

Aspetti metodologici e normativi dei trial clinici per i sintomi comportamentali e psicologici in corso di demenza

Giovanni DIANA

Laboratorio di Farmacologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - L'attenzione per i sintomi comportamentali e psicologici in corso di demenza (*behavioral and psychological symptoms of dementia*, o BPSD) è aumentata considerevolmente negli ultimi anni. Questi sintomi sono generalmente classificati in sindromi, le quali comprendono la psicosi, la depressione, l'agitazione ed i disturbi del sonno. I BPSD hanno un impatto rilevante sul decorso clinico, sulla prognosi e sulla qualità della vita del paziente e delle persone che se ne prendono cura. Essi inoltre aumentano sensibilmente il costo sociale delle demenze, in quanto sovente impongono il ricovero. Nel passato, la terapia dei BPSD era basata su un approccio sindromico empirico. Negli ultimi anni, tuttavia, numerosi trial clinici sono stati condotti al fine di valutare l'efficacia e la safety dei trattamenti per queste condizioni morbose. Nel presente articolo prendiamo in considerazione alcuni aspetti metodologici e regolatori sull'argomento.

Parole chiave: trial clinici, demenze, sintomi comportamentali, terapia farmacologica.

Summary (*Clinical trials for behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): methodological and regulatory issues*). - During the last few years there has been a growing awareness of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). These symptoms are usually classified in syndromes, which include psychosis, depression, agitation and sleep disturbances. BPSD have a major impact on the clinical course, prognosis and the quality of life of patients and caregivers. Moreover, BPSD considerably increase the social costs of dementia, since they often result in institutionalization. The therapy of BPSD was initially based on an empirical syndromic approach. However, in more recent years the efficacy and safety of treatments for these conditions have been tested in several controlled clinical trials. This paper addresses some of the methodological and regulatory issues that are relevant to the conducting of clinical trials for BPSD.

Key words: clinical trials, dementia, behavioral symptoms, drug therapy.

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione ha reso pressante la necessità di nuovi farmaci per le demenze. Negli ultimi anni la ricerca ha perseguito soprattutto il trattamento della riduzione delle facoltà cognitive. Tuttavia i sintomi non cognitivi, ovvero i cosiddetti sintomi comportamentali e psicologici associati alle demenze (*behavioral and psychological symptoms of dementia*, o BPSD), rappresentano un aspetto cospicuo del quadro demenziale. I sintomi psicotici, peraltro, erano stati già chiaramente descritti nel lavoro originario di Alois Alzheimer [1].

I BPSD sono osservati nella maggior parte dei pazienti con demenza di tipo Alzheimer (DAT) o altre forme di demenza in qualche periodo durante il corso della malattia [2-7]. Essi sono frequenti negli stadi intermedi, ma pochi studi epidemiologici sono stati condotti negli stadi avanzati. L'effetto sulla prognosi e

sul decorso della malattia è notevole, talora superiore a quello dello stesso decadimento cognitivo, ed i costi sono elevati. Infatti queste sindromi impongono sovente l'istituzionalizzazione del paziente o, quantomeno, il coinvolgimento di personale assistenziale qualificato.

Di recente, pertanto, l'interesse per il trattamento dei BPSD è aumentato. Prima del 1990 in letteratura erano riportati solo sette studi a doppio cieco controllati contro placebo sugli effetti dei farmaci antipsicotici negli anziani dementi [8]. Fino al 1985, nessuna scala specifica di valutazione dei BPSD era stata elaborata. Oggi se ne contano alcune decine, alcune delle quali relative ad aspetti particolari di questi disturbi. Inoltre numerosi studi, alcuni dei quali multicentrici, hanno affrontato il problema dei trattamenti [9-18]. Al momento, 6 dei 35 trial clinici sulle demenze in via di svolgimento negli USA (stadio del reclutamento dei pazienti) vertono sulla terapia dei BPSD [19].

