Demenza di Alzheimer e agitazione notturna: decisivo curare la sindrome delle gambe senza riposo

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Richards KC, Fry LM, Lozano AJ, Ji W, Morrison JD, Britt KC, Bliwise DL, Gooneratne NS, Hanlon AL.
Treatment of restless legs syndrome improves agitation and sleep in persons with dementia: a randomized trial
J Am Med Dir Assoc. 2025 May;26(5):105485. doi: 10.1016/j.jamda.2025.105485. Epub 2025 Mar 31. PMID: 39909068

La sindrome delle gambe senza riposo (restless legs syndrome, RLS) è un disturbo sensomotorio che provoca sensazioni di fastidio notturno alle gambe che interferiscono con il sonno, e che possono causare una profonda agitazione notturna nelle persone con demenza. Un gruppo di ricercatori coordinato Alexandra L. Hanlon, della Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania di Philadelphia (Stati Uniti), ha studiato l'efficacia terapeutica del **gabapentin enacarbil** con un trial randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo.
Lo studio ha coinvolto **147 pazienti con demenza di Alzheimer, agitazione notturna e RLS**, residenti a domicilio o in strutture di assistenza a lungo termine. L'outcome primario era la variazione dal basale a 8 settimane dell'agitazione notturna fra le 17:00 e le 7:00 secondo il Cohen-Mansfield Agitation Inventory Index con osservazione diretta (CMAI-Observational), uno degli strumenti più utilizzati in ambito clinico e geriatrico per valutare l'agitazione psicomotoria, specialmente nei pazienti con decadimento cognitivo.
Il CMAI misura la frequenza, la severità e le variazioni nel tempo di **29 comportamenti specifici** che indicano agitazione (per esempio urlare, camminare senza meta, avere comportamenti aggressivi, ripetere continuamente le stesse domande) su una scala da 1 (mai) a 7 (diverse volte nel corso di un'ora). A differenza del metodo di somministrazione tradizionale, in cui il personale infermieristico o i familiari rispondono a un questionario basandosi su ricordi spesso imprecisi, l'**osservazione diretta** prevede che un operatore formato o un ricercatore tengano sotto controllo il paziente per un tempo prestabilito (ad esempio per 15 minuti diverse volte al giorno) e registrino in tempo reale ciò che vedono accadere.
Per garantire che i risultati fossero accurati e non influenzati da fattori casuali, i ricercatori hanno utilizzato modelli statistici avanzati (a effetti misti) che hanno permesso di isolare l'effetto reale del farmaco. In particolare, l'analisi ha tenuto conto delle differenze iniziali nella pressione arteriosa fra i due gruppi, assicurando che i miglioramenti osservati fossero dovuti esclusivamente alla terapia.
Ecco cosa è emerso concretamente dallo studio:
profilo dei partecipanti: i pazienti avevano un'età media di circa 83 anni, erano prevalentemente donne (72%) e la grande maggioranza risiedeva in case di cura (76,9%);
riduzione dell'agitazione: il trattamento con gabapentin enacarbil ha

mostrato un'efficacia significativa. Già dopo 2 settimane e in modo ancora più evidente a 8 settimane, l'agitazione notturna è diminuita drasticamente rispetto a chi assumeva il placebo;
miglioramento del sonno: i pazienti trattati hanno dormito, in media, 48 minuti in più a notte rispetto al basale. Inoltre, il numero di volte in cui i pazienti si svegliavano durante la notte è diminuito in modo significativo sia a 2 che a 8 settimane;
efficacia mirata: è interessante notare che il farmaco ha funzionato meglio nella fascia oraria dalle 22:00 alle 07:00, riducendo l'agitazione del 39,1% alla fine dello studio;
sicurezza ed effetti collaterali: il farmaco è stato generalmente ben tollerato, ma ha presentato una maggiore incidenza di eventi avversi (81,1%) rispetto al placebo (68,5%). Gli effetti più comuni sono stati sonnolenza e sedazione. Si è notata anche la tendenza a un maggior numero di cadute nel gruppo trattato, sebbene questa differenza non fosse statisticamente rilevante una volta corretti i dati per la pressione arteriosa.
Conclusioni e implicazioni pratiche

Questo studio dimostra che la sindrome delle gambe senza riposo è spesso all'origine dell'agitazione notturna delle persone affette da Alzheimer. Poiché i pazienti con demenza spesso non riescono a spiegare a parole il fastidio alle gambe, lo manifestano attraverso l'irrequietezza.

Trattare direttamente la RLS non solo migliora il riposo, ma riduce significativamente gli episodi di agitazione, difficili da gestire per i caregiver. L'approccio suggerito dallo studio è quindi duplice:

valutare sempre la presenza di RLS nei pazienti affetti da demenza e da agitazione notturna;
considerare interventi mirati, pesando attentamente i benefici e i potenziali rischi.