

DEMENZE:

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI E NON FARMACOLOGICI COMPLESSITÀ E INNOVAZIONE

SIMONE POMATI
CENTRO DISTURBI COGNITIVI E DEMENZE
IRCCS MAUGERI PAVIA

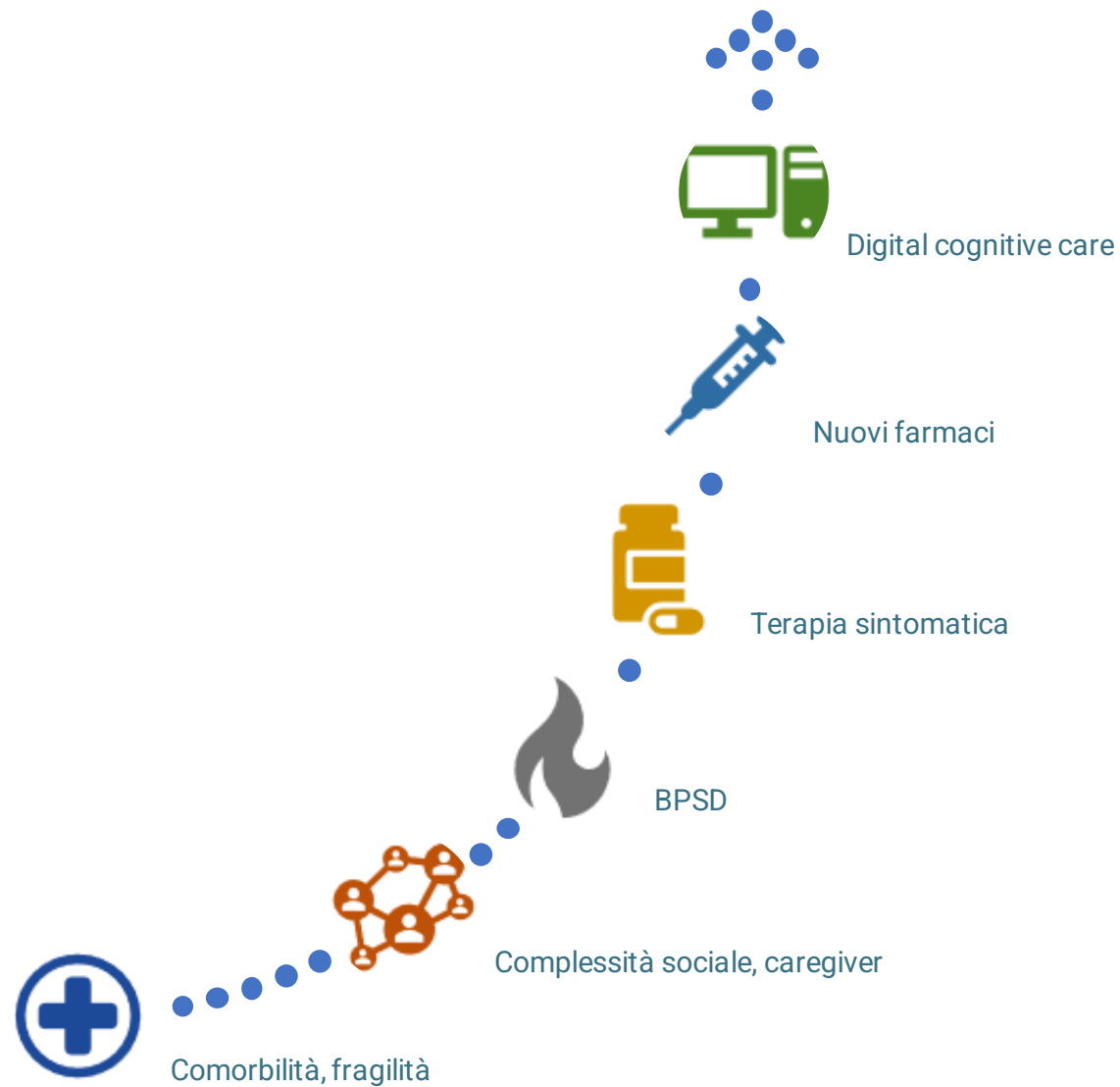
simone.pomati@icsmaugeri.it

COMPLESSITÀ:
Qual è il problema complesso che stiamo cercando di affrontare?

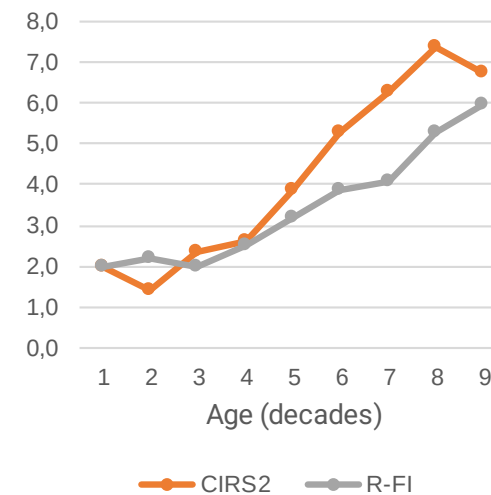
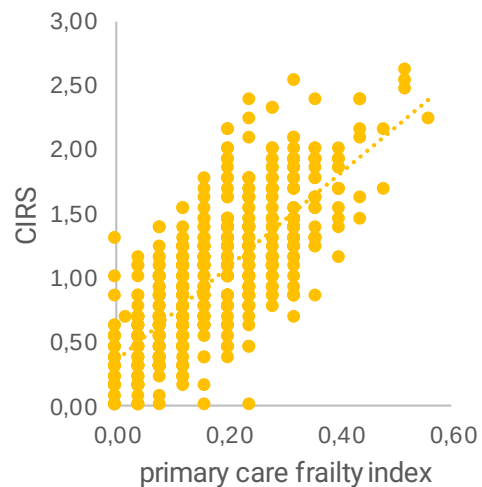
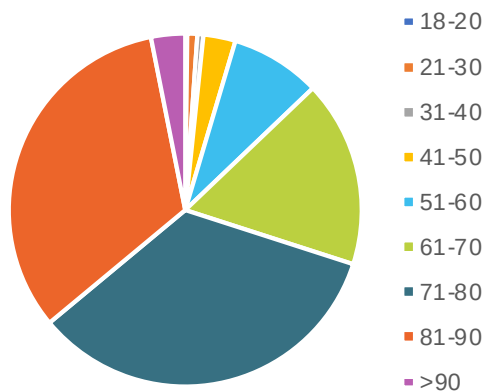
INNOVAZIONE:
Che cosa c'è di realmente nuovo?

DECISIONE:
Come cambia la scelta clinica?

VALORE:
Che beneficio concreto porta al paziente?

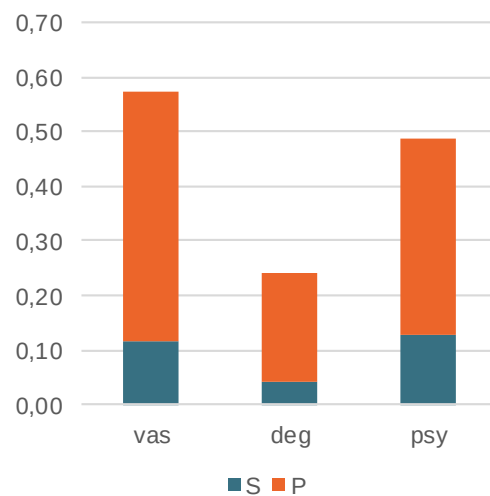
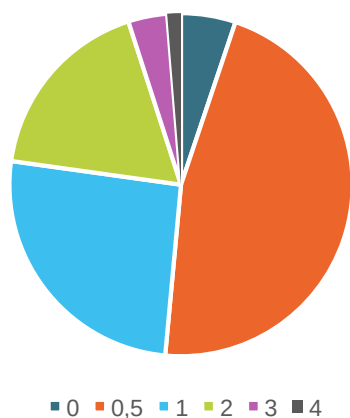


Fasce di età

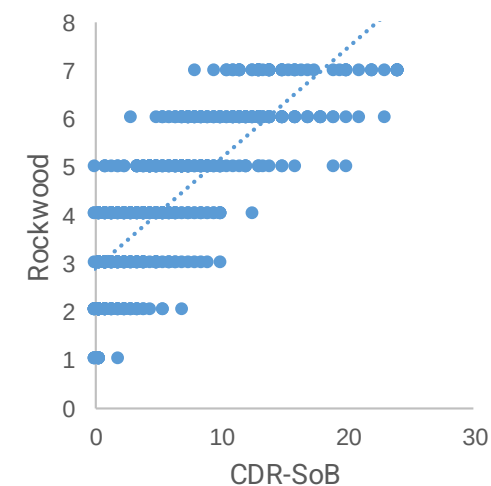
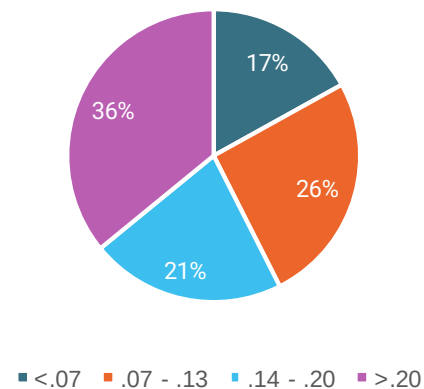


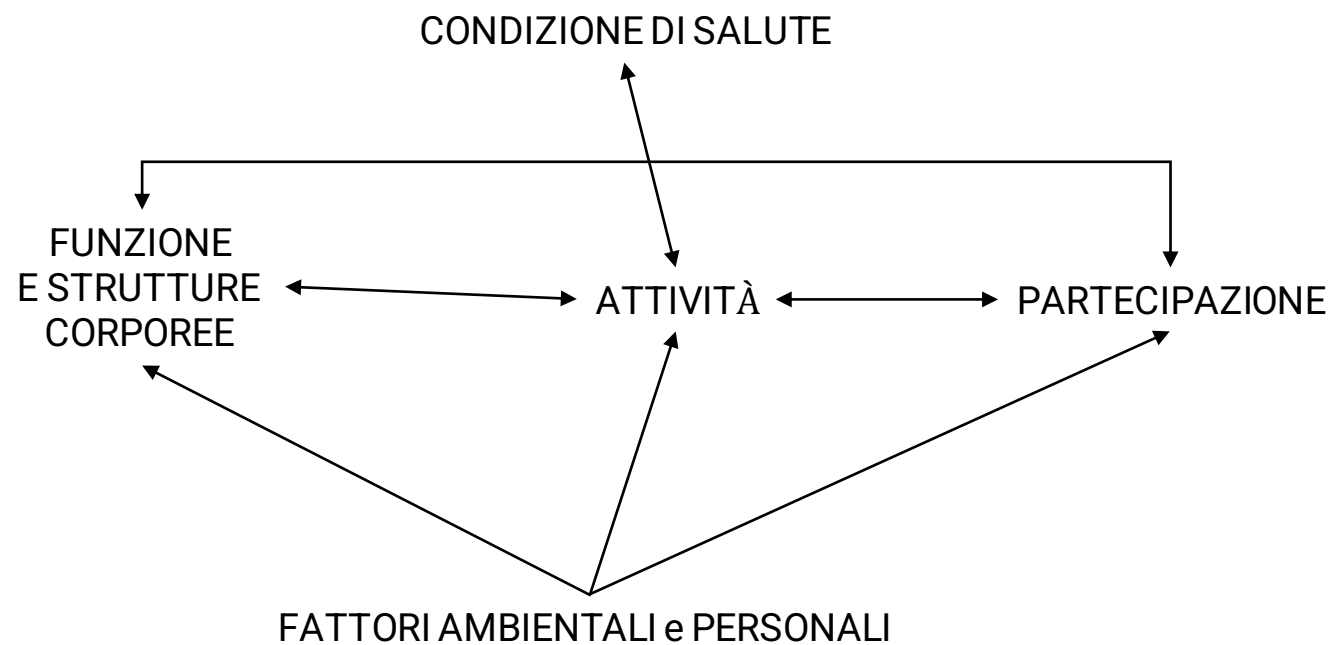
548 pazienti: 4/2025 – 9/2026

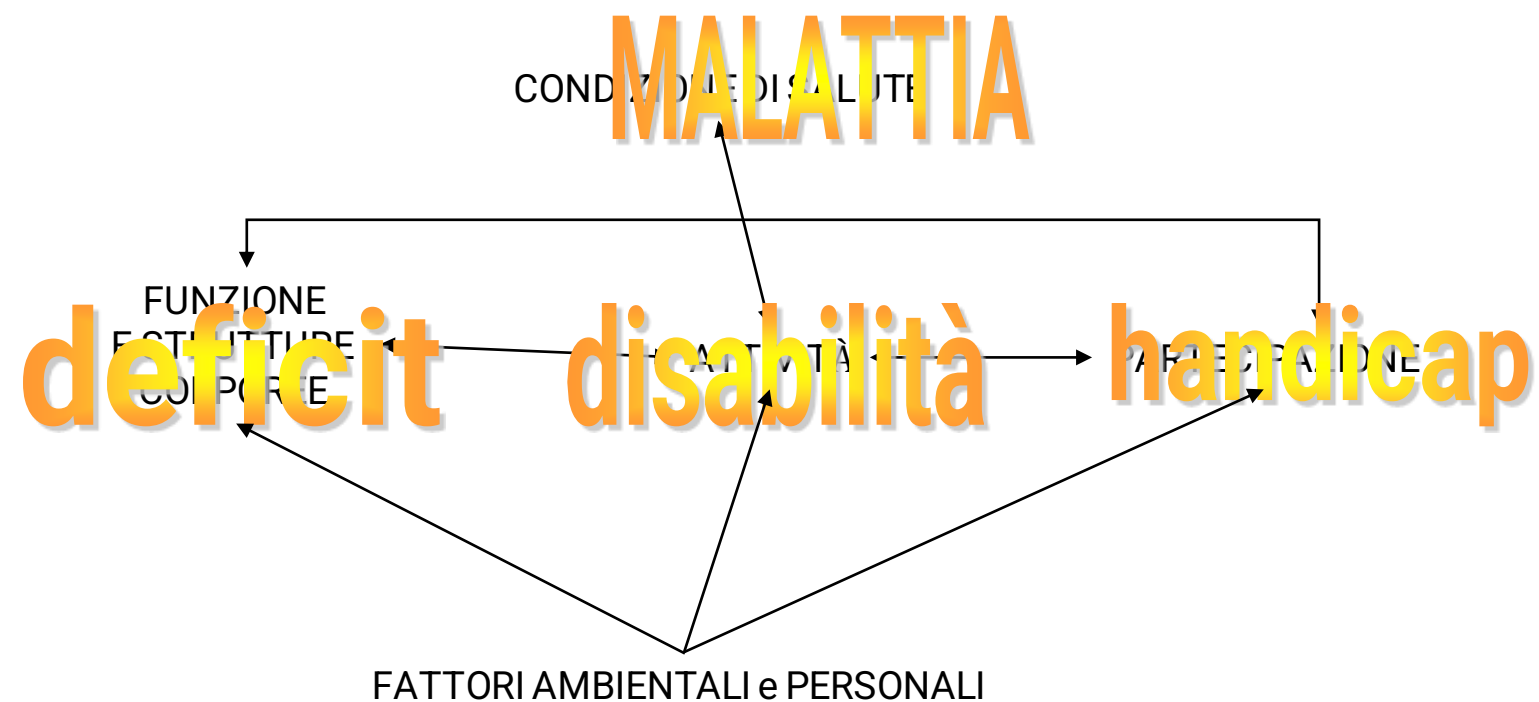
CDR



PC.FI





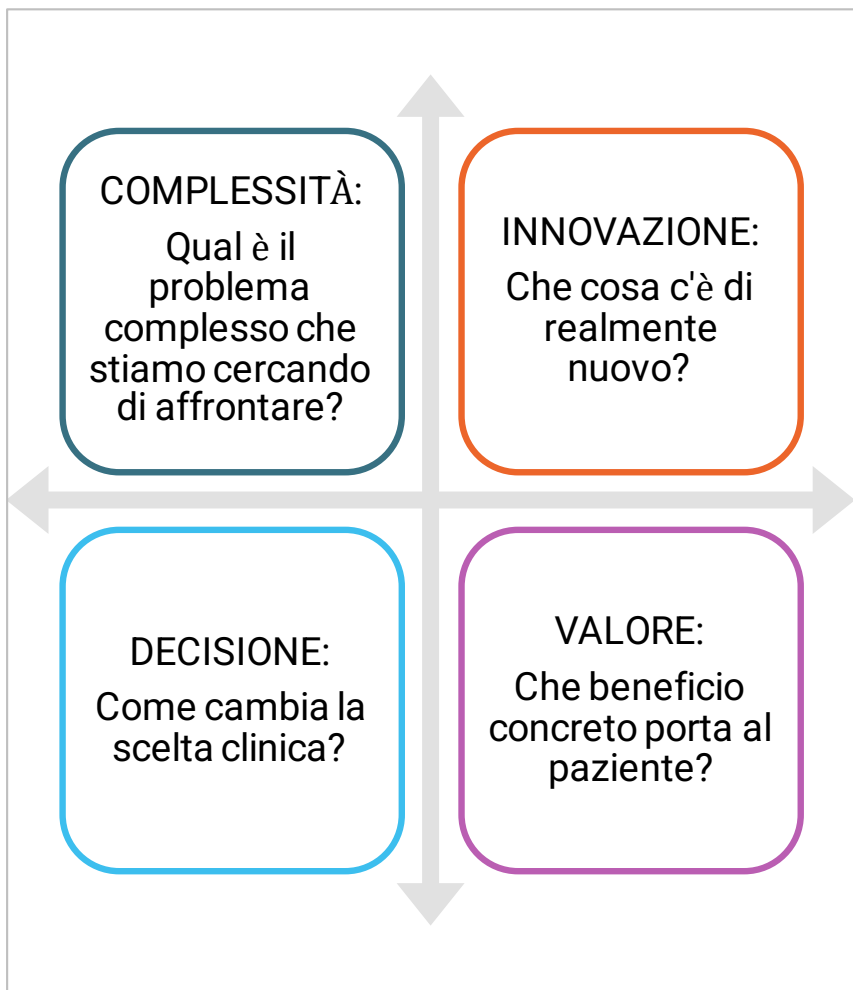


- Il deficit è una mancanza a livello fisico o intellettuale, dalla quale può nascere l'handicap, cioè la somma del deficit e delle sue conseguenze a livello sociale.
- L'individuo è **RELATIVAMENTE** disabile e handicappato
- La menomazione è **ASSOLUTA**

In altri termini,

- un'amputazione (per esempio) non può essere negata;
- la disabilità è relativa alla attività che la persona sta svolgendo;
- lo svantaggio (handicap) è invece relativo alle condizioni di vita e di lavoro, alla realtà in cui l'individuo è collocato

L'handicap è un incontro fra individuo e situazione



L'innovazione permette di...		Ma introduce la domanda...
Abbiamo più strumenti diagnostici	Caratterizzare meglio la malattia	Che cosa dobbiamo sapere prima di decidere di trattare?
Abbiamo più opzioni terapeutiche	Intervenire in modi diversi	Quale trattamento per quale paziente?
Possiamo identificare sottogruppi di pazienti	Selezionare chi può beneficiare	Quanto prima dobbiamo intervenire e sulla base di quali caratteristiche?
Possiamo monitorare più dimensioni	Seguire meglio la traiettoria	Come definiamo il beneficio?
Abbiamo nuove tecnologie	Raccogliere e integrare più informazioni	Più informazioni producono davvero decisioni migliori?

Indice di fragilità (PC-FI)



Selected: 0 / 25 = 0

- ☐ Deficit cognitivo o demenza
- ☐ Disabilità grave
- ☐ Malattia cerebrovascolare
- ☐ Neoplasia solida
- ☐ BPCO, enfisema e bronchite cronica
- ☐ Cardiopatia ischemica
- ☐ Insufficienza cardiaca
- ☐ Malattia renale cronica
- ☐ Fibrillazione atriale
- ☐ Morbo di Parkinson e parkinsonismo
- ☐ Precedente frattura dell'anca
- ☐ Anemia
- ☐ Sostegno economico parziale/totale per le spese mediche
- ☐ Prescrizione di ossigeno negli ultimi 6 mesi
- ☐ Ospedalizzazione negli ultimi 6 mesi
- ☐ Ulcere croniche cutanee
- ☐ Bradicardia o alterazione del ritmo
- ☐ Altre malattie neurologiche*
- ☐ Stipsi
- ☐ Prescrizione di EBPM negli ultimi 6 mesi
- ☐ Malattia vascolare periferica
- ☐ Problemi nutrizionali
- ☐ Diabete
- ☐ Schizofrenia e altre malattie mentali
- ☐ Edema

<https://frailty-index-geriatrics.netlify.app/>

Vetrano DL, Zucchelli A, Onder G, et al. rilevazione della fragilità tra i pazienti anziani dell'assistenza primaria attraverso il Primary Care Frailty Index (PC-FI). Sci Rep. 2023;13(1):3543. Pubblicato il 2 Mar 2023. doi:10.1038/s41598-023-30350-3

CDR™ Scoring Table

Subject Initials _____

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR™)	CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR™)				
	0	0.5	1	2	3
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; defect interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain
Orientation	Fully oriented	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships	Moderate difficulty with time relationships; oriented for place at examination; may have geographic disorientation elsewhere	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place	Oriented to person only
Judgment & Problem Solving	Solves everyday problems & handles business & financial affairs well; judgment good in relation to past performance	Slight impairment in solving problems, similarities, and differences	Moderate difficulty in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually maintained	Severely impaired in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually impaired	Unable to make judgments or solve problems
Community Affairs	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups	Slight impairment in these activities	Unable to function independently at these activities although may still be engaged in some; appears normal to casual inspection	No pretense of independent function outside home	Appears too ill to be taken to functions outside a family home
Home and Hobbies	Life at home, hobbies, and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home; more difficult chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple chores preserved; very restricted interests; poorly maintained	No significant function in home
Personal Care	Fully capable of self-care		Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects	Requires much help with personal care; frequent incontinence

Score only as decline from previous usual level due to cognitive loss, not impairment due to other factors.

Fig 1 Clinical Frailty Scale



CIRS

CIRS

	Value
Cuore	2
Sistema Vascolare	2
Sistema Ematopoietico	2
Apparato Respiratorio	2
Occhi, Orecchie, Naso, Gola e Laringe	0
Apparato Gastrointestinale Superiore	0
Apparato Gastrointestinale Inferiore	4
Fegato	1
Sistema Renale	
Apparato Genitourinario	4
Apparato Muscolo-scheletrico/tegumentario	0
Sistema Neurologico	2
Sistema Endocrino/metabolico e mammella	0
Malattie Psichiatriche	0
CIRS score	Nessun problema 19

Punteggio CIRS	
0	Nessun problema
1	Problema attuale lieve o problema precedente rilevante.
2	Disabilità o morbidità moderata e/o necessità di terapia di prima linea.
3	Patologia grave e/o disabilità costante e rilevante e/o problemi cronici difficili da controllare.
4	Patologia molto grave e/o necessità di trattamento urgente e/o insufficienza di un organo e/o disabilità funzionale grave.

2. Categoria di Rischio	
Risk factors in: Risk category	
0	Nessun problema
1	Problema Lieve
2	Disabilità moderata
3	Patologia grave
4	Patologia molto grave

Caso #1

Donna, 70 anni, scuole medie

Ex operaia e commessa

Vive con il coniuge

Riferisce di sentirsi "strana in testa", non sa definire meglio i sintomi che includono difficoltà "a connettere" e disturbi dell'equilibrio



Che cosa manca per capire questa persona?

Caso #1

Donna, 70 anni, scuole medie

Ex operaia e commessa

Vive con il coniuge (disabile e con cui ha rapporto conflittuale)

Comorbidità: reflusso gastroesofageo;
ipertensione arteriosa; osteoporosi; poliartrrosi;
disturbo bipolare; BPCO; tabagismo

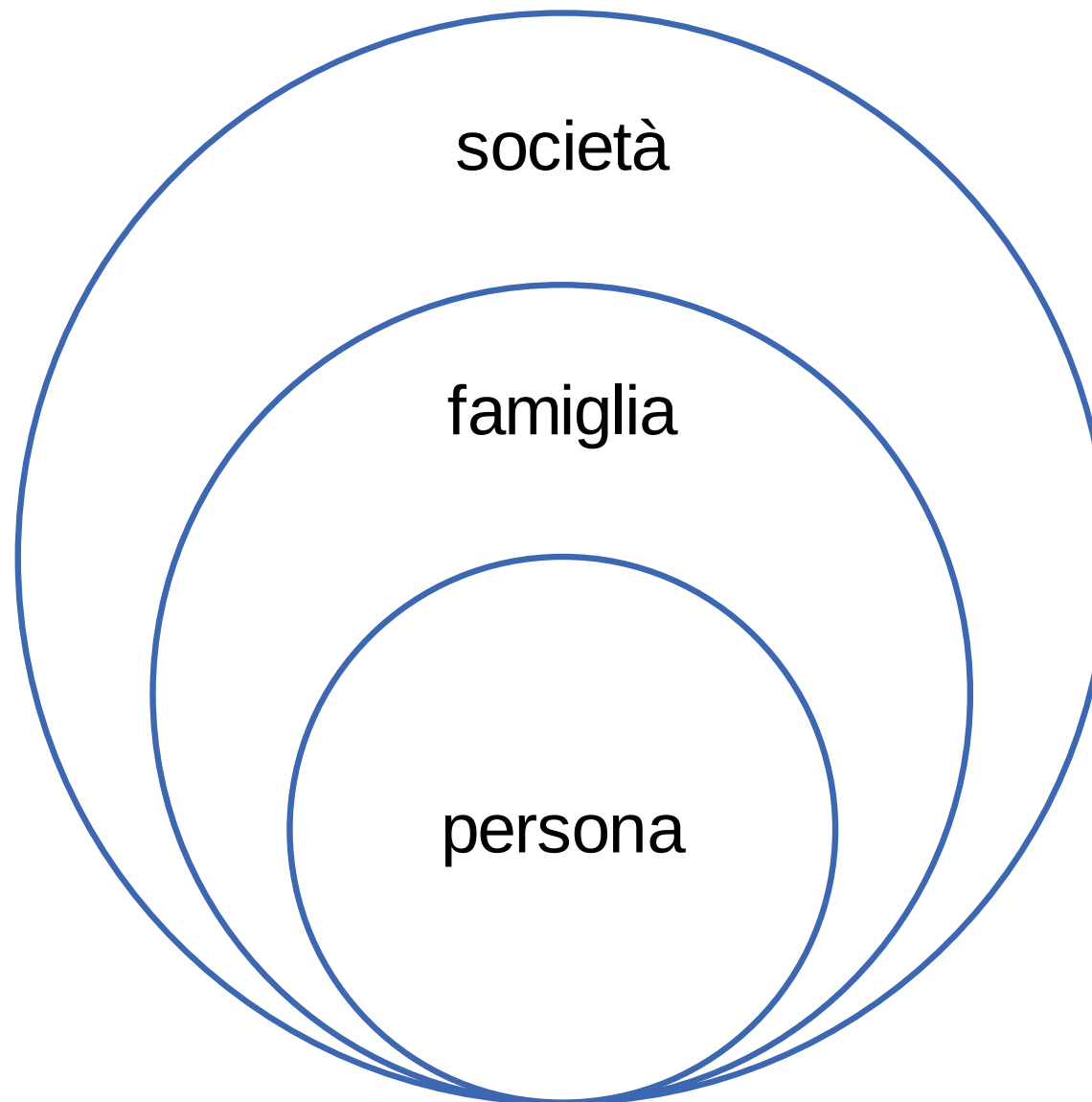
Riferisce di sentirsi "strana in testa", non sa definire meglio i sintomi che includono difficoltà "a connettere" e disturbi dell'equilibrio

- MoCA = 15/30 (PE = 0) > 13/30 (PE = 0)
- s/MMSE = 22/30 > 21/30

➤ quali bisogni?



