca al fine di produrre evidenze che possano in futuro portare a includere tali interventi nella pratica clinica, generando quindi vantaggi e benefici per i pazienti e per il SSN. L'intento specifico delle raccomandazioni di ricerca all'interno di una LG è quello di sostenere e indirizzare la ricerca verso gli interventi promettenti, non di deprimerla in alcun modo.

	<p>Lo stakeholder sottolinea che la linea guida NICE<sup>12</sup> ha avuto un impatto modesto sul numero di diagnosi. Il GdL contrariamente a quanto detto, non ritiene che una crescita del 10% delle diagnosi di demenza possa essere considerato un aumento modesto. Tuttavia, il GdL ritiene di dover sottolineare altri dati, non specificati dallo stakeholder, che meritano di essere menzionati e che sono riportati dal NICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nel 2018/2019, il 92% degli accessi in ospedale delle persone con età &gt; 75 anni ricevevano una valutazione per la demenza; per le persone che presentavano un quadro non chiaro o un sospetto di demenza, il 94% veniva riferito ad un servizio specialistico per una valutazione più approfondita;</li> <li>- in accordo alle raccomandazioni NICE sulla necessità di valutare i benefici e i rischi di ospedalizzare una persona con demenza, specialmente se questa si trova in una fase grave di malattia, secondo i dati del NHS inglese, dal 2014 al 2019 il numero di ricoveri d'emergenza in ospedale per le persone con demenza con breve durata (1 notte o meno) è aumentata di circa il 18%.</li> <li>- la LG NICE inoltre raccomanda una analisi della persona con demenza ricoverata in ospedale che comprenda una valutazione cognitiva, valutazione del delirium, presenza di dolore, valutazione dell'incontinenza, stato nutrizionale. Nel 2018/2019, un Audit condotto ha dimostrato che oltre il 50% riceveva una valutazione cognitiva e fino al 91% riceveva una valutazione del proprio stato nutrizionale.</li> <li>- nel 2019, un audit sulla gestione della demenza negli ospedali ha dimostrato che il 97% affermava di avere un sistema formale funzionante per la raccolta di informazioni sulle persone con demenza. Nel 2013 era del 73%.</li> <li>- la linea guida NICE e il quality standard prodotto sulla transizione tra strutture ospedaliere e comunità o case di cura dimostrano che gli adulti con bisogni di assistenza sociale ricoverati in ospedale dovrebbero avere un coordinatore nominato al momento della dimissione per garantire una dimissione sicura e pianificata dall'ospedale. L'audit nazionale sulla demenza ha riportato che, nel 2018/19, il 92% degli ospedali aveva una persona nominata per coordinare i piani di dimissione delle persone con demenza. La presenza di un coordinatore delle dimissioni aiuta a garantire una dimissione dall'ospedale sicura e pianificata.</li> <li>- nel Regno Unito, dal 2005 al 2015 la prescrizione di antipsicotici in persone con demenza si è ridotto della metà (22% vs 11%). Questo grazie ad azioni di sanità pubblica del NHS inglese e alle raccomandazioni formulate da NICE CG42 del 2006. Inoltre, dati più recenti del 2019 dimostrano che la prescrizione degli antipsicotici in persone con demenza si è ridotto ulteriormente passando al 9%. Questo come conseguenza di raccomandazioni volte ad interventi di buona pratica clinica che favoriscono in prima linea l'utilizzo di alternative quali interventi non farmacologici (musicoterapia, esercizio fisico, ecc.) o valutazioni più attente ai bisogni della persona con demenza in modo tale da ridurre l'uso di antipsicotici.</li> </ul> <p><b>Commenti specifici</b></p> <p>Non sono stati applicati limiti per tipo di demenza nelle stringhe di ricerca (che sono disponibili come materiale supplementare). La revisione della letteratura ha inclusi tutti gli studi diagnostici e di diagnosi differenziale che riportavano dati di accuratezza (sensibilità, specificità e valori predittivi) sui testi disponibili per la diagnosi e diagnosi differenziale di qualsiasi tipo di demenza. Per quanto riguarda i criteri di eleggibilità relativi al tipo di disegno di studio, come riportato nelle considerazioni generali riportate come premessa al presente documento, sono stati inclusi solamente studi di coorte/trasversali di tipo diagnostico. Sono pertanto state considerate, in fase di selezione della letteratura, tutte le demenze, anche rare. Se non menzionate nel testo della LG è solamente per indisponibilità di studi pubblicati.</p> <p>Riguardo la richiesta specifica di considerare "forme di demenza quali demenze post-encefalitiche, epilessie focali o temporali, quali sclerosi ippocampale" ed encefalite limbica si precisa che nella stringa di ricerca era presente la definizione di demenza e "disfunzione del lobo temporale".</p> <p>In relazione alle osservazioni relative al capitolo di Introduzione ai quesiti sui Percorsi di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico, il testo è stato modificato inserendo la seguente frase: "La valutazione in ambito specialistico si rende inoltre necessaria per la definizione diagnostica in cui il disturbo neurocognitivo sia associato ad una pregressa encefalite, a encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, a encefaliti paraneoplastiche, condizioni</p>
--	--

<sup>12</sup> <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-use-of-nice-guidance/impact-of-our-guidance/niceimpact-dementia>

definite peraltro da un peculiare esordio clinico del disturbo cognitivo, in genere subacuto, associato a comparsa di crisi epilettiche”.

#### **Quesito 1**

Si precisa che viene definito come *case finding* un intervento di individuazione attiva di persone a rischio di demenza prima che i sintomi si presentino o siano sospetti. Le evidenze analizzate per il Quesito 1 non supportano ad oggi, in termini di efficacia e costo efficacia, l'implementazione di strategie di *case finding*. Tuttavia, dal momento che non sono presenti forti evidenze contro tali strategie, il GdL ha ritenuto opportuno includere una raccomandazione di ricerca. La strutturazione e obiettivo del quesito non pone in dubbio l'importanza della prevenzione, né si riferisce alla diagnosi tempestiva, trattata invece nei quesiti 2.

#### **Quesito 2**

In relazione all'osservazione sul termine neuroradiologico, è stato sostituito tale termine con “esame di neuroimmagine”.

Per quanto riguarda l'osservazione relativa alla frase “Per tale motivo la scelta dello strumento a supporto della diagnosi deve combinare accuratezza, semplicità di somministrazione e minor dispendio in termini temporali”, tale periodo è stato modificato come segue: “Per tale motivo la scelta dello strumento a supporto della diagnosi deve combinare accuratezza, semplicità di somministrazione e minor dispendio in termini temporali al fine di ridurre l'impatto sulla persona in termini di stress fisico e/o emotivo ma garantendo l'appropriatezza della prestazione diagnostica”.

Come già specificato, non sono stati applicati limiti temporali nella ricerca e nella selezione della letteratura. I criteri di eleggibilità sono riportati nel testo della LG. La necessità degli studi di riportare i parametri di sensibilità, specificità e valori predittivi è in linea con la metodologia GRADE che richiede la valutazione di implementabilità dei risultati, quindi la valutazione dell'appropriatezza dell'implementazione di un test nel contesto clinico. Laddove i parametri di sensibilità e specificità consentono di valutare l'accuratezza intrinseca del test, quindi la capacità discriminatoria dello strumento, i valori predittivi consentono di valutare la performance del test nel contesto in cui lo si vuole applicare, in quanto dipendono dalla prevalenza della condizione nel campione considerato. Di qui la necessità di escludere studi di tipo caso controllo diagnostico in quanto basati su prevalenze che per disegno di studio sono necessariamente artefatte e che quindi non consentono di valutare la performance e utilità del test nella pratica clinica. La necessità di tale informazione è essenziale nel contesto di una LG per determinare il profilo di utilità e di costo/utilità di ciascun test al fine di formulare raccomandazioni di sanità pubblica. Tale concetto è stato maggiormente esplicitato nella metodologia della LG DEM.

Per quanto riguarda gli strumenti diagnostici, nell'incipit dell'analisi delle prove relative al Quesito 2c (diagnosi setting specialistico, CDCD) si fa riferimento agli strumenti diagnostici "nei diversi setting, primario e specialistico". Come riportato precedentemente nel testo della LG, in relazione al setting primario viene esplicitato: "La revisione delle prove nel contesto del setting primario è stata mirata a individuare gli strumenti diagnostici più accurati in tale ambito (Medico di Medicina Generale, ospedale).

Riguardo il tema della persona con demenza che accede in ospedale (e in Pronto Soccorso), tale argomento viene esplicitato nell'ambito dei seguenti quesiti:

- Quesito 4, in cui sono state valutate le prove sugli strumenti utili a discriminare tra demenza e delirium in persone senza una diagnosi di demenza o di delirium, come riportato nella raccomandazione 35 e nella Raccomandazione di ricerca 6R.
- Quesito 23, nella cui sintesi delle prove uno degli esiti analizzati è il "Case finding per attivazione di cure palliative" in caso di persone con demenza afferenti a dipartimenti di terapia intensiva, e nella cui analisi delle prove viene esplicitato che “il ricovero ospedaliero in acuto potrebbe rappresentare un'opportunità chiave per le persone con demenza non diagnosticata in precedenza di accedere ad una valutazione e ad una diagnosi. Questa evenienza rappresenterebbe un elemento chiave volto a migliorare non solo l'assistenza e il trattamento durante la degenza, consentendo una riduzione dei tempi per la dimissione, ma fornirebbe un supporto fondamentale alla formulazione di un percorso assistenziale ottimale, consentendo la pianificazione degli accessi a interventi e a supporto post-diagnostici” e che "è necessario affrontare la questione della assistenza ospedaliera per le persone affette da demenza. In particolare, il GdL ha sottolineato alcune questioni specifiche quali l'opportunità che le persone con demenza non siano ricoverate in reparti ospedalieri qualsiasi, e che siano preferibili reparti in cui ci sia maggiore probabilità che il personale sia più esperto nel gestire persone affette da demenza o comunque particolarmente fragili e con comorbidità, quali ad esempio i reparti geriatrici". Nello stesso quesito tale argomento è menzionato anche nelle Raccomandazioni 156 e 157.
- Quesito 24, in cui viene effettuata una valutazione sulla opportunità al ricovero ospedaliero nelle persone con demenza in fase avanzata.

Per quanto riguarda la validazione di test in lingua italiana, la selezione della letteratura non è stata volutamente limitata a studi esplicitamente validati sulla popolazione italiana per far mantenere alla LG un respiro internazionale, nell'ottica del GIN (network internazionale di organismi produttori di LG cui aderisce anche il SNLG) che armonizzando gli standard metodologici facilita l'ADOLOPMENT delle LG prodotte. Infatti, è in corso una traduzione della linea guida nella lingua inglese. Gli strumenti di cui è disponibile una validazione nella popolazione italiana sono comunque stati segnalati nel documento.

In riferimento alle considerazioni relative a pTau181 e pTau217, si specifica, come riflessione metodologica, che il percorso di validazione degli interventi diagnostici prevede delle specifiche fasi strutturate. Le ultime fasi di validazione prevedono la conduzione di studi di tipo coorte diagnostici con arruolamento di popolazioni comparabili alla popolazione in cui si intende applicare lo strumento diagnostico. Tali studi sono disegnati per poter ottenere valori predittivi e LR che permettono di valutare l'utilità clinica dell'intervento diagnostico nel contesto clinico in cui lo si vuole applicare. L'ultima fase di validazione degli interventi diagnostici prevede la conduzione di RCT di tipo diagnostico in cui si valuta l'introduzione dell'intervento diagnostico e conseguente decisione di intervento rispetto alla pratica corrente, al fine di valutare se l'introduzione del nuovo intervento diagnostico determina un comportamento clinico in termini anche di intervento che produce un beneficio clinico rilevante e significativo per il paziente. In base a tale premessa e in linea con quanto riportato nelle considerazioni generali poste a premessa del presente documento, si specifica che la pTau217 non è ritenuto ad oggi un marcatore validato.

Per quanto riguarda le osservazioni relative agli strumenti per la diagnosi e diagnosi differenziale di MCI, anche in questo caso, si ribadisce che non sono stati applicati limiti di sottotipo di MCI nelle stringhe di ricerca e nella selezione degli studi. È stata inclusa tutta la letteratura disponibile sulla diagnosi differenziale dei vari sottotipi di MCI e tutte le evidenze disponibili che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti sono riportate nella sintesi delle prove.

La Raccomandazione 28, come anche l'analisi delle prove, non fa riferimento a diagnosi di specifiche forme prodromiche di demenza, in quanto gli specifici criteri per l'identificazione di tali aspetti sono ancora annoverati tra i criteri di ricerca.

Per quanto riguarda l'utilizzo di biomarcatori, il GdL ha formulato una specifica raccomandazione all'uso di biomarcatori (i.e., neuroimaging e liquor) in caso di diagnosi incerta e sospetto di AD. È presente, inoltre una raccomandazione di ricerca sui biomarcatori per MCI.

Si sottolinea che non sono stati applicati limiti di tipo di marcatori considerati nelle stringhe di ricerca della letteratura. Come indicato nelle considerazioni generali a premessa del presente documento, sono stati inclusi solamente studi che riportavano parametri di accuratezza in termini di sensibilità, specificità e valori predittivi su marcatori utilizzati per la diagnosi e diagnosi differenziale di demenza/MCI e relativi sottotipi. La scelta di limitare l'inclusione a studi che riportano tali parametri è dovuta alla necessità di aver dati non solo relativi all'accuratezza intrinseca del test (sensibilità e specificità) ma anche alla performance e utilità nel contesto clinico in cui lo si vuole applicare (valori predittivi). Molti degli studi su marcatori ancora in fase di ricerca iniziale sono di tipo caso controllo diagnostico. Gli studi di tipo caso controllo per disegno intrinseco hanno una prevalenza della condizione nel campione che risulta artefatta, pertanto non consentono il calcolo dei valori predittivi, parametro necessario a valutare l'utilità clinica reale del test nel contesto in cui lo si intende applicare.

Per quanto riguarda le strategie di ricerca bibliografica, si specifica che l'utilizzo non strutturato di parole semplici nella costruzione di ricerche bibliografiche comporta la produzione di liste di record che contengono numerosi elementi cosiddetti di "rumore" ovvero non pertinenti o rilevanti al quesito di ricerca. L'inserimento di termini di ricerca senza operatori booleani nella barra di ricerca di PubMed, nello specifico, per esempio, equivale all'inserimento dei termini collegati con l'operatore booleano OR, quindi, determina il reperimento di studi che contengono i termini da soli o in combinazione, quindi generando grandi numeri di record molto probabilmente poco pertinenti al quesito. Per tale motivo è sempre necessario nella stesura di documenti di LG l'affidamento della costruzione di stringhe di ricerca strutturate a esperti documentalisti. Inoltre, fare riferimento al numero grezzo di articoli reperiti senza considerare l'applicazione di criteri di eleggibilità definiti è fuorviante.

Per quanto riguarda le osservazioni relative all'EEG, in riferimento alla letteratura suggerita per tale argomento, si specifica che le LG, come da metodologia, non includono come corpo di evidenze altri documenti di indirizzo, ma solamente documenti basati su revisioni sistematiche di studi primari eseguite con una metodologia rigorosa e trasparente. Le revisioni sistematiche che rispondevano a tali criteri e sono state incluse, sono state a loro volta utilizzate come fonte di studi primari proprio al fine di evitare di fare affidamento su valutazioni terze di cui era impossibile verificare il rigore. In quest'ottica, ogni qual volta è stato necessario fare riferimento a documenti prodotti da altri enti (es. LG), si è scelto di fare riferimento solamente a documenti prodotti con la stessa metodologia adottata da SNLG (GRADE) e prodotti o valutati da enti pubblici. Questo per garantire di fare riferimento a documenti EBM, con metodologia trasparente, un impianto condiviso e orientato alla pratica clinica e alla sanità pubblica, e una corretta e adeguata gestione del conflitto di interesse.

In riferimento alle osservazioni relative alla citata "raccomandazione", si precisa che nel testo della LG non è presente la raccomandazione citata ("Non Usare Tecniche EEG Per Scopi Di Valutazione Diagnostica In Contesto Clinico Per Nessun Tipo Di Demenze O Condizioni Di Declino Cognitivo Lieve (MCI)"). L'unica raccomandazione inclusa nella LG relativa alla metodica EEG è la raccomandazione 17: "Non utilizzare l'esame del genotipo ApoE o l'EEG per diagnosticare la demenza di Alzheimer". Nella LG è presente, inoltre, una raccomandazione di ricerca relativa all'utilità clinica dei biomarcatori per l'inquadramento diagnostico, la diagnosi differenziale e la prognosi di MCI.

In relazione alle ulteriori osservazioni riguardo alla metodica EEG, si precisa che il ruolo dell'EEG nella pratica clinica come supporto diagnostico di condizioni specifiche quali encefalopatie secondarie o encefaliti quali quelle virali, encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, o attività epilettiformi nel contesto di sindromi paraneoplastiche o epilessia late-onset non è messo in dubbio. Tali condizioni specifiche di sofferenza cerebrale possono tuttavia presentarsi in persone con AD o MCI come nella popolazione generale; nel caso specifico, dunque, l'EEG non rappresenta un marcatore specifico di demenza/deterioramento cognitivo.

Si specifica che, alla luce dei commenti, il paragrafo relativo all'Introduzione alla sezione di identificazione e diagnosi è stato modificato come segue: "La valutazione in ambito specialistico si rende inoltre necessaria per l'inquadramento di un disturbo neurocognitivo che si presenti in seguito a encefaliti virali, encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, sindromi paraneoplastiche, condizioni definite comunque da peculiare esordio clinico del disturbo cognitivo, in genere subacuto, associato a crisi epilettiche."

Nei paragrafi relativi alle analisi delle prove dei Quesiti 2a e 2b, il testo è modificato come segue: "Particolare attenzione meritano situazioni in cui il disturbo cognitivo e/o la demenza si esplicitino clinicamente in un lasso temporale breve mostrandosi rapidamente progressivi; questa condizione dà indicazione a una valutazione specialistica neurologica generale da effettuarsi in tempi rapidi, mirata a escludere patologie infettive, infiammatorie, vascolari, tossico-metaboliche mediante l'espletamento di esami di secondo livello. In tale contesto va anche considerato il sospetto di CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease) che necessita di una specifica diagnostica di secondo livello sostenuta da indagini neuroradiologiche, elettrofisiologiche (EEG) e bioumorali specifiche". Inoltre, nella Analisi delle prove dei Quesiti 2c e 2d, il testo è stato modificato inserendo: "Il ruolo dell'EEG resta fondamentale nella pratica clinica a supporto della diagnosi differenziale rispetto a condizioni specifiche quali encefalopatie secondarie o encefaliti quali quelle virali, encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, o attività epilettiformi nel contesto di sindromi paraneoplastiche o epilessia late-onset, condizioni specifiche di sofferenza cerebrale associate a peculiari quadri clinici".

In riferimento allo specifico commento relativo alla diagnosi di DLB, è stato considerato il ruolo dell'EEG a conferma del dubbio di RBD, criterio core nella diagnosi di DLB. Per tale motivo è stata modificata la Raccomandazione 20 come segue: "In caso di non disponibilità di <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: la scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIBG o l'esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica".

Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 2c verrà ulteriormente specificato che la raccomandazione 11 fa riferimento all'adozione dei criteri validati per l'iter diagnostico dei sottotipi di demenza, il che implica quindi l'utilizzo di tutti i test clinici e strumentali contenuti nei criteri citati; mentre, come specificato dalla raccomandazione 13, si fornisce indicazione all'utilizzo degli ulteriori test diagnostici, in base alle indicazioni riportate nelle raccomandazioni da 14 a 27, solo in caso di incertezza diagnostica e quindi a supporto della diagnosi di sottotipo.

Infine, riguardo le osservazioni sulla complessità delle tecniche EEG il testo è modificato nel modo seguente, sempre nel rispetto della letteratura evidenziata: "La valutazione delle prove relative alla performance diagnostica dell'EEG rispetto alla diagnosi clinica di DLB ha mostrato in uno studio di qualità moderata, buona sensibilità ma scarsa specificità. L'accuratezza migliore si è rilevata in studi che analizzano metodiche EEGrafiche che richiedono una elaborazione del segnale con valutazione EEG quantitativa non sempre proponibile nella routine di pratica clinica del SSN per la quale è necessaria una valutazione in centri specialistici.

Per quanto riguarda gli articoli suggeriti si invita lo stakeholder a prendere visione della tabella degli studi proposti e dei motivi di inclusione o esclusione. Come indicato nelle considerazioni generali riportate a premessa del presente documento, i criteri di selezione relativi agli studi mirati all'identificazione di strumenti utili per la diagnosi sono basati sulla metodologia GRADE e su criteri condivisi a livello internazionale. La metodologia GRADE basa il rating della qualità delle evidenze sulla rispondenza degli studi alla tipologia di esito oggetto del quesito PICO (outcome-based), piuttosto che al disegno dello studio (study-based). Di conseguenza, per i quesiti diagnostici, sono stati selezionati solo studi con disegno di coorte/trasversali diagnostici. Gli studi di tipo caso controllo, infatti, per tipo di disegno hanno una prevalenza artefatta, che non consente il calcolo dei valori predittivi. Il dato fornito dai valori predittivi è necessario per valutare l'utilità reale del test nel contesto clinico in cui si intende applicare, informazione essenziale ai fini della formulazione di

raccomandazioni di comportamento clinico che basate sul principio dell'appropriatezza, ovvero utilità clinica e bilancio costo/beneficio.

### **Quesito 3**

La revisione sistematica del Quesito 3b, vista la natura del quesito stesso, ha incluso letteratura relativa all'accuratezza degli strumenti disponibili per valutare il carico anticolinergico dei farmaci in persone con demenza, quindi di determinare in modo accurato farmaci che possono causare le conseguenze potenziali di un carico anticolinergico eccessivo e/o inappropriato in persone con demenza. Per quanto riguarda la riconciliazione dei trattamenti farmacologici sono citati nel documento i documenti NICE relativi all'argomento.

### **Quesito 4**

Per quanto riguarda il delirium, ne è stato approfondito il tema dell'approccio diagnostico sulla base dei criteri DSM-5 inserendo nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 4 il seguente testo":

*"IL DSM-5 definisce il delirium come un disturbo neuropsichiatrico ad esordio acuto caratterizzato principalmente da disturbo dell'attenzione, con ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere o shiftare l'attenzione, e alterata consapevolezza di sé rispetto all'ambiente. A questi sintomi possono associarsi alterazioni della memoria, dell'orientamento, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali e della percezione.*

*La gravità del quadro clinico ha andamento fluttuante nel corso della giornata. I criteri diagnostici prevedono per definizione che i deficit delle funzioni cognitive citate non siano spiegabili sulla base di un preesistente disturbo neurocognitivo e non si verificano in un contesto di grave riduzione dei livelli di arousal.*

*La diagnosi di delirium è complessa; la condizione spesso riconosce eziologie molteplici. Il delirium può essere dovuto ad altra condizione medica (esempio tossico-metabolica) sottostante che può essere sospettata con il supporto di anamnesi, esame obiettivo o esami ematochimici. Il delirium può essere legato a intossicazione (alcol, oppioidi, ipnotici, amfetamina) o sospensione di sostanze (es alcol, oppioidi, sedativi, ipnotici, ansiolitici), ed esposizione a tossine"*

### **Quesito 5**

Per quanto riguarda il *counseling* genetico nelle demenze, la revisione sistematica della letteratura effettuata, ampliata anche da ricerche mirate, non ha prodotto studi specifici su tale argomento.

### **Quesiti 6-7-8**

In relazione ai commenti effettuati relativamente ai quesiti 6, 7 e 8, si ribadisce che la LG ha come mandato quello di minimizzare inappropriata e variabilità del comportamento clinico. La LG si prefigge di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione del problema oggetto della LG. La LG indica per definizione il percorso ideale, in termini sia di EBM sia di valutazione costo beneficio per il SSN cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere. Tale documento (Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze), come indicato nei documenti di indirizzo della Conferenza Unificata, dovrebbe essere la base sulla quale i servizi territoriali definiscono i propri PDTA tenendo conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale.

### **Quesito 11**

In relazione alle osservazioni poste per il Quesito 11, si specifica che tale quesito aveva come obiettivo, in linea con la strategia definita dalla LG NICE, identificare tutti gli studi che indagavano l'efficacia di interventi e strategie mirati a ridurre la progressione delle patologie fisiche coesistenti, quindi con diagnosi precedente alla diagnosi di demenza. L'ambito del quesito, così come l'ambito della LG, non includeva il tema della prevenzione primaria o secondaria. Si specifica che per la revisione sistematica della letteratura effettuata per il Q11 sono stati considerati tutti gli studi che riportavano dati su interventi e strategie di gestione delle patologie concomitanti in persone con demenza che fossero quindi diverse da quelle adottate in persone senza una diagnosi di demenza. In assenza di prove specifiche che rispondessero a tali criteri di eleggibilità si è fatto riferimento alle indicazioni incluse nelle LG di riferimento riportate nella specifica tabella.



**Quesito 12**

In riferimento ai commenti relativi alla nomenclatura utilizzata nel Quesito 12, posto che nel DSM sono contenuti tutti i termini elencati nella LG DEM, i termini ansia e depressione sono considerati nel DSM come sintomatologia, sono stati, per maggiore chiarezza, sostituiti con la dicitura della definizione diagnostica, quindi "disturbo di ansia" e "disturbi depressivi", i termini "disturbi da uso di sostanze" e "disturbi di personalità" restano immutati in quanto inclusi come definizioni diagnostiche nel DSM, mentre il termine "psicosi" può essere sostituito con la definizione diagnostica del DSM "disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici" e "disturbi bipolari e disturbi correlati" e non con le definizioni generiche di "schizofrenia" e "disturbo bipolare" che non sono definizioni diagnostiche contenute nel DSM-5.

**Quesito 15c**

Il Panel multidisciplinare, dopo ampia discussione, ha ritenuto di non limitare la revisione della letteratura ai farmaci attualmente in corso di valutazione, ma ha ritenuto invece utile approfondire il tema su tutta la classe di farmaci biologici per AD che agiscono sulla beta-amiloide e sulla proteina tau.

Si specifica che la valutazione delle evidenze e la conseguente raccomandazione approvata dal Panel di esperti è stato frutto di una attenta analisi dell'efficacia e sicurezza delle singole molecole.

