

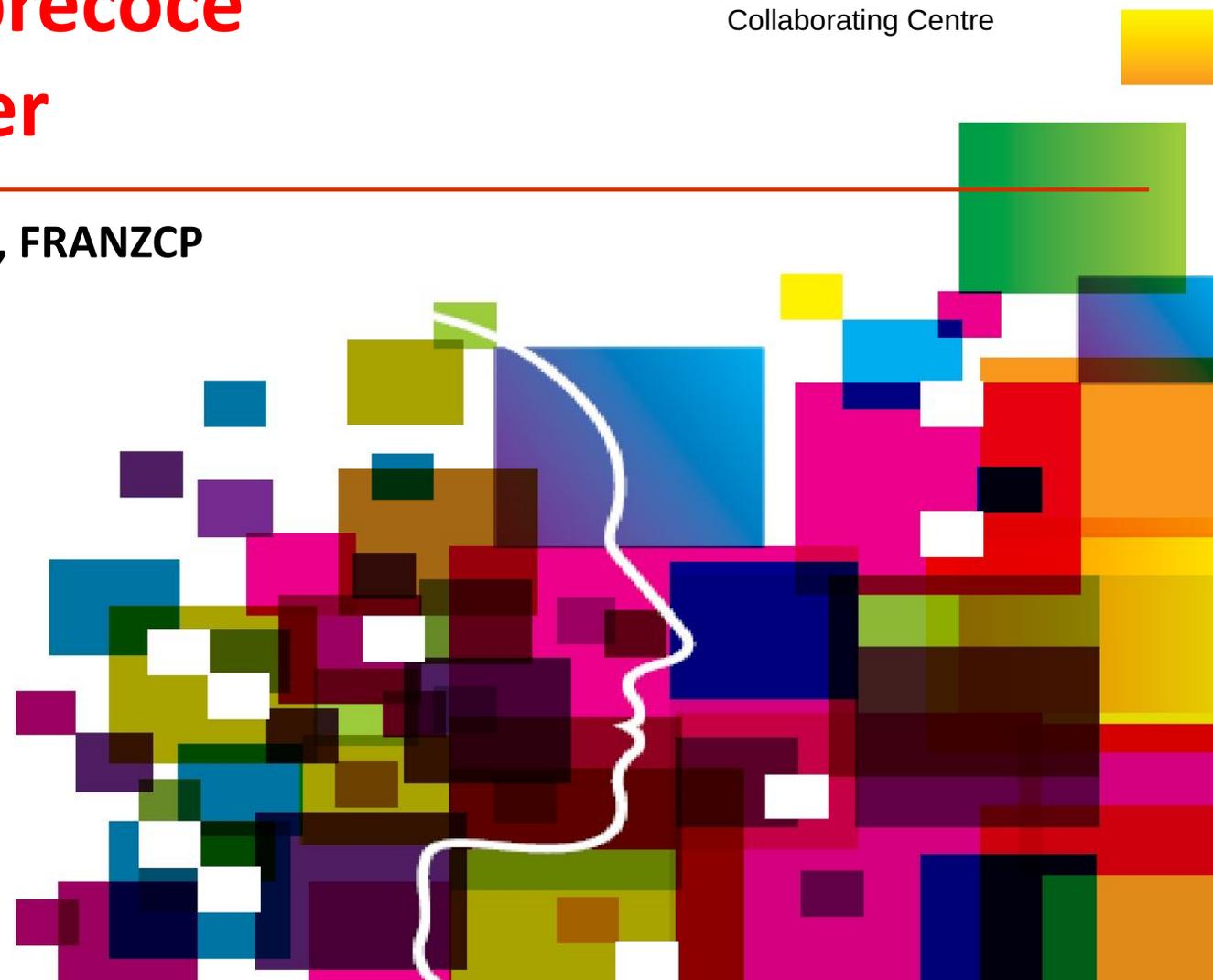
Importanza della diagnosi precoce e innovazione nell'Alzheimer

Emer Prof Diego De Leo AO, MD, PhD, DSc, FRCPE, FRANZCP

Dept Psychiatry, University of Queensland, Australia

Dept Community Medicine, West Virginia University, USA

Dept Psychology, Primorska University, Slovenia



NO DISCLOSURES Related to the Present Talk

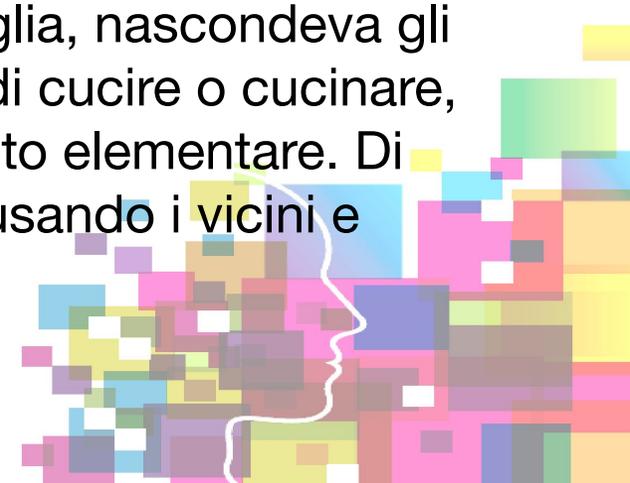
**In the previous two years, fees received from
Lundbeck, Italfarmaco, Piam, and Neopharmed Gentili**



La paziente zero, Auguste D.

Auguste era nata il 16 maggio del 1850 in una famiglia povera di Kessel, in Germania, e aveva perso il padre quando era ancora bambina. Tuttavia, nonostante le grandi difficoltà economiche, assieme ai tre fratelli aveva avuto una qualche educazione, che le aveva permesso di diventare apprendista presso una sarta all'età di 14 anni. Nel 1873, quando di anni ne aveva 23, si era sposata con Karl Deter, un ferroviere, e con lui era andata a vivere a Francoforte, dove era nata la loro unica figlia, Thekla.

Dopo molti anni tranquilli, nel 1901 la donna aveva iniziato a mostrare i primi comportamenti bizzarri, presto diventati incontrollabili, mentre la memoria svaniva ogni giorno di più, e l'aggressività aumentava. Non riusciva più a occuparsi della casa o della figlia, nascondeva gli oggetti nei luoghi più insoliti e sembrava non essere più in grado non solo di cucire o cucinare, ma anche di scrivere o di conversare seguendo un ragionamento, per quanto elementare. Di notte, poi, non dormiva più, vagabondava per la casa urlando per ore, accusando i vicini e chiunque le capitasse a tiro delle più orribili nefandezze.



Auguste D.

Karl, esasperato, l'aveva portata da un medico, che aveva intravisto un unico rimedio: il ricovero immediato in un Asylum psichiatrico, avvenuto effettivamente poco dopo, il 25 Novembre 1901. Ad accoglierla c'era allora un giovane medico, Alois Alzheimer, che, dopo averla esaminata con cura e averla sottoposta a numerosi test cognitivi, aveva diagnosticato una «demenza presenile».

Accortosi subito dell'unicità di quel caso, però, fin dalla prima visita Alzheimer aveva preso appunti dettagliati, visibili ancora oggi nel museo a lui dedicato, inaugurato nella sua casa natale, a Marktbreit, nel 1995, in occasione dell'ottantesimo anniversario della morte (Codignola, 2024, pp.29-30).



Auguste D.

Nel nuovo reparto psichiatrico di Francoforte, Emil Kraepelin cercava un medico con competenze da anatomopatologo. Alzheimer non poté dire di no.

Da quelle stanze sarebbero passati protagonisti assoluti della ricerca psichiatrica e neurologica di quegli anni, come Santiago Ramón y Cajal (premio Nobel per la medicina nel 1906, con Camillo Golgi), Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Maria Jakob (i due ricercatori che descriveranno la variante mana dell'encefalopatia bovina, la mucca pazza), oltre a Friedrich H. Lewy, che diede il nome a uno dei tipi più diffusi di demenza (quella appunto «a corpi di Lewy»).



Auguste D.

Nell'ottobre del 1906, poco dopo il decesso di Auguste, divenne primario del reparto che aveva contribuito a creare. I suoi assistenti erano tre italiani: Ugo Cerletti, Francesco Bonfiglio e Gaetano Perusini.

Il cervello di Auguste fu studiato con la massima attenzione. Alzheimer, che aveva capito immediatamente l'importanza di quella donna, e l'aveva seguita più o meno direttamente per anni, ansioso di comunicare quanto aveva osservato, ne parlò ai suoi colleghi il 3 novembre, durante la trentasettesima Assemblea Annuale degli Psichiatri Tedeschi in corso a Tubinga, con una relazione dal titolo *Una malattia particolare della corteccia*.

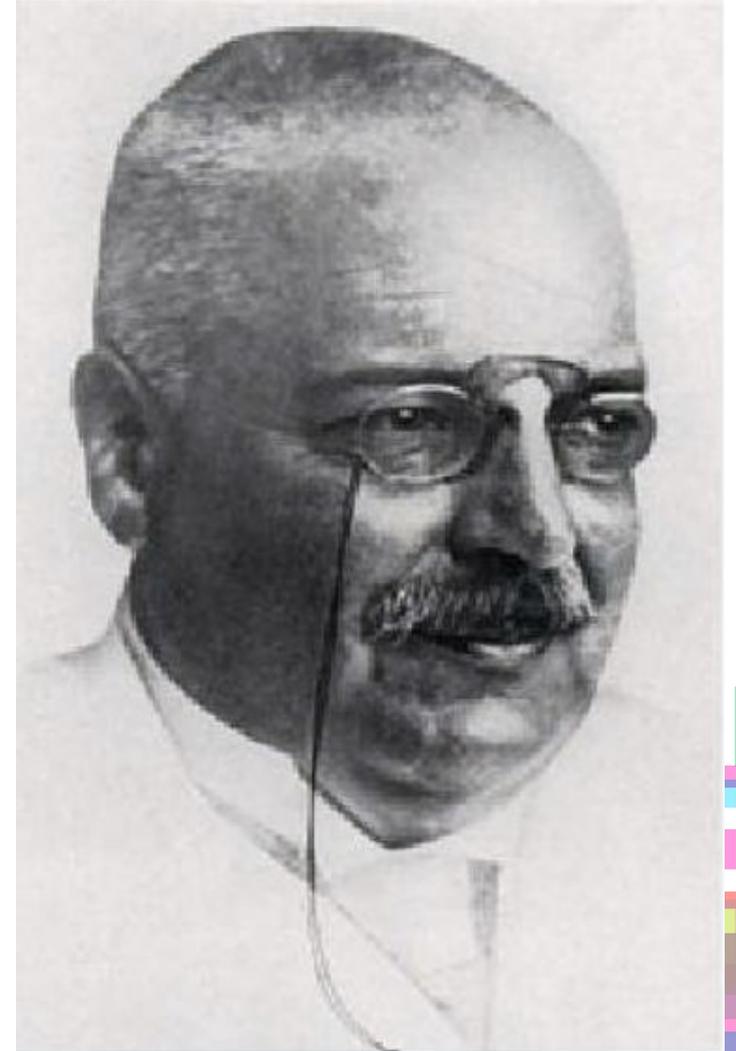


Una Malattia Particolare della Corteccia...