Nosografia

La definizione di BPSD è stata laboriosa. In un primo tempo si è parlato di sintomi non cognitivi nelle demenze. Questa definizione è stata rifiutata, in quanto alcuni dei sintomi psicologici rappresentano verosimilmente soltanto la conseguenza di alterazioni delle funzioni cognitive. Per esempio, la convinzione che un ladro viva in casa può essere in parte spiegata dall'incapacità di ricordare dove sono stati lasciati gli oggetti di uso quotidiano. D'altro canto, le definizioni di sintomi psicologici oppure sintomi comportamentali nelle demenze sono state rifiutate a causa della loro ovvia parzialità. In ultimo, i partecipanti ad una Consensus conference tenuta sotto gli auspici della International Psychogeriatric Association (IPA) hanno proposto la definizione corrente [20].

Come è immaginabile, su di essa non c'è un accordo completo. Essa è peraltro considerata generica e, pertanto, poco adatta per l'implementazione di trial clinici. Si è resa quindi necessaria l'individuazione di gruppi sindromici. Questa è stata realizzata basandosi sulla somiglianza con quadri osservati in altre condizioni morbose, sulla affinità fra i sintomi, su di una possibile comunanza dei meccanismi eziopatogenetici e su una verosimile risposta a determinati interventi farmacologici.

Secondo le vedute attuali, i BPSD includono 4 sindromi, ovvero la psicosi, l'agitazione, la depressione ed i disturbi del sonno.

Rassegna delle diverse sindromi psicologiche e comportamentali associate a demenza

Psicosi nella malattia di Alzheimer. - Differisce dalla psicosi schizofrenica in diversi aspetti. L'incidenza complessiva della psicosi nelle demenze varia, a seconda dei diversi studi, dal 20% a più della metà dei pazienti [4, 5, 21, 22]. Può comparire in ogni stadio della malattia, sebbene sia frequente nelle fasi intermedie o avanzate. Le caratteristiche nosografiche sono state di recente riassunte in un lavoro di Jeste e Finkel [23]. I deliri persecutori sono caratterizzati da temi di gelosia, di furto, dall'idea che qualche estraneo viva in casa. Le allucinazioni visive sono frequenti, a differenza che nella schizofrenia, dove predominano quelle uditive. Un altro aspetto caratteristico dei deliri e delle allucinazioni nei pazienti dementi sta nella frequente remissione spontanea dei sintomi, spesso nell'arco di giorni o di settimane. L'importanza di questo aspetto nella conduzione degli studi clinici è facilmente comprensibile.

Nella storia passata l'incidenza di schizofrenia non è significativamente diversa da quella della popolazione generale di pari età, anzi essa tende ad essere inferiore. I trattamenti comunemente impiegati

nella pratica clinica, data la scarsità di risultati positivi provenienti dai trial clinici, sono basati su farmaci antipsicotici, soprattutto atipici, usati tuttavia a dosi inferiori che nella schizofrenia. Infine, è degno di menzione il fatto che, secondo alcuni autori, i sintomi psicotici sarebbero associati ad un decadimento cognitivo più rapido [24, 25].

Agitazione. - L'agitazione è comune in pazienti con DAT e funzioni cognitive sia moderatamente che gravemente compromesse [26]. Si può manifestare in diverse forme, ovvero come aggressione fisica o verbale, agitazione motoria, incooperatività, irritabilità, irrequietezza motoria, rumorosità, oppositività. E' presente nella maggioranza dei pazienti ricoverati in strutture residenziali [27] e, in uno studio condotto su pazienti non ricoverati, comportamenti aggressivi si presentavano quotidianamente nel 16% e settimanalmente nel 31% degli individui [28].

Secondo taluni l'agitazione non rappresenterebbe una entità diagnostica distinta. Va comunque considerato che molti dei sintomi elencati possono comparire come conseguenza di depressione psichica, ansia, psicosi, dolore. Esiste inoltre una comorbidità con i sintomi psicotici, ma l'aggressione è frequente anche nei pazienti non psicotici [25, 29, 30].

Sebbene come entità clinica l'agitazione sia meno ben definita della psicosi, da un punto di vista della gestione del paziente è un problema rilevante, poiché spesso impone il ricovero.

Depressione. - La prevalenza della depressione nella DAT è stata stimata essere del 17-29%, circa la stessa che nella demenza vascolare (19-27%) [31].