Si sottolinea che, nel testo, quando si afferma che gli anticorpi monoclonali sono in corso di valutazione regolatoria e non sono ancora approvati, il riferimento è agli enti regolatori europei ("In Italia e nell'Unione europea..."). Dunque, non è stato fatto alcun riferimento all'approvazione presso altri enti regolatori quali quello americano e giapponese che hanno dato piena approvazione al farmaco lecanemab. Si sottolinea inoltre, che il testo non può essere una eredità del NICE in quanto questo tema non era coperto dalle linee guida inglesi. La linea guida in alcun modo dichiara non necessaria ai fini terapeutici la ricerca del ApoE. Al contrario, nell'analisi delle evidenze, il GdL sottolinea che le recenti evidenze suggeriscono un maggior beneficio di lecanemab nei soggetti non portatori di ApoE ε4, un minor beneficio nei portatori eterozigoti di ApoE ε4 e un ancor minore beneficio nei portatori ApoE ε4 omozigoti. Il GdL tuttavia sottolinea che in un setting di real world caratterizzare il genotipo di tutti i soggetti eleggibili al trattamento costituirebbe sicuramente un elemento di notevole impatto sul SSN. Il GdL però è consapevole che, in uno scenario in cui nuovi farmaci biologici si dimostrino capaci di modificare il corso della malattia in termini di significativo e rilevante beneficio clinico per i pazienti, il SSN italiano sarà chiamato ad adeguare i propri servizi di diagnostica anche al profiling del genotipo ApoE.

Per quanto riguarda la definizione della forza e direzione delle raccomandazioni in accordo con il metodo GRADE, ricordiamo che la definizione della direzione e della forza delle raccomandazioni è stata determinata utilizzando il framework evidence to decision nell'ambito del sistema GRADE. Tale framework elenca esplicitamente tutti i criteri che il panel di esperti tiene in considerazione nel determinare forza e direzione di ciascuna raccomandazione. Come da sistema GRADE e come riportato nella LG: 1) nel caso di raccomandazioni forti seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi; 2) in caso di raccomandazioni deboli: seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore attenzione le circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici.

**Quesito 16.**

In relazione alle osservazioni poste per il Quesito 11, si specifica che tale quesito fa riferimento al riposizionamento di farmaci con indicazione iniziale al trattamento di condizioni ritenute coinvolte nel processo eziologico della demenza. Quindi all'utilizzo di tali trattamenti per il trattamento dei sintomi cognitivi in persone con demenza che non hanno la condizione iniziale per cui è indicato il farmaco (es. uso di metformina in persone con demenza senza diabete). Pertanto, l'obiettivo della revisione sistematica della letteratura era identificare trial clinici randomizzati e controllati che valutassero il riposizionamento di farmaci impiegati per altre patologie e valutare come questi, sulla base di un rationale biologico, potessero agire sul rallentamento del declino cognitivo in persone che hanno già ricevuto una diagnosi di demenza. Lo stakeholder sottolinea che i farmaci antidiabetici GLP1-ras non sono stati presi in considerazione. Sulla base di questo commento, il GdL ha eseguito un approfondimento sul tema dei farmaci GLP1-ras nella demenza. È stato identificato uno studio

(Cukierman-Yaffe 2020)<sup>13</sup> sull'effetto della dulaglutide sugli esiti cognitivi in persone con declino cognitivo e diabete di tipo 2. Lo studio è una analisi esplorativa del REWIND trial (Gerstein 2019)<sup>14</sup> che includeva pazienti con declino cognitivo e diabete di tipo 2, ma nessuna diagnosi di demenza. Sono stati identificati inoltre i seguenti studi: lo studio LEADER (Marso 2016)<sup>15</sup> che investigava l'uso di liraglutide, lo studio SUSTAIN-6 (Marso 2016)<sup>16</sup>, che investigava l'uso di semaglutide sottocutanea, lo studio PIONEER 6 (Husain 2019)<sup>17</sup> che investigava l'uso di semaglutide orale. Tutti e tre gli studi investigavano l'uso di queste terapie in persone con diabete di tipo 2 e assenza di demenza. I tre studi indagavano se la somministrazione dei GLP1-ras poteva ridurre l'incidenza di demenza. Un recente studio (Nørgaard 2022) eseguiva una analisi pooled dei tre trial e di uno studio da registro nazionale svedese, osservando una riduzione dell'incidenza di demenza in persone con diabete di tipo 2. Per quanto i dati risultino interessanti e dimostrino preliminarmente una riduzione dell'incidenza di demenza, questi studi non rispettano i criteri di inclusione predefiniti dalla revisione condotta nell'ambito di questo quesito. Inoltre, è stato identificato un ulteriore studio che investigava se liraglutide migliorava la memoria in persone obese con prediabete o diabete di tipo 2. Anche in questo caso, lo studio non rispetta i criteri di inclusione della revisione. È stato identificato lo studio ELAD, un trial di 12 mesi condotto su persone con AD che investigava l'efficacia di liraglutide. Lo studio ELAD sembra rispettare i criteri di inclusione imposti dalla revisione in quanto arruolava pazienti con demenza di Alzheimer anche se non è chiara se la presenza di diabete di tipo 2 era criterio di esclusione o meno. Tuttavia, ad oggi l'unica pubblicazione legata allo studio ELAD è una presentazione orale e non una pubblicazione peer-reviewed. La pubblicazione dell'abstract a cui si fa riferimento è Edison 2021<sup>18</sup>. Il GdL inoltre ha identificato due trial di fase 3 (EVOKE e EVOKE+) che indagano l'efficacia di semaglutide nel trattamento del MCI/early AD. Tuttavia, i dati di questi studi non sono ancora disponibili in quanto i trial sono in corso e gli esiti sono attesi per il 2025 (Atri 2022)<sup>19</sup>. Infine, è stato identificato uno studio (Gejl 2016)<sup>20</sup> che, sebbene ricadesse nell'arco temporale della LG NICE (la stringa del NICE si ferma al febbraio 2017), non è stato incluso dalla LG in quanto aveva come unico esito di interesse il metabolismo del glucosio, mentre la performance cognitiva era considerata esito esplorativo (doi: 10.3389/fnagi.2016.00108). Pertanto, l'assenza di evidenze dirette sull'uso di farmaci riposizionati per il trattamento della demenza non permette ad oggi di formulare indicazioni alla pratica clinica o alla ricerca all'interno della linea guida.

#### **Quesito 18**

In relazione alle osservazioni poste e alla letteratura suggerita per il Quesito 18, il GdL sottolinea che nelle evidenze è presente lo studio di Ravina et al. (2005)<sup>21</sup>. Lo studio di Leroi et al. (2004)<sup>22</sup>, come da linea guida NICE, non è stato incluso nella sintesi delle evidenze in quanto il trial includeva pazienti con mild cognitive impairment e demenza associati a malattia di Parkinson. Lo studio, di 16 partecipanti, dichiarava che nove soggetti avevano una diagnosi di

<sup>13</sup> Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jul;19(7):582-590. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):e9. PMID: 32562683.

<sup>14</sup> Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-130.

<sup>15</sup> Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.

<sup>16</sup> Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.

<sup>17</sup> Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851.

<sup>18</sup> Edison, P., Femminella, G.D., Ritchie, C.W et al. Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2021; 17: e057848.

<sup>19</sup> Atri, A., Feldman, H.H., Hansen, C.T. et al. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2022; 18: e062415.

<sup>20</sup> Gejl M, Gjedde A, Egefjord L et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016 May 24;8:108.

<sup>21</sup> Ravina B, Putt M, Siderowf A et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(7): 934-9.

<sup>22</sup> Leroi I, Brandt J, Reich S et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19(1): 1-8.

	<p>demenza (secondo DSM-IV) mentre sette soggetti avevano un disturbo cognitivo non ulteriormente specificato. I dati di efficacia, tuttavia, non erano divisi per tipo di diagnosi. Di conseguenza, si è ritenuto opportuno escludere lo studio. Lo studio di Aarsland et al. (2009)<sup>23</sup> includeva partecipanti sia con PDD sia con DLB. Il GdL ha ritenuto non opportuno includere tale studio, in cui non era possibile stratificare i risultati di efficacia clinica per tipo di patologia. Al contrario, lo studio Emre et al. (2010)<sup>24</sup>, che valutava l'efficacia di memantina 5mg/die sempre in popolazioni con DLB e PDD, riportava delle analisi stratificate per tipo di patologia. Il GdL ha dunque ritenuto opportuno includere tale studio. Nella sintesi delle evidenze, lo studio Emre et al. (2010) è riportato sia nel paragrafo su memantina in persone con DLB sia nel paragrafo su memantina in persone con PDD.</p> <p>Il numero in apice al termine "Rivastigmina" trova riscontro subito sotto la tabella dei criteri di eleggibilità con la seguente frase: "La rivastigmina in capsule è a oggi l'unico inibitore delle acetilcolinesterasi con indicazione per il trattamento della demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson. L'uso di donepezil in capsule, galantamina in capsule e rivastigmina in cerotto è off-label".</p> <p>La stringa di ricerca utilizzata dal NICE e rilanciata per l'aggiornamento della letteratura nella LG DEM prevedeva l'inclusione di tutti gli inibitori delle acetilcolinesterasi, inclusa la galantamina. Tuttavia, sia la linea guida NICE sia la presente linea guida non hanno identificato alcuno studio sull'uso della galantamina nel trattamento di demenza a corpi di Lewy e della demenza associata a malattia di Parkinson. Come suggerito, è stato specificato nella sintesi delle evidenze che non sono state reperite evidenze sull'uso della galantamina dalla ricerca della letteratura, sebbene fosse indicato nella analisi delle evidenze quanto segue: "Le prove sugli AChEI hanno riguardato esclusivamente donepezil e rivastigmina, mentre dopo aggiornamento della letteratura, anche questa Linea Guida non ha identificato prove disponibili a supporto del trattamento della demenza a corpi di Lewy (Dementia with Lewy Bodies, DLB) con galantamina.". Inoltre, il GdL, in linea con quanto raccomandato dal NICE, ha stabilito di mantenere una raccomandazione a "considerare" l'uso di galantamina in persone con DLB solo nei casi in cui donepezil e rivastigmina non siano tollerati.</p> <p>In riferimento all'osservazione relativa alla strutturazione delle sintesi e analisi delle prove in base a una stratificazione per gravità di malattia in quanto le raccomandazioni sono formulate stratificando per gravità di malattia. Il GdL sottolinea che nella analisi delle evidenze è specificato quanto segue "La letteratura considerata, in assenza di alcun aggiornamento rispetto alla LG NICE, ha visto l'inclusione di persone con DLB di grado da lieve a moderato". Di conseguenza, si sottintende l'assenza di evidenze relative a stadi di malattia più gravi di DLB. Il GdL, tuttavia, ha aggiunto una specifica nel paragrafo iniziale della sintesi delle evidenze su DLB riportando che le evidenze incluse sono relative esclusivamente alle forme di DLB di grado lieve-moderato.</p> <p>Per quanto riguarda le raccomandazioni relative a PDD, il GdL ha confermato le raccomandazioni della LG NICE NG97 la quale fa riferimento alla LG NICE NG71 su malattia di Parkinson. Le evidenze identificate dalla presente linea guida non aggiornano quelle riportate dal NICE, che si riferivano a PDD di grado da lieve a moderato. La presente linea guida ha confermato le raccomandazioni del NICE ad offrire gli inibitori delle acetilcolinesterasi in persone con PDD di grado lieve-moderato in base al bilancio rischio beneficio riportato dal corpo di evidenze. Il GdL, inoltre, seppure in assenza di evidenze dirette, ha deciso di mantenere anche la raccomandazione di considerare l'uso degli inibitori in persone con PDD grave in quanto, come riportato nell'analisi delle prove: "Sebbene siano disponibili solo le evidenze su inibitori delle acetilcolinesterasi in PDD di grado lieve-moderato, il GdL ha ritenuto di dover confermare la raccomandazione della LG NICE a considerare il trattamento con inibitori anche in persone con demenza grave associata a malattia di Parkinson. Il GdL, infatti, concorda con quanto riportato dal NICE sui possibili effetti dannosi conseguenti all'interruzione del trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi."</p> <p><b>Quesito 20</b></p> <p>In riferimento alle osservazioni relative ai Quesiti 20, si ribadisce che la revisione sistematica della letteratura è stata condotta, come per tutti i quesiti della LG, in base al metodo GRADE, ampiamente utilizzato e riconosciuto come <i>gold standard</i> a livello internazionale. In base a questa metodologia, la letteratura è stata reperita, selezionata e ne è stata valutata la qualità in modo strutturato, utilizzando anche lo strumento GRADE Pro, che considera, tra gli altri parametri, anche quello dell'imprecisione, ovvero il livello di precisione della stima del singolo studio o della metanalisi di singoli studi, che dipende anche dalla</p>
--	--

<sup>23</sup> Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):613-8.

<sup>24</sup> Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10): 969-77.

dimensione del campione su cui è calcolata. I criteri di eleggibilità sono riportati nella LG. L'inclusione è stata limitata a studi sperimentali controllati in quanto unico disegno considerato adeguato a rispondere in modo appropriato a quesiti relativi all'efficacia. Come gruppo di controllo ci si è limitati a considerare solo studi con almeno un gruppo di controllo con *usual care* in quanto studi con confronto tra due interventi sperimentali non consentono di stabilire l'efficacia assoluta dei singoli interventi. Analogamente, studi che analizzavano combinazioni tra due o più interventi non sono stati inclusi (a meno che il trial non includesse anche altri bracci con persone allocate ai singoli interventi separatamente) in quanto tale disegno non consente di valutare l'efficacia dei singoli interventi e di comprendere il valore aggiuntivo della combinazione. Tale aspetto sarà ulteriormente specificato nella metodologia della LG DEM.

Il FINGER study (The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) è uno studio con obiettivo di implementare strategie per la prevenzione del declino cognitivo in persone sane a rischio di cognitive impairment o demenza. La LG non ha incluso nel proprio ambito il tema della prevenzione. Sono inclusi nella LG studi che utilizzano approcci multidisciplinari, interventi multimodali o multicomponenti e interventi personalizzati basati su valutazioni multidimensionali mirati anche a migliorare l'attenzione alla salute globale e a uno stile di vita più sano.

il Quesito 20 si concentra specificamente sull'identificazione di interventi efficaci nel migliorare i sintomi cognitivi, per quanto riguarda l'individuazione di interventi efficaci nel trattamento dei sintomi non cognitivi è incluso nel documento il Quesito 21, per il quale è stata effettuata una revisione sistematica specifica.

Per quanto riguarda l'aromaterapia, lo studio di Ballard 2002, uno studio su 72 partecipanti trattati con aromaterapia (melissa, lavanda) è incluso nel Quesito 21, quindi valutato come evidenza relativa all'efficacia del trattamento aromaterapico sui sintomi non cognitivi. Le evidenze relative all'aromaterapia non sono state valutate come sufficienti a supportare una raccomandazione specifica a favore dell'aromaterapia, anche in base alla numerosità del campione degli studi inclusi. Sono state formulate raccomandazioni specifiche sull'approccio non farmacologico alla gestione dei sintomi non cognitivi.

Per quanto riguarda la fototerapia, nel Quesito 21 sono stati considerati 5 studi sulla fototerapia per il trattamento dei sintomi non cognitivi quali agitazione o ansia, e 4 studi sulla fototerapia per il trattamento specificamente dei disturbi del sonno. Sulla base di questi ultimi 4 studi, assieme alle altre evidenze raccolte in relazione agli approcci di gestione dei disturbi del sonno, è stata formulata la raccomandazione 142.

La LG contiene quesiti specifici per il trattamento farmacologico (Quesiti dal 15 al 19) e non farmacologico (Quesito 20) dei sintomi cognitivi della demenza e quesiti specifici sul trattamento farmacologico (Quesito 21) e non farmacologico (Quesito 21b) dei sintomi non cognitivi della demenza. Per il Quesito 20 sono stati analizzati globalmente 223 articoli e per i Quesito 21 sono stati analizzati 141 articoli.

Come da approccio del NICE, studi sull'uso di integratori o prodotti nutraceutici sono stati inclusi nella categoria dei trattamenti "non farmacologici" in quanto tali sostanze non sono sottoposte allo stesso procedimento di approvazione dei farmaci e non possiedono indicazioni terapeutiche definite. Sono comunque stati trattati a parte sia nella sintesi e analisi delle evidenze sia nella discussione delle raccomandazioni. Tale aspetto sarà ulteriormente specificato nella metodologia della LG DEM.

Nella LG sono inclusi i Quesiti 21a "Quali sono gli interventi farmacologici più efficaci per gestire i sintomi non cognitivi della malattia, come psicosi, depressione, cambiamenti comportamentali in persone con demenza?" e 21b "Quali sono gli interventi non farmacologici più efficaci per gestire i sintomi non cognitivi della malattia, come psicosi, depressione, cambiamenti comportamentali in persone con demenza?"

**Quesito 22**

La definizione di malattia intercorrente include qualunque condizione o disturbo cronico o acuto che interviene durante il corso di un'altra condizione clinica. Il rischio di cadute o disturbo relativo alla mobilità è considerata la condizione intercorrente sulla quale è necessario intervenire per evitare cadute e relative lesioni. La frattura dell'anca, ad esempio, è considerata la condizione acuta, usualmente conseguenza della caduta, da trattare.

Essendo il Quesito 21 esplicitamente riferito all'individuazione di strategie efficaci per l'identificazione e il trattamento di condizioni che si verificano nel corso della malattia, il delirium è stato considerato come condizione che si presenta in acuto in persone già con una diagnosi di demenza. Nel Quesito 4 invece l'obiettivo era l'identificazione di test per discriminare delirium e demenza in persone ricoverate con diverse condizioni acute in assenza di una diagnosi di delirium o demenza.

Il Quesito 22 è specificamente orientato alla valutazione di strumenti per l'identificazione e il trattamento di malattie intercorrenti, ovvero condizioni acute o croniche che si presentano nel corso della demenza, e non sintomi della demenza stessa, che sono trattati nei Quesiti precedenti. Nello specifico, i sintomi non cognitivi sono trattati nel Quesito 21.

		Le evidenze relative alla gestione della frattura del femore, come per gli altri temi di interesse del Quesito, sono relative ad interventi specifici per persone con demenza che differiscono rispetto alle persone senza demenza. Sono riportate tutte le evidenze reperite sul tema, che si riferiscono solamente alla riabilitazione, per i restanti aspetti della gestione di è rimandato, pertanto, ai documenti di indirizzo più aggiornati e validi.
<b>Società Italiana di Neurologia (SIN)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	Le singole raccomandazioni sono formulate in modo non sempre chiaro così come non appare di facile interpretazione la forza del giudizio quando riguardano quesiti in forma negativa. Anche la definizione della popolazione target non è del tutto chiara e esaustiva non essendo state adeguatamente valutate forme di demenza rare e forme di demenza complicate
	GdL	Si ringrazia per il commento. La definizione della direzione e della forza delle raccomandazioni è stata determinata utilizzando il framework Evidence To Decision nell'ambito del sistema GRADE. Tale framework elenca esplicitamente tutti i criteri che il panel di esperti tiene in considerazione nel determinare forza e direzione di ciascuna raccomandazione. Come da sistema GRADE e come riportato nella LG: 1) nel caso di raccomandazioni forti seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi; 2) in caso di raccomandazioni deboli: seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore attenzione le circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici. In merito alla popolazione target della LG, quindi la popolazione a cui si riferiscono le raccomandazioni, è la popolazione con demenza o sospetto diagnostico di demenza, quindi con sintomatologia di demenza. Per quanto riguarda l'assenza di ulteriori riferimenti a forme rare o complesse, si ricorda che per definizione le raccomandazioni formulate all'interno di linee guida <i>evidence based</i> sono necessariamente raccomandazioni che forniscono indicazioni sul migliore standard di comportamento clinico basate sulle prove stimate sulle popolazioni arruolate negli studi; la contestualizzazione, l'adattamento a specifiche condizioni del singolo paziente, compreso la violazione motivata della raccomandazione, è compito del difficile mestiere del professionista sanitario e demandato, per quanto riguarda gli aspetti organizzativi, allo strumento dei PDTA.
<b>Adesione</b>	S	Gli indicatori individuati sono relativi alle single raccomandazioni ma queste non risultano esaustive e inclusive delle varie forme di demenza nonché delle condizioni che complicano il quadro clinico. Le responsabilità dei vari operatori della salute non sono definite e non è chiaro come le LGs si inseriscano nel contesto del DM77. Infine, mancano istruzioni e procedure operative relative al CDCD.
	GdL	Si ringrazia per il commento. La LG ha come mandato quello di minimizzare inappropriately e variabilità del comportamento clinico. Si prefigge, inoltre, di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione del problema oggetto della LG. La LG indica per definizione il percorso ideale, in termini sia di EBM sia di valutazione costo beneficio per il SSN cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere. Tale documento (Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze), come indicato nei documenti di indirizzo della Conferenza Unificata, dovrebbe essere la base sulla quale i servizi territoriali definiscono i propri PDTA tenendo conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale.
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	Le fonti utilizzate non sembrano del tutto aggiornate e la qualità delle prove non sono sempre eccellenti, tanto da generare il dubbio che la forza e la direzione in diversi casi siano coerenti con una selezione di prove inadeguata
	GdL	Si ringrazia per il commento. Le revisioni sistematiche condotte per la LG sono state definite sulla base di strategie di ricerca strutturate, mutate per lo più dalle strategie condotte dal NICE, definite da un gruppo di esperti documentalisti. Le strategie sono state utilizzate per la ricerca di letteratura da fonti bibliografiche strutturate, quali PubMed, Embase e i database della Cochrane Library. La letteratura reperita è stata selezionata e sono stati applicati criteri di inclusione definiti sulla base dell'approccio del NICE e del metodo GRADE. La letteratura inclusa è stata valutata qualitativamente utilizzando le checklist adottate a livello internazionale per la valutazione qualitativa della letteratura. La valutazione complessiva del corpo di evidenze per ciascun esito considerato all'interno dei singoli quesiti è stata effettuata adottando l'approccio del GRADE, utilizzando anche lo strumento GRADE Pro. Nella sintesi ed analisi delle evidenze disponibili non sono stati applicati filtri di qualità, pertanto non è stato deciso di includere solo studi di buon livello, ma sono state riportate tutte le evidenze disponibili, inclusi gli studi di bassa qualità, in base ad un approccio conservativo che consentisse di avere un panorama completo della letteratura disponibile.

<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	In larga parte
	GdL	Si ringrazia per il commento.
<b>Giustificazioni</b>	S	In particolare nelle raccomandazioni relative ai quesiti 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 la forza delle singole raccomandazioni appare contestuale alla non ottimale qualità delle prove e condizionata più da giudizi personali che da evidenza delle prove, non offrendo in molti casi giustificazioni esaustive
	GdL	Si ringrazia per il commento. In linea con quanto indicato nei commenti generali posti in premessa al presente documento, si ricorda che la forza delle raccomandazioni è stata definita in base all'approccio GRADE, quindi in base alla valutazione di tutti gli elementi considerati nel Framework Evidence to Decision. Tale framework include, assieme alla valutazione della qualità intrinseca del corpo di evidenze, anche la considerazione di elementi quali ad esempio il bilancio rischio/beneficio, costo/beneficio, accettabilità e fattibilità. Tutte le raccomandazioni sono state discusse con il panel multidisciplinare e sono state votate dai membri del panel.
<b>Commenti generali</b>	S	<p>Il documento esprime un rilevante lavoro da parte della Commissione. Tuttavia, esso appare non rispondere appieno alle necessità gestionali di una realtà quella della demenza e del declino cognitivo in larga parte caratterizzata da complessità e comorbilità, la cui presenza impone percorsi di presa in carico mirati ai bisogni assistenziali piuttosto che alla condizione demenza. La mancanza di una definizione del ruolo dei CDCD così come una sostanziale distanza da percorsi della cronicità e fragilità sono ulteriori elementi critici che limitano la forza del documento</p> <p><b>Conflitti di Interesse e Avvertimento</b>  Quanto di seguito riportato esprime l'opinione dell'Ufficio di Presidenza della Società Italiana di Neurologia (d'ora in poi definita Presidenza). Considerata l'importanza del Documento, la Presidenza porterà quanto dichiarato all'attenzione del Consiglio Direttivo in data 07/Novembre/2023 per una formale approvazione.  Relativamente a quanto contenuto, la Presidenza dichiara di non avere conflitti, avendo soprasseduto ad esprimere giudizi su terapie farmacologiche specifiche. Infine, considerati gli stretti rapporti con la Associazione SINDEM, si dichiara che quanto da SINDEM espresso è stato un ulteriore elemento di valutazione per la redazione di quanto di seguito.</p> <p><b>Premesse</b>  La Presidenza della SIN apprezza lo sforzo compiuto dal Comitato Scientifico SNLG nella redazione di un documento le cui finalità sono rilevanti per la vasta comunità di professionisti coinvolti e per una condizione, quella delle Demenze, di grande impatto sociale e economico, oltre che sanitario e assistenziale. Proprio per la rilevanza e la esigenza di Linee Guida aggiornate e obbiettive, La Presidenza esprime la necessità che siano riportate le modalità di selezione del Comitato Scientifico e del panel di esperti. Allo stesso modo, la Presidenza ritiene che sia corretto che siano esplicitati i potenziali conflitti di interesse e le affiliazioni di coloro che hanno contribuito alla redazione delle Linee Guida. In tale ambito appare rilevante segnalare se gli esperti ovvero le strutture di affiliazione hanno avuto rapporti o relazioni con aziende farmaceutiche o siano stati relatori in eventi sponsorizzati da aziende portatrici di interessi. La Presidenza SIN esprime la necessità che tra i membri del panel dovessero essere inclusi esperti di Medicina Nucleare, esperti di Neurofisiologia, esperti di Neuroradiologia, esperti di BioChimica Clinica, ponendo un ulteriore limite sulla validità del documento.</p> <p><b>Prefazione</b>  Il documento indica il numero dei cosiddetti affetti da demenza o decadimento cognitivo, senza alcun riferimento a dati epidemiologici nazionali. In realtà, sulla base di dati epidemiologici ricavabili da Agenzie di Tutela Salute è possibile ricavare numeri più alti ovvero almeno 1.300.000 i pazienti con Demenza conclamata e almeno 2 milioni i soggetti con decadimento cognitivo primario e secondario.  Un elemento su cui si ritiene che non vi sia accordo consiste nella determinazione della condizione definita MCI quale entità morbosa mentre è noto che tale condizione non può essere equiparata ad una malattia essendo suscettibile di remissione, stabilizzazione o peggioramento.</p> <p><b>OBIETTIVI E AMBITO DELLA LINEA GUIDA</b>  Il documento ha come obiettivo primario produrre raccomandazioni basate sulle migliori e più aggiornate prove disponibili, mirate a facilitare e uniformare la diagnosi tempestiva e a garantire la disponibilità e l'adeguatezza di una presa in carico coordinata e dei migliori trattamenti disponibili.</p>

