

Delirium Day: progetto di studio AIP (Gruppo Italiano di Studio sul Delirium, GISD), in collaborazione con SIGG, SIGOT, SIMI, SINDEM, SIN, SICP E SIC

1. INTRODUZIONE e RAZIONALE

Il delirium è un disturbo neuropsichiatrico caratterizzato dall'alterazione di molteplici funzioni cognitive (principalmente l'attenzione e le funzioni esecutive), scatenato dall'insorgenza di un problema clinico acuto (o cronico riacutizzato), come espressione di una sofferenza metabolica cerebrale.¹ Il decorso è fluttuante (tipicamente il soggetto affetto da delirium alterna fasi di relativa lucidità a fasi di confusione, specialmente notturne), e nella maggior parte dei casi è reversibile, anche se non mancano episodi di delirium che durano settimane o mesi.²

La letteratura ha ampiamente dimostrato che il delirium si associa a molteplici outcomes avversi, tra cui un incremento del rischio di disabilità, istituzionalizzazione, e mortalità nel breve-medio termine.^{3,4} Studi recenti hanno anche dimostrato che il delirium è in grado di accelerare la velocità di progressione del declino cognitivo nelle persone affette da demenza e di favorirne la comparsa nei soggetti non dementi.^{3,5} Il delirium è stato inoltre associato a un aumento dello stress del personale sanitario e dei parenti/caregiver del paziente oltre che ad un incremento dei costi sanitari, dovuto in parte all'aumento delle giornate di degenza.^{6,7}

Nel 2015 un gruppo di lavoro inter-societario composto da AIP, SIGG, SIGOT e SINDeM, ha condotto un progetto di studio, denominato "Delirium Day", con la finalità di rilevare la presenza di delirium nei reparti ospedalieri per acuti e nelle residenze sanitarie assistenziali/lungodegenze italiani in un unico giorno indice (30 settembre 2015). L'ipotesi di lavoro muoveva dalla convinzione che l'utilizzo sistematico di uno strumento di diagnosi del delirium, il 4 AT,⁸ avrebbe permesso di rilevare una prevalenza significativa di delirium che, altrimenti, sulla base della sola percezione clinica del medico di reparto, sarebbe stata sottostimata. A supporto del fatto che la percezione clinica in assenza di strumenti diagnostici specifici è fallace nell'identificare la presenza di delirium esistono numerosi studi scientifici.^{9,10} Il 4AT ha il grande vantaggio, rispetto ad altri strumenti diagnostici, di non richiedere formazione specifica da parte dell'esaminatore. In totale sono stati raccolti dati relativi a 108 reparti ospedalieri per acuti (geriatria, medicina interna, neurologia, chirurgia, ortopedia) e 12 riabilitazioni, rilevando una prevalenza media di delirium pari al 22.9%, in una popolazione complessiva di oltre 1800 pazienti valutati (tutti con età > 65 anni). Nel 38.5% dei casi si trattava di un delirium ipocinetico e solo nel 21.4% dei casi di un delirium ipercinetico (agitato). Com'è noto il delirium ipocinetico è gravato da un rischio maggiore di sottostima e di mortalità nel medio-lungo termine.^{11,12} Limiti del "Delirium Day" 2015 sono stati il numero esiguo di pazienti reclutati nei reparti di Medicina Interna e Neurologia rispetto quello dei pazienti reclutati nelle Geriatriche, e la non inclusione di alcuni reparti specifici, in cui è ragionevole attendersi un'elevata prevalenza di delirium, come le chirurgie e le cure palliative.

Un gruppo di lavoro allargato anche ad altre società scientifiche (AIP, SIGG, SIGOT, SIMI, SINDeM, SIN e SIC) vuole riproporre il "Delirium Day" anche nel 2016, con gli obiettivi sottoriportati.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1. OBIETTIVI PRINCIPALI

- valutare la prevalenza di delirium e/o delirium sovrapposto a demenza (DSD) in pazienti ricoverati in reparti per acuti di Medicina Interna, Geriatria, Neurologia, Ortopedia, Chirurgia, Riabilitazione/ long-term care e Cure Palliative in un periodo di tempo di 24 ore, utilizzando vari strumenti diagnostici;