E' stata tradizionalmente riconosciuta l'esistenza di una comorbidità fra demenza e depressione [32]. Si ritiene anzi che la seconda costituisca un fattore di rischio per la DAT: la probabilità di sviluppare demenza nei pazienti anziani depressi sarebbe aumentata di circa 3 volte [33]. Inoltre, pazienti portatori di una compromissione delle funzioni cognitive che regredisca con il trattamento antidepressivo hanno un rischio quadruplo di sviluppare demenza [34].

La depressione che compare dopo l'inizio dei sintomi cognitivi può rappresentare un primo episodio, ma, più frequentemente, essa si presenta in pazienti che ne hanno manifestato altri nel corso della loro vita. Secondo alcuni autori, tuttavia, anche in assenza di precedenti episodi, la comparsa della depressione in corso di demenza potrebbe essere associata ad una vulnerabilità genetica [35].

Nonostante questi elementi, che suggerirebbero una continuità fra i disturbi depressivi comuni e quelli che compaiono in corso di demenza, questi ultimi pre-

senterebbero delle peculiarità: in essi sarebbe più frequente l'anedonia e meno frequenti i sintomi vegetativi. Va tenuto presente, inoltre, che un rallentamento psicomotorio, una labilità emotiva, ed episodi di pianto ed insonnia che non possono essere riferiti ad una sindrome depressiva spesso occorrono nelle demenze creando difficoltà di inquadramento nosografico, e che la depressione psichica, a sua volta, può produrre un quadro pseudo-demenziale sulla cui diagnosi la letteratura internazionale si è a lungo diffusa [36].

Nella maggior parte dei casi l'intensità della sintomatologia è fluttuante. Le remissioni ed i miglioramenti spontanei occorrono più frequentemente che nei comuni episodi depressivi ma hanno una durata più breve. Tra le peculiarità più rilevanti per gli studi di farmacologia clinica è da menzionare la notevole risposta al placebo [37, 38].

La depressione nel demente sarebbe associata ad un aumento della mortalità [39].

Disturbi del sonno. - *Strictu sensu*, i disturbi del sonno non rappresentano un disturbo psicologico. Pertanto, non saranno affrontati gli aspetti relativi alla metodologia della ricerca clinica.

Il ritmo sonno veglia può essere rimpiazzato da pattern aritmici polifasici [40, 41]. Il sonno notturno è sovente frammentato ed associato con un cospicuo aumento del sonno durante la giornata. Le benzodiazepine e, talora, i neurolettici determinano l'insorgenza di effetti avversi (confusione, compromissione delle facoltà cognitive, cambiamenti di personalità, sedazione eccessiva) [42, 43]. La prevalenza oscilla fra il 20 ed il 40% dei pazienti dementi [44, 45].

Metodologia degli studi clinici

Aspetti generali

La mancanza di trattamenti eziopatogenetici per la maggior parte delle demenze ha imposto la ricerca di rimedi sintomatici. Tuttavia, per quanto oggi sappiamo, ma la questione dovrebbe essere auspicabilmente approfondita in studi futuri [46], non ci sono ancora evidenze convincenti che quelli attivi nei disturbi cognitivi producano un miglioramento dei BPSD. Diversi farmaci sono stati ampiamente sperimentati, ed hanno sovente dimostrato la loro efficacia entrando poi nella pratica clinica, in sindromi analoghe, come quelle che compaiono in malattie psichiatriche quali la schizofrenia, il disturbo bipolare e la depressione maggiore, i disturbi di personalità. Purtroppo, le informazioni disponibili al momento non sono adeguate per l'estrapolazione di questi risultati ed il loro trasferimento ai BPSD. In generale, l'autoriz-

zazione alla commercializzazione di molecole per il trattamento di condizioni che costituiscono delle entità verosimilmente distinte richiede trial clinici *ad hoc* che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza di impiego per specifici sintomi clinici in determinate popolazioni. In altri termini, l'approvazione dei farmaci per i BPSD dovrebbe essere basata su trial clinici in cui i pazienti siano stati selezionati con specifici criteri di ammissione. In una fase iniziale, a causa di quanto detto sopra, le sperimentazioni hanno esplorato l'efficacia di farmaci provvisti di provata azione sindromica (es. i neurolettici nella psicosi della DAT) [47-50].