	<p><b>Criticità</b>  Il documento attuale, tuttavia, esprime la sua adesione alle LG NICE la quale è stata elaborata a complemento della normativa esistente in materia di gestione e organizzazione dell'assistenza alle persone con demenza e include indicazioni per garantire la qualità dell'assistenza fornita dai servizi e dai professionisti sanitari. Tale affermazione rende come altre riferite al nostro Paese già di per sé anomalo l'approccio essendo la Gran Bretagna di fatto assai diversa nell'organizzazione rispetto all'Italia. Infatti, il numero di Neurologi è di 10 volte almeno ridotto, i numeri dei centri molto più basso e la organizzazione del sistema sanitario non equiparabile.</p> <p>Consigli: la Presidenza ritiene che il documento debba tener conto delle differenze tra UK e il nostro Paese sottolineando che per alcune questioni/domande la letteratura citata debba essere presa con cautela.</p> <p><b>Ambito</b>  <b>Criticità</b>  La sintomatologia della demenza, conseguente alla grave compromissione delle funzioni cognitive, è caratterizzata da una disabilità progressiva la cui gestione clinica e assistenziale risulta estremamente complessa. Questa affermazione appare circolare, essendo il termine demenza riferito alla compromissione delle funzioni cognitive sebbene non sempre definibile grave. Va, inoltre, tenuto presente che la condizione clinica del paziente con deficit cognitivo è generalmente caratterizzata dal fenomeno della multimorbilità che è un fattore di rischio importante di disabilità a cui si accompagnano problemi somatici, psichiatrici, sociali, etici e medico-legali.  La percentuale di soggetti con demenza affetti da multimorbilità è funzione dell'invecchiamento più che della demenza tanto che nei soggetti di età inferiore ai 75 anni essa interessa meno del 30% degli individui  Consigli: la Presidenza ritiene che tra gli obiettivi si includa la gestione delle forme di demenza complesse ovvero la gestione di pazienti portatori di complessità</p> <p><b>Criticità</b>  Il documento cita un lavoro di Sachdev del 2013 affermando che "sulla base dei risultati prodotti da uno studio su persone di età superiore a 60 anni (Sachdev 2013), la prevalenza di MCI si stima essere del 5,9% in persone di età superiore a 60 anni. In un'analisi per specifica fascia di età, la prevalenza va dal 4,5% nella popolazione da 60 a 69 anni, fino al 5,8% nella popolazione da 70 a 79 anni e al 7,1% nella popolazione da 80 a 89 anni. Il MCI è considerato un rilevante fattore di rischio di demenza e quindi un potenziale target per trattamenti farmacologici e non farmacologici. La natura di tale condizione, però, non è stata ancora del tutto chiarita, e restano diversi aspetti da esplorare. I soggetti con MCI, infatti, mostrano un tasso di progressione annuale a demenza che va dal 5% al 15% a seconda del setting e dei criteri diagnostici applicati". Il riferimento bibliografico appare decontestualizzato rispetto al territorio nazionale e rispetto agli attuali dati demografici.</p> <p>Consigli.  Secondo una recente indagine ISTAT, sono circa 4,5 milioni di individui di età pari o superiore ad 80 anni (il 7,5% del totale della popolazione); circa 18,1 milioni di persone hanno età pari o superiore a 60 anni (il 30,5% della popolazione). In assenza di dati epidemiologici nazionali e in assenza di omogenei criteri diagnostici circa la condizione MCI, la stessa stima del 5,9% appare arbitraria e approssimativa. Inoltre, la stessa formulazione sembra suggerire che non tutti i casi di MCI evolvono verso la condizione di Demenza, ponendo di fatto non riferibile a condizione morbosa la stessa entità di MCI.</p> <p><b>Sottogruppi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti ricoverati in ospedale.</li> <li>• Pazienti ricoverati in strutture di lungodegenza.</li> <li>• Pazienti residenti in strutture sociosanitarie.</li> <li>• Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, diabete, eccetera).</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persone con patologie psichiatriche.</li> <li>• Persone di età da 40 a 65 anni con demenza ad esordio precoce.</li> </ul> <p><b>Consigli</b> Si ritiene necessario definire se il riferimento alle persone di età 40-65 con demenza precoce riguardi anche coloro che hanno sviluppato la demenza o MCI prima dei 65 anni e che al momento abbiano compiuto un'età maggiore dei 65 anni.</p> <p><b>Trattamenti</b> Trattamenti farmacologici (inclusi nuovi trattamenti biologici e riposizionamento di farmaci), riabilitativi, psicoeducativi, cognitivi e psicosociali per i sintomi cognitivi in persone con MCI o demenza. Le aree tematiche includono aspetti che non sono attualmente previsti dai LEA non essendovi trattamenti dedicati alla condizione MCI mentre ve ne sono se questa sintomatologia è consistente al Parkinson, ad una disendocrinopatia, ad un'errata somministrazione farmacologica ovvero a condizioni correlate a fragilità</p> <p><b>Figure e professionalità coinvolte</b> Assistenti sociali, biologi, caregiver formali e informali, rappresentanti di familiari, dietisti, educatori, fisioterapisti, geriatri, infermieri, logopedisti, medici di medicina generale, neurologi, neuropsicologi, operatori socio-sanitari, psichiatri, psicologi, terapisti della riabilitazione psichiatrica, terapisti occupazionali</p> <p><b>Consigli</b> Si consiglia di includere nella lista ovvero di indicare le ragioni dell'assenza di medici nucleari, neuroradiologi, tecnici di laboratorio, chimici clinici, neurofisiologi, neurochirurghi, genetisti</p> <p><b>QUESITI</b> I quesiti esplorati dal documento sono 24 e coprono 5 ambiti relativi al percorso diagnostico, ai modelli assistenziali, alle cure farmacologiche e non farmacologiche, ai sintomi non cognitivi e alle cure palliative.</p> <p><b>Criticità</b> Molti quesiti, ovvero la maggior parte, sono derivati dal NICE. Due aspetti risultano evidentemente assenti. Il primo è relativo alla prevenzione primaria e secondaria, da molti oggi più che mai considerata strategica per una gestione sostenibile; in questo ambito vi sono numerosi dati a supporto e che riguardano fattori diversi, biologici, medici, sociali, ambientali sui quali non si ritrovano elementi di valutazione. La seconda riguarda l'intreccio tra invecchiamento e complessità, mediato dal ruolo della fragilità somatica, delle condizioni sociali, della riserva e resilienza. Il documento infatti rivela un approccio che sembra negligere il fatto che nella maggior parte dei casi il declino cognitivo si innesta in una condizione di altri bisogni o altre problematiche tra le quali la comorbidità somatica. Questo aspetto condiziona i percorsi diagnostici così come quelli terapeutici, ponendo tra i vari il problema della presa in carico.</p> <p><b>Consigli:</b> si ritiene necessario che il documento affronti la questione della gestione nei diversi luoghi o sedi del SSN dei malati con comorbidità, disabilità e complessità</p> <p><b>METODOLOGIA</b> <b>Criticità</b> Nulla da osservare sulla metodologia di valutazione delle evidenze: Tuttavia, il capitolo non chiarisce chi abbia deciso gli argomenti e quali siano stati i criteri utilizzati per la scelta degli stessi argomenti. La stessa descrizione del processo di selezione dei partecipanti non è chiara e come già ribadito ha escluso dal comitato professionalità strategiche. Il documento infine non chiarisce in che modo siano state selezionate le affermazioni positive o negative sulla base delle quali determinate le raccomandazioni. E' di fatto evidente che in diversi casi di giudizio negativo, questi riguardano affermazioni/quesiti posti con</p>
--	---



formulazione negativa (es. 21. Non escludere una diagnosi di demenza a corpi di Lewy solamente sulla base di un risultato normale all'esame con 123I-FP-CIT SPECT o scintigrafia miocardica con 123I-MIBG. (FORTE NEGATIVA).

Consigli

Indicare i criteri utilizzati per la selezione dei partecipanti; utilizzare affermazioni non negative per evitare equivoci

PERCORSO DI IDENTIFICAZIONE, DIAGNOSI E SUPPORTO POST DIAGNOSTICO

INTRODUZIONE

Criticità

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

È noto che l'invecchiamento della popolazione è ormai generalizzato e che esso non è legato al reddito. In molti casi le affermazioni appaiono concettualmente contestabili (ad esempio Affrontare la demenza è una sfida complessa a partire dalla diagnosi. Per poter accedere alle cure e al sostegno, le persone affette da demenza devono innanzi tutto ricevere una diagnosi). Infatti, a cosa si riferisce il termine diagnosi? Alla presenza di demenza, alle cause, ai meccanismi biologici e neuropatologici, alla sindrome? In altri casi, le affermazioni sono preconcezionali, esprimendo la natura pregiudiziale del documento (ad esempio È evidente negli ultimi anni la rilevanza che la comunità scientifica pone sulla ricerca di biomarcatori che potrebbero consentire una diagnosi precoce della demenza, con l'obiettivo ancora più rilevante di intervenire tempestivamente con trattamenti farmacologici che, quando disponibili, possano modificare la storia naturale della malattia. Nonostante tale assunto, non è in questo momento chiara la resa, in termini di effettivo impatto sulla salute dei pazienti e dei familiari, che deriverebbe da un processo di case finding, processo di valutazione attiva delle persone a rischio di sviluppare la patologia). L'opinione è generica e non suffragata da evidenze scientifiche le quali hanno già ampiamente dimostrato come l'esito di indagini mediante biomarkers biochimici e di neuroimmagine cambia la gestione del malato da parte degli esperti di demenza. In altri casi ancora, appare del tutto chiaro la scarsa conoscenza del fatto che le demenze e i declini cognitivi avvengono per lo più in pazienti anziani, spesso affetti da multimorbidità e in molti casi da fragilità. Lo stesso documento presuppone un mondo immaginario ( ad esempio Il sospetto di demenza posto in un setting di cure primarie consente di affrontare precocemente il successivo più complesso percorso diagnostico presso i CDCD, mirato alla conferma della patologia e alla più raffinata definizione diagnostica differenziale delle diverse forme di demenza, necessaria alla tempestiva pianificazione di interventi mirati) che non prevede altre strade se non quella che trasferisce la questione della identificazione dal MMG al CDCD, neglignendo che in una

quota rilevante questi malati hanno necessità di una presa in carico da parte di più specialisti come peraltro previsto dal DM77. Ancora, il Documento evitando accuratamente le fonti e le citazioni mostra un'assoluta distanza dalla realtà quando afferma erroneamente che "La diagnosi di demenza primaria resta al momento eminentemente clinica, basata sulla conferma di deficit cognitivo rilevato da valutazioni neuropsicologiche mirate e guidata da specifici criteri diagnostici elaborati in contesti di Consensus e Working Group". In realtà l'affermazione appare incongrua sia sul piano clinico (infatti essa presuppone proprietà taumaturgiche che non includono esami ematochimici, esami strumentali) dall'altra presuppone che la demenza primaria possa essere realmente possibile nel contesto di una popolazione anziana e spesso gravata da malattie e trattamenti multipli. Il riferimento alla condizione definita Mild Cognitive Impairment (MCI), (caratterizzata da coinvolgimento di lieve entità di uno o più domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, abilità percettivo-motorie, cognizione sociale) basata su: 1) testimonianza del paziente, di un informatore attendibile o di un clinico; 2) chiari deficit delle prestazioni cognitive risultanti da una valutazione neuropsicologica standardizzata) seppure largamente usata è come noto gravata da fattori quali età, scolarità e aspetti psicosociali, di cui mancano dati normativi solidi nelle età in cui maggiormente si verificano i casi di decadimento cognitivo. Appare peraltro, oltremodo sorprendente, che il Documento non contempli nella spiegazione successiva che la valutazione delle autonomie e delle relazioni è generalmente inaffidabile per la spesso contemporanea presenza di disturbi motori, somatici, relazionali conseguenti ad altre condizioni convergenti. I dati di prevalenza di MCI riferiti agli USA è altro elemento di cautela, in virtù del fatto che reddito, sanità, scolarità oltre che struttura sociale sono peculiari e non esportabili alla realtà nazionale. Lo stesso dato riferito a Perri circa la stabilità o la regressione di MCI ricavati da casistica selezionata e non rappresentativa, oltre ad essere datata ad oltre 15 anni, appare gravata dalla assenza di indagini neuropatologiche così come di un utilizzo appropriato di indagini con biomarcatori. Infatti, il rischio stimato di progressione a demenza nei due anni successivi, sulla base dello studio di Petersen del 2018, pari a meno di 1 caso su 6, è ricavato da campione non rappresentativo, escludendo dallo stesso soggetti con altre patologie somatiche o altre condizioni di rischio. Più avanti, il

Documento si riferisce ai criteri NIA-AA con affermazioni oggi ampiamente superate (ad esempio viene sottolineato nel documento che tali raccomandazioni sono intese esclusivamente per ricerca, mirate a consentire un intervento più precoce in una fase di patologia preclinica/prodromica in cui eventuali terapie in grado di modificarne il decorso possano essere più efficaci). Viene anche ribadito come sia necessario un notevole lavoro per validare i biomarcatori e convalidare i criteri che li utilizzano, in previsione di un uso in ambito assistenziale di comunità, lavoro di validazione che al momento è in corso ma non è stato completato per nessun biomarcatore) dal momento che da allora numerosi sono gli studi che hanno validato diversi biomarcatori, sia mediante PET sia mediante studio liquorale. I commenti relativi alle indagini strumentali e di laboratorio mancano di citazioni e riscontri mentre si esprime ex ante la propria posizione, attualmente superata da numerose evidenze (ad esempio Il ruolo effettivo di questi biomarcatori nel supportare la diagnosi precoce di demenza resta tuttavia da definire, mediante il percorso di validazione necessario (dimostrazione di validità analitica, validità clinica, utilità clinica) tuttora in corso e non ancora completato per nessun biomarcatore). E' chiaro che la diagnosi di precoce di demenza appare di fatto un ossimoro (se il paziente è demente significa che la patologia sottostante è già avanzata) mentre la diagnosi precoce di una condizione neurodegenerativa appare invece ampiamente confermata. Il tentativo di classificare le demenze per silos sindromici o eziologici rimane alla luce di numerosi studi quanto meno velleitaria soprattutto quando ci si riferisce al concetto di vascolare (Il 15-20% dei casi di demenza è rappresentato da demenza vascolare (Vascular Dementia, VaD), mentre circa il 10% delle demenze si ritiene associato a forme miste. Diversi criteri diagnostici sono stati proposti per inquadrare le diverse forme di Demenza vascolare sulla base di dati clinici e radiologici, legati alla distribuzione delle lesioni cerebrali (criteri diagnostici NINDS-AIREN, modified NINDS-AIREN per SIVD-Subcortical Ischaemic Vascular Dementia, criteri ADDTC, DSMIV, ICD10). I dati non sono supportati da fonti e citazioni, ma negano il fatto che le due condizioni, lungi da rappresentare quando contemporanee solo il 10%, non comportano la diagnosi immediata di demenza mista. Analoghe considerazioni devono essere espresse in relazione alla Demenza a corpi diffusi di Lewy. Infatti, oltre a scarse citazioni, datate, si presuppone una compartimentalizzazione superata da numerose evidenze.

#### Sintesi delle prove

##### VALUTAZIONE INIZIALE NEL SETTING NON SPECIALISTICO (Quesito 2a e Quesito 2b)

###### Criticità

L'elaborazione della ricerca per il Quesito 2b (Q2b), sulla base della strategia definita dalla LG NICE, è stato identificare tutti gli studi con disegno diagnostico che valutavano l'accuratezza dei test per l'identificazione di un sospetto di demenza o di deficit cognitivo nel setting non specialistico. La valutazione dei diversi test o scale indica che non vi sono grandi differenze relativamente alla valutazione delle funzioni cognitive. In verità, la valutazione riguarda studi condotti in larghissima maggioranza in paesi stranieri, mentre non si riportano studi condotti in Italia nonostante in molte regioni da tempo vengono applicati PDTA delle Demenze sulla base dei quali i dati sarebbero facilmente estraibili.

##### DIAGNOSI DI DEMENZA NEL SETTING SPECIALISTICO (Quesito 2c)

###### Criticità

L'elenco dei test cognitivi mescola Test Generali tipo MMSE e test neuropsicologici (vedi test Orologio). Non sono inclusi test già in uso da tempo tipo MODA e RBANS. L'AD8 è un questionario. Molti di quelli inclusi non sono mai stati tradotti e standardizzati in Italia.

Non risulta nemmeno chiaro come siano stati selezionati i lavori per quanto attiene al cosiddetto setting specialistico, molto eterogeneo nel nostro Paese.

###### FDG PET

Le citazioni non paiono coerenti con il quesito. I dati di letteratura indicano che la tecnica è accurata nella identificazione di pazienti con demenza.

###### Liquor

Relativamente ai dati riguardanti i biomarcatori liquorali, sono ignorati numerosi studi condotti sia su pazienti con demenza che pazienti MCI, in confronto con il dato neuropatologico o altri dati strumentali. Sorprende che vengano riportati dati generici escludendo non solo le evidenze relative a Tau fosforilata ma anche ai punteggi corretti secondo Erlangen. Appare ancora più sorprendente l'assenza di altri marcatori plasmatici quali NfL mentre invece si riportino altri test mai contemplati nelle LG attuali sulla demenza. Nessun riferimento invece a Esame Neurologico standardizzato o alla ricerca dei segni di liberazione nonché di segni vegetativi o disturbi del sonno, quali elementi per un corretto inquadramento della sindrome.

Demenza di Alzheimer (AD) versus nessuna demenza

	<p>Test cognitivi</p> <p>Free recall score of 5- word test</p> <p>Viene citato un solo studio su 110 partecipanti (Mormont 2012) che analizzava l'accuratezza del 5- word test rispetto alla diagnosi clinica, riportando, con affidabilità bassa, un valore di sensibilità di 0,81 e di specificità di 0,99 per un cut-off <math>\leq</math> _5 e valori di sensibilità di 0,92 e 0,90 e di specificità di 0,90 e 0,96 rispettivamente per un cut-off <math>\leq</math> _9 dei valori di total recall e per un cut-off <math>\leq</math> _15 dei valori totali pesati. Il documento non include uno studio italiano (Rozzini L et al, Behav Neurol, 2017) che riporta valori più alti. Non si individuano riferimenti a studi TMS (Koch et al, 2019, 2020, 2021; Benussi et al., 2020, 2021, 2022)</p> <p>Demenza a corpi di Lewy (DLB) versus demenza di Alzheimer (AD)</p> <p>Nessun riferimento a SAS o RT Quic</p> <p>Demenza frontotemporale (FTD) versus demenza di Alzheimer (AD)</p> <p>Nessun riferimento a biomarkers liquorali o plasmatici né a studi mediante TMS</p> <p>Consigli</p> <p>Includere nell'ambito del capitolo, le evidenze a favore di PETFDG, PET Amiloide, Biomarcatori, EEG, TMS sia per la diagnosi di M. Alzheimer sia per la diagnosi delle altre forme di demenza.</p> <p><b>RACCOMANDAZIONI</b></p> <p><b>VALUTAZIONE INIZIALE NEL SETTING NON SPECIALISTICO</b></p> <p>Nel contesto di questa, non vi sono riferimenti alla gestione di malati complessi o multimorbidi, nonché di soggetti affetti da fragilità o da forme metaboliche. Il punto 2 si riferisce all'esame fisico ma non specifica a cosa si riferisce (esame multidimensionale, somatico, neurologico?) Il punto 5 quando cita sospetto di demenza non è chiaro a cosa si riferisca.</p> <p><b>DIAGNOSI DI DEMENZA NEL SETTING SPECIALISTICO</b></p> <p>Il punto 12 non chiarisce quali esami in aggiunta a quelli già eseguito nel setting non specialistico.</p> <p>Il punto 13 non è chiaro a cosa si riferisca</p> <p>Il punto 14 presuppone una equivalenza di cui non si è data evidenza</p> <p>Il punto 16 genera confusione così come altri successivamente quando l'affermazione è negativa e il giudizio espresso è anche negativo (due negazioni danno un giudizio positivo?)</p> <p>I punti 19, 20, e 21 sono in contraddizione tra loro</p> <p>Il punto 24 appare errato essendo la ereditarietà assai elevata così come le forme genetiche e comunque non chiarisce se le indagini genetiche devono o non devono essere eseguite almeno in chi ha familiarità.</p> <p>Il punto 29 non è chiaro e non si comprende il senso, ovvero se il giudizio negativo su affermazione negativo vuole intendere che nei soggetti MCI non debbano essere offerti (????) biomarcatori per la diagnosi peraltro in disaccordo con le indicazioni provenienti da diverse Società Scientifiche. A tal riguardo, non si comprende come queste LG possano coniugare diagnosi precoce con tutto il resto in assenza di biomarcatori.</p> <p>Il punto 30 non è stato discusso nel capitolo relativo alla validazione dei test predittivi e non indica ogni quanto tempo il test o i test debbano essere ripetuti e fino a quando</p> <p>Quesito 3 – _Farmaci che possono causare o peggiorare il declino cognitivo</p> <p>Si concorda con quanto espresso dal CS Sindem.</p> <p>Relativamente al quesito 3, sembra che la ricerca della letteratura sia stata orientata ai farmaci in grado di determinare demenza e non declino cognitivo. Come noto il declino cognitivo può anche essere temporaneo e/o reversibile. Se il quesito 3b rimanesse invariato, la ricerca dovrebbe comprendere anche i farmaci in grado di causare delirium e/o deficit cognitivo anche in persone già affette da demenza</p> <p>Nelle raccomandazioni (pag 90) manca una spiegazione di come effettuare la revisione. Nel caso di persone anziane alcuni farmaci dovrebbero essere proscritti in accordo con i recentemente pubblicati criteri STOPP/START 2023 (<a href="https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y">https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y</a>) e/o criteri di Beers 2023 (DOI: 10.1111/jgs.18372). Non basta infatti raccomandare di calcolare Anticholinergic Cognitive Burden scale perché il calcolo dello score non è sufficiente per</p>
--	---

	<p>prendere decisioni terapeutiche di riconciliazione farmacologica. In altre parole, se è vero che il calcolo anticolinergico è essenziale nel determinare deficit cognitivo nelle persone anziane (e/o con demenza), è tuttavia necessario fornire indicazioni operative sul come sospendere i farmaci inappropriati.</p> <p>Quesito 4 – _Discriminare la demenza o la demenza con delirium dal delirium isolato</p> <p>Criticità</p> <p>L'obiettivo primario della revisione della letteratura, come definito dalla LG NICE, è stato identificare studi mirati a determinare l'utilità di diversi test diagnostici per discriminare la demenza dal delirium associato a demenza e dal delirium isolato.</p> <p>Qui il documento sembra ignorare il rapporto che esiste tra multimorbidità e cause scatenanti. Il significato del quesito non appare congruo e non vi sono riferimenti a condizioni predisponenti riguardanti la fragilità e la gravità di demenza. La valutazione del delirium in realtà richiede un iter diagnostico non risolvibile con la semplice identificazione mediante scale della presenza di demenza. Manca peraltro alcun riferimento alla necessità di predire lo sviluppo di delirium nella popolazione anziana e multimorbida. Infatti, nessuna attenzione in questo contesto è data alla individuazione del rischio di demenza e alle azioni preventive (Zucchelli, A., Apuzzo, R., Paolillo, C. et al. Development and validation of a delirium risk assessment tool in older patients admitted to the Emergency Department Observation Unit. <i>Aging Clin Exp Res</i> 33, 2753–2758 (2021). <a href="https://doi.org/10.1007/s40520-021-01792-4">https://doi.org/10.1007/s40520-021-01792-4</a>). Nessun riferimento è contenuto circa il ruolo dell'EEG nella diagnosi differenziale del Delirium quando riferito a stato di male non convulsivo.</p> <p>Il punto 37 non indica cosa si intende ovvero se si riferisce ad un supporto trattamento sintomatico del delirium oppure un trattamento eziologico delle cause che hanno determinato lo sviluppo di delirium.</p> <p>Quesito 5 – _Counselling pre, peri e post diagnostico</p> <p>Criticità</p> <p>Il capitolo prende in considerazione unicamente la diagnosi di demenza in forma generica mentre non effettua alcuna valutazione rispetto alla diagnosi di Malattia di Alzheimer o altra forma di Malattia Neurodegenerativa in soggetti con Decadimento Cognitivo Lieve.</p> <p>Si segnala peraltro che uno studio recente (Erlangsen et al., <i>JAMA</i> 2020, 4: 323: 444-454) sul rischio di suicidio indica nei primi 3 mesi dalla diagnosi di una forma di demenza un rischio elevato di suicidio, soprattutto negli individui anziani, ma anche in soggetti più giovani affetti da condizione ereditaria/genetica.</p> <p>Peraltro, la analisi non approfondisce la questione dell'anamnesi psichiatrica e relazionale del malato e del caregivers principale, aspetto che impatta significativamente sulla prognosi e compliance dei malati.</p> <p>Quesito 6 – Bisogni specifici di persone di età da 40 a 65 anni con demenza a esordio precoce</p> <p>Criticità</p> <p>In accordo con quanto espresso dal CS Sindem, questo quesito risente più degli altri di una traduzione piuttosto letterale dall'Inglese e riporta una serie di opportunità e fa riferimento al mondo del lavoro anglosassone (informazione dei diritti dei malati sul posto di lavoro, mancanza di consultazione sulle decisioni del management – l'assenza di eventuali offerte di aggiustamenti ragionevoli a cui avevano diritto sul posto di lavoro). Nella sezione successiva si mettono nelle esperienze generali e coping alcune parti che andrebbero nei servizi di supporto (es. mancanza di servizi adeguati all'età (affidabilità molto bassa).</p> <p>Non viene inserita la necessità di un percorso dedicato alle demenze giovanili e non si fa riferimento alla necessità in questo caso di marcatori biologici e genetici.</p> <p>Quesito 7 – Pianificazione e coordinamento dell'assistenza</p> <p>Criticità</p> <p>In questo ambito, si comprende la finalità della valutazione ma il contenuto appare decontestualizzato rispetto all'organizzazione sanitaria e socio-assistenziale. Il professionista sanitario o sociosanitario (?) non sono definiti nelle loro competenze così come non si comprende di chi dovrebbe prendersi cura non essendo chiaro se parliamo di pazienti con Decadimento Cognitivo o pazienti con demenza avanzata, in presenza o meno di complessità. Il tema appare inoltre non chiarire se si rivolge a luoghi territoriali vedi COT e Case della Salute oppure se include anche CDCD e RSA.</p> <p>Pertanto, le indicazioni che emergono non sembrano dare alcun supporto agli obiettivi preposti.</p> <p>Ancora, manca una Linea Guida su come deve essere organizzato un Centro (verosimilmente un CDCD) che prende in carico un paziente affetto da demenza. Quali sono le figure professionali necessarie per attuare le raccomandazioni proposte (psicologo, assistente sociale, infermiere)?</p> <p>Risulta negletta nella metodologia la parte assistenziale che può essere svolta attraverso un servizio di telemedicina e teleconsulto, così come la parte di</p>
--	--