2.2. OBIETTIVI SECONDARI

- confrontare la prevalenza di delirium e DSD tra i diversi reparti ospedalieri per acuti (geriatria, medicina interna, neurologia, ortopedia, chirurgia), reparti extraospedalieri a impronta riabilitativa e/o assistenziale, RSA e cure palliative;
- confrontare l'autopercezione di delirium da parte dei pazienti con la diagnosi effettuata dal clinico;
- confrontare la percezione clinica di delirium riportata da medico/infermiere non coinvolto nella valutazione diagnostica della sindrome con il dato riscontrato mediante valutazione standardizzata;
- valutare l'associazione del delirium con l'uso di presidi medicali e dispositivi di protezione/ contenzione in uso il giorno della rilevazione
- valutare l'associazione del delirium con la durata della degenza e/o l'eventuale decesso durante il ricovero;
- indagare se la partecipazione al Delirium Day 2015 (tra i medici della precedente edizione) abbia modificato le prassi di rilevazione del delirium nell'ambito dell'attività clinica quotidiana;
- confrontare i dati di prevalenza del Delirium Day 2016 con quelli dell'anno 2015 e porre le basi per la realizzazione di un audit nazionale permanente sul delirium in ambito sanitario.

3. DISEGNO DELLO STUDIO E CRITERI DI INCLUSIONE

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Si tratta di un "point-prevalence study" multicentrico nazionale. Lo studio sarà condotto in un giorno indice (28 settembre 2016). I medici ospedalieri ed extraospedalieri afferenti all'Associazione Italiana di Psicogeriatrics (AIP), Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (SIGOT), Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Società Italiana di Neurologia (SIN), Società Italiana Neurologia delle Demenze (SINDEM), Società Italiana di Cure Palliative (SICP), Società Italiana di Chirurgia (SIC) saranno invitati a partecipare allo studio. Nel progetto di studio saranno coinvolti anche i centri partecipanti allo studio di registro REPOSI.¹³ Lo studio avrà la durata di 1 giorno. Tutti i pazienti ricoverati nel reparto di interesse dalle 00:00 alle ore 23.59 del giorno indice saranno potenzialmente eleggibili.

3.2. CRITERI DI INCLUSIONE:

- Età \geq 65 anni
- Disponibilità di partecipare allo studio da parte del paziente (vedasi oltre, consenso informato).
- In grado di parlare la lingua italiana

3.2. CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Afasia
- Coma

4. METODI

Tutti i pazienti eleggibili allo studio saranno valutati per la presenza di i) delirium e/o ii) DSD nell'arco di un periodo di 12 ore utilizzando i seguenti approcci metodologici:

Fase 1 (obbligatoria)

- a. **Autopercezione dei pazienti e percezione dei medici:** il medico di reparto coinvolto nello studio indagherà nei pazienti la presenza di sintomi ascrivibili al delirium ("Signor/a x, si è sentito/a la testa confusa nelle precedenti 24 ore?"). Lo stesso intervisterà altri medici o infermieri di reparto non direttamente coinvolti nella raccolta dati utilizzando alcune domande specifiche. È possibile valutare la presenza dei termini agitazione e confusione nel diario delle cartelle cliniche.
- b. **screening cognitivo formale:** dopo la rilevazione precedente, gli operatori sanitari coinvolti nello studio somministreranno ai pazienti eleggibili il test 4AT.¹⁴ Il 4AT è uno strumento recentemente validato per la diagnosi di delirium, che ha dimostrato un'eccellente sensibilità e specificità nei pazienti anziani. Un punteggio di 0 indica assenza di demenza, delirium e/o DSD, un punteggio compreso tra 1 e 3 suggerisce la presenza di deterioramento cognitivo ma non di delirium e/o DSD, mentre un punteggio ≥ 4 è fortemente suggestivo di delirium e/o DSD.

Fase 2 (solo per pazienti con punteggio ≥ 4 al 4AT)

- a. **Delirium-O-Meter (DOM)¹⁵:** i pazienti che saranno giudicati affetti da probabile delirium o DSD (punteggio 4 AT $\geq 4/12$) (e soltanto quelli) saranno valutati per definire la severità dei sintomi di delirium, usando il Delirium-O-Meter, strumento validato da De Jonghe e colleghi per questo scopo. L'uso del DOM non richiede formazione specifica e la somministrazione richiede circa 5 minuti di tempo.
- b. **Delirium Motor Subtype Scale-4 (DMSS),¹⁶** una scala validata che consente di categorizzare il delirium in quattro sottotipi: ipercinetico, ipocinetico, misto (ipercinetico ed ipocinetico), non iper- ipocinetico. L'uso della DMSS non richiede formazione specifica e la somministrazione richiede circa 5 minuti di tempo.