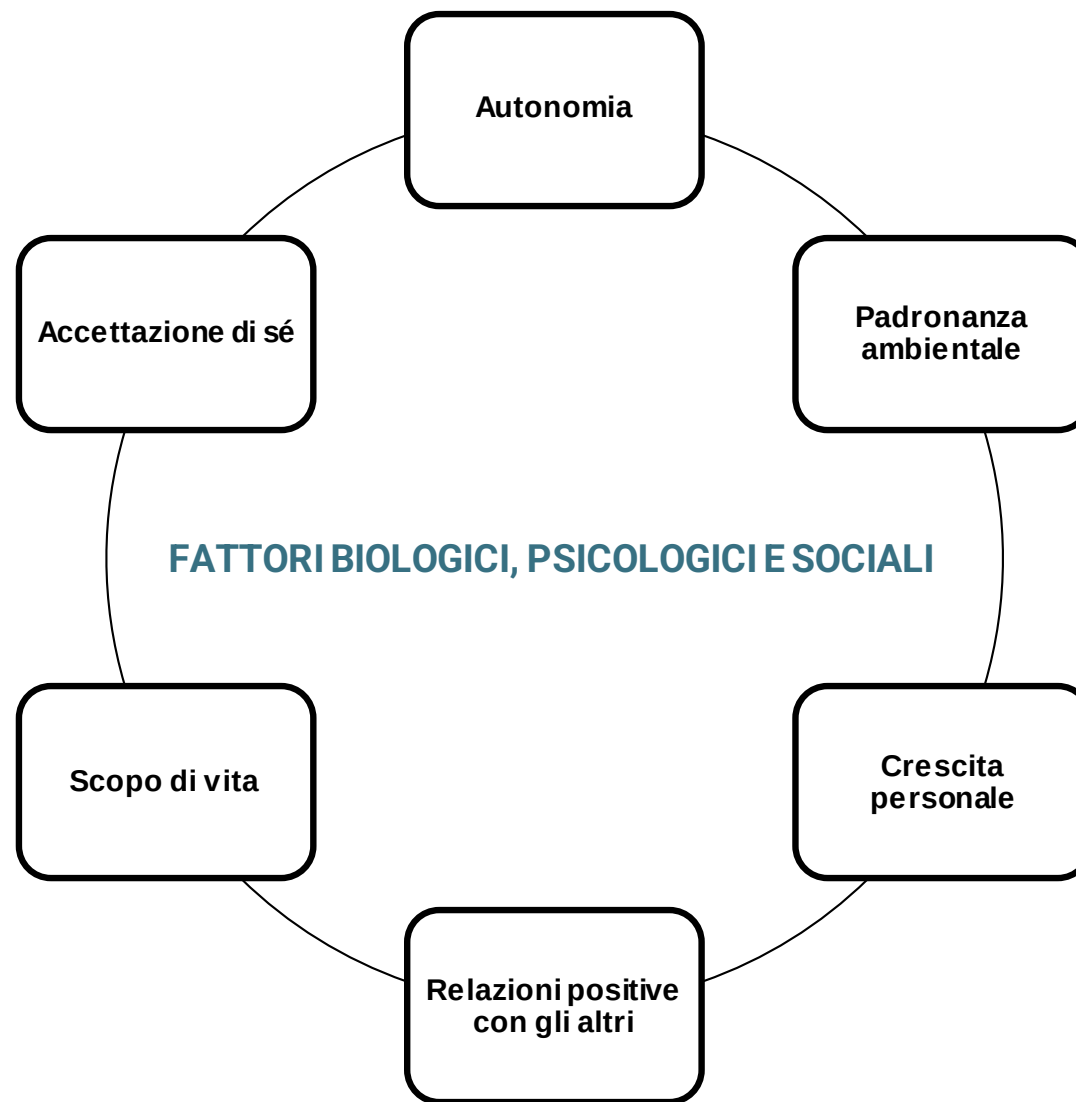
Bisogni
Interventi
Risultati

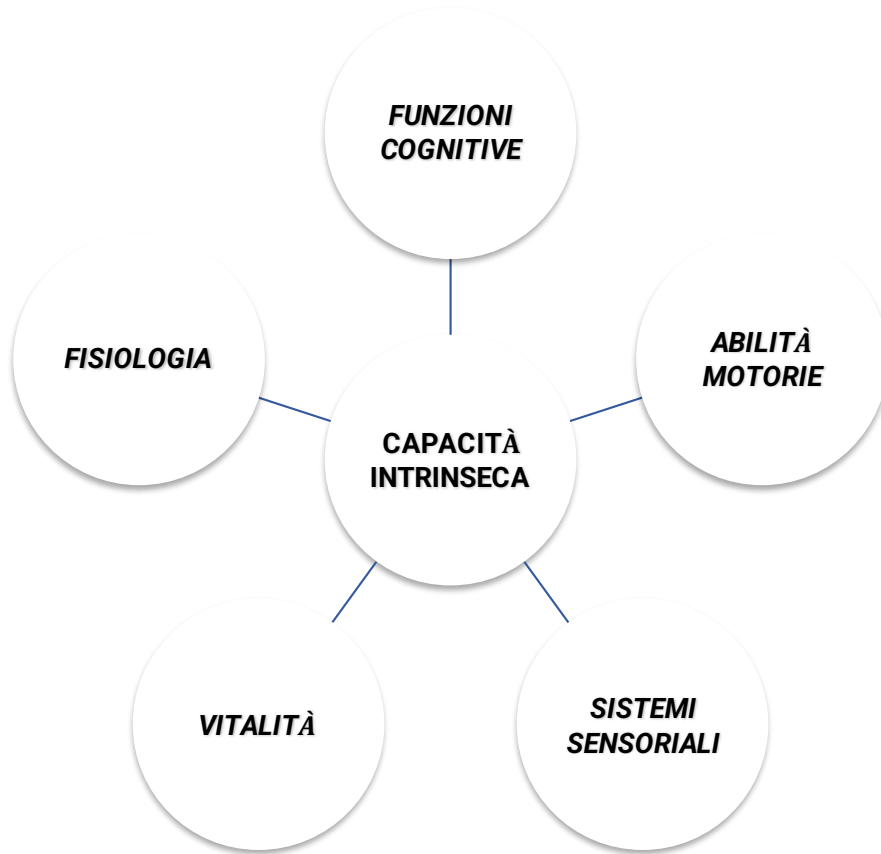


Di chi
Come
Per chi



Dimensioni del benessere





CAPACITÀ INTRINSECA:

l'insieme delle capacità fisiche e mentali di un individuo

FRAGILITÀ

Declino progressivo dei sistemi fisiologici con conseguente riduzione della capacità intrinseca, che conferisce estrema vulnerabilità ai fattori di stress e aumenta il rischio di eventi avversi

Contribuiscono

- riduzione di forza, resistenza
- vulnerabilità
- dipendenza aumentata

RESILIENZA

Capacità di adattamento a traumi, tragedie, avversità

Determina la capacità individuale di resistere al declino funzionale o di recuperare uno stato di salute in seguito all'esposizione a fattori di stress

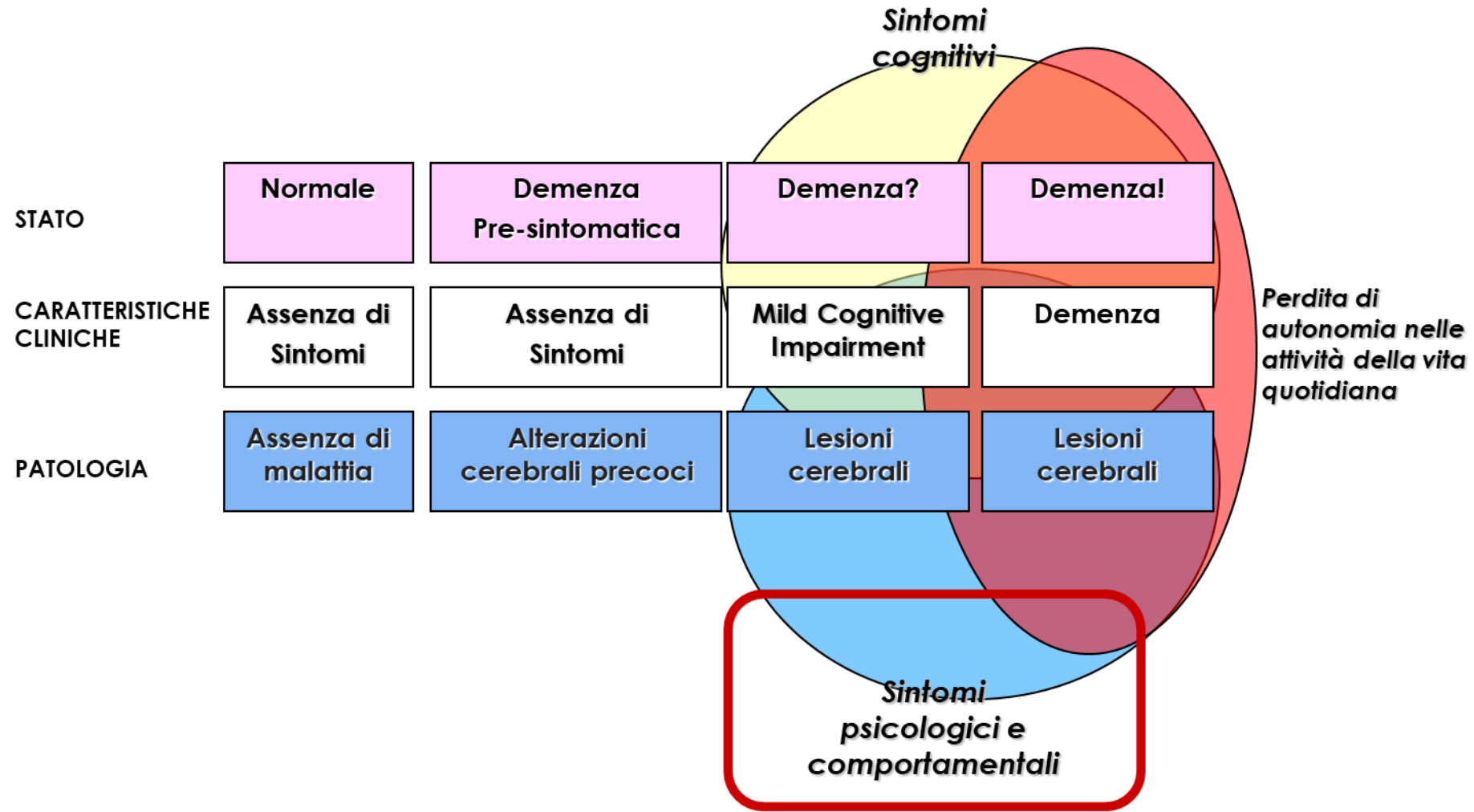
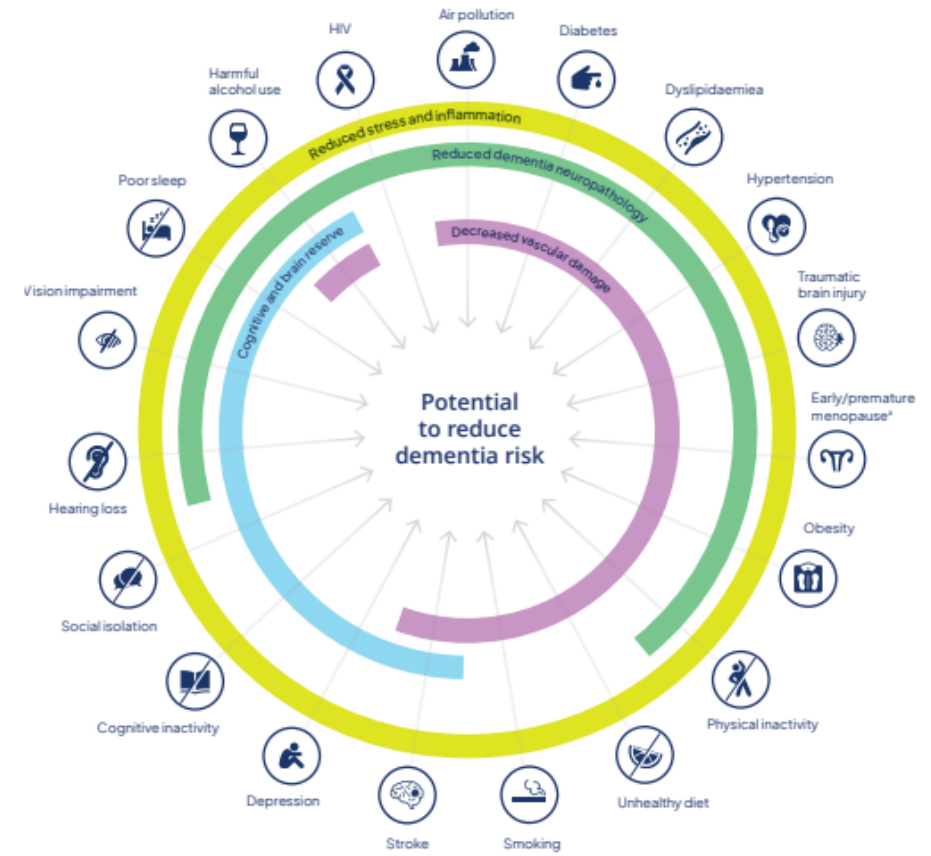




Fig. 1
Dementia risk factors accumulate across the life course



Fig. 2
How treating modifiable risk factors may prevent or delay dementia



* Premature or early menopause, occurring either naturally or iatrogenically before the age of 40 or between the ages of 40–44, respectively, has been implicated as a distinct risk factor for dementia and cognitive decline. However, most intervention evidence relates to treatment of persons experiencing natural menopause.

Caso #2

Donna, 79 anni, laureata; ex insegnante

Vive da sola

Nessuna comorbidità rilevante (CIRS-2 = 2)

Progressiva compromissione cognitiva

- MoCA = 12/30 (PE = 0)
- s/MMSE = 20/30



Che cosa manca per capire questa persona?

Caso #2

Donna, 79 anni, laureata; ex insegnante

Vive sola

Rete sociale scarsa

Nessuna comorbidità rilevante (CIRS-2 = 2)

Progressiva compromissione cognitiva

Anosognosia

- MoCA = 12/30 (PE = 0) – MIS = 5/15 (PE = 1)
- s/MMSE = 20/30
- **CDR-FTD = 1 (SB = 7)**
- **Rockwood Frailty Index = 4 (vulnerabile)**

➤ **quali bisogni?**





Possibili scenari

Aspettativa di vita

Allungamento della vita

Spostamento a destra

Compressione della morbidità

Caso #3

Donna, 82 anni, scuole medie; ex operaia,
commessa

Vedova, vive con la figlia e la nipote

La figlia ne descrive disturbi di memoria recente e prospettica (con focalizzazione sui ricordi remoti e talora trasposizione diacronica dei vissuti), difficoltà di espressione verbale (anomie) e di controllo dell'attenzione. Ne riporta inoltre apatia, deflessione dell'umore, rallentamento, insonnia

Comorbidità: diverticolosi del colon; cardiopatia ischemica; ipotiroidismo; allergie multiple



Che cosa manca per capire questa persona?

Caso #3

Originaria di Cuba, vive in Italia da circa un anno.

Donna, 82 anni, scuole medie; ex operaia, commessa
Vedova, vive con la figlia e la nipote

La figlia (**in burn-out**) ne descrive disturbi di memoria recente e prospettica (con focalizzazione sui ricordi remoti e talora trasposizione diacronica dei vissuti), difficoltà di espressione verbale (anomie) e di controllo dell'attenzione. Ne riporta inoltre apatia, deflessione dell'umore, rallentamento, insonnia.

Comorbidità: diverticolosi del colon; cardiopatia ischemica; ipotiroidismo; allergie multiple

RUDAS = 19 (2025) -> 3 (2026)

CDR = 1 (2025) -> 3 (2026)

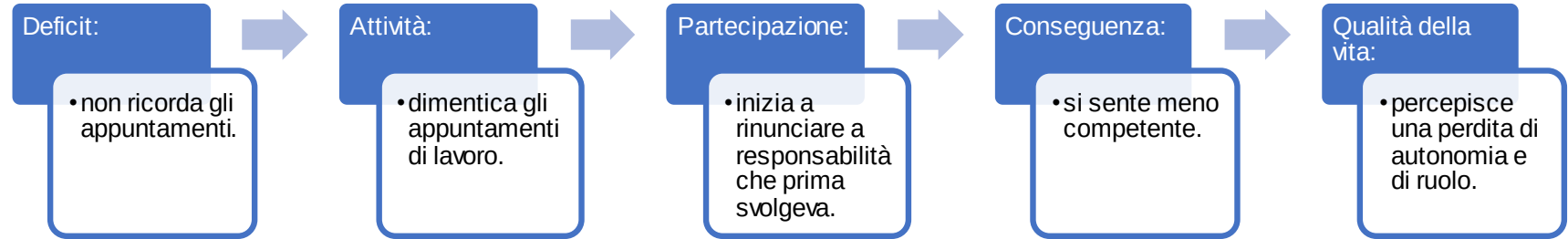
➤ quali bisogni?

➤ di chi sono i bisogni?

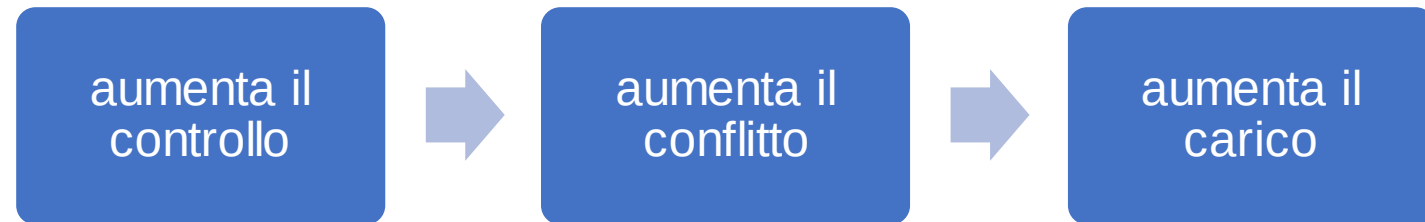




Paziente:



Caregiver:





Informazioni



Agenda delle attività



Revisione / modifica dell'ambiente



Gestione dei sintomi psicologici e comportamentali



Sostegno / counseling



Benessere del caregiver



Aspetto psicoeducativo

- Fornire le conoscenze necessarie a comprendere la patologia sottostante nei suoi aspetti eziologici, cognitivi, comportamentali ed evolutivi
- Fornire ai familiari consigli e strumenti per la gestione del proprio caro nella quotidianità e per arginare i disturbi comportamentali che spesso accompagnano le difficoltà cognitive
- Fornire informazioni in merito ad aspetti più strettamente assistenziali

Supporto psicologico

- Accompagnare il familiare nel difficile processo di accettazione dei cambiamenti che stanno avvenendo e creare una rete di supporto per meglio affrontare in condivisione una problematica che ha ripercussioni a livello familiare e sociale
- Affrontare insieme le paure, i sensi di colpa e le difficoltà associate ai cambi di ruolo intergenerazionale



Introduzione :
forme di
demenza e
deterioramento
cognitivo minore
I disturbi
cognitivi



I disturbi del
comportamento
e le alterazioni
dell'umore³



I disturbi
somatici
La terapia
farmacologica



La terapia non
farmacologica
Riserva cognitiva
e plasticità
cerebrale



La gestione di
situazioni
critiche
Aspetti
burocratici e
legali
La rete di
assistenza

Gli incontri si rivolgono a tutti coloro che si prendono cura di persone con decadimento cognitivo

Caso #4

Donna, 71 anni, laureata; ex farmacista

Vive con il coniuge

La figlia ne descrive alterazioni dell'umore e del comportamento in concomitanza con la pandemia di covid-19: per tale ragione ha dovuto smettere di lavorare.

Graduale miglioramento negli anni con terapia psichiatrica; dall'inizio di quest'estate i sintomi si sono ripresentati in maniera importante, con marcata apatia, abulia, ritiro sociale e perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana.

RM encefalo: atrofia temporo-mesiale sx; leucoaraiosi (Fazekas 2+2)

PET cerebrale (FDG): ipometabolismo diffuso, soprattutto al cingolo anteriore, in sede frontale mesiale bilaterale e occipitale laterale bilaterale

MoCA = 16/30 (PE = 0); MMSE stimato = 23/30

➤ **quali bisogni?**

➤ **di chi sono i bisogni?**



Caso #5

Donna, 64 anni, ex badante

Originaria di Santo Domingo, vive in Italia da qualche mese (aveva vissuto qui negli anni '90)

Malattia di Alzheimer (CDR = 2)

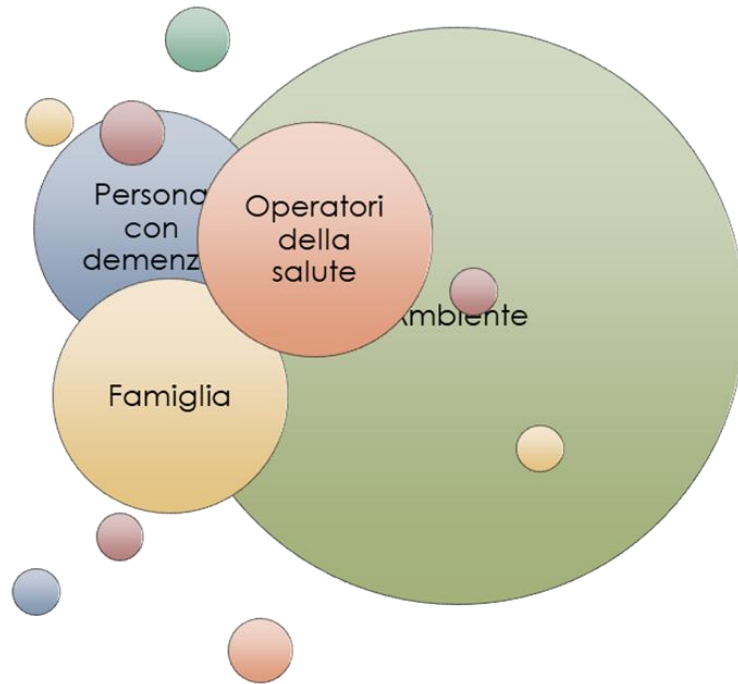
Le nuore ne descrivono (come esacerbazione di tratto del carattere) agitazione e aggressività fisica e verbale nei confronti di tutti i familiari (figli, nuore, nipotine – spaventate dal comportamento della nonna); sono riportati confusione con difficoltà a riconoscere la casa, oppositività, wandering diurno con tentativi di fuga; insonnia e agitazione notturna.

MMSE = 6/30; RUDAS = 6/30

➤ **quali bisogni?**

➤ **di chi sono i bisogni?**





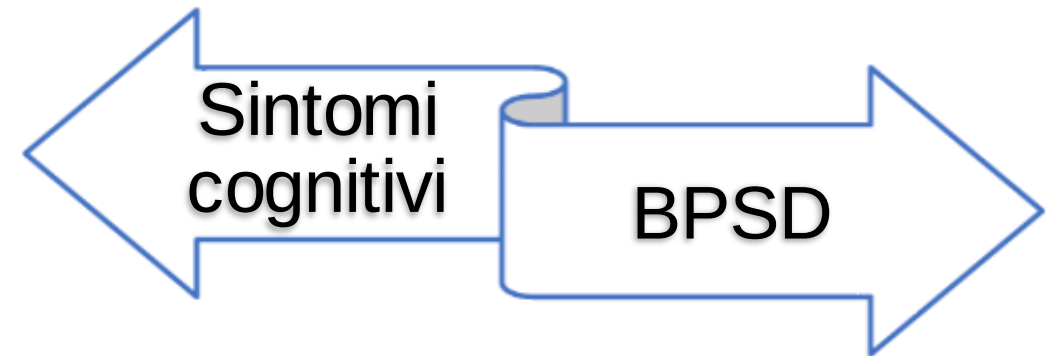
Chi osserva?

Perché lo fa?

Come lo fa?

Mediazione fra osservatore (e la sua storia) malato, comunità e ambiente;

- diversi osservatori = diversi sintomi
- stesso osservatore in momenti diversi = diversi sintomi



DISCREPANZA fra definizione dello stadio di malattia partendo dal deficit cognitivo per il clinico e dall'entità e gravità del disturbo del comportamento da parte del familiare



frequenza e gravità dei sintomi



Minor



Moderate



Major



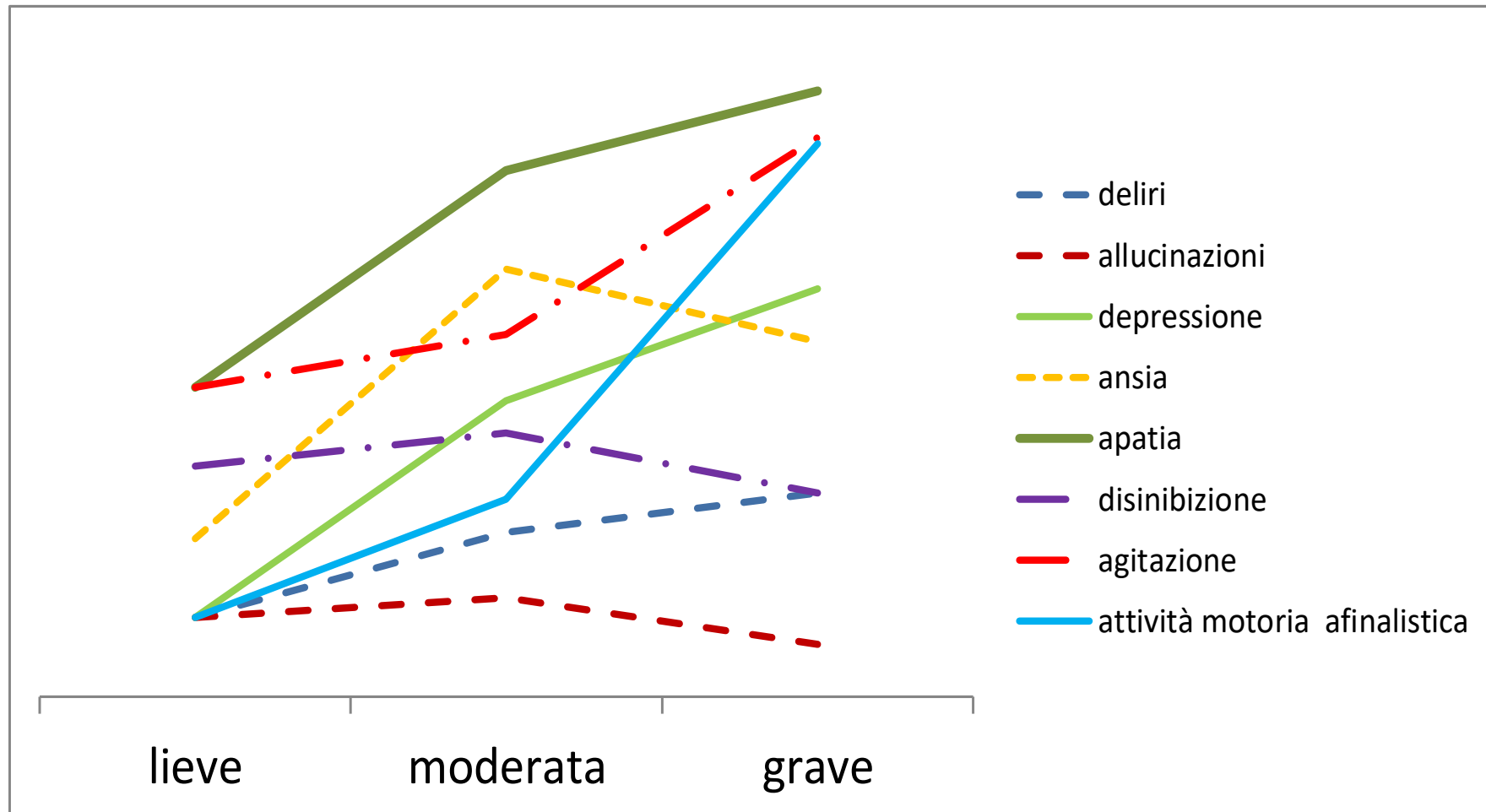
Critical

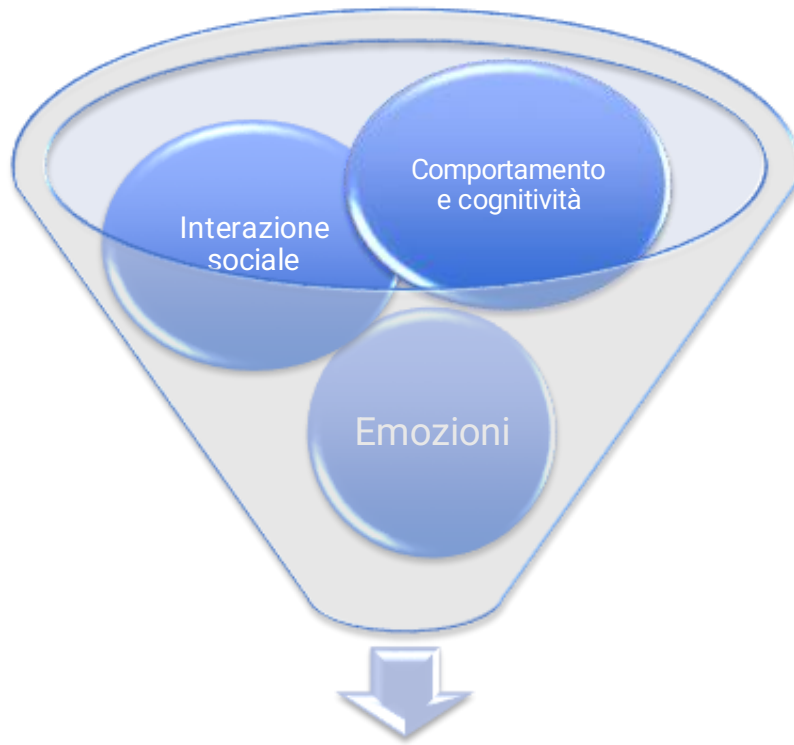


reazione ai sintomi

UCLA Neuropsychiatric Inventory (NPI) (*)																
	N.A.	Frequenza (a)					Gravità (b)			a x b	Distress Caregiver					
Deliri	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Allucinazioni	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Agitaz./aggressività	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Depressione/ disforia	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Ansia	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Euforia/ esaltazione	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Apatia/ indifferenza	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Disinibizione	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Irritabilità/ Labilità	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Attività motoria aberrante	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Sonno	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Disturbi appetito e alimentazione	[]	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[1]	[2]	[3]	_____	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Frequenza																
0=mai																
1=raramente (meno di 1 volta alla settimana)																
2=talvolta (almeno 1 volta alla settimana)																
3=frequentemente (parecchie volte ma meno di 1 volta al giorno)																
4=quasi costantemente (1 o più volte al giorno)																
Gravità																
1=lieve (non producono disturbo al paziente).																
2=moderata (comportano disturbo per il paziente).																
3=severa (richiedono la somministrazione di farmaci; sono molto disturbanti per il paziente).																
Stress emotivo o psicologico del caregiver																
0= Nessuno																
1= Minimo																
2= Lieve																
3= Moderato																
4= Severo																
5= Grave																

(*) Cummings J.L., et al (1994). The Neuropsychiatric Inventory. Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology, 44; 12:2308





Riduzione quantitativa di attivit  finalizzata,
in confronto ad un precedente livello di
funzionamento

Comportamento e cognitiv 

Livello generale di attivit 

Persistenza dell'attivit 

Capacit  di prendere decisioni

Interessi rivolti verso stimoli esterni

Benessere personale

Emozioni

Emozioni spontanee

Reazioni a stimoli ambientali

Impatto sugli altri

Empatia

Espressivit  emozionale (verbale, fisica)

Interazione sociale

Iniziativa sociale spontanea

Interazione sociale in risposta a stimoli ambientali

Relazioni interpersonali

Interazioni verbali

Ancoraggio alla propria casa



	Non aggressivi	Aggressivi
Verbali	Negativismo Cantilenare Frase ripetitive Interruzioni costanti Richiesta continua di attenzione	Gridare Bestemmie, inveire Rabbia esplosiva Commenti socialmente inappropriati
Fisici	Irrequietezza Manierismi Movimenti continui Nascondere oggetti Gestualità inappropriata Pedinamento Fuga	Picchiare Spingere Graffiare Arraffare Scalciare Mordere Sputare