	<p>monitoraggio mediante sensori a distanza.</p> <p>Consigli</p> <p>Definire criteri e requisiti strutturali e di risorse umane dei CDCD</p> <p>Quesito 8 – _Monitoraggio dopo la diagnosi</p> <p>Criticità</p> <p>Il capitolo non offre evidenze circa la modalità più adatta nel contesto del nostro sistema sanitario. Il GdL, sulla base dell'analisi complessiva degli studi, conferma la considerazione che comunque il modello assistenziale offerto presso i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) che offre più vantaggi deve essere organizzato prevedendo un monitoraggio flessibile, coordinato e multidisciplinare, accessibile a tutte le persone con demenza.</p> <p>Tuttavia, ancora una volta non si pone la dovuta attenzione che il CDCD nella sua composizione non è chiaramente descritto così come non si approfondisce ancora una volta il tema rilevante ai sensi del DM77 circa i bisogni socio-assistenziali del malato.</p> <p>Appare evidentemente sorprendente che il GDL esprima la necessità che il CDCD nella sua accezione multi disciplinare sia accessibile a tutte le persone con demenza, anche laddove questa avvenga in soggetti affetti da altra patologia rilevante e dominante ovvero in soggetti con forme avanzate o comunque gravate da severa fragilità. Peraltro, il GDL non prende in considerazione la necessità che il CDCD includa le figure sia del neurologo sia del geriatra in coerenza con le diverse competenze.</p> <p>Rimane anche poco chiaro a chi si rivolga il tema della telemedicina, nel cui contesto non pare essere stato nemmeno accennata la possibilità di teleconsulto. Infatti, il GdL ha solamente discusso la necessità di valutare l'efficacia di prestazioni di telemedicina che consentirebbero di monitorare la persona a distanza, superando le difficoltà e lo stress legato allo spostamento delle persone e utilizzando al meglio le risorse disponibili.</p> <p>Seppure utile, esso andrebbe circosanzionato unicamente a pazienti in grado di gestire la televisita o telemonitoraggio, escludendo ovviamente da questo strumento tutti coloro inidonei per scolarità, gravità, presenza di menomazione sensoriale.</p> <p>Quesito 9 – _Formazione del personale</p> <p>Il GDL affronta in questa sezione un aspetto rilevante di tutta la filiera sanitaria e socioassistenziale. Anche in questo caso, il tema non indica i setting e nemmeno chiarisce cosa intende con personale sanitario e in personale socio-sanitario (i.e. socio-assistenziale?).</p> <p>Ne consegue che quando si afferma che “la formazione del personale rappresenta un duplice bisogno: del personale e della struttura” non appare del tutto esplicito se parliamo di MMG, Specialista Medico, Infermieri, Psicologi, Laureati delle Professioni Sanitarie così come di Laureati in Assistenza Sociali. Al pari, le strutture di riferimento sono nel testo non definite ponendo il dubbio che il riferimento sia generico.</p> <p>Lo stesso GDL affermando che “il personale sanitario ha l'obbligo di aggiornare e acquisire competenze, al fine di svolgere le proprie attività garantendo i migliori standard di intervento, in linea con le più aggiornate prove” esprime una ovvietà che nel caso specifico tuttavia non fa riferimento a quali siano le competenze oggetto di aggiornamento.</p> <p>Analogamente, la dichiarazione che “la struttura ha necessità di mantenere il proprio personale efficace ed efficiente, ma soprattutto di poter attestare alti livelli di sicurezza nello svolgimento delle prestazioni. In questo modo, la persona con demenza e i suoi familiari/caregiver potranno ricevere la migliore assistenza e cura possibile, sulla base delle proprie necessità e delle disponibilità della struttura in cui è in carico” sembra piuttosto riferirsi esclusivamente alle RSA, non escludendosi data la genericità del termine anche a strutture altre (vedi ambulatori, ospedali, centri diurni, case della salute etc.).</p> <p>Quesito 10 – _Coinvolgimento della persona con demenza nel processo decisionale</p> <p>Criticità</p> <p>Nulla da segnalare a parte il fatto che non è chiaro a quali professionisti sanitari e socio(sanitari) assistenziali di rivolga così come non pare tenere in conto il dispositivo dell'amministratore di sostegno né come risorsa né come interlocutore attivo</p> <p>Quesito 11 – _Gestione delle persone con demenza/Mild</p> <p>Cognitive Impairment I e patologie fisiche croniche coesistenti</p> <p>Criticità</p> <p>Il tema è di rilevante importanza dal momento che la gestione delle patologie fisiche croniche e i bisogni socio-assistenziali che ne derivano dovrebbero guidare la gestione globale del malato e del caregiver. Ancora una volta il GDL sembra focalizzarsi su singole patologie, escludendo inesplicitamente da queste peraltro il cancro.</p>
--	---

		<p>Rimane tuttavia ancora meno chiaro come il GDL non prenda in considerazione la ormai vasta letteratura che indichi nella gravità della fragilità, nella complessità sanitaria e socioassistenziale e nella disabilità gli elementi fondamentali nella stratificazione dei bisogni e nella allocazione del malato all'interno dell'insieme dei servizi sanitari e assistenziali.</p> <p>Ancora una volta, il GDL sembra dimenticarsi degli attori della filiera e dei diversi setting.</p> <p>E' infatti ovvio che il paziente con demenza debba essere curato per le patologie somatiche di cui soffre. Ma è meno ovvio se la gestione di queste competenti al personale sanitario del territorio ovvero a quello dei CDCD o delle RSA. Infine, quanto descritto non tiene conto del fatto delle patologie incidenti e del rapporto tra i diversi nodi del Servizio sanitario.</p> <p>Quesito 12</p> <p>Le evidenze di gestione e individuazione delle demenze in corso di patologie psichiatriche è un argomento che merita maggiore attenzione e una condivisione con i Colleghi Psichiatri. Il ricorso alla valutazione psichiatrica è infatti condizione necessaria non solo nella gestione dei BPSD ma soprattutto nei riguardi delle diagnosi differenziali con Delirium così come nella gestione del Declino Cognitivo in corso di patologia psichiatrica.</p> <p>Circa il testo proposto nella bozza delle LG le definizioni proposte (ansia, depressione, psicosi, disturbi da uso di sostanze, disturbi di personalità) sono termini di uso comune ma non esprimono le categorie previste dal DSM ponendo una preoccupazione laddove su tali classificazioni vengano identificati percorsi terapeutici.</p> <p>Quesito 15</p> <p>Si concorda con quanto espresso dal CS Sindem</p> <p>.</p> <p>Quesito 15 c</p> <p>La preclusione alla ricerca dell'APOE perché non necessaria alle scelte terapeutiche sembra una volontà di non definire le caratteristiche biologiche dei pazienti. I numerosi dati di letteratura sono fortemente a favore del fatto che il genotipo APOE, in soggetti con MCI e biomarkers positivi incrementi la individuazione di coloro che hanno la Malattia di Alzheimer. Peraltro, la valutazione di APOE già oggi permette di selezionare i pazienti per gli studi clinici anche ai fini di un maggiore monitoraggio per eventuali eventi avversi correlati ad ARIA</p> <p>Quesito 16, Quesito 18, Quesito 20, Quesito 22.</p> <p>Si concorda con quanto espresso dal CS SINDEM</p> <p>CONSIDERAZIONI FINALI</p> <p>La Linea Guida dell'ISS si fonda sulla Linea Guida del NICE britannico, ormai datato, e presenta limiti metodologici e di outcome, precisati in questo documento, che vanno maggiormente evidenziati in fase di revisione. A tal riguardo le principali criticità riguardano l'adattabilità al contesto nazionale, uno dei pochi Paesi nel quale esiste una rete di CDCD e comunque una organizzazione dei servizi diversa, anche a livello regionale.</p> <p>Infatti, le LGs nella forma attuale sembrano non tenere conto della transizione relative al ruolo del territorio nella gestione delle patologie complesse e della fragilità in genere, transizione che impone un approccio mirato alla presa in carico dei bisogni sanitari e socio-assistenziali anziché alla patologia di per sé. Inoltre, è proprio questo uno degli aspetti meno chiariti nel documento ovvero come coniugare aspetti correlati a fragilità e disabilità conseguenti all'invecchiamento della popolazione con una patologia la cui incidenza e prevalenza è funzione dell'invecchiamento e della fragilità stessa. Rimane poco chiaro ancora come il documento non affronti la questione delle complessità non solo somatiche ma residenziali, ambientali e organizzative, riferendosi ad una realtà nazionale disomogenea.</p> <p>La Presidenza della SIN condivide le preoccupazioni espresse da SINDEM auspicando che in futuro vi sia un maggiore coinvolgimento delle Società Scientifiche e che venga maggiormente tenuto conto delle aspettative espresse dalle Associazioni dei Malati.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>Per quanto riguarda i commenti posti all'impianto generale della LG, si specifica, come indicato anche nelle considerazioni generali riportate a premessa del</p>

presente documento, che l'incarico di elaborazione di una LG EBM nell'ambito del SNLG-ISS è stato assegnato all'ISS da parte del Ministero della Salute nell'ambito del Fondo Nazionale per l'Alzheimer e le Demenze. I membri del CTS sono stati individuati tra gli esperti presenti nominati come membri del Tavolo permanente sulle demenze con il CV più adeguato al raggiungimento degli obiettivi della LG. Tutti i componenti del Tavolo permanente sulle demenze, sono nominati dal Direttore Generale della Prevenzione del Ministero della Salute (Decreto Direttoriale del Ministero della Salute dell'11 febbraio 2021).

Per selezionare le professioni da inserire all'interno del panel di esperti si è utilizzato, inizialmente, il documento della Conferenza Unificata "Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze". Il CTS ha ritenuto poi importante aumentare il numero delle professioni contenute all'interno del suddetto documento in considerazione della natura complessa del trattamento delle persone con demenza.

La selezione delle figure professionali ricomprese nel bando svolto per la definizione del panel di esperti è stata condotta considerando il diretto coinvolgimento di queste nelle attività oggetto della LG, cioè la diagnosi ed il trattamento della demenza e del MCI nel panorama del nostro SSN.

Il panel multidisciplinare di esperti è stato reclutato, come riportato nel documento, tramite bando pubblico. Il bando, aperto a tutti, è stato pubblicato dal 17 marzo al 28 marzo 2022 sul sito del SNLG-ISS. I professionisti sanitari interessati a partecipare hanno inviato domanda, accompagnata da CV. Le domande ricevute dal SNLG-ISS sono state valutate ed è stato costituito il GdL.

Nel bando pubblicato sul sito SNLG-ISS per la selezione del panel multidisciplinare era inclusa la figura di medico nucleare, medico di laboratorio, neuroradiologo e genetista. Sono state ricevute candidature da due biologi (entrambe accettate), un genetista (accettata) e un medico nucleare (rifiutata in quanto la domanda pervenuta era incompleta di tutta la documentazione necessaria). Non è invece pervenuta alcuna domanda da parte di esperti con una specializzazione in neuroradiologia. Si fa inoltre presente che nel panel sono presenti figure con esperienza di neurofisiologia, neuroradiologia e medicina nucleare.

Tutti i partecipanti alla LG hanno firmato modelli di dichiarazioni di Col standardizzati, forniti dal Quality Assurance Team, composto da personale del SNLG-ISS, che saranno resi disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG. Nello sviluppo della LG, il CTS ha applicato la policy sulla gestione dei Cdl riportata nel MM ISS, che ha previsto la dichiarazione, la valutazione e la gestione di eventuali conflitti. Nel Capitolo dei Metodi della LG sono state ulteriormente specificate le modalità di raccolta dei moduli di dichiarazione di conflitto di interessi e l'informazione che, come richiesto dal manuale metodologico del SNLG, tutti i moduli saranno resi disponibili online come materiale supplementare.

In riferimento alle osservazioni relative alla frequenza di demenza e MCI, si specifica che il numero stimato di persone coinvolte in Italia è di circa sei milioni, considerando circa 1.100.000 persone con demenza, 900.000 con MCI e 4 milioni di familiari, stando che la composizione media dei nuclei familiari al 2022 è di circa 2,3 persone (ISTAT), con un costo stimato per l'assistenza che raggiunge circa 23 miliardi di euro l'anno.

Per quanto riguarda la determinazione della condizione definita come MCI, nell'introduzione è riportato quanto segue: "Un concetto importante che va ribadito è che la condizione di MCI non necessariamente progredisce a demenza. Le persone in cui viene diagnosticato un MCI possono rimanere stabili, mostrare regressione del quadro e ritornare cognitivamente intatte o progredire a demenza. La riconversione a normalità dei soggetti con MCI è stimata, nelle diverse casistiche, tra 14,4% e il 55,6% (Canevelli 2016, Petersen 2018), ma restano a maggior rischio di sviluppare nuovamente una condizione di MCI o di progredire a demenza rispetto alle persone che non hanno mai ricevuto la diagnosi di MCI (tra il 55 e il 65%)". La decisione di inserire il costrutto del MCI tra i quesiti non è stata intesa a voler trattare tale costrutto come una patologia evolutiva a priori, mentre al contrario si è voluto attribuire una certa rilevanza a tale entità in termini di sanità pubblica.

#### **Obiettivi e ambito della linea guida**

In relazione alle osservazioni poste sul costrutto del MCI, si ribadisce che il documento riporta esplicitamente che il MCI non è una condizione omogenea e non necessariamente progredisce a demenza (Canevelli 2016, Petersen 2018). La decisione di inserire il costrutto del MCI tra i quesiti non è stata intesa a

	<p>voler trattare tale costrutto come una patologia evolutiva a priori, mentre al contrario si è voluto attribuire una certa rilevanza a tale entità in termini di sanità pubblica.</p> <p>In relazione alle osservazioni sull'applicabilità della LG, si specifica che il documento è stato elaborato adottando l'approccio GRADE Adolopment, Adopt and Adapt, che prevede l'adozione, l'adattamento e lo sviluppo de novo di raccomandazioni in risposta a quesiti clinici non affrontati dalla LG sorgente. Tutte le raccomandazioni sono state elaborate seguendo l'EdT Framework, che prevede una discussione, tra gli altri punti, dell'applicabilità e fattibilità. Nell'ambito di questo approccio tutte le raccomandazioni sono state discusse e votate dal panel. Le raccomandazioni della LG hanno come obiettivo individuare il percorso ideale a cui tendere per fornire la migliore assistenza possibile alle persone con demenza, non sono mirate a descrivere l'esistente. Nell'ottica dell'appropriatezza, una LG EBM deve contenere raccomandazioni mirate a ridurre la variabilità di comportamento clinico e garantire che vengano fornite alle persone le migliori cure disponibili nel migliore interesse della persona e tenendo conto dei valori e delle preferenze delle persone.</p> <p>I quesiti inclusi nella LG e condivisi pubblicamente in un workshop con le Società Scientifiche e in revisione aperta sul sito del SNLG-ISS includono tutti gli aspetti della gestione della demenza, inclusa la complessità. In relazione al tema delle comorbidità o multimorbidità sono inclusi due specifici quesiti (Quesiti 12 e 21) che riguardano la gestione della demenza in persone con patologie concomitanti (condizioni con diagnosi precedente alla diagnosi di demenza) e con malattie intercorrenti (condizioni con diagnosi successiva alla diagnosi di demenza).</p> <p>Si specifica inoltre che, nell'ottica del Guidelines International Network, cui il SNLG-ISS aderisce, che promuove la collaborazione di organismi internazionali nella produzione di LG EBM, la definizione di standard condivisi di qualità e la riduzione della duplicazione del lavoro al fine di minimizzare la dispersione di risorse, le LG prodotte da enti nazionali pubblici, soprattutto se richieste da organi istituzionali, vengono elaborate allo specifico scopo di minimizzare l'inappropriatezza e la variabilità di comportamenti clinici. Sono specificamente mirate a produrre raccomandazioni che identifichino e proponano l'implementazione delle migliori pratiche cliniche disponibili, nel migliore interesse del paziente, e tenendo conto dell'impatto di tale raccomandazione sul SSN che intende implementarla. Pertanto, le LG devono tendere a produrre raccomandazioni che siano nel migliore interesse dei pazienti ma anche fattibili, accettabili e implementabili, in quanto l'assenza di una valutazione di implementabilità mina l'utilità della LG stessa. La valutazione e votazione richiesta dal sistema GRADE degli esiti rilevanti per i pazienti, accompagnato alla valutazione degli elementi inseriti nell'EtD <i>framework</i> (priorità del problema, bilancio rischi benefici, equità, accettabilità, fattibilità, uso di risorse) è ciò che rende GRADE il sistema considerato come <i>gold standard</i> a livello internazionale per la produzione di LG, in quanto è l'unico che permette di tenere conto in modo strutturato, trasparente e sistematizzato dell'interesse dei pazienti e dell'impatto delle raccomandazioni sul SSN in cui si intende implementarle.</p> <p>In quest'ottica, la scelta di includere un quesito relativo al trattamento farmacologico e non farmacologico del MCI è stata intesa a ridurre l'inappropriatezza prescrittiva di farmaci in persone con MCI e a garantire disponibilità di indicazioni ai trattamenti più appropriati ed efficaci per la gestione dei sintomi.</p> <p><b>Ambito</b></p> <p>Per quanto riguarda le persone con demenza ad esordio giovanile, si specifica che definizione della popolazione target del Quesito 6, nel testo della LG è dichiarato che si fa riferimento a persone di età tra 40 e 65 anni che hanno una diagnosi di demenza precoce. Il Quesito fa esplicito riferimento alle necessità peculiari di persone che rientrano in tale fascia di età, che ricevono o hanno ricevuto una diagnosi di demenza e pertanto necessitano di un supporto che tenga conto delle specifiche condizioni e criticità relative, ad esempio, all'essere ancora in età lavorativa.</p> <p><b>Trattamenti</b></p> <p>Per quanto riguarda le osservazioni poste in relazione ai trattamenti del MCI, si ribadisce che nell'ottica delle LG EBM come intese nel panorama internazionale, la scelta di includere un quesito relativo al trattamento farmacologico e non farmacologico del MCI è stata intesa a ridurre l'inappropriatezza prescrittiva di farmaci in persone con MCI e a garantire disponibilità di indicazioni ai trattamenti più appropriati ed efficaci per la gestione dei sintomi.</p> <p>Per quanto riguarda l'inclusione di specifiche figure nel panel, sono stati inclusi due biologi e un genetista.</p>
--	---



	<p><b>Quesiti</b></p> <p>In relazione ai commenti relativi ai quesiti e ambito della LG, si specifica, come riportato nelle considerazioni generali poste a premessa del presente documento, che l'ambito (scope) della LG, condiviso pubblicamente in un workshop con le Società Scientifiche e in revisione aperta sul sito del SNLG-ISS, non includeva il tema della prevenzione, mentre includeva tutti gli aspetti della gestione della demenza, inclusa la complessità, anche in termini di comorbidità e multimorbidità, affrontata trasversalmente in tutto il documento, che predilige infatti approcci multidimensionali, multidisciplinari e multiprofessionali, e nello specifico anche in due quesiti su condizioni concomitanti e intercorrenti.</p> <p>Si specifica, inoltre, che la LG contempla in diversi quesiti aspetti relativi all'organizzazione e/o gestione della presa in carico della persona in diversi setting (Quesiti dal 7 al 10, 13 e 24), considerando anche la gestione della transizione tra diversi setting di cura in uno specifico quesito. Solamente in casi in cui è stato considerato che la gestione delle comorbidità può essere gestita facendo riferimento alle pratiche standard si è indicato di fare riferimento ad LG valide e aggiornate.</p> <p>Si ribadisce, inoltre, come riportato nelle considerazioni generali poste a premessa del presente documento, che la LG per definizione fornisce indicazioni di comportamento clinico EBM sui quesiti clinici. Come stabilito anche dal Tavolo permanente sulle demenze tramite i documenti di indirizzo, l'implementazione delle raccomandazioni è demandata alle strutture territoriali tramite l'utilizzo dello strumento del PDTA, che può e deve tener conto delle specifiche realtà territoriali.</p> <p><b>Metodologia</b></p> <p>In riferimento alle osservazioni relative all'impianto metodologico della LG, si specifica, come riportato nelle considerazioni a premessa del presente documento e come riportato nel testo della LG, che il documento di scope, che includeva ambito, obiettivi, quesiti, esiti e popolazione target della LG è stato condiviso con CTS e panel multidisciplinare, discusso e presentato in un workshop con le SS e posto in revisione aperta sul sito del SNLG-ISS.</p> <p>Si ricorda, inoltre, che la definizione della direzione e della forza delle raccomandazioni è stata determinata utilizzando il framework Evidence to Decision nell'ambito del sistema GRADE. Tale framework elenca esplicitamente tutti i criteri che il panel di esperti tiene in considerazione nel determinare forza e direzione di ciascuna raccomandazione. Come da sistema GRADE e come riportato nella LG: 1) nel caso di raccomandazioni forti seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi; 2) in caso di raccomandazioni deboli: seguire il comportamento clinico raccomandato (implementare un intervento in caso di raccomandazione positiva, quindi a favore dell'intervento, o non implementare un intervento in caso di raccomandazione negativa, quindi a sfavore dell'intervento) potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore attenzione le circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici.</p> <p><b>Percorso di identificazione e diagnosi: Introduzione</b></p> <p>Per quanto riguarda le osservazioni relative alla parte introduttiva della sezione relativa al percorso di identificazione e diagnosi, nel testo viene esplicitato che nei paesi ad alto reddito l'invecchiamento è legato a aumento medio della vita dovuto a una maggiore disponibilità di cure avanzate, consapevolezza dell'importanza degli interventi di prevenzione, e calo della natalità, mentre non viene mai attribuito a condizioni relative al reddito. Inoltre, nelle seguenti</p>
--	---

	<p>frasi, viene specificato che una simile tendenza è stimata in futuro anche nei paesi a basso reddito. In relazione all'aspettativa di vita alla nascita, si fa riferimento al documento prodotto da <i>WHO Life expectancy at birth 2016</i> e <i>WHO Healthy Life expectancy at birth 2016</i> (World Health Statistic 2016, WHO)<sup>25</sup>. Le proiezioni che riguardano l'incidenza/prevalenza di popolazione con età &gt; 60 nel 2050, mostrano ancora differenze tra Paesi ad alto reddito e reddito medio-basso. Il tasso di incremento della aspettativa di vita varia tuttora nel mondo in modo più rapido nei Paesi ad alto reddito, e più lento in quelli con minori risorse economiche (World Report on Aging and Health 2015)<sup>26</sup>.</p> <p>Per quanto riguarda la definizione della popolazione target della LG, si specifica che la popolazione a cui si riferiscono le raccomandazioni è definita come persone con demenza o sospetto diagnostico di demenza, quindi con sintomatologia di demenza.</p> <p>Per quanto riguarda le osservazioni relative al tema del <i>case finding</i>, come indicato nel documento, il <i>case finding</i> è definito come intervento di identificazione attiva di persone a rischio di demenza che non presentano sintomi. Non sono ad oggi presenti evidenze che riportano un beneficio clinico nell'eseguire indagini strumentali delle persone con tale profilo. Differente è l'eseguire indagini tramite neuroimmagini o biomarcatori in una popolazione di persone che presentano già sintomi di declino cognitivo, nei quali, come raccomandato, possono essere utili nel percorso di definizione del sottotipo diagnostico.</p> <p>Come specificato, la LG ha come mandato quello di minimizzare inappropriately e variabilità di comportamento clinico. La LG si prefigge di indicare il comportamento clinico più adeguato, appropriato, efficace, efficiente e utile per la gestione del problema oggetto della LG. La LG indica per definizione il percorso ideale, in termini sia di EBM sia di valutazione costo beneficio per il SSN cui l'organizzazione dei servizi dovrebbe tendere. Tale documento, come indicato nei documenti di indirizzo della Conferenza Unificata, dovrebbe essere la base sulla quale i servizi territoriali definiscono i propri PDTA tenendo conto delle peculiarità di ciascun servizio territoriale. In ogni parte del documento è sottolineata l'essenzialità di un approccio multidimensionale, multidisciplinare e multiprofessionale, le modalità dell'attuazione del quale, nei servizi territoriali, è necessariamente, date le singole peculiarità, demandata allo strumento dei PDTA.</p> <p>In riferimento alle osservazioni relative al percorso diagnostico, il documento riporta tutti i criteri disponibili e adottati a livello internazionale per la definizione della diagnosi. Il documento chiarisce anche che esami strumentali adeguati sono raccomandati per l'esclusione di patologie che possono essere causa del disturbo cognitivo e indica anche gli eventuali esami strumentali specifici indicati per la diagnosi differenziale del sottotipo.</p> <p>In riferimento alla contestualizzazione dei test, si specifica che in linea con la metodologia, in assenza di studi sulla realtà specifica italiana, come in condiviso nell'ambito scientifico, si fa riferimento a stime e dati provenienti dall'ambito internazionale. Inoltre, per quanto riguarda la validazione di test in lingua italiana, la selezione della letteratura non è stata volutamente limitata a studi esplicitamente validati sulla popolazione italiana per far mantenere alla LG un respiro internazionale, nell'ottica del GIN (network internazionale di organismi produttori di LG cui aderisce anche il SNLG) che armonizzando gli standard metodologici facilita l'ADOLOPMENT delle LG prodotte. Infatti, è in corso una traduzione della linea guida nella lingua inglese. Gli strumenti di cui è disponibile una validazione nella popolazione italiana sono comunque stati segnalati nel documento.</p> <p>Per quanto riguarda la probabilità di progressione, regressione o stabilità è citata la revisione sistematica Canevelli 2016 oltre alla LG di Petersen 2018 che riporta percentuali di reversione a normalità da 14.4% a 55.6% provenienti da studi di classe I.</p> <p>In relazione alle osservazioni sui criteri NIA-AA a cui si fa riferimento, si specifica che si citano i criteri del 2011 (di cui è fornita nel testo la citazione di</p>
--	--