Per ogni centro partecipante allo studio, all'atto della registrazione, saranno considerati:

- 1) Anno di laurea del medico che si occuperà della valutazione dei pazienti
- 2) Tipologia di reparto
 - a. Ospedaliero (Geriatrics, Medicina Interna, Neurologia, Chirurgia, Ortopedia, altro)
 - b. Post-acuti, con indirizzo prevalente di Riabilitazione o Lungodegenza
 - c. RSA/Casa di riposo
 - d. Hospice
- 3) Regione di appartenenza
- 4) Numero letti
- 5) Numero pazienti/infermiere e pazienti/OSS in turno

- 6) Disponibilità del fisioterapista in Reparto [SI (su chiamata)/SI (quotidiana)/NO]
- 7) Numero complessivo di ore di passo aperto al giorno
- 8) Partecipazione al Delirium Day 2015? SI/NO
- 9) Utilizzo routinario di strumenti di rilevazione del delirium
- 10) Utilizzo routinario di protocolli di prevenzione del delirium SI/NO

Per ogni paziente arruolato nello studio, saranno raccolti i seguenti dati:

- i. Dati demografici (età; sesso; livello d'istruzione);
- ii. Data d'ingresso;
- iii. Diagnosi di demenza: sarà valutata in tutti i pazienti eleggibili e considerata probabile sulla base dello score riportato al questionario AD8;¹⁷ inoltre si terrà conto se una diagnosi di demenza risulterà riportata nella documentazione clinica e se il paziente assumerà inibitori dell'acetilcolinesterasi/memantina
- iv. Autonomia del paziente nel portare a termine le attività strumentali della vita quotidiana, tramite la Basic Activities of Daily Living (BADL) di Katz.¹⁸ Per i pazienti ricoverati in ospedale per acuti, si farà riferimento al periodo di tempo precedente l'insorgenza della patologia acuta causa del ricovero;
- v. Polipatologia: sarà utilizzato l'indice di Charlson;¹⁹
- vi. Farmaci somatici: relativamente al periodo compreso tra le ore 00:00 e le 23.59 del giorno indice, saranno valutate le categorie di farmaci assunti dal paziente, escludendo i trattamenti per uso topico, secondo un precedente studio di Onder;²⁰
- vii. Farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale: relativamente al periodo compreso tra le ore 00:00 e le 23.59 del giorno indice, sarà valutata l'assunzione dei seguenti farmaci attivi sul SNC: benzodiazepine, antipsicotici tipici, antipsicotici atipici, antidepressivi SSRI, antidepressivi SNRI, antidepressivi atipici, anticomiziali, inibitori delle acetilcolinesterasi e dei recettori NMDA;
- viii. Stato nutrizionale: sarà valutato sulla base dell'impressione clinica del medico partecipante allo studio. La valutazione potrà tenere conto delle informazioni relative alle condizioni di salute pre-ricovero;
- ix. Presenza di presidi medicali (accessi venosi, catetere vescicale, sondino naso gastrico, protesi endogastrica, tracheocanula, tubo endotracheale) nel periodo compreso tra le ore 00:00 e le 23.59 del giorno indice.
- x. Presenza di mezzi di contenzione fisica e ragione principale per cui si è fatto ricorso alla contenzione fisica nel periodo compreso tra le ore 00:00 e le 23.59 del giorno indice.

Inoltre, a distanza di un mese dalla rilevazione sarà richiesto di inserire in database la data di dimissione (o, in alternativa, l'informazione relativa al persistente ricovero del paziente) o l'eventuale decesso intraospedaliero per ogni paziente.

5. STORAGE dei DATI

I dati saranno raccolti in un web-based case report form (CRF). Ogni centro partecipante allo studio riceverà username e una password che consentirà l'accesso all'e-CRF. Soltanto i membri dello steering committee saranno abilitati a vedere i dati di tutti i pazienti. I dati saranno completamente anonimizzati e non sarà in alcun modo possibile risalire alle caratteristiche identificative del singolo paziente.

6. ANALISI STATISTICHE

Le variabili continue saranno presentate come media \pm deviazione standard o mediana (interquartili), ove richiesto, mentre le variabili categoriche saranno presentate come numeri e percentuali. La significatività tra le variabili continue sarà analizzata mediante one-way ANOVA o t-test, dopo un pretest per valutare l'omogeneità delle varianze. In caso di distribuzione anormale, sarà utilizzato un test nonparametrico (Mann-Whitney U test). La significatività tra variabili categoriche sarà analizzata mediante test chi-quadrato. L'associazione tra le variabili sarà valutata mediante test di regressione logistica univariate e multivariate.