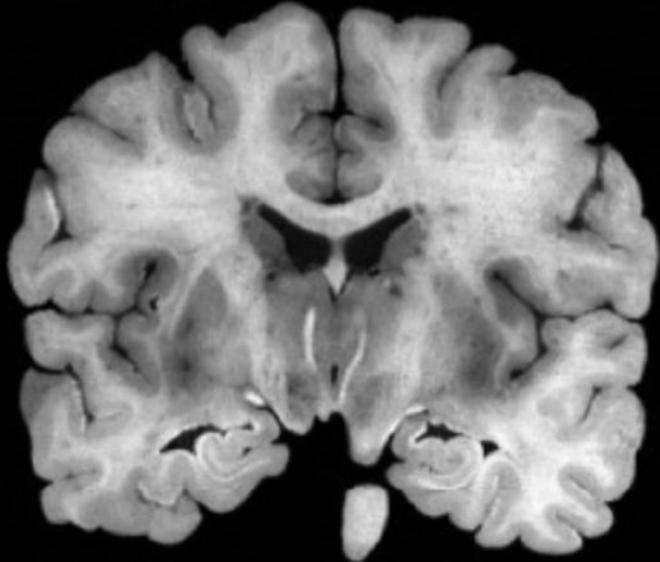
Ad Alois Alzheimer (14 giugno 1864 – 19 dicembre 1915), psichiatra e neuropatologo tedesco e collega di Emil Kraepelin, viene attribuito il merito di aver identificato il primo caso pubblicato di "demenza presenile", che Kraepelin avrebbe poi identificato come malattia di Alzheimer.

Alzheimer, identificò placche amiloidi e grovigli neurofibrillari in una donna di cinquant'anni che chiamò Auguste D.

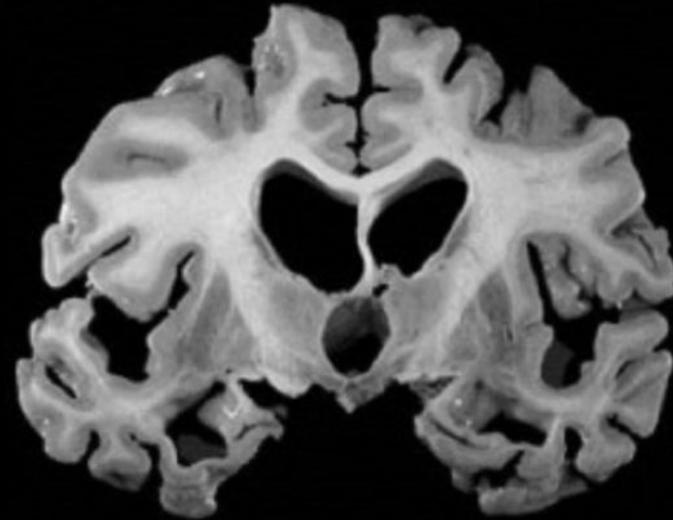
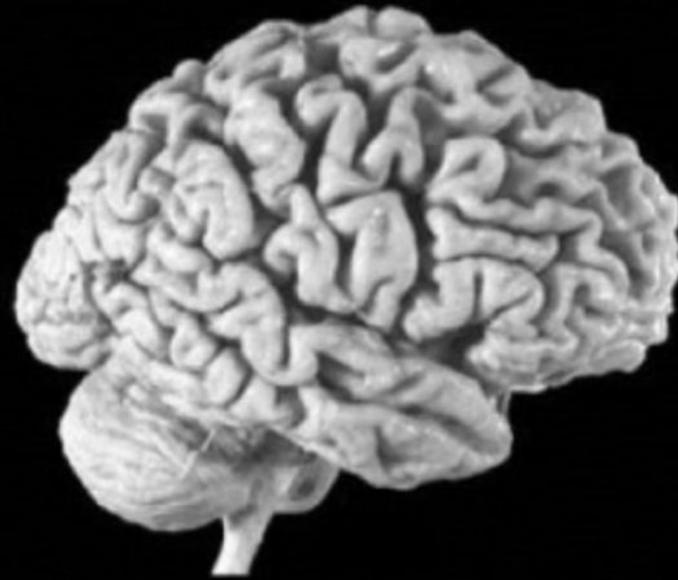
Queste placche e grovigli furono successivamente identificati come responsabili dei suoi sintomi comportamentali, perdita di memoria a breve termine e sintomi psichiatrici. Queste anomalie cerebrali sarebbero diventate identificatori della malattia di Alzheimer.

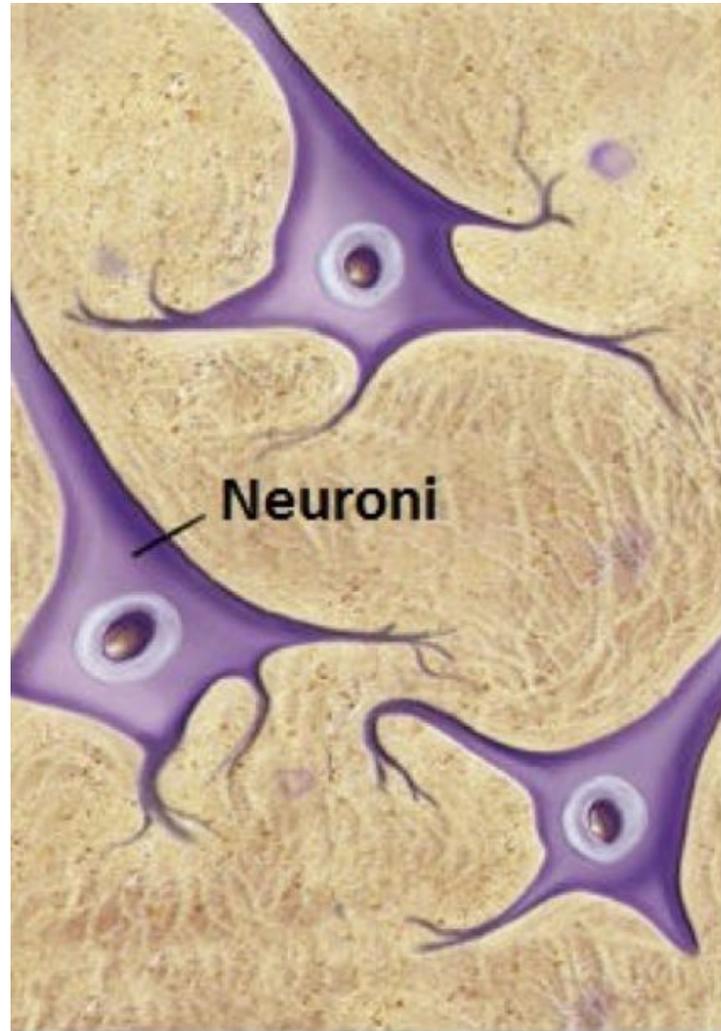


Normal



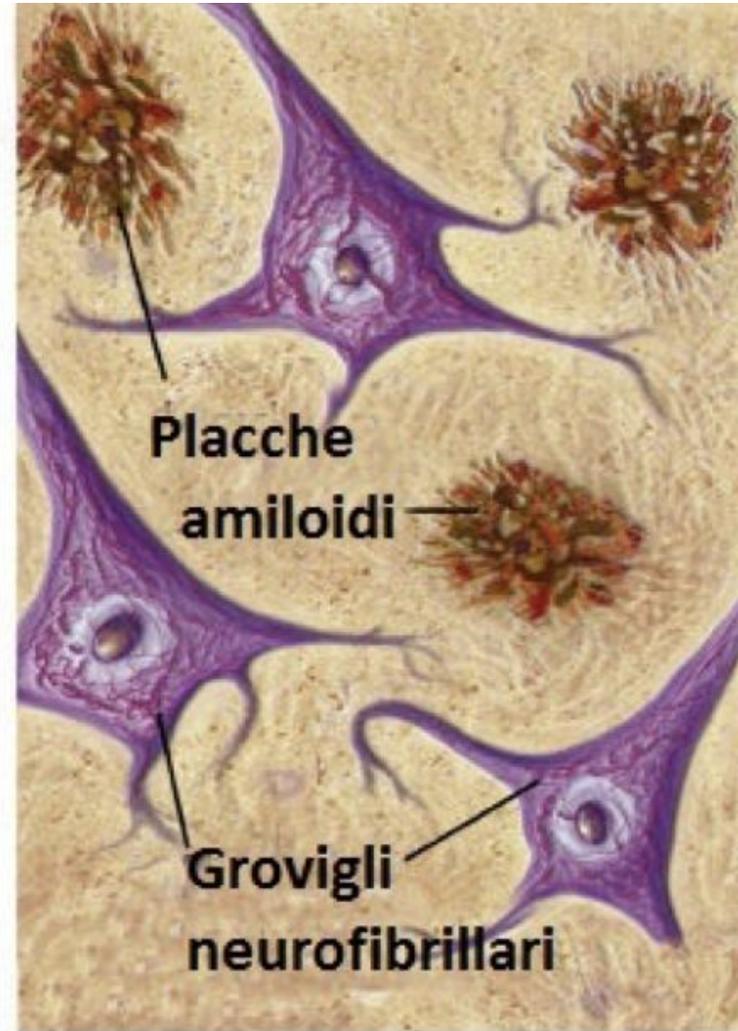
Alzheimer





Neuroni

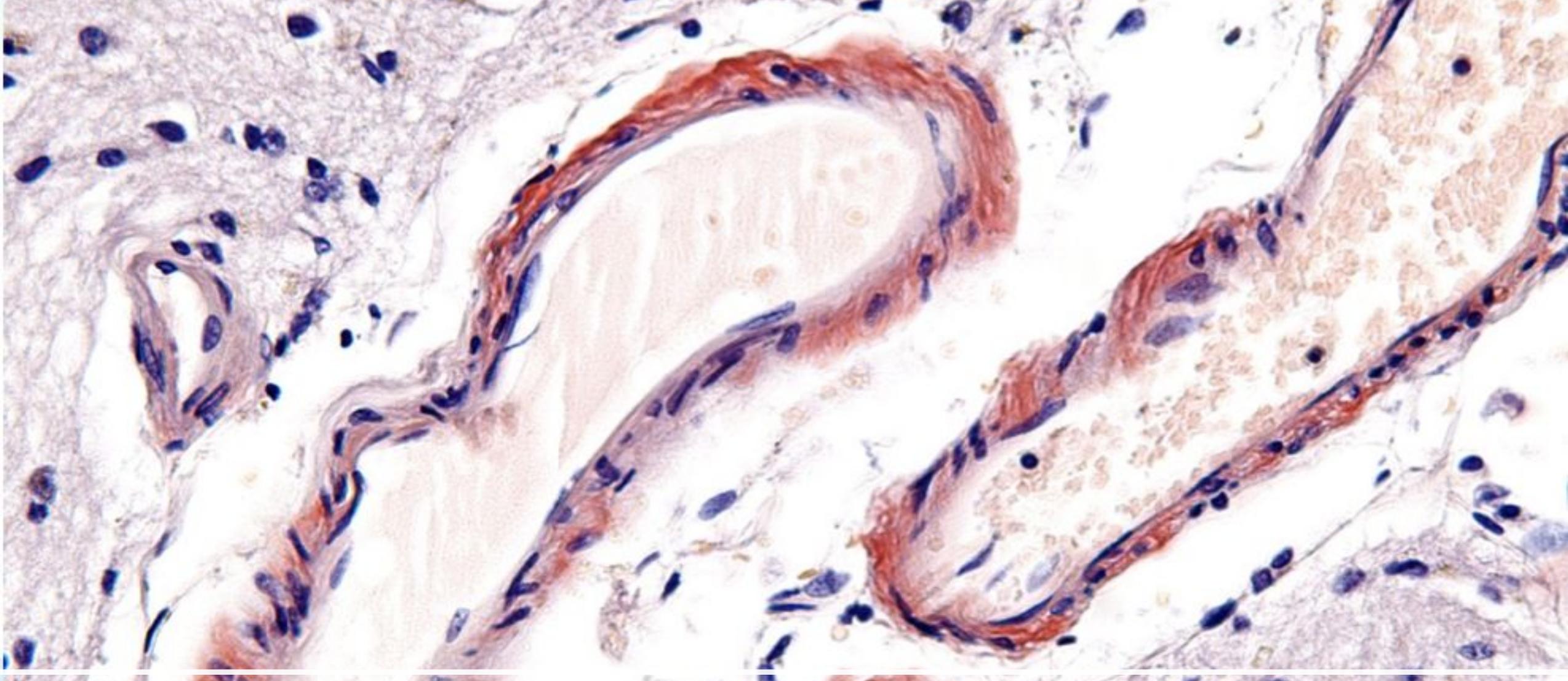
Neuroni normali



Placche
amiloidi

Grovigli
neurofibrillari

Neuroni con Alzheimer



Angiopatía amiloidea (congofila)



La Demenza

- La demenza consiste nella compromissione globale delle funzioni cosiddette corticali (o nervose) superiori, ivi compresa la memoria, la capacità di far fronte alle richieste del quotidiano e di svolgere le prestazioni percettive e motorie già acquisite in precedenza, di mantenere un comportamento sociale adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive: tutto ciò in assenza di compromissione dello stato di vigilanza.
- La condizione è spesso irreversibile e progressiva.