Difficilmente risvegliabile



Stuporoso

Risvegliabile al contatto fisico / verbale



Soporoso

Attenzione labile



Sveglia

Tranquillo



Iperattivo

Tranquillizzabile



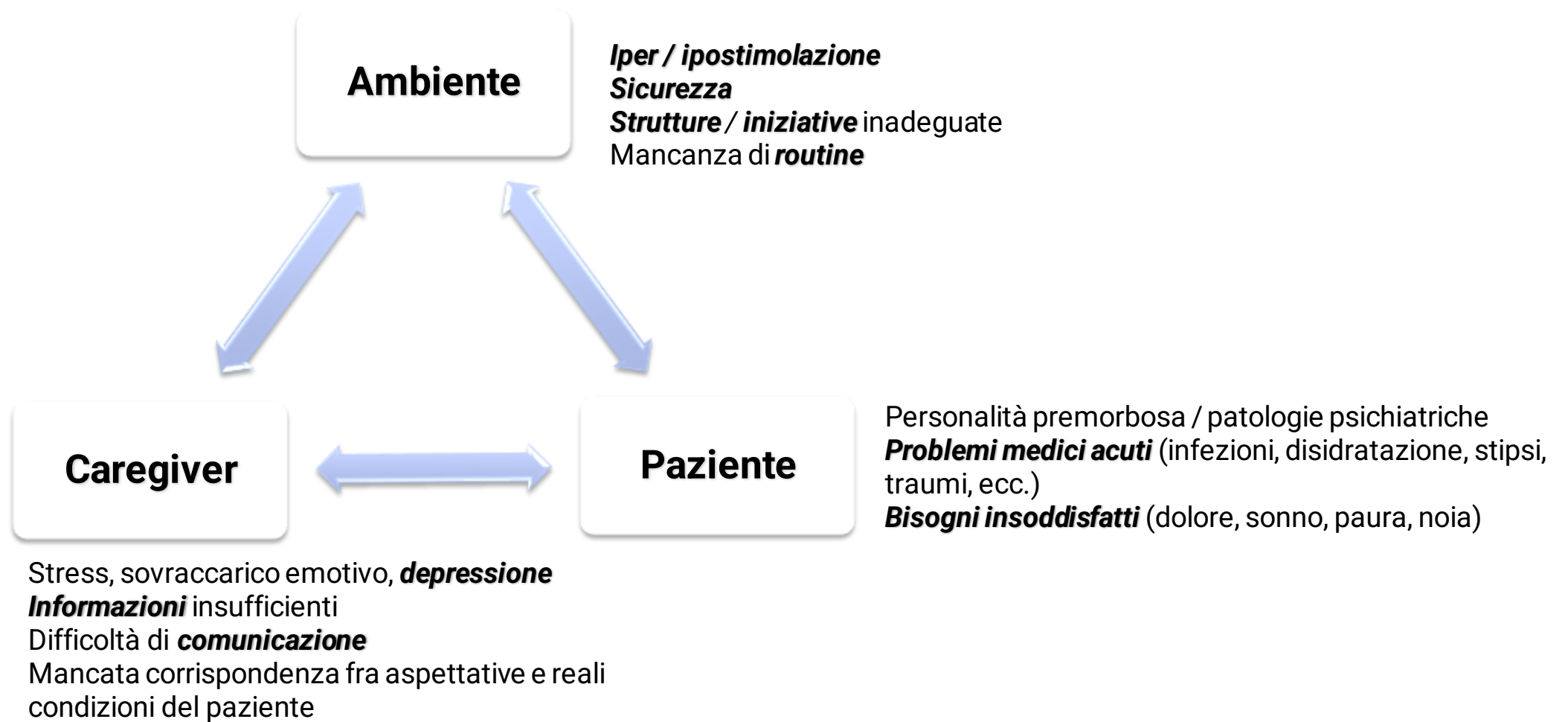
Estremamente attivo

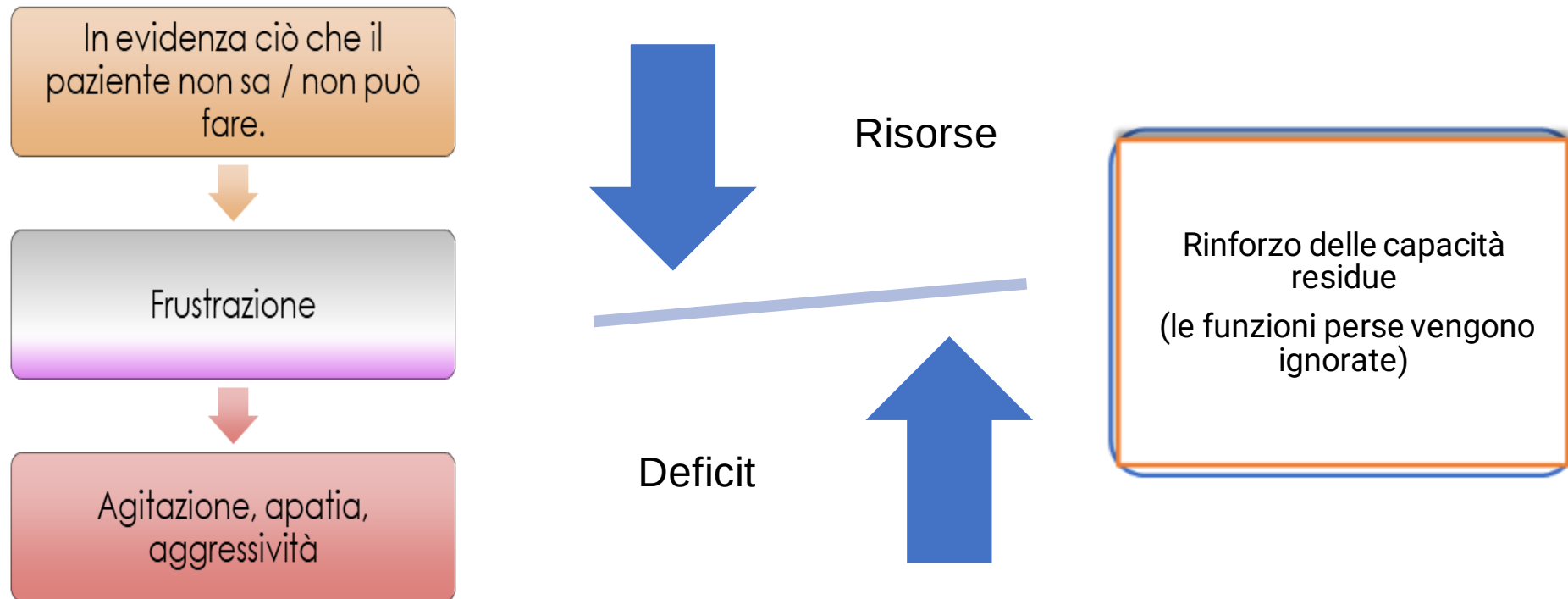
Non necessità di contenzione



Violento

Contenzone necessaria

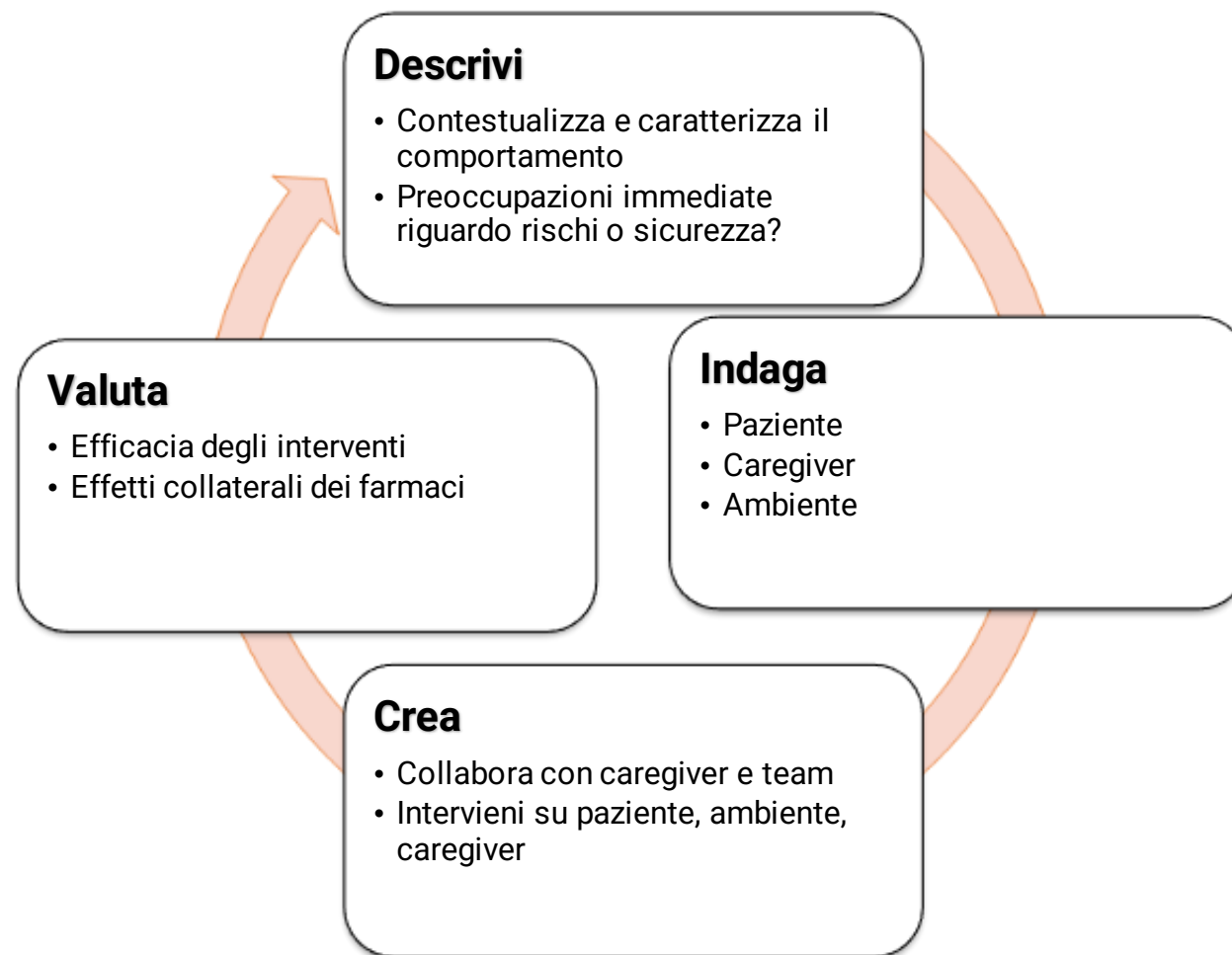




A.B.C.



D.I.C.E.





Neuropsychiatric symptoms versus mild behavioral impairment.

	Definition	Symptoms (NPS)/domains (MBI)	Scales/weeks of assessment
Neuropsychiatric symptoms	Multidimensional behavioral symptoms ranging from mild to severe, and present across the AD spectrum.	Delusions Hallucinations Agitation Depression Elation Anxiety Apathy Apathy Disinhibition Irritability Sleep Appetite changes	Neuropsychiatric Inventory (Questionnaire/Clinician/Nursing-Home versions)–4 weeks Geriatric Depression Scale– 4 weeks Cohen Mansfield Agitation Inventory–4 weeks Beck's Depression Inventory–2 weeks Beck's Anxiety Inventory–2 weeks
Mild behavioral impairment	Emergence of NPS at ≥ 50 years, persist for at least 6 months, and occur prior to the onset of dementia (normal cognition, subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment). MBI symptoms are separate from longstanding patterns of behavior/personality, and are not accounted for by past/present psychiatric disorders.	Decreased motivation Emotional dysregulation Impulse dyscontrol Social Inappropriateness Psychosis	Mild Behavioral Impairment Checklist

AD, Alzheimer's disease; MBI, mild behavioral impairment; NPS, neuropsychiatric symptoms



Summary of studies of symptomatic treatment for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease

Treatment and indication	Studies	Participants	Reported outcome
Non-pharmacological treatment for agitation	1	2,361	Median effect size 0.23
Atypical antipsychotics for agitation	7	1,971	SMD -0.21 (95% CI -0.30 to 0.12)
Brexpiprazole (2 mg) for agitation	1	1,048	MD -4.36 (95% CI -7.02 to -1.70)
Atypical antipsychotics for psychosis	12	3,364	SMD -0.11 (95% CI -0.18 to 0.03)
Antidepressants for depression	6	520	OR 1.95 (95% CI 0.97 to 3.92)
Serotonergic antidepressants for agitation	14	1,374	Hedges' $g = -0.28$, (95% CI -0.43 to -0.14)
Donepezil for hallucinations and cognitive fluctuations in DLB (Neuropsychiatric Inventory Score 2)	3	307	MD 1.56 nonsignificant

The reported outcomes are measured by a standard, validated measure collected by informant interview for the respective symptom indications. Confidence intervals (CI) are shown where available from meta-analyses. Other reported outcome metrics are presented as appropriate from systematic reviews. DLB, dementia with Lewy bodies; MD, mean difference; OR, odds ratio; SMD, standardized mean difference.



TABLE 2. Summary of ongoing clinical trials for agitation in AD.

Trial	Drug type	Mechanism of action	Sample size	Main outcome	Trial duration / Study Phase	Justification/Rationale for trial
NCT04516057 Nabilone	Synthetic cannabinoid	Partial agonist at cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2)	112	CMAI	8 weeks Phase III	Pilot study results: Herrmann et al., AJGP 2019
NCT02792257 Dronabinol	Synthetic cannabinoid	CB1 full agonist	160	PAS	3 weeks Phase II	Baseline data: Cohen et al., Int Psychogeriatr 2021
NCT03108846 Escitalopram	Antidepressant	Serotonin (5-HT) re-uptake inhibitor	392	ADCS-CGIC	12 weeks Phase III	Study Design: Ehrhardt et al., Alzheimers Dement, 2019 CitAD trial: Porsteinsson et al., JAMA, 2014
NCT02442765 AVP-786	Deuterated form of Dextromethorphan/ Quinidine (AVP-923)	NMDA antagonist and sigma 1 receptor agonist	387	CMAI	12 weeks Phase III	Rationale: Khoury et al., Exp Opin Pharmacother, 2021

Updates and future perspectives on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: roadmap for future studies

	Health-related disparities	Diagnostic criteria	Non-cognitive markers of dementia	Neurobiology	Clinical trials
Short term (1–5 years)	-Recruit multi-ethnic cohorts from diverse geographic and socioeconomic backgrounds to study NPS as a risk factor for AD	-Embed existing diagnostic frameworks into observational studies and clinical trials to assess and test their utility in patient identification and treatment monitoring	-Conduct validation studies with non-cognitive markers investigating their capacity to predict AD risk in patients with NPS -Launch pilot studies investigating the impact of rehabilitative interventions for non-cognitive markers (e.g., hearing aids, driving, cognitive retraining, gait) on NPS severity and AD risk	-Complete analyses of fluid and imaging markers associated with NPS and MBI in preclinical and prodromal AD patients -Investigate the diagnostic and prognostic value of markers for risk stratification	-Initiate trials that integrate pharmacological and non-pharmacological interventions, which would provide insight into their combined efficacy in managing NPS -Conduct larger phase II and III trials for agents in early-phase trials to confirm efficacy in managing specific NPS in AD
Medium term (5–10 years)	-Test diagnostic tools for NPS that are invariant to race/ethnicity to ensure equitable measurement across diverse groups ^a -Investigate the impact of race, sex, and SES with modifying NPS and AD neurobiological pathways -Include S/SDOH outcomes in studies to investigate how it modifies NPS-related outcomes	-Pair diagnostic criteria with biological markers in longitudinal studies to improve diagnostic precision and predict treatment outcomes in patients with NPS -Introduce diagnostic criteria into clinical workflows to identify patients with NPS and monitor progression	-Extend validation studies into diverse populations to ensure the generalizability of findings -Develop clinical tools that integrate non-cognitive markers with traditional assessments of cognition and NPS	-Elucidate precise mechanisms linking AD and neurodegenerative pathways to NPS -Design and conduct clinical trials for NPS focusing on interventions informed by biomarker data -Assess the reproducibility of findings across diverse cohorts, including underrepresented populations	-Establish infrastructure for widespread implementation of evidence-based non-pharmacological and pharmacological interventions -Implement studies investigating personalized approaches using both clinical and biomarker data for targeted interventions
Long term (10+ years)	-Confirm generalizability of findings through international and multi-site cohort studies -Develop clinical guidelines that incorporate the intersections of multiple sources of disparities to improve early diagnostics and management of NPS ^b	-Refine and adapt diagnostic criteria based on emerging evidence in electronic health records	-Achieve consensus on the use of non-cognitive markers in clinical trials and clinical practice across various settings, including telehealth -Provide definitive evidence on the efficacy of interventions for non-cognitive markers for reducing NPS severity and AD risk	-Reduce health-care disparities by expanding biomarker validation studies in NPS across diverse populations -Establish precision medicine frameworks that implement biomarker data with personalizing AD interventions for NPS -Use biomarkers as regulatory endpoints to support the approval of new therapies for NPS	-Establish an integrated care framework that combines pharmacological and non-pharmacological interventions that are tailored to an individual's needs, enabling seamless management of NPS across care settings -Collaborate with policy makers to adopt evidence-based interventions for NPS

Criteri NIA-AA 2011 per la malattia di Alzheimer

Diagnosi clinica

Biomarcatori di β -amiloide e neurodegenerazione possono aumentare la specificità diagnostica, soprattutto nella ricerca



1. Malattia di Alzheimer preclinica
 - Cognizione ancora normale
 - Evidenza di amiloidosi $\pm$ neurodegenerazione
 - 3 stadi concettuali: amiloidosi asintomatica $\rightarrow$ amiloidosi + neurodegenerazione $\rightarrow$ + declino cognitivo lieve

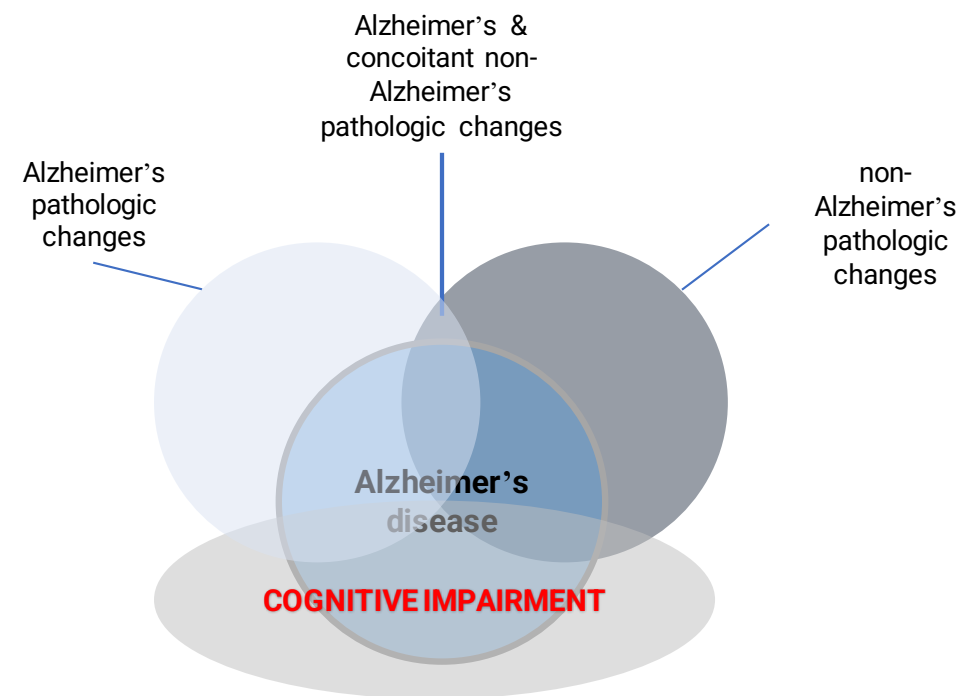
Solo per ricerca, non per diagnosi clinica

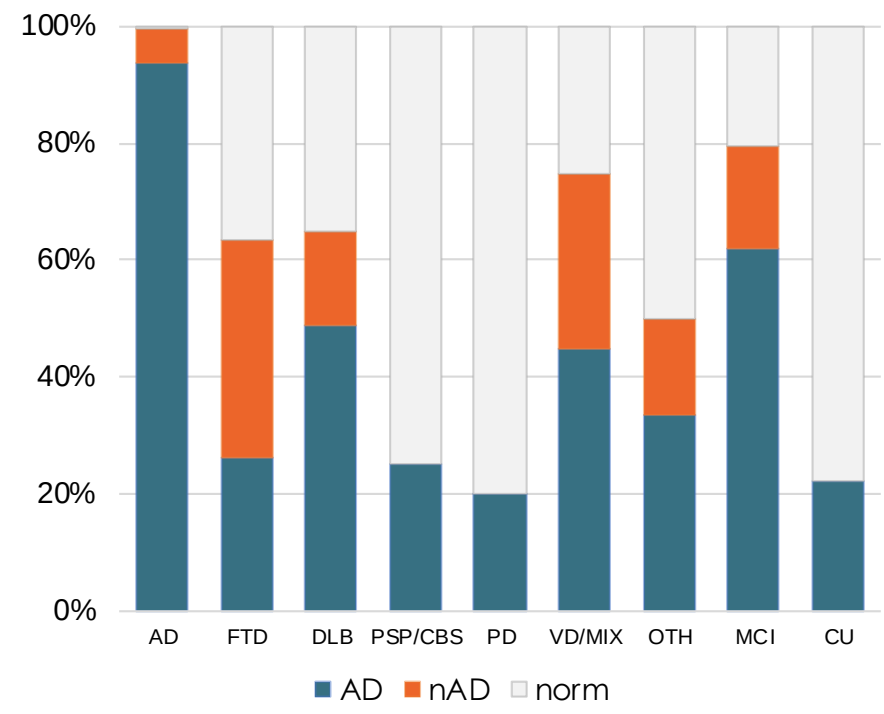
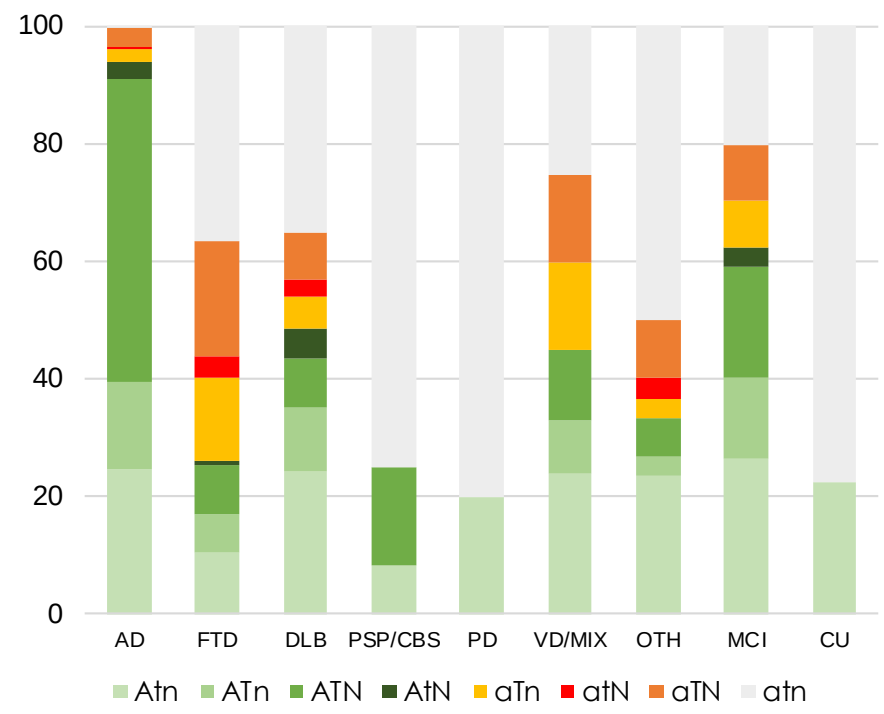
2. MCI dovuto a malattia di Alzheimer
 - Declino cognitivo documentato, senza significativa perdita dell'autonomia
 - Biomarcatori $\rightarrow$ aumentano la certezza eziologica

Da MCI clinicamente compatibile a MCI + biomarcatori di AD

3. Demenza dovuta a malattia di Alzheimer
 - Declino cognitivo che interferisce con le attività quotidiane
 - AD Probabile : quadro clinico tipico, progressivo e senza altra eziologia dominante
 - AD Possibile: decorso/manifestazioni atipiche o comorbidità che possono contribuire

A	T	N		
-	-	-	Normal Alzheimer's biomarkers	Alzheimer's continuum
+	-	-	Alzheimer's pathologic changes	
+	+	-	Alzheimer's disease	
+	+	+		
+	-	+	Alzheimer's disease & concomitant suspected non-Alzheimer's pathologic changes	
-	+	-	non-Alzheimer's pathologic changes	
-	-	+		
-	+	+		

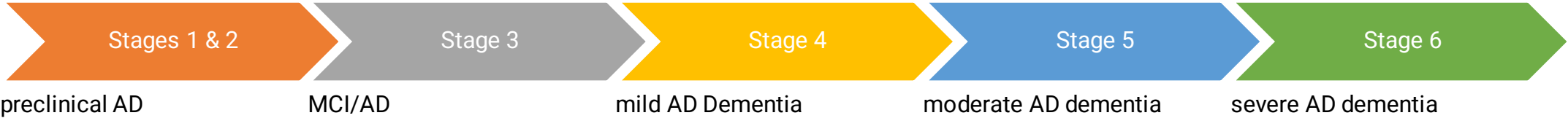




Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (Aβ proteinopathy)	Aβ 42	Amyloid PET
T1 : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Core 2		
T2 (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments ^a	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD copathology		
V vascular brain injury		Infarction on MRI or CT, WMH
S α-synuclein	αSyn-SAA	

Jack (2024) doi: 10.1002/alz.13859



Caso #6

Uomo, 62 anni; terza media

Netturbino

Vive con moglie e figlie

Nessuna comorbidità rilevante

Progressiva compromissione cognitiva

Parziale consapevolezza di malattia

- MoCA = 13/30 (PE = 0) – MIS = 4/15 (PE = 0)
- s/MMSE = 21/30
- CDR-FTD = 0,5 (SB = 3)
- Rockwood Frailty Index = 4



Che cosa manca per capire questa persona?

Caso #6

Uomo, 62 anni; terza media

Netturbino (**guida il camion, di notte**)

Vive con moglie e figlie (**una con disturbo dello spettro autistico**)

Mutuo da pagare, unica fonte di reddito

Nessuna comorbidità rilevante (CIRS-2 = 2)

Progressiva compromissione cognitiva

Parziale consapevolezza di malattia

Malattia di Alzheimer (PET amiloide)

- MoCA = 13/30 (PE = 0) – MIS = 4/15 (PE = 0)
- s/MMSE = 21/30
- CDR-FTD = 0,5 (SB = 3)
- Rockwood Frailty Index = 4

➤ quali bisogni?

➤ quali interventi

➤ ai bisogni di chi rispondono gli interventi?



La stessa persona può essere descritta attraverso una diagnosi, un deficit, un comportamento, una difficoltà funzionale o un bisogno.

La scelta di cosa considerare “il problema” orienta tutto ciò che faremo dopo.

INTERVENTO

L'azione di entrare in una situazione, discussione o evento in corso per partecipare, portare aiuto, risolvere un problema o modificare lo stato delle cose

Medicina: il trattamento **mirato a guarire o migliorare** una condizione di salute

Diritto: la partecipazione **di un terzo estraneo** a un processo già in corso o l'azione d'autorità dello Stato

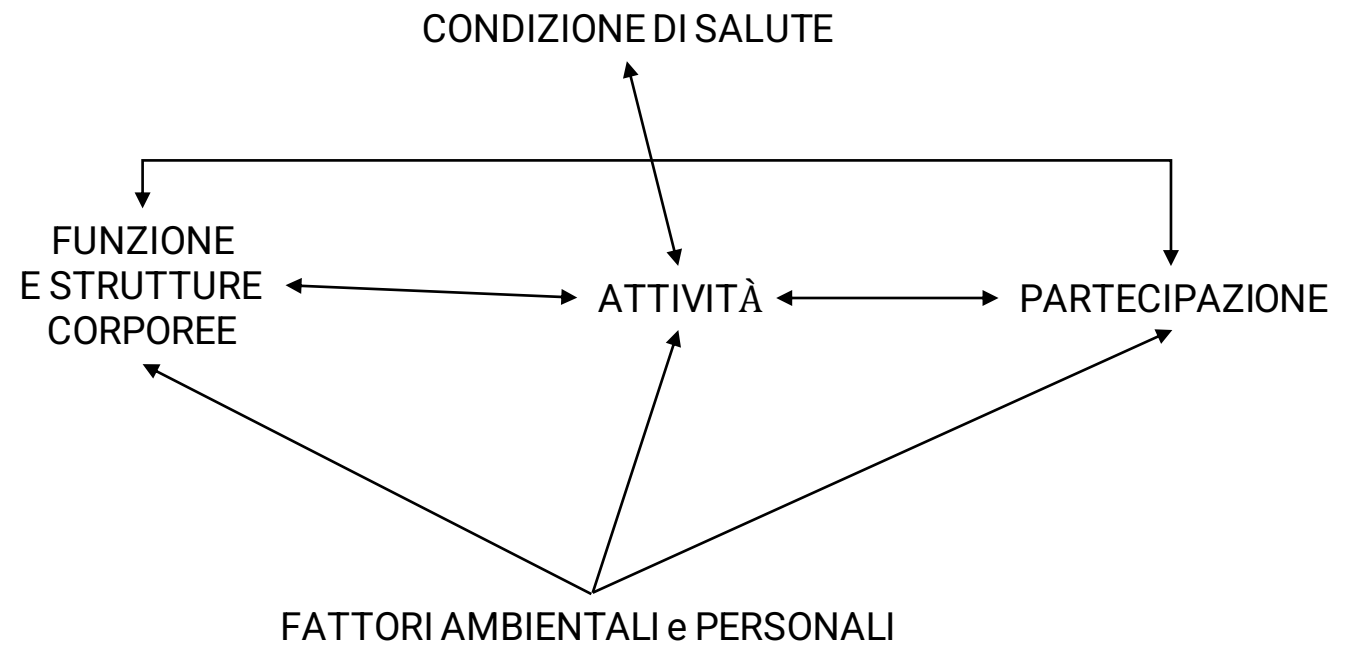
Edilizia: qualsiasi opera o insieme di lavori volto a **modificare, ristrutturare o risanare** un bene immobile o un'area

Comunicazione: **il momento in cui si prende la parola** all'interno di un'assemblea o di un dibattito per esprimere la propria opinione

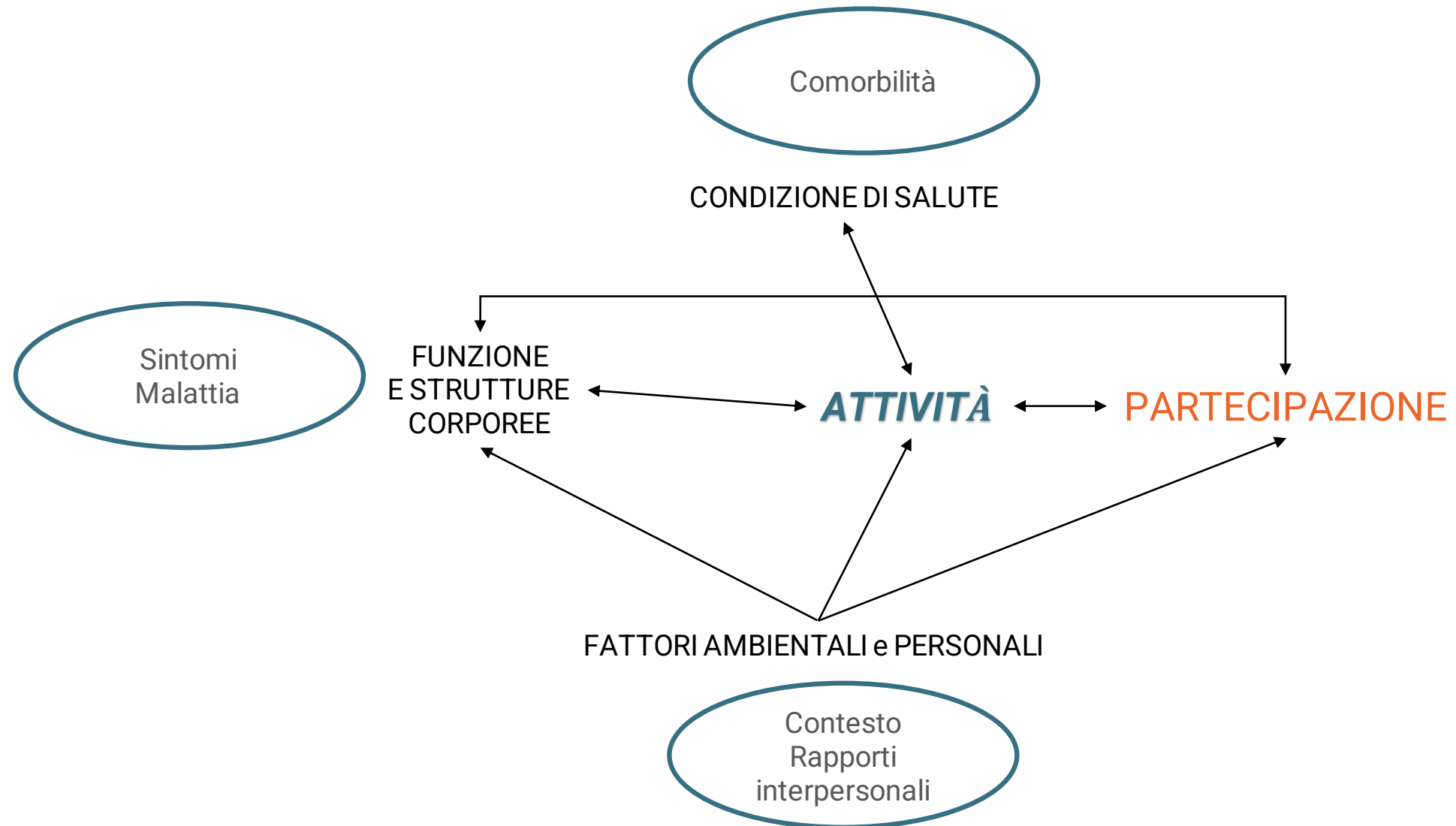
Economia e Politica: **l'azione correttiva o di sostegno** per orientare o regolare un sistema

