

The Roche logo is a blue hexagon with the word "Roche" in white, sans-serif font inside. The background of the top half of the page is a light blue gradient with a white, stylized network of lines and circular nodes, resembling a molecular or neural structure.

Roche


# ***La gestione del paziente con malattia di Alzheimer: dal sospetto alla diagnosi precoce fino all'assistenza integrata***

Analisi dello scenario italiano e linee di indirizzo  
per ottimizzare il percorso di malattia

The edra logo consists of the lowercase letters "edra" in a black, sans-serif font. The letter "e" is white and is set within a red square. The letters "d", "r", and "a" are black. The background of the bottom half of the page is a light blue gradient with a white, stylized network of lines and circular nodes, similar to the top section but less dense.

edra





***La gestione del paziente  
con malattia di Alzheimer:  
dal sospetto alla diagnosi precoce  
fino all'assistenza integrata***

Analisi dello scenario italiano e linee di indirizzo  
per ottimizzare il percorso di malattia



Copyright © 2021 by EDRA S.p.A.

EDRA S.p.A.  
Via G. Spadolini 7  
20141 Milano, Italia  
Tel. 02 88184.1  
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Chief Business & Content Officer: Ludovico Baldessin

Responsabile Editoriale: Susanna Garofalo

La realizzazione di questo documento è stata possibile grazie a un tavolo di lavoro a cui hanno partecipato gli autori di questa pubblicazione.  
Il Progetto editoriale è stato realizzato grazie al supporto di Roche S.p.A.

Edizione riservata per i professionisti della salute.

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni espresse in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Pubblicato nel mese di Luglio 2021.

## EXPERT PANEL

*Coordinatore*

**Luca Pani**, Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica dell'Università di Modena e Reggio Emilia e di Psichiatria Clinica dell'Università di Miami

Board Scientifico

**Lorenzo Angelone**, Direttore Sanitario AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

**Francesca Arosio**, Psicologa, Federazione Alzheimer Italia

**Cristina Basso**, UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Veneto

**Ovidio Brignoli**, Vice Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

**Amalia Cecilia Bruni**, Responsabile Centro Regionale di Neurogenetica, Azienda Sanitaria Provinciale Catanzaro, Presidente SINDEM

**Fiorenzo Corti**, Vice Segretario Nazionale Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG)

**Marco Cossolo**, Presidente Federazione Nazionale Unitaria titolari di Farmacia (Federfarma)

**Monica Maria Grazia Di Luca**, Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

**Massimo Filippi**, Professore Ordinario di Neurologia, Università Vita Salute San Raffaele di Milano, Direttore Unità di Neurologia, Neuroriabilitazione, Neurofisiologia e Neuroimaging Research Unit, Ospedale San Raffaele di Milano

**Carlo Gabelli**, Direttore del Centro Regionale per lo studio e la cura dell'Invecchiamento Cerebrale (CRIC) della Regione Veneto, AOU Padova

**Giacomo Koch**, Professore Ordinario di Fisiologia Università di Ferrara; Direttore del laboratorio di Neuropsicofisiologia Sperimentale, Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma

**Paola Lattuada**, Direttore Generale Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

**Andrea Mandelli**, Presidente Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI)

**Patrizia Mecocci**, Professore Ordinario di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia; Presidente Accademia di Geriatria

**Alessandro Padovani**, Professore Ordinario di Neurologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali dell'Università degli Studi di Brescia

**Fabio Pammolli**, Professore Ordinario di Economia e Management,  
Dipartimento di Economia Gestionale, Politecnico di Milano

**Lucilla Parnetti**, Professore Associato, Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera di Perugia

**Mario Plebani**, Professore Ordinario di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica,  
Direttore del Dipartimento Servizi di Diagnostica Integrata, AOU di Padova

**Mario Possenti**, Segretario generale, Federazione Alzheimer Italia

**Alfredo Procaccini**, Vice Presidente Vicario Federazione Nazionale Unitaria Titolari  
di Farmacia (Federfarma)

**Fabrizio Tagliavini**, Direttore Scientifico Fondazione IRCCS Istituto Neurologico  
Carlo Besta (FINCB), Milano

**Gioacchino Tedeschi**, Professore Ordinario di Neurologia, Clinica Neurologica,  
AOU Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”, Presidente SIN

**Orazio Zanetti**, Direttore UO Alzheimer-Centro per la Memoria, IRCCS Istituto Centro San  
Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia

## SOMMARIO

Introduzione.....	9
<b>1.</b> Scenario italiano: impatto epidemiologico, sociale ed economico della malattia di Alzheimer.....	13
<b>2.</b> Il ruolo della consapevolezza di malattia.....	17
<b>3.</b> Prevenzione e diagnosi precoce.....	23
<b>4.</b> Iter diagnostico: strumenti, strutture e figure professionali coinvolte.....	29
<b>5.</b> La terapia attuale e le sfide (e speranze) per il futuro.....	37
<b>6.</b> Presa in carico e follow-up.....	42
<b>7.</b> La governance della malattia di Alzheimer.....	47
<b>7.1</b> Normativa di riferimento in Italia.....	49
<b>7.2</b> PDTA e figure professionali coinvolte.....	53
<b>7.3</b> Eterogeneità dei CDCD e approccio non uniforme al paziente.....	56
<b>7.4</b> Costi della malattia di Alzheimer.....	58
<b>8.</b> Paziente e caregiver.....	61
<b>9.</b> Conclusioni.....	65
Bibliografia.....	67





## INTRODUZIONE

Le demenze rappresentano una delle maggiori sfide per i sistemi sanitari, in virtù della loro crescente prevalenza, destinata a raddoppiare nel prossimo ventennio fino a raggiungere nel nostro Paese circa 2,5 milioni di persone affette nel 2040, e del significativo impatto che esse hanno sulla tenuta complessiva del sistema socio-sanitario nazionale. Il percorso di gestione delle demenze e della più comune tra esse, la malattia di Alzheimer, acquista quindi una sempre maggiore priorità nei piani di programmazione sanitaria e impone una rivalutazione dei modelli clinico-organizzativi attuali affinché sia possibile garantire un'efficace continuità assistenziale e risposte adeguate ai bisogni del malato attraverso l'ottimizzazione delle risorse disponibili e l'implementazione di modelli integrati di cura.

Un panel multidisciplinare, composto da esperti di diversa specializzazione e coordinato dal Prof. Luca Pani, si è confrontato sui percorsi di gestione della persona affetta da malattia di Alzheimer per valutare la situazione attuale, analizzandone i punti di forza e i principali gap, e per proporre eventuali soluzioni, al fine di ottimizzare l'intero percorso del paziente con deficit cognitivo dal sospetto

di malattia alla definizione di un piano diagnostico-terapeutico integrato. Le valutazioni condotte dal panel hanno anche riguardato gli aspetti relativi alla governance, i modelli organizzativi-assistenziali vigenti e la sostenibilità. Il panel multidisciplinare concorda sulla necessità di stilare un documento che definisca il *patient journey* ottimale e che sia rivolto a tutte le figure coinvolte nel percorso di malattia sin dal primo sospetto, cioè neurologi, psichiatri, geriatri, radiologi, *biomarker expert*, psicologi, assistenti sociali, fisioterapisti, infermieri, medici di medicina generale (MMG), farmacisti, associazioni di pazienti, istituzioni sanitarie.

Questo documento è stato concepito per favorire la consapevolezza relativamente ai disturbi cognitivi e in particolare alla malattia di Alzheimer, a partire dalla consapevolezza di malattia della comunità e degli operatori sanitari, fino a discutere i temi cruciali della diagnosi precoce, della presa in carico e dell'accesso alle cure, con un'enfasi sulla complessità della gestione del paziente, che diventa (insieme alla famiglia e ai caregiver) il fulcro di ogni riflessione.

Il presente documento non intende fornire una descrizione esaustiva di tutte le conoscen-

ze attuali sulla malattia di Alzheimer, quanto piuttosto presentare una sintesi ragionata dello stato dell'arte individuando i punti chiave più attuali che necessitano di una riflessione multidisciplinare attraverso la condivisione delle esperienze positive degli esperti. In questa ottica, il documento è espressione del percorso di confronto collegiale tra gli esperti che hanno collaborato al progetto, con l'auspicio che esso possa informare e guidare futuri interventi e scelte strategiche per lo scenario italiano, anche in vista dell'approva-

zione del finanziamento per il Piano Nazionale Demenze con l'istituzione di un Fondo per la malattia di Alzheimer e per le demenze (15 milioni di euro per il triennio 2021-2023, art. 1, comma 330) nell'ambito della Legge di Bilancio 178/2020.

Il panel multidisciplinare si augura che il presente documento sia una lettura interessante e stimolante da utilizzare anche come guida aggiornata per quanti sono impegnati quotidianamente nella gestione dei pazienti con malattia di Alzheimer.

## KEY POINTS

**La malattia di Alzheimer (AD) richiede l'implementazione di modelli omogenei e integrati di presa in carico e una riorganizzazione degli attuali percorsi assistenziali.**

- È auspicabile garantire un appropriato finanziamento per la promozione di diagnosi e presa in carico tempestive e di un accesso universalistico alle future terapie innovative.
- Occorre investire in modo continuo nella formazione di tutte le figure sanitarie che intervengono nel percorso di cura del paziente e nel supporto alle famiglie.

**È necessario promuovere la *disease awareness* attraverso campagne di sensibilizzazione ed eventi educazionali coinvolgendo le associazioni di pazienti, le società scientifiche e i ricercatori per ridurre lo stigma sociale associato all'AD.**

**Una diagnosi precoce assicura la possibilità di una presa in carico tempestiva e quindi un potenziale ritardo della progressione di malattia con conseguente ottimizzazione delle risorse sanitarie.**

- Favorire la caratterizzazione della popolazione precoce a rischio attraverso lo sviluppo e l'impiego di carte del rischio da parte del MMG, considerato anello centrale della formulazione del sospetto diagnostico e del successivo invio ai Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD).
- Promuovere sin dalle fasi precoci l'impiego appropriato di marcatori sia liquorali sia ematici (quando disponibili).
- Sviluppare centri ospedalieri con capacità "laboratoristiche" dedicate all'AD per supportare i clinici di riferimento nella richiesta dei test biomolecolari.

**È auspicabile ridurre la disomogeneità nell'approccio diagnostico e terapeutico nei CDCD.**

- Definire standard di riferimento e criteri di accreditamento per i CDC.
- Promuovere un aggiornamento periodico del Piano Nazionale Demenze e del monitoraggio dell'entità del suo recepimento a livello regionale.
- Favorire la costruzione di un sistema informativo integrato dedicato alle demenze.
- Aggiornare le Linee di Indirizzo Nazionali sul percorso diagnostico-terapeutico assistenziale per le demenze per uniformare il percorso del paziente in tutti i suoi step.

**È necessario avviare studi per individuare come profilare la popolazione eleggibile a un eventuale trattamento innovativo, potenzialmente molto oneroso per il sistema sanitario nazionale, e come gestire la popolazione che invece ne risulterebbe esclusa.**

**Occorre ottimizzare la continuità assistenziale rafforzando il dialogo tra i CDCD e il territorio (ad es., centri diurni, residenze socio-assistenziali, sistema delle cure domiciliari) e tra le figure in essi operanti al fine di offrire il miglior supporto possibile ai pazienti e alle famiglie nel lungo termine.**

**È necessario agire a livello del welfare familiare per dare servizi a supporto della famiglia e/o del caregiver dei pazienti, ad esempio investendo nella implementazione dei centri diurni.**

## SCENARIO ITALIANO: IMPATTO EPIDEMIOLOGICO, SOCIALE ED ECONOMICO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

### EXECUTIVE SUMMARY

A livello globale, il progressivo invecchiamento della popolazione generale ha reso le demenze una vera e propria emergenza socio-sanitaria la cui rilevanza epidemiologica, gestione ad alta complessità e implicazioni socio-economiche richiedono interventi programmatici e scelte strategiche.