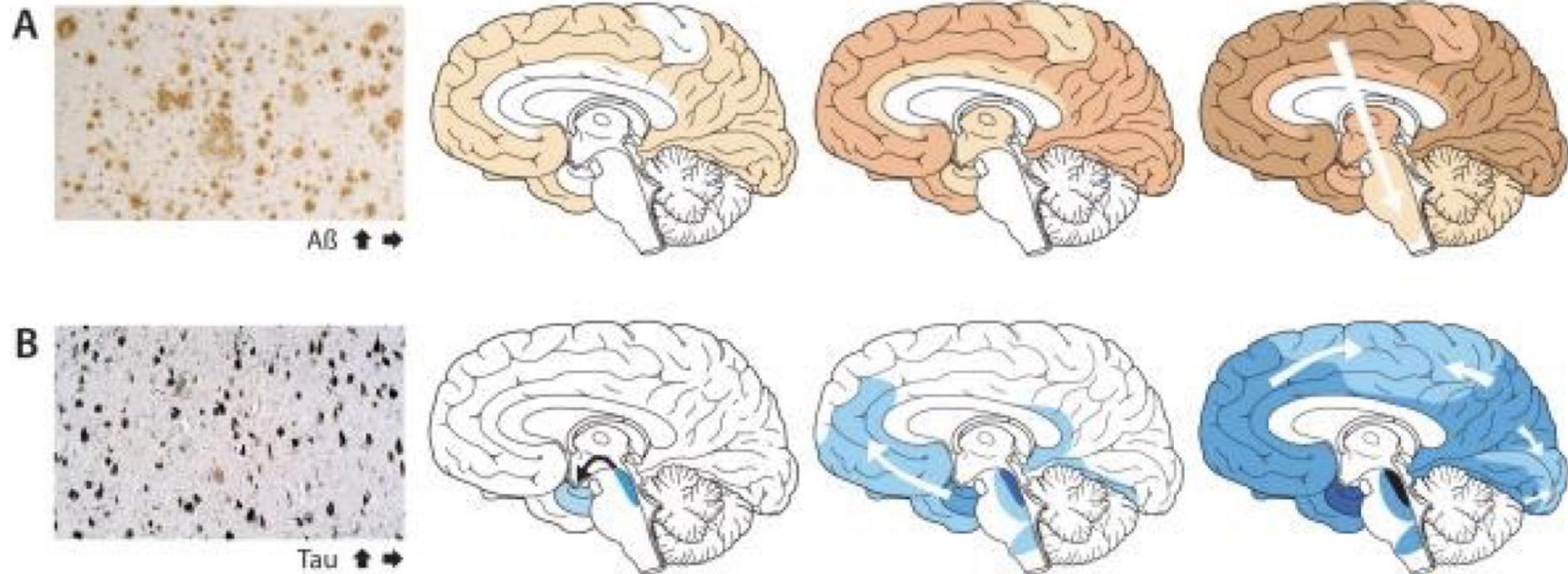


DSM-5: Disturbo Neurocognitivo

- La compromissione delle funzioni cognitive non si presenta alla nascita, o in fasi precoci della vita, e quindi rappresenta un declino rispetto ad un livello di funzionamento precedentemente raggiunto.
- Secondo il DMS-5 i criteri per formulare diagnosi di disturbo neurocognitivo sono:
 1. deficit che riguardano la cognizione;
 2. tali deficit rappresentano un declino rispetto al precedente livello di funzionamento cognitivo raggiunto.
- Si differenziano, a seconda del grado di interferenza con lo svolgimento autonomo delle attività quotidiane di base e strumentali, per livello di compromissione:
 - a) Maggiore (demenza)
 - b) Minore (Mild Cognitive Impairment)

Demenza Alzheimer

I grovigli neurofibrillari e le placche amiloidee seguono delle vie di progressione loco regionali diverse ed opposte (Jucker & Walker, 2011)



Riduzione dell'attività dell'acetilcolina ed aumentata dell'attività colinesterasica gliale, che rende ulteriormente deficitaria l'attività colinergica cerebrale.

MALATTIA DI ALZHEIMER

Perdita di memoria

Dov'è il mio libretto degli assegni?

Disorientamento spaziale

Non riesco a trovare la strada...dov'è il mio ufficio/ la mia casa?

Anomie e Circonlocuzioni

Chiami la signora che mi viene a fare i capelli?

Stadio avanzato

Paziente trasandato nel vestire, lento, apatico, confuso, disorientato e curvo

Stadio terminale

Paziente costretto a letto, rigido, incontinente, quasi muto e che non reagisce



Guariglia,
2011

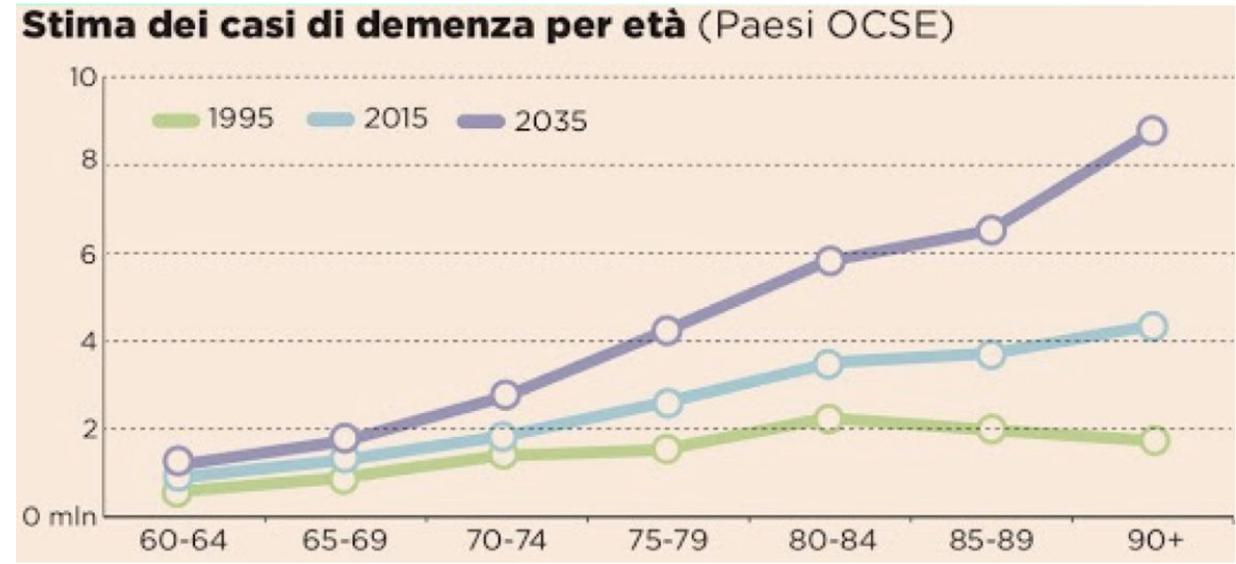
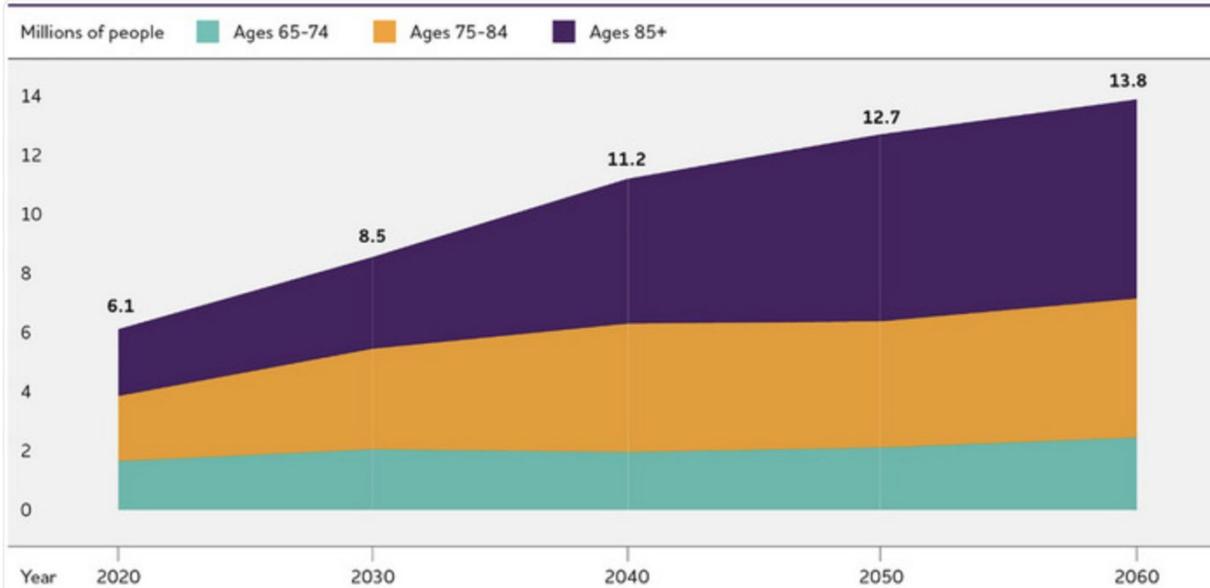
Le cinque A, amnesia, agnosia, afasia, aprassia e anomia, sono i sintomi tipici associati all'AD.

Fattori di rischio

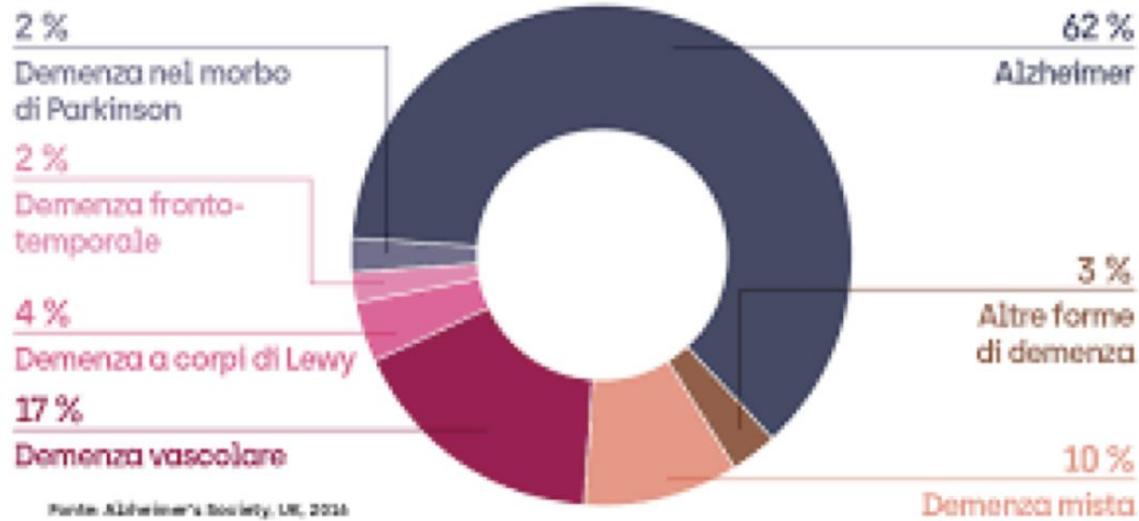
- **Età:** maggiore probabilità di sviluppare una demenza all'aumentare dell'età
- **Sesso:** donne più colpite degli uomini con un rapporto di 2:1
- **Genetici:** maggiore incidenza in alcune famiglie



I tipi di demenza e prevalenza con l'età



Rajan et al, 2024



Timely diagnosis

- Across three small studies identified in one review, a total of 92 (89%) of 103 people with a diagnosis of dementia said they wanted to know their diagnosis (Robinson et al, 2011).
- Another study reported that 998 (91%) of 1091 people who were diagnosed reported benefits in getting the diagnosis and 655 (60%) people wished they had known their diagnosis earlier (Banerjee et al, 2022).
- These studies reported the views of people who had a diagnosis, although did not necessarily seek the diagnosis at an early stage. The views of people without a diagnosis were not represented in these studies.