- Ha lo scopo di prevenire, curare o guarire da un problema di salute
- Si realizza attraverso un prodotto, un metodo, un programma o un servizio il cui contenuto deve essere noto all'utente
- È collegato a meccanismi biologici identificati e/o processi psicologici
- È replicabile
- È oggetto di studi sull'efficacia
- Ha un impatto osservabile sulla salute, sulla qualità della vita, su indicatori comportamentali e socioeconomici

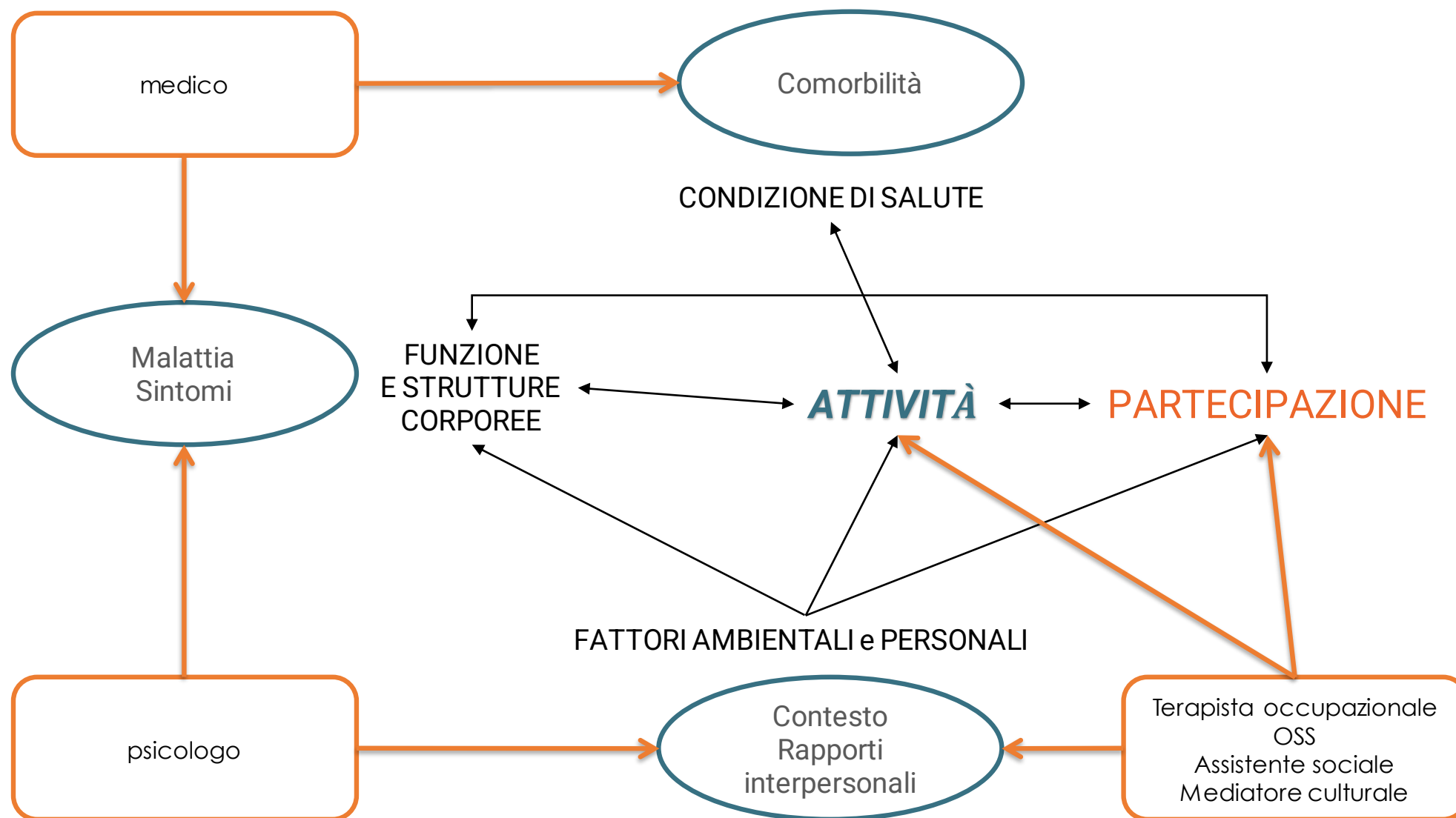
**Che cosa
vogliamo
cambiare?**



Che cosa vogliamo cambiare?



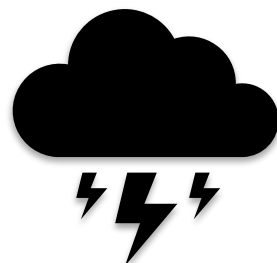
Che cosa vogliamo cambiare?





migliorare i sintomi cognitivi

- inibitori delle colinesterasi
- memantina
- CST
- riabilitazione cognitiva
- training
- esercizio fisico



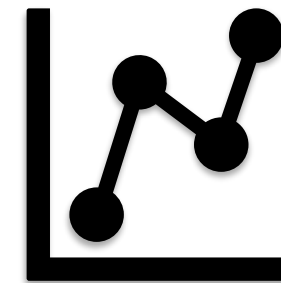
ridurre i disturbi neuropsichiatrici

- antidepressivi
- antipsicotici
- interventi ambientali
- caregiver training
- validation
- musicoterapia



mantenere l'autonomia

- terapia occupazionale
- fisioterapia
- adattamento ambientale
- assistive technologies



modificare la storia naturale

- anti-amiloide
- trial
- prevenzione
- fattori di rischio



Obiettivi & interventi

AMBITO:



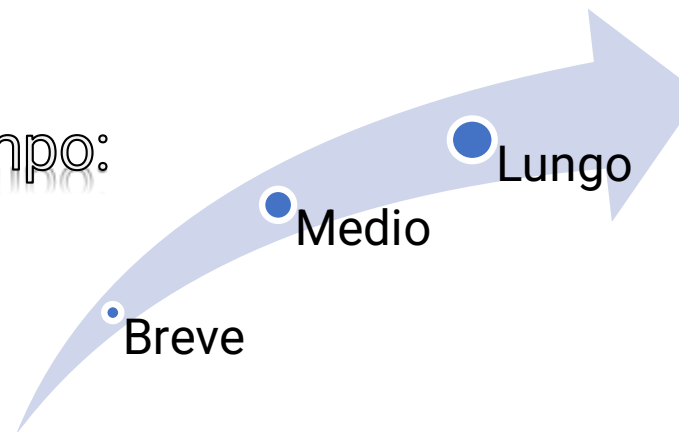
Baseline

Cognitiva

Funzionale

Motoria

tempo:



CRITERI DI FORMULAZIONE DEGLI OBIETTIVI

specific

S

Quali sono le fasi concrete del nostro piano?
 Di chi abbiamo bisogno per realizzarlo?
 Dove agiremo?
 Perché è importante per la nostra strategia a lungo termine?
 Come possiamo assegnare la priorità a questo obiettivo rispetto ad altri?

measurable

M

Di quali dati abbiamo bisogno?
 Dove saranno i nostri dati? E come potremo accedervi?
 I dati sono affidabili e verificabili?
 Quali sono delle tappe intermedie ragionevoli?
 Quale risultato si può considerare sufficiente? Quale no?
 Come sapremo se avremo raggiunto l'obiettivo?

achievable

A

Quali fasi occorre affrontare per raggiungere questo obiettivo?
 Quanto controllo diretto abbiamo sul raggiungimento dell'obiettivo?
 L'obiettivo è realistico rispetto ai risultati precedenti?
 Quali sono i precedenti?
 Perché consideriamo raggiungibile questo obiettivo?
 Quali fattori esterni e interni potrebbero impedirci di raggiungere l'obiettivo?
 Perché ora l'obiettivo è questo?

realistic

R

Perché in passato non era questo l'obiettivo?
 Chi sono le persone adatte per raggiungere questo obiettivo?
 In che modo questo obiettivo contribuirà a una strategia a lungo termine?
 Cosa comporterebbe il mancato raggiungimento dell'obiettivo?
 È realizzabile entro un determinato orizzonte temporale?

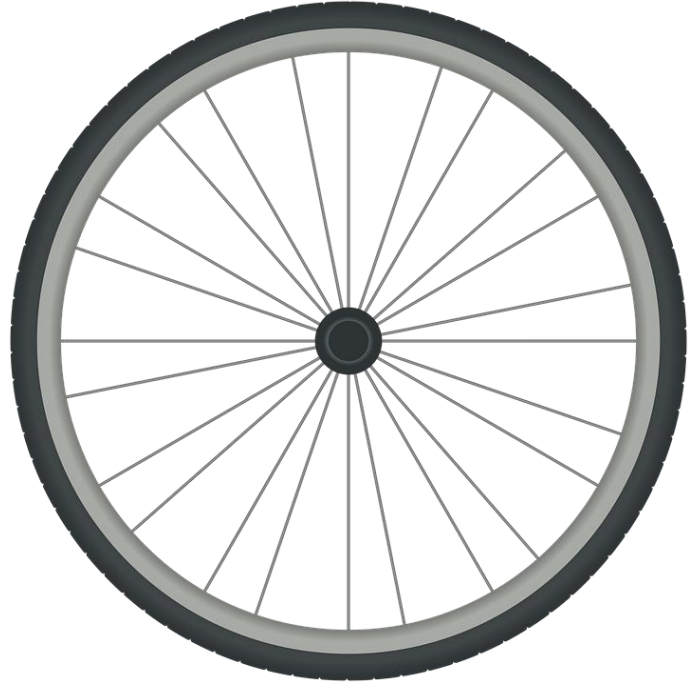
timely

T

Qual è il tempo più lungo per raggiungere questo obiettivo? E quale quello più breve?
 Quali potenziali ostacoli o fattori legati al tempo potrebbero rallentarci?
 Cosa abbiamo realizzato in passato in tempi simili?

Misurare!





Misurare: quanto possiamo fidarci?

Proprietà psicometriche

- Affidabilità
 - Coerenza interna
 - test-retest
 - inter-rater
- Validità
 - di costrutto
 - di criterio / concorrente
 - ecologica
 - di contenuto
- Sensibilità e specificità
- **Sensibilità al cambiamento clinico**
- Effetti di pavimento / soffitto
- Dati mancanti e pattern di risposta

Equivalenza di misura cross-culturale

- Equivalenza concettuale:
Il costrutto ha lo stesso significato?
 - Equivalenza semantica:
Le parole e gli item trasmettono lo stesso significato?
 - Equivalenza di contenuto:
Gli item sono ugualmente rilevanti?
 - Equivalenza tecnica / procedurale:
La somministrazione è comparabile?
 - Equivalenza metrica:
I punteggi sono comparabili tra gruppi?
 - Equivalenza scalare:
Le medie possono essere confrontate legittimamente?
- Differential item functioning (DIF):
Alcuni item si comportano diversamente tra gruppi?

Norme

- Disponibilità di dati normativi per la popolazione target
- Rappresentatività del campione normativo
- Dimensione del campione e caratteristiche demografiche
- Norme adeguate per età, sesso, scolarità e lingua
- Appropriatezza (culturale) dei cutoff
- Popolazione di riferimento utilizzata per l'interpretazione

Interpretazione

- I risultati sono interpretati usando norme adeguate alla cultura e alla popolazione specifica?
- Le differenze sono interpretate come differenze cliniche reali e non come artefatti di misurazione?
- Qual è il livello di fiducia nell'interpretazione?
- Sono considerati intervalli di confidenza / errore di misurazione?
- Le soglie clinicamente significative sono validate nella popolazione target?

due pesi e due misure ...

Che cosa posso misurare?

- deficit cognitivi, sintomi, comportamento, attività, partecipazione, qualità della vita, burden del caregiver

Che cosa devo misurare?

- ciò che è collegato all'obiettivo dell'intervento

Che cosa conta per questa persona?

- ciò che ha significato nella sua vita quotidiana



dal misurare al misurare ciò che conta

Che cosa significa "funziona"?

- migliora i sintomi cognitivi
- riduce i sintomi neuropsichiatrici
- mantiene il funzionamento
- favorisce la partecipazione
- migliora la qualità di vita
- riduce il burden del caregiver
- modifica la storia naturale della malattia

➤ Una terapia può funzionare anche senza migliorare il MMSE?



RCI E I SUOI FRATELLI

Indicatore	Nome Esteso	Definizione Core	Utilità Clinica Principale
RCI	Reliable Change Index	Calcolo statistico individuale per determinare se il cambiamento del singolo paziente è statisticamente significativo e non casuale.	Utilizzato per classificare il singolo paziente come "migliorato", "invariato" o "peggiorato".
MCID	Minimally Clinically Important Difference	La più piccola variazione del punteggio che il paziente o il clinico percepisce come un beneficio o peggioramento significativo.	Stabilisce se il cambiamento ha un impatto concreto sulla vita quotidiana del paziente.
MDC	Minimal Detectable Change	La minima variazione del punteggio che va oltre l'errore di misurazione dello strumento, associata a un intervallo di confidenza (es. 95%).	Dimostra se il cambiamento registrato è reale o se è dovuto al caso/fluttuazione dello strumento.
SMD	Standardized Mean Difference	Indicatore statistico (es. d di Cohen) che misura l'ampiezza dell'effetto (Effect Size) standardizzando le differenze tra medie.	Permette di confrontare e aggregare (es. in metanalisi) studi diversi che usano scale differenti.
GAS	Goal Attainment Scaling	Metodo individualizzato che valuta il raggiungimento di obiettivi specifici e personalizzati stabiliti all'inizio della terapia.	Misura il successo del trattamento su obiettivi ecologici e rilevanti per il singolo individuo.

Meaningful patient benefit in AD

Clinical aspect

- 1) **Relevance** to patient's daily life
- 2) **Magnitude** of treatment effect



MBCID

Need for consensus

Biological aspect

- 1) **"A"** – A β
- 2) **"T"** – Tau
- 3) **"N"** – Neurodegeneration
- 4) **"X"** – Other emerging biomarkers



Multidimensional COAs

Cognition
Function
Behavior
Patient- and care partner-reported outcomes
Health and economic outcomes



Complementary analyses

Time-to-event
Number-needed-to-treat



Cumulative and predictive benefits

Early changes detected can predict long-term clinical benefits

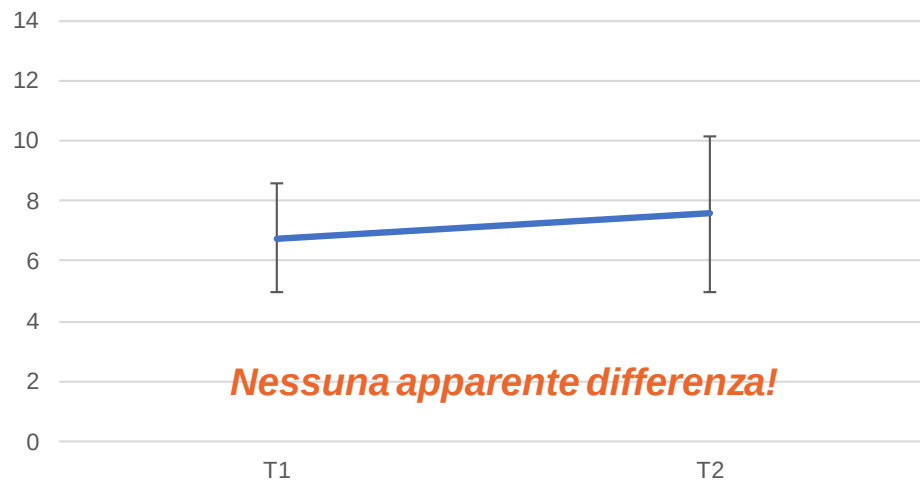
An integrative and comprehensive multidimensional approach to defining meaningful patient benefit

Framework for defining clinical and biological meaningfulness in Alzheimer's disease. Minimum biologically and clinically important difference (MBCID) integrates both the outcomes and observations from patients as they deem relevant, with the biological measurements that can be quantitatively measured (top row). Multidimensional clinical outcome assessments (COAs) and complementary analyses that can assess multiple domains of brain function over time (bottom row) provide a comprehensive approach to define what is a meaningful benefit of AD therapeutics.

Metric	Focus	Meaning	Question
Minimal Detectable Change (MDC)	The test	The smallest change that can be interpreted as exceeding measurement error, usually at a specified confidence level (often 95%).	Is this change real, or is it just standard test-retest error?
Minimal Clinically Important Difference (MCID)	The patient	the smallest change considered meaningful from a clinical / patient perspective, usually established with an external anchor (e.g., clinician/global change, caregiver impression, quality of life).	Does this change noticeably impact daily functioning or independence?

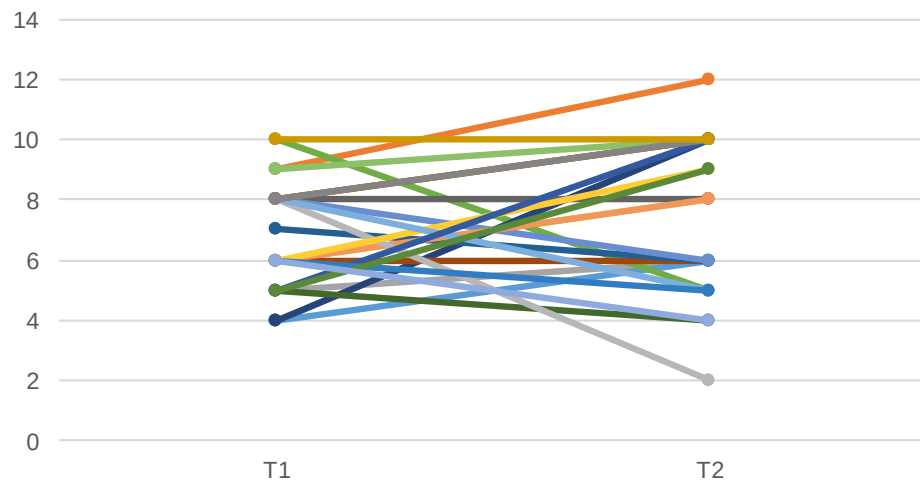
Instrument	Approximate MDC / reliable change index	Approximate MCID for deterioration	Important caveat
MMSE (0–30)	~2–4 points in older normative cohorts	~1–3 points, depending on disease stage/method	MDC/RCI is highly dependent on interval, reliability and population
MoCA (0–30)	~5.1 points in a large stroke cohort	~1–2 points in that cohort	Strong MDC/MCID evidence is much more limited in AD/MCI populations
CDR-SB (0–18)	No universally accepted MDC	~1 point MCI ~1.5–2.5 early AD ~2 mild/moderate AD	CDR-SB is ordinal/clinician-rated and estimates depend strongly on disease stage and follow-up duration

medie & deviazioni standard

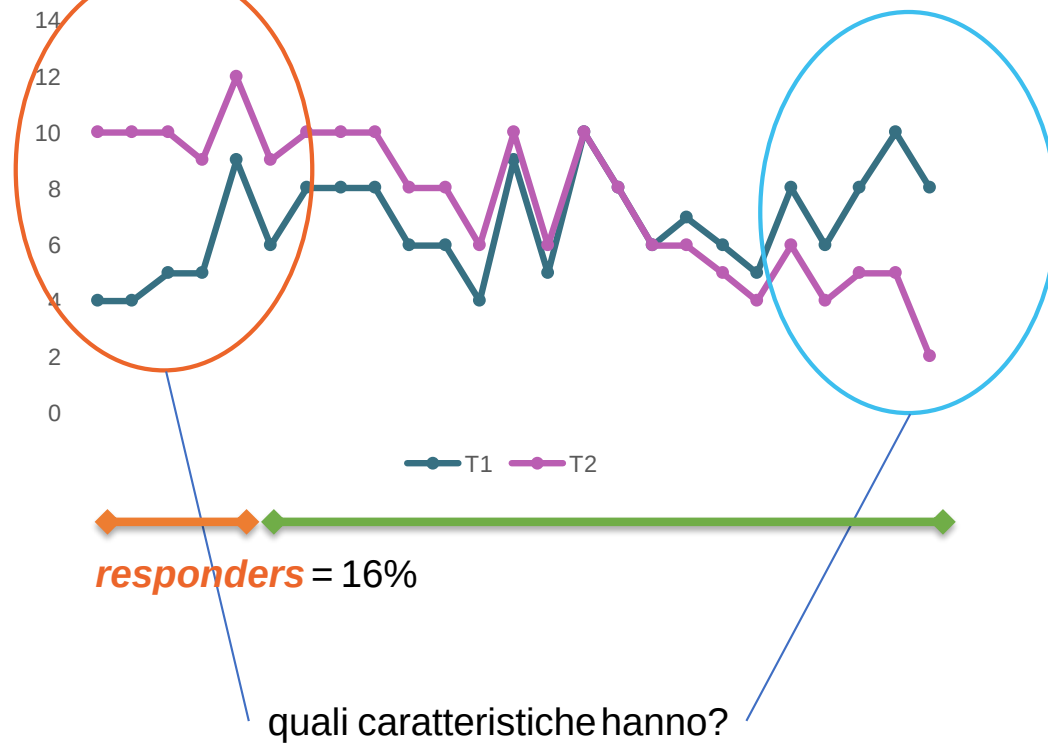


Nessuna apparente differenza!

casi singoli



Differenze fra T2 e T1



Neurological Sciences (2026) 47:600
<https://doi.org/10.1007/s10072-026-09213-y>

LETTER TO THE EDITOR

Mixing apples and antibodies: when the Cochrane average obscures the evidence in Alzheimer's disease

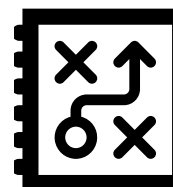
Alberto Benussi^{1,2} • Marco Bozzali^{3,4}



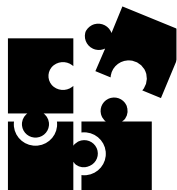




Metodo di attribuzione del punteggio che tiene conto del raggiungimento di obiettivi **individuali** nel corso dell'intervento



Per ogni soggetto gli obiettivi sono **diversi**, l'attribuzione del punteggio è *standardizzata*



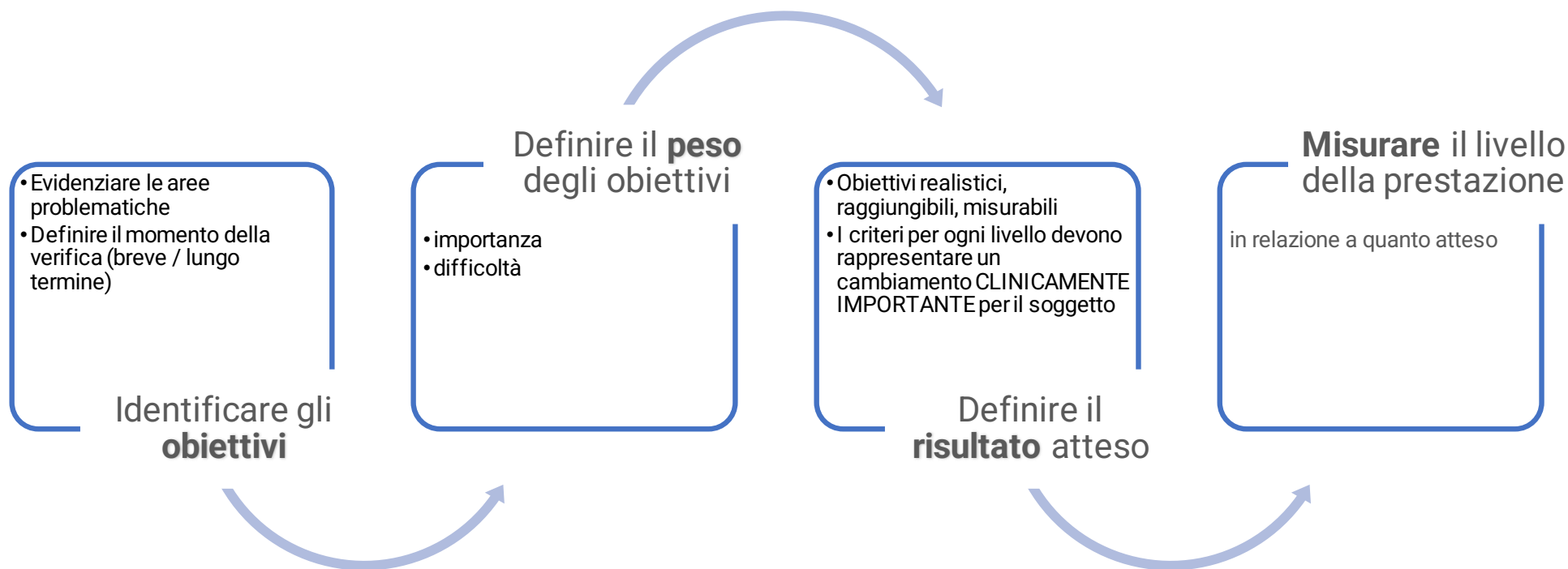
Vantaggi:

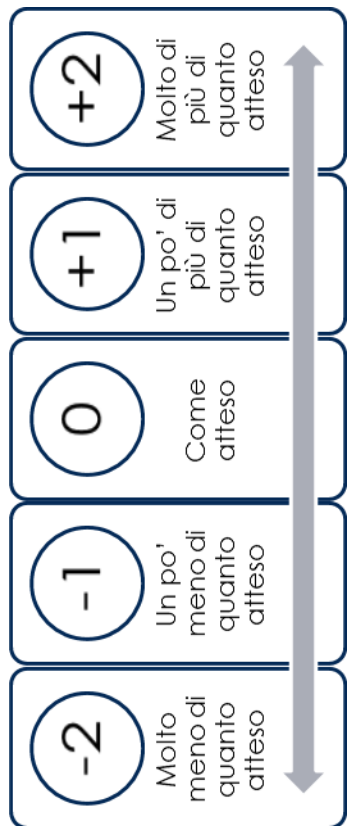
- Assenza di effetti soffitto e pavimento
- Sensibilità al cambiamento
- Miglioramento della comunicazione fra operatore e paziente



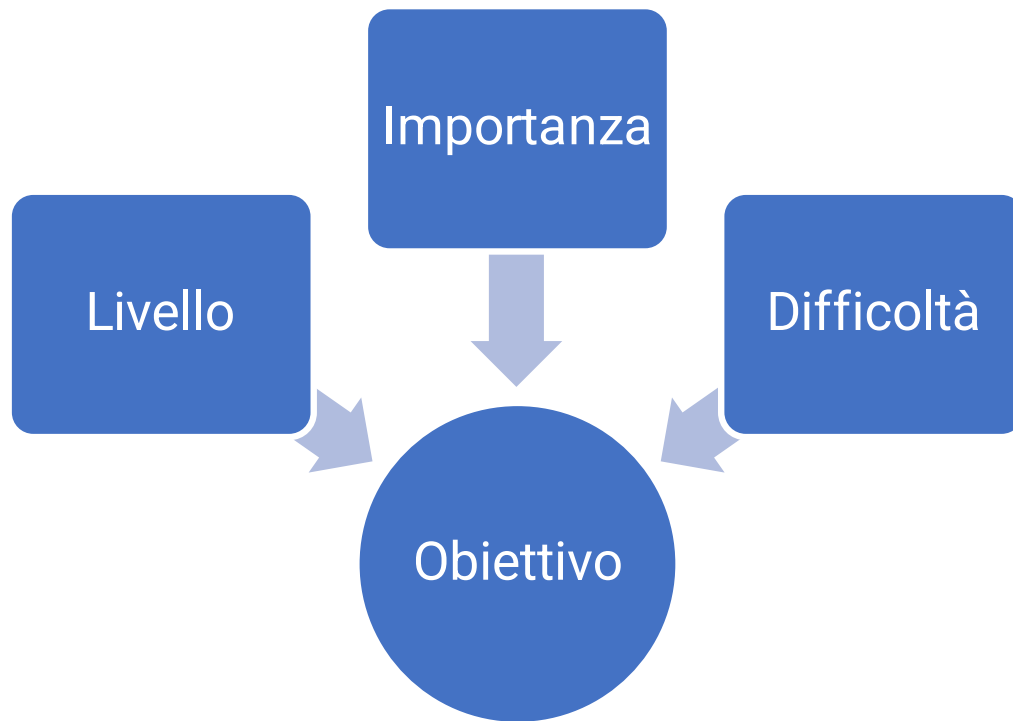
L'obiettivo da raggiungere è **stabilito a priori**

GOAL ATTAINMENT SCALING (GAS)





- Specifico
- Misurabile
- Raggiungibile
- Realistico
- Tempo



0	1	2	3
per nulla	poco	abbastanza	molto

0	1	2	3
per nulla	poco	abbastanza	molto

Caso #7

Uomo, 60 anni; terza media
Ex operaio (incisore su metalli)
Istituzionalizzato (RSD)

Diverse comorbidità (CIRS-2 = 6)
Storia di abuso di alcol e cocaina
Malattia cerebrovascolare

Progressiva compromissione cognitiva
Rallentamento psicomotorio, disturbi del cammino
BPSD: agitazione, apatia
Consapevolezza di malattia presente

- MoCA = 11/30 (PE = 0) – MIS = 4/15 (PE = 0)
- s/MMSE = 19/30
- CDR-FTD = 2 (SB = 3)
- Rockwood Frailty Index = 7

- quali bisogni?
 - quali interventi?
 - quali misure?
- ai bisogni di chi rispondono gli interventi?