<sup>25</sup> <https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2016.pdf>

<sup>26</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042>

	<p>bibliografia), che restano quelli attualmente considerati fino a pubblicazione di eventuali modifiche. Si specifica pertanto che quanto riportato fa fedelmente riferimento a quanto gli stessi Autori scrivono nei documenti del 2011 in relazione ad AD e a MCI.</p> <p>In riferimento alle osservazioni relative alle altre demenze, si ringrazia per l'interessante discussione sugli overlap e spettri di patologia che coinvolgono tutte le malattie neurodegenerative. Tuttavia, questo non esclude che si continuino a produrre criteri clinici a supporto delle diagnosi e diagnosi differenziali, che supportano quindi i processi decisionali di presa in carico globale della persona. Rispetto alla diagnosi di Demenza a corpi diffusi di Lewy si è fatto riferimento ai criteri Mc Keith 2017, come riportato nella bibliografia della LG.</p> <p>Si specifica, inoltre, come riflessione metodologica, che il percorso di validazione degli interventi diagnostici prevede delle specifiche fasi strutturate. Le ultime fasi di validazione prevedono la conduzione di studi di tipo coorte diagnostici con arruolamento di popolazioni comparabili alla popolazione in cui si intende applicare lo strumento diagnostico. Tali studi sono disegnati per poter ottenere valori predittivi e LR che permettono di valutare l'utilità clinica dell'intervento diagnostico nel contesto clinico in cui lo si vuole applicare. L'ultima fase di validazione degli interventi diagnostici prevede la conduzione di RCT di tipo diagnostico in cui si valuta l'introduzione dell'intervento diagnostico e conseguente decisione di intervento rispetto alla pratica corrente, al fine di valutare se l'introduzione del nuovo intervento diagnostico determina un comportamento clinico in termini anche di intervento che produce un beneficio clinico rilevante e significativo per il paziente.</p> <p>Ad oggi, anche nel DSM-5-TR si legge quanto segue: <i>"neuropsychological assessments are the key measures for diagnosis of NCDs" mentre "In distinguishing among etiological subtypes, additional diagnostic markers may come into play, particularly neuroimaging studies such as MRI scans and PET scans. In addition, specific markers may be involved in the assessment of specific subtypes and may become more important as additional research findings accumulate over time"</i>.</p> <p>Si sottolinea che ad oggi non sono disponibili evidenze che riportano un beneficio rilevante e significativo nell'identificare marcatori biologici di patologia neurodegenerativa che precedono la sintomatologia legata al declino cognitivo.</p> <p><b>Quesiti 2</b></p> <p>Per quanto riguarda le osservazioni relative al paragrafo dell'analisi delle prove dei Quesiti 2a e 2b, si riporta quanto esplicitato in riferimento all'ambulatorio del MMG: "La valutazione iniziale condotta secondo buona pratica clinica dovrebbe includere un esame fisico in cui il MMG valuta globalmente la persona in relazione ai suoi parametri clinici di base (parametri vitali), stato nutrizionale, motricità, orientamento, capacità di mantenere l'attenzione durante il colloquio e capacità espressiva. Vengono inoltre considerate le condizioni e le patologie che potrebbero avere un peso nella valutazione cognitiva e far sospettare la presenza di una possibile demenza, come per esempio i deficit sensoriali (ipovisione e ipoacusia), la depressione, la condizione di delirium, l'utilizzo di farmaci anticolinergici o altri farmaci psicotropi."</p> <p>Nello stesso paragrafo, in merito alle prove sul sospetto di demenza e declino cognitivo nel setting primario viene esplicitato come il ragionamento clinico nel setting primario debba iniziare dalla <i>"accurata anamnesi sulla storia clinica"</i> e che <i>"Vengono inoltre considerate le condizioni e le patologie che potrebbero avere un peso nella valutazione cognitiva e far sospettare la presenza di una possibile demenza, come per esempio i deficit sensoriali (ipovisione e ipoacusia), la depressione, la condizione di delirium, l'utilizzo di farmaci anticolinergici o altri farmaci psicotropi"</i>. Si fa inoltre chiaro riferimento alla necessità di escludere <i>"decadimento cognitivo secondarie e potenzialmente reversibili, legate a problematiche di natura internistica o a patologie neurologiche di altra natura [...]"</i>.</p> <p>In riferimento alle osservazioni poste rispetto alle raccomandazioni 2 e 5, si specifica che, in relazione alla richiesta di chiarimento sul significato di esame fisico, si fa riferimento ad esame obiettivo adatto e mirato a raccogliere segni e sintomi fisici (Artandi 2018)<sup>27</sup>. Per quanto riguarda la raccomandazione 5, si precisa che, come esplicitato nel testo, il Medico pone un sospetto di demenza, in assenza di individuazione di altre spiegazioni ai disturbi rilevati.</p>
--	--

<sup>27</sup> Artandi MK, Stewart RW. The Outpatient Physical Examination. Med Clin North Am. 2018 May;102(3):465-473.

In riferimento alle osservazioni relative ai Quesiti 2, si precisa che l'esame neurologico è inserito tra gli interventi considerati nell'ambito del quesito ed è inserito tra i criteri di inclusione. Inoltre, nel paragrafo dell'analisi delle prove relative alla diagnosi in setting specialistico è presente la seguente frase: "La valutazione specialistica iniziale non può prescindere da un esame clinico neurologico". Si sottolinea che la revisione sistematica non poneva limiti e tipo di intervento. Si ricorda inoltre, come riportato nelle considerazioni generali riportate a premessa del documento, che sono stati inclusi solamente studi di coorte/trasversali di tipo diagnostico che riportavano dati di accuratezza dei marcatori citati in relazione alla diagnosi e diagnosi differenziale delle condizioni indicate.

Per quanto riguarda i marcatori plasmatici, è stato discusso e concordato che l'attuale stato della ricerca sui tali marcatori è ancora in una fase preliminare che non ne consente la valutazione per l'utilizzo nella pratica clinica corrente.

Per quanto riguarda la relazione a segni e sintomi specifici (disturbi del sonno, disturbi vegetativi) si fa riferimento a precisi criteri diagnostici ai quali si rimanda. La letteratura sulla accuratezza dei criteri specifici è risultata carente a seguito di una accurata revisione e selezione della letteratura reperita.

Per quanto riguarda le osservazioni relative alla Raccomandazione 12, si specifica che si fa riferimento alla prescrizione di esami di neuroradiologia strutturale mirati all'esclusione di presenza di condizioni che possono essere causa del declino cognitivo.

Per quanto riguarda la Raccomandazione 13, la dicitura "ulteriori test" fa riferimento alle sezioni successive, denominate appositamente "ulteriori test", che partono dalla raccomandazione 14, e includono i test ulteriori finalizzati alla diagnosi differenziale dei sottotipi di demenza.

In riferimento alle osservazioni relative alla Raccomandazione 14, si esplicita che dai risultati della revisione sistematica sono emersi dati di accuratezza comparabili per i test diagnostici inclusi nella raccomandazione.

In riferimento alla Raccomandazione 16, si specifica che, in linea con le indicazioni per il *wording* delle raccomandazioni fornite nel manuale metodologico del SNLG e del NICE, sono state evitate formule potenzialmente confusive, incluse doppie negazioni, per massimizzare la chiarezza delle raccomandazioni.

In riferimento alle osservazioni relative alle Raccomandazioni 19, 20, 21, si specifica che tali raccomandazioni sono concepite come consequenziali. La seconda raccomandazione si riferisce a situazioni di eventuale non disponibilità fisica dell'esame, nell'ottica di facilitare la fattibilità e implementazione del documento, la terza raccomandazione si riferisce alla lettura del risultato negativo dell'esame, non del risultato positivo, indicando che la presenza di un risultato negativo non è condizione sufficiente all'esclusione della diagnosi. Si rimanda, per maggiore chiarezza, alla lettura delle raccomandazioni 19 e 21.

In relazione ai commenti sulla Raccomandazione 24 si ribadisce che la popolazione target della LG, come definita dall'ambito (scope) del documento, era la popolazione con demenza o MCI, non sono pertanto stati affrontati temi quali la conduzione di test in persone che non presentano segni o sintomi delle due condizioni considerate. Inoltre, dalla revisione della letteratura relativa al counseling, non sono emersi studi specifici sul counseling genetico.

In relazione alla Raccomandazione 29 si specifica che l'indicazione a non eseguire biomarcatori per la diagnosi e diagnosi differenziale di MCI risulta in linea con quanto indicato in DSM-5, DSM-5 TR e nella Linea Guida pubblicata nel 2018 e confermata nel 2021 dall'American Academy of Neurology (AAN) (Petersen 2018).

In riferimento alla Raccomandazione 30 si specifica che in fase di definizione dello *scope*, è stato deciso, in linea con altri documenti di indirizzo quali quelli prodotto dal NICE (*exceptional surveillance* del 2023) e dalla AAN (Petersen 2018 riconfermata nel 2021), di non includere nella LG studi relativi ai marcatori predittivi di conversione da MCI a demenza, in quanto considerati ancora in fase di studio. Come per ogni LG, è previsto un aggiornamento standard a 3 anni, con la possibilità di aggiornare una specifica area o l'intero documento in anticipo in caso di necessità dovute a variazioni consistenti nella ricerca.

### **Quesito 3**

La revisione sistematica del Quesito 3b, vista la natura del quesito stesso, ha incluso letteratura relativa all'accuratezza degli strumenti disponibili per valutare il carico anticolinergico dei farmaci in persone con demenza, quindi di determinare in modo accurato farmaci che possono causare le conseguenze potenziali di un carico anticolinergico eccessivo e/o inappropriato in persone con demenza. Per quanto riguarda la riconciliazione dei trattamenti farmacologici sono citate nel documento i documenti NICE relativi all'argomento, cui si fa riferimento anche nella raccomandazione 34.

### **Quesito 4**

L'obiettivo del quesito era di valutare l'utilità, in termini di accuratezza (sensibilità, specificità, valori predittivi) e utilità clinica (efficienza) degli strumenti disponibili per identificare e discriminare delirium, delirium associato a demenza e demenza. Pertanto, si specifica che non era scopo del quesito identificare i

possibili fattori di rischio o condizioni associate all'insorgenza del delirium. Per quanto riguarda la gestione del delirium, nel documento si rimanda, nella tabella specifica, alle LG prodotte dal NICE nel 2023 *"Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care"*.

Rispetto alla complessità diagnostica relativa al delirium è stato inserito nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 4 quanto segue: *"Il DSM-5 definisce il delirium come un disturbo neuropsichiatrico ad esordio acuto caratterizzato principalmente da disturbo dell'attenzione, con ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere o shiftare l'attenzione, e alterata consapevolezza di sé rispetto all'ambiente. A questi sintomi possono associarsi alterazioni della memoria, dell'orientamento, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali e della percezione. La gravità del quadro clinico ha andamento fluttuante nel corso della giornata. I criteri diagnostici sottolineano che i deficit delle funzioni cognitive non devono essere spiegabili sulla base di un preesistente disturbo neurocognitivo e non devono verificarsi in un contesto di grave riduzione dei livelli di arousal. La diagnosi di delirium è complessa. La condizione spesso riconosce eziologie molteplici. Il delirium può essere dovuto ad altra condizione medica sottostante (per esempio tossico-metabolica) che può essere sospettata con il supporto di anamnesi, esame obiettivo o esami ematochimici. Il delirium può essere legato a intossicazione (per esempio da alcol, oppioidi, ipnotici o amfetamina) o sospensione di sostanze (per esempio alcol, oppioidi, sedativi, ipnotici, ansiolitici), ed esposizione a tossine."* In riferimento alle osservazioni poste, si specifica che la Raccomandazione 36 indica di non basare la diagnosi esclusivamente sui risultati dei test. Inoltre, si specifica che la prevenzione della demenza e la prevenzione del delirium non sono temi inclusi nell'ambito (scope) della LG DEM. In riferimento alla gestione e trattamento del delirium, si ribadisce che la LG DEM fornisce come indicazione il riferimento alla LG NICE sull'argomento in una tabella specifica. Per quanto riguarda la Raccomandazione 37, si ricorda che la raccomandazione indica che in caso di impossibilità a discriminare tra delirium, demenza o delirium associato a demenza, trattare per prima cosa il delirium. Per maggiore chiarezza è stato inserito nella Raccomandazione il riferimento alla tabella con le citazioni delle LG di riferimento.

#### **Quesito 5**

In riferimento alle osservazioni relative al Quesito 5, si specifica che è stato incluso nella LG uno studio su un programma comunitario per la prevenzione dei suicidi di anziani con diagnosi di demenza agli stadi iniziali. Si concorda che la questione relativa all'anamnesi psichiatrica è di notevole rilievo. Infatti, nella LG DEM il tema è sottolineato nella sezione introduttiva ai modelli di pianificazione dell'assistenza e gestione del paziente con demenza nel setting ospedaliero, dove è riportato quanto segue: *"È importante considerare che ogni individuo può presentare una propria traiettoria di malattia in relazione alle eventuali comorbidità e conseguenti terapie polifarmacologiche. Alcune condizioni cliniche preesistenti allo sviluppo dei disturbi cognitivi, siano queste di carattere internistico o psichiatrico, pongono la persona in condizioni di particolare fragilità"*. Nella sintesi delle prove del Quesito 7 sono inoltre citati studi che valutano anche la salute mentale dei caregiver, facendo riferimento anche a eventuali minoranze. Il monitoraggio della salute mentale è ripreso ancora in più punti del documento ed è incluso tra gli interventi considerati. Nella analisi delle prove del Quesito 12b viene riportato quanto segue: *"Al pari dell'analisi relativa al trattamento delle altre comorbidità, la valutazione di qualsiasi intervento per questo quesito si basa su due risultati chiave. In primo luogo, è valutata l'efficacia dell'intervento nella gestione della stessa comorbidità di salute mentale, in sintesi il trattamento della patologia psichiatrica; in relazione a questo le misure di esito primario sono le stesse della valutazione di tale condizione nelle persone senza demenza. Oltre a ciò, l'analisi delle prove è volta a rilevare se il trattamento conduce a un miglioramento o a un peggioramento della demenza"* e successivamente *"Dal momento che è stata constatata l'assenza di studi scientifici sull'argomento, il GdL ha elaborato una raccomandazione di ricerca volta a studiare quali siano le strategie di gestione ottimali per le persone con un disturbo mentale preesistente (inclusa la schizofrenia) che ricevono una diagnosi di demenza o di MCI"*. È infine inclusa anche la Raccomandazione di ricerca 15R.

#### **Quesito 6**

Nella sintesi delle evidenze sono inclusi e descritti gli studi reperiti dalla letteratura, ciascuno con le proprie caratteristiche legate al paese in cui è stato condotto. Nell'analisi delle prove, strumento utilizzato nella LG come sintesi narrativa del processo decisionale che ha portato il GdL dalle evidenze alla formulazione delle raccomandazioni, si fa riferimento a peculiarità organizzative relative alla realtà italiana, auspicando tra le altre cose, che si possano progettare servizi accessibili, soprattutto in termini di orario di accesso, a persone con demenza che ancora lavorano.

Inoltre, si precisa che lo scopo del quesito era esplicitamente valutare prove di tipo qualitativo mirate ad esplorare e identificare i bisogni e le necessità assistenziali delle persone di età compresa tra i 40 e i 65 anni con demenza ad esordio precoce.

	<p><b>Quesito 7</b>  La LG per definizione fornisce indicazioni di comportamento clinico EBM sui quesiti clinici. Come stabilito anche dal Tavolo permanente sulle demenze tramite i documenti di indirizzo, l'implementazione delle raccomandazioni è demandata alle strutture territoriali tramite l'utilizzo dello strumento del PDTA, che può e deve tener conto delle specifiche realtà territoriali.  Sono stati valutati studi relativi all'implementazione di interventi di telemedicina ed è stata inclusa la raccomandazione di ricerca 11R.  Nella raccomandazione 75 è indicato di fornire assistenza ai caregiver in qualsiasi forma, anche online.  In tutti i quesiti relativi ai trattamenti non farmacologici è presente la categoria di interventi forniti a distanza tramite qualsiasi mezzo tecnologico</p> <p><b>Quesito 9</b>  Per quanto riguarda la definizione di professionisti sanitari e sociosanitari, nel testo della legge 14 agosto 2020 n.113 ("Disposizioni in materia di sicurezza per gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie nell'esercizio delle loro funzioni (20G00131)"), l'Art.1 al punto 1 cita "Ai fini della presente legge si intendono quali professioni sanitarie quelle individuate dagli articoli 4 e dal 6 a 9 della legge 11 gennaio 2018, n. 3, e quali professioni socio-sanitarie quelle individuate dall'articolo 5 della medesima legge n. 3 del 2018. In merito invece alle strutture, nel testo è esplicitato che: "la definizione 'coloro che forniscono servizi di assistenza' si riferisce a qualsiasi tipo di organizzazione che fornisce assistenza sociale e/o sanitaria".</p> <p><b>Quesito 10</b>  Nella raccomandazione 62 si fa specifico riferimento ad una figura giuridica di protezione (per le decisioni in materia di salute e benessere e in materia di beni e disposizioni finanziarie).</p> <p><b>Quesito 11</b>  Per la gestione delle patologie oncologiche nell'anziano la LG fa riferimento alle indicazioni fornite nella LG AIOM 2022 pubblicata sul sito del SNLG-ISS. Quando lo stakeholder afferma che la linea guida non tiene conto delle patologie incidenti, si specifica che il Quesito 22 fa riferimento alla valutazione e trattamento delle malattie intercorrenti.</p> <p><b>Quesito 12</b>  Nel DSM sono contenuti tutti i termini elencati nella LG DEM, i termini ansia e depressione sono considerati nel DSM come sintomatologia, possono per maggiore chiarezza essere sostituiti con la dicitura della definizione diagnostica, quindi "disturbo di ansia" e "disturbi depressivi", i termini "disturbi da uso di sostanze" e "disturbi di personalità" restano immutati in quanto inclusi come definizioni diagnostiche nel DSM, mentre il termine "psicosi" può essere sostituito con la definizione diagnostica del DSM "disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici" e "disturbi bipolari e disturbi correlati"</p> <p><b>Quesito 15</b>  In relazione all'osservazione che rimanda alle considerazioni espresse dalla SINDEM per il Quesito 15, si invita a visionare le risposte ai commenti della SINDEM. In riferimento alle osservazioni relative al <b>Quesito 15c</b>, si sottolinea che il testo non può essere una eredità del NICE in quanto questo tema non era coperto dalle linee guida inglesi. La linea guida in alcun modo dichiara non necessaria ai fini terapeutici la ricerca del ApoE. Al contrario, nell'analisi delle evidenze, il GdL sottolinea che le recenti evidenze suggeriscono un maggior beneficio di lecanemab nei soggetti non portatori di ApoE ε4, un minor beneficio nei portatori eterozigoti di ApoE ε4 e un ancor minore beneficio nei portatori ApoE ε4 omozigoti. Il GdL, tuttavia, sottolinea che in un setting di real world caratterizzare il genotipo di tutti i soggetti eleggibili al trattamento costituirebbe sicuramente un elemento di notevole impatto sul SSN. Il GdL però è consapevole che, in uno scenario in cui nuovi farmaci biologici si dimostrino capaci di modificare il corso della malattia in termini di significativo e rilevante beneficio clinico per i pazienti, il SSN italiano sarà chiamato a adeguare i propri servizi di diagnostica anche al profiling del genotipo ApoE.</p> <p><b>Quesito 16, Quesito 18, Quesito 20, Quesito 22.</b>  In relazione all'osservazione che rimanda alle considerazioni espresse dalla SINDEM per i Quesiti 16, 18, 20 e 22, si invita a visionare le risposte ai commenti</p>
--	---

		<p>della SINDEM.</p> <p><b>Risposta in merito alle considerazioni finali di SIN</b></p> <p>Per garantire la maggiore partecipazione e condivisione possibile il primo documento di scope, quindi di definizione di ambito e obiettivi della LG (inclusi quesiti, esiti e popolazione target) così come la metodologia adottata sono stati presentati e discussi in un workshop dedicato alle società scientifiche in data 17 marzo 2022. Il documento di scope è stato anche posto in revisione aperta sul sito del SNLG ISS nel marzo 2022 e sono stati raccolti e discussi i commenti ricevuti.</p> <p>Per metodologia i partecipanti al GdL di una LG SNLG-ISS non partecipano ai lavori del panel in qualità di membri di società scientifiche ma con la propria expertise personale, motivo per il quale, anche al fine di evitare il più possibile eventuali ingerenze di conflitti di interessi, il panel multidisciplinare è selezionato tramite bando pubblico e valutazione dei CV ricevuti. Nella linea guida inoltre sono stati inclusi quattro membri del panel rappresentanti di associazioni di pazienti e caregiver di persone con demenza.</p>
<b>Biogen Italia</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	-
	GdL	-
<b>Adesione</b>	S	-
	GdL	-
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	<p>La raccomandazione 15c (forte negativa) relativamente all'impiego degli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di beta-amiloide rischia di non essere coerente con la qualità delle prove. Come discusso nel documento, gli studi clinici valutati per i singoli farmaci sono molto eterogenei da un punto di vista metodologico, soprattutto considerando la popolazione inclusa ma non solo. Negli ultimi 15 anni abbiamo assistito ad un cambiamento progressivo dei criteri di inclusione/esclusione degli studi che si sono sempre più orientati ad includere pazienti in fase precoce di AD (MCI o mild AD dementia) e con dimostrazione biologica di malattia tramite l'impiego di biomarcatori. I risultati positivi del trial clinico di fase 3 di lecanemab, condotto in pazienti con MCI due to AD o mild AD dementia e conferma della presenza di placche di beta-amiloide, dimostrano un rallentamento del declino clinico statisticamente significativo, clinicamente rilevante e consistente e che si fonda su un ampio e significativo effetto biologico diretto ai meccanismi patogenetici di AD. Inoltre, anche per donanemab si rilevano effetti simili. Aspetto altamente rilevante e non trascurabile è rappresentato dall'approvazione tradizionale ottenuta da lecanemab lo scorso luglio in USA, il primo anticorpo monoclonale ad ottenerla. Come riportato nel documento, non è dunque corretto ritenere che le popolazioni arruolate nei primi studi, sulla base di criteri esclusivamente clinici, siano confrontabili con quelle incluse nei trial più recenti, rendendosi quindi necessaria una valutazione separata delle evidenze scientifiche a supporto dei vari anticorpi monoclonali. Pertanto, la raccomandazione dovrebbe a parere nostro tener conto degli esiti biologici e clinici favorevoli degli studi più recenti, che nel contempo stanno producendo dati aggiuntivi in merito al profilo beneficio-rischio per questi farmaci.</p> <p>Di seguito vi segnaliamo alcuni commenti per lecanemab rispetto alle prove discusse a pagina 201-202-203:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non è corretto confrontare la differenza vs placebo di 0.45 punti rispetto all'intero range della scala CDR-SB in quanto la popolazione arruolata nello studio è di pazienti con MCI due to AD e demenza da AD lieve che si muovono in un range di punteggio da 0.5 a 6 sulla scala CDR-SB. Quindi, 0.45 andrebbe contestualizzato nel range specifico di CDR-SB per quella fase di malattia. Inoltre, è da considerare la progressione più lenta della malattia nelle sue fasi iniziali e la misurazione della CDR-SB solo dopo 18 mesi (breve finestra temporale)</li> <li>- MCID per ADAS-Cog: sarebbe necessario valutare attentamente le caratteristiche della popolazione considerata per stabilire la MCID. Potrebbe non essere sovrapponibile a quella arruolata nello studio di fase 3 CLARITY AD, soprattutto per conferma beta-amiloide, e quindi non essere appropriata</li> <li>- La riduzione del volume cerebrale ed aumento del volume ventricolare sembra essere un effetto non solo di lecanemab ma della classe degli anticorpi monoclonali versus beta-amiloide (anche donanemab produce medesimi effetti) dovuto probabilmente alla rimozione delle placche di beta-amiloide. Sono necessari ulteriori studi per chiarire bene i meccanismi alla base</li> <li>- Le analisi per sottogruppi dei vari endpoint erano pre-specificate e dai risultati pubblicati non si può trarre nessuna conclusione in merito al fenotipo più o meno responder per lecanemab (nei forest plot completa sovrapposizione intervalli di confidenza). Sicuramente per tutti i sottogruppi analizzati è</li> </ul>

		<p>favorito lecanemab rispetto a placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dovrebbero essere forniti maggiori dettagli rispetto alle ARIA. La maggior parte degli eventi ARIA-E con lecanemab sono stati lievi o moderati (91%) in termini di gravità radiologica. Sono stati per lo più asintomatici (78%) e si sono verificati soprattutto nei primi 3 mesi del periodo di trattamento (71%); 81% si è risolto entro 4 mesi dall'identificazione di ARIA. Solo 2.8% dei pazienti trattati con lecanemab ha presentato eventi di ARIA-E sintomatica. Inoltre, l'incidenza di eventi isolati di ARIA-H è stata pari a 8.9% nel gruppo trattato con lecanemab e 7.8% nel gruppo placebo. L'incidenza di eventi isolati di ARIA-H sintomatica è stata di 0.7% nel gruppo lecanemab e 0.2% nel gruppo placebo</li> <li>- Rispetto a trial precedenti, lo studio di fase 3 CLARITY AD ha migliorato il tema della generalizzabilità e sono state arruolate etnie differenti, anche in US: 20% non-White, 6.1% e 28.1% dei 3638 soggetti screenati e 4.5% e 22.5% dei soggetti randomizzati erano Black e Hispanic, rispettivamente</li> <li>- Nello studio di fase 3 CLARITY AD l'esaminatore che eseguiva le valutazioni cliniche era in cieco rispetto alla safety e assegnazione al gruppo lecanemab/placebo per ogni paziente. Sono state anche condotte analisi di sensibilità per valutare impatto delle ARIA sugli outcome clinici, le quali hanno dimostrato nessun effetto di ARIA su tali esiti</li> </ul>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Il GdL, dopo ampia discussione, ha ritenuto opportuno valutare le evidenze relative a tutti i farmaci biologici. Il GdL è consapevole che questi farmaci siano diversi nella loro progettazione, nel loro meccanismo di azione e nella loro efficacia sugli esiti clinici e biologici. Inoltre, il GdL è consapevole che nel corso di oltre 15 anni di sperimentazioni cliniche sono stati modificati gli approcci clinici e metodologici sia nell'arruolamento dei pazienti inclusi che nella conduzione dei trial clinici. Tuttavia, il GdL sottolinea che la valutazione delle evidenze e la conseguente raccomandazione approvata dal Panel di esperti è stato frutto di una attenta analisi dell'efficacia e sicurezza delle singole molecole.</p> <p>Gli esiti osservati nello studio CLARITY-AD sono coerenti con il meccanismo biologico degli anticorpi monoclonali diretti contro la beta-amiloide. Ad oggi però, sebbene dimostrata l'azione di rimozione delle placche amiloidee da parte di lecanemab, non è possibile affermare con certezza che la rimozione delle placche di beta-amiloide si traduca in un beneficio clinico per i pazienti. Di fatti, ad oggi l'esito surrogato di rimozione delle placche di beta-amiloide non è ancora un esito surrogato validato. L'approvazione nel 2021 di aducanumab da parte di FDA è la prova di quanto detto, in quanto anche l'ente regolatorio americano attualmente non ritiene ancora dimostrato che la rimozione delle placche di beta-amiloide si traduca in un beneficio clinico. La piena approvazione di lecanemab da parte di FDA si basa primariamente su un beneficio clinico, il quale ad avviso del GdL, ma anche di parte della comunità scientifica internazionale, rimane ancora da dimostrare. Il GdL, per questa linea guida, ha ritenuto opportuno focalizzarsi principalmente sugli esiti clinici, ovvero quegli esiti che hanno un reale e percepibile impatto per pazienti e caregiver, senza sottovalutare gli esiti biologici.</p> <p>Nel merito dei punti sollevati dallo stakeholder, il GdL risponde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il GdL concorda che la popolazione arruolata ha un punteggio di CDR-SB in un range di punteggio che non coinvolge l'intera scala. Tuttavia, recenti evidenze sottolineano che nella fase di malattia di MCI due to AD e mild AD il minimal clinically important difference (MCID) per CDR-SB va da 0,98 a 1,63 (Andrews 2019)<sup>28</sup>.</li> <li>- la differenza di 1,44 punti alla scala ADAS-Cog non è ritenuta clinicamente rilevante in accordo alle evidenze di letteratura. Un recente studio (Lansdall 2023)<sup>29</sup> ha valutato il MCID per le scale ADAS-Cog11 (range 0-70) e ADAS-Cog13 (range 0-85) in una popolazione con CDR=0,5 (80% dei pazienti inclusi nello studio CLARITY-AD). Per la scala ADAS-Cog13, più simile per numero di items alla ADAS-Cog14 (range 0-90) utilizzata nel trial CLARITY-AD, un MCID</li> </ul>

<sup>28</sup> Andrews JS, Desai U, Kirson NY et al. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement* (N Y) 2019; 5: 354-363.