Timely diagnosis

- Diagnosis can provide psychological benefits and time to adjust.
- Diagnosis facilitates access to services, when they are available, that provide practical information, advice, guidance, and psychological and drug treatments.
- These services can support people's ability to manage their condition, plan for the future, and make decisions about care, support, and financial and legal affairs while they have capacity (Dubois et al, 2016).
- Potential economic benefits from reducing health and social care costs by preventing unnecessary admissions to hospitals and care homes have been modelled (Geldmacher et al, 2014).



Theoretical harms of a diagnosis of dementia

- There are theoretical harms of a diagnosis of dementia; for example, early diagnosis might be associated with increased risks of depression, anxiety, or social withdrawal, particularly if post-diagnostic interventions and care are unavailable.
- Evidence from a US national cohort study showed a decreased risk of suicide in people with a diagnosis of dementia (n=63,255) or MCI (n=21,085) compared with propensity matched patients but an increase in short-term suicide attempts (ie, in those diagnosed any time in the 5 years before the study) after people were informed they had MCI (1.34, 1.09–1.65) or dementia (1.23, 1.05–1.44) (Gunak et al, 2021). There was no long-term increase in suicide attempts.
- The balance of evidence and ethical principles finds that people should have access to timely and accurate diagnosis with appropriate interventions when they are seeking help, but the evidence does not justify screening the whole population for dementia.

Multiple barriers and facilitators to diagnosis do exist

Barriers include:

- denial,
- stigma and fear,
- lack of knowledge,
- normalisation of symptoms,
- desire to preserve autonomy,
- lack of perceived need,
- unawareness of changes,
- lack of family and friends network support,
- carer difficulties,
- problems accessing help, and
- lack of preparedness of services to make a diagnosis.

Enablers include:

- recognition of symptoms as a problem,
- previous knowledge and contacts, and
- support from informal networks.



Risk factors for dementia

Life style, loneliness, sensorial deficits, diseases, environmental factors

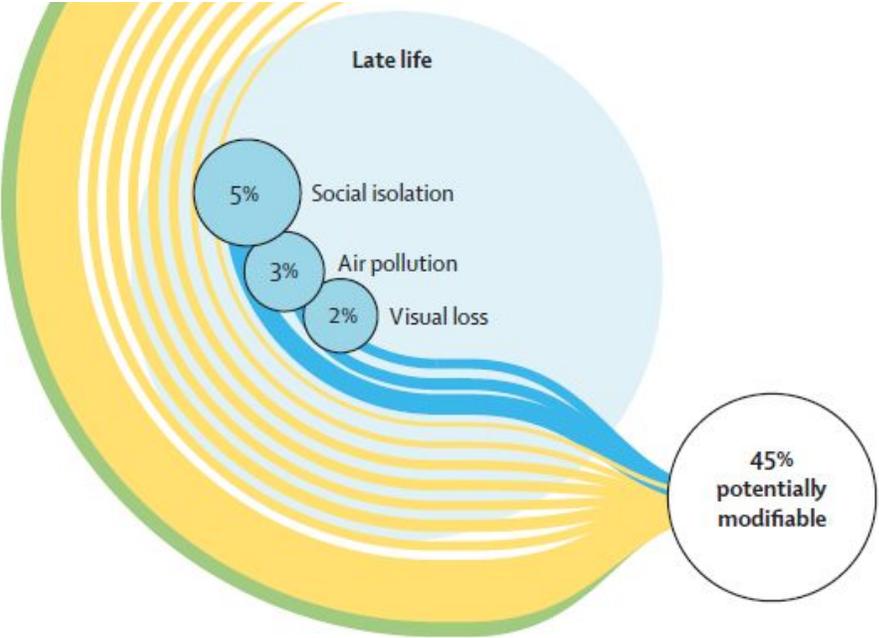
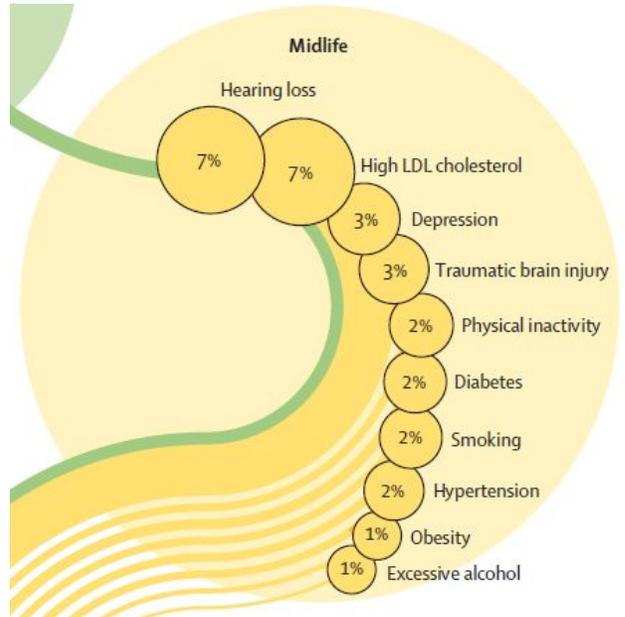
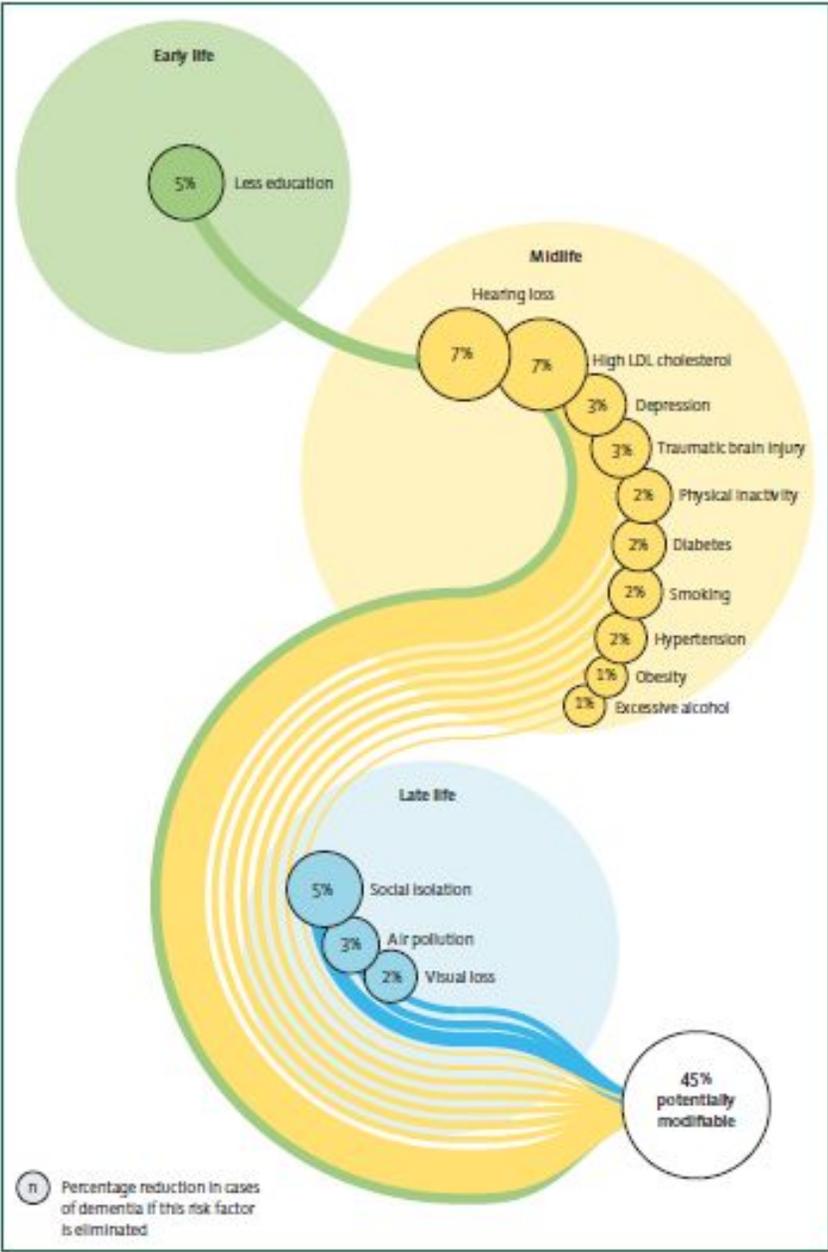


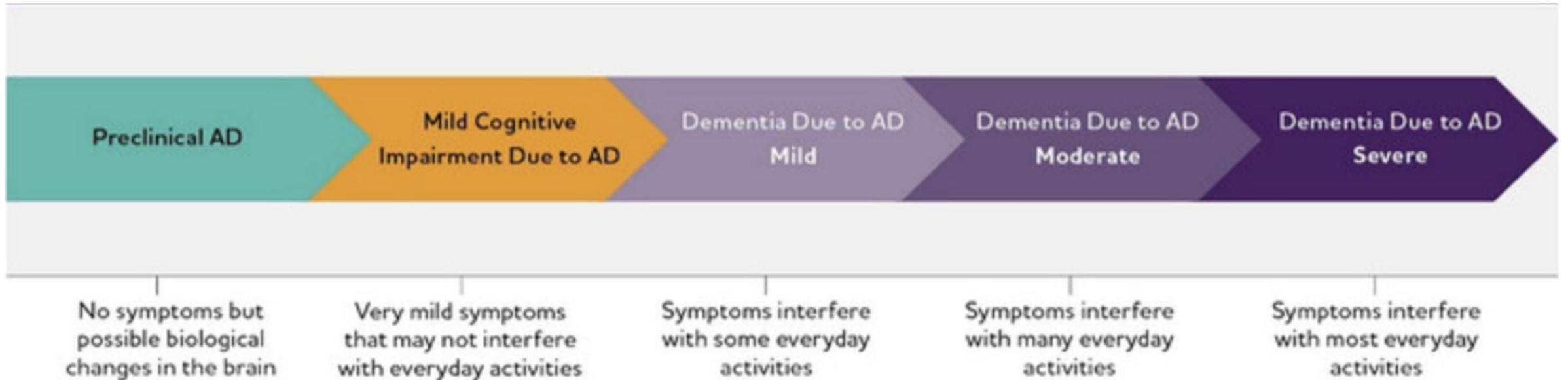
Figure 9: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

RESEARCH, PRESS RELEASES | FEBRUARY 7, 2022

Loneliness Associated with Increased Risk of Dementia in Older Adults



The Journey of Alzheimer's Disease



AMNESIA SENILE BENIGNA

Fisiologica riduzione della memoria durante l'invecchiamento.