**Nell'ambito delle demenze, l'AD è la forma più comune e colpisce attualmente circa 600.000 italiani.**

**L'AD è una patologia con un significativo impatto sociale e risulta distruttiva sia per il paziente che per la sua famiglia.** L'AD provoca disfunzione sociale e professionale e, infine, perdita dell'autonomia negli atti della vita quotidiana, condannando chi ne è affetto a dipendere dall'attività di cura e assistenza di terze persone. **Circa 3 milioni di cittadini, nel loro compito giornaliero di caregiver familiari, sono direttamente o indirettamente coinvolti nell'assistenza dei loro cari.**

È stato stimato che **il costo medio annuo per paziente, comprensivo dei costi diretti e indiretti sia familiari sia a carico del sistema sanitario nazionale e della collettività, è pari a 70.587 euro**, cifra che, moltiplicata per la quota attuale di malati, si traduce in oltre 42 miliardi di euro.

**L'AD rappresenta una delle maggiori sfide per il sistema sanitario e sociale del nostro Paese** e richiede l'implementazione di modelli omogenei e integrati di presa in carico e una riorganizzazione dei percorsi assistenziali.

Il progressivo invecchiamento della popolazione generale, sia nei Paesi occidentali sia in quelli in via di sviluppo, ha reso le demenze una vera e propria emergenza socio-sanitaria la cui rilevanza epidemiologica, gestione ad alta complessità e implicazioni socio-economiche richiedono interventi programmatici, scelte strategiche e disponibilità di risorse ingenti per far fronte alle crescenti necessità dei soggetti affetti da demenza<sup>1</sup>.

Secondo l'Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Italia è il Paese più longevo d'Europa, con 13,4 milioni di ultrasessantenni, pari al 22% della popolazione, mentre quasi il 17% della popolazione ha superato i 65 anni di età, per un totale di 9,5 milioni. Ne consegue un preoccupante incremento potenziale delle patologie età-correlate, tra cui le demenze, di cui è stato stimato soffrirne circa 1,2 milioni di cittadini italiani<sup>2</sup>.

**Nell'ambito delle demenze, la malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune e colpisce attualmente circa 600.000 italiani<sup>2</sup>, sebbene tale cifra potrebbe essere di gran lunga sottostimata a causa dell'assenza di un registro nazionale che censisca i soggetti malati di demenza e quindi di AD.** In linea con questa potenziale sottostima,

uno studio condotto presso il Politecnico di Milano dal gruppo di ricerca coordinato dal Prof. Pammolli ha elaborato stime dell'impatto dell'AD in Italia indicando la presenza di circa 1,7 milioni di soggetti affetti nel 2020 e stimandone un incremento fino a 2,5 milioni nel 2040. L'AD insorge più frequentemente dopo i 65 anni di età e colpisce prevalentemente il sesso femminile, che si caratterizza per un'aspettativa di vita più prolungata. L'Italia, dunque, sembrerebbe in linea con il trend europeo di crescita stimato per le persone con AD che risulterà quasi raddoppiato entro il 2040 (13,1 milioni vs 7.5 milioni nel 2013)<sup>3</sup>.

**L'AD è una patologia con un significativo impatto sociale<sup>4</sup>.** È una malattia con una lunga fase pre-clinica e, successivamente, caratterizzata da una progressiva compromissione cognitiva e comportamentale, che provoca disfunzione sociale e professionale e, infine, perdita dell'autonomia negli atti della vita quotidiana<sup>5</sup>. **È una patologia drammatica e distruttiva sia per il paziente sia per la sua famiglia, che annienta la persona in quello che ha di più intimo: le emozioni, il cervello, la personalità e le relazioni con l'ambiente. Il decorso della patologia com-**

promette nel tempo l'autosufficienza degli individui, condannando chi ne è affetto a dipendere dall'attività di cura e assistenza di terze persone. È stato stimato che circa 3 milioni di cittadini, nel loro compito giornaliero di *caregiver familiari*, siano direttamente o indirettamente coinvolti nell'assistenza dei loro cari<sup>2</sup>, a cui si aggiunge nel 38% dei casi una/un badante per la gestione domiciliare del malato<sup>6</sup>. Tuttavia, la valutazione del capitale umano coinvolto direttamente o indirettamente nella cura di questi malati prevede anche la stima del personale sanitario. È stato stimato che vi siano circa 2000 operatori sanitari impegnati nei Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) a cui si aggiungono gli operatori socio-sanitari (le cui numeriche non sono facilmente quantificabili ma legate al grado di assistenza fornito al paziente, ad esempio se in rapporto 1 operatore:1 ospite del centro), impegnati nei centri diurni e diurni integrati (n=537) e nelle strutture residenziali (n=728) distribuiti sul territorio italiano a supportare la famiglia laddove la gestione domiciliare dei malati si riveli insufficiente o non commisurata ai bisogni crescenti<sup>7</sup>.

L'AD ha anche un forte impatto sulle risorse del sistema sanitario nazionale (SSN) in termini di personale medico e socio-sanitario al servizio dei 579 CDCD, di spese legate agli accessi ai CDCD e alle eventuali ospedalizzazioni, di costi legati ai farmaci specifici per l'AD (nota 85 Agenzia Italiana

del Farmaco, AIFA), alle visite, agli ausili e ai servizi socio-sanitari. Una ricerca del Censis, effettuata in collaborazione con l'Associazione Italiana malattia di Alzheimer nel 2016, aveva stimato che il costo medio annuo per paziente (CMAP), comprensivo dei costi diretti e indiretti sia familiari sia a carico del SSN e della collettività, fosse pari a 70.587 euro, cifra che moltiplicata per la quota attuale di malati si traduce in oltre 42 miliardi di euro<sup>8</sup>. Tale dato è allarmante se si pensa che l'AD rappresenta "solo" la sesta causa di morte in Italia e se si relaziona alla spesa in Italia per la prima causa di morte, le patologie cardiovascolari, che ammonta a 21 miliardi di euro<sup>4</sup>.

**L'AD rappresenta quindi una delle maggiori sfide per il sistema sanitario e sociale del nostro Paese**, richiedendo l'elaborazione di strategie per erogare servizi efficaci e sostenibili e la programmazione di interventi volti a garantire la continuità assistenziale, limitando la potenziale frammentazione della cura in quanto erogata da molteplici professionisti afferenti a strutture diverse e scarsamente tra loro comunicanti. **Occorre dunque cambiare l'approccio a una problematica la cui complessità necessita di risposte adeguate ai bisogni del malato per costruire l'ecosistema Alzheimer di domani attraverso l'implementazione di modelli omogenei e integrati di presa in carico che puntino al coordinamento delle cure per garantire continuità, omogeneità,**

**equità.** Dato l'alto impatto socio-sanitario di questa malattia cronica, è fondamentale considerare anche le importanti conseguenze per il paziente, il suo ambiente di vita e il relativo gravoso coinvolgimento dei caregiver. Sono quindi necessarie soluzioni operative che tengano conto del modificarsi delle condizioni complessive della persona malata e dei suoi caregiver, per garantire cura e assistenza appropriate nelle diverse fasi della malattia. **L'analisi del *patient journey*, l'ottimizzazione dei test diagnostici e delle strategie terapeutiche, la valutazione dei bisogni assistenziali, la necessità di ottimizzare le risorse disponibili, il principio di sostenibilità sono i punti cardine per poter riorganizzare i percorsi assistenziali.** La comprensione di quanto si renda necessario implementare o revisionare può essere guidata, come da un *fil rouge*, da una mappa

concettuale espressa dal *disease pathway* all'interno del quale molteplici figure e strutture sanitarie risultano invariabilmente coinvolte e per le quali si auspica un *engagement* costante a beneficio del paziente (Figura 1).

Nei capitoli che seguono il documento **intende individuare i principali gap e le figure il cui coinvolgimento risulterebbe decisivo al superamento delle criticità evidenziate, e intende presentare le proposte operative elaborate dal panel multidisciplinare con l'auspicio che esse possano trovare realizzazione a beneficio sia del crescente numero di soggetti e loro cari che quotidianamente affrontano questa malattia sia degli operatori sanitari e decisori politici che sono invariabilmente coinvolti nella gestione clinica, socio-assistenziale ed economica di questa malattia.**

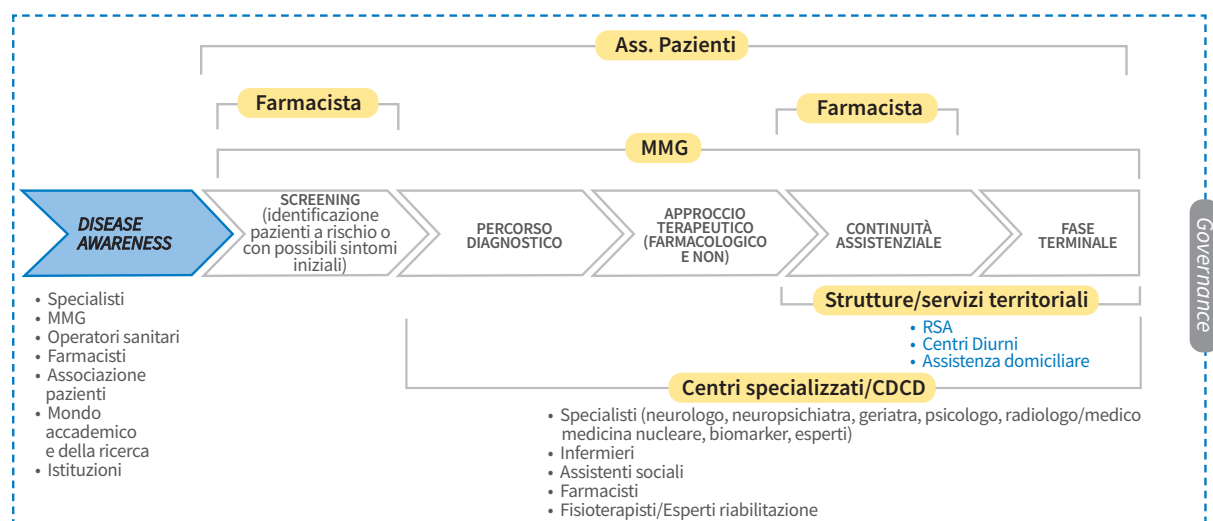


Figura 1. Malattia di Alzheimer: *disease pathway*.



### EXECUTIVE SUMMARY

**La demenza è spesso percepita, sia dall'opinione pubblica che dagli operatori sanitari, come associata a un vero e proprio stigma sociale; infatti, il soggetto affetto da demenza è percepito come impulsivo e imprevedibile e quindi pericoloso per chi lo circonda. Tuttavia, lo stigma ancora troppo radicato risulta il più grande limite alla possibilità delle persone di migliorare sensibilmente il loro modo di convivere con la demenza. È fondamentale quindi promuovere la consapevolezza di malattia presso la comunità in termini di maggiore comprensione di cosa significhi la malattia e in cosa si traduca nella vita di chi ne è affetto e dei suoi caregiver affinché ne sia tutelato il diritto a una presa in carico integrata e sostenibile. Infine, promuovere la consapevolezza di malattia significa promuovere la sostenibilità dell'ecosistema Alzheimer nel suo complesso.**

Esempi di promozione della consapevolezza di malattia sono rappresentati dal sito web regionale “Una Mappa per le Demenze” e dalla rete delle Comunità Amiche delle Persone con Demenza. Molteplici figure possono essere coinvolte tra cui le associazioni di pazienti, le società scientifiche, il mondo della ricerca, il farmacista di comunità, il medico di medicina generale, gli specialisti e operatori sanitari in seno ai CDCD e le aziende farmaceutiche e di diagnostica impegnate nel settore delle neuroscienze.