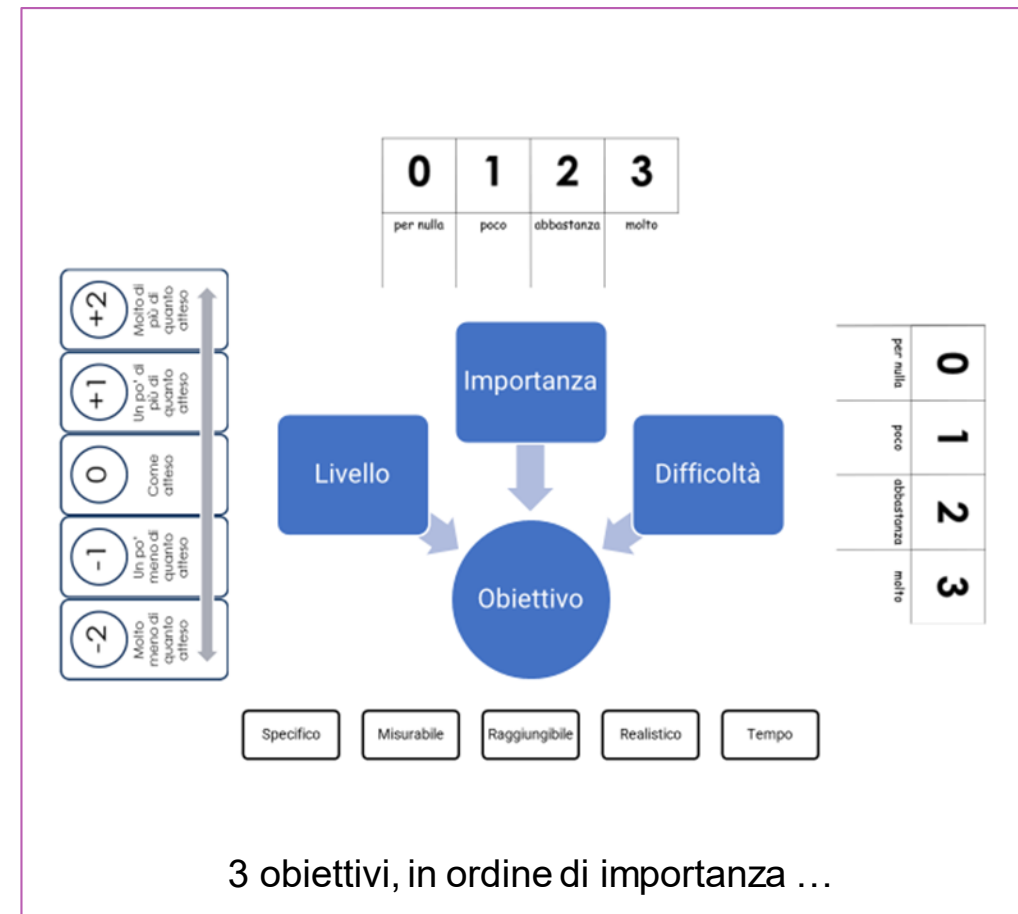
Caso #7 – costruiamo una GAS

Uomo, 60 anni; terza media
Ex operaio (incisore su metalli)
Istituzionalizzato (RSD)

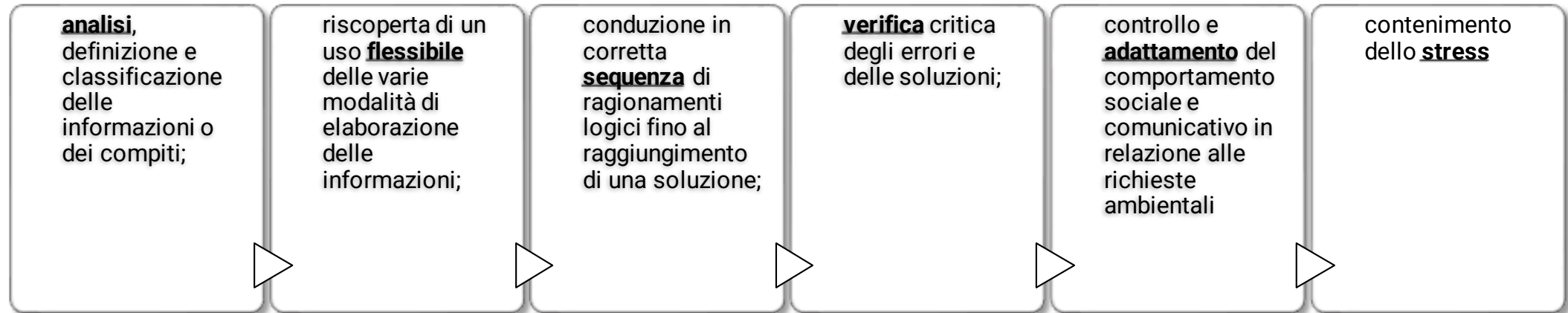
Diverse comorbidità (CIRS-2 = 6)
Storia di abuso di alcol e cocaina
Malattia cerebrovascolare

Progressiva compromissione cognitiva
Rallentamento psicomotorio, disturbi del cammino
BPSD: agitazione, apatia
Consapevolezza di malattia presente

- MoCA = 11/30 (PE = 0) – MIS = 4/15 (PE = 0)
- s/MMSE = 19/30
- CDR-FTD = 2 (SB = 3)
- Rockwood Frailty Index = 7









musicoterapia

	Lu (2025)	Van der Steen (2025)
Popolazione	Anziani con demenza / compromissione cognitiva; diversa gravità	Persone con demenza di diversa gravità
Setting prevalente	Nursing / residential homes	Strutture residenziali e long-term care; in minoranza ospedali / community
Intervento	Musicoterapia	Interventi terapeutici basati sulla musica, inclusa la musicoterapia
Modalità	Attiva / passiva; individuale / di gruppo; canto, ascolto, movimento, strumenti, songwriting ecc.	Prevalentemente interventi con componenti attive e ricettive; individuali o di gruppo
Numero minimo di sessioni	Non richiesto in modo uniforme come criterio centrale	Almeno 5 sessioni per l'inclusione
Controllo principale	Standard/usual care	Usual care oppure altre attività
Outcome primario	Funzione cognitiva	Non un singolo outcome primario equivalente; valutati benessere, depressione/ansia, comportamento, comportamento sociale e cognizione
Follow-up	Follow-up presenti in alcuni RCT, ma non costituisce una sintesi longitudinale centrale	10 studi, 560 partecipanti, con outcome ≥ 4 settimane dopo la fine dell'intervento

Area	Forza complessiva dell'evidenza	Conclusione
Depressione	Moderata	Probabile piccolo beneficio
Problemi comportamentali complessivi	Bassa	Possibile piccolo beneficio
Comportamento sociale	Bassa	Possibile beneficio rispetto ad altre attività
Cognizione	Contraddittoria / bassa	Beneficio (Lu et al.); Cochrane non conferma
Ansia	Contraddittoria	Grande effetto (Lu et al.); Cochrane non conferma (vs. usual care)
Agitazione/aggressività	Moderata	Probabilmente nessun effetto clinicamente rilevante
Qualità di vita	Bassa/molto bassa	Nessun beneficio dimostrato
Mantenimento nel tempo	Bassa/molto bassa	Nessuna evidenza convincente di beneficio ≥ 4 settimane dopo



Terapia occupazionale

Studio	Focus	Evidenza principale	Forza/certezza
Steultjens 2004	OT nell'anziano (comunità)	Funzione, partecipazione, sicurezza	Variabile
Kim 2012	OT nella demenza	Miglioramento dei problemi comportamentali con stimolazione sensoriale	Piccolo effetto
Ojagbemi 2017	OT e QoL	Miglioramento piccolo ma non significativo	Incerta
Bennett 2019	OT domiciliare + caregiver	ADL, IADL, BPSD, QoL e caregiver	Bassa-moderata
Ham 2021	OT multimodale cognitivo-orientata	Miglioramento cognitivo	Limitata/eterogenea
Metzger 2023	OT e cognizione/MCI	Possibili benefici di esercizio, reminiscenza e interventi multicomponenti	Moderata ma con criticità

Smallfield 2024 Practice Guidelines AD/ADRD

Terapia occupazionale



Dominio	Evidenza complessiva	Interpretazione
ADL / IADL	Favorevole	L'evidenza più consistente riguarda l'OT domiciliare e individualizzata; gli effetti sulle ADL sono più convincenti rispetto a quelli sulle IADL nei programmi multimodali
BPSD / comportamento	Favorevole, ma eterogenea	Stimolazione sensoriale, interventi comportamentali, reminiscenza, musica ed esercizio possono contribuire alla riduzione dei sintomi
Cognizione	Promettente	Diversi interventi mostrano benefici; tuttavia, spesso si tratta di programmi multimodali e non è sempre possibile attribuire l'effetto all'OT isolatamente
Qualità di vita	Inconclusiva	Risultati variabili: Bennett mostra effetti importanti, mentre Ojagbemi non rileva un beneficio significativo complessivo
Caregiver	Favorevole	L'OT che include educazione, training e interventi sulla diade persona-caregiver appare particolarmente promettente
Depressione	Limitata	I risultati delle singole componenti OT sono meno solidi; le linee guida supportano alcune strategie psicosociali e comportamentali
Ambiente / sicurezza	Favorevole	Adattamento ambientale e compensazione rappresentano componenti coerenti con il paradigma OT
Partecipazione / occupazione	Promettente	Coerente con il modello OT centrato su attività significative, routine, ambiente e partecipazione



Neuromodulazione

	Majdi et al., 2022	Yang et al., 2024	Wu et al., 2025
Tipo di studio	SR + meta-analisi	SR + meta-analisi	Umbrella review
Popolazione	AD	AD + MCI	AD + MCI
Intervento	tDCS	NIBS + training cognitivo	NIBS: rTMS/tDCS principalmente
Studi inclusi	14 studi	15 studi	10 SRMA
Partecipanti	211	685	Sintesi di meta-analisi precedenti
Cognizione globale	SMD 1.64	SMD 0.52	rTMS: SMD 0.44 breve termine
Memoria	SMD 1.03	Non outcome principale	tDCS: SMD 0.60
Attenzione	NS	Beneficio al follow-up in AD	—
Linguaggio	—	tDCS + CT: SMD 0.29	rTMS: SMD 1.64
Funzioni esecutive	—	—	tDCS: SMD 0.39
Effetto a lungo termine	Non chiarito	Segnale favorevole	rTMS: SMD 0.29 (cognizione globale)
BPSD	Non focus principale	Non focus principale	Nessun effetto significativo
Sicurezza	Non focus principale	Non focus principale	Buona tollerabilità/accettabilità
Problema principale	Campione piccolo, elevata eterogeneità	Eterogeneità di NIBS e CT	Eterogeneità, qualità variabile delle meta-analisi

- SMD = 0.2: effetto **piccolo** (la differenza è reale ma difficile da notare a occhio nudo)
- SMD = 0.5: effetto **moderato** (la differenza è visibile e clinicamente rilevante)
- SMD ≥ 0.8: effetto **grande** (la differenza è evidente e di forte impatto)



Linee guida ISS	MCI				DEMENTIA				
	++	+	-	--	++	+	-	--	
Agopuntura			C					C	demenza
Aromaterapia				C					
Arteterapia		CU							
Esercizio fisico		CF			C				AD lieve; demenza lieve moderata
Danza e ballo		CU							
Fototerapia								C	demenza moderata – grave
Giochi		CU							
Musicoterapia		CU			C				demenza lieve – grave
Psicoterapia								C	demenza lieve – moderata
Riabilitazione cognitiva		CF			F				demenza lieve – moderata
Reminiscenza					C				demenza moderata
Robot terapeutici									demenza
Stimolazione cognitiva					C				demenza lieve – moderata
Terapia occupazionale						F			demenza lieve – moderata
Training cognitivo	C				C				AD lieve

++: forte positiva
 +: positiva
 -: negativa
 --: forte negativa

C: sintomi cognitivi
 F: abilità funzionali
 U: umore





Summary of meta-analyses of symptomatic treatments for Alzheimer disease

Treatment and indication	Studies	Participants	Reported outcome
Cholinesterase inhibitors for MCI: conversion to AD	9	5,149	RR 0.67 (95% CI 0.55 to 0.83) No effect on cognition
Cholinesterase inhibitors for MCI: cognitive benefit	14	5,278	SMD -0.06, P = 0.38
Donepezil (10 mg) versus placebo for AD	8	2,468	ADAS COG MD = -2.01 (95% CI 2.64 to -1.39)
Oral rivastigmine (>12 mg) versus placebo for cognition	3	1,770	ADAS COG MD -2.01 (95% CI -2.70 to -1.32)
Oral rivastigmine or transdermal rivastigmine versus placebo for AD-related dementia	6	3,232	ADAS COG MD -1.79 (95% CI -2.21 to -1.37)
Galantamine (24 mg) versus placebo for cognition	4	2,771	ADAS COG MD -3.03 (95% CI -3.51 to -2.55)
Memantine (20 mg) for cognition	4	1,993	ADAS COG MD -1.23 (95% CI -2.17 to -0.30)

Confidence intervals (CIs) are shown where available from meta-analyses.

Other reported outcome metrics are presented as appropriate from systematic reviews. AD, Alzheimer disease; ADAS COG, Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale; MCI, mild cognitive impairment; MD, mean difference; RR, relative risk; SMD, standardized mean difference.



++: forte positiva
+: positiva
-: negativa
--: forte negativa

C: sintomi cognitivi
F: abilità funzionali
U: umore



Linee guida ISS	MCI				DEMENZA				
	++	+	-	--	++	+	-	--	
Donepezil				C	C	C		C	AD lieve – moderata (++) DLB lieve – moderata (++) PD lieve moderata (+) AD grave (+) MCI, FTD, SM (–)
Rivastigmina				C	C	C		C	AD lieve – moderata (++) DLB lieve – moderata (++) PD lieve moderata (+) MCI, FTD, SM (–)
Galantamina				C	C	C		C	AD lieve – moderata (++) DLB lieve – moderata (+) PD lieve moderata (+) MCI, FTD, SM (–)
Memantina					C			C	AD & DLB moderata – grave (+) FTD, SM (–)
Anticorpi monoclonali				C				C	
Ipoglicemizzanti, antipertensivi, statine, FANS				CF					

Dalla terapia dei sintomi alla modificazione della malattia: quando l'innovazione cambia il paradigma terapeutico



Che cosa è realmente cambiato?

- terapie sintomatiche;
- approcci disease-modifying;
- trattamento nelle fasi precoci;
- ruolo della diagnosi biologica;
- biomarcatori.



Che cosa diventa più complesso?

- selezione dei pazienti;
- appropriatezza;
- valutazione del rapporto beneficio/rischio;
- monitoraggio;
- gestione degli eventi avversi;
- durata del trattamento;
- aspettative del paziente.

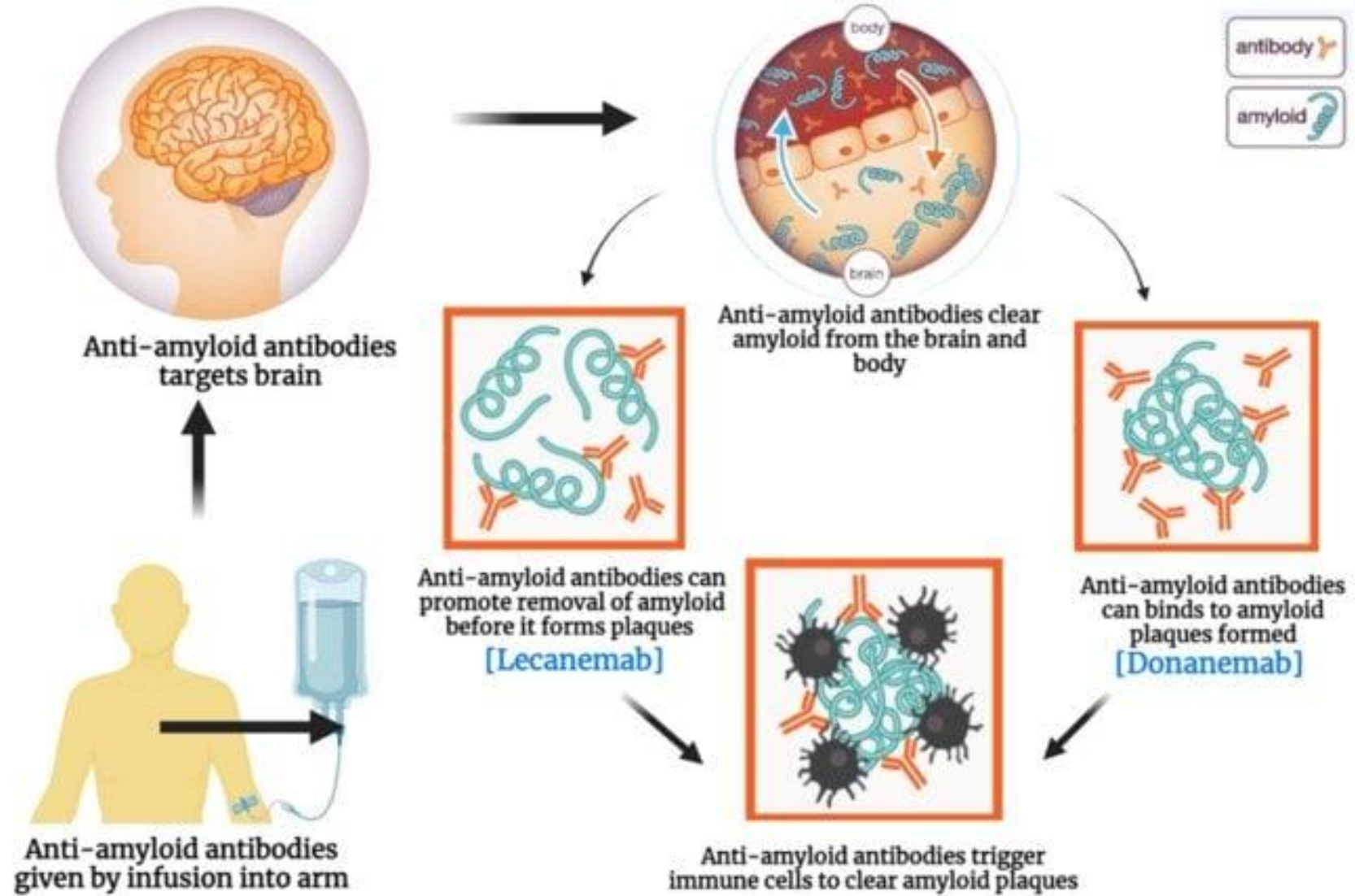


**Il beneficio
biologico è
necessariamente
un beneficio
clinico?**



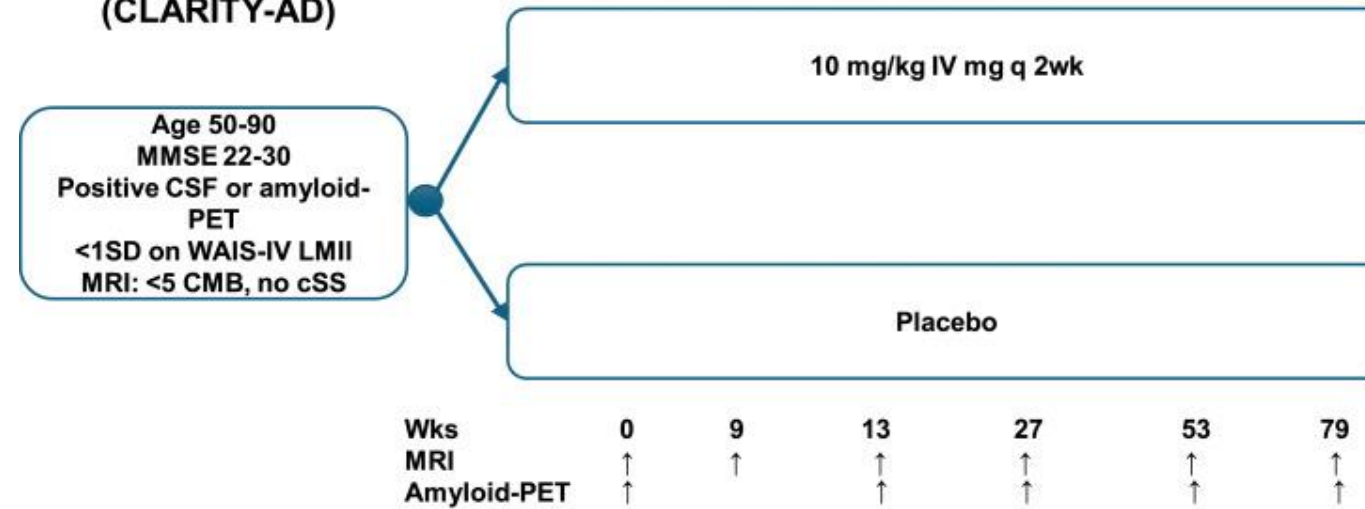
Disease Modifying Treatments

	CLARITY AD	TRAILBLAZER-ALZ 2
Farmaco	Lecanemab	Donanemab
Fase	III	III
Pazienti randomizzati	1.795	1.736
Trattamento	10 mg/kg EV ogni 2 settimane	700 mg per le prime 3 dosi, poi 1.400 mg EV ogni 4 settimane
Durata	18 mesi	76 settimane (~18 mesi)
Disegno	Randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico, parallelo	Randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico, parallelo
Popolazione	MCI-AD o DEM-AD lieve, amiloide positiva	MCI-AD o DEM-AD lieve, amiloide positiva e tau positiva
Endpoint primario	Variazione CDR-SB a 18 mesi	Variazione iADRS a 76 settimane
Effetto principale	27% di rallentamento del declino su CDR-SB	22,3% di rallentamento su iADRS nella popolazione complessiva
NNT	≈15 per un beneficio espresso come separazione sull'outcome CDR-SB; non era un NNT prespecificato nel trial	9,1 per prevenire la progressione allo stadio clinico successivo; 8,5 per prevenire la progressione MCI → demenza lieve
Responder	Non esiste un responder rate binario ufficiale nel trial principale	Non esiste un responder rate binario ufficiale nel trial principale; disponibile il dato di stabilità clinica: 47% vs 29% a 1 anno nella popolazione low/medium tau

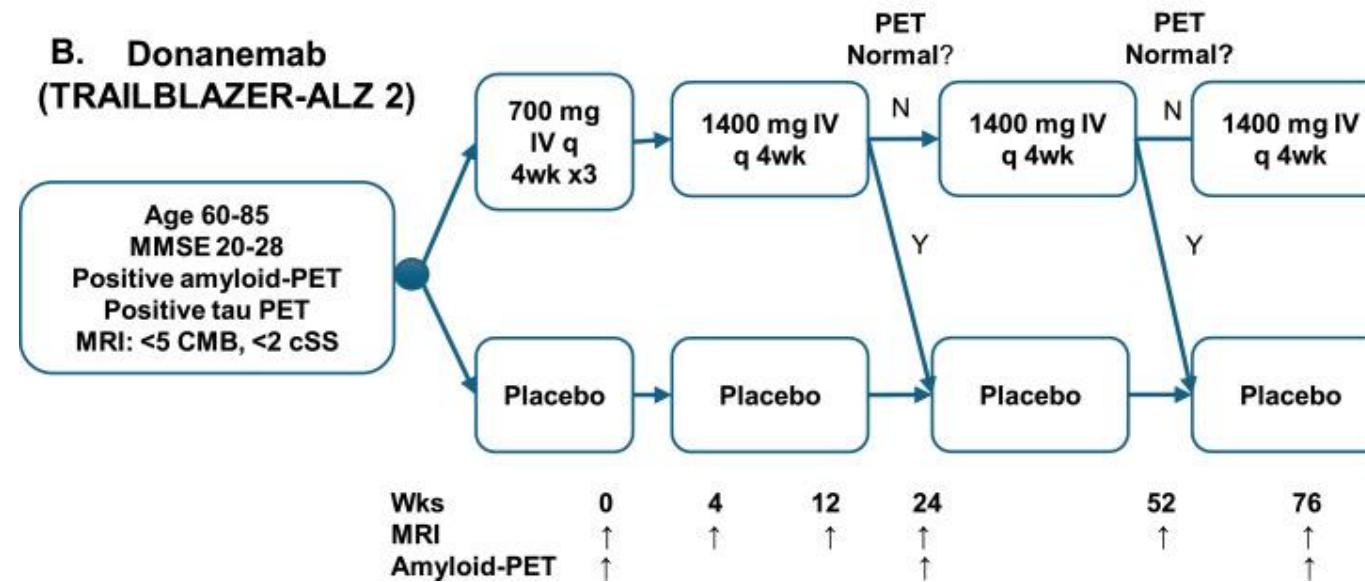




A. Lecanemab (CLARITY-AD)



B. Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2)





Criterion	CLARITY-AD Lecanemab	TRAILBLAZER-ALZ2 Donanemab	FDA Package Label for Leqimbi (Lecanemab)	FDA Package Label for Kisunla (Donanemab)
Age	50–90	60–85	50–90	Not specified.
MMSE	≥22 and ≤30	20–28	Not specified, other than stating “mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials”.	Not specified, other than stating “mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials”.
Clinical dementia rating	MCI: CDR-Global=0.5, Memory box ≥0.5, AD: CDR-Global=0.5–1, Memory Box ≥0.5	No criterion	Not specified, other than stating “mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials”.	Not specified, other than stating “mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials”.
Amyloid	PET or CSF Aβ1–42	Elevated amyloid on florbetapir-PET	Confirmation of amyloid-beta positive status required prior to starting (method not specified)	Confirmation of amyloid-beta positive status required prior to starting (method not specified)
Tau	Not required	Elevated tau on flortaucipir PET	Not required	Not required.
APOE status	Not an entry criterion	Not an entry criterion	“Testing for APOE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA.”	“Testing for ApoE ε4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA.”
Body mass index (BMI)	>17 and < 35	Not specified.	Not specified.	Not specified.
Study partner	Yes	Yes	Not specified	Not specified
Adequate vision and hearing for cognitive testing	Not specified	Yes	Not specified	Not specified
Stable on other medications	Yes, 12 weeks for standard AD therapy (if on them, no memantine in Japan), 4 weeks permitted concomitant meds	Yes, for 90 days	Not specified	Not specified
Memory testing	At least 1 standard deviation below the age-adjusted mean in the Wechsler Memory Scale IV–Logical Memory II.	No requirement	Not specified other than stating: “mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials.”	Not specified other than stating: “mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in the clinical trials.”
MRI ARIA-H	>4 microbleeds (≤ 10 mm), single macrohemorrhage (>10mm), any superficial siderosis were excluded.	>4 CMBs on GRE, or >1 area of superficial siderosis were excluded.	Caution should be exercised..in patients with factors that indicate an increased risk for intracerebral hemorrhage.	Warning: “The risk of ARIA-E and ARIA-H is increased in KISUNLA-treated patients with pretreatment microhemorrhages and/or superficial siderosis.”.
MRI WMH	“Severe small vessel, or white matter disease”	“Severe white matter disease”	Not specified	Not specified
Other significant CNS disease or serious or unstable illnesses	Excluded	Excluded	Not specified	Not specified
Immunological diseases	Excluded if not adequately controlled or treated with “biologic drugs”	Excluded if “unstable”	Not specified	Not specified
Anticoagulants	Included if on stable dose	Not specified.	“Caution should be exercised”	“Caution should be exercised”
Alcohol or drug use disorder within 2 years	Not mentioned specifically	Excluded if alcohol or drug use disorder within 2 years	Not specified	Not specified

Amyloid-related Imaging Abnormalities (ARIA) - overview



Clinical presentation

- Incidental findings
- Headache
- Symptoms of intracranial hypertension (headache, nausea / vomiting, confusion / psychomotor slowing)
- Focal neurological signs
- Gait disturbance

Pathology

- incompletely understood
- Probably: breakdown of blood-brain barrier as a result of the mobilization of the amyloid previously deposited in blood vessels

Likelihood of developing hemorrhagic lesions:

- dose of anti-amyloid drug
- APOE ϵ 4 profile
- concurrent use of antithrombotic agents

Treatment

- No treatment for mild cases
- Withholding further treatment with amyloid-lowering agent
- Severe cases: corticosteroids to reduce cerebral edema

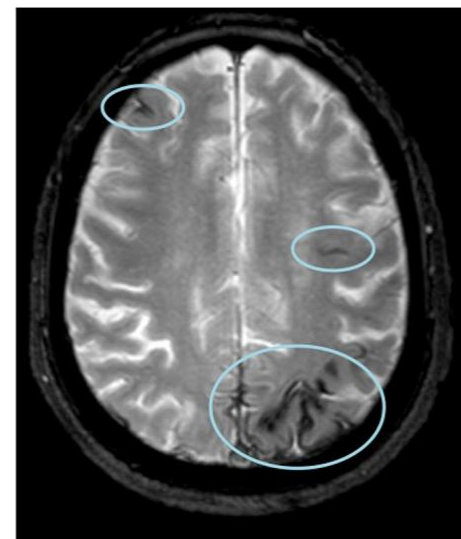
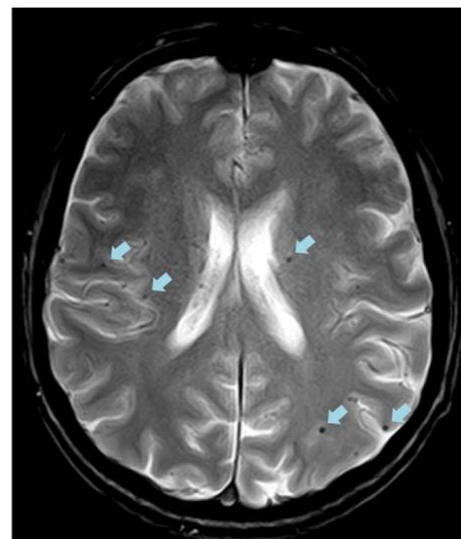
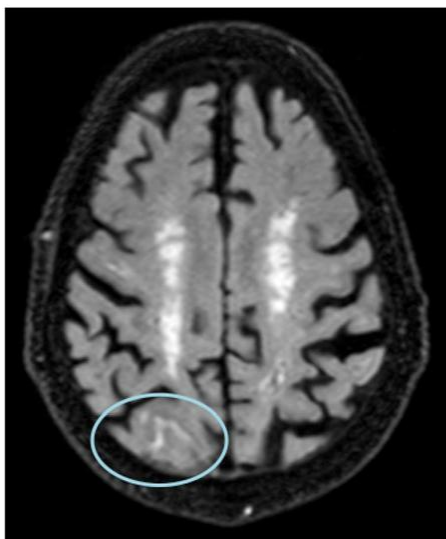
Prognosis:

- Both parenchymal edema and sulcal effusions forms of ARIA-E are usually transient resolving over a number of months
- Blood products usually do not



IA Type	Radiographic Severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E Edema	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex /subcortical white matter in one location < 5 cm	FLAIR hyperintensity 5 to 10 cm, or more than 1 site of involvement, each measuring < 10 cm	FLAIR hyperintensity measuring > 10 cm, often with significant subcortical white matter and/or sulcal involvement. One or more separate sites of involvement may be noted.
ARIA-H microHemorrhage	≤ 4 new incident microhemorrhages	5 to 9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis (Hemosiderin)	1 focal area of superficial siderosis	2 focal areas of superficial siderosis	> 2 focal areas of superficial siderosis

- lecanemab
 - ARIA-E: 13%
 - ARIA-H: 17%
- donanemab
 - ARIA-E: 24%
 - ARIA-H: 31%