Un problema spesso trascurato risiede nel fatto che nei trial per i BPSD vengono reclutati pazienti portatori di forme demenziali diverse fra loro. I BPSD possono comparire nella maggior parte delle demenze (DAT, demenza tipo Lewy bodies, demenza multi-infartuale, forme fronto-temporali, in morbo di Parkinson, ecc). Talune di queste (es. la demenza tipo Lewy bodies) presentano una frequenza di sintomi psicotici particolarmente elevata [51, 52] ed una particolare sensibilità agli effetti indesiderati dei neurolettici [53]. Sarebbe quindi necessaria una accurata caratterizzazione della forma demenziale in fase di arruolamento. Questa tuttavia, ad onta del continuo affinamento dei criteri diagnostici e dell'applicazione delle moderne tecniche di indagine strumentale è sovente difficoltosa, data la presenza di forme "miste" e la sovrapposibilità sindromica dei diversi quadri i quali, talora, non possono essere chiaramente distinti neanche all'esame autoptico [53-56]. Al fine di ottenere popolazioni di studio relativamente omogenee è utile l'applicazione dei criteri generali di esclusione elencati in fondo a questa sezione.

La conduzione dei trial clinici per i BPSD presenta altri problemi peculiari. Si è già detto dell'elevato effetto placebo e della frequente remissione spontanea dei sintomi psicotici. I trattamenti potenzialmente attivi nei BPSD devono essere quindi testati in studi strettamente controllati. Una difficoltà specifica e piuttosto ovvia è, inoltre, generata dal fatto che i pazienti dementi mancano di *insight* e che essi non ricordano bene la loro storia. Questo rende estremamente ardui la raccolta delle informazioni ed il consenso informato.

Quanto al disegno sperimentale, il cross-over potrebbe essere accettato in alcune ricerche (es. quelle relative all'agitazione), in virtù della breve durata dei trattamenti e del prevedibilmente limitato effetto *carry-over*.

Le misure di *outcome* dovrebbero includere delle scale di valutazione globale. E' facile, infatti, che l'efficacia di un qualunque trattamento nei pazienti dementi venga pagata a prezzo di un peggioramento delle condizioni generali, quale potrebbe conseguire, ad esempio, ad una frattura femorale, ad una sindrome

Tabella 1. - Criteri diagnostici (a) e di eleggibilità (b) per la psicosi nella malattia di Alzheimer (modificata da [57])**(a)**

Il paziente deve aver mostrato almeno una volta per settimana nelle precedenti 4 settimane false credenze caratterizzate da una attiva interpretazione di eventi ambientali o interpersonali che non siano direttamente attribuibili a perdita di memoria o ad anomalie cognitive (p. es. fornisce una data erronea per disorientamento) e inoltre deve aver manifestato almeno uno dei seguenti sintomi:

- crede di essere in pericolo o che altri stiano progettando di ferirlo/a;
- crede che altri lo/la stiano derubando;
- crede che il coniuge abbia una relazione extraconiugale;
- crede che un ospite indesiderato viva dentro casa;
- ha altre false credenze che rappresentano interpretazioni attive e non sono il prodotto diretto della compromissione delle facoltà cognitive.

Oppure ha allucinazioni caratterizzate da interazioni con altri o descrizione di eventi o sensazioni non percepiti da un osservatore come le seguenti:

- agisce come se udisse voci o altri suoni;
- parla a persone non visibili all'osservatore;
- descrive di vedere cose non viste dall'osservatore o si comporta come se vedesse cose non viste dall'osservatore (gente, animali, luci, ecc.);
- riferisce di avvertire odori non avvertiti da altri;
- descrive di sentire qualcosa sulla pelle che non sia visibile ad un osservatore o agisce come se sentisse qualcosa strisciare (sulla pelle) o toccarlo;
- descrive di avvertire gusti che non hanno causa apparente;
- descrive altre esperienze sensoriali inusuali senza spiegazioni evidenti all'osservatore.

(b)

- Tutti i criteri per la demenza tipo Alzheimer sono soddisfatti;
- i sintomi sono comparsi solo dopo l'esordio della sindrome demenziale;
- i sintomi sono abbastanza gravi da causare l'alterazione del funzionamento del paziente o sono stressanti per il paziente;
- il paziente non soffre di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante o disturbo dell'umore con caratteristiche psicotiche;
- il disturbo non occorre esclusivamente durante il corso di uno stato confusionale;
- il disturbo non è meglio spiegato da un'altra condizione internistica o dall'effetto fisiologico diretto di una sostanza d'abuso.

Caratteristiche associate:

- con agitazione;
- con sintomi negativi;
- con depressione.

Commento. In questo approccio i deliri e le allucinazioni hanno ricevuto una definizione operativa. Le sindromi da malidentificazione non sono state incluse nei deliri elencati perché la loro interpretazione può prestarsi ad ambiguità. Per esempio, il "segno dello specchio" può rappresentare un delirio o una autoprosopagnosia. La sindrome di Capgras può essere simulata dalla prosopagnosia e della perdita di memoria. Se il clinico è convinto della natura psicotica della sindrome da malidentificazione questa può essere inclusa nella categoria "altre false credenze che rappresentino interpretazioni attive".

parkinsoniana, ad un deterioramento delle funzioni cognitive, tutti possibili effetti indesiderati che possono accompagnare la somministrazione di farmaci psicotropi. Al di là di questa considerazione, gli outcome primari dovrebbero essere definiti con la maggiore accuratezza possibile, a causa dell'incerta unitarietà delle sindromi. Il presumibile bias causato da effetti sulla quantità dei *drop out* dovrebbe essere corretto analizzando i dati con i principi della *intention-to-treat analysis*.

Infine, bisogna considerare che trattamenti finalizzati al trattamento di una determinata sindrome potrebbero avere un effetto vantaggioso su altre manifestazioni. Ad esempio, un eventuale effetto terapeutico sui disturbi mnesici può avere ricadute

positive su eventuali deliri, così come un efficace trattamento antipsicotico può ridurre l'agitazione.

Per concludere, menzioniamo alcuni criteri generali di esclusione che dovrebbero essere applicati anche agli studi sui BPSD. Essi comprendono: la concomitanza di una malattia neurologica o sistemica, l'abuso di alcol o droghe negli ultimi anni, l'ipersensibilità o intolleranza verso uno o più dei farmaci in sperimentazione.

Di seguito sono elencati alcuni problemi metodologici relativi alle singole sindromi e, nelle Tabelle 1-3, le linee guida suggerite dal comitato *ad hoc* dalla Food and Drug Administration per le sperimentazioni dei trattamenti dei BPSD nella DAT [57].

Tabella 2. - Criteri diagnostici (a) e di eleggibilità (b) per l'agitazione nella malattia di Alzheimer (modificata da [57])**(a)**

Il paziente ha mostrato almeno una volta per settimana nelle precedenti 4 settimane sintomi di agitazione che includano almeno uno dei seguenti comportamenti:

- comportamenti verbali anormali ed eccessivi come gridare, imprecare, minacciare o urlare;
- eccessiva ed anormale aggressività fisica, ad es. spintonare, resistere attivamente alle cure, tentare ripetutamente di fuggire, o produrre gesti minacciosi eccessivi.

(b)

- Tutti i criteri per la demenza tipo Alzheimer sono soddisfatti;
- i sintomi sono comparsi solo dopo l'esordio della sindrome demenziale;
- i sintomi sono abbastanza gravi da causare l'alterazione del funzionamento del paziente o sono per lui stressanti;
- il paziente non soddisfa i criteri diagnostici per schizofrenia, disturbo bipolare, disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante o disturbo dell'umore o altre diagnosi sull'asse I;
- il disturbo non occorre esclusivamente durante il corso di uno stato confusionale;
- il disturbo non è spiegato da un'altra condizione internistica o dall'effetto fisiologico diretto di una sostanza d'abuso

Caratteristiche associate:

- con psicosi;
- con depressione;
- con ansia;
- con irritabilità;
- con disinibizione.

Commento. Notare che con questo approccio un paziente può essere classificato come psicotico con agitazione o portatore di agitazione con psicosi. Ciò permette di selezionare pazienti per trial sulla psicosi o sulla agitazione.

Aspetti relativi alle singole sindromi

Psicosi. - Negli studi sui trattamenti della sindrome psicotica delle demenze bisogna definire accuratamente i sintomi bersaglio. Andrebbero sempre valutati i potenziali effetti negativi di taluni farmaci antipsicotici sulle capacità cognitive. Non va dimenticato, infine, che alcuni sintomi "psicotici" rappresentano solo l'effetto delle ridotte capacità cognitive. Nella Tab. 1 sono riportati alcuni criteri diagnostici e di eleggibilità suggeriti per i trial clinici relativi alla psicosi nella malattia di Alzheimer [57].

Agitazione. - Le informazioni sul *setting* dello studio sono fondamentali, data la diversa incidenza dell'agitazione nei vari contesti e la sua differente rilevanza prognostica. Per quest'ultimo motivo, gli studi sull'agitazione condotti nelle fasi precoci della demenza potrebbero avere scarsa validità esterna. Gli outcome pertinenti allo studio dovrebbero essere definiti in maniera scrupolosa in considerazione della eterogeneità dei sintomi. I criteri diagnostici e di eleggibilità suggeriti sono elencati nella Tab. 2 [57].

Depressione. - Gli studi sulla depressione nelle demenze sono soggetti a bias di selezione nel caso si reclutino soltanto pazienti che non avevano manifestato disturbi dell'umore nel corso della loro vita. La ragione di questo risiede nella verosimile continuità fra i disturbi dell'umore in corso di demenza e quelli comparsi nelle fasi precedenti della vita. Il

referral bias è un altro problema che affligge gli studi sulle forme depressive in generale, soprattutto quelli epidemiologici. Infatti è ovvio ad ogni persona esperta nel campo che un paziente depresso tende a chiedere aiuto medico con una frequenza maggiore di quella osservata nella popolazione generale. Esso, comunque, può essere risolto affidandosi ad una randomizzazione rigorosa. Gli studi sul trattamento della depressione nella demenza sono resi complessi anche dalla sovrapposizione, talora inestricabile, della presentazione sintomatologica. Infine, l'elevato effetto placebo, che impone l'esecuzione di studi controllati, rappresenta una difficoltà comune ai BPSD, ma particolarmente critica negli studi sulla depressione. I criteri diagnostici e di selezione dei pazienti suggeriti sono elencati in Tab. 3 [57]. Da notare che, a differenza di quanto proposto per la psicosi, l'aver manifestato sintomi depressivi prima dell'insorgenza della demenza non viene considerato come un criterio di esclusione.

Trial clinici: nelle fasi precoci della demenza o in quelle tardive?

Le demenze sono in massima parte malattie croniche progressive ed irreversibili, pertanto il tempo dall'esordio correla con la gravità della malattia. In molti studi è fondamentale un accurato *staging* della malattia di base. Questo può essere ottenuto attraverso la somministrazione di questionari relativi a scale di valutazione, quali il *mini mental state examination* (MMSE), oppure attraverso un accurato esame clinico.

Tabella 3. - Criteri diagnostici (a) e di eleggibilità (b) per la depressione nella malattia di Alzheimer (modificata da [57])**(a)**

Il paziente ha mostrato almeno una volta per settimana nelle precedenti 4 settimane sintomi indicativi di depressione quali:

- tristezza;
- lacrimazione o singhiozzi che indichino tristezza (e che non rappresentino affettività pseudobulbare);
- asserzioni che indichino che il paziente è triste o di umore ridotto;
- asserzioni in cui il paziente si mortifica e si descrive come un fallimento;
- asserzioni in cui il paziente si descrive come una persona cattiva o che meriti punizioni;
- espressioni di scoraggiamento e di improponibilità del futuro;
- affermazioni di essere di peso per la famiglia o che la famiglia starebbe meglio senza di lui;
- espressioni di desiderio di morte o discorsi riguardo al proprio suicidio;
- altri sintomi psicologici indicativi di depressione.

(b)

- Tutti i criteri per la demenza tipo Alzheimer sono soddisfatti;
- i sintomi sono abbastanza gravi da causare l'alterazione del funzionamento del paziente o sono stressanti per il paziente;
- il disturbo non occorre esclusivamente durante il corso di uno stato confusionale
- il disturbo non è meglio spiegato da un'altra condizione internistica o dall'effetto fisiologico diretto di una sostanza d'abuso.

Caratteristiche associate:

- con agitazione;
- con rallentamento;
- con sintomi negativi;
- con ansia.

Commento. Sintomi neurovegetativi e psicomotori possono comparire nella demenza, sia in assenza di cambiamenti del tono dell'umore, sia come manifestazioni di un disturbo dell'umore; queste manifestazioni comuni devono essere distinte dal nucleo dei sintomi psicologici della depressione.

I primi presentano il vantaggio di una elevata riproducibilità in diversi contesti, quali sono tipicamente quelli in cui vengono condotti gli studi multicentrici, mentre il secondo è più accurato e permette di evitare alcuni limiti caratteristici del MMSE, quali il *ceiling and floor effect* ed il *practice effect* (nelle somministrazioni ripetute). Un parametro che è in relazione con lo stadio della malattia è rappresentato dal *setting* in cui viene condotto lo studio: è ragionevole che pazienti ricoverati in ospedali o in altre strutture residenziali siano in una fase più avanzata della malattia di quelli trattati nella comunità.

Gli studi che esplorano l'efficacia sulle funzioni cognitive di trattamenti patogenetici si avvantaggiano del reclutamento di pazienti negli stadi iniziali della malattia. Questa linea di comportamento è valida anche per gli studi sui trattamenti sintomatici, se non altro per il motivo che, anche partendo dalle aspettative più ottimistiche, non ci si aspetta una efficacia drammatica in pazienti molto deteriorati. Un indirizzo analogo potrebbe essere seguito se volessimo studiare gli effetti dei trattamenti sulla progressione della malattia o la comparsa ritardata di effetti indesiderati, come le discinesie croniche tardive. In questi casi, quindi, sarebbe opportuno condurre i trial clinici all'inizio delle sindromi demenziali, piuttosto che nelle fasi avanzate.

In altri studi sarebbe preferibile reclutare dei pazienti con vari gradi di deterioramento. A titolo di esempio, i trattamenti anti-agitazione sono utili in

quanto permettono di ritardare il ricovero in pazienti nelle fasi intermedie o avanzate del disturbo. Pertanto, uno studio sull'efficacia di farmaci attivi sull'agitazione condotto nelle fasi iniziali della malattia potrebbe mancare di validità esterna.

Ricevuto il 9 dicembre 2002.

Accettato il 20 marzo 2003.

BIBLIOGRAFIA

1. Alzheimer, A. About a peculiar disease of the cerebral cortex. (1907, Translated by L. Jarvik and H. Greenson). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987;1(1):3-8.
2. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):708-14.
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama* 2002;288(12):1475-83.
4. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, *et al.* The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(3):257-63.
5. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G, *et al.* The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1349-57.

6. Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146(5):577-87.
7. Ballard CG, Margallo-Lana M, Fossey J, Reichelt K, Myint P, Potkins D, et al. A 1-year follow-up study of behavioral and psychological symptoms in dementia among people in care environments. *J Clin Psychiatry* 2001;62(8):631-6.
8. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(5):553-63.
9. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60(2):107-15.
10. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53(5):946-55.
11. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1512-20.
12. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):54-61.
13. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM Jr, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(4):494-504.
14. Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics* 2001;42(6):477-81.
15. Ellingrod VL, Schultz SK, Ekstam-Smith K, Kutscher E, Turvey C, Arndt S. Comparison of risperidone with olanzapine in elderly patients with dementia and psychosis. *Pharmacotherapy* 2002;22(1):1-5.
16. Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitani SJ, Juliar BE, Feldman PD, et al. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16 Suppl 1:S62-70.
17. Clark WS, Street JS, Feldman PD, Breier A. The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2001;62(1):34-40.
18. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(10):968-76.
19. National Institute of Health. *ClinicalTrials.gov* 2002; <http://www.clinicaltrials.gov>.
20. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl 3):497-500.
21. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl 3):301-8; discussion 351-4.
22. Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(5):504-12.
23. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(1):29-34.
24. Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, Harris MJ, Thal LJ. Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *Am J Psychiatry* 1992;149(2):184-9.
25. Lopez OL, Becker JT, Brenner RP, Rosen J, Bajulaye OI, Reynolds CF, 3rd. Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: neuropsychological and electroencephalographic correlates. *Neurology* 1991;41(6):906-12.
26. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(10):711-21.
27. Rovner BW, Kafonek S, Filipp L, Lucas MJ, Folstein MF. Prevalence of mental illness in a community nursing home. *Am J Psychiatry* 1986;143(11):1446-9.
28. Ryden MB. Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1988;2(4):342-55.
29. Deutsch LH, Bylsma FW, Rovner BW, Steele C, Folstein MF. Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991;148(9):1159-63.
30. Deutsch LH, Rovner BW. Agitation and other noncognitive abnormalities in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14(2):341-51.
31. Fischer P, Simanyi M, Danielczyk W. Depression in dementia of the Alzheimer type and in multi-infarct dementia. *Am J Psychiatry* 1990;147(11):1484-7.
32. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 10:9-12.
33. Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(2):175-82.
34. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: age of onset and dementia. *Biol Psychiatry* 1993;34(3):141-5.
35. Pearlson GD, Ross CA, Lohr WD, Rovner BW, Chase GA, Folstein MF. Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):452-6.
36. Dobie DJ. Depression, dementia, and pseudodementia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002;7(3):170-86.
37. Reifler BV. Depression with and without dementia. *Hosp Pract (Off Ed)* 1990;25(4A):47-51, 54, 59, passim.
38. Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(3):270-5.

39. Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1991;21(2):363-70.
40. Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, Houck PR, Hoch CC, Stack JA, Berman SR, *et al.* Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(3):258-64.
41. Reynolds CF, 3rd, Hoch CC, Stack J, Campbell D. The nature and management of sleep/wake disturbance in Alzheimer's dementia. *Psychopharmacol Bull* 1988;24(1):43-8.
42. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Zorick F, Roth T. Effects of a single dose of flurazepam on the sleep of healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1984;34(1):99-100.
43. Ancoli-Israel S, Kripke DF. Prevalent sleep problems in the aged. *Biofeedback Self Regul* 1991;16(4):349-59.
44. Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE, Frommlet MS, Ries RK. Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1990;45(4):M131-8.
45. Stoppe G, Sandholzer H, Staedt J, Winter S, Kiefer J, Ruther E. Sleep disturbances in the demented elderly: treatment in ambulatory care. *Sleep* 1995;18(10):844-8.
46. Rosler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int J Clin Pract Suppl* 2002(127):20-36.
47. Gotestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981;294:46-53.
48. Cowley LM, Glen RS. Double-blind study of thioridazine and haloperidol in geriatric patients with a psychosis associated with organic brain syndrome. *J Clin Psychiatry* 1979;40(10):411-9.
49. Rada RT, Kellner R. The effects of thiothixene in geriatric patients with chronic organic brain syndrome. *Psychopharmacol Bull* 1976;12(2):30-2.
50. Devanand DP, Sackeim HA, Brown RP, Mayeux R. A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989;46(8):854-7.
51. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol* 2002;15(4):445-50.
52. Rockwell E, Choure J, Galasko D, Olichney J, Jeste DV. Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease: comparison of matched groups with autopsy-confirmed diagnoses. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(9):819-23.
53. Kalra S, Bergeron C, Lang AE. Lewy body disease and dementia. A review. *Arch Intern Med* 1996;156(5):487-93.
54. Honda N, Machida K, Hosono M, Matsumoto T, Matsuda H, Oshima M, *et al.* Interobserver variation in diagnosis of dementia by brain perfusion SPECT. *Radiat Med* 2002;20(6):281-9.
55. Korczyn AD. Mixed dementia. The most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:129-34.
56. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13 Suppl 3:S115-23.
57. Cummings JL. Written Statement for FDA Advisory Committee Meeting on Drug Development for Treating Psychiatric Disturbances Associated with Dementias. 2000; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/00n0088/c000003.doc>.