<sup>29</sup> Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10(1): 9-18.



	<p>definito come “minimal worsening” era di 2 punti mentre “moderate worsening” era definito un cambiamento compreso tra 4 e 5 punti della scala.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- una recente revisione sistematica con metanalisi (Alves 2023)<sup>30</sup> ha dimostrato che le terapie dirette contro la beta-amiloide potrebbero accelerare l’atrofia cerebrale con conseguente compromissione a lungo termine per la salute. I dati a supporto inoltre evidenziano che l’atrofia cerebrale, in particolar modo l’ingrandimento dei ventricoli cerebrali, sembrerebbe essere presente in particolare dopo trattamento con anticorpi monoclonali che causano un maggior rischio di eventi ARIA. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono che la riduzione del volume delle placche non può essere considerata come causa principale della riduzione del volume cerebrale. È dunque ipotizzabile che l’ingrandimento dei ventricoli possa contribuire alla riduzione del volume della placca dove questa risulta più estesa. Tuttavia, anticorpi come donanemab e lecanemab, i quali determinano la maggiore riduzione del carico amiloideo misurato tramite SUVR rispetto ad altri farmaci non hanno causato una maggiore accelerazione dell’ingrandimento ventricolare. Questi dati fanno dunque pensare che l’entità della variazione della SUVR è correlata alla frequenza di eventi ARIA. Dunque, il fenomeno ARIA potrebbe essere la causa più probabile alla base dell’ingrandimento ventricolare. Rimangono comunque aperte alcune domande che necessitano di risposte. Le evidenze riportate dalla revisione sopracitata non vanno in alcun modo considerate come conclusive ma anzi, suggeriscono di approfondire con ulteriori studi. Risulta dunque fondamentale condividere con la comunità scientifica maggiori dati relativi alla perdita di volume cerebrale e parallelamente condurre studi di durata maggiore per comprendere quale potrebbe essere l’impatto di tale riduzione sugli esiti cognitivi. L’editoriale proposto (Barkhof e Knopman, 2023) risulta di notevole interesse. Tuttavia, sebbene gli autori avanzino l’ipotesi del fenomeno della pseudoatrofia, ribadiscono che non va in alcun modo ignorata l’evidenza: ovvero che un biomcatore di salute cerebrale quale il volume cerebrale e il volume ventricolare, va nella direzione opposta a ciò che sarebbe atteso in seguito ad un intervento terapeutico. In conclusione, questo aspetto, in alcun modo secondario, va approfondito in studi osservazionali dedicati e di maggior durata. Il GdL riporta di seguito alcuni punti della revisione (Alves 2023) che condivide: <ul style="list-style-type: none"> <li>o i medici che prescrivono anticorpi monoclonali anti-Aβ che causano eventi ARIA devono informare i pazienti che è stato dimostrato che questi farmaci accelerano i marcatori di neurodegenerazione (ad esempio, l’allargamento dei ventricoli).</li> <li>o i medici dovrebbero tenere in considerazione i dati volumetrici degli studi clinici sugli anticorpi monoclonali anti-Aβ che inducono eventi ARIA, al momento della valutazione del profilo rischio/beneficio di queste terapie.</li> <li>o i medici devono monitorare le variazioni del volume cerebrale dei singoli pazienti che ricevono anticorpi monoclonali anti-Aβ che causano eventi ARIA, per determinare se la prosecuzione del trattamento è appropriato.</li> <li>o i board che monitorano la sicurezza di questi farmaci nei trial clinici in corso sui farmaci anti-Aβ devono valutare i dati volumetrici per determinare se la sicurezza del paziente è a rischio in particolare nei pazienti che sviluppano ARIA.</li> <li>o i comitati etici che approvano le sperimentazioni per i farmaci anti-Aβ devono richiedere che le variazioni di volume siano monitorate attivamente.</li> <li>o il follow-up a lungo termine del volume cerebrale deve essere preso in considerazione nelle sperimentazioni per determinare la progressiva atrofia cerebrale, in particolare nei pazienti che sviluppano l'ARIA.</li> <li>o le aziende farmaceutiche che hanno condotto gli studi di dovrebbero analizzare i dati precedenti sul volume cerebrale (ad esempio, stratificazioni per ARIA e analisi di altre strutture cerebrali), riferire i risultati e renderli accessibili affinché i ricercatori possano analizzarli.</li> </ul> </li> <li>- il GdL concorda con quanto detto dallo stakeholder in merito alle analisi per sottogruppi. Tuttavia, il GdL ritiene che alcuni aspetti relativi a tali analisi andrebbero ulteriormente approfonditi. Si ritiene infatti, che vada maggiormente indagato un apparente maggior beneficio di lecanemab nei soggetti non portatori di ApoE ε4 rispetto ai portatori (eterozigoti e omozigoti), nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile, e nei</li> </ul>
--	---

<sup>30</sup> Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti-β-Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2023; 100(20):e2114-e2124.

		<p>soggetti più anziani rispetto ai soggetti più giovani (&lt; 65 anni).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il GdL è consapevole dei dati sugli eventi ARIA riportati dallo stakeholder. Il GdL ritiene tuttavia opportuno sottolineare alcuni aspetti: un rischio del 3% di eventi ARIA sintomatici non è un dato trascurabile in una patologia con una prevalenza così elevata nella quale potrebbero essere molte le persone che riceverebbero il trattamento. Inoltre, il GdL esprime alcune preoccupazioni sul fatto che questo dato del trial CLARITY-AD possa rimanere tale in un setting di real world in cui la popolazione eleggibile al trattamento potrebbe risultare più anziana e fragile. Il GdL sottolinea che le considerazioni in merito al rischio di eventi avversi, tra cui eventi ARIA, vengono fatte sempre in un contesto di rapporto rischio/beneficio.</li> <li>- il GdL è consapevole degli sforzi fatti per migliorare la generalizzabilità del trial sul tema delle etnie e concorda con quanto detto dallo stakeholder. Tuttavia, recenti evidenze da uno studio di popolazione della Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) sottolineano che solo l'8% dei pazienti con MCI o AD risulterebbe eleggibile al trattamento applicando i criteri di inclusione ed esclusione (Pitcock 2023)<sup>31</sup>. Valore che sale al 17,4% se si includono tutti i pazienti con diagnosi clinica di MCI e senza restrizioni per una serie di valutazioni cognitive. Lo studio inoltre mostra che una parte considerevole degli individui considerati non sarebbe eleggibile al trattamento a causa di più di un criterio di esclusione (due criteri non rispettati, 26%; 3 criteri non rispettati, 14%). Infine, si sottolinea che la maggior parte dei pazienti con una PET amiloide positiva verrebbero esclusi a causa dell'elevata prevalenza di condizioni croniche e di risultati al neuroimaging che ne determinerebbero l'esclusione.</li> <li>- il GdL è consapevole delle analisi di sensibilità condotte per valutare l'impatto degli ARIA sugli esiti cognitivi. Il GdL è inoltre consapevole degli sforzi fatti per minimizzare la perdita di cecità all'interno del trial. Tuttavia, sebbene siano state condotte analisi di sensibilità per valutare il fenomeno, la presenza di ARIA può aver determinato una perdita di cecità (Kepp 2023)<sup>32</sup>. Dunque, il rischio di perdita di cecità causato da eventi ARIA è difficilmente superabile quando i pazienti hanno la sensazione di poter essere stati randomizzati al braccio di trattamento. Tali elementi potrebbero aver alterato le risposte su scale soggettive come la CDR-SB, ADCOMS E ADCS-ADL-MCI.</li> </ul>
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	-
	GdL	-
<b>Giustificazioni</b>	S	Considerata la discordanza tra forza e direzione della raccomandazione 15c e qualità delle prove, riteniamo che le giustificazioni fornite debbano essere ulteriormente dettagliate approfondendo tutti gli elementi a supporto di una raccomandazione forte negativa.
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. In riferimento al commento relativo alla formulazione delle raccomandazioni, si sottolinea che la formulazione di una raccomandazione FORTE NEGATIVA a fronte di affidabilità delle prove ("<i>certainty of evidence</i>") complessivamente MODERATA (in particolar modo per i farmaci aducanumab, lecanemab, donanemab) è conseguente al fatto che l'effetto di rilevanza clinica modesta è avvalorato da tale livello di prova, con la possibilità tuttavia anche di non essere completamente preciso. Infatti, il GdL sottolinea che secondo il manuale GRADE, evidenze di affidabilità moderata sono definite come segue "<i>The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different</i>".</p> <p>Il GdL della linea guida ha ritenuto che le evidenze ad oggi disponibili sull'anticorpo monoclonale anti-amiloide lecanemab non sono conclusive. Persistono ancora dubbi sulla reale efficacia clinica del trattamento. Potenziali distorsioni quali il bias di selezione. Infatti, circa il 40% dei soggetti sono stati valutati ed esclusi prima della randomizzazione nello studio CLARITY-AD. La possibile perdita di cecità e il dropout dei soggetti necessitano di ulteriori approfondimenti. La stima dell'effetto su esiti cognitivi di lecanemab sembra modesta e inferiore a stime di efficacia clinica condotte da studi indipendenti. A fronte di evidenze di un beneficio clinico non chiarite, i rischi associati a lecanemab rimangono significativi. Quasi il 13% di eventi ARIA con edema (ARIA-E) osservati e circa il 3% sintomatici. Le stime sui rischi di emorragia negli studi clinici potrebbero essere considerevolmente più basse rispetto ai rischi che si osservano nel mondo</p>

<sup>31</sup> Pitcock RR, Aakre JA, Castillo AM et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology*. 2023; 101(19): e1837-e1849.

<sup>32</sup> Kepp KP, Sensi SL, Johnsen KB et al. The Anti-Amyloid Monoclonal Antibody Lecanemab: 16 Cautionary Notes. *J Alzheimers Dis*. 2023; 94(2): 497-507.

		<p>reale. Questo aspetto potrebbe essere particolarmente rilevante per il lecanemab, poiché il trial CLARITY-AD è poco rappresentativo. L'età media dei partecipanti in CLARITY-AD era decisamente inferiore a quella che si osserva nel mondo reale. L'età rimane un fattore di rischio per emorragie in diversi contesti.</p> <p>Per i motivi suddetti, il GdL ritiene prematuro esprimersi in maniera favorevole sull'uso di lecanemab per il trattamento del MCI due to AD e AD lieve e conferma la raccomandazione forte negativa.</p>
<b>Commenti generali</b>	S	<p>Di seguito vi segnaliamo alcuni commenti per aducanumab rispetto alle prove discusse a pagina 200: Non esiste una MCID definita per la popolazione arruolata negli studi più recenti (pazienti MCI due to AD o con demenza da AD lieve e conferma beta-amiloide). CDR-SB è una scala di per sé clinicamente rilevante in quanto indaga sia cognizione che funzionamento del paziente e quindi una variazione statisticamente significativa è anche clinicamente rilevante. Inoltre, EMERGE è stato disegnato per rilevare una differenza del 25% (0.5 in valore assoluto) rispetto a placebo su CDR-SB, che è stata definita clinicamente rilevante come riportato nel SAP. La differenza vs placebo di aducanumab alta dose pari a 0.4 in EMERGE equivale a un 22%, considerando però che il declino per il gruppo placebo è stato inferiore (di 1.74 e non di 2 come assunto nella fase di disegno dello studio). Inoltre, per EMERGE si raggiunge la significatività statistica per tutti gli endpoint secondari, producendo così un effetto consistente del trattamento.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Il GdL ritiene erroneo fare delle considerazioni di efficacia in merito allo studio EMERGE (302) senza tenere in considerazione gli esiti di efficacia dello studio ENGAGE (301). Il GdL sottolinea che il disegno di studio dei due trial era identico e dunque ritiene importante rimarcare che i due contribuiscono in maniera eguale alle evidenze di efficacia. Infatti, nello studio 301 la differenza rispetto al basale vista alla CDR-SB non era significativa tra aducanumab bassa dose e placebo (-0,18 (-12%, p=0,2250). Inoltre, non vi erano differenze anche tra aducanumab alta dose e placebo 0,03 (2%, p=0,833). Per quanto riguarda lo studio 301, la differenza assoluta alla CDR-SB di -0,39 (differenza relativa rispetto al placebo del 22%) è ritenuta piccola e la sua rilevanza clinica rimane discutibile e la differenza di 0,5 attesa alla CDR-SB, non è stata raggiunta. Sebbene il GdL sia a conoscenza di alcune ipotesi a supporto dei risultati discordanti tra studio 301 e studio 302 (i.e. sbilanciamento del numero di soggetti a rapida progressione di malattia tra i due studi, differenze di dosaggio). Queste ipotesi non sono state tuttavia ritenute accettabili in fase di valutazione regolatoria. Il punto è che i due studi erano disegnati in maniera identica, condotti nello stesso periodo di tempo e in una popolazione di studio identica. Lo studio 301 non ha chiaramente mostrato un effetto, mentre nello studio 302 l'esito primario è stato raggiunto, nel senso che i risultati erano statisticamente significativi ma di piccole dimensioni.</p>
<b>Società Italiana di Psicofisiologia Neuroscienze Cognitive (SIPFNC)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	<p>Gli Autori della LINEA GUIDA raccomandano con forza di NON USARE TECNICHE EEG PER SCOPI DI VALUTAZIONE DIAGNOSTICA IN CONTESTO CLINICO PER NESSUN TIPO DI DEMENZE O CONDIZIONI DI DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI) (pag. 72 e 75). Secondo il parere dei valutatori della Società Italiana di Psicofisiologia e Neuroscienze Cognitive (SIPFNC), questa raccomandazione è sbagliata e non tiene conto delle conseguenze negative rispetto al processo diagnostico in questi pazienti. Essa non tiene in conto l'utilità dei biomarcatori psicofisiologici/neurofisiologici (EEG-MEG) nella fase diagnostica di pazienti con MCI e demenza dovuta all'invecchiamento patologico, specialmente la malattia di Alzheimer e la malattia a corpi di Lewy. La formulazione di quella raccomandazione sbagliata deriva, secondo i valutatori della SIPFNC da una definizione troppo restrittiva del concetto di diagnosi eziologica di demenza e MCI e dei criteri di selezione della letteratura (le prove scientifiche) sull'uso di tali biomarcatori.</p> <p>Nello specifico, la suddetta raccomandazione sull'EEG della LINEE GUIDA non segue il principio della Medicina di Precisione per il quale si dovrebbero usare biomarcatori per tutte le manifestazioni di una malattia con significativo impatto sul benessere e la qualità della vita del paziente. La raccomandazione a NON usare tecniche EEG (economiche e disponibili su tutto il territorio italiano) avrebbe impatto negativo sulla diagnosi con biomarcatori EEG di encefalopatie e di attività epilettiformi (Epilessia late-onset, sindromi paraneoplastiche, etc.), presenti in un certo numero di pazienti con MCI e demenza. Inoltre, avrebbe impatto negativo sulla diagnosi con biomarcatori EEG delle alterazioni dei livelli di coscienza/vigilanza (sonnellini durante il giorno) e del ciclo sonno veglia (sonno disturbato).</p> <p>La raccomandazione sull'EEG della LINEE GUIDA non tiene conto di numerosi articoli di posizione sull'uso dell'EEG nelle demenze e nella condizione di MCI. Tali articoli non sono menzionati e discussi in un documento di oltre 200 pagine.</p> <p>È erronea l'affermazione della LINEE GUIDA secondo la quale ci vogliono tecniche sofisticate di analisi EEG o poligrafica (EEG, EOG, EMG) del sonno per identificare grafoelementi EEG che siano indicativi o supportivi di malattia a corpi di Lewy con demenza o MCI. L'attività epilettiforme, il rallentamento in frequenza del ritmo dominante EEG e un'ampiezza anormale dei ritmi lenti EEG (i.e., delta e theta) sono visibili osservando i tracciati EEG registrati in condizione di resting state a occhi chiusi oppure dopo una foto-stimolazione di routine clinica o iperventilazione. Infine, riguardo lo studio poligrafico del</p>

		<p>sonno, le anomalie nella struttura e continuità del sonno, come anche il sintomo core di REM Behavior Disorder (RBD), emergono semplicemente dalla osservazione visiva del tracciato poligrafico durante le fasi del sonno.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>In riferimento all'osservazione relativa all'EEG, si specifica che nel testo della LG non è presente la raccomandazione citata ("Non usare tecniche EEG per scopi di valutazione diagnostica in contesto clinico per nessun tipo di demenze o condizioni di declino cognitivo lieve (MCI)").</p> <p>Il ruolo dell'EEG nella pratica clinica a supporto diagnostico di condizioni specifiche quali encefalopatie secondarie o encefaliti quali quelle virali, encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, o attività epilettiformi nel contesto di sindromi paraneoplastiche o epilessia late-onset non è messo in dubbio. Tali condizioni specifiche di sofferenza cerebrale possono tuttavia presentarsi in persone con AD o MCI come nella popolazione generale; nel caso specifico, dunque, l'EEG non rappresenta un marcatore specifico di demenza/deterioramento cognitivo.</p> <p>Nel Capitolo di Introduzione ai quesiti sui Percorsi di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico il testo è stato modificato come segue:  <i>"La valutazione in ambito specialistico si rende inoltre necessaria per l'inquadramento di un disturbo neurocognitivo che si presenti in seguito a encefaliti virali, encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, sindromi paraneoplastiche, condizioni definite comunque da peculiare esordio clinico del disturbo cognitivo, in genere subacuto, associato a crisi epilettiche."</i></p> <p>In riferimento alle osservazioni relative ai Quesiti 2, nel paragrafo relativo all'analisi delle prove il testo è stato modificato come segue: "Particolare attenzione meritano situazioni in cui il disturbo cognitivo e/o la demenza si esplicitino clinicamente in un lasso temporale breve mostrandosi rapidamente progressivi; questa condizione dà indicazione a una valutazione specialistica neurologica generale da effettuarsi in tempi rapidi, mirata a escludere patologie infettive, infiammatorie, vascolari, tossico-metaboliche mediante l'espletamento di esami di secondo livello. In tale contesto va anche considerato il sospetto di CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease) che necessita di una specifica diagnostica di secondo livello <i>sostenuta da indagini neuroradiologiche, elettrofisiologiche (EEG) e biomorali specifiche</i>".</p> <p>Inoltre, si fa presente che nel paragrafo relativo all'analisi delle prove dei Quesiti 2c e 2d si legge quanto segue: "Si conferma l'indicazione a non raccomandare l'uso dell'EEG in quanto non fornisce informazioni diagnostiche significative per la diagnosi di AD, in studi di alta qualità [...]". Non si fa riferimento alle altre demenze.</p> <p>In relazione al commento sull'utilizzo della EEG nell'ambito del workup diagnostico, il testo è stato modificato come segue: "Il ruolo dell'EEG resta fondamentale nella pratica clinica a supporto della diagnosi differenziale rispetto a condizioni specifiche quali encefalopatie secondarie o encefaliti quali quelle virali, encefalite limbica e altre condizioni immunomediate, o attività epilettiformi nel contesto di sindromi paraneoplastiche o epilessia late-onset, condizioni specifiche di sofferenza cerebrale <i>associate a peculiari quadri clinici</i>".</p> <p>In riferimento allo specifico commento relativo alla diagnosi di DLB, è stato considerato il ruolo dell'EEG a conferma del dubbio di RBD, criterio core nella diagnosi di DLB. Per tale motivo è stata modificata la Raccomandazione 20 come segue: "In caso di non disponibilità di <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: la scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIBG o l'esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica".</p> <p>Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 2c verrà ulteriormente specificato che la raccomandazione 11 fa riferimento all'adozione dei criteri validati per l'iter diagnostico dei sottotipi di demenza, il che implica quindi l'utilizzo di tutti i test clinici e strumentali contenuti nei criteri citati; mentre, come specificato dalla raccomandazione 13, si fornisce indicazione all'utilizzo degli ulteriori test diagnostici, in base alle indicazioni riportate nelle raccomandazioni da 14 a 27, solo in caso di incertezza diagnostica e quindi a supporto della diagnosi di sottotipo.</p>
<b>Adesione</b>	S	Gli Autori della LINEA GUIDA raccomandano con forza di NON USARE TECNICHE EEG PER SCOPI DI VALUTAZIONE DIAGNOSTICA IN CONTESTO CLINICO PER

		NESSUN TIPO DI DEMENZE O CONDIZIONI DI DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI) (pag. 72 e 75), scoraggiando, quindi, ogni forma di monitoraggio e valutazione dei disturbi della vigilanza (e.g., resting state EEG), del sonno (polisomnografia del sonno notturno) e della ipereccitabilità corticale (e.g., attività epilettiforme durante registrazioni EEG con foto-stimolazione e iperventilazione o stimolazione transcranica magnetica).
	GdL	Si ringrazia per il commento. In riferimento alle osservazioni relative alla raccomandazione su EEG, si specifica che nel testo della LG non è presente la raccomandazione citata (“Non usare tecniche EEG per scopi di valutazione diagnostica in contesto clinico per nessun tipo di demenze o condizioni di declino cognitivo lieve (MCI)”). Si rimanda alle risposte precedenti per le modifiche apportate in relazione agli ulteriori suggerimenti.
Coerenza e qualità delle prove	S	Le LINEE GUIDA affermano che per l’applicazione di tecniche EEG ai pazienti con malattia a corpi di Lewy servano metodiche EEGrafiche che richiedano un’elaborazione complessa dei risultati mediante un algoritmo (pag. 73). Diversamente, la maggior parte degli studi EEG su tali pazienti usa una analisi spettrale EEG (FFT) disponibile in ogni sistema di registrazione EEG commerciale: il segno patognomonico confermato in molte ricerche è una alterazione in frequenza e potenza del picco di potenza tra 4 e 10 Hz (pre-alfa e alfa) da registrazioni di resting-state EEG che si può ottenere in pochi minuti subito dopo la registrazione EEG di resting state. Riguardo lo studio poligrafico del sonno, come si è chiarito in risposta al quesito 1, le alterazioni del sonno (sintomo con grande impatto sulla qualità della vita dei pazienti e core della malattia a corpi di Lewy) emergono semplicemente dalla osservazione visiva del tracciato poligrafico durante le fasi del sonno. Nella LINEA GUIDA sono trascurati, per i criteri di selezione molto selettivi usati, numerosi studi che, sulla base di biomarker EEG, classificano con accuratezza intorno all’80% pazienti con malattia di Alzheimer rispetto a persone sane di controllo e/o pazienti con Parkinson e malattia a corpi di Lewy. Inoltre, vi sono numerosi studi EEG non considerati relativi alla presenza di attività epilettiforme nei pazienti con malattia di Alzheimer.
	GdL	Si ringrazia per il commento. In considerazione delle osservazioni relative all’uso di EEG, si riporta che il testo è stato modificato come segue: “La valutazione delle prove relative alla <i>performance</i> diagnostica dell’EEG rispetto alla diagnosi clinica di DLB ha mostrato in uno studio di qualità moderata, buona sensibilità ma scarsa specificità. L’accuratezza migliore si è rilevata in studi che analizzano metodiche EEGrafiche che richiedono una elaborazione del segnale con valutazione EEG quantitativa non sempre proponibile nella routine di pratica clinica del SSN per la quale è necessaria una valutazione in centri specialistici.  In riferimento alla letteratura suggerita, si invita a prendere visione della tabella degli studi proposti e dei motivi di inclusione o esclusione. In riferimento ai criteri di inclusione della letteratura relativa alla diagnosi, si specifica, come riportato anche nelle osservazioni generali riportate a premessa del presente documento, che criteri di selezione relativi agli studi mirati all’identificazione di strumenti utili per la diagnosi sono basati sulla metodologia GRADE e su criteri condivisi a livello internazionale. La metodologia GRADE basa il rating della qualità delle evidenze sulla rispondenza degli studi alla tipologia di esito oggetto del quesito PICO (outcome-based), piuttosto che al disegno dello studio (study-based). Di conseguenza, per i quesiti diagnostici, sono stati selezionati solo studi con disegno di coorte/cross sectional diagnostici. Gli studi di tipo caso controllo, infatti, per tipo di disegno hanno una prevalenza artefatta che non consente il calcolo dei valori predittivi. Il dato fornito dai valori predittivi è necessario per valutare l’utilità reale del test nel contesto clinico in cui si intende applicare, informazione essenziale ai fini della formulazione di raccomandazioni di comportamento clinico che basate sul principio dell’appropriatezza, ovvero utilità clinica e bilancio costo/beneficio.
Coerenza e giudizi ETD	S	La raccomandazione forte sull’EEG di pagina 75 della LINEE GUIDA risente della mancanza di collaborazione con esperti di psicofisiologia e biomarcatori EEG delle demenze, in grado di discutere in modo ottimale i dati di letteratura EEG sulle demenze e la condizione di MCI, rispetto ai disturbi della vigilanza e del sonno che possono dipendere da encefalopatia, attività epilettiforme subcliniche e alterazioni dell’arousal facilmente misurabili nei tracciati EEG. Per esempio, non si è tenuto conto che una procedura DELPHI di tutte le Società neuroscientifiche cliniche europee (iniziativa promossa e coordinata dal Prof. Giovanni Frisoni dell’Università di Ginevra e dal Prof. Flavio Nobili dell’Università di Genova) dal titolo “European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase”. In quella procedura DELPHI, si è raggiunto il consenso sull’uso dell’EEG in alcuni casi specifici del processo diagnostico di MCI e demenza lieve. L’iniziativa è documentata da un articolo recensito su PubMed nel maggio 2023 e le sue risultanze contrastano completamente con la suddetta raccomandazione sull’EEG di pagina 75 della Linea Guida, minandone la reputazione a livello di società neuroscientifiche europee, nel caso venga mantenuta:
	GdL	Si ringrazia per il commento.