ARIA: differential diagnosis

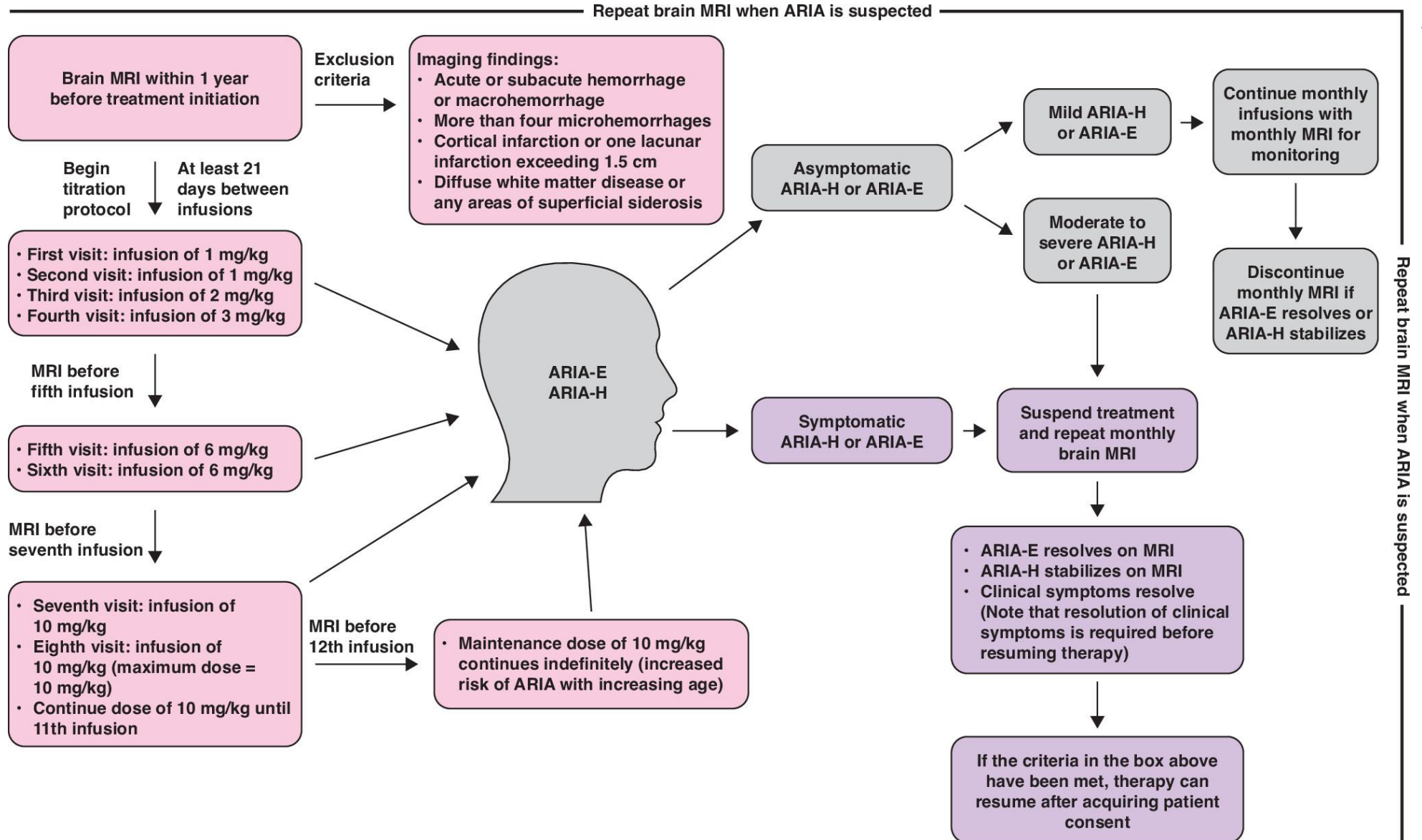
ARIA-E

- Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA-ri)
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)
- Acute Ischemic Stroke
- Subarachnoid Hemorrhage
- Infections or Central Nervous System / Inflammatory Conditions
- Low-grade Glioma

ARIA-H

- Spontaneous Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)
- Hypertensive Microangiopathy
- Cerebral Cavernoma / Vascular Malformations
- Trauma
- Coagulopathy







DELIBERAZIONE N. XII/ 6103

SEDUTA DEL 04/05/2026

Presidente

ATTILIO FONTANA

Assessori regionali

MARCO ALPARONE *Vicepresidente*

ALESSANDRO BEDUSCHI

GUIDO BERTOLASO

FRANCESCA CARUSO

GIANLUCA COMAZZI

ALESSANDRO FERMI

PAOLO FRANCO

GUIDO GUIDESI

ROMANO MARIA LA RUSSA

ELENA LUCCHINI

FRANCO LUCENTE

GIORGIO MAIONE

DEBORA MASSARI

MASSIMO SERTORI

CLAUDIA MARIA TERZI

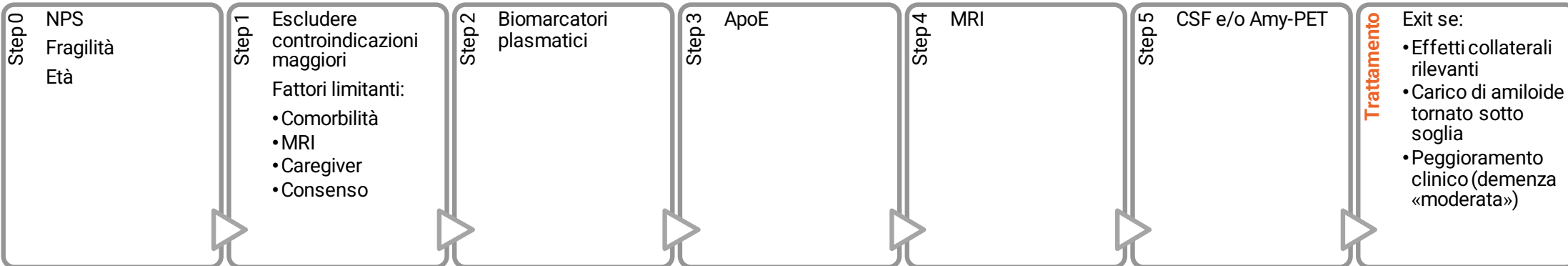
SIMONA TIRONI

Con l'assistenza del Segretario Riccardo Perini

Su proposta dell'Assessore Guido Bertolaso

Oggetto

INDIRIZZI PER LA DEFINIZIONE DI UN PERCORSO REGIONALE RIVOLTO AI CENTRI PER I DISTURBI COGNITIVI E LE DEMENZE (CDCD) FINALIZZATO ALLA VALUTAZIONE DELLA CANDIDABILITÀ AL TRATTAMENTO CON NUOVI FARMACI DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI ALZHEIMER





Vecchio paradigma	Nuovo paradigma
Prescrizione cronica	Trattamento guidato dalla biologia
Diagnosi clinica	Diagnosi clinico-biologica
Efficacia = sintomi	Efficacia = progressione + biomarcatori
Monitoraggio clinico	Monitoraggio clinico + biologico + sicurezza
Funziona / non funziona	Quanto rallenta? Per chi? Per quanto tempo?

effetto sul biomarcatore
 effetto sulla scala cognitivo-funzionale
 rallentamento della progressione
 beneficio percepito dal paziente
 mantenimento dell'autonomia.

Caso #8

Donna, 72 anni; istituto tecnico; ex impiegata
Vive con il coniuge; tre figli.

Autonoma nelle attività quotidiane
(BADL = 6/6, IADL = 8/8; CDR = 0.5 (SB = 1.5)

Comorbidità: diverticolosi del colon; steatosi epatica; diabete mellito; ipertensione arteriosa; insufficienza renale cronica; calcolosi renale; ipotiroidismo; artrosi polidistrettuale; encefalopatia vascolare; BPCO

Malattia di Alzheimer (liquor) – stage 3 (MCI/AD)

RM encefalo: leucoencefalopatia (Fazekas 1+1); non segni riconducibili a pregressi sanguinamenti (microbleeds, siderosi superficiale), non malformazioni vascolari; lieve atrofia

Genetica per polimorfismo ApoE: $\epsilon 3/\epsilon 4$;

- MoCA = 22/30 (PE = 0) – MIS = 7/15 (PE = 1)
- s/MMSE = 28/30

➤ quali bisogni?

- quali interventi
- quali misure

➤ ai bisogni di chi rispondono gli interventi?



RESEARCH

Open Access



Real-world implementation of lecanemab and donanemab in an Italian memory center: a 1-year experience

Federica Agosta^{1,2,3,4}, Giordano Cecchetti^{1,2}, Edoardo G. Spinelli^{1,2,3}, Alma Ghirelli^{1,2,3}, Giulia Rugarli^{1,2,3}, Stefano Pisano^{1,2}, Federico Coraglia^{1,2,3}, Elisa Canu^{1,2}, Veronica Castelnovo^{1,2}, Elisa Sibilla^{1,2}, Anna Gilioli^{1,2}, Chiara Tripodi^{1,2,3}, Fabiola Freri^{1,2}, Alessandra Bianchi², Paolo Vezzulli⁵, Sonia Calloni⁵, Andrea Falini^{3,5}, Ana Maria Samanes Gajate⁶, Andrea Panzacchi⁶, Gino Pepe⁶, Camilla Ferri⁷, Arturo Chiti^{3,6} and Massimo Filippi^{1,2,3,4,8*}

Eligible participants met clinical criteria for MCI or mild dementia due to AD, corresponding to stages 3 and 4 of the 2024 NIA-AA clinical staging. Biological confirmation of amyloid pathology was required through cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers or amyloid-PET.



Although the exact denominator of screened individuals could not be reconstructed, **a substantial proportion was excluded at initial clinical assessment**, most commonly due to advanced disease stage or caregiver overestimation of functional autonomy. **Financial considerations** also represented a relevant barrier, as treatment costs were entirely patient-borne.

Neuropsychological assessment was performed using a standardized comprehensive battery administered identically at baseline and 6 months. Core measures included MMSE, CDR, and CDR-SB.



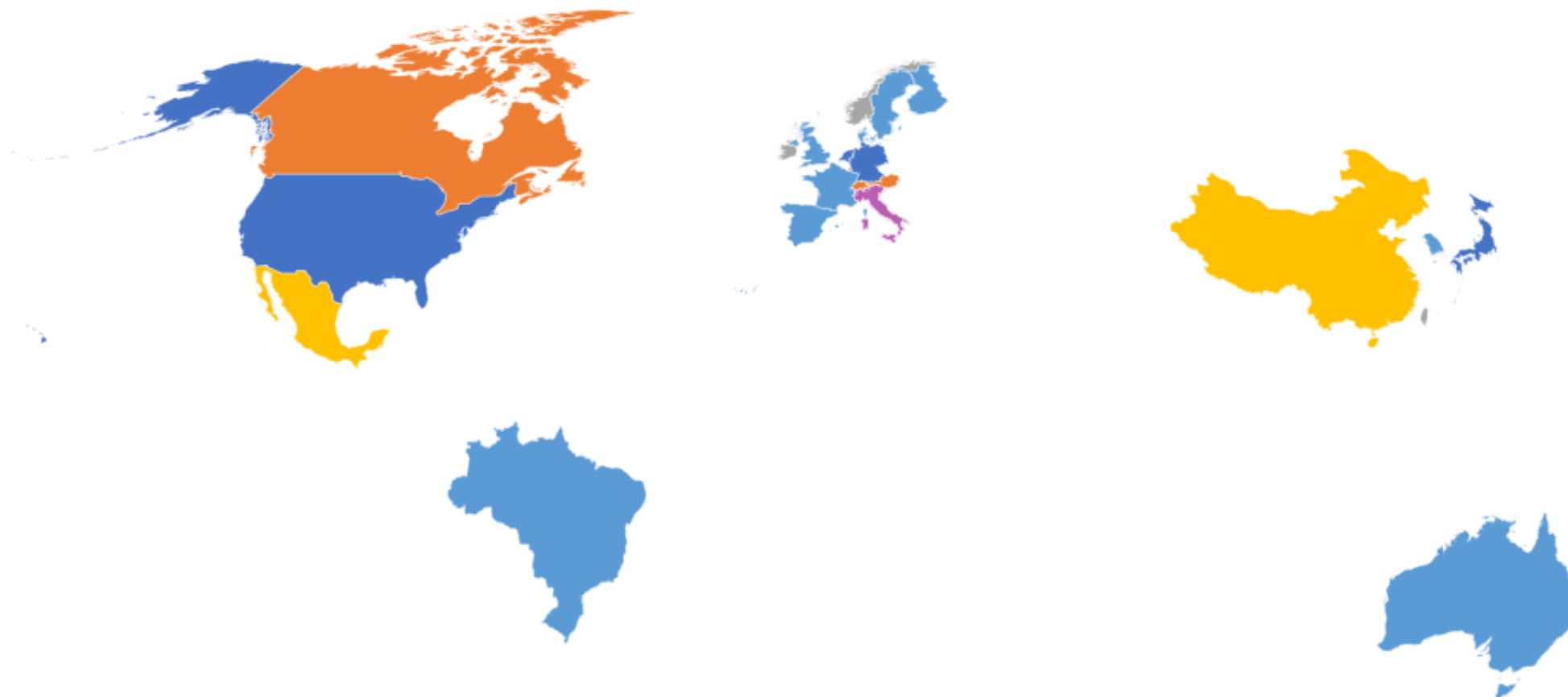
Across 11 patients with 6-month follow-up, cognition remained stable. **MMSE showed no significant change** (mean $\Delta - 0.45$; $p = 0.52$). CDR global scores were unchanged, and CDR-SB exhibited minimal non-significant variation (mean $\Delta + 0.28$; $p = 0.18$).

The convergence of safety, imaging, plasma, and cognitive findings **supports the feasibility** of translating disease-modifying therapies into appropriately structured real-world care pathways. Beyond this single-center experience, the rollout of ATTs will require structured reorganization of dementia networks, as emphasized in recent European and Italian consensus frameworks

Lecanemab & donanemab — global approval & reimbursement landscape

Status as of Sep-2026 | Focus: routine access outside clinical trials

- public
- limited
- pending
- commercial
- self-pay



PUBLIC=public/mandatory coverage; LIMITED=controlled/provisional access; COMMERCIAL=private insurance; SELF-PAY=no routine public funding.

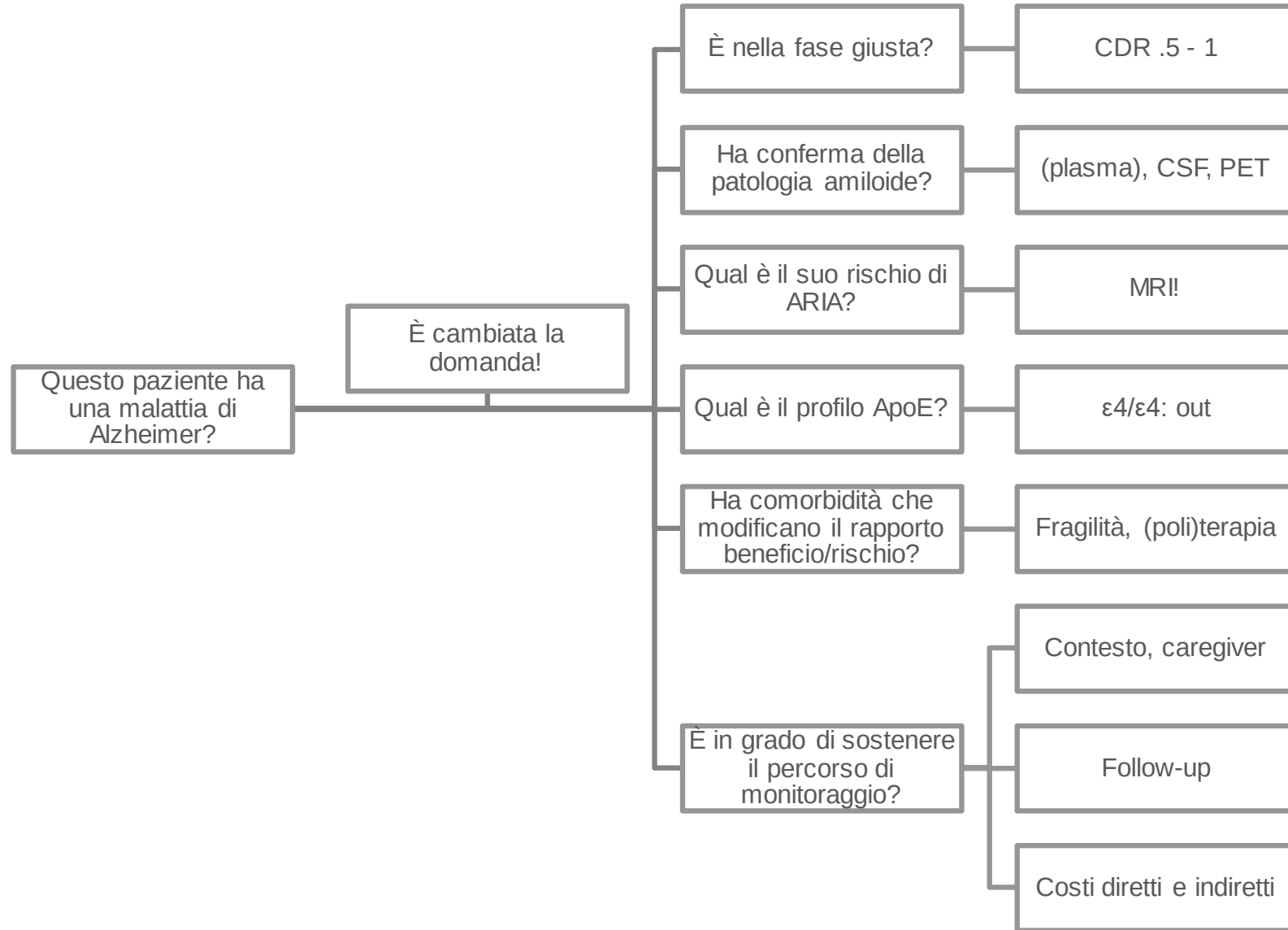


Lecanemab & donanemab — global approval & reimbursement landscape

Status as of Sep-2026 | Focus: routine access outside clinical trials

Country	LEC	DON	HTA / funding	Payer	Access / eligibility	Setting	As of
USA	FDA ✓	FDA ✓	PUBLIC	Medicare / private	Early AD; amyloid+; CED	Infusion	2026
Canada	HC ✓	HC ✓	LIMITED	Provincial plans	Early AD; strict criteria	Hospital	Aug-26
Japan	PMDA ✓	PMDA ✓	PUBLIC	NHI	Early AD; amyloid+; qualified ctrs	Hospital	2026
China	NMPA ✓	NMPA ✓	COMMERCIAL	Commercial ins.	Early AD; amyloid+	Hospital	2026
Germany	EU ✓	EU ✓	PUBLIC	SHI / GKV	Early AD; amyloid+; criteria	Specialist	2026
Austria	EU ✓	EU ✓	LIMITED	SHI	Restricted / specialist	Hospital	2026
Luxembourg	EU ✓	EU ✓	LIMITED	Hospital budget	Controlled access; protocol	Hospital	2026
Switzerland	Swissmedic ✓	Swissmedic ✓	LIMITED	Mandatory HI	Case-by-case; SL pending	Specialist	2026
Netherlands	EU ✓	EU ✓	PUBLIC X	Health insurers	LEC: not in basic package; DON: no funding dossier	Specialist	Jun-26
Ireland	EU ✓	EU ✓	PENDING	HSE	Full HTA ongoing (both)	Specialist	Sep-26
France	EU ✓	EU ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026
Italy	EU ✓	EU ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	Jun-26
Spain	EU ✓	EU ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	Jul-26
UK	MHRA ✓	MHRA ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026
Denmark	EU ✓	EU ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026
Finland	EU ✓	EU ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026
Sweden	EU ✓	EU ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026
Norway	EEA ✓	EEA ✓	PENDING	RHAs	Restricted; review ongoing	Hospital	2026
S. Korea	MFDS ✓	MFDS ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Hospital	2026
Taiwan	TFDA ✓	TFDA ✓	PENDING	NHI	HTA / reimbursement process	Hospital	2026
Australia	TGA ✓	TGA ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026
Mexico	COFEPRIS ✓	COFEPRIS ✓	COMMERCIAL	Private sector	Private access; reimbursement unclear	Specialist	2026
Brazil	ANVISA ✓	ANVISA ✓	SELF-PAY	—	Private / self-pay	Specialist	2026

Legend: LEC=lecanemab · DON=donanemab · AD=Alzheimer's disease · CED=Coverage with Evidence Development · NHI=national health insurance · SHI/GKV=statutory health insurance · RHAs=regional health authorities. PUBLIC=public/mandatory coverage; LIMITED=controlled/provisional access; COMMERCIAL=private insurance; SELF-PAY=no routine public funding.



Efficacy and clinical impact

- Are there subgroups with a larger treatment response, and can they be predicted?
- What is the perspective of patients, care partners and caregivers on treatment outcomes and treatment desirability?
- What is the effect of treatment on a broader range of patient-reported outcomes, including quality of life and neuropsychiatric symptoms?
- What are the long-term effects of treatment after 18 months?

ARIA

- Does the risk of treating APOE ϵ 4 homozygotes outweigh any clinical benefits?
- Can the risk of ARIA be predicted before treatment?
- Are there diagnostic biomarkers of ARIA that could be used in place of MRI scans?
- Are there pharmacological approaches to prevent or treat ARIA?

Subgroup responses

- Do females benefit from treatment with lecanemab?
- Is treatment effective in young onset AD (<65 years old)?
- Is amyloid-beta removal effective in preclinical AD (amyloid-beta positive without symptoms)?
- Is treatment effective in patients who are frail or have comorbidities?

MRI imaging

- What is the accuracy and reliability of diagnosing ARIA in routine practice?
- higher resolution, more sensitive SWI be substituted for GRE for determining treatment eligibility and detecting ARIA-H?
- What is the projected impact of anti-A β mAbs use on MRI and PET utilization in Canada?

Organizing clinical care

- What should be the thresholds for stopping treatment, whether based on time, disease progression, or amyloid status?
- For patients that stop treatment due to effect removal of amyloid-beta, how quickly does it reaccumulate and should patients be treated again if it does?
- What is the clinical and safety profile of anti-A β mAbs in routine clinical practice?
- To obviate the need for intravenous infusion, can subcutaneous formulations with equivalent efficacy be developed?

Patient selection

- Would individuals with mixed disease (e.g., AD plus vascular disease) benefit from treatment?
- Would persons with atypical clinical syndromes (posterior cortical atrophy, frontal variant, logopenic aphasia) benefit from treatment?
- Would selecting based on tau markers identify a population with greater treatment benefits?

AD diagnostic markers

- Can capacity for CSF and PET testing in Canada be expanded to test all the patients that desire anti-A β mAbs?
- Are blood markers of AD accurate enough to be used for prescreening or diagnosis for eligibility for anti-A β mAbs?

Role of primary care and access to treatment

- How can MCI and dementia be diagnosed more accurately and efficiently in primary care?
- How can patients in remote and rural areas get access to diagnosis and treatment?
- Can anti-A β mAbs be provided to the population without causing disparities?

Potential eligible population

- What are patient and caregiver preferences for treatment?
- What is the prevalence of MCI due to AD in Canada?
- How many patients would be eligible for and select treatment?

Caso #9

Donna, 57 anni; laurea; avvocato
Vive con il coniuge e i due figli.
Autonoma nelle attività quotidiane
(BADL = 6/6, IADL = 8/8; CDR = 0.5 (SB = 1.5))

Comorbidità: disturbo dell'umore

PPA semantica

RM encefalo: atrofia temporale sx
PET cerebrale (FDG): ipometabolismo temporale sx

- MoCA = 22/30 (PE = 0) – MIS = 10/15 (PE = 2)
- s/MMSE = 28/30
- SAND: denominazione 4/14; compr. di parole 12/12
- Denominazione su descrizione 30/38

- quali bisogni?
 - quali interventi
 - quali misure
- ai bisogni di chi rispondono gli interventi?



Definition of digital health technologies (DHT)

A system that uses computing platforms, connectivity, software, and sensors for healthcare and related uses.

These technologies span a wide range of uses, from applications to support general wellness to medical device applications such as apps that provide a reminder to stay out of the sun to limit UV exposure.

They include technologies intended for use as a medical product such as digital therapeutic that provides cognitive behavior therapy, a medical product that uses consumer technology in fitting a hearing aid, or as an adjunct to other medical products (i.e., devices, drugs, and biologics) such as an app to boost adherence to a therapy.

They may also be used to develop or study medical products.



tele-
valutazione



tele-
riabilitazione



tele-
stimolazione



software
adattivi



serious games



wearable



digital
biomarkers



Valutare

- Tele-valutazione, digital biomarkers
Come misuriamo il funzionamento cognitivo?

Trattare

- Tele-riabilitazione, tele-stimolazione, software adattivi, serious games
Come interveniamo sulle funzioni cognitive?

Monitorare il paziente nel mondo reale

- Wearable, digital biomarkers
Che cosa accade al di fuori della seduta?

un serious game può essere utilizzato nella tele-riabilitazione;
un software adattivo può modificare automaticamente la difficoltà di un serious game;
un wearable può produrre dati utilizzabili come digital biomarkers;
la tele-valutazione può integrare test cognitivi tradizionali e misure digitali.



Tele-valutazione

È la valutazione neuropsicologica svolta, totalmente o parzialmente, a distanza, attraverso strumenti digitali e sistemi di videocomunicazione.

Punti chiave:

- trasferire un test tradizionale a distanza
- utilizzare un test progettato e validato in ambiente digitale/remoto

Che cosa permette

- colloquio anamnestico a distanza
- osservazione del comportamento
- somministrazione di alcuni test compatibili con la modalità remota
- screening cognitivo
- follow-up e rivalutazioni
- monitoraggio longitudinale

La domanda non è :

“Possiamo somministrare questo test online?”,

ma:

“Le condizioni di somministrazione permettono ancora un'interpretazione clinicamente valida del risultato?”



Tele-riabilitazione

L'erogazione di interventi riabilitativi a distanza, con diversi livelli di supervisione da parte del professionista.

Non consiste semplicemente nel «fare esercizi al computer da casa».

La tecnologia può aumentare:

- accessibilità
- frequenza del trattamento
- continuità assistenziale
- possibilità di esercizio nel contesto quotidiano

Può comprendere:

- esercizi cognitivi;
- colloqui e supervisione;
- training strutturati;
- attività domiciliari;
- feedback da parte del clinico;
- coinvolgimento del caregiver.

Il valore della tele-riabilitazione dipende dalla possibilità di costruire un processo terapeutico:





Tele-stimolazione

La tele-stimolazione non è un videotrattamento e non è un software di training cognitivo.

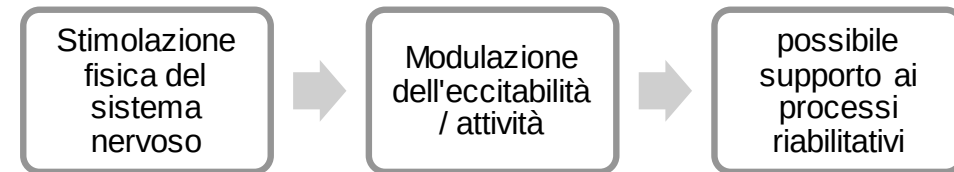
È un ambito con:

- specifiche indicazioni
- requisiti di sicurezza
- protocolli definiti
- necessità di appropriata supervisione clinica

Nella riabilitazione il paziente modifica il proprio funzionamento attraverso:



Nella stimolazione non invasiva, invece, l'intervento agisce attraverso:





Software adattivi

Un software adattivo modifica automaticamente alcuni parametri dell'intervento in funzione della prestazione dell'utente.

Un software adattivo può modificare parametri dell'intervento in funzione della performance, ad esempio:

- difficoltà
- velocità
- numero di stimoli
- complessità
- frequenza
- tipologia degli esercizi

Per esempio, se il paziente ottiene buoni risultati:



Se invece incontra difficoltà:





Serious games

I serious games sono giochi progettati con una finalità che va oltre il semplice intrattenimento, ad esempio: riabilitativa; educativa; valutativa; preventiva.

Gamification non è necessariamente serious game.

- Gamification: elementi di gioco aggiunti a un'attività, come punti, livelli, premi, classifiche
- Serious game: il gioco stesso è progettato intorno a uno specifico obiettivo non ludico

Nel contesto neuropsicologico può cercare di favorire:

- coinvolgimento
- motivazione
- aderenza
- intensità dell'esercizio
- feedback immediato

La domanda clinica non dovrebbe essere:

“È divertente?”

ma:

“Quale processo cognitivo vogliamo modificare e il gioco produce davvero un comportamento coerente con quell'obiettivo?”



Wearables

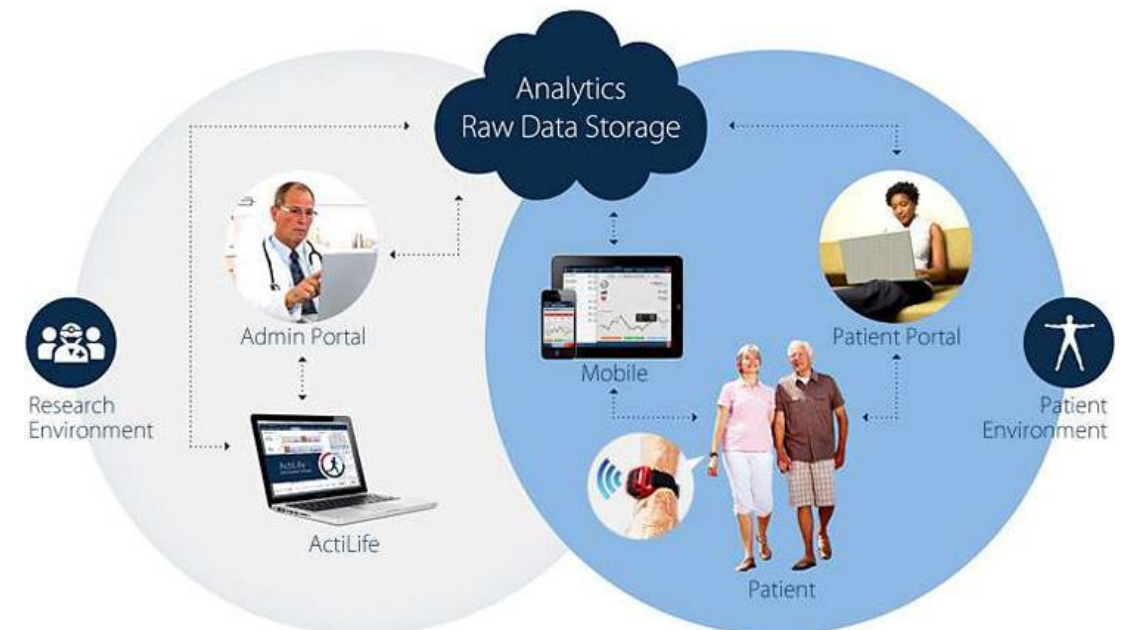
I wearable sono dispositivi indossabili in grado di raccogliere dati fisiologici o comportamentali.

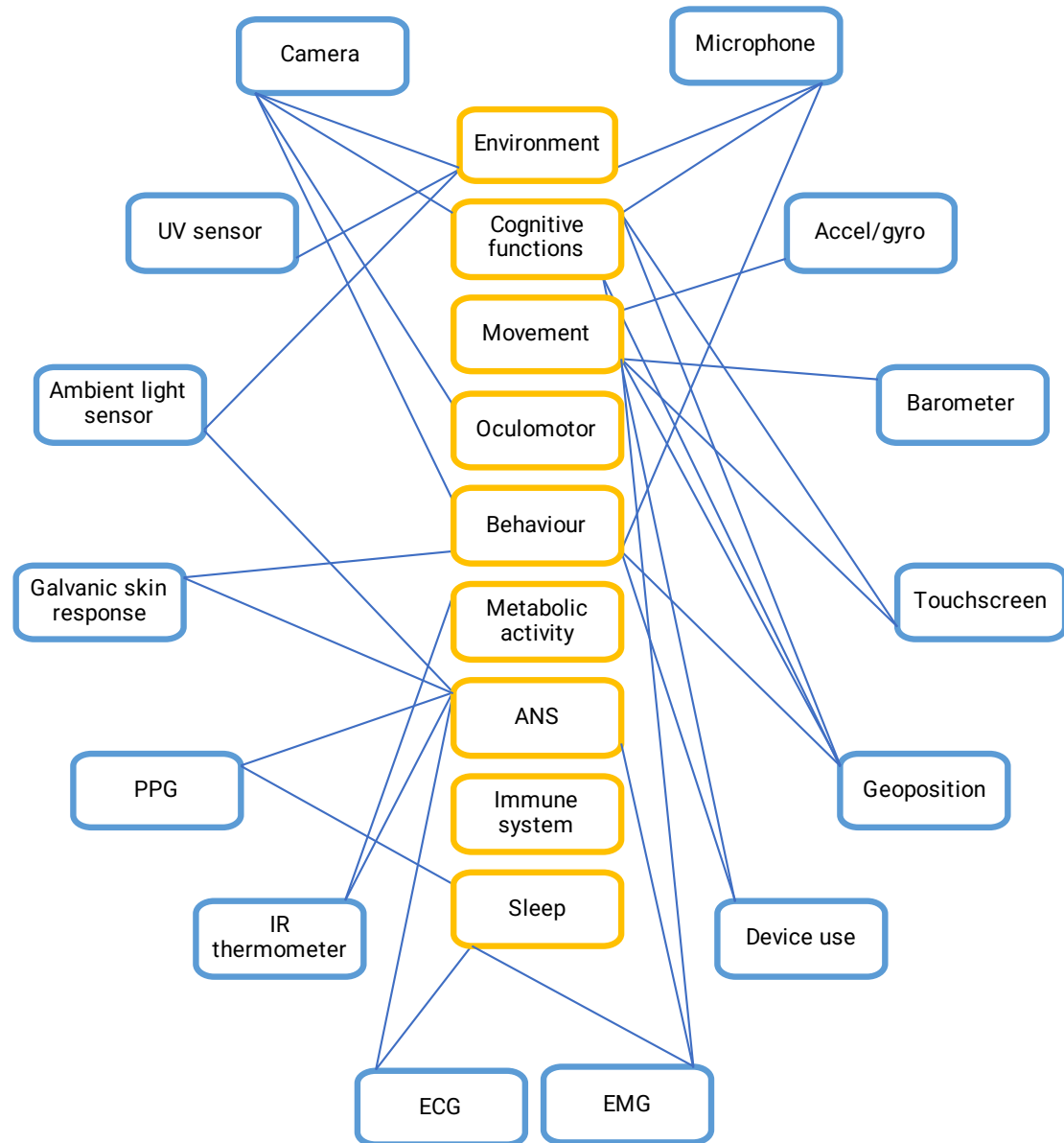
La valutazione neuropsicologica tradizionale osserva il paziente in un momento e in un contesto specifico.

Il wearable può permettere, almeno potenzialmente, di osservare il paziente nel tempo e nel suo ambiente di vita.

Nel paziente con disturbi cognitivi possono potenzialmente fornire informazioni relative, ad esempio, a:

- attività motoria
- sonno
- ritmo sonno-veglia
- attività quotidiana
- parametri fisiologici





Active data collection

- user is prompted to perform a measurement and/or enter a metric value, e.g., a digital e-assessment cognitive test that probes memory on a tablet or a prompted voice test that probes vocal cord tremor.
- measurements usually targeted at addressing specific metrics previously correlated with the disease.

Passive data collection

- metric values acquired unbeknownst to the user, e.g., a smartwatch-based step counter that continuously estimates step symmetry and length or a smart ring-based continuous heart rate monitor that picks up heart rate variability
- daily interaction with mobiles/wearables can result in a rich, high-frequency longitudinal data set that can be mined for signatures of a disease—while using users as their own control.
- Strengths:
 - high frequency or even continuous data acquisition,
 - objectivity (not influenced by user perspective and learning effects),
 - low patient burden, which can lead to higher adherence.
- Weaknesses:
 - limited to particular metrics that can be collected nonactively
 - expensive computationally and storage wise
 - require complex analysis tools to extract useful information

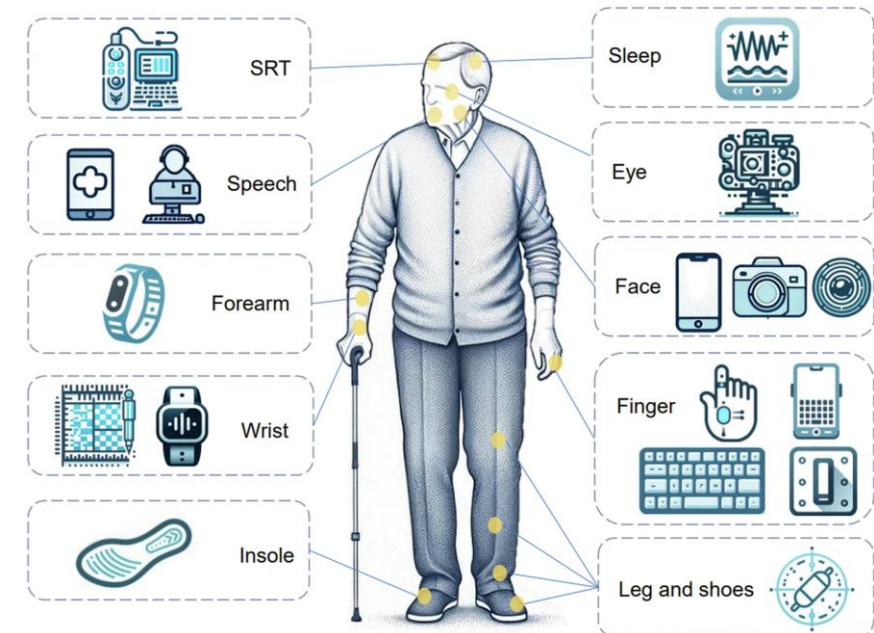


Digital biomarkers

Un digital biomarker è un indicatore quantitativo ottenuto attraverso tecnologie digitali che può essere utilizzato per descrivere, monitorare o prevedere aspetti rilevanti dello stato di salute o del funzionamento.

I dati possono provenire da:

- wearable
- smartphone
- tablet
- computer
- sensori
- pattern di interazione con dispositivi digitali





Biomarker category	BEST definition	Digital biomarker example
Diagnostic biomarker	A biomarker used to detect or confirm the presence of a disease or condition of interest or to identify individuals with a subtype of the disease	An algorithmic classification of cardiovascular features extracted from optical sensors on wearable devices to identify atrial fibrillation
Pharmaco-dynamic/ response biomarker	A biomarker used to show that a biological response has occurred in an individual who has been exposed to a medical product or an environmental agent	A wrist-worn DHT may collect accelerometer data and use the data to detect physiological changes (for e.g., tremor and bradykinesia) in response to a pharmacological agent
Monitoring biomarker	A biomarker measured repeatedly for assessing the status of a disease or medical condition or for evidence of exposure to (or effect of) a medical product or an environmental agent	An accelerometer-based sensor device that collects data about chest and limb movement to measure gait in patients with Huntington's Disease

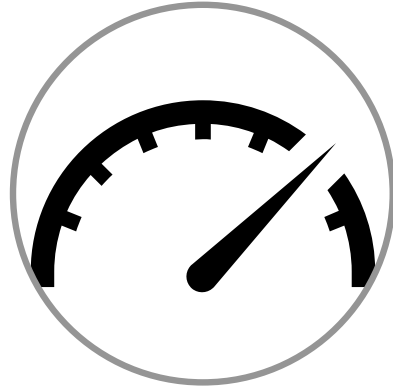


Categoria	Esempi pratici	A cosa servono
Piattaforme di stimolazione cognitiva	CogniFit, Lumosity, BrainHQ	Propongono esercizi per allenare memoria, attenzione, linguaggio, velocità di elaborazione e funzioni esecutive.
Programmi di riabilitazione adattiva	Constant Therapy, programmi di riabilitazione computerizzata che modificano automaticamente la difficoltà	Il software adatta gli esercizi alle prestazioni della persona: se un compito diventa troppo facile, aumenta la difficoltà; se è troppo difficile, la riduce.
Serious games	Giochi terapeutici per memoria, attenzione, orientamento o abilità motorie; ad esempio giochi in cui bisogna ricordare una sequenza o raggiungere determinati obiettivi	Utilizzano la struttura e la motivazione tipiche del videogioco con finalità riabilitative o educative.
Realtà virtuale (VR)	Visori come Meta Quest utilizzati con ambienti virtuali per esercitarsi a fare la spesa, muoversi in una città o svolgere attività motorie	Permette di simulare situazioni reali in un ambiente controllato e sicuro.
Realtà aumentata (AR)	Applicazioni che sovrappongono indicazioni digitali all'ambiente reale, per esempio frecce visualizzate sullo smartphone per indicare il percorso	Fornisce informazioni e indicazioni direttamente durante lo svolgimento di un'attività reale.
Applicazioni per ADL	App che guidano una persona nella preparazione di un pasto, nell'igiene personale, nel vestirsi o nella gestione della spesa	Supportano le Activities of Daily Living, cioè le attività della vita quotidiana, favorendo l'autonomia.
Sistemi di promemoria e compensazione	Google Calendar, promemoria sullo smartphone, smartwatch con notifiche, app per ricordare farmaci o appuntamenti	Non allenano necessariamente la funzione cognitiva, ma compensano una difficoltà, aiutando la persona a ricordare appuntamenti, attività o scadenze
Tecnologie assistive	Sintesi vocale, lettori dello schermo, tastiere o mouse adattati, dispositivi per il controllo vocale, sistemi di comunicazione aumentativa	Facilitano l'accesso alle informazioni e lo svolgimento delle attività quando una persona presenta limitazioni cognitive, motorie, sensoriali o comunicative



Digital biomarker

- Tasking a study participant to complete a structured tapping exercise on the smart phone for measuring location of the tap and time delays between taps for identifying signal for an early sign of a neurological disorder



Performance outcome

- Tasking a study participant to complete a structured tapping exercise on the smart phone for measuring the study participant's functional ability



Patient-reported outcome

- Physical function questionnaire that asks a study participant about hand-related activities of daily living



Clinician-reported outcome

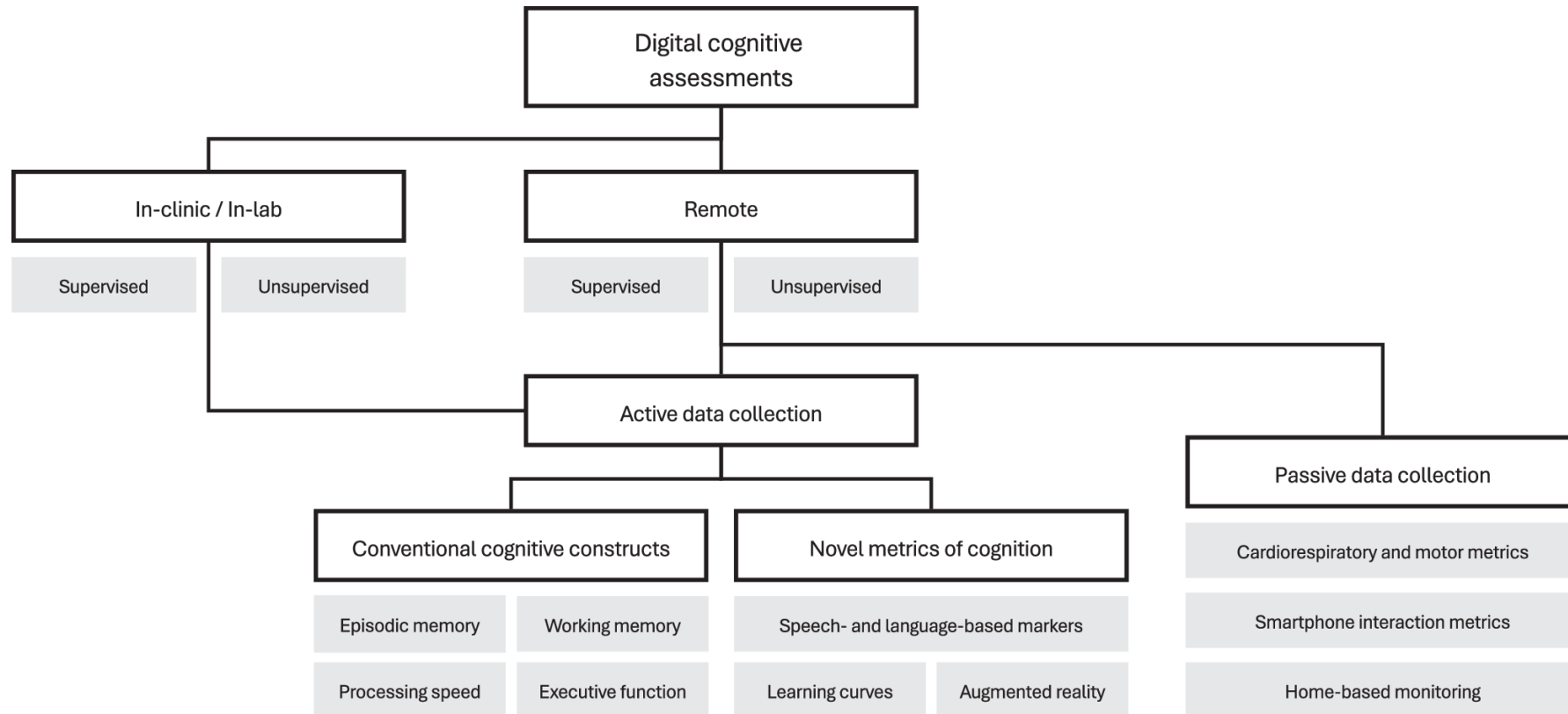
- Clinician observing a study participant complete a hand exercise and grading the participant's performance

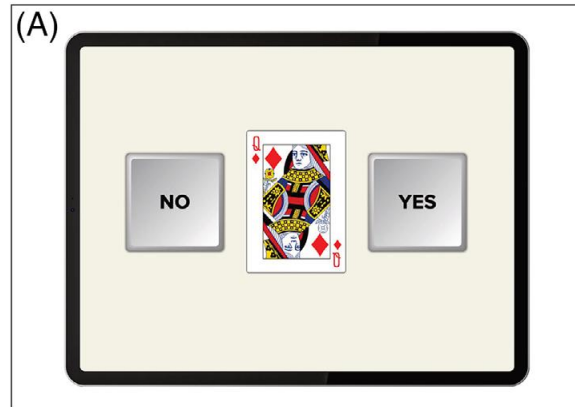


Observer-reported outcome

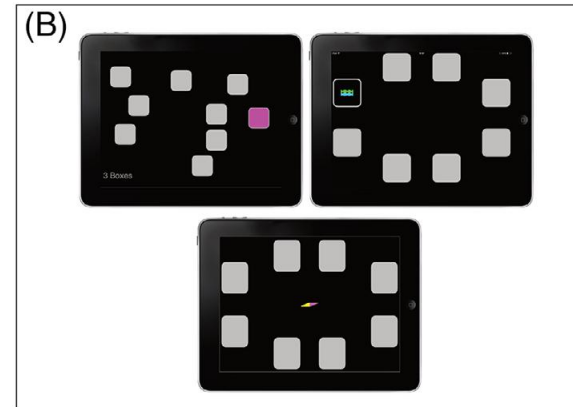
- Life partner reporting observations of spouse doing certain hand-related functions



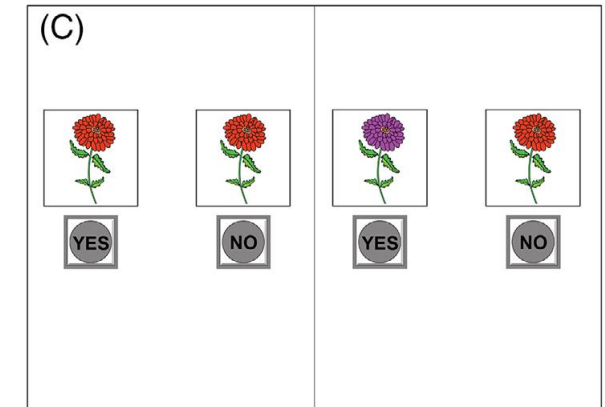




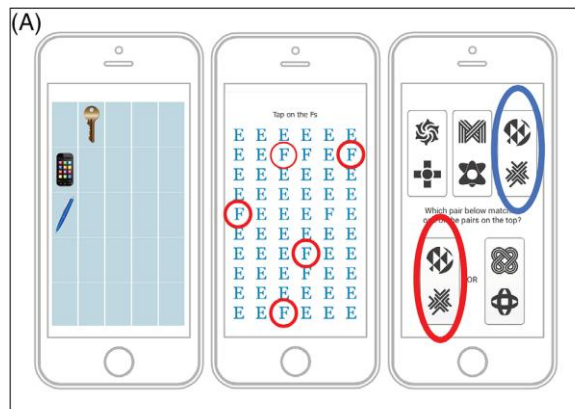
Cogstate One Back tests



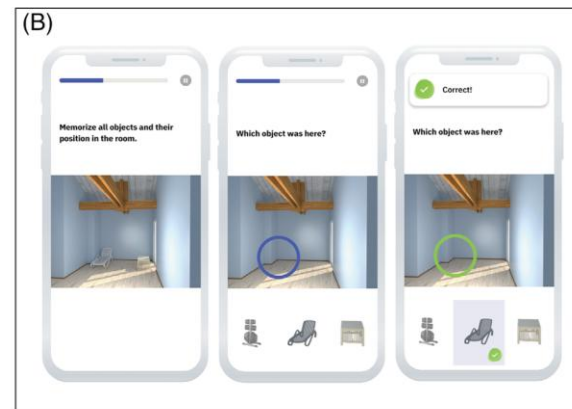
CANTAB Spatial Span and Paired Associates Learning



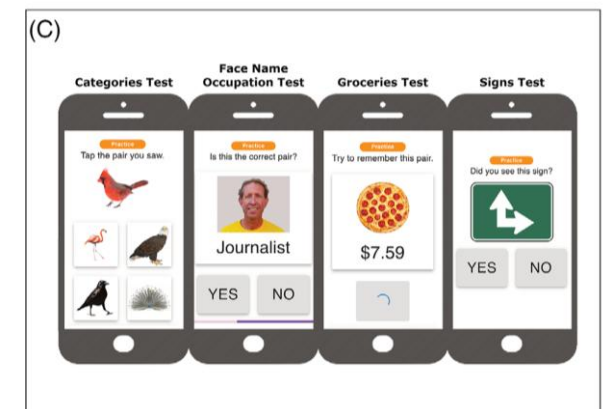
NIH-Toolbox Pattern Comparison Processing Speed Test



Ambulatory Research in Cognition (ARC) Symbols Test, Grids Test, and Prices Test



neotiv Objects-in-Rooms Recall test



Boston Remote Assessment for Neurocognitive Health



Validation of primarily in-clinic computerized and tablet-based cognitive assessment

Instrument	Authors	Longitudinal/ cross-sectional	Platform	Validation	Effect size	Biomarker	Participants (n)
Cogstate C3	Papp et al. (2020)	Cross-sectional	Tablet	Lower scores associated with A β	Small effect (d = 0.11)	[18F]florbetapir- PET	4486
NIHTB-CB	Snitz et al. (2020)	Cross-sectional	Tablet	Lower scores associated with tau in higher Braak regions	Small/moderate effect (β = -0.19 to -0.28)	[11C]PiB-PET [18F]AV1451- PET	118
Cogstate CPAL	Baker et al. (2019)	Longitudinal (36 months)	Personal computer	Lower training effect in A β + CN	Small effect (d = 0.25 to 0.30)	[11C]PiB-PET	356
Cogstate CBB	Mielke et al. (2016)	Longitudinal (30 months)	Personal computer	No significant correlation between A β and cognition	No effect	[11C]PiB-PET	464
CANTAB	Bischof et al. (2016)	Cross-sectional	Personal computer	Lower memory scores associated with higher A β	Moderate effect (r = 0.47 to 0.48)	[18F]florbetapir- PET	147
Cogstate CBB	Lim et al. (2015)	Longitudinal (36 months)	Personal computer	Decline in memory greater in A β + CN	Small/moderate effect (d = 0.39 to 0.59)	[11C]PiB-PET	178
NIHTB-CB and Cogstate C3	Buckley et al. (2017)	Cross-sectional	Tablet	Memory tasks associated with PACC	Moderate/large effect (ρ r = 0.49 to 0.58)	Paper/pencil validation	50



Validation of remotely administered tablet- and smartphone-based cognitive assessment and other novel types of cognitive assessment

Instrument	Authors	Longitudinal/ cross-sectional	Platform	Validation	Effect size	Biomarker	Participants (n)
FNAME	Samaroo et al. (2020)	Longitudinal	iPad	Diminished learning associated with greater amyloid and tau PET burden	Moderate effect (d = 0.60)	[11C]PiB-PET, [18F]flortaucipir-PET	94
ORCA-LLT	Lim et al. (2020)	Longitudinal	Any platform using web-browser	Lower learning curves in A β + CN	Large effect (d = 2.22)	[11C]PiB-PET, [18F]florbetapir-PET, or [18F] flutemetamol-PET	80
Sea Hero Quest	Coughlan (2019)	Cross-sectional	Smartphone	Wayfinding discriminated between carriers and non-carriers	Acceptable discrimination (AUC = 0.71)	APOE	60
Speech analysis	Verfaillie et al. (2019)	Cross-sectional	Audio recorder	Fewer specific words associated with A β burden	Moderate (β = 0.48 to 0.69)	CSF A β 42, [18F]florbetapir-PET	63
Spatial Navigation task	Allison et al. (2016)	Cross-sectional	Computer	Lower results on wayfinding in A β + CN	Moderate effect (d = 0.76)	CSF A β 42	71
VPC task using eye-tracking devices	Bott et al. (2018)	Cross-sectional	Eye-tracking camera and device embedded camera	Eye movement associated with PACC and NIHTB-CB	Moderate effect (ρ r = 0.35-0.39)	Paper/pencil validation	49



Digital cognitive assessment

ÖHMAN 2021

Approccio promettente ma ancora iniziale

Validità soprattutto preliminare

Associazioni con biomarcatori generalmente deboli-moderate

Dubbi su usabilità, attrition e qualità del dato

Potenziale futuro

POLK 2025

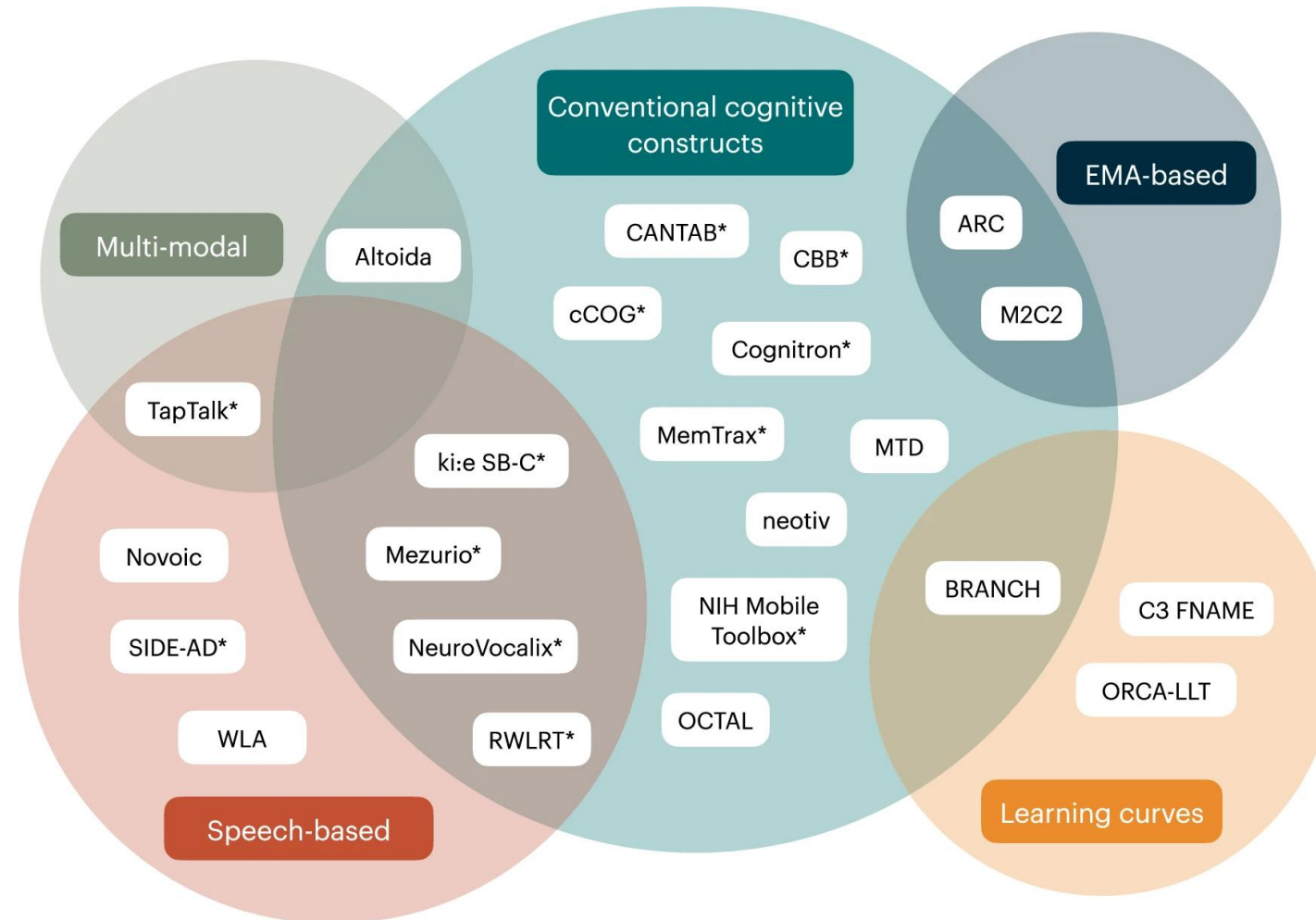
Ampio sviluppo di strumenti remote / unsupervised

Studi di validazione più robusti

Alcuni strumenti mostrano associazioni con amyloid/tau

Problemi ancora presenti, soprattutto validazione psicometrica e implementazione

Possibile applicazione concreta in trial e monitoraggio longitudinale



ARC Ambulatory Research in cognition, BRANCH Boston Remote Assessment for Neurocognitive Health, C3 FNAME Computerized Cognitive Composite Face-Name Associative Memory Exam, CANTAB Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CBB Cogstate Brief Battery, ki:e SB-C ki:elements Speech Biomarker for Cognition, M2C2 Mobile Monitoring of Cognitive Change, MTD Mayo Test Drive, NIH National Institutes of Health, OCTAL Oxford Cognitive Testing Portal, ORCA-LLT Online Repeatable Cognitive Assessment—Language Learning Test, RWLRT ReVeRe Word List Recall Test, SIDE-AD Speech for Intelligent cognition change tracking and DEtection of Alzheimer's disease, WLA Winterlight Assessment.

*Tools awaiting validation for use in preclinical AD samples.



IL NEUROPSICOLOGO NELL'ERA DELLA DIGITAL COGNITION

OGGI

Somministra e interpreta test
Valuta la performance in un momento
Utilizza test standardizzati
Interpreta punteggi
Valutazione prevalentemente in presenza
Supporto alla diagnosi

FUTURO PROSSIMO

Integra dati cognitivi multimodali
Monitora il cambiamento nel tempo
Valida e interpreta digital biomarkers
Interpreta pattern individuali longitudinali
Valutazione ibrida: clinic + remote
Decision support + prognosi + monitoraggio



Digital divide e valutazione cognitiva digitale: una sfida per il futuro

DIGITAL ACCESS $\neq$ DIGITAL COMPETENCE

54,3% 16–74 anni con competenze digitali $\geq$ base
→ **target UE 2030: 80%**

Il divario aumenta con l'età:

20–24 anni → **71.7%**

55–59 anni → **49.1%**

65–74 anni → **27.4%**

Competenze digitali «almeno di base» secondo DigComp

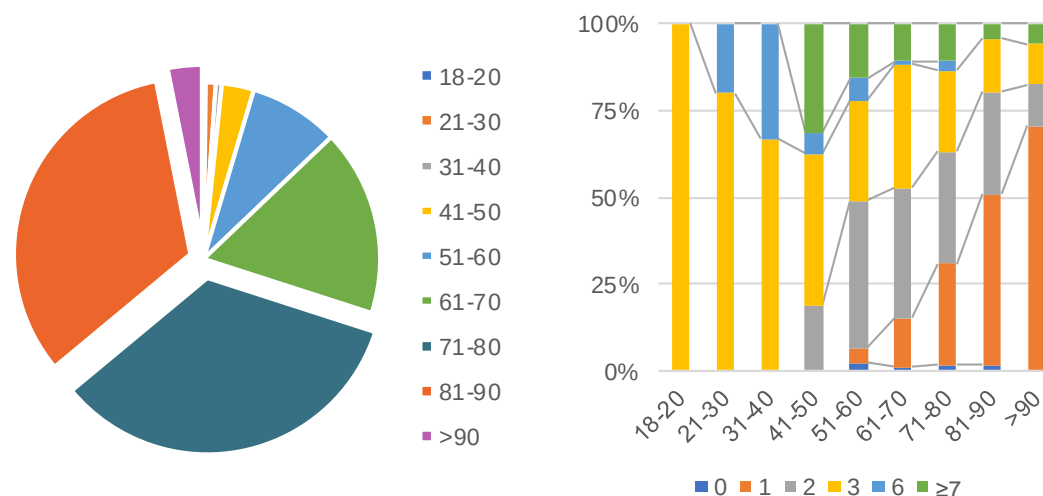
Informazione e dati	Comunicazione e collaborazione	Creazione di contenuti	Sicurezza	Problem solving
cercare, selezionare, valutare e organizzare informazioni digitali	comunicare, condividere, collaborare e gestire la propria identità digitale	creare / modificare contenuti e comprendere copyright e licenze	Proteggere dispositivi, dati personali, privacy, salute e benessere	risolvere problemi tecnici, scegliere strumenti appropriati e riconoscere le proprie lacune digitali

La familiarità con smartphone/Internet **non garantisce** competenze digitali adeguate.

Le difficoltà riguardano soprattutto **sicurezza, gestione dei dati e problem solving**.

Età, istruzione e territorio possono influenzare l'accesso e la performance.

Il rischio è confondere una **difficoltà digitale** con una **difficoltà cognitiva**.





TECNOLOGIA

È utile se...