**Tra le azioni prioritarie e proposte del panel multidisciplinare vi sono i percorsi di formazione dedicati alle demenze, gli eventi educazionali e le campagne di sensibilizzazione destinati all'opinione pubblica.**

Una recente indagine condotta dall'Alzheimer Disease International (ADI) ha valutato come la demenza sia percepita, sia dall'opinione pubblica sia dagli operatori sanitari, come associata a un vero e proprio stigma sociale<sup>9</sup>. Due persone su tre e circa il 60% del personale sanitario pensano ancora che la demenza sia conseguenza del normale invecchiamento, mentre una persona su quattro ritiene che non si possa fare nulla per prevenire la demenza. Il soggetto affetto da demenza è percepito come impulsivo e imprevedibile, che può risultare pericoloso e che dovrebbe essere collocato in residenze assistenziali per non nuocere agli altri. **Lo stigma ancora troppo radicato risulta il più grande limite alla possibilità delle persone di migliorare sensibilmente il loro modo di convivere con la demenza.** Lo stigma e la discriminazione comportano:

- a. a livello individuale, lo stravolgimento degli obiettivi esistenziali, la riduzione della partecipazione attiva alla vita sociale, la compromissione del benessere e della qualità della vita;
- b. a livello di società, una ridotta percezione da parte delle istituzioni sanita-

rie delle priorità legate a tale malattia che concretamente si traduce in insufficienti stanziamenti a supporto della presa in carico e della cura<sup>10</sup>.

Come invocato in tutti gli Action Plan delle demenze/AD, è **fondamentale promuovere la consapevolezza di malattia presso la comunità in termini di maggiore comprensione di cosa significhi la malattia e in cosa si traduca nella vita di chi ne è affetto e dei suoi caregiver (ovvero quella figura ideale che riassume tutti coloro che fanno parte del nucleo familiare del malato quali coniuge, figli, fratelli, nipoti ecc.), affinché ne sia tutelato il diritto a una presa in carico integrata e sostenibile.** Inoltre, attività mirate alla promozione della consapevolezza di malattia possono essere utili nel favorire una più facile emersione del "sommerso" che, anche se non diagnosticato, grava sulla sanità pubblica e sulle famiglie. Anche sfruttando le nuove tecnologie si può implementare la consapevolezza di malattia e il sito web regionale "Una Mappa per le Demenze"<sup>11</sup> è un esempio concreto. Promuovendo la conoscenza collettiva della malattia, la Mappa, realizzata dalla regione Veneto, imposta un dialogo aperto in grado di dare voce al ma-

lato, ai suoi bisogni, non solo sanitari, con un coinvolgimento partecipato dei professionisti sanitari e socio-sanitari per il superamento di ogni forma di discriminazione ed emarginazione, per un cambiamento culturale strutturato.

Un ulteriore esempio di come la consapevolezza di malattia possa essere implementata è rappresentato dalla rete delle Comunità Amiche delle Persone con Demenza (attualmente sono 31 le Comunità riconosciute dalla Federazione Alzheimer Italia), volte ad avviare sul proprio territorio un percorso dove la collettività abbia la possibilità di trasformarsi in una rete di cittadini, capace di accogliere e coinvolgere le persone con demenza. **La consapevolezza della complessità del fenomeno delle demenze, con tutte le implicazioni sulla tenuta del tessuto sociale, richiede un impegno da parte delle istituzioni sanitarie a livello sia nazionale sia regionale, in stretta collaborazione con le associazioni di pazienti.** Queste ultime, attraverso attività di *advocacy*, promuovono l'*engagement* del malato e dei suoi familiari figurando come interlocutori attivi nel dialogo con le istituzioni e facendosi portavoce delle istanze dei soggetti affetti da AD. In questo scenario è auspicabile un esteso coinvolgimento di tutti coloro i quali sono interessati al processo di promozione della *consapevolezza di malattia*, cioè di tutti coloro che a vario titolo intervengono lungo il *disease pathway* e che

rappresentano potenziali punti di contatto di elezione nello stesso.

### Le figure di cui è raccomandato il coinvolgimento

**Le associazioni di pazienti giocano un ruolo essenziale nella promozione e diffusione di una maggiore informazione che veda tra i destinatari non solo la collettività ma anche gli operatori sanitari, siano essi medici, ricercatori o infermieri.** L'impegno profuso dalle associazioni a tutela dei diritti delle persone con demenza e dei loro familiari e per il miglioramento della qualità di vita attraverso azioni di *advocacy* ha contribuito a dare visibilità alla tematica delle demenze nel nostro Paese. La funzione di interlocutore attivo può essere svolta dalle associazioni attraverso:

- a. il coinvolgimento in qualità di promotori dei programmi di formazione rivolti agli operatori sanitari e socio-sanitari;
- b. la partecipazione ai tavoli tecnici dedicati allo sviluppo dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA);
- c. la partecipazione con attività di partnership con ordini professionali e associazioni di categoria per lo sviluppo di *brochure*, opuscoli, cartellonistica da distribuire ad esempio presso le sale di attesa degli ambulatori territoriali;

- d. lo sviluppo di siti tematici e/o video creati per far conoscere la malattia al cittadino e da veicolare sul sito dell'Osservatorio Demenze dell'ISS e nei siti aziendali e regionali.

**Le società scientifiche devono configurarsi come sorgente di formazione ed enti promotori di campagne di sensibilizzazione presso la comunità.** Ciò può essere realizzato, ad esempio, attraverso la fruizione agevole delle evidenze cliniche emergenti dalla letteratura in occasione della Giornata mondiale della malattia di Alzheimer o della Brain Awareness Week. Le società scientifiche possono supportare le associazioni di pazienti nelle attività di consapevolezza di malattia e nell'*engagement* degli operatori sanitari attraverso partnership con i relativi ordini professionali.

In virtù dell'importanza del rapporto tra scienza e società, è utile includere **il mondo della ricerca** (ovvero mondo accademico, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), fondazioni pubbliche e private) nella promozione della consapevolezza di malattia. **Il mondo della ricerca (che rappresenta la "speranza" per un futuro migliore) può infatti facilitare l'avvio del dialogo anche attraverso canali che raggiungano la popolazione generale**, impegnandosi quanto più possibile a rimuovere lo stigma sociale ancora molto radicato nei confronti delle malattie neu-

rodegenerative e a diffondere gli avanzamenti della conoscenza sulla malattia.

**Il Farmacista di comunità** può contribuire all'informazione dei propri interlocutori laddove venga consultato in merito a informazioni specifiche, oppure nei casi in cui il soggetto interessato da una problematica o i suoi familiari chiedano consigli in presenza di documentati e ripetuti problemi di memoria. La farmacia è presente in modo capillare sul territorio e il farmacista è una figura che conosce il proprio bacino di utenza, il contesto socio-culturale in cui opera e spesso anche le condizioni di salute dei singoli clienti/pazienti. Pertanto, il farmacista può essere un buon punto di contatto, una sorta di "*touch point* di elezione" inteso come promotore di informazione e di promozione dell'invio al MMG e in seguito allo specialista territoriale.

**Il Medico di Medicina Generale può contribuire alla promozione di una cultura che sostenga l'inclusione della persona affetta da AD e che ne tuteli una sua presa in carico.** La consapevolezza di malattia può inoltre contribuire a un miglioramento dell'appropriatezza dell'invio ai CDCD sempre nell'ottica di indirizzare al percorso più adeguato sulla base dell'identificazione dei diversi bisogni diagnostico-terapeutici e assistenziali legati alle diverse fasi della malattia e alle caratteristiche del paziente.

**Specialisti e operatori sanitari in seno ai CDCD:** la promozione della consapevolezza di malattia si articola anche in seno ai

CDCD, in quanto sia i malati, con diagnosi confermata o da confermare, sia i loro familiari necessitano di essere opportunamente e adeguatamente informati e coinvolti (*engagement*) nel percorso di diagnosi, cura e assistenza e prevenzione per garantire aderenza ai percorsi e alle cure.

**Aziende farmaceutiche e di diagnostica impegnate nel settore delle neuroscienze: possono dare il proprio contributo nella realizzazione della consapevolezza di malattia attraverso lo sviluppo di siti web tematici e/o piattaforme di condivisione (ad es., forum virtuali) a beneficio dei pazienti e delle famiglie.** Tale sviluppo, che può realizzarsi in collaborazione con le società scientifiche, può promuovere anche un maggiore *patient engagement*, in quanto la conoscenza delle opportunità messe a disposizione dei pazienti sia a livello di terapie sia di approcci diagnostici li rende più consapevoli e maggiormente *empowered* rispetto al percorso di cura a loro destinato.

Alle figure qui descritte sarebbe opportuno aggiungere il contributo che gli ospedali e la medicina specialistica nel suo complesso possono dare al processo di consapevolezza di malattia nell'ottica di coinvolgere tutti i medici che hanno in cura soggetti di età avanzata per effettuare una attenta valutazione per eventuale invio agli specialisti (o *dementia expert*).

Infine, va tenuto presente che **promuovere la consapevolezza di malattia significa promuovere la sostenibilità dell'ecosistema Alzheimer nel suo complesso.** Infatti, favorire un più appropriato invio all'iter assistenziale a cui il paziente è destinato, e quindi una migliore profilatura dei pazienti che accedono ai CDCD, significa garantire appropriatezza in termini diagnostico-terapeutici e assistenziali, oltre ad assicurare tempestività di intervento per poter sfruttare le terapie innovative volte al rallentamento della progressione di malattia.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- Programmazione di percorsi di formazione dedicati alle demenze e rivolti alle seguenti figure professionali che partecipano invariabilmente al *disease journey*: **neurologi, psichiatri, geriatri, neuroradiologi e medici di medicina nucleare, laboratoristi e *biomarker expert*, psicologi e psichiatri, assistenti sociali, infermieri, MMG, farmacisti di comunità, operatori socio-sanitari, fisioterapisti e terapisti occupazionali, nutrizionisti, figure dirigenziali sanitarie.**
- **Coinvolgimento delle associazioni di pazienti come portavoce del paziente e della sua famiglia per i corsi di formazione** volti a favorire la promozione di campagne di sensibilizzazione da svolgersi presso le scuole, le sedi dell'Università della Terza età,

i circoli ricreativi, le strutture ad alta frequentazione da parte della popolazione anziana (ad es., i centri commerciali).

- **Coinvolgimento delle società scientifiche come enti promotori di eventi di educazione e aggiornamento e dei ricercatori come docenti/responsabili scientifici degli eventi rivolti agli operatori sanitari invariabilmente coinvolti nel *disease pathway*.**
- **Promozione e implementazione della Rete delle Comunità Amiche/Alzheimer Cafè.**

### EXECUTIVE SUMMARY

Porre diagnosi di AD molto prima che si sviluppino i primi sintomi è una delle maggiori sfide che attendono i sistemi sanitari del domani. Emergono sempre più evidenti il concetto dell'identificazione del soggetto paucisintomatico/asintomatico a rischio e la necessaria individuazione di quei setting in cui vi sia una maggiore densità di soggetti a rischio. Una diagnosi precoce assicura la possibilità di una presa in carico tempestiva e quindi un potenziale ritardo della progressione di malattia, con conseguente ottimizzazione delle risorse sanitarie. Un punto cruciale nella diagnosi precoce di AD resta la disponibilità di biomarcatori utili nello stadio prodromico di malattia (*promodromal AD*). Sarebbe utile disporre di marcatori biologici, validati a uso clinico, che possano evidenziare in anticipo l'insorgenza della malattia, in modo da intervenire precocemente per incidere sul decorso clinico. Il panel multidisciplinare esprime con convinzione il ruolo del MMG nel percorso della diagnosi precoce e auspica che, unitamente all'impiego delle carte del rischio, si definiscano i criteri per supportare il MMG nella decisione se continuare a seguire il paziente (rivalutandolo) oppure se inviarlo a un centro di primo o secondo livello. La conferma diagnostica e la diagnosi differenziale sono sviluppate successivamente dallo specialista esperto di demenza del CDCD.