		<p>Si fa presente che la raccomandazione citata non è presente nella LG.</p> <p>In merito ai riferimenti bibliografici citati, si invita lo stakeholder a prendere visione della tabella degli studi proposti e dei motivi di inclusione o esclusione.</p>
<b>Giustificazioni</b>	S	<p>La raccomandazione forte di pagina 75 della LINEE GUIDA risente del NON aver considerato opportunamente la letteratura scientifica (e articoli di posizione di società scientifiche internazionali) che suggerisce come la valutazione diagnostica clinica dei pazienti con demenza e MCI debba riguardare NON SOLO i deficit cognitivi e le disabilità nell'attività della vita quotidiana, ma anche i disturbi della vigilanza e del sonno che hanno un forte impatto sulla qualità della vita di pazienti, caregiver e familiari. Tali disturbi possono dipendere da encefalopatia, attività epilettiforme subcliniche e alterazioni dell'arousal facilmente svelabili e misurabili oggettivamente nei tracciati EEG registrati in veglia e durante il sonno con procedure di routine clinica. Non avendo considerato opportunamente tale letteratura scientifica, la suddetta raccomandazione e i commenti associati NON si fondano sulle prove disponibili nel contesto nazionale e internazionale, parte delle quali riportate in questo documento redatto dagli esperti della Società Italiana di Psicofisiologia &amp; Neuroscienze Cognitive (SIPFNC).</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>In merito alle osservazioni poste dallo stakeholder, si precisa che L'EEG è un esame necessario per la diagnosi di epilessia/attività epilettiforme tardiva o secondaria. Può essere richiesto da buona pratica clinica a discrezione dello specialista in situazioni di alterazioni dell'arousal o sospetto di sindromi epilettiformi in fase avanzata di AD o altre demenze a supporto del corretto approccio di trattamento</p>
<b>Commenti generali</b>	S	<p>COMMENTI GENERALI AL TESTO</p> <p>Sulla base dei dati bibliografici e delle considerazioni riportate in questo documento, i Membri del Consiglio Direttivo della SIPFNC propongono che venga eliminata la seguente Raccomandazione  <b>NON USARE TECNICHE EEG PER SCOPI DI VALUTAZIONE DIAGNOSTICA IN CONTESTO CLINICO PER NESSUN TIPO DI DEMENZE O CONDIZIONI DI DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI);</b></p> <p>Inoltre, si chiede che vengano introdotta una raccomandazione in linea con le risultanze della menzionata iniziativa Delphi, basata sui giudizi dei rappresentanti delegati di numerose Società neuroscientifiche cliniche europee. I risultati della suddetta iniziativa Delphi raccomandano di usare tecniche EEG nella prima fase di workup clinico dei pazienti con MCI o demenza mild-to-moderate quando il profilo neuropsicologico, l'analisi del sangue e la valutazione della MRI strutturale non suggerisce la diagnosi di Alzheimer o di altre malattie neurodegenerative maggiori. In particolare, la registrazione di EEG in condizioni di vigilanza quieta e di appropriate stimolazioni è esplicitamente raccomandata nella prima fase del WorkUp clinico quando il neurologo o il geriatra ha il sospetto di encefalopatie e attività EEG epilettiformi da risposta neuroimmunitaria-neuroinfiammatoria o di Epilessia ad esordio tardivo oppure di Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) nell'anziano. La metodologia di queste raccomandazioni per la ricerca e la pratica clinica, ripetiamo, sono riportate in articoli citati in questo documento e i promotori di quella iniziativa (Proff. Frisoni e Nobili) possono essere contattati per ricevere tutti i riscontri necessari per l'estensione di una nuova raccomandazione. Allo scopo, anche gli esperti della SIPFNC offrono la loro massima disponibilità (si contatti la Presidente eletta, Prof. Nadia Bolognini, UNIMIB).</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Nel testo della LG non è presente la raccomandazione citata ("non usare tecniche EEG per scopi di valutazione diagnostica in contesto clinico per nessun tipo di demenze o condizioni di declino cognitivo lieve (MCI)"). In relazione alle osservazioni dello stakeholder sono state introdotte modifiche del testo della LG riguardo il ruolo dell'EEG (riportate nelle risposte precedenti).</p> <p>In riferimento allo specifico commento relativo alla diagnosi di DLB, è stato considerato il ruolo dell'EEG a conferma del dubbio di RBD, criterio core nella diagnosi di DLB. Per tale motivo è stata modificata la Raccomandazione 20 come segue: "In caso di non disponibilità di <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: la scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIBG o l'esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica".</p> <p>Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 2c verrà ulteriormente specificato che la raccomandazione 11 fa riferimento all'adozione dei criteri validati per l'iter diagnostico dei sottotipi di demenza, il che implica quindi l'utilizzo di tutti i test clinici e strumentali contenuti nei criteri citati; mentre, come specificato dalla raccomandazione 13, si fornisce indicazione all'utilizzo degli ulteriori test diagnostici, in base alle indicazioni riportate nelle raccomandazioni da 14 a 27, solo in caso di incertezza diagnostica e quindi a supporto della diagnosi di sottotipo.</p>
<b>Società Italiana di Neurofeedback e qEEG (SINQ)</b>		
<b>Pop. Target interventi esiti</b>	S	<p>Il Comitato Scientifico SINQ ritiene, in posizione condivisa con i membri del Consiglio Direttivo della SIPFNC, che le raccomandazioni non sono formulate in modo esaustivo riguardo l'uso dei biomarcatori psicofisiologici/neurofisiologici (EEG-MEG, TMS) nella fase diagnostica, sulla base di una definizione troppo</p>

		<p>restrittiva del concetto di diagnosi e dei criteri di selezione della letteratura (le prove scientifiche) sull'uso dei biomarcatori psicofisiologici/neurofisiologici nella valutazione diagnostica di pazienti con MCI e demenza dovuta all'invecchiamento patologico, specialmente la malattia di Alzheimer e la malattia a corpi di Lewy. Come conseguenza, gli Autori della LINEA GUIDA raccomandano con forza di</p> <p>NON USARE TECNICHE EEG PER SCOPI DI VALUTAZIONE DIAGNOSTICA IN CONTESTO CLINICO PER NESSUN TIPO DI DEMENZE O CONDIZIONI DI DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI)</p> <p>e non prendono in considerazione l'ipotesi di usare indicatori di TMS per valutare l'eccitabilità corticale di questi pazienti. Inoltre, non si è dato particolare risalto alla messe di pubblicazioni scientifiche sull'uso della TMS per classificare pazienti con malattia di Alzheimer, di Parkinson e di altre malattie neurodegenerative.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. Si specifica che nel testo della LG non è presente la raccomandazione citata ("non usare tecniche EEG per scopi di valutazione diagnostica in contesto clinico per nessun tipo di demenze o condizioni di declino cognitivo lieve (MCI)").</p> <p>Riguardo la TMS sono state considerate le evidenze disponibili (vedi sintesi delle prove) che rispondessero ai criteri metodologici ai quali si fa riferimento in risposta ad altri Revisori.</p>
Adesione	S	<p>Di seguito, riportiamo le ragioni per cui, a nostro avviso, questa raccomandazione riduce le opportunità di cura per i pazienti di interesse per la LINEA GUIDA, prendendo come esempio la fase diagnostica della malattia di Alzheimer e quella della malattia a corpi di Lewy.</p> <p>Malattia di Alzheimer</p> <p>È noto che la malattia di Alzheimer è la condizione patologica a maggiore prevalenza e incidenza nell'indurre la demenza nel corso dell'invecchiamento. Applicando la metodologia della LINEA GUIDA, sono stati scartati i biomarcatori psicofisiologici/neurofisiologici basati su tecniche EEG (MEG), considerando prevalentemente la letteratura per la quale la diagnosi clinica ed eziologica è svolta usando indicatori clinici e di accumulo di proteina amiloide a tau nel cervello tramite misure PET, dal liquido cerebrospinale (CSF) o dal plasma sanguigno. Tuttavia, secondo la definizione medica comune di diagnosi, si dovrebbero ricercare e interpretare i segni e i sintomi salienti che riflettono un processo patologico in atto o pregresso. Quindi, si dovrebbero usare biomarcatori EEG (MEG) per valutare sintomi clinici e patofisiologici molto frequenti nei malati di Alzheimer allo stadio di MCI o di demenza, quali le frequenti manifestazioni di sonnolenza diurna che interferiscono con la vita sociale e affettiva dei pazienti, i disturbi del sonno notturno, con le conseguenze note sulla qualità della vita e sulla funzione glinfatica di clearance dell'amiloide e della proteina tau nel cervello. Inoltre, le tecniche EEG (MEG) sono in grado di evidenziare i meccanismi neurofisiologici di ipereccitabilità cerebrale che sono associati ad attività epilettiformi di livello clinico e subclinico, rilevate con una prevalenza superiore al 10% in pazienti con demenza o MCI dovuto alla malattia di Alzheimer (Babiloni et al., 2020, 2021; Horvath et al., 2021).</p> <p>Vi sono i seguenti articoli di posizione a favore della tesi già indicata sull'utilità delle tecniche EEG nel processo diagnostico di pazienti con demenza o MCI:</p> <p>Tre articoli di posizione della European Federation of the Neurological Societies (EFNS) che riconoscono il ruolo dei biomarker EEG nella valutazione dei pazienti con demenza:</p> <p>Vi è, inoltre, un articolo recente di posizione del Workgroup of the International Federation of Clinical Neurophysiology:</p> <p>Vi sono, infine, due articoli di posizione sui biomarker EEG nell'Alzheimer del Workgroup di Electrophysiology Professional Interest Area di International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART):</p> <p>Vi è una grande messe di studi EEG che mostrano la significativa prevalenza di attività epilettiforme in pazienti con demenza o MCI dovuto alla malattia di Alzheimer e alcuni studi che mostrano gli effetti benefici di Leviceratam su questi pazienti. Inoltre, vi sono evidenze bibliografiche della rilevanza clinica della</p>

presenza di attività EEG epilettiforme nei pazienti con Alzheimer. Per esempio,

Mettendo su PubMed le parole chiave "EEG Epilepsy Alzheimer's disease", sono recensiti 254 risultati, trentadue dei quali negli anni 2022-2023.

Infine, nella LINEA GUIDA sono trascurati, per i criteri di selezione molto restrittivi usati, numerosi studi che sulla base di biomarker EEG classificano con accuratezza intorno all'80% pazienti con malattia di Alzheimer rispetto a persone sane di controllo e/o pazienti con Parkinson e malattia a corpi di Lewy. Si noti l'abbondanza di prove scientifiche nella semplice ricerca su PubMed search con "key words":

EEG dementia sensitivity specificity = 350 papers

EEG dementia classification = 317 papers

EEG dementia predictive value = 177 papers

EEG dementia positive predictive value = 125 papers

EEG dementia negative predictive value = 121 papers

EEG dementia classification accuracy = 94 papers

EEG dementia discrimination accuracy = 69 papers

L'attuale raccomandazione sui biomarker EEG della LINEA GUIDA è in aperto contrasto con le raccomandazioni di una recente iniziativa Delphi (2022-2023) intitolata "European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase", basata sui giudizi dei rappresentanti delegati di numerose Società neuroscientifiche cliniche europee. I risultati della suddetta iniziativa Delphi raccomandano di usare tecniche EEG nella prima fase di WorkUp clinico dei pazienti con MCI o demenza mild-to-moderate quando il profilo neuropsicologico, l'analisi del sangue e la valutazione della MRI strutturale non suggerisce la diagnosi di Alzheimer o di altre malattie neurodegenerative maggiori. In particolare, la registrazione di EEG in condizioni di vigilanza quieta e di appropriate stimolazioni è esplicitamente raccomandata nella prima fase del WorkUp clinico quando il neurologo o il geriatra ha il sospetto di encefalopatie e attività EEG epilettiformi da risposta neuroimmunitaria-neuroinfiammatoria o di Epilessia ad esordio tardivo oppure di Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) nell'anziano. La metodologia di queste raccomandazioni per la ricerca e la pratica clinica sono riportate in:

L'articolo con i risultati finali completi e l'algoritmo diagnostico, in cui si indica l'uso diagnostico dell'EEG in casi clinici particolari, è stato inviato ad una rivista biomedica importante. I+I Board editoriale ha richiesto agli Autori di revisionare l'articolo sulla base di alcuni commenti e il lavoro di revisione è attualmente in corso. Autori e titolo dell'articolo sono riportati di seguito:

#### Malattia a corpi di Lewy

La malattia a corpi di Lewy è la seconda condizione patologica a maggiore prevalenza nell'indurre la demenza nel corso dell'invecchiamento. I sintomi "core" della malattia sono i deficit cognitivi, le fluttuazioni cognitive, le allucinazioni visive, i disturbi comportamentali del sonno REM e il parkinsonismo. Quindi, anche nel caso della malattia a corpi di Lewy, si dovrebbero usare biomarcatori EEG (MEG) per valutare le alterazioni dei meccanismi neurofisiologici alla base dei sintomi clinici di sonnolenza e confusione diurna e dei disturbi comportamentali del sonno REM notturno (RBD). Si noti che l'uso delle tecniche EEG per produrre biomarcatori diagnostici per la malattia a corpi di Lewy nei pazienti con MCI o demenza nei contesti di ricerca è raccomandato nei tre articoli di posizione autorevoli i cui riferimenti bibliografici sono riportati di seguito.

L'affermazione della LINEE GUIDA che ci vogliono tecniche sofisticate di analisi EEG o poligrafica (EEG, EOG, EMG) del sonno per identificare grafo-elementi EEG che siano indicativi o "supportivi" di malattia a corpi di Lewy con demenza o MCI è erranea. La maggior parte degli studi EEG su tali pazienti usa una analisi spettrale EEG disponibile in ogni sistema di registrazione EEG commerciale: il segno patognomonico confermato in molte ricerche è un doppio picco di potenza tra 4 e 10 Hz (picco pre-alfa e picco alfa) da registrazioni di resting-state EEG. Infine, riguardo lo studio poligrafico del sonno, il sintomo core di RBD emerge semplicemente dalla osservazione visiva del tracciato poligrafico durante le fasi REM del sonno.



		<p>Recenti sviluppi sull'uso della TMS nella diagnosi di demenza</p> <p>L'utilizzo della TMS come strumento diagnostico nei pazienti con demenza o MCI è stato testato in un numero relativamente ristretto di studi che, tuttavia, hanno rivelato risultati molto promettenti in vista di una applicazione clinica. Specificatamente, tali studi hanno mostrato che vari indici derivati dall'applicazione della TMS sulla corteccia motoria, associati al funzionamento di circuiti basati su neurotrasmettitori specifici, sono alterati in maniera caratteristica in diverse malattie neurodegenerative che causano la condizione di MCI o demenza.</p> <p>Si consideri la breve rassegna bibliografica che segue. Benussi e colleghi (2017) hanno mostrato, in un gruppo di 175 partecipanti, che un indice TMS composto, che considera risposte alla TMS dell'area motoria dipendenti sia dal sistema GABAergico e glutamatergico, sia dal sistema colinergico, è stato in grado di discriminare con sensibilità e specificità maggiore dell'80% pazienti con demenza dovuta alla malattia di Alzheimer e alla malattia fronto-temporale e persone di controllo cognitivamente intatte. Inoltre, Padovani e colleghi (2018) hanno mostrato in un gruppo di 69 partecipanti che lo stesso indice composto TMS è stato in grado di discriminare tra pazienti con MCI dovuto a malattia di Alzheimer o altre malattie neurodegenerative con una specificità del 87.9% e una sensibilità del 94.4%. Uno studio dello stesso gruppo (Benussi et al., 2018) ha anche mostrato un'alta accuratezza nella differenziazione tra pazienti con forme atipiche di parkinsonismo (Benussi et al. 2018b). Infine, uno studio multicentrico su 694 partecipanti ha confermato ed esteso i risultati sopra esposti, cross-validando le potenzialità diagnostiche dell'indice composto di TMS nei pazienti con malattia di Alzheimer, di Parkinson e altre malattie neurodegenerative (Benussi et al., 2020).</p> <p>Un recente articolo del Workgroup of the International Federation of Clinical Neurophysiology sintetizza lo stato dell'arte sull'utilizzo della TMS in disturbi neurologici e ne supporta l'utilizzo a scopo diagnostico nell'ambito delle demenze.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento.</p> <p>In riferimento allo specifico commento relativo alla diagnosi di DLB, è stato considerato il ruolo dell'EEG a conferma del dubbio di RBD, criterio core nella diagnosi di DLB. Per tale motivo è stata modificata la Raccomandazione 20 come segue: "In caso di non disponibilità di <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: la scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIBG o l'esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica".</p> <p>Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 2c verrà ulteriormente specificato che la raccomandazione 11 fa riferimento all'adozione dei criteri validati per l'iter diagnostico dei sottotipi di demenza, il che implica quindi l'utilizzo di tutti i test clinici e strumentali contenuti nei criteri citati; mentre, come specificato dalla raccomandazione 13, si fornisce indicazione all'utilizzo degli ulteriori test diagnostici, in base alle indicazioni riportate nelle raccomandazioni da 14 a 27, solo in caso di incertezza diagnostica e quindi a supporto della diagnosi di sottotipo.</p> <p>Si rimanda lo stakeholder alle risposte fornite alle osservazioni SIPFNC.</p> <p>Per quanto riguarda le ricerche bibliografiche citate, l'utilizzo non strutturato di parole semplici nella costruzione di ricerche bibliografiche comporta la produzione di liste di record che contengono numerosi elementi cosiddetti di "rumore" ovvero non pertinenti o rilevanti al quesito di ricerca. L'inserimento di termini di ricerca senza operatori booleani nella barra di ricerca di PubMed, nello specifico, per esempio, equivale all'inserimento dei termini collegati con l'operatore OR, pertanto, determina il reperimento di studi che contengono i termini da soli o in combinazione, quindi generando grandi numeri di record molto probabilmente poco pertinenti al quesito. Per tale motivo è sempre necessario nella stesura di documenti di LG l'affidamento della costruzione di stringhe di ricerca strutturate a esperti documentalisti. Inoltre, fare riferimento al numero grezzo di articoli reperiti senza considerare l'applicazione di criteri di eleggibilità definiti è fuorviante.</p>
<b>Coerenza e qualità delle prove</b>	S	-
	GdL	
<b>Coerenza e giudizi ETD</b>	S	-
	GdL	
<b>Giustificazioni</b>	S	-
	GdL	

Commenti generali	S	<p>Sulla base dei dati bibliografici e delle considerazioni riportate sopra, il Comitato Scientifico SINQ, condividendo la posizione della SIFPNC propone:</p> <p>1) che venga tolta la seguente Raccomandazione</p> <p>NON USARE TECNICHE EEG PER SCOPI DI VALUTAZIONE DIAGNOSTICA IN CONTESTO CLINICO PER NESSUN TIPO DI DEMENZE O CONDIZIONI DI DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI);</p> <p>2) che la definizione del concetto di diagnosi di MCI e demenza nell'invecchiamento patologico venga considerata non solo dell'accertamento della eziologia (e.g., Alzheimer disease, Lewy body disease, etc.) o della manifestazione clinica (e.g., stato cognitivo e dell'autonomia della persona) della malattia alla base della condizione di MCI o demenza, ma anche dei sintomi patofisiologici e comportamentali che comprendono i disordini della vigilanza, del sonno NREM e REM e della regolazione dell'eccitabilità (arousal) corticale (e.g., la presenza di attività epilettiforme quando se ne ha un sospetto clinico), che hanno un impatto significativo sulla qualità della vita mentale e socio-affettiva del paziente e possono essere obiettivo di un trattamento sintomatico farmacologico o non farmacologico nel quadro della Medicina di Precisione. Quindi, il processo diagnostico potrebbe essere accompagnato, quando opportuno secondo il medico curante, da misure EEG per la valutazione dei sistemi neurofisiologici che sottendono il mantenimento della veglia, l'innesco e il mantenimento del sonno, la qualità del sonno e la regolazione dell'eccitabilità (arousal) corticale.</p> <p>Auspichiamo fortemente la discussione della LINEA GUIDA in un tavolo congiunto con il Comitato organizzatore dell'Istituto Superiore di Sanità, per armonizzare le nostre richieste e valorizzare il contributo significativo che le tecniche EEG-MEG possono dare nel produrre biomarcatori dei correlati neurofisiologici dei disturbi della vigilanza, del sonno NREM e REM e dell'eccitabilità corticale, anche associata ad attività epilettiformi, e alle loro conseguenze sulle funzioni cognitive, le abilità nelle attività della vita quotidiana e nella qualità della vita mentale e sociale. In questo senso, la LINEA GUIDA sarebbe armonizzata, rispetto al tema dei biomarcatori EEG, alle conclusioni della menzionata procedura Delphi delle Società europee di Neuroscienze cliniche sull'uso dei biomarker diagnostici nell'applicazione clinica ai pazienti con MCI e demenza. Inoltre, sulla base di letteratura suesposti, i Membri del Consiglio Direttivo della SIFPNC ritengono ancora prematuro l'uso dei biomarcatori diagnostici TMS nella pratica clinica delle demenze nel corso dell'invecchiamento. Tuttavia, essi propongono che la LINEA GUIDA dia maggiore risalto all'importanza delle suddette ricerche, raccomandando futuri investimenti per studi scientifici di taratura e di validazione finale dei valori di soglia diagnostici per il loro uso nella pratica clinica.</p>
	GdL	<p>Si ringrazia per il commento. In relazione al riferimento ai commenti proposti dalla società SIFPNC, si invita a prendere visione di quanto riportato in risposta a SIFPNC.</p> <p>In riferimento allo specifico commento relativo alla diagnosi di DLB, è stato considerato il ruolo dell'EEG a conferma del dubbio di RBD, criterio core nella diagnosi di DLB. Per tale motivo è stata modificata la Raccomandazione 20 come segue: "In caso di non disponibilità di <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT, considerare in alternativa: la scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIBG o l'esame polisonnografico con registrazione elettroencefalografica".</p> <p>Nel paragrafo dell'analisi delle prove del Quesito 2c verrà ulteriormente specificato che la raccomandazione 11 fa riferimento all'adozione dei criteri validati per l'iter diagnostico dei sottotipi di demenza, il che implica quindi l'utilizzo di tutti i test clinici e strumentali contenuti nei criteri citati; mentre, come specificato dalla raccomandazione 13, si fornisce indicazione all'utilizzo degli ulteriori test diagnostici, in base alle indicazioni riportate nelle raccomandazioni da 14 a 27, solo in caso di incertezza diagnostica e quindi a supporto della diagnosi di sottotipo.</p>