- è accessibile
- la persona la sa utilizzare
- è compatibile con le sue capacità
- è accettata
- risolve un problema significativo
- può essere mantenuta nel tempo
- non aumenta inutilmente il carico del caregiver

La tecnologia non è un **intervento**

È un **mezzo** attraverso cui possiamo erogare un intervento

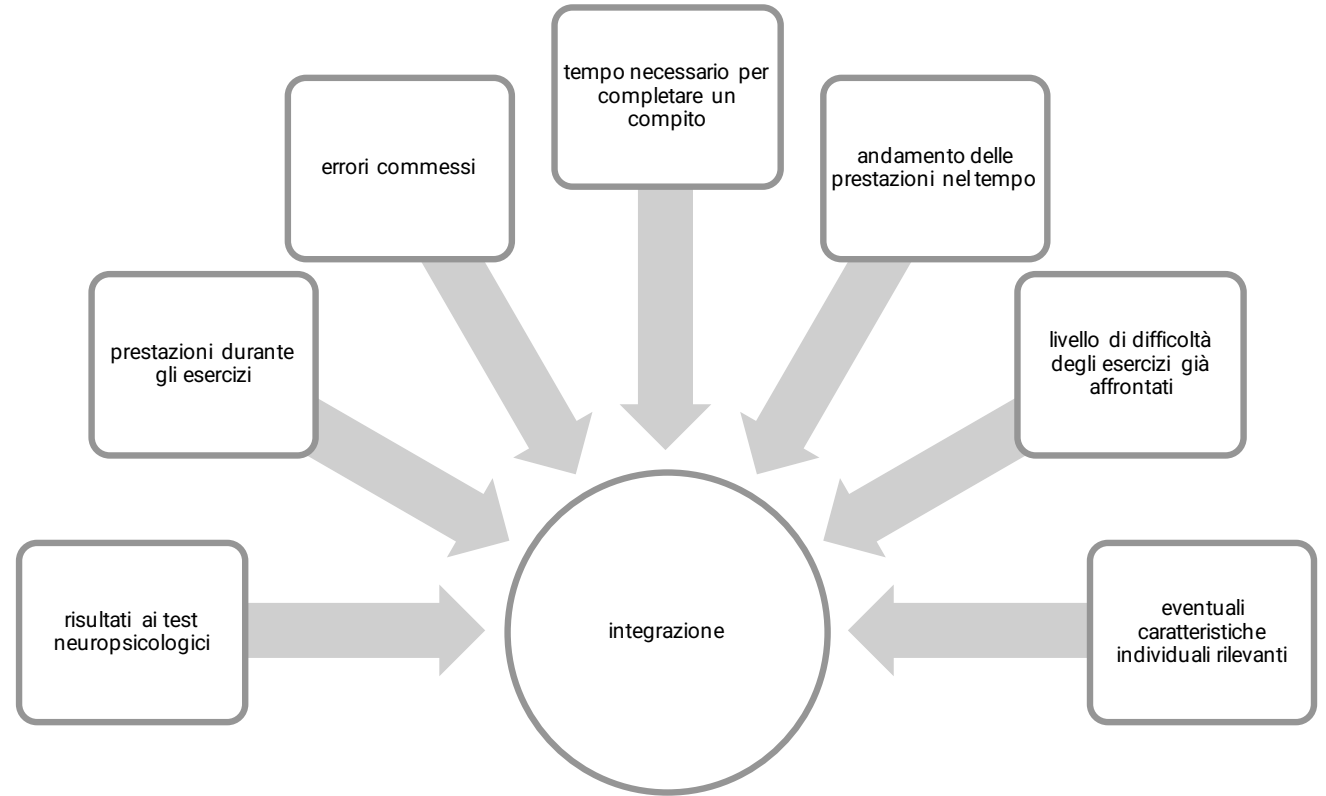




Personalizzazione

L'AI può aiutare a costruire un percorso riabilitativo più adatto alle caratteristiche della singola persona.

L'algoritmo può contribuire a individuare quali abilità allenare, con quale frequenza e a quale livello di difficoltà.



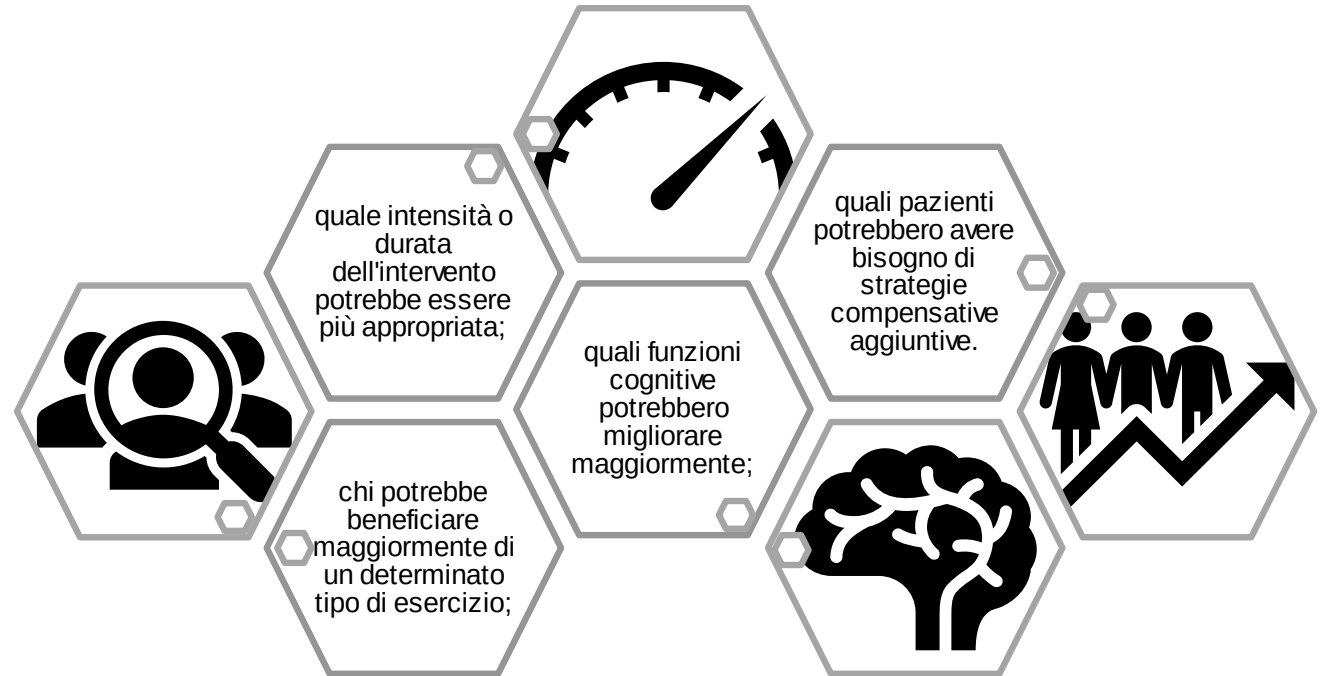


Predizione della risposta al trattamento

Attraverso tecniche di machine learning, un sistema può analizzare i dati di numerosi pazienti che hanno seguito percorsi riabilitativi e cercare di identificare pattern associati a una maggiore o minore risposta al trattamento.

È importante però sottolineare che si tratta di una predizione probabilistica, non di una certezza.

La risposta individuale può essere influenzata da numerosi fattori e la previsione dell'algoritmo non dovrebbe sostituire la valutazione clinica.



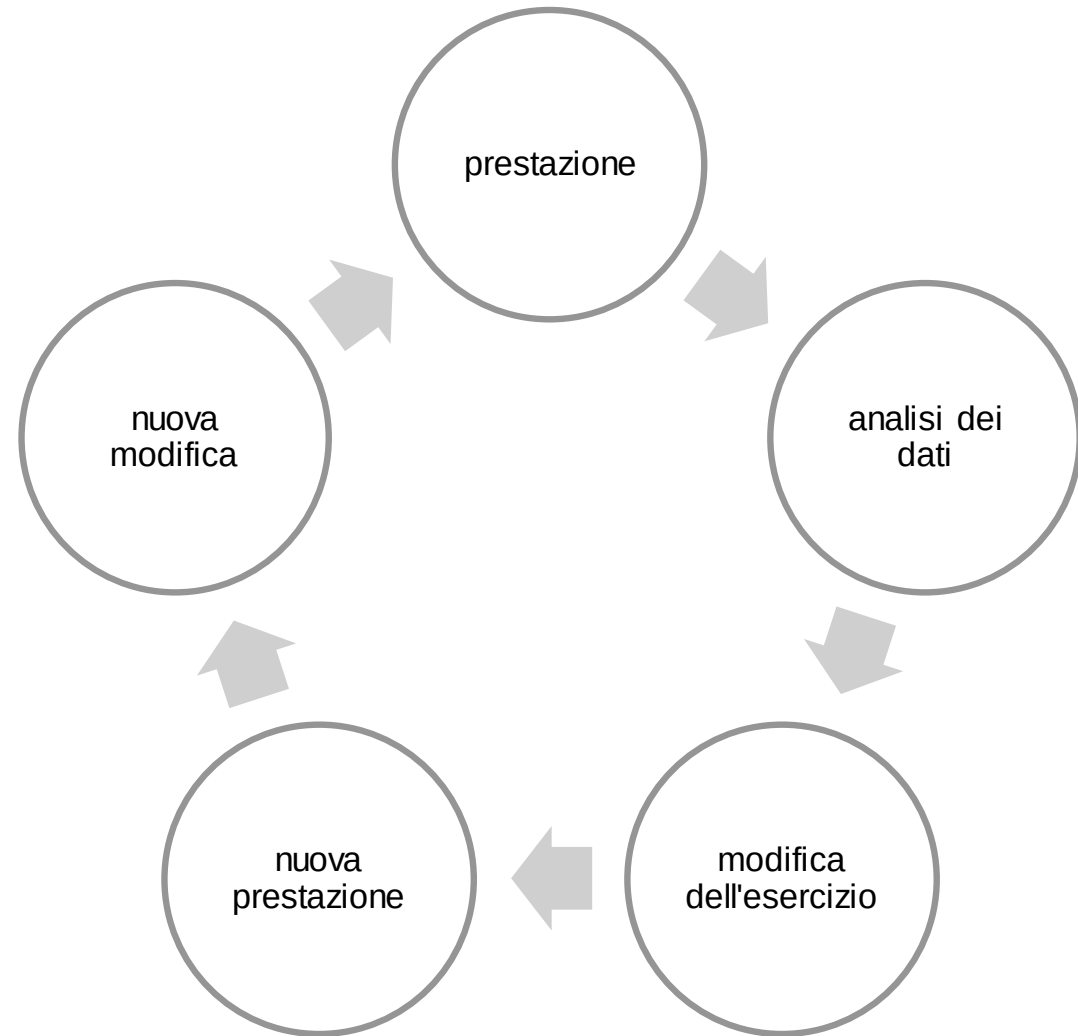


Adattamento dinamico

In un programma tradizionale, il livello di difficoltà può essere stabilito dal terapeuta e modificato periodicamente.

Un sistema intelligente può invece modificare il compito quasi in tempo reale sulla base delle prestazioni della persona.

Questo permette di mantenere il compito in una zona di difficoltà adeguata, evitando che sia troppo facile (con scarsa efficacia) o troppo difficile (con frustrazione e possibile abbandono).





Supporto alle decisioni cliniche

Il sistema può integrare diverse informazioni e presentare al neuropsicologo, psicologo, logopedista o altro professionista una sintesi utile per prendere decisioni

Queste informazioni possono aiutare il professionista a decidere se mantenere il trattamento, modificarlo o introdurre una strategia differente





costi quel che costi ...

Quanto costa questa soluzione alla persona e alla famiglia?

- tempo
- fatica
- spostamenti
- dipendenza
- motivazione
- carico del caregiver
- complessità



SWOT Analysis

S: punti di forza

- Riguardano le risorse e le capacità interne su cui si può contare

W: punti di debolezza

- Rappresentano i limiti o le carenze interne su cui bisogna intervenire per migliorare.

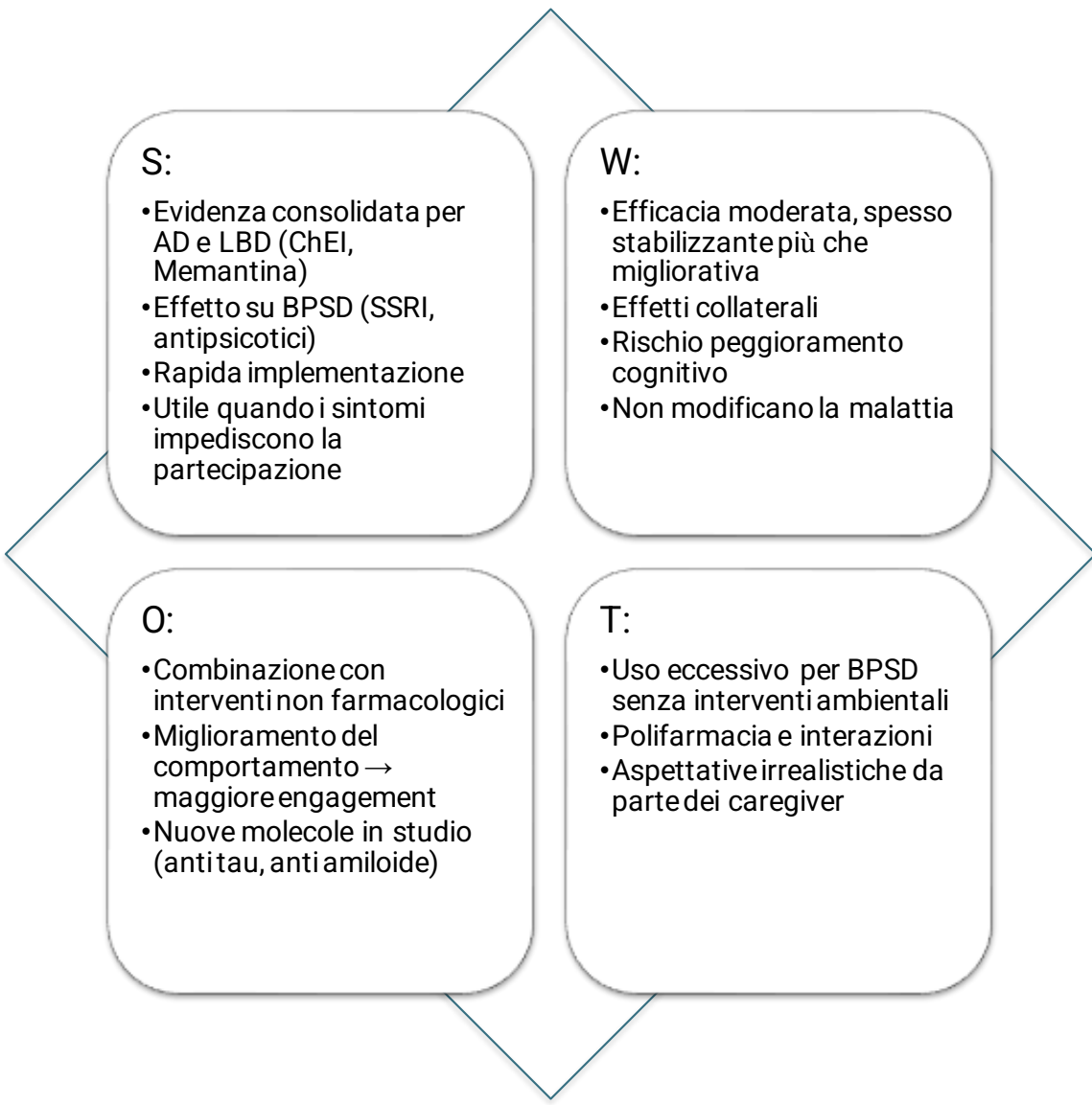
O: opportunità

- Sono le circostanze esterne favorevoli che possono essere sfruttate per crescere o ottimizzare la cura

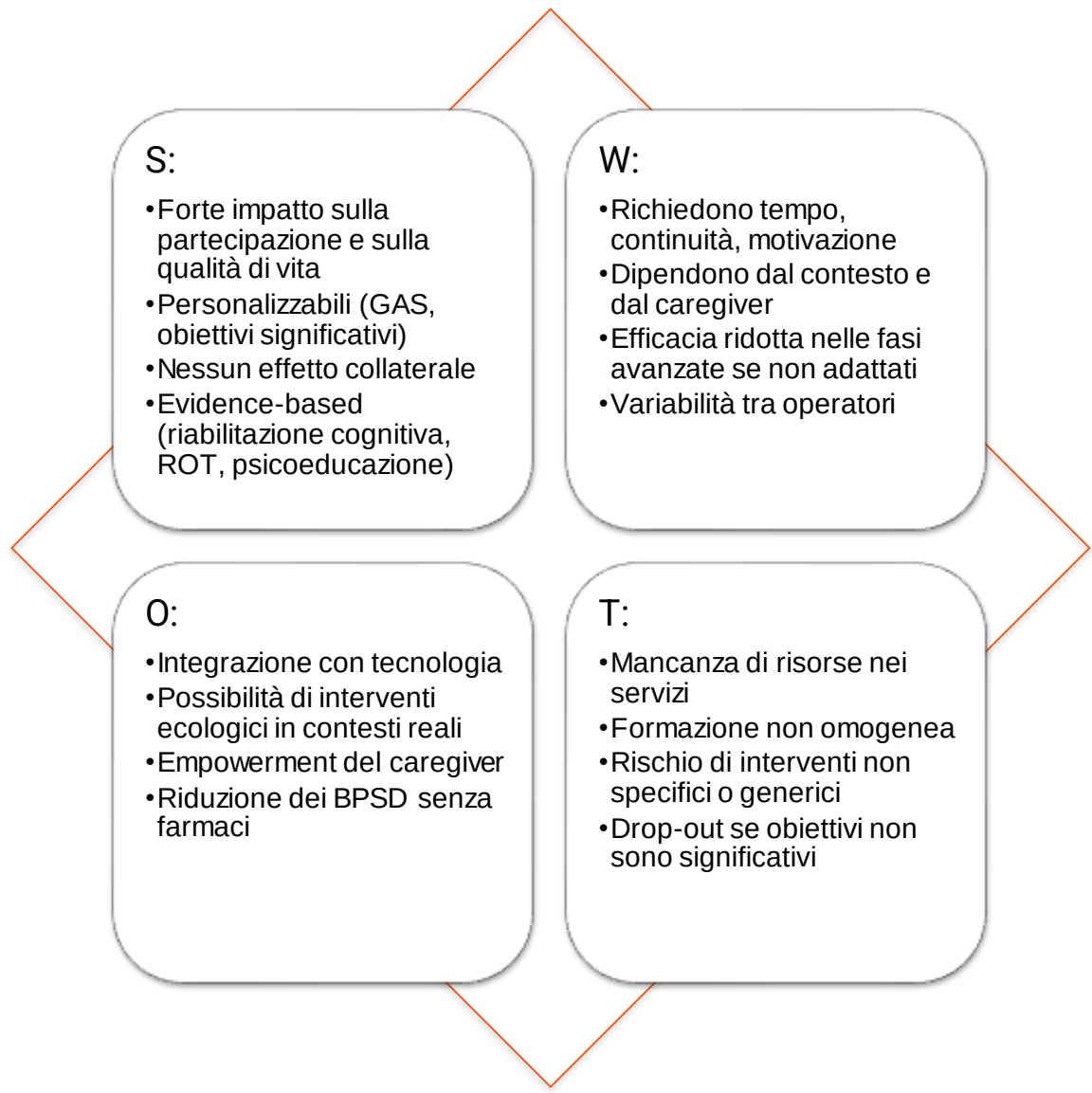
T: minacce

- Sono i rischi e gli ostacoli esterni non controllabili che possono compromettere il successo del percorso di cura o del servizio

Interventi farmacologici



Interventi non farmacologici



Tecnologie



S:

- Elevato engagement -
- Possibilità di training ecologico e sicuro (VR)
- Monitoraggio continuo (sensori, domotica)
- Accessibilità (tele-riabilitazione)

W:

- Richiedono alfabetizzazione digitale
- Costi iniziali
- Non sempre evidence-based
- Rischio di sovrastimare la tecnologia rispetto al contesto

O:

- Integrazione con riabilitazione tradizionale
- Personalizzazione automatica
- Supporto al caregiver (alert, reminder)
- Riduzione delle barriere ambientali

T:

- Soluzioni commerciali non validate
- Rischio di sostituire la relazione terapeutica
- Problemi di privacy e gestione dati
- Abbandono se troppo complessi

La diagnosi non esaurisce la complessità del paziente.

Pazienti con la stessa diagnosi possono avere profili cognitivi, funzionali, comportamentali e assistenziali profondamente diversi.



Il trattamento deve essere costruito sul fenotipo individuale.

Comorbidità, fragilità, politerapia, sintomi neuropsichiatrici, autonomia e contesto familiare condizionano la scelta terapeutica.



Il profilo neuropsicologico è parte del processo decisionale.

Non serve soltanto a definire la diagnosi, ma contribuisce a identificare bisogni, punti di forza, vulnerabilità e obiettivi realistici.



Gli obiettivi terapeutici devono essere esplicitati prima di scegliere l'intervento.

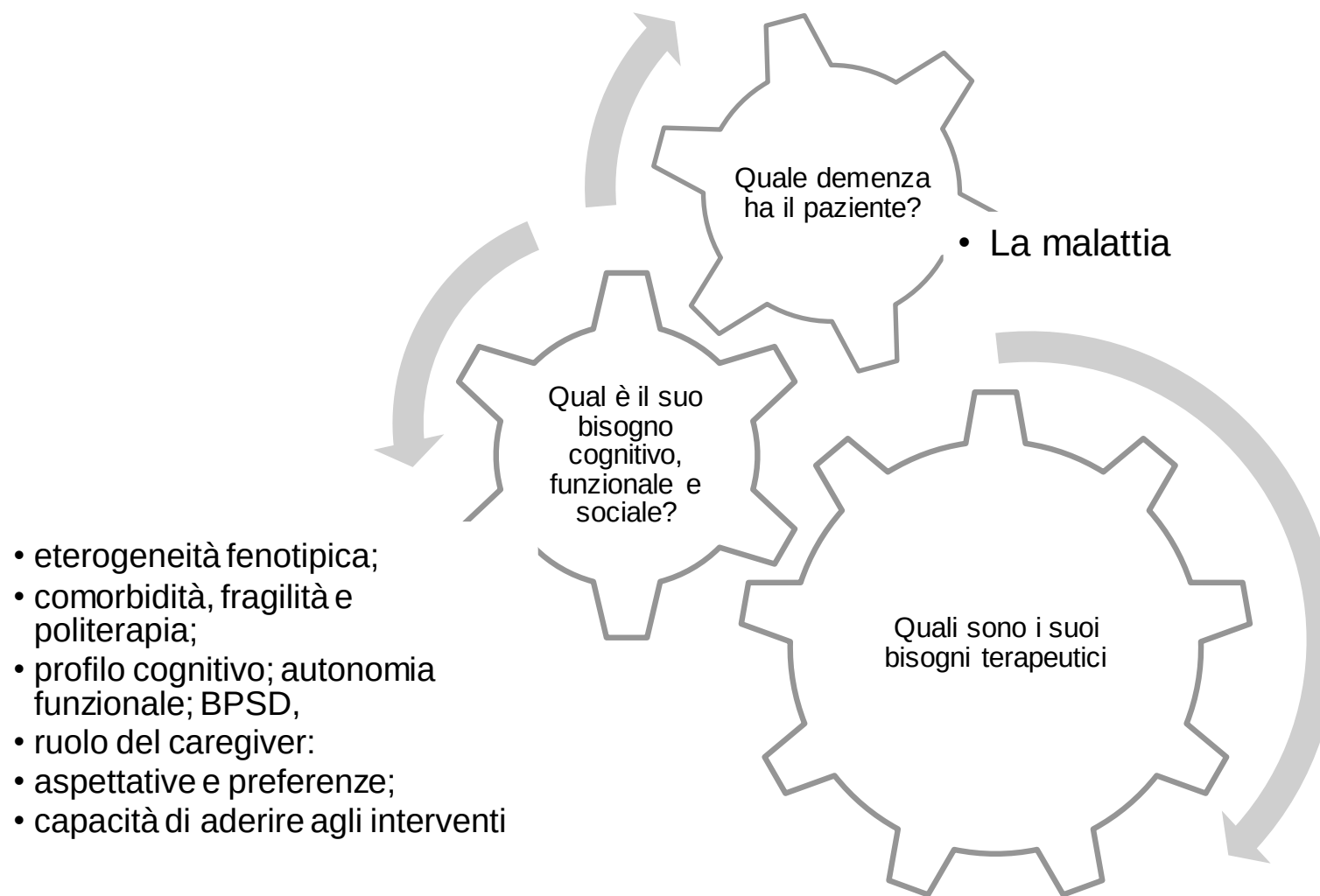
Stabilizzare la cognizione, preservare l'autonomia, ridurre il burden del caregiver o migliorare la qualità di vita non sono necessariamente lo stesso obiettivo.

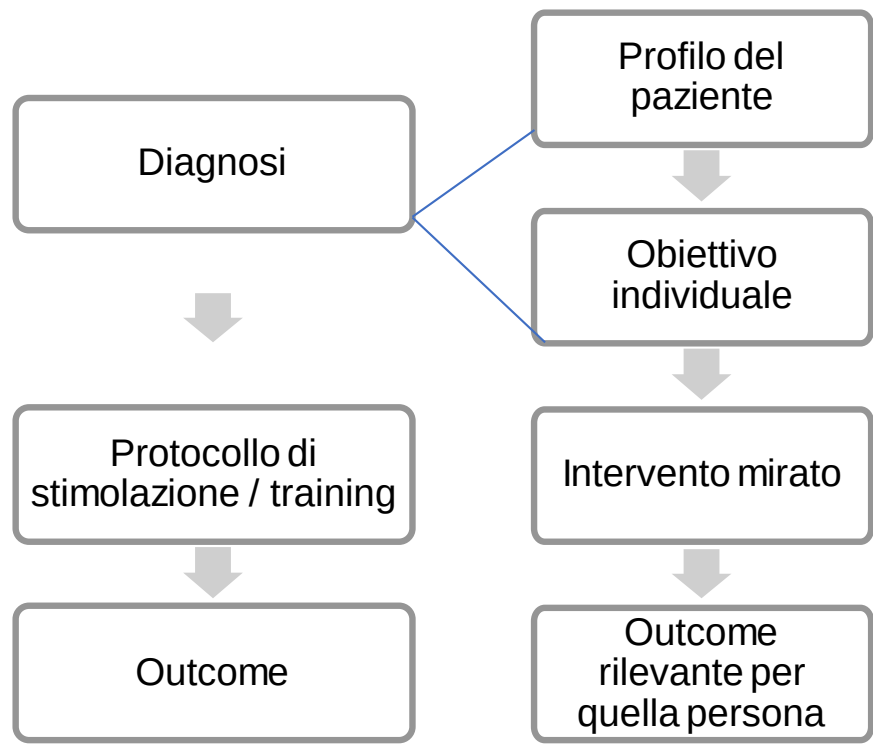


La complessità richiede un approccio longitudinale.

Il piano terapeutico deve poter essere modificato in funzione dell'evoluzione clinica e della risposta al trattamento.

Un cambiamento di prospettiva





quale dominio è compromesso?
quali funzioni sono preservate?
quali attività quotidiane sono problematiche?
quali strategie compensatorie sono possibili?

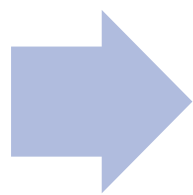
quali sono gli obiettivi del paziente?
quali sono quelli del caregiver?

Vecchio paradigma	Nuovo paradigma
Diagnosi → intervento	Profilo → intervento
Training della funzione	Obiettivo funzionale
Miglioramento al test	Beneficio nella vita reale
Singolo intervento	Approccio multidominio
Protocollo standard	Approccio personalizzato
Setting clinico	Mondo reale
Outcome cognitivi	Cognizione + funzione + qualità di vita
Neuropsicologo come valutatore	Neuropsicologo come co-autore del progetto terapeutico

Risk reduction of cognitive decline and dementia
WHO guidelines, second edition



trattare il deficit cognitivo



modificare il contesto biologico, cognitivo, fisico e sociale nel quale il deficit si manifesta

La cosa importante non è l'invecchiamento, ma l'uomo che è vecchio

La cosa importante non è la malattia, ma l'uomo che ha la malattia

Caso #10

Uomo, 61 anni; disoccupato (ex impiegato);
laurea in scienze politiche

Vive con la sua compagna. Non ha figli.

Malattia di Alzheimer (liquor); stage = 3 (MCI/AD)

MoCA = 20/30 (PE = 1; MMSE stimato = 26/30,
PE = 0;

CDR = 0.5, SB = 4.5

Comorbidità: ipertensione arteriosa; ipertrofia
prostatica

In terapia con galantamina

Chi è la persona?

- a.cosa conta per lei?
- b.cosa vuole mantenere?
- c.chi è importante intorno a lei?

Qual è il problema?

- a.cognitivo?
- b.emotivo/comportamentale?
- c.funzionale?
- d.relazionale?
- e.ambientale?

Per chi è un problema?

- a.paziente?
- b.caregiver?
- c.entrambi?
- d.famiglia?
- e.contesto lavorativo?

Cosa vogliamo cambiare?

- a.Un solo obiettivo, SMART.

Quale intervento?

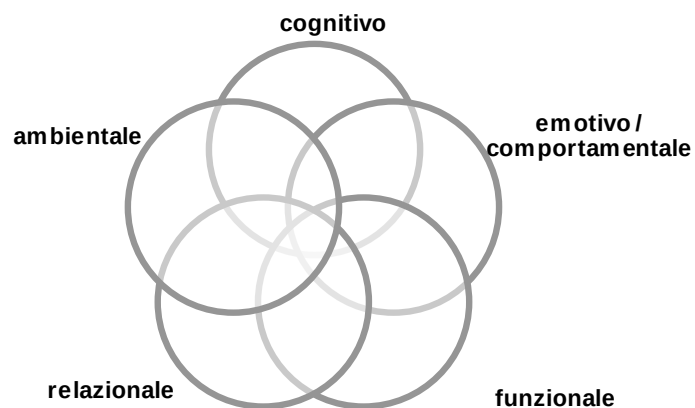
- a.cosa facciamo?
- b.con chi?
- c.dove?
- d.con quale frequenza?
- e.per quanto tempo?

Come sapremo se ha funzionato?

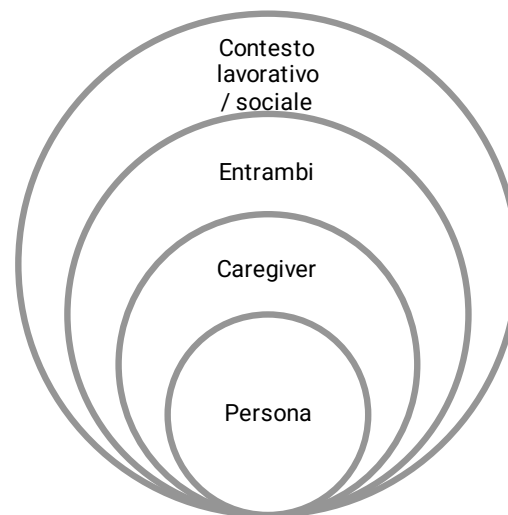
- a.Quale cambiamento?
- b.Come lo misuriamo?



1. Chi è questa persona? Individuare 3–5 parole chiave che descrivono la persona e ciò che per lei è importante



2. Qual è il problema?

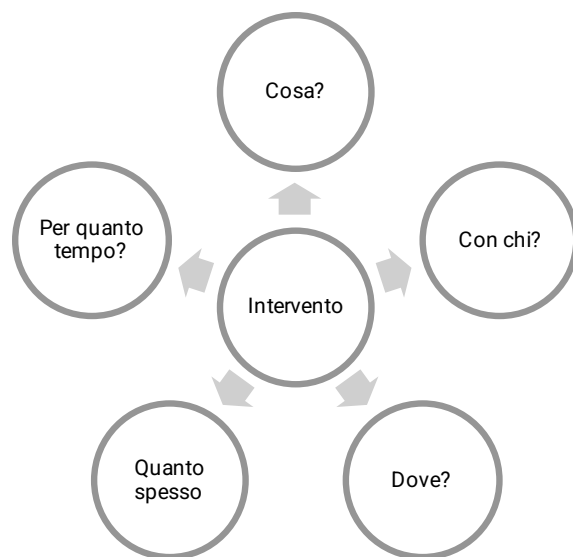


3. Per chi è un problema?

S	È specifico?
M	Come sapremo se è stato raggiunto?
A	È raggiungibile?
R	È rilevante per quella persona?
T	Entro quando?

4. Qual è l'obiettivo?

5. Cosa facciamo?



Che cosa misuriamo?

Come lo misuriamo?

Chi lo misura?

Quando lo misuriamo?

Quale cambiamento
consideriamo
clinicamente significativo?

6. Come sappiamo se ha funzionato?