Compromissione esclusiva della **memoria verbale** relativa a particolari di un evento peraltro correttamente ricordato nel suo insieme (non compromette le attività quotidiane). **Modestamente evolutiva**, non accompagnata da altri deficit cognitivi.

- ❖ Kral (1962): «benign senescent forgetfulness» (smemoratezza senile benigna)
- ❖ Crook et al. (1986): «Age-Associated Memory Impairment» (AAMI; perdita di memoria legata all'età)
- ❖ Levy (1994): «Aging-Associated Cognitive Decline» (AACD-declino cognitivo associato all'invecchiamento)





Subjective Cognitive Decline — A Public Health Issue



NATIONAL ASSOCIATION OF
CHRONIC DISEASE DIRECTORS

Promoting Health. Preventing Disease.

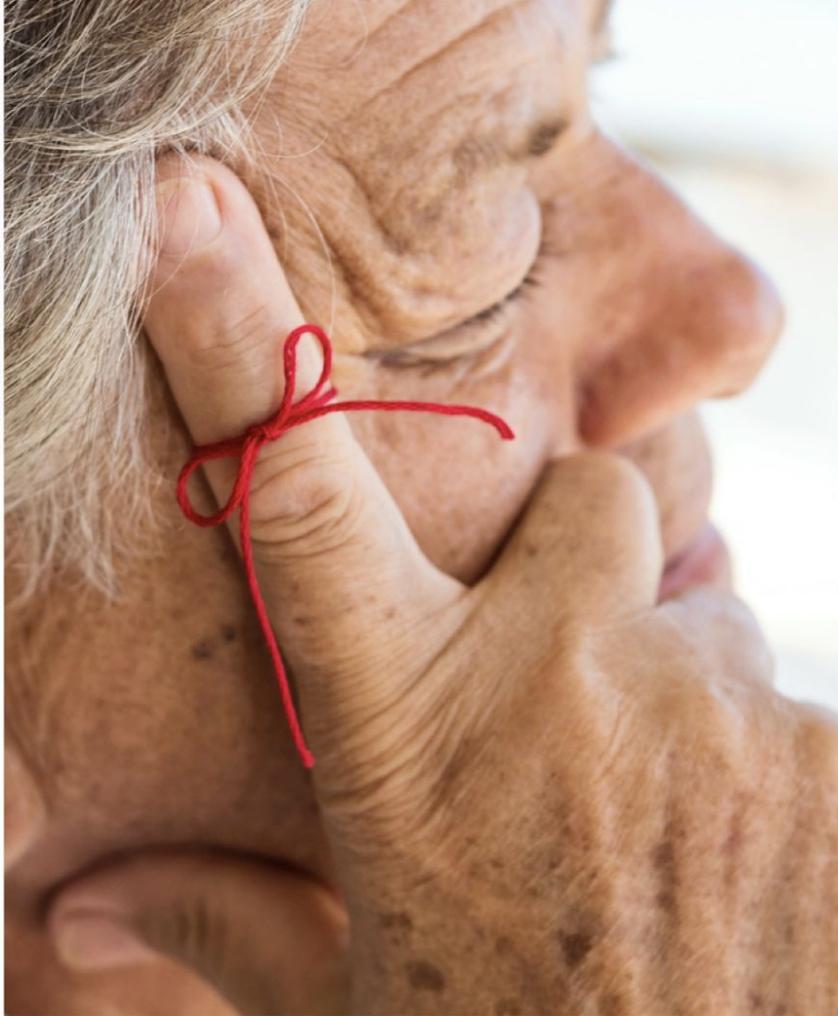


CENTERS FOR DISEASE
CONTROL AND PREVENTION

Subjective Cognitive Decline

- Il Declino Cognitivo Soggettivo (SCD) è l'esperienza auto-riportata di peggioramento o confusione più frequente o perdita di memoria. È una forma di compromissione cognitiva e uno dei primi sintomi evidenti del morbo di Alzheimer e delle demenze correlate.
- L'SCD può avere implicazioni per la convivenza e la gestione di una malattia cronica, o per lo svolgimento di attività quotidiane come cucinare o pulire.
- Poiché l'SCD è auto-riportato, non implica una diagnosi di declino cognitivo da parte di un professionista sanitario.





During the past 12 months, have you experienced confusion or memory loss that is happening more often or is getting worse?

- The prevalence of subjective cognitive decline (SCD) is 11.1%, or 1 in 9 adults.
- The prevalence of SCD among adults aged 65 years and older is 11.7% compared to 10.8% among adults 45-64 years of age.
- The prevalence of SCD is 11.3% among men compared to 10.6% among women.
- The prevalence of SCD differs among racial/ethnic groups, 10.9% of Whites report SCD compared to 12.8% of Blacks/African Americans, 11.0% of Hispanics, and 6.7% of Asians and Pacific Islanders.
- Lower prevalence of SCD is reported in adults with more years of formal education.

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Fenomeno tutt'altro che unitario; può significare molte cose:

- può essere un deficit passeggero dovuto a un'altra malattia, a una crisi emotiva, a una situazione di stress o al consumo di medicinali, alcol o altre sostanze che creano dipendenza. Se adeguatamente curato, nel 20% circa dei casi tale deficit migliora o addirittura regredisce;
- può essere un deficit lieve permanente dovuto, ad esempio, a una lesione cerebrale;
- può essere l'esordio di una forma di demenza come la malattia di Alzheimer (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001).
- La prevalenza del MCI nella popolazione anziana varia dal 3% al 6% a secondo dei criteri e dei metodi usati per la diagnosi (Ganguli et al., 2004) arrivando fino al 15% (Petersen et al., 2009).



Mild Cognitive Impairment: Criteri operativi per definire MCI

1. Presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare
2. Deficit di memoria maggiore di quello che ci si aspetterebbe nei soggetti di pari età e scolarità, definito in termini di prestazioni inferiori a 1,5 sd al di sotto del gruppo di controllo di riferimento
3. Normale funzionamento cognitivo generale
4. Normali capacità di eseguire attività nella vita quotidiana
5. Assenza di demenza
6. Assenza di altre patologie in grado d'indurre disturbi di memoria (depressione, patologie endocrine, ecc.)



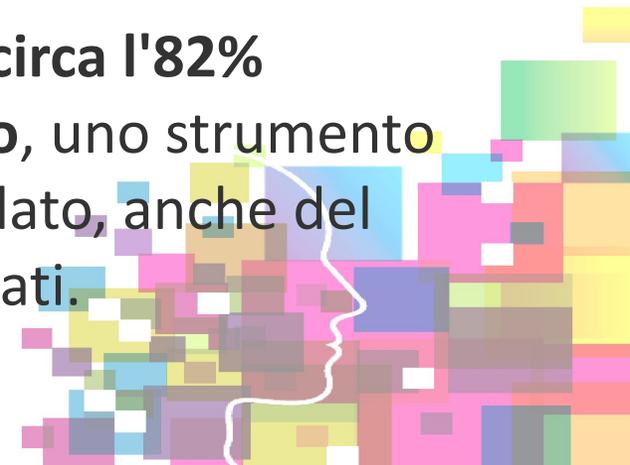
Il progetto Interceptor

- il progetto Interceptor ha una strategica rilevanza per l'intero SSN nelle sue diverse articolazioni regionali.
- Il notevole impatto epidemiologico, sociale ed economico delle demenze ed il profilarsi all'orizzonte di farmaci *disease modifying* dall'elevato costo congiunto a possibili e rilevanti effetti collaterali richiede una necessaria ed urgente modifica dell'organizzazione dell'attuale rete dei servizi dedicata alle demenze. La messa a punto e validazione di un nuovo modello organizzativo rientra anche tra gli endpoints del progetto, unitamente ad un'analisi costi/benefici.
- Il 17 febbraio si sono diffusi i primi rilevanti risultati dello studio Interceptor, uno studio clinico di coorte in cui oltre 350 MCI hanno terminato tutto lo studio con un follow-up di 36 mesi, multicentrico (19 centri reclutanti in tutta Italia), volto ad identificare il set di biomarcatori in grado di prevedere con maggiore accuratezza la conversione della diagnosi di deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment – MCI) in demenza di Alzheimer.
- I biomarcatori inclusi nel progetto Interceptor sono stati : test neuropsicologici; test su liquor (p-tau e p-tau/ABeta); test genetico (ApoE4); EEG per connettività; RM volumetrica; (18 F) FDG-PET SCAN.



Il progetto Interceptor

- Durante il follow-up, dagli iniziali 350 (19 centri) **104 pazienti con demenza lieve sono progrediti ad una forma di demenza maggiore**, di questi **85 verso la diagnosi clinica di Alzheimer**.
- Nessun marcatore da solo ha funzionato per predire l'Alzheimer in modo corretto, ma i ricercatori sono riusciti a creare un **modello finale con otto diversi predittori**: sesso, età, la capacità di svolgere le attività strumentali della vita quotidiana, familiarità per la demenza, test Mini Mental, volume dell'ippocampo sinistro, rapporto abeta-42/p-tau ed elettroencefalogramma.
- Questo modello ha dimostrato **buone capacità prognostiche con circa l'82% dell'accuratezza**. Così è stata creata una sorta di **mappa del rischio**, uno strumento elettronico che potrebbe potenzialmente essere utilizzato, se validato, anche del medico di medicina generale inserendo gli otto parametri individuati.



DEMENZE PRIMARIE

- ◆ Malattia di Alzheimer (AD)
- ◆ Demenza Fronto-temporale (o Malattia di Pick)
- ◆ Malattia con corpi di Lewy
- ◆ Demenza cortico-basale



Eziopatogenesi

- Compromissione di tutti i sistemi neurotrasmettitoriali: colinergico+++; adrenergico e gabaergico.
- Per le forme sporadiche (97-98% dei casi) a esordio tardivo (dopo i 65 anni) chiamati in causa vari fattori ambientali (tossine esogene, tossine endogene (ROS), patogeni infettivi, reazioni autoimmuni, reazioni infiammatorie).
- La presenza dell'allele che trascrive apolipoproteina E4 (APOE) incrementa di circa cinque volte il rischio di sviluppare forme sporadiche di AD.
- Per le forme genetiche
 - gene di suscettibilità - forme familiari (FAD 2%): a) Insorge precocemente, b) Elevata ricorrenza familiare, c) Conseguenza di alterazioni geniche

Forme Familiari (FAD)

Mutazioni su tre geni:

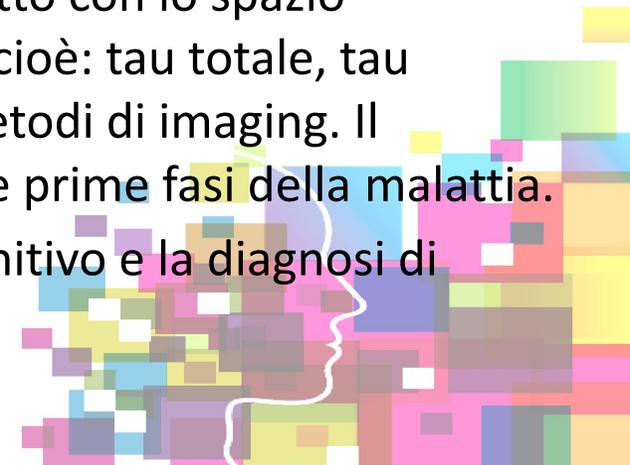
- cromosoma 21 del gene responsabile della trascrizione della Proteina Precursore dell'Amiloide (APP);
- cromosoma 14 del gene responsabile della trascrizione della Presenilina 1 (PS1). Le mutazioni di questo gene determinano generalmente un esordio precoce della FAD;
- cromosoma 1 del gene responsabile della trascrizione della Presenilina 2 (PS2). Le mutazioni di questo gene sono prevalentemente responsabili di FAD ad età di insorgenza tardiva.

Le nuove diagnosi biologiche di Malattia di Alzheimer



CSF biomarkers

- Un basso rapporto CSF da A β 42-A β 40 da solo o combinato con elevata tau fosforilata (P-TAU) è correlato alle placche amiloidi e alla patologia della malattia di Alzheimer. Questi biomarcatori del CSF possono essere usati per valutare la patologia della malattia di Alzheimer sottostante come possibile causa di demenza o compromissione cognitiva e, nelle popolazioni asintomatiche, per identificare le persone ad alto rischio di sviluppare clinicamente la malattia di Alzheimer ma vi sono importanti considerazioni da fare sull'interpretazione dei cambiamenti dei biomarcatori. L'interpretazione dipende dai dettagli clinici e dall'età dell'individuo, poiché la presenza di patologia amiloide è comune tra gli anziani. Questo problema di interpretazione si applica anche alla PET amiloide. Quindi, l'interpretazione complessiva del biomarker dipende dal contesto clinico.
- I cambiamenti biochimici nel cervello si riflettono nel CSF a causa del suo contatto con lo spazio extracellulare nel cervello. Questi biomarcatori sono essenzialmente proteine (cioè: tau totale, tau fosforilata, A β 42 e A β 40, NF-L e neurogranina) che sono stati validati contro metodi di imaging. Il vantaggio dei biomarcatori CSF è rappresentato dalla loro capacità di rilevare le prime fasi della malattia.
- I cambiamenti di biomarcatori precedono di 9-18 anni il successivo declino cognitivo e la diagnosi di demenza (Salvado et al, 2023; Jia et al, 2024).



Blood-based biomarkers

- I marcatori di CSF o PET potrebbero essere sostituiti da biomarcatori evidenziabili nel sangue per identificare le persone con demenza che non hanno bisogno di indagini più invasive o costose, a causa della probabilità molto bassa o molto elevata di avere la malattia di Alzheimer.
- Il rapporto $A\beta_{42}$ - $A\beta_{40}$ rilevato con elevata precisione nel plasma ha una forte correlazione con la positività della PET-amiloide (Schindler et al, 2019). Il plasma P-TAU181, tau fosforilata a Thr217 (p-tau217) e tau fosforilata a Thr231 (P-TAU231) potrebbe avere una buona o migliore accuratezza dell'amiloide nel CSF e prevedere una PET-amiloide positiva e quindi una patologia di Alzheimer (Milà-Alomà et al, 2022).
- I biomarcatori del sangue offrono scalabilità e accettabilità, oltre che basso costo, superando diverse limitazioni dei biomarcatori PET e dei biomarcatori del CSF.

Test genetici

- I test genetici non sono ampiamente utilizzati perché la maggior parte delle demenze non sono causate da geni autosomici dominanti. Un test genetico positivo per uno degli alleli che porta alla rara malattia di Alzheimer autosomica dominante aumenta la precisione della diagnosi, aiuta i familiari a stabilire il rischio personale, potrebbe informare le scelte riproduttive e può aiutare nelle prove cliniche. Una proporzione relativamente più grande (fino a un terzo in alcune stime) di tutte le demenze frontotemporali è dovuta a una mutazione genetica dominante autosomica e potrebbero essere importanti i test nell'impostazione clinica appropriata (Koriath et al, 2021).
- Sebbene sia noto che il genotipo APOE colpisce sostanzialmente il rischio di malattia di Alzheimer, test genetici per l'allele ApoE $\epsilon 4$ non sono usati diagnosticamente e molte persone con malattia di Alzheimer non trasportano l'allele $\epsilon 4$. Gli alleli ApoE contribuiscono all'eterogeneità del corso di malattia di Alzheimer. Uno studio *post mortem* ($n = 1,109$) ha riportato un tasso più rapido di declino cognitivo nei vettori di APOE $\epsilon 4$ (Qian et al, 2021).

COMMENTARY

The NIA-AA revised clinical criteria for Alzheimer's disease: are they too advanced?

Angelo Bianchetti,¹  Manubu Ikeda,² Raimundo Mateos,³  Sara Mondini,⁴
Kiran Rabheru,⁵ Carlo Serrati,⁶ and Diego De Leo⁷

Disease Modifying Therapies



Implementazione dei nuovi farmaci disease-modifying per la malattia di Alzheimer

Incontro dell'“Expert Panel on Alzheimer (EPA)” svoltosi a Firenze il 24 gennaio 2025, su iniziativa della **Società Italiana di Neurologia (SIN)**, con la partecipazione di rappresentanti di numerose Società Scientifiche, tra cui l'**Accademia di Geriatria (AG)**, l'**Associazione Italiana di Medicina Nucleare Imaging Molecolare e Terapia (AIMN)**, l'**Associazione Italiana di Neuroradiologia (AINR)**, l'**Associazione Italiana di Psicogeriatria (AIP)**, la **Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)**, la **Rete IRCCS delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione (RIN)**, la **SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Medicina di Laboratorio)**, la **Società Italiana di Farmacologia (SIF)**, la **Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)**, la **Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (SIGOT)**, la **Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)**, la **Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)**, l'**Associazione autonoma aderente a SIN per le demenze (SINdem)**, la **Società Italiana di Neuropsicologia (SINP)** e la **Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)**

Il documento dell'Expert Panel on Alzheimer (EPA)

Il documento intende delineare alcuni punti essenziali:

- il percorso diagnostico-terapeutico (patient journey) e il ruolo dei vari professionisti coinvolti, dai Medici di Medicina Generale ai Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD);
- offrire indicazioni sull'uso appropriato di biomarcatori fluidi e di imaging;
- definire i requisiti minimi che i Centri prescrittori dovrebbero avere, nonché le possibili criticità di ordine organizzativo, clinico ed etico.



Gli anticorpi monoclonali anti-amiloide

- Nell'orizzonte della malattia di Alzheimer si assiste da tempo a un crescente interesse verso trattamenti in grado di modificare il decorso della patologia (Cummings et al, 2024). Tra questi, gli anticorpi monoclonali anti-amiloide rappresentano il fulcro di numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre il deposito di amiloide cerebrale e, in una certa misura, il declino cognitivo in un gruppo selezionato di pazienti (Heneka et al, 2024).



La riorganizzazione delle reti e dei servizi sanitari

- E' certamente necessaria una riorganizzazione delle reti e dei servizi sanitari, affinché risulti davvero possibile integrare il percorso diagnostico (basato su biomarcatori biologici e test neuropsicologici) con l'erogazione di farmaci che impongono un attento monitoraggio e un attento controllo delle possibili complicanze.
- Senza un sistema di regole condivise e procedure standardizzate, il rischio è quello di sovraccaricare i servizi, di aumentare l'inappropriatezza diagnostico-terapeutica e, al contempo, di non garantire l'accesso a coloro che possano trarne un beneficio reale.



Il patient journey: dal Medico di Medicina Generale allo Specialista

- Il Medico di Medicina Generale è chiamato a valutare innanzitutto se sono presenti condizioni somatiche e socio-assistenziali tali da determinare una condizione di fragilità e a valutarne il grado, riconoscendo che l'età cronologica, pur essendo un fattore di rischio, non deve costituire da sola un criterio selettivo (Clegg et al, 2013).
- L'impiego di un indice di fragilità, come il *Primary Care Frailty Index* (PC-FI), uno strumento validato nella popolazione italiana e facilmente integrabile nei software di gestione clinica, consente di distinguere i pazienti con fragilità grave da quelli con fragilità assente, lieve o moderata (Vetrano et al, 2023).
- Nel caso in cui venga riscontrata fragilità moderata-severa, il medico potrà valutare se indirizzare il paziente verso le Case di Comunità, dove un'équipe multidimensionale, composta da specialisti territoriali inclusi geriatri e neurologi, potrà procedere con un'approfondita valutazione clinico-funzionale e a una gestione multi-disciplinare.

Il patient journey: dal Medico di Medicina Generale allo Specialista

- Nei soggetti che non presentano uno stato di fragilità avanzata, il Medico di Medicina Generale è incoraggiato a documentare la presenza di un eventuale deficit cognitivo attraverso un test di screening, in particolare il GPCog (*General Practitioner Assessment of Cognition*) (Bodaty et al, 2002; Costantini et al, 2021) coadiuvato dal PHQ-9 per valutare lo stato di qualità di vita e la presenza di sintomi depressivi o lievi alterazioni del comportamento (Costantini et al, 2021; Levis et al, 2020).
- L'utilizzo sistematico di questi strumenti permette di intercettare precocemente alterazioni che, se trascurate, potrebbero essere erroneamente attribuite a un normale invecchiamento o a una semplice “smemoratezza senile”, quando in realtà esse rappresentano il primo segnale di un processo neurodegenerativo.



Il patient journey: dal Medico di Medicina Generale allo Specialista

- Una volta evidenziata una possibile compromissione con i test di screening, il medico procede a escludere forme di demenza potenzialmente reversibili mediante la prescrizione di esami ematochimici di base e un primo accertamento di neuroimaging (di norma la TAC Encefalo senza mezzo di contrasto) per escludere patologie focali o patologie cerebrovascolari o altre condizioni (ad esempio idrocefalo normoteso, ematoma subdurale) (Frisoni et al, 2024).
- In presenza di un'alterazione del tono dell'umore o di disturbi d'ansia è opportuno considerare, inoltre, un approfondimento psichiatrico/psicologico ed eventualmente un trattamento farmacologico, dato che il deficit cognitivo può essere secondario a una condizione depressiva.

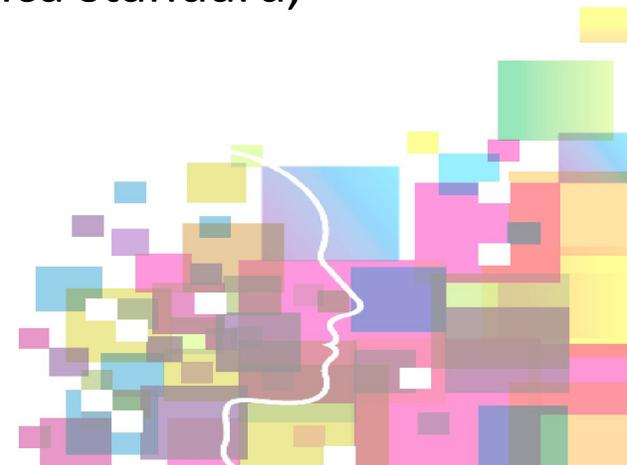
Il patient journey: dal Medico di Medicina Generale allo Specialista

- Qualora non emergano cause reversibili, il paziente, se ritenuto ad alta probabilità di presentare un decadimento cognitivo di natura neurodegenerativa, viene inviato al Centro per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) per la definizione della diagnosi.
- A beneficiare di questa strategia sono sia gli individui con declino cognitivo lieve, che possono avere accesso a una diagnosi più tempestiva, sia coloro che, in presenza di fragilità grave, necessitano anzitutto di interventi socio-assistenziali e multidisciplinari, in cui l'aspetto cognitivo è solo uno dei numerosi fattori clinici da gestire.



I pazienti nei CDCD

- A livello di CDCD, è cruciale che la fase di valutazione iniziale vada oltre i test neuropsicologici tradizionali, come il *Mini Mental State Examination* o il *Montreal Cognitive Assessment*, integrando strumenti o test capaci di cogliere anche lievi alterazioni. L'EPA propone pertanto l'adozione di metodiche più avanzate (test di “memory binding” o di “discriminazione fonologico-semantica”) (Olmos-Villasenor et al, 2023; Rapos Pereira et al, 2024).
- Il ricorso a simili test risponde alla necessità di superare i limiti delle vecchie normative di correzione e di evidenziare quei casi che, con una valutazione psicometrica standard, risulterebbero erroneamente non affetti da decadimento cognitivo.



Quando fare una diagnosi ‘biologica’?

- Una diagnosi biologica, basata su biomarcatori liquorali o plasmatici e, in casi selezionati, su metodiche di imaging come la PET amiloide, dovrebbe essere proposta ai pazienti con MCI o demenza lieve, nel sospetto di una malattia di Alzheimer, mentre per il momento andranno valutati con cautela coloro che soddisfano i criteri di “*subjective cognitive decline*”.
- Nei casi in cui, nonostante punteggi neuropsicologici non ancora alterati, emergano segni di “*transitional decline*” (variazioni cognitive o comportamentali recenti) (Jack et al, 2024), l’impiego di biomarcatori dovrà essere attentamente valutato, poiché un eventuale intervento terapeutico mirato – se e quando disponibile – potrebbe modificare sostanzialmente la traiettoria della malattia.

Il ruolo della risonanza magnetica: criteri e protocolli standardizzati

- La risonanza magnetica (RM) ha un ruolo centrale sia per la selezione iniziale dei pazienti candidabili a terapie *disease-modifying* sia per il successivo monitoraggio delle potenziali complicanze. E' infatti importante individuare, fin da subito, i soggetti a elevato rischio di eventi avversi quali **micro-emorragie ed edema vasogenico**, e di sorvegliarne attentamente il decorso durante il trattamento (Honig et al, 2024; van Dyck et al, 2023).
- La prima RM deve venir eseguita nel minor tempo possibile rispetto alla decisione di avviare la terapia. Deve rispondere a due finalità: verificare la diagnosi differenziale (escludendo co-patologie non neurodegenerative) e stimare il profilo di rischio vascolare, tenendo in considerazione il numero di *microbleeds* e la presenza di eventuale siderosi superficiale (Cogswell et al, 2025; Hampel et al, 2024).



PET e metodiche innovative

- La PET ha un ruolo centrale nel percorso diagnostico-terapeutico della malattia di Alzheimer (Chetelat et al, 2020). La PET amiloide fornisce un'informazione diretta sulla presenza di depositi di amiloide, mentre la PET-FDG permette di rilevare le alterazioni del metabolismo sinaptico che precedono l'atrofia riscontrabile alla risonanza magnetica (Firbank et al, 2016). È possibile, in un'unica sessione di imaging con tracciante per l'amiloide, ottenere dati sia sulla distribuzione dell'amiloide (fase tardiva) sia sul metabolismo cerebrale (fase precoce) (Aye et al, 2024).
- La PET amiloide è in grado di confermare il valore dell'impiego dei farmaci anti-amiloide, poiché la certezza della natura biologica di malattia diventa un prerequisito indispensabile per l'eventuale avvio del trattamento. Inoltre, si configura come lo strumento più affidabile per verificare la riduzione del deposito dopo un periodo di terapia con anticorpi monoclonali (McDade et al, 2022).

PET e metodiche innovative

- Da un lato, l'imaging strutturale (RM) permette di distinguere co-patologie quali angiopatie amiloidi o lesioni vascolari che aumentano il rischio di complicanze durante le terapie anti-amiloide; dall'altro, l'informazione PET offre una visione "funzionale" o "fisiopatologica" complementare, utile per la diagnosi differenziale e la valutazione prognostica.
- In prospettiva, potranno affermarsi apparecchiature ibride (PET/RM) e sistemi PET dedicati (di dimensioni ridotte e a più alta sensibilità), che potenzialmente semplificheranno l'accesso a questi esami, consentendo di ridurre sia i costi sia l'impatto organizzativo (Cecchin et al, 2017).



L'avvio della terapia

- Se i biomarcatori plasmatici sono positivi e la PET conferma la presenza di un processo neuropatologico di tipo Alzheimer, il paziente accede alla fase pre-terapeutica. A questo punto, è prevista la genotipizzazione per ApoE, utile per stratificare il rischio di complicanze vascolari e ARIA (*amyloid-related imaging abnormalities*), e, se non già effettuata nella fase iniziale, una risonanza magnetica encefalica dedicata (con sequenze sensibili alle microemorragie) per identificare possibili *microbleeds* o angiopatia amiloide.
- Se le indagini confermano l'idoneità clinica e biologica, il paziente può avviare la terapia con anticorpi monoclonali anti-amiloide.

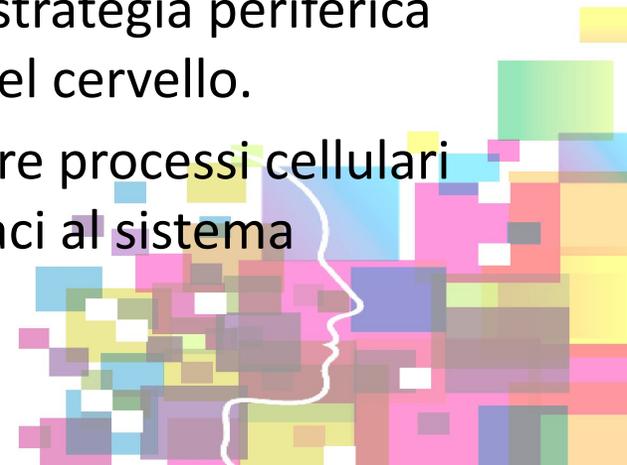


I farmaci disease-modifying proposti



Proposte terapeutiche vecchie e nuove

- Gli attuali farmaci approvati dalla FDA, come rivastigmina, donepezil, galantamina e memantina, offrono solo un modesto sollievo sintomatico e sono spesso associati a significativi effetti avversi.
- Sono state esplorate varie strategie terapeutiche innovative. Tra le alternative terapeutiche, spicca l'immunoterapia, che impiega anticorpi monoclonali per colpire specificamente ed eliminare le proteine tossiche implicate nell'AD.
- Si è proposto l'uso di piante medicinali, poiché i loro effetti sinergici tra i componenti possono conferire proprietà neuroprotettive.
- La modulazione del microbiota intestinale viene anche affrontata come strategia periferica che potrebbe influenzare i processi neuro-infiammatori e degenerativi nel cervello.
- Inoltre, esistono approcci emergenti, come l'uso di microRNA per regolare processi cellulari chiave e nanoterapia, che consente la somministrazione precisa di farmaci al sistema nervoso centrale (Ortiz-Isla et al, 2025).



Anticorpi monoclonali

- Gli anticorpi monoclonali (MAB) rappresentano un promettente approccio terapeutico per l'AD, poiché prendono di mira selettivamente i principali fattori patogeni, come l'amiloide- β ($A\beta$), la proteina tau e la neuroinfiammazione.
- La Food and Drug Administration ha approvato tre MAB anti-amiloide di seconda generazione: aducanumab (Aduhelm[®]), lecanemab (Leqembi[®]) e donanemab (Kisunla[™]). In particolare, lecanemab ha ricevuto l'approvazione tradizionale dopo aver dimostrato un beneficio clinico, supportando l'ipotesi della cascata di $A\beta$. Questi MAB che prendono di mira $A\beta$ sono categorizzati in base alla loro affinità per diverse caratteristiche conformazionali di $A\beta$, tra cui le forme monomeriche, fibrille, protofibrillari e placche di $A\beta$, nonché piroglutammato $A\beta$.
- I MAB di prima generazione che hanno come bersaglio l' $A\beta$ monomeric non tossica, come solanezumab, bapineuzumab e crenezumab, non sono riusciti a dimostrare un beneficio clinico per l'AD. Al contrario, i MAB di seconda generazione, hanno dimostrato che la riduzione della deposizione di $A\beta$ può essere una strategia efficace per rallentare il deterioramento cognitivo nell'AD (Byeong-Hyeon et al, 2025).

Panel: Summary of controversies surrounding amyloid- β -targeting antibodies

Efficacy

The cognitive benefit is modest. It is unclear whether the benefit is clinically meaningful or what the duration of effect is.

Difficulties in implementation

Monthly or fortnightly infusions are needed, requiring many visits to an infusion centre over a typical 18-month treatment period. Frequent MRIs are needed for safety surveillance. Substantial restructuring of existing health-care infrastructure might be needed for the required physician visits, infusions, laboratory tests, MRIs and PET scans, and management of adverse effects. Infrastructure that could support this level of intervention is insufficient in many health-care systems.



Costs

Lecanemab is nominally priced at US\$26 500 per patient per year, not including the associated costs of eligibility screening, administration, and monitoring. Historically, the EU and the UK pay less than the US list price for new and expensive medications.

Monitoring and side-effects

Regular clinical and radiological monitoring are required for oedema and haemorrhage, which might occur in 20% of patients on lecanemab and nearly twice that in patients on donanemab.

Exclusions

Most existing community-based patients would not meet trial eligibility criteria. It is therefore difficult to generalise findings to most people with Alzheimer's disease who are racially and ethnically diverse and have high levels of multimorbidity and mixed neuropathology.





The EMA Approves Lecanemab for the Treatment of Alzheimer's Disease: The Lights and Shadows of This Decision

Angelo Bianchetti^{1,a} and Diego de Leo^{2,a}

Quale orientamento seguire?

- Nei nuovi criteri diagnostici AA, l'AD può essere definito clinicamente come comprendente persone cognitivamente normali con un biomarcatore AD core 1. Tuttavia, la letteratura recente mostra che la maggior parte degli individui cognitivamente normali con biomarcatore positivo non diventerà sintomatica lungo una linea temporale prossima. In ambito clinico, rivelare una diagnosi di AD a persone cognitivamente normali con solo biomarcatori AD core 1 rappresenta l'implicazione più problematica di una definizione puramente biologica della malattia.
- L'approccio di diagnosi di AD senza un costrutto clinico e biologico sarebbe ingiustificato e potenzialmente preoccupante senza una chiara conoscenza di quando o se i sintomi si svilupperanno mai. Si raccomanda che coloro che sono solo positivi all'amiloide e, più in generale, la maggior parte degli individui cognitivamente normali positivi ai biomarcatori, non vengano etichettati come affetti da AD. Piuttosto, dovrebbero essere considerati a rischio di AD.
- L'espansione dell'AD presintomatica è vista come un costrutto diagnostico migliore per coloro che hanno uno specifico schema di biomarcatori, indicando che sono prossimi all'espressione dei sintomi nel prossimo futuro (Dubois et al, 2024).

Ipotesi alternative

- La malattia di Alzheimer rimane enigmatica nelle sue origini nonostante l'«ipotesi amiloide» appaia prevalente. Nonostante i progressi nella tecnologia e nell'assistenza sanitaria, l'incidenza dell'AD continua ad aumentare. Il tradizionale processo di sviluppo dei farmaci continua a richiedere molto tempo, spesso impiegando anni per portare sul mercato un trattamento per l'AD.
- L'approccio dell'intelligenza artificiale (IA) e l'approccio di *docking* molecolare, nonché l'approccio ibrido che integra l'IA con le tecniche di *docking* molecolare può risultare efficace all'interno della ricerca sull'AD.
- Gli algoritmi di IA forniscono previsioni più precise, facilitando così l'esplorazione di nuove vie terapeutiche per i farmaci esistenti. Allo stesso modo, le tecniche di *docking* molecolare rivoluzionano la modellazione dell'interazione farmaco-bersaglio, impiegando algoritmi raffinati per esaminare ampi database di farmaci rispetto a specifiche proteine bersaglio (Azeelen Zulfahiz et al, 2025)

The Saga of 'Papermills'

- Nel 2023 sono stati ritirati piu' di 10.000 articoli già pubblicati in riviste scientifiche, un record negative (Van Noorden, *Nature*, 12 Dicembre 2023)



25 January

2025

The New York Times

The Devastating Legacy of Lies in Alzheimer's Science

“Take for example the revered neuroscientist **Eliezer Masliah**, whose groundbreaking research has shaped the development of treatments for memory loss and Parkinson’s disease...With roughly 800 papers to his name, many of them considered highly influential...[.]...for decades Dr. Masliah’s research had included improperly manipulated photos of brain tissue and other technical images — a clear sign of fraud. Many of his studies contained apparently falsified western blots — scientific images that show the presence of proteins in a blood or tissue sample. Some of the same images seem to have been used repeatedly, falsely represented as original, in different papers throughout the years.

Collectively, the experts identified nearly **600 dubious papers** from the group that have distorted the field — papers having been **cited some 80,000 times** in the scientific literature.

There’s **Berislav Zlokovic**, a renowned Alzheimer’s expert at the University of Southern California, whose research informed the basis of a major federally funded stroke trial. My [2023 investigation for Science](#), aided by the same image sleuths, revealed decades of apparent image manipulation in his studies.

Marc Tessier-Lavigne, the former president of Stanford University, was known as a global leader in research on the brain’s circuitry in Alzheimer’s and other neurological conditions. He resigned in 2023 after an intrepid student journalist revealed numerous altered images in his research.

Hoau-Yan Wang, whose work contributed to the development of simufilam — an Alzheimer’s drug tested on thousands of patients — has faced credible allegations of image doctoring and manipulated test results.”

Charles Piller is an investigative journalist for *Science*.

This essay is adapted from his forthcoming book, *Doctored:*

Fraud, Arrogance, and Tragedy in the Quest to Cure Alzheimer’s.

E' necessaria una promozione culturale

- E' importante portare avanti un'adeguata sensibilizzazione socio-culturale: troppo spesso, un esordio di deficit cognitivo o di disturbi della memoria viene considerato “normale invecchiamento”, ritardando l'accesso a una diagnosi puntuale.
- È quindi auspicabile promuovere interventi informativi, rivolti a pazienti e familiari, affinché le prime avvisaglie di declino cognitivo vengano riferite con maggior tempestività ai professionisti e ai CDCD, che dispongono oggi di strumenti psicometrici più efficaci rispetto al passato (Pacifico et al, 2022; Brownell et al, 2024).



Prevenzione

- In assenza di un'effettiva patologia neurodegenerativa o di un'alterazione biologica, i soggetti con disturbi cognitivi anche se solo soggettivi dovrebbero venire orientati verso programmi di “prevenzione” o approcci multidominio (Frisoni et al, 2023).
- Ciò include la gestione ottimale dei fattori di rischio cardio-metabolici, la promozione di stili di vita sani e il sostegno psicologico, con la consapevolezza che, laddove emergessero successivamente parametri clinici o biologici indicativi di un processo neurodegenerativo in atto, occorrerebbe passare a ulteriori test diagnostici e, potenzialmente, a trattamenti disease-modifying.

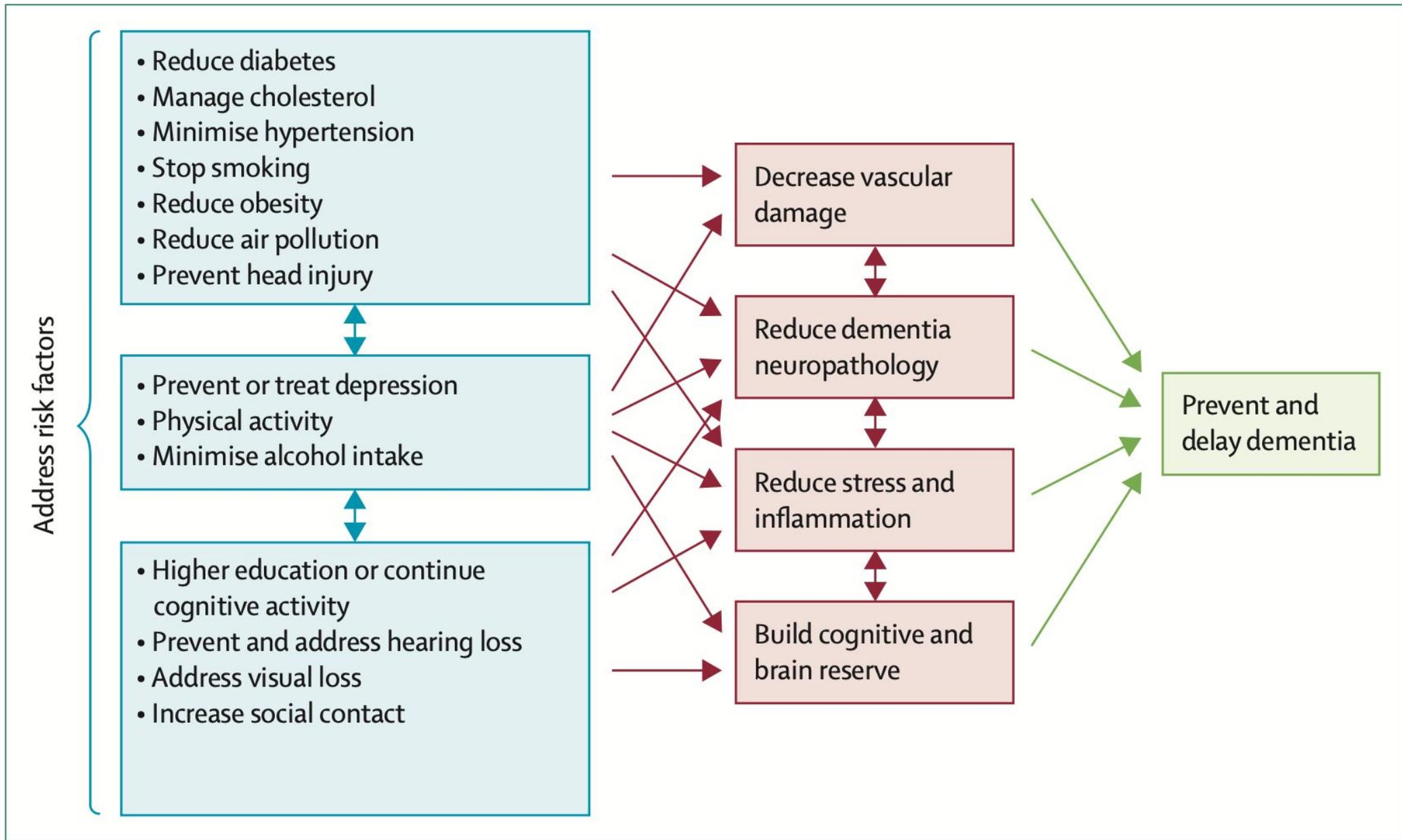


Figure 2: Possible brain mechanisms for enhancing or maintaining cognitive reserve and risk reduction of potentially modifiable risk factors in dementia

Specific actions to reduce dementia risk across the life course

We recommend several specific actions across the 14 risk factors:

- Ensure good quality education is available for all and encourage cognitively stimulating activities in midlife to protect cognition
- Make hearing aids accessible for people with hearing loss and decrease harmful noise exposure to reduce hearing loss
- Treat depression effectively
- Encourage use of helmets and head protection in contact sports and on bicycles
- Encourage exercise because people who participate in sport and exercise are less likely to develop dementia
- Reduce cigarette smoking through education, price control, and preventing smoking in public places and make smoking cessation advice accessible

Specific actions to reduce dementia risk across the life course

We recommend several specific actions across the 14 risk factors:

- Prevent or reduce hypertension and maintain systolic blood pressure of 130 mm Hg or less from age 40 years
- Detect and treat high LDL cholesterol from midlife
- Maintain a healthy weight and treat obesity as early as possible, which also helps to prevent diabetes
- Reduce high alcohol consumption through price control and increased awareness of levels and risks of overconsumption
- Prioritise age-friendly and supportive community environments and housing and reduce social isolation by facilitating participation in activities and living with others
- Make screening and treatment for vision loss accessible for all
- Reduce exposure to air pollution

SAVE
THE
DATE

25° CONGRESSO
NAZIONALE

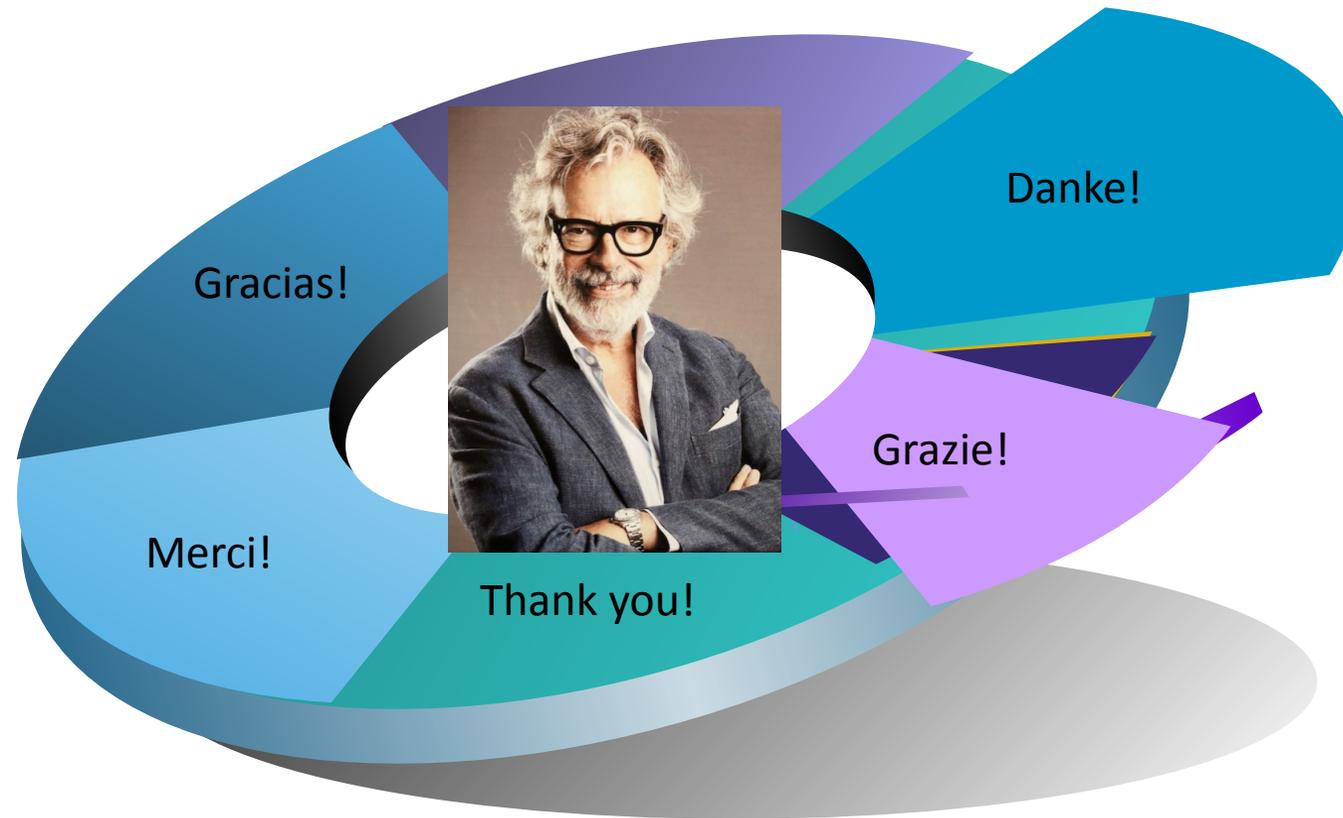
AIP

PADOVA
27-29 MARZO
2025



Presidente del Congresso:
Diego De Leo

Grazie!



d.deleo@griffith.edu.au

www.diegodeleo.it