**Tabella 2. Pubblicazioni proposte dagli stakeholder e relativo motivo di inclusione/esclusione**

Pubblicazioni proposte dagli stakeholder	Motivo di inclusione o esclusione
<b>Associazione Nazionale Educatori Professionisti (ANEP)</b>	
<b>Sheppard</b> CL, McArthur C, Hitzig SL. A Systematic Review of Montessori-Based Activities for Persons With Dementia. J Am Med Dir Assoc. 2016 Feb;17(2):117-22.	La pubblicazione è stata selezionata e letta in full text, gli studi inclusi nella revisione sono stati reperiti ed analizzati, nessuno studio riportava dati analizzabili per la LG. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Avoncelli</b> A. Montessori abbraccia le demenze, Maggioli editore, 2020.	Libro. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>De Vreese</b> LP, Uberti M, Mantesso, U et al. Measuring quality of life in intellectually disabled persons with dementia with the Italian version of the quality of life in late-stage dementia (QUALID) Scale. J Alzheimers Dis 2012; 2(1): 104(e)	Studio di validazione dello strumento QUALID. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Accademia di Geriatria (AdG)</b>	
<b>Pigliatile</b> M, Ricci M, Mioshi E et al. Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(5):301-7.	Studio di validazione dello strumento ACE-R con popolazione senza una diagnosi di demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Pigliatile</b> M, Chiesi F, Rossetti S et al. Normative data for the ACE-R in an Italian population sample. Neurol Sci. 2015 Dec;36(12):2185-90.	Studio di validazione dello strumento ACE-R con popolazione senza una diagnosi di demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Pigliatile</b> M, Chiesi F, Stablum F et al. Italian version and normative data of Addenbrooke's Cognitive Examination III. Int Psychogeriatr. 2019 Feb;31(2):241-249.	Studio di validazione dello strumento ACE-R con popolazione senza una diagnosi di demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Bellelli</b> G, Morandi A, Davis DH et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. Age Ageing. 2014 Jul;43(4):496-502. Epub 2014 Mar 2. Erratum in: Age Ageing. 2015 Jan;44(1):175. PMID: 24590568; PMCID: PMC4066613.	Studio di validazione dello strumento 4AT per lo screening del delirium e non per la discriminazione con la demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Associazione Italiana Psicogeriatria (AIP)</b>	
<b>Jongsiriyanyong</b> S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2018 Dec;33(8):500-507	Revisione narrativa. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Boccardi</b> M et al. Italian inter-societal consensus for the biomarker-based etiological diagnosis in MCI. Eur J Neurol. 2020 Mar;27(3):475-483	Documento di consenso intersocietario con procedura Delphi <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Lombardi</b> G et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar 2;3(3)	La revisione citata include studi di predittività, non inclusi in questa linea guida <b>(ESCLUSO)</b>
<b>van Straaten</b> EC et al. LADIS Group. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. Stroke. 2006 Mar;37(3):836-40).	Lo studio valuta le possibili correlazioni tra iperintensità della materia bianca e declino cognitivo, andatura, umore, incontinenza urinaria. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>O'Mahony</b> D, Cherubini A, Guiteras AR et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med 14, 625–632 (2023).	Documento di consenso intersocietario con procedura Delphi <b>(ESCLUSO)</b>
<b>2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel.</b> American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023 Jul;71(7):2052-2081.	Documento di indirizzo sull'appropriatezza prescrittiva dei farmaci nella popolazione anziana non specifica con demenza. Gli autori dichiarano che ne è indicata l'applicazione solo negli USA. La LG DEM ha considerato solo linee guida prodotte o promosse da organismi pubblici sulla base della metodologia GRADE. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Nuha</b> A et al. on behalf of the American Diabetes Association, 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S216–S229	Documento di indirizzo sull'appropriatezza prescrittiva dei farmaci nella popolazione anziana non specifica con demenza. Gli autori dichiarano che ne è indicata l'applicazione solo negli USA. La LG DEM ha considerato solo linee guida prodotte o promosse da organismi pubblici sulla base della metodologia GRADE. <b>(ESCLUSO)</b>

<b>Guasti L, Ambrosetti M, Ferrari M et al. Management of Hypertension in the Elderly and Frail Patient. Drugs Aging. 2022;39(10):763-772.</b>	Documento di indirizzo sull'appropriatezza prescrittiva dei farmaci nella popolazione anziana non specifica con demenza. Gli autori dichiarano che ne è indicata l'applicazione solo negli USA. La LG DEM ha considerato solo linee guida prodotte o promosse da organismi pubblici sulla base della metodologia GRADE. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Ashley L, Surr C, Kelley R et al. Cancer care for people with dementia: Literature overview and recommendations for practice and research. CA Cancer J Clin. 2023 May-Jun;73(3):320-338.</b>	Revisione narrativa <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Aceto P, Antonelli Incalzi R, Bettelli G et al. Perioperative Management of Elderly patients (PriME): recommendations from an Italian intersociety consensus. Aging Clin Exp Res. 2020 Sep;32(9):1647-1673. Erratum in: Aging Clin Exp Res. 2020 Sep 10;: PMID: 32651902; PMCID: PMC7508736.</b>	Documento di consenso intersocietario <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Cubo E, Shannon KM, Tracy D et al. Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease. Neurology. 2006 Oct 10;67(7):1268-71.</b>	Studio escluso dal NICE perché includeva una popolazione con mean MMSE=27 considerato come indicativo di assenza di declino cognitivo <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Marciniak R, Šumec R, Vyhnálek M, et al. The Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on Depression, Cognition, and Immunity in Mild Cognitive Impairment: A Pilot Feasibility Study. Clin Interv Aging. 2020;15:1365-1381. Published 2020 Aug 12.</b>	Lo studio è su persone con MCI, non è randomizzato, si autodefinisce caso-controllo interventistico (disegno non chiaro), di fatto è uno studio sperimentale non randomizzato che confronta 18 persone su meditazione vs 10 persone su training cognitivo, eseguendo le analisi sulle sole 20 persone che completano lo studio. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Sikkes SAM, Tang Y, Jutten RJ et al. Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: Focused reviews and methodological recommendations. Alzheimers Dement. 2021 Feb;17(2):255-270.</b>	Lo studio non è una revisione sistematica, esegue una ricerca della letteratura sul solo Cochrane Database. In base ai criteri di definizione delle revisioni sistematiche lo standard minimo è l'utilizzo di almeno tre database come fonte bibliografica. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Katz I, de Deyn PP, Mintzer J et al. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May;22(5):475-84.</b>	Lo studio è un'analisi pooled di sottogruppi di partecipanti di studi pubblicati, è stato considerato ed escluso dal NICE <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Supasitthumrong T, Bolea-Alamanac BM, Asmer S et al. Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. Br J Clin Pharmacol. 2019 Apr;85(4):690-703.</b>	La revisione è stata esclusa in quanto non include nessun RCT ma solo case series e case report. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Dichgans M, Markus HS, Salloway S et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. Lancet Neurol. 2008 Apr;7(4):310-8.</b>	Studio su CADASIL e MCI, nessuna diagnosi formale di demenza, studio escluso da LG NICE. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Hajjar I, Okafor M, McDaniel D et al. Effects of Candesartan vs Lisinopril on Neurocognitive Function in Older Adults With Executive Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Aug 3;3(8):e2012252.</b>	Studio già incluso nella LG.
<b>Morandi A, Grossi E, Lucchi E et al. The 4-DSD: A New Tool to Assess Delirium Superimposed on Moderate to Severe Dementia. J Am Med Dir Assoc. 2021 Jul;22(7):1535-1542.e3.</b>	Studio selezionato e letto in full text, obiettivo dello studio è identificare il delirium in persone che hanno già demenza da moderata a grave a baseline. Obiettivo era includere studi sull'accuratezza di strumenti di discriminare demenza e delirium in persone senza una diagnosi di demenza o delirium. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Steensma E, Zhou W, Ngo L et al. Ultra-brief Screeners for Detecting Delirium Superimposed on Dementia. J Am Med Dir Assoc. 2019 Nov;20(11):1391-1396.e1.</b>	Studio selezionato e letto in full text, obiettivo dello studio è identificare il delirium in persone che hanno già demenza da moderata a grave a baseline. Obiettivo era includere studi sull'accuratezza di strumenti di discriminare demenza e delirium in persone senza una diagnosi di demenza o delirium. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Morandi A, Han JH, Meagher D et al. Detecting Delirium Superimposed on Dementia: Evaluation of the Diagnostic</b>	Studio selezionato e letto in full text, ma escluso per presenza di

Performance of the Richmond Agitation and Sedation Scale. J Am Med Dir Assoc. 2016 Sep 1;17(9):828-33.	soggetti con demenza al baseline. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Morandi A</b> , McCurley J, Vasilevskis EE et al. Tools to detect delirium superimposed on dementia: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012 Nov;60(11):2005-13. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04199.x. Epub 2012 Oct 5. Erratum in: J Am Geriatr Soc. 2013 Jan;61(1):174. Ely, Wesley E [corrected to Ely, E Wesley]. PMID: 23039270; PMCID: PMC3498536.	Revisione sistematica selezionata e letta in full text, ma gli studi inclusi, a parte uno (Erkinjuntti 1987) sono stati esclusi per quanto riguarda la scala CAM perché includevano soggetti con demenza al baseline. Gli studi su CAM-ICU non inclusi perché prevedevano la presenza di soggetti con demenze secondarie (post stroke, TBI) <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Shenkin SD</b> , Fox C, Godfrey M et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. BMC Med. 2019 Jul 24;17(1):138.	Studio comparativo dell'accuratezza di 4AT per identificare il delirium ma non la demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Groenvynck L</b> , Fakha A, de Boer B et al. Interventions to Improve the Transition From Home to a Nursing Home: A Scoping Review. Gerontologist. 2022 Aug 12;62(7):e369-e383.	Le scoping review non sono state considerate nella revisione della letteratura in base alla definizione stessa del tipo di documento. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Taylor JP</b> , McKeith IG, Burn DJ et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. Lancet Neurol. 2020 Feb;19(2):157-169.	Revisione narrativa. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>McKeith I</b> , Del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet. 2000 Dec 16;356(9247):2031-6.	Lo studio è del 2000 e non 2020 ed è già inserito nel NICE.
<b>Sešok S</b> , Bolle N, Kobal J et al. Cognitive function in early clinical phase huntington disease after rivastigmine treatment. Psychiatr Danub 2014; 26(3): 239-48.	Lo studio è già inserito dal NICE.
<b>Mohan M</b> , Carpenter PK, Bennett C. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(1):CD007178. Published 2009 Jan 21.	La revisione sistematica rientra per data nell'ambito della letteratura considerata dal NICE. Il NICE non include l'unico studio considerato nella revisione in quanto non è un RCT ma un open-label. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Dunford E</b> , West E, Sampson EL. Psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia scale in an acute general hospital setting. Int J Geriatr Psychiatry. 2022 Dec;37(12):10.1002/gps.5830.	Lo studio riporta solamente i coefficienti di correlazione delle scale FACES e PAINAD. Inoltre, lo studio utilizza dati presi da un precedente studio del 2011, di cui cita solo il protocollo, che aveva come obiettivo misurare la prevalenza e tipo di dolore o BPSD nelle persone con demenza allo scopo di valutarne l'impatto su persone, caregiver, staff e costi. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Dresden SM</b> , Taylor Z, Serina P et al. Optimal Emergency Department Care Practices for Persons Living With Dementia: A Scoping Review. J Am Med Dir Assoc. 2022 Aug;23(8):1314.e1-1314.e29	Scoping review. Tuttavia la revisione è stata selezionata, letta, sono stati reperiti e letti gli studi inclusi e sono stati reputati non eleggibili per la LG. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Richardson SJ</b> , Lawson R, Davis DHJ et al. Hospitalisation without delirium is not associated with cognitive decline in a population-based sample of older people-results from a nested, longitudinal cohort study. Age Ageing. 2021 Sep 11;50(5):1675-1681.	Studio di popolazione che esplora l'impatto della presenza o non presenza di delirium durante ricovero ospedaliero sullo stato cognitivo a follow up. Non pertinente all'obiettivo della LG. <b>ESCLUSO</b>
<b>Tsui A</b> , Searle SD, Bowden H et al. The effect of baseline cognition and delirium on long-term cognitive impairment and mortality: a prospective population-based study. Lancet Healthy Longev. 2022 Apr;3(4):e232-e241.	Studio sulla relazione tra frequenza e gravità di delirium e lo stato cognitive a follow up. Non pertinente all'obiettivo della LG. <b>ESCLUSO</b>
<b>Kunicki ZJ</b> , Ngo LH, Marcantonio ER et al. Six-Year Cognitive Trajectory in Older Adults Following Major Surgery and Delirium. JAMA Intern Med. 2023 May 1;183(5):442-450.	Studio che esamina il pattern di decline cognitive in soggetti anziani a seguito di interventi chirurgici maggiori e delirium. Non pertinente all'obiettivo della LG. <b>ESCLUSO</b>
<b>Associazione Autonoma aderente alla SIN per le demenze (SINdem)</b>	
<b>Hort J</b> , O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease Eur J Neurol. 2010 Oct;17(10):1236-48	EFNS guidelines: La LG DEM non ha previsto l'inclusione di LG come evidenze se non in caso di riferimento a linee guida esistenti, si è fatto

	<p>riferimento solo a LG prodotte da organismi nazionali o internazionali pubblici basate sul metodo GRADE.</p> <p><b>ESCLUSO</b></p> <p>È riportato da EFNS: EEG is recommended in differential diagnosis of atypical clinical presentations of AD (good practice point), and when CJD or transient epileptic amnesia is suspected (Level B).</p>
<p><b>Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F et al.</b> Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. Clin Neurophysiol. 2020 Jun;131(6):1287-1310.</p>	<p>Report from the IFCN-sponsored panel of experts. Si tratta di un documento elaborato da un panel di esperti nel corso di un workshop sponsorizzato da IFCN. La letteratura riportata per EEG è per lo più composta da studi caso controllo o su caratterizzazione di casi.</p> <p><b>ESCLUSO</b></p>
<p><b>Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, Nacmias B, Pasquier F, Popescu BO, Rektorova I, Religa D, Rusina R, Rossor M, Schmidt R, Stefanova E, Warren JD, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology.</b> EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol. 2012 Sep;19(9):1159-79.</p>	<p>EFNS guidelines: La LG DEM non ha previsto l'inclusione di LG come evidenze se non in caso di riferimento a linee guida esistenti, si è fatto riferimento solo a LG prodotte da organismi nazionali o internazionali pubblici basate sul metodo GRADE.</p> <p><b>ESCLUSO</b></p>
<p><b>Morandi A, Han JH, Meagher D et al.</b> Detecting Delirium Superimposed on Dementia: Evaluation of the Diagnostic Performance of the Richmond Agitation and Sedation Scale. J Am Med Dir Assoc. 2016 Sep 1;17(9):828-33.</p>	<p>Studio selezionato e letto in full text, ma escluso per presenza di soggetti con demenza al baseline. <b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Shenkin SD, Fox C, Godfrey M et al.</b> Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. BMC Med. 2019 Jul 24;17(1):138.</p>	<p>Studio comparativo dell'accuratezza di 4AT per identificare il delirium ma non la demenza. <b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Jordan F, Quinn TJ, McGuinness B et al.</b> Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 30;4(4):CD011459.</p>	<p>La pubblicazione a cui lo stakeholder fa riferimento tratta il tema dell'aspirina e altri FANS nella prevenzione della demenza. Il tema della prevenzione non era incluso in questa linea guida. <b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Zheng B, Su B, Ahmadi-Abhari S et al.</b> Dementia risk in patients with type 2 diabetes: Comparing metformin with no pharmacological treatment. Alzheimers Dement. 2023 Jul 3.</p>	<p>La pubblicazione non è un RCT, i partecipanti inclusi non hanno la demenza al basale, i partecipanti inclusi presentano una diagnosi di diabete di tipo 2. <b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Dai J, Ports KD, Corrada MM et al.</b> Metformin and Dementia Risk: A Systematic Review with Respect to Time Related Biases. J Alzheimers Dis Rep. 2022; 6:443-459</p>	<p>La pubblicazione include solo studi osservazionali sull'utilizzo di metformina ma nessun RCT. <b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Ravina B, Putt M, Siderowf A et al.</b> Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(7): 934-9.</p>	<p>Già incluso nella LG.</p>
<p><b>Leroi I, Brandt J, Reich S et al.</b> Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004; 19(1): 1-8.</p>	<p>Come da linea guida NICE, lo studio non è stato incluso nella sintesi delle evidenze in quanto il trial includeva pazienti con mild cognitive impairment e demenza associati a malattia di Parkinson. Lo studio, di 16 partecipanti, dichiarava che nove soggetti avevano una diagnosi di demenza (secondo DSM-IV) mentre sette soggetti avevano un disturbo cognitivo non ulteriormente specificato. I dati di efficacia tuttavia non erano divisi per tipo di diagnosi. Di conseguenza, si è ritenuto opportuno escludere lo studio. <b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Babiloni C, Arakaki X, Azami H et al.</b> Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. Alzheimers Dement. 2021 Sep;17(9):1528-1553.</p>	<p>Position paper. Expert opinion.</p> <p><b>(ESCLUSO)</b></p>
<p><b>Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L et al.</b> What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the</p>	<p>Position paper of the ISTAART Electrophysiology Professional Interest</p>

synchronization and connectivity of brain neurons. <i>Neurobiol Aging</i> . 2020 Jan;85:58-73.	Area del 2020. <b>(ESCLUSO)</b> L'articolo riporta: current international guidelines do not endorse the use of electroencephalographic (EEG)/magnetoencephalographic (MEG) biomarkers in clinical trials performed in patients with Alzheimer's disease (AD), despite a surge in recent validated evidence.
<b>Benussi A</b> , Dell'Era V, Cantoni V et al. Discrimination of atypical parkinsonisms with transcranial magnetic stimulation. <i>Brain Stimul</i> . 2018 Mar-Apr;11(2):366-373. (b)	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Benussi A</b> , Di Lorenzo F, Dell'Era V et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2017 Aug 15;89(7):665-672.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Brunetti V</b> , D'Atri A, Della Marca G et al. Subclinical epileptiform activity during sleep in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. <i>Clin Neurophysiol</i> . 2020 May;131(5):1011-1018.	Studio osservazionale, non diagnostico, su "Subclinical epileptiform activity during sleep in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment" che pone a confronto le caratteristiche EEG nel sonno delle 2 popolazioni rilevando che: "Subclinical epileptiform activity during sleep does not discriminate 'probable' AD from MCI due to AD and healthy controls". <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Donaghy PC</b> , Carrarini C, Ferreira D et al. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis. <i>Alzheimers Dement</i> . 2023 Apr 24.	Research criteria per MCI-LB. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Festari C</b> , Massa F, Cotta Ramusino M et al. European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase. <i>Alzheimers Dement</i> . 2023 May;19(5):1729-1741.	Consenso europeo definito con procedura Delphi per elaborazione di un "workflow for the rational use of biomarkers" <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Frisoni GB</b> , Festari C, Massa F et al. European inter-societal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders (in fase di revisione sulla base dei commenti editoriali di una rivista ad alto impatto).	Articolo sottomesso, in revisione. Raccomandazioni intersocietarie <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Horvath AA</b> , Papp A, Zsuffa J et al. Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. <i>Clin Neurophysiol</i> . 2021 Aug;132(8):1982-1989.	Studio caso controllo su 52 AD (dati solo su 38) vs 20 controlli sani. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Lam AD</b> , Sarkis RA, Pellerin KR et al. Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. <i>Neurology</i> . 2020 Oct 20;95(16):e2259-e2270.	Studio caso controllo sulla relazione tra "scalp EEG biomarkers of hyperexcitability in Alzheimer disease (AD) and to determine how these electric biomarkers relate to the clinical expression of seizures in AD". <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Joseph S</b> , Patterson R, Wang W et al. Quantitative Assessment of Cortical Excitability in Alzheimer's Dementia and Its Association with Clinical Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analyses. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2022;88(3):867-891.	Revisione sistematica e meta-analisi di studi caso controllo su "the existing evidence for quantitative abnormalities of cortical excitability in AD and their relationship with clinical symptoms". <b>(ESCLUSO)</b>
<b>McKeith IG</b> , Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. <i>Neurology</i> . 2017 Jul 4;89(1):88-100.	Revisione dei criteri DLB Consortium 2017 L'articolo è citato nel capitolo su Percorso di identificazione, diagnosi e supporto post diagnostico.
<b>McKeith IG</b> , Ferman TJ, Thomas AJ et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. <i>Neurology</i> . 2020 Apr 28;94(17):743-755.	Lo studio in questione valutava se erano presenti sufficienti evidenze per giustificare la formulazione di criteri diagnostici per la fase prodromica della demenza a corpi di Lewy, valutando le presentazioni di tipo MCI, insorgenza con delirium, e insorgenza di disturbi psichiatrici. La pubblicazione ha trovato insufficienti evidenze per proporre criteri formali per le forme <i>delirium-onset</i> e <i>psychiatric-onset</i> , ritenendo invece di poter proporre dei criteri formali per la

	diagnosi di probabile MCI della malattia a corpi di Lewy, il cui utilizzo è attualmente da destinare ad un setting di ricerca. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Padovani</b> A, Benussi A, Cantoni V et al. Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease with Transcranial Magnetic Stimulation. J Alzheimers Dis. 2018;65(1):221-230.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Vossel</b> KA, Beagle AJ, Rabinovici GD et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. JAMA Neurol. 2013 Sep 1;70(9):1158-66.	Studio osservazionale retrospettivo, non diagnostico, nel setting Memory e Aging Center. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Ranasinghe</b> KG, Kudo K, Hinkley L et al. Neuronal synchrony abnormalities associated with subclinical epileptiform activity in early-onset Alzheimer's disease. Brain. 2022 Apr 18;145(2):744-753.	Studio caso controllo che testa la seguente ipotesi "Alzheimer's disease patients with subclinical epileptiform activity (AD-EPI+) have more severely impacted network synchrony than Alzheimer's disease patients without subclinical epileptiform activity (AD-EPI-)". <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Vossel</b> K, Ranasinghe KG, Beagle AJ et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1345-1354.	RCT che valuta l'effetto di 4 settimane di trattamento con low dose levetiracetam sulle funzioni cognitive in soggetti AD con e senza attività epilettiforme. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Vucic</b> S, Stanley Chen KH, Kiernan MC et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2023 Jun;150:131-175.	Report del IFCN committee, revisione narrativa. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Waldemar</b> G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline Eur J Neurol. 2007 Jan;14(1):e1-26.	EFNS guidelines: La LG DEM non ha previsto l'inclusione di LG come evidenze se non in caso di riferimento a linee guida esistenti, si è fatto riferimento solo a LG prodotte da organismi nazionali o internazionali pubblici basate sul metodo GRADE. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Aarsland</b> D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):613-8.	Lo studio includeva partecipanti sia con PDD sia con DLB. Il GdL ha ritenuto non opportuno includere tale studio, in cui non era possibile stratificare i risultati di efficacia clinica per tipo di patologia. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Società Italiana di Neurologia (SIN)</b>	
<b>Zucchelli</b> A, Apuzzo R, Paolillo C et al. Development and validation of a delirium risk assessment tool in older patients admitted to the Emergency Department Observation Unit. Aging Clin Exp Res. 2021 Oct;33(10):2753-2758.	Studio di validazione con popolazione senza la diagnosi di demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Caminiti</b> SP, Ballarini T, Sala A et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. Neuroimage Clin. 2018 Jan 28;18:167-177.	Studio sul valore predittivo di conversione da MCI a demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Züendorf</b> G, Delbeck X, Pelati O et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage. 2002 Sep;17(1):302-16).	Studio caso controllo che non riporta valori di accuratezza della tecnica. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Baldeiras</b> I, Santana I, Leitão MJ et al. Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2019 Jan 5;11(1):2.	Studio sul valore predittivo di conversione da MCI a demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Somers</b> C, Lewczuk P, Sieben A et al. Validation of the Erlangen Score Algorithm for Differential Dementia Diagnosis in Autopsy-Confirmed Subjects. J Alzheimers Dis. 2019;68(3):1151-1159.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Hansson</b> O, Seibyl J, Stomrud E et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid-β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. Alzheimers Dement. 2018 Nov;14(11):1470-1481.	Studio di tipo prognostico su dati ADNI. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Paterson</b> RW, Slattery CF, Poole T et al. Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: clinical utility of an extended panel of biomarkers in a specialist cognitive clinic. Alzheimers Res Ther. 2018 Mar 20;10(1):32).	Studio caso-controllo con 10 controlli sani. <b>(ESCLUSO)</b>



<b>Planche V</b> , Bouteloup V, Pellegrin I et al. Validity and Performance of Blood Biomarkers for Alzheimer Disease to Predict Dementia Risk in a Large Clinic-Based Cohort. <i>Neurology</i> . 2023 Jan 31;100(5):e473-e484	Studio sul valore predittivo di conversione da disturbo soggettivo di memoria o MCI a demenza. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Erlangsen A</b> , Stenager E, Conwell Y et al. Association Between Neurological Disorders and Death by Suicide in Denmark. <i>JAMA</i> . 2020 Feb 4;323(5):444-454.	Studio osservazionale sull'associazione tra malattie neurologiche e rischio di suicidio in Danimarca. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Rozzini L</b> , Ceraso A, Zanetti M, et al. The Italian Version of the Five-Word Test: A Simple Diagnostic Test for Dementia due to Alzheimer's Disease in Routine Clinical Practice. <i>Behav Neurol</i> 2017;3781407.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Società Italiana di Psicofisiologia Neuroscienze Cognitive (SIPFNC)</b>	
<b>Festari C</b> , Massa F, Cotta Ramusino M et al. European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase. <i>Alzheimers Dement</i> . 2023 May;19(5):1729-1741.	Consenso europeo definito con procedura Delphi per elaborazione di un "workflow for the rational use of biomarkers" <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Società Italiana di Neurofeedback e qEEG (SINQ)</b>	
<b>Babiloni C</b> , Blinowska K, Bonanni L et al. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. <i>Neurobiol Aging</i> . 2020 Jan;85:58-73.	Position paper of the ISTAART Electrophysiology Professional Interest Area del 2020. L'articolo riporta: current international guidelines do not endorse the use of electroencephalographic (EEG)/magnetoencephalographic (MEG) biomarkers in clinical trials performed in patients with Alzheimer's disease (AD), despite a surge in recent validated evidence. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Horvath AA</b> , Papp A, Zsuffa J et al. Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. <i>Clin Neurophysiol</i> . 2021 Aug;132(8):1982-1989.	Studio caso controllo su 52 AD (dati solo su 38) vs 20 controlli sani. <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Benussi A</b> , Di Lorenzo F, Dell'Era V et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2017 Aug 15;89(7):665-672.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Padovani A</b> , Benussi A, Cantoni V et al. Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease with Transcranial Magnetic Stimulation. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2018;65(1):221-230.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Benussi A</b> , Dell'Era V, Cantoni V et al. Discrimination of atypical parkinsonisms with transcranial magnetic stimulation. <i>Brain Stimul</i> . 2018 Mar-Apr;11(2):366-373. (b)	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo). <b>(ESCLUSO)</b>
<b>AIOrAO</b>	
<b>Wolf A</b> , Tripanpitak K, Umeda S et al. Eye-tracking paradigms for the assessment of mild cognitive impairment: a systematic review. <i>Front Psychol</i> . 2023 Jul 20;14:1197567.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo) <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Ionescu A</b> , Ștefănescu E, Strilciuc Ș et al. Eyes on dementia: an overview of the interplay between eye movements and cognitive decline. <i>J Med Life</i> . 2023 May;16(5):642-662.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo) <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Deravet N</b> , Orban de Xivry JJ, Ivanoiu A et al. Frontotemporal dementia patients exhibit deficits in predictive saccades. <i>J Comput Neurosci</i> . 2021 Aug;49(3):357-369.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo) <b>(ESCLUSO)</b>
<b>Douglass A</b> , Walterfang M, Velakoulis D et al. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Performance on a Range of Saccadic Tasks. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2018;65(1):231-242.	Articolo escluso per disegno di studio (caso-controllo) <b>(ESCLUSO)</b>