7. CONSENSO INFORMATO E COMITATO ETICO

In considerazione del fatto che i dati raccolti fanno parte della valutazione clinica cui ogni paziente anziano è o dovrebbe essere sottoposto in modo standardizzato e routinario all'ingresso in un reparto ospedaliero, non si richiederà il consenso all'esecuzione delle valutazioni previste per lo studio. Per quanto attiene alla volontà del soggetto di prestare i dati relativi alla valutazione multidimensionale che lo/la riguardano ai fini delle analisi statistiche si procederà come segue: Verrà innanzitutto esclusa l'eventuale volontà contraria del paziente, espressa in modo formale e controllabile, a partecipare alla/e ricerche; nel quale caso i dati non verranno usati. Nel caso in cui il paziente sarà ritenuto competente dal punto di vista cognitivo, il consenso informato verrà ottenuto direttamente dallo stesso. Nel caso in cui il paziente non sarà ritenuto competente dal punto di vista cognitivo, ad esempio se affetto da delirium, un primo consenso informato verrà ottenuto dai parenti del paziente (delega - proxy) e un secondo eventuale consenso informato verrà ottenuto direttamente dal paziente, qualora questi riacquisisca le competenze cognitive prima della dimissione (a esempio per risoluzione del delirium). Si precisa peraltro che la Dichiarazione di Helsinki 2000, disposizione 26 riporta quanto segue:

“la ricerca su individui dai quali non è possibile ottenere il consenso, inclusi delegati o precedenti volontà espresse dal soggetto, dovrebbe essere condotta solo se la condizione fisica/psichica del soggetto che impedisce l'ottenimento del consenso informato è una caratteristica necessaria della popolazione da studiare”. Tale condizione è applicabile al soggetto con delirium.

“il consenso a rimanere nello studio dovrebbe essere ottenuto appena possibile dal soggetto o da un sostituto legalmente autorizzato (potenzialmente applicabile al DL)

8. ASPETTI FINANZIARI

Si tratta di uno studio osservazionale

Non sono previsti fondi per la conduzione dello studio.

BIBLIOGRAFIA

1. American, Psychiatric, Association, eds. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Washington, DC; 2013.
2. Collins N, Faulkes C, Ping B, Mottolese M, Sapino A, Di Palma S. A rapid scoring technique for HER2 assessment following silver in situ hybridisation is accurate, robust and reliable. *J Clin Pathol* 2010;63:661-2.
3. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-51.
4. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
5. Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain* 2012;135:2809-16.
6. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168:27-32.
7. OECD, Development OfEC-0a. OECD health data 2012. In: OECD, ed. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2012.
8. Bellelli G, Morandi A, Davis D, et al. 'Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people' (vol 43, pg 496, 2014). *Age and Ageing* 2015;44:175-.
9. Bellelli G, Nobili A, Annoni G, et al. Under-detection of delirium and impact of neurocognitive deficits on in-hospital mortality among acute geriatric and medical wards. *European Journal of Internal Medicine* 2015;26:696-704.
10. Kean J, Ryan K. Delirium detection in clinical practice and research: critique of current tools and suggestions for future development. *J Psychosom Res* 2008;65:255-9.
11. Bellelli G, Speciale S, Barisione E, Trabucchi M. Delirium subtypes and 1-year mortality among elderly patients discharged from a post-acute rehabilitation facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1182-3.
12. Bellelli G, Nobili A, Annoni G, et al. Under-detection of delirium and impact of neurocognitive deficits on in-hospital mortality among acute geriatric and medical wards. *Eur J Intern Med* 2015;26:696-704.
13. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507-19.
14. Bellelli 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;43:496-502.
15. de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Timmers JF, Kat MG, Jackson JC. Delirium-O-Meter: a nurses' rating scale for monitoring delirium severity in geriatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1158-66.
16. Meagher D, Adamis D, Leonard M, et al. Development of an abbreviated version of the delirium motor subtyping scale (DMSS-4). *Int Psychogeriatr* 2014;26:693-702.
17. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology* 2005;65:559-64.

18. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
20. Onder G, Liperoti R, Fialova D, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:698-704.