Tra le azioni prioritarie e proposte del panel multidisciplinare vi sono la caratterizzazione della popolazione a rischio attraverso lo sviluppo e l'impiego di carte del rischio biologiche e genetiche (queste ultime solo in caso di pazienti con forme ereditarie) da parte del MMG, lo sviluppo di un database per l'individuazione di soggetti precoci a rischio e l'avvio sia di programmi di screening tra gli utenti casuali dei centri polidiagnostici che di corsi di formazione rivolti sia ai MMG sia agli specialisti del CDCD. Infine, si auspica un dialogo tra laboratorio e clinica favorendo l'integrazione degli aspetti laboratoristici nella gestione dell'AD attraverso iniziative volte a promuovere la formazione specialistica sui biomarcatori, i test associati e le relative criticità metodologiche.

Studi osservazionali hanno individuato molteplici fattori associati a un aumentato rischio di deterioramento cognitivo. **Il fattore di rischio più importante è rappresentato dall'età, a cui si aggiungono fattori di rischio modificabili quali basso livello educativo, obesità, ipoacusia non corretta, diabete, ipertensione, fumo, depressione, inattività fisica, consumo di alcol, trauma cranico e inquinamento dell'aria**<sup>12</sup>. È stato stimato che il 35% dei casi di AD può essere ridotto grazie all'intervento specifico sui fattori modificabili, sui quali sia possibile agire il più precocemente possibile variando il proprio stile di vita. Il Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER – Studio finlandese di trattamento geriatrico per prevenire il deterioramento e la disabilità cognitiva) ha studiato gli effetti di un intervento multifattoriale della durata di 2 anni indagando contemporaneamente i diversi stili di vita e i fattori di rischio vascolare in 1260 partecipanti di età compresa tra 60 e 77 anni, il cui punteggio di rischio per la demenza era >6 e le cui prestazioni cognitive erano di livello medio o inferiore a quello previsto per età<sup>13</sup>. Nello studio FINGER è stato osservato un significativo effetto benefico sulle presta-

zioni cognitive complessive nell'ambito della memoria, della funzione esecutiva e della velocità psicomotoria, indicando che è possibile prevenire il declino cognitivo utilizzando un intervento multisetoriale negli anziani a rischio. Studi successivi hanno evidenziato che i soggetti che prendono parte ad attività sociali e ricreative e si impegnano quotidianamente in rapporti con altre persone vedono migliorata la qualità della vita con un minore rischio di sviluppare l'AD<sup>14</sup>.

**Porre diagnosi di AD molto prima che si sviluppino i primi sintomi è una delle maggiori sfide che attendono i sistemi sanitari del domani attraverso l'implementazione di programmi di screening che, mediante l'identificazione di fattori di rischio specifici, possano profilare quei soggetti meritevoli di ulteriori valutazioni diagnostiche e che si configurano quindi come persone a rischio e/o potenziali futuri pazienti.**

In Italia approcci quali lo screening per fasce di età (ad es., 50-55, 55-60) o il case-finding risultano difficoltosi alla luce dell'attuale organizzazione della medicina generale, che ha necessità di acquisire ulteriori conoscenze e strumenti per intercettare efficacemente e in modo uniforme potenziali



soggetti a rischio. Un percorso formativo della medicina generale sulle nuove opzioni terapeutiche e i nuovi progressi nel settore dei biomarcatori rappresentano il punto di partenza per programmare azioni concrete che tengano conto anche delle esigenze locali, tra cui la percentuale considerevole di pensionamenti (oltre il 40% nei prossimi 4-5 anni), e la possibilità che al MMG si affianchi un *case manager* (ad es., un infermiere di comunità) in grado di supportarlo nella valutazione del rischio dell'assistito.

**Sebbene il vantaggio nell'identificare la malattia in fase prodromica sia ancora un tema altamente dibattuto, è tuttavia ben documentato che una diagnosi precoce assicura la possibilità di una presa in carico tempestiva e quindi un potenziale ritardo della progressione di malattia, con conseguente ottimizzazione delle risorse sanitarie.** Inoltre, tale scenario consentirebbe al paziente di mantenere le facoltà cognitive, di essere più consapevole delle decisioni clinico-assistenziali che lo riguardano e di conseguenza di preservare più a lungo la produttività e la qualità di vita.

**Un punto cruciale nella diagnosi precoce di AD resta la disponibilità di biomarcatori utili nello stadio prodromico di malattia (*prodromal AD*) in cui si osserva il *mild cognitive impairment* (MCI). Di fatto sarebbe utile disporre di marcatori biologici, validati a uso clinico, che possano evidenziare in anticipo l'insorgenza della malattia,**

**in modo da intervenire precocemente per incidere sul decorso clinico.** L'impiego dei biomarcatori può migliorare e perfezionare la diagnosi di prodromal AD e MCI, consentendo dunque di intervenire non solo tempestivamente e in stadi precoci, ma anche in modo preciso, garantendo un significativo impatto clinico, economico e in termini di qualità di vita del paziente. Ciononostante, **i vari biomarcatori vengono a oggi utilizzati soprattutto a scopo di ricerca e le linee guida attualmente disponibili non sono risolutive sul loro inserimento in un algoritmo diagnostico.** Le indicazioni per l'utilizzo dei biomarcatori sono, infatti, incluse solo in documenti di consenso sull'uso appropriato dei singoli biomarcatori o in criteri diagnostici di ricerca per una singola patologia. In Italia è già stato ipotizzato in un documento di consenso un algoritmo diagnostico basato sui biomarcatori per la diagnosi eziologica dei disturbi neurocognitivi nei pazienti con MCI<sup>15</sup>. Boccardi e colleghi hanno suggerito che, in caso di sospetto AD, si possa valutare l'impiego di FDG-PET con una risonanza negativa per valutare precocemente la presenza di danno neuronale. Nel caso di positività sia alla risonanza sia alla FDG-PET, l'impiego dei biomarcatori beta-amiloide e tau dosati nel liquido cefalorachidiano è suggerito come prima scelta fino ai 75 anni di età<sup>15</sup>. **Attualmente sono disponibili metodi per l'analisi dei marcatori liquorali automatizzati e certificati CE-IVD (dispositivi medico-diagnostici in**

vitro), che garantiscono un'elevata accuratezza diagnostica a supporto della pratica clinica<sup>16</sup>. Grazie allo sviluppo di metodiche ultrasensibili e altamente automatizzate in grado di misurare analiti presenti anche a basse concentrazioni nel sangue, che riflettono alterazioni patologiche a livello centrale, sono state individuate due proteine che possono essere quantificate nel sangue: i neurofilamenti a catena leggera (NfL) e la proteina tau fosforilata (p-tau-181)<sup>17</sup>.

Uno studio recente ha confermato l'utilità del dosaggio nel sangue di p-tau-181 per distinguere l'AD da altre forme di demenza e il valore prognostico del marcatore NfL. Questi dati sono incoraggianti se si pensa al potenziale di disporre di marcatori di malattia affidabili e di facile interpretazione, ematici, poco invasivi ed economici e la cui rilevazione sia possibile già dalle primissime fasi della malattia. **Studi futuri mirati alla validazione, standardizzazione e verifica della fattibilità del processo di automazione del campione di sangue su cui si vuole dosare lo specifico biomarcatore sono necessari per garantirne un futuro inserimento nell'iter diagnostico.** In particolare, è necessario che la correlazione nell'identificare le placche nel cervello tra l'esame ematico e ad esempio la PET con tracciante amiloideo sia significativa per giustificare un impiego nella routine clinica. Al momento i biomarcatori ematici non sono impiegati nella routine diagnostica della malattia di Alzheimer,

ma laddove disponibili potrebbero rappresentare un efficace ed economico strumento a disposizione del clinico per verificare un sospetto di malattia. Infine, **una maggiore accuratezza diagnostica sin dalle fasi precoci di AD attraverso un utilizzo "intelligente" e appropriato dei vari marcatori permetterebbe una migliore cura anche in presenza di comorbidità somatiche e psicologiche, una migliore gestione delle risorse sanitarie (ad es., minore ricorso a tecniche di imaging costose e scarsamente disponibili su tutto il territorio), unitamente a una più tempestiva gestione delle problematiche assistenziali e legali<sup>18</sup>.**

Emergono sempre più evidenti il concetto dell'identificazione precoce del soggetto a rischio e la necessaria individuazione di quei setting in cui vi sia una maggiore densità di soggetti a rischio. È stato suggerito che il MMG e il farmacista in farmacia (con modalità differenti) possano contribuire in modo significativo nella fase di identificazione di un possibile paziente con disturbo cognitivo. Il farmacista, ad esempio, potrà consigliare al paziente o al familiare di confrontarsi con il proprio MMG per approfondire eventuali problemi o sintomi e, attraverso l'impiego della carta del rischio, il MMG potrà identificare tempestivamente i possibili pazienti con sintomi premonitori. Tale scenario non può prescindere dalla necessità che MMG e farmacista, ciascuno per le proprie aree di competenza, siano dotati della formazione

necessaria per avviare un sospetto diagnostico e per individuare, soprattutto nelle fasi precoci della malattia, quei segni e sintomi che richiedono ulteriori approfondimenti.

### Figure di cui è raccomandato il coinvolgimento

**Il panel multidisciplinare esprime con convinzione il ruolo del MMG nel percorso della diagnosi precoce. Sarebbe auspicabile che, unitamente all'impiego delle carte del rischio, si definissero i criteri per supportare il MMG nella decisione se continuare a seguire il paziente (rivalutandolo) oppure se inviarlo a un centro di primo o secondo livello.** Data la scarsa diffusione tra i MMG del Mini Mental State Examination (MMSE), è stato strutturato e validato uno strumento denominato GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition)<sup>19</sup> che è risultato più semplice da usare e che è stato inserito in alcuni software della medicina generale. Questo test comprende una serie di domande specifiche che, con buona sensibilità, permettono al MMG (e anche ad altri specialisti medici) di ottenere un ragionevole sospetto di presenza di disturbo cognitivo riconoscendo anche le forme MCI. Il MMG

dovrà valutare la presenza di gravi patologie internistiche che possono dare luogo a encefalopatie (iper-ipotiroidismo, insufficienza epatica, renale o respiratoria, diabete, ipertensione arteriosa), condizioni associate a deficit di folati o vitamina B12, ad abuso di alcolici, a patologie psichiatriche o a progressi traumi cranici. Inoltre, andrà valutata la presenza o meno di un disturbo depressivo che potrebbe determinare una sintomatologia cognitiva (pseudo-demenza). **La conferma diagnostica e la diagnosi differenziale sono sviluppate successivamente dallo specialista esperto di demenza (neurologo, geriatra o psichiatra, denominato anche *dementia expert*) del CDCD** che, dopo un'accurata anamnesi personale, familiare e clinica, un accurato esame neurologico e una valutazione multidimensionale includente le scale di funzionalità e la valutazione dei disturbi neuropsichiatrici (depressione, deliri, allucinazioni, agitazione ecc.) riportati dal paziente e/o dal familiare, richiederà la valutazione neuropsicologica (tramite batteria di test neuropsicologici), gli esami di neuroimaging e, nei casi dubbi, potrà avvalersi di indagini liquorali per la misurazione di biomarcatori.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Favorire la caratterizzazione della popolazione paucisintomatica a rischio attraverso lo sviluppo e l'impiego di carte del rischio biologiche e genetiche** (queste ultime solo in caso di pazienti con forme ereditarie) **da parte del MMG**, che deve sincerarsi di includere nell'anamnesi la valutazione della funzionalità cognitiva, oltre

ai fattori di rischio modificabili e ai parametri di routine quali glicemia, trigliceridi, pressione arteriosa e colesterolo totale.

- **Sviluppo di un database per l'individuazione tempestiva di soggetti a rischio** impiegando i registri del rinnovo delle patenti e i relativi referti degli esami obbligatori per generare un database di soggetti per i quali avviare un programma di screening per il monitoraggio dei fattori di rischio per la demenza.
- **Programmi di screening** tra gli utenti casuali dei centri polidiagnostici attraverso l'implementazione del pacchetto **check-up completo con una valutazione neurologica e la somministrazione di questionari per esplorare e monitorare la funzionalità cognitiva.**
- **Favorire l'istituzione di un team di MMG che si specializzi nella diagnosi e gestione delle demenze e che diventi il punto di riferimento per l'ordine professionale nel promuovere la diagnosi precoce.**
- Promuovere la diagnosi precoce significa: a) **organizzare corsi di formazione rivolti sia ai MMG sia agli specialisti del CDCD, gestiti dalle società scientifiche** (che devono sempre figurare quali principali fonti di informazione) con la collaborazione delle case della salute/ASL/ATS, e **potenziare quelli già esistenti** e coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità per la medicina generale, b) **fornire ai MMG strumenti di diagnostica e di valutazione neurobiologica**, c) **facilitare il rapporto tra MMG e CDCD**, d) supportare i MMG attraverso lo sviluppo di programmi di archiviazione digitalizzati.
- **Sviluppo di centri ospedalieri con capacità "laboratoristiche" dedicate all'AD per supportare i clinici di riferimento nella richiesta dei test biomolecolari.** È auspicabile un team di laboratorio dedicato e specializzato, che abbia esperienza nella raccolta e processazione del campione biologico liquorale e nella refertazione dell'esame a beneficio degli specialisti operanti nel CDCD.
- **Favorire l'integrazione degli aspetti laboratoristici nella gestione dell'AD attraverso iniziative volte a promuovere la formazione specialistica sui biomarcatori, i test associati e le relative criticità metodologiche, affinché il dialogo tra laboratorio e clinica sia sempre preservato a beneficio dell'iter diagnostico-terapeutico del paziente.**

## ITER DIAGNOSTICO: STRUMENTI, STRUTTURE E FIGURE PROFESSIONALI COINVOLTE

### EXECUTIVE SUMMARY

Il percorso diagnostico per la demenza deve necessariamente vedere coinvolte due figure: il MMG, per la prima fase di formulazione del sospetto diagnostico, e il *dementia expert* per la seconda fase di conferma e di diagnosi differenziale presso i CDCD. La prima fase è finalizzata a individuare le principali cause che possono indurre un deficit cognitivo e prevede: anamnesi mirata, esame obiettivo, valutazione funzionale e cognitiva.

**Il MMG è dunque anello centrale della formulazione del sospetto diagnostico e cruciale per la gestione degli accessi ai CDCD.**

Il neuroimaging strutturale (RMN e TAC) deve essere utilizzato nella valutazione di soggetti con sospetta demenza per stabilire una diagnosi specifica, per escludere altre patologie cerebrali, come le forme potenzialmente trattabili di demenza (ad es., tumori o ematomi subdurali), e per individuare la presenza e l'entità di una patologia cerebrovascolare. Il neuroimaging funzionale, come la PET, è invece spesso utilizzato come parte del processo diagnostico a completamento dell'imaging anatomico nei casi con diagnosi differenziale più complessa.

**Negli ultimi decenni, un crescente numero di studi ha dimostrato che l'analisi liquorale può essere utile nella diagnosi di AD a supporto delle tecniche di imaging attualmente disponibili.** Indipendentemente dall'approccio diagnostico scelto, **un aspetto importante riguarda la comunicazione della diagnosi.** La comunicazione della diagnosi è un percorso e non un momento circostanziato, che necessita di una pianificazione specifica e che è dettato dalla complessità della situazione, dal tempo di assimilazione delle informazioni e dagli interrogativi che pone la diagnosi stessa.

Tra le azioni prioritarie e proposte del panel multidisciplinare vi sono la promozione di un documento condiviso sui criteri di selezione, gli obiettivi e le priorità per i diversi assessment diagnostici, di una gestione centralizzata a livello nazionale delle analisi liquorali, di un processo diagnostico bidirezionale tra neurologo, *biomarker expert* e tecnico laboratorista, e dello sviluppo di software o modelli tecnologici in grado di analizzare i dati ottenuti dal neuroimaging (TAC/RMN/PET) effettuato nella rete dei CDCD per individuare i pattern diagnostici a cui riferirsi per migliorare la diagnosi.

**Il percorso diagnostico per la demenza, inclusa la sua fase prodromica MCI, deve necessariamente vedere coinvolte due figure: il MMG, per la prima fase di formulazione del sospetto diagnostico, e il *dementia expert* per la seconda fase di conferma e di diagnosi differenziale presso i CDCD.** Il paziente affetto da decadimento cognitivo si caratterizza per una complessità clinica che deriva non solo dalle diverse forme neurodegenerative, ma anche dalle comorbilità somatiche e psichiatriche, così come dalle diverse forme di fragilità. È quindi necessario elaborare un approccio clinico-diagnostico dedicato e multidisciplinare da parte dell'équipe multi-professionale del CDCD.

**La prima fase, gestita prevalentemente dal MMG, è finalizzata a formulare il sospetto diagnostico e a individuare le principali cause che possono indurre un deficit cognitivo.** Essa prevede: anamnesi mirata, esame obiettivo, valutazione funzionale (ADL, Activities Of Daily Living; IADL, Instrumental Activities Of Daily Living) e cognitiva. L'anamnesi deve tendere a realizzare una conoscenza completa del quadro clinico e sintomatologico e va condotta con una modalità classica, esplorando l'anam-

nesi familiare, fisiologica, patologica remota e patologica prossima<sup>20</sup>, al fine di caratterizzare la natura della compromissione cognitiva lamentata dal paziente o riferita dai familiari (memoria, linguaggio, prassia, astrazione, abilità visuo-spaziali) e valutare se vi sia un'alterazione nelle comuni attività della vita quotidiana. Se dopo la valutazione iniziale persiste il sospetto di declino cognitivo significativo, occorre condurre un esame obiettivo completo, eseguire appropriati esami ematochimici e delle urine per escludere cause reversibili di declino cognitivo e utilizzare test cognitivi<sup>1</sup>. Infine, occorre integrare la raccolta dell'anamnesi dai conoscenti del paziente attraverso uno strumento strutturato come l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) o il Functional Activities Questionnaire (FAQ)<sup>20</sup>.

**Il MMG risulta quindi un anello centrale della formulazione del sospetto diagnostico e cruciale per la gestione degli accessi ai CDCD, in quanto un'efficace diagnosi da parte del MMG promuove una maggiore appropriatezza dell'invio ai CDCD sempre nell'ottica di indirizzare al percorso più adeguato sulla base dell'identificazione**

**dei diversi bisogni diagnostico-terapeutici e assistenziali legati alle diverse fasi della malattia e alle caratteristiche del paziente.**

Occorre infine *indirizzare il paziente ad un servizio specialistico* (ad es., CDCD, servizio psichiatrico-geriatrico di comunità) *solo se*:

- a. sono state indagate ed escluse cause reversibili di declino cognitivo (ad es., delirium, depressione del tono dell'umore, deficit della vista o dell'udito e deterioramento cognitivo secondario all'utilizzo di farmaci associati a un aumento dell'attività anticolinergica);
- b. persiste il sospetto di demenza.

La virtuosa sinergia tra l'AIP e la SINDEM ha favorito lo sviluppo di un documento congiunto che riassume lo stato dell'arte in merito all'impiego dei marker neuroradiologici e neurobiologici nella diagnosi di AD<sup>18</sup>.

**Il *neuroimaging strutturale* (risonanza magnetica nucleare, RMN e tomografia assiale computerizzata, TAC) deve essere utilizzato nella valutazione di soggetti con sospetta demenza per stabilire una diagnosi specifica, per escludere altre patologie cerebrali, come le forme potenzialmente trattabili di demenza (ad es., tumori o ematomi subdurali), e per individuare la presenza e l'entità di una patologia cerebrovascolare<sup>21</sup>.**

La RMN consente di ottenere un'immagine della struttura del cervello molto dettagliata, tale da favorire l'individuazione della per-

dità progressiva di sostanza grigia, dalla fase MCI fino all'AD conclamata. Svolge un ruolo primario nell'identificare cause secondarie di demenza e per escludere encefaliti, problemi vascolari o oncologici. È fondamentale nelle forme atipiche, in quelle meno comuni e nei pazienti giovani. La RMN è un esame effettuato largamente e diffusamente (80% dei casi). La TAC misura lo spessore degli emisferi cerebrali, che possono mostrare un assottigliamento prematuro e progressivo nei pazienti affetti da AD. La TAC rappresenta un esame idoneo per pazienti anziani con diverse comorbidità o scarsamente collaboranti. Sebbene non sembri trovare larga applicazione, la TAC viene ancora richiesta in percentuale variabile tra il 20 e il 50%. Infine, la TAC dovrebbe essere richiesta dal MMG per escludere cause secondarie.

**Il *neuroimaging funzionale*, come la tomografia a emissione di positroni (PET), è spesso utilizzato come parte del processo diagnostico a completamento dell'imaging anatomico nei casi con diagnosi differenziale più complessa.** Le scansioni <sup>18</sup>F-FDG-PET dimostrano nei pazienti con AD tipica un'ipoperfusione o una predominante riduzione del metabolismo del glucosio nelle regioni temporo-parietali, inclusi il precuneo e la corteccia cingolata posteriore. Se eseguita e analizzata correttamente, la PET ha sensibilità e specificità molto elevate. Tuttavia, il ricorso alla PET è limitato ai centri di ricerca anche a causa del numero esiguo di mac-

chinari disponibili sul territorio nazionale (n=60), che sono principalmente impiegati per l'accertamento diagnostico primariamente in ambito oncologico. La PET amiloide sarebbe da considerare come alternativa all'analisi del liquor quando la rachicentesi non è un'opzione percorribile. Ad esempio, la PET amiloide può aiutare a indirizzare la diagnosi in particolare nei pazienti giovani o nelle forme atipiche. Inoltre, la PET amiloide dovrebbe essere richiesta solo da uno specialista di demenze al fine di acquisire un'informazione aggiuntiva per sostenere o escludere una diagnosi clinica di AD, sia allo stadio di demenza conclamata sia allo stadio sintomatico di non demenza, nel caso di un paziente il cui deterioramento cognitivo sia evidenziato oggettivamente ma per il quale vi sia una notevole incertezza riguardo la patologia sottostante. Infine, la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) misurando il flusso del sangue nel cervello può evidenziarne la riduzione nei pazienti affetti da AD, per effetto di una diminuita attività delle cellule nervose.

**Negli ultimi decenni, un crescente numero di studi ha costantemente dimostrato che l'analisi liquorale può essere utile nella diagnosi di AD. A supporto delle tecniche di imaging attualmente disponibili (RMN, TAC, PET amiloide) ad oggi vengono impiegati i biomarcatori eseguiti su liquido cerebrospinale (CSF BM) prelevato mediante puntura lombare (rachicentesi). La rachi-**

**centes andrebbe comunque riservata a speciali sottopopolazioni di pazienti, ad esempio forme giovanili e atipiche (dove si pone maggiore attenzione alla diagnosi differenziale per valutare il rapporto beta-amiloide/tau e può essere usata in associazione alla RMN), escludendo invece coloro che sono in trattamento con anticoagulanti, soggetti in età avanzata e con artrosi alla colonna vertebrale. Rispetto alla PET, di cui sono maggiori e maggiormente variabili sia i costi sia gli esiti, trattandosi di un *assessment* qualitativo e quindi dipendente anche dall'interpretazione/lettura dello specialista nonostante il ricorso in molti centri a software di analisi semiquantitativi, i test liquorali si candiderebbero ad avere costi ben definiti e processi analitici standardizzati.** Tuttavia, l'efficienza diagnostica dei test liquorali è fortemente dipendente dalla gestione della fase pre-analitica (prelievo del liquor via rachicentesi), che richiede operatori sanitari esperti, e dall'appropriatezza della scelta del pannello dei test.

**Le linee guida EMA 2018 identificano come principali biomarcatori liquorali A $\beta$  42, t-tau e p-tau e consigliano, sebbene le prestazioni dei test CSF A $\beta$  42 siano notevolmente migliorate grazie alla disponibilità di metodiche automatizzate, di misurare non solo A $\beta$  42 ma anche tau totale (t-tau) o fosfo-tau (livelli di p-tau), poiché è stato riscontrato che il rapporto p-tau/A $\beta$  42 o t-tau/A $\beta$  42 ha un valore predittivo positivo più elevato ri-**



**spetto alla sola A $\beta$  42 e di maggiore concordanza con la PET amiloide<sup>22</sup>.**

Nei criteri dell'International Working Group (IWG)-2 e nelle linee guida del National Institute on Aging (NIA) in collaborazione con l'Alzheimer Association (AA) NIA-AA, A $\beta$  40 viene menzionata in relazione alla valutazione del rapporto A $\beta$  42/A $\beta$  40<sup>23,24</sup>.

In termini di concordanza con la PET il rapporto p-tau/A $\beta$  42 ha inoltre mostrato simili valori di *percent agreement* (PPA) positivo, *percent agreement* (NPA) negativo e di *overall percent agreement* (OPA) rispetto a A $\beta$  42/A $\beta$  40<sup>25</sup>.

**Complessivamente, nella pratica clinica è auspicabile un maggior uso di biomarcatori non solo in ambito di ricerca, ma anche nel percorso clinico di molti CDCD che sono localizzati in strutture cliniche affiliate all'Università o a IRCCS.** Il maggior ricorso all'impiego di biomarcatori pone tuttavia necessarie riflessioni sulla sostenibilità di tale approccio per il sistema sanitario nazionale in termini di risorse sia strutturali (macchinari, reagenti ecc.) sia umane specializzate (operatore sanitario specializzato nella rachicentesi e nella processazione di campioni biologici liquorali), sebbene un approccio diagnostico che sia orientato a una medicina più personalizzata consenta vantaggi terapeutici prolungati e che possono tradursi in minori costi nel lungo termine.

**Infine, indipendentemente dall'approccio diagnostico scelto, un aspetto importante**

**riguarda la comunicazione della diagnosi. La comunicazione della diagnosi è un percorso e non un momento circostanziato, che necessita di una pianificazione specifica e che è dettato dalla complessità della situazione, dal tempo di assimilazione delle informazioni e dagli interrogativi che pone la diagnosi stessa.** Come raccomandato dalle principali società scientifiche del settore quali AIP (Associazione Italiana Psicogeriatrica), SIGG (Società Italiana di Gerontologia e Geriatria), SIN (Società Italiana di Neurologia) e SIP (Società Italiana di Psichiatria), si deve sempre promuovere la libertà decisionale della persona affetta da AD dando e ricercando la possibilità di decidere da parte della persona con demenza e, indipendentemente dalle sue condizioni cognitive, si dovrà tenere conto delle sue scelte, anche se espresse in maniera anticipata<sup>26</sup>.

**La comunicazione della diagnosi deve realizzarsi in relazione ai bisogni e alla preparazione del paziente e della sua famiglia. Il processo comunicativo deve essere pertanto costruito e strutturato ponendo al centro la persona, ed evitando rigide standardizzazioni fin dall'inizio dell'iter diagnostico.** La valutazione della volontà del paziente di conoscere la diagnosi deve essere esplorata sin dalla prima visita e assecondata, compatibilmente alle capacità cognitive della persona, utilizzando un linguaggio e modalità adeguati. Se da un lato vi è evidenza che il paziente desidera

conoscere la diagnosi, dall'altro i familiari potrebbero manifestare timore che la diagnosi esplicita possa generare l'insorgenza di depressione o un peggioramento dei sintomi depressivi preesistenti. Da uno studio effettuato nel 2018 da Alzheimer Europe in collaborazione con 5 associazioni di familiari in Italia, Repubblica Ceca, Olanda, Finlandia e Scozia, è emerso che la propensione degli operatori a comunicare la diagnosi di Alzheimer varia a seconda della fase di malattia: relativamente alta in quella iniziale (80%) o moderata (69%), per abbassarsi quando è in fase terminale o severa (54%). Uno studio condotto in Italia su 448 Unità di valutazione Alzheimer (UVA, ora denominate CDCD) ha evidenziato che il destinatario della diagnosi è il familiare (98,6%) seguito dal paziente (70,5%)<sup>27</sup>. È importante sottolineare che la diade paziente-famiglia richiede che il medico, in assenza di esplicite determinazioni contrarie del paziente, comunichi la diagnosi a entrambi. Man mano che la malattia evolve il paziente riduce la propria autonomia e la famiglia aumenta il carico assistenziale, con evidente necessità di avere un quadro chiaro per poter aiutare il proprio congiunto nella pianificazione.

**L'operatore che comunica più spesso la diagnosi è in genere il medico responsabile del servizio (91,9%) e in circa la metà dei casi la comunicazione prevede una procedura di accompagnamento alla consapevolezza. Nella comunicazione al paziente**

**possono essere usati termini prevalentemente generici, come “disturbo di memoria” e “deterioramento cognitivo”; meno della metà (45,3%) potrebbe impiegare la parola “Alzheimer”<sup>27</sup>.** Nella comunicazione della diagnosi alcuni suggerimenti possono essere ricavati da protocolli di comunicazione di cattive notizie impiegati in ambito oncologico quali il protocollo SPIKES [protocollo a 6 step: preparazione del colloquio (S), capire cosa il paziente sa (P), ricevere dal paziente l'invito a essere informato (I), condividere le informazioni (K), dare spazio alle emozioni (E), pianificare e riassumere (S)]. Al protocollo SPIKES si aggiunge anche quello denominato PREPARED [preparazione del colloquio (P), relazionarsi con la persona (R), far esprimere al paziente e al familiare le loro preferenze (E), predisporre informazioni sulla base dei bisogni (P), accettare emozioni e preoccupazioni (A), realismo nell'infondere speranze (R), incoraggiare le domande (E) e documentare (D)]. Tali suggerimenti naturalmente dovranno tenere in considerazione la forte diversità tra la comunicazione di una malattia terminale o a scarsa aspettativa di vita e la comunicazione di una malattia cronica progressivamente invalidante come la demenza.

**Infine, indipendentemente dall'approccio diagnostico scelto e dal protocollo di comunicazione adoperato, un aspetto importante riguarda l'opportunità di prevedere la figura di uno psicologo per favorire il dialo-**

go tra il clinico, il malato e la famiglia e per identificare e riconoscere eventuali contrasti in famiglia che potrebbero influire sulla cura del paziente e sul decorso della malattia stessa (si ricorda che spesso i disturbi del comportamento possono essere esacerbati dall'ambiente che circonda il paziente)<sup>26</sup>.

### Figure di cui è raccomandato il coinvolgimento

Il MMG è in prima linea nella fase di formulazione del sospetto diagnostico e se dotato di opportuna formazione e di strumenti per effettuare una valutazione neuropsicologica, ad esempio questionari e test cognitivi brevi, sarebbe in grado di decidere se il paziente necessita di una rivalutazione o se sia necessario l'invio al CDCD.

La **medicina specialistica** nel suo insieme potrebbe essere coinvolta per individuare precocemente soggetti a rischio o soggetti in fase iniziale in virtù dell'ampio bacino di soggetti presi in carico per altre patologie croniche che potrebbero configurarsi come

fattori predisponenti la demenza (ad es., ipoacusia, diabete, ipertensione).

Il **team multidisciplinare** è composto da specialista (neurologo, geriatra, psichiatra), psicologo, neuroradiologo, *biomarker expert*, laboratorista. È auspicabile la disponibilità di un'ottimale integrazione di expertise altamente specializzate con risorse strutturali di ultima generazione affinché il processo diagnostico e i suoi output siano commisurati all'impiego di risorse umane e strutturali e possano rappresentare una misura indiretta della performance diagnostica raggiunta da quello specifico CDCD. È auspicabile che in seno al CDCD, che si potrebbe quindi configurare come una sorta di clinica della memoria, convivano sia le risorse deputate alla ricerca della diagnosi sia quelle figure responsabili di attività di supporto attraverso l'erogazione di servizi interni (quali ascolto attivo/counseling, supporto psicologico) e di collegamenti con il territorio (ad es., associazioni di pazienti, MMG, farmacista di comunità).

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Promozione di un documento condiviso sui criteri di selezione**, gli obiettivi e le priorità per i diversi *assessment* diagnostici sulla base del quadro clinico del paziente e del successivo inserimento nel percorso terapeutico e assistenziale.
- **Promozione di una gestione centralizzata a livello nazionale delle analisi liquorali e di un ampio dialogo tra laboratoristi e clinici** per un'ottimizzazione della fase pre-analitica e della scelta del pannello di test da effettuare.
- **Facilitare un processo diagnostico bidirezionale tra neurologo, biomarker expert e**

**tecnico laboratorista** affinché il referto dell'analisi liquorale consegnato al paziente rispecchi un dato interpretato in funzione del quadro clinico del paziente e che sia compatibile con una determinata diagnosi.

- **Promozione di un'analisi costo-beneficio** e di un programma di armonizzazione tra laboratori e di standardizzazione delle modalità per l'invio dei campioni ai laboratori centralizzati per ottimizzare e ampliare l'uso dei biomarcatori nella pratica clinica.
- **Promuovere lo sviluppo di software o modelli tecnologici in grado di analizzare i dati ottenuti dal neuroimaging** (TAC/RMN/PET) effettuato nella rete dei CDCD per individuare pattern diagnostici a cui riferirsi per migliorare la diagnosi a cui poter aggiungere anche i dati derivanti dalle valutazioni sociodemografiche e ambientali. In questo scenario un ruolo potrebbe essere assunto dalla rete dei 51 IRCCS distribuiti sul territorio nazionale.

## LA TERAPIA ATTUALE E LE SFIDE (E SPERANZE) PER IL FUTURO

### EXECUTIVE SUMMARY

Non esistono al momento terapie riconosciute che contrastino il processo alla base dell'AD. Sono disponibili solo farmaci "sintomatici" ovvero finalizzati all'attenuazione delle manifestazioni cliniche della malattia. Nella pratica clinica corrente i farmaci a disposizione sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (quali donepezil, rivastigmina e galantamina) e la memantina; inoltre, in tutte le fasi della malattia si rende spesso necessario un trattamento farmacologico per il controllo dei disturbi comportamentali.

Il mondo accademico si sta impegnando per individuare e, in collaborazione con numerose biotech e big pharma, rendere presto disponibili nuove terapie sperimentali in grado di rallentare la progressione della malattia. La recentissima scoperta di biomarcatori rilevanti sta permettendo lo sviluppo di innovativi farmaci orientati alla medicina di precisione, con circa 121 nuovi agenti di cui si studia l'efficacia in 136 studi clinici. Dei 121 agenti, 97 sono definiti *disease-modifying* (DMT) e mirano a modificare la biologia sottostante l'AD. Lo sviluppo di terapie che mirano a modificare la progressione della malattia potrebbe tradursi in un numero inferiore di pazienti in fase avanzata da prendere in carico in futuro, in un aumento della qualità di vita dei pazienti e degli anni di vita senza disabilità, con importanti benefici per il sistema sanitario e la società nella sua totalità.

Tra le azioni prioritarie e proposte del panel multidisciplinare vi sono la necessità di avviare studi per individuare come profilare la popolazione eleggibile a un eventuale trattamento innovativo e come gestire la popolazione che invece ne risulterebbe esclusa. In questo contesto, l'ambito oncologico, in cui si hanno sia tool diagnostici che terapie ad alto costo, può costituire un riferimento per la definizione di modelli efficienti e sostenibili per l'AD.

**Nonostante i molteplici sforzi della ricerca internazionale, non esistono al momento terapie riconosciute che contrastino il processo alla base dell'AD.** Attualmente nessuno dei 280 studi clinici condotti sull'AD ha condotto ad alcun iter approvativo a livello regolatorio, determinando un investimento a fondo perduto di circa 300 milioni di dollari. La maggior parte dei farmaci testati per l'AD negli ultimi 15 anni ha avuto come obiettivo l'inibizione della produzione del peptide A $\beta$ , utilizzando soprattutto gli inibitori della  $\gamma$ -secretasi e della  $\beta$ -secretasi (BACE), o l'aumento della clearance dell'A $\beta$  cerebrale usando anticorpi anti-A $\beta$  monoclonali o policlonali e antigeni A $\beta$ <sup>5,28</sup>. Tuttavia, **gli innumerevoli studi randomizzati su molecole che legano direttamente o inducono una risposta immunitaria contro la proteina beta-amiloide non hanno finora mostrato un beneficio clinico in pazienti affetti da AD.**

**Allo stato delle attuali conoscenze non disponiamo per la terapia farmacologica dell'AD di un trattamento causale (ovvero consistente nella rimozione della causa della malattia), ma soltanto di farmaci "sintomatici" (ovvero finalizzati all'attenuazione delle manifestazioni cliniche della malattia),** nonostante alcuni studi abbiano riportato un effetto favo-

revole da parte di una miscela di integratori nutrizionali, soprattutto nei soggetti con un decadimento cognitivo molto lieve.

**Nella pratica clinica corrente i farmaci a disposizione sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (quali donepezil, rivastigmina e galantamina), che mirano ad incrementare a livello del sistema nervoso centrale i livelli di acetilcolina, neurotrasmettitore notoriamente deficitario nei pazienti affetti da AD e responsabile almeno in parte dei deficit mnemonici.** Numerosi studi hanno evidenziato un'efficacia sintomatica di tali terapie soprattutto nelle fasi iniziali della malattia (valori MMSE tra 21 e 26, grado lieve); al contrario, negli stadi avanzati la loro utilità clinica non è attualmente comprovata. La memantina, un farmaco con un'azione anti-glutamatergica, si è dimostrata efficace per il trattamento sintomatico delle fasi iniziali e potenzialmente per le fasi intermedie più avanzate di malattia (valori MMSE tra 10 e 20, grado moderato), sia in monoterapia sia in associazione con inibitori dell'acetilcolinesterasi. Durante la preparazione di questo documento, la Food and Drug Administration attraverso la procedura accelerata ha approvato il primo farmaco sperimentale per il trattamento

dell'AD negli USA. Aducanumab è un anticorpo monoclonale IgG1 ad alta affinità che ha come bersaglio un epitopo conformazionale trovato sulla proteina beta-amiloide<sup>29</sup>.

**In tutte le fasi della malattia si rende spesso necessario un trattamento farmacologico per il controllo dei disturbi comportamentali.** Il clinico ha a disposizione farmaci quali il trazodone, antipsicotici sia classici [butirrofenoni (aloperidolo), fenotiazine (promazina, clorpromazina)] sia atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina) per il trattamento dei sintomi psicotici (deliri, allucinazioni), agitazione, aggressività, e gravi disturbi del sonno. Va precisato che l'impiego dei farmaci per il controllo dei disturbi comportamentali è quasi invariabilmente off-label (con l'eccezione del risperidone) e richiede pertanto l'acquisizione del consenso informato (del paziente e dei caregiver); queste categorie di farmaci vengono comunque diffusamente impiegate sulla base dell'opinione degli esperti e di linee guida delle società scientifiche.

Per il trattamento dei sintomi depressivi, ansia, irritabilità, talora agitazione, gli inibitori del *re-uptake* della serotonina (SSRI) sono considerati un'opzione di prima scelta. A completamento della terapia si possono prevedere approcci non farmacologici quali interventi di stimolazione cognitiva (individuale o di gruppo come terapia di riorientamento alla realtà, Alzheimer Cafè in gruppo), interventi di terapia occupazionale, attività fisica di base (fondamentale l'attività all'a-

perto), indicazioni sul corretto stile di vita, inclusa l'alimentazione.

Nonostante i fallimenti precedenti, il mondo accademico si sta impegnando per individuare e, in collaborazione con numerose biotech e big pharma, rendere presto disponibili nuove terapie sperimentali in grado di rallentare la progressione della malattia. **La recentissima scoperta di biomarcatori rilevanti sta permettendo lo sviluppo di innovativi farmaci orientati alla medicina di precisione, con circa 121 nuovi agenti di cui si studia l'efficacia in 136 studi clinici<sup>30</sup>.** Dei 121 agenti, **97 sono definiti *disease-modifying* (DMT) e mirano a modificare la biologia sottostante l'AD.** Attualmente vi sono 29 agenti in fase III e il 59% (n=17) di essi sono DMT, di cui 5 farmaci biologici e 12 piccole molecole/farmaci orali. L'amiloide è il target primario per tutte e cinque le terapie biologiche e per una delle piccole molecole in fase III, rappresentando fino al 35,3% dei DMT. Altri meccanismi molecolari individuati come target della terapia sono rappresentati dalla proteina tau (n=1 DMT), dalla triade infiammazione/infezione/immunità (n=3 DMT), dal metabolismo (n=2 DMT), dalla plasticità sinaptica/neuroprotezione (n=4 DMT) e dall'apparato vascolare (n=1 DMT)<sup>30</sup>.

**Lo sviluppo di terapie che mirano a modificare la progressione della malattia potrebbe tradursi in un numero inferiore di pazienti in fase avanzata da prendere in carico in futuro, in un aumento della qualità di vita dei pazienti e in un aumento**

degli anni di vita senza disabilità, con importanti benefici per il sistema sanitario e la società nella sua totalità. Nel complesso, si potrebbe stimare che trattamenti simili possano ridurre i costi totali dell'assistenza socio-sanitaria a persona nonostante l'investimento pubblico laddove queste terapie fossero rese rimborsabili dal SSN. Sebbene tale ipotesi richieda studi di farmacoeconomia per essere verificata, dati incoraggianti provengono dall'esperienza clinica con i DMT nel trattamento della sclerosi multipla, dove stadi più avanzati di progressione della malattia e di livello di disabilità sono associati con maggiori costi per il sistema sanitario<sup>31</sup>.

Complessivamente, **l'opportunità di avere nuovi farmaci all'orizzonte rende necessaria una riflessione su come reperire le risorse necessarie a trattare i pazienti con opzioni terapeutiche innovative, considerando anche la necessità di ottimizzare la diagnosi e di profilare la popolazione eleggibile al trattamento.**

### Figure di cui è raccomandato il coinvolgimento

Il **team multidisciplinare** è composto dallo specialista della demenza (neurologo, geriatra, psichiatra), che definisce il piano di interventi farmacologici, riabilitativi e psico-sociali e ottempera alle implicazioni sulla prescrizione dei farmaci previste dall'AIFA (ad es., la nota 85), dallo psicologo, dall'infermiere che può essere di supporto nella consegna diagnostica, nello spiegare i test effettuati e nella gestione quotidiana della terapia, dall'assistente sociale, dal nutrizionista per l'elaborazione di raccomandazioni di carattere nutrizionale, dal fisioterapista e dal terapeuta occupazionale per avviare gli interventi di natura occupazionale.

Il **MMG** supporta il paziente e la famiglia nel pieno accoglimento del piano assistenziale integrato elaborato dal CDCD e coadiuva il CDCD nelle attività di monitoraggio dell'aderenza terapeutica e di segnalazione degli eventi avversi.



## AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- Per migliorare l'efficienza del team multidisciplinare **la figura dell'infermiere può essere di supporto allo specialista del CDCD** attraverso una redistribuzione dei compiti adeguata alle specifiche competenze.
- **Per garantire la sostenibilità del sistema è necessario avviare studi per individuare come profilare la popolazione eleggibile a un eventuale trattamento innovativo** e come gestire la popolazione che invece ne risulterebbe esclusa.
- **Avviare studi per stimare il risparmio derivante dalla riduzione dei costi legati a prescrizioni di prestazioni sanitarie inutili o inappropriate** individuando così potenziali risorse economiche a cui attingere per far fronte ai nuovi costi sia delle terapie innovative sia dei nuovi approcci diagnostici *biomarker-based* attuali e del prossimo futuro. Situazioni complesse come l'oncologia in cui si hanno sia tool diagnostici sia terapie ad alto costo possono essere un riferimento per la definizione di modelli efficienti e sostenibili.

### EXECUTIVE SUMMARY

**Le strutture deputate al processo di presa in carico del paziente con AD sono molteplici e si distinguono in: CDCD, sistema delle cure domiciliari, strutture semiresidenziali e centri diurni, strutture residenziali-RSA, servizi sociali.**

**Il CDCD effettua la presa in carico delle persone con disturbi cognitivi e/o demenza, finalizza la diagnosi, definisce il piano di interventi farmacologici, riabilitativi e psico-sociali e ottempera alle implicazioni sulla prescrizione dei farmaci previste dall'AIFA.**

Il sistema delle cure domiciliari è attivo nella continuità tra le varie fasi del percorso di cura e di assistenza territorio-ospedale-territorio. **A livello territoriale, al sistema delle cure domiciliari si affiancano le strutture semiresidenziali** che erogano servizi socio-sanitari a soggetti non autosufficienti accogliendo i pazienti nelle ore diurne preservando così il mantenimento della persona al proprio domicilio. Le strutture residenziali-RSA rappresentano la principale struttura di presa in carico a livello territoriale al Nord, mentre al Sud la gestione assistenziale è principalmente affidata alla famiglia.

**Il MMG rappresenta una figura chiave nel processo di presa in carico della persona con disturbo cognitivo o demenza, in quanto svolge un ruolo essenziale nel coordinamento e integrazione di tutte le strutture menzionate.**

L'ospedale non può essere considerato un contesto clinico adeguato per una gestione ordinaria della demenza e **non è il riferimento principale dei pazienti, fatta eccezione per i casi che richiedono un intervento in emergenza/urgenza.** Tra le azioni prioritarie e proposte del panel multidisciplinare vi sono il coinvolgimento del farmacista di comunità nella presa in carico del paziente con AD in virtù del suo ruolo nella gestione domiciliare del paziente affetto da cronicità, il miglioramento dell'interazione tra MMG e CDCD e tra MMG e servizi socio-sanitari a livello territoriale e l'avvio di programmi di formazione del personale sanitario operante nei reparti ospedalieri per stimolare una presa in carico *dementia-friendly*.

Nello scenario italiano le strutture deputate al processo di presa in carico del paziente con AD sono molteplici e si distinguono in: (i) CDCD, (ii) sistema delle cure domiciliari, (iii) strutture semiresidenziali e centri diurni, (iv) strutture residenziali-RSA, (v) servizi sociali.

**Il CDCD effettua la presa in carico delle persone con disturbi cognitivi e/o demenza, formula la diagnosi, definisce il piano di interventi farmacologici, riabilitativi e psico-sociali e ottempera alle implicazioni sulla prescrizione dei farmaci previste dall'AIFA.** Sono in carico al medico specialista operante nel CDCD la prescrizione, la revisione del piano terapeutico e le relative rivalutazioni del paziente.

Per rispondere ai bisogni delle persone con demenza, **l'integrazione di prestazioni sanitarie con le prestazioni socio-sanitarie, sociali e di supporto alla famiglia viene realizzata dal sistema delle cure domiciliari che dovrebbe garantire percorsi assistenziali costituiti dall'insieme organizzato di prestazioni fornite da più figure della rete formale (ad es., il servizio sociale delle aziende sanitarie e del comune di residenza del malato) e informale (ad es., amici, associazioni di volontariato, associazioni**

**di pazienti), necessari alla cura e all'assistenza della persona al proprio domicilio, sulla base del percorso assistenziale integrato (PAI).** Il sistema delle cure domiciliari è attivo nella continuità tra le varie fasi del percorso di cura e di assistenza territorio-ospedale-territorio.

**A livello territoriale, al sistema delle cure domiciliari si affiancano le strutture semiresidenziali che dovrebbero fornire un complesso integrato di interventi, procedure e attività sanitarie e socio-sanitarie (compresi interventi di sollievo), erogati ai soggetti non autosufficienti, in strutture collocate nel contesto territoriale;** esse accoglierebbero i pazienti durante le ore diurne consentendo il mantenimento della persona al proprio domicilio.

**Le strutture residenziali-RSA rappresentano la principale struttura di presa in carico a livello territoriale al Nord, mentre al Sud la gestione assistenziale è principalmente affidata alla famiglia con un minore ricorso ai centri diurni e diurni integrati, probabilmente a causa di una minore presenza nel Sud rispetto al Nord di centri diurni e RSA (rispettivamente 37 e 71 vs 403 e 345)<sup>32</sup>.**

I **Servizi Sociali** dovrebbero collaborare e concorrere a informare le persone con demenza e i loro familiari relativamente ai diritti di cittadinanza e alla fruizione dei servizi sanitari, socio-sanitari e assistenziali esistenti. Valutano i bisogni sociali e assistenziali delle persone con demenza e dei loro familiari, favorendo in particolare l'attivazione delle dimissioni protette. **I Servizi Sociali si dovrebbero occupare di fornire informazioni, attivare risorse e orientare la persona con disturbi cognitivi o demenza e la sua famiglia al servizio più idoneo alle proprie esigenze.** L'assistente sociale, in accordo con la persona e la famiglia, dovrebbe partecipare attivamente alla stesura e alla realizzazione del progetto assistenziale. Inoltre, l'assistente sociale dovrebbe collaborare con il volontariato e il Terzo Settore attivando reti sociali formali e informali, interventi individuali e per progetti di sensibilizzazione della comunità<sup>33</sup>.

**Il MMG rappresenta una figura chiave nel processo di presa in carico della persona con disturbo cognitivo o demenza, in quanto svolge un ruolo essenziale nel coordinamento e integrazione delle strutture fin qui descritte.** Uno dei compiti del MMG è lo scambio di informazioni con gli altri professionisti finalizzato alla continuità della cura e all'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute dei pazienti<sup>32</sup>. Il MMG collabora alla presa in carico e partecipa al follow-up garantendo la necessaria continuità clini-

co-assistenziale, con particolare riguardo al monitoraggio clinico-terapeutico e alla gestione delle comorbidità. Inoltre, nell'ambito del sistema delle Cure Domiciliari Integrate il MMG ha la responsabilità clinica dei processi di cura per valorizzare e sostenere il ruolo della famiglia<sup>32</sup>. In accordo con il paziente e/o con i caregiver/familiari, il MMG attiva i servizi sociali per gli interventi necessari e interviene nelle situazioni di urgenza legate alla riacutizzazione dei disturbi comportamentali e/o delle comorbidità. Nella presa in carico, l'infermiere di comunità assume un ruolo sempre più cruciale anche nel caso dell'assistenza domiciliare per valutare il paziente a 360° (dolore, alimentazione ecc.) e per supportare la famiglia. Inoltre, l'infermiere può rivestire un ruolo importante se il centro a cui afferisce è in grado di fornire un servizio di assistenza a domicilio o se il centro è dotato di *service* o accoglienza.

**L'ospedale non può essere considerato un contesto clinico adeguato per una gestione ordinaria della demenza e non è il riferimento principale dei pazienti che ne sono affetti, fatta eccezione per i casi che richiedono un intervento in emergenza/urgenza** [come ad esempio un trauma, uno stato di male epilettico, un *delirium*, uno scompenso comportamentale grave, interventi chirurgici in emergenza (appendicectomia)]. L'esistenza di una presa in carico a livello territoriale deve consentire di fornire al paziente e ai familiari risposte

assistenziali (ADI, visite specialistiche domiciliari ecc.) in grado di prevenire accessi impropri in Pronto Soccorso. **Strutturalmente gli ospedali, tranne rare eccezioni, dove sono state sperimentate in ambito ospedaliero pratiche *dementia-friendly*, non sono adatti a persone con problematiche cognitive ed emotivo-comportamentali la cui gestione costituisce sfide imponenti per tutto il personale sanitario e per la famiglia che può essere coinvolta durante il ricovero.** Lo sradicamento da un

luogo familiare a uno nuovo con persone non conosciute è particolarmente difficile per chi è affetto da fragilità cognitive ed emotivo-affettive. La mancanza del proprio ambiente, che in qualche modo riesce a compensare i disturbi mnesico-cognitivi, pone in una situazione di allerta continua. Allo stesso modo, il senso di non familiarità generato dal contatto con persone estranee, in una condizione in cui si fatica a riconoscere i propri familiari, amplifica il senso di smarrimento e paura.

#### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Coinvolgimento del MMG per ottimizzare la gestione domiciliare del decorso post-operatorio in caso di ospedalizzazioni.**
- **Coinvolgimento del farmacista di comunità nella presa in carico del paziente con AD** in virtù del suo ruolo nella gestione domiciliare del paziente affetto da cronicità.
- Per migliorare la presa in carico territoriale al momento della elaborazione del piano terapeutico è **auspicabile che il CDCD informi il paziente e la famiglia dell'esistenza sul territorio di referenti delle associazioni di pazienti.**
- **Favorire i collegamenti tra MMG e servizi socio-sanitari** per minimizzare la frammentazione del percorso terapeutico-assistenziale e l'intervento di troppe figure che intervengono "a spot" senza avere il quadro complessivo del paziente.
- **Promuovere una maggiore interazione tra MMG e CDCD.** Unitamente alle linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali per le demenze elaborati dal tavolo di monitoraggio del PND<sup>32</sup>, vi sono diverse esperienze regionali a cui fare riferimento. Un esempio virtuoso è il PDTA stilato dall'Istituto Neurologico Carlo Besta che ha visto un coinvolgimento diretto dei MMG e la presenza di una cartella elettronica condivisa tra CDCD e MMG, creando anche *alert* di primo livello per richiedere valutazioni urgenti ad esempio per problemi comportamentali, evitando accessi inappropriati al Pronto Soccorso. Un ulteriore esempio è quanto realizzato dai MMG di Modena che hanno siglato da oltre 15 anni un accordo integrativo locale per l'assistenza della persona affetta da demenza che prevede la possibilità per gli MMG di eseguire un monitoraggio semestrale dello stato cognitivo e funzionale del

paziente e di inviare gli esiti dei test via e-mail ai CDCD, che a loro volta in base ai risultati rinnoveranno il piano terapeutico in modalità elettronica. In questo modo, è possibile ridurre i tempi di attesa sia per le prime visite che per i controlli presso i CDCD ed evitare al paziente e ai familiari il disagio e i costi per recarsi presso l'ambulatorio del CDCD, spesso collocato in grandi ospedali e distanti da casa.

- **Promuovere la formazione del personale sanitario operante nei reparti ospedalieri per stimolare una presa in carico *dementia-friendly* e limitare le frequenti complicazioni post-degenza quali ansia e depressione alle dimissioni e ulteriore compromissione della autonomia funzionale del paziente.**

## LA GOVERNANCE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

### EXECUTIVE SUMMARY

L'ottimizzazione del percorso di cura della persona affetta da AD non può prescindere dalla presenza di una strategia di governo clinico che preveda azioni opportune e specifici programmi di intervento atti a promuovere gli obiettivi della gestione dell'AD. **La governance, dunque, è una priorità dell'ecosistema Alzheimer.** Tuttavia, la marcata eterogeneità dei CDCD e il non uniforme accesso alle cure osservati lungo tutto il territorio italiano costituiscono una notevole barriera alla possibilità di monitorare l'effettiva gestione della malattia. **Occorre quindi definire modelli di governance efficaci che permettano di monitorare l'andamento della malattia da un punto di vista epidemiologico, di approccio clinico-diagnostico e di spesa sanitaria** al fine di identificare le aree prioritarie di intervento e migliorare gli attuali modelli diagnostico-terapeutici e assistenziali.

La normativa di riferimento nel nostro Paese è rappresentata dal Piano Nazionale Demenze (PND) che ha quattro obiettivi: interventi e misure di politica sanitaria e socio-sanitaria, creazione di una rete e di una gestione integrata delle demenze, implementazione di strategie di interventi per l'appropriatezza delle cure e riduzione dello stigma per un miglioramento della qualità di vita della persona affetta da AD. **Sebbene il PND fornisca valide indicazioni di base, sussistono limiti alla sua applicabilità su tutto il territorio italiano, rendendone auspicabile un suo aggiornamento**, ad esempio implementando i contenuti in termini di operatività e trasferibilità nella pratica clinica o integrando i percorsi di management con l'indicazione di buone pratiche. **Risulta altresì auspicabile aggiornare il PDTA nazionale per uniformare quanto più possibile il percorso del paziente** e delle famiglie in tutti i suoi step per poi adattarlo a livello regionale in base alle risorse disponibili e alle scelte locali. Dal momento che **non esiste ancora un sistema informativo corrente integrato, dedicato specificamente alle demenze**, occorre promuovere un maggiore ricorso alla digitalizzazione per mettere più facilmente in rete i diversi stakeholder e per consolidare l'integrazione tra le diverse figure coinvolte nel *patient journey*.

Infine, l'onere crescente delle malattie cronico-degenerative sui sistemi sanitari è uno dei fattori chiave su cui si misurerà la capacità delle istituzioni pubbliche di garantire il sempre più delicato equilibrio tra efficienza e sostenibilità.

L'ottimizzazione del percorso di cura della persona affetta da AD non può prescindere dalla presenza di una strategia di governo clinico che preveda azioni opportune e specifici programmi di intervento atti a promuovere gli obiettivi della gestione dell'AD, tra cui il rallentamento della progressione della malattia, attraverso l'attuazione di politiche socio-sanitarie e l'integrazione degli aspetti clinico-assistenziali con quelli organizzativo-economico-gestionali.

**La governance della malattia è una delle priorità dell'ecosistema Alzheimer e, al contempo, una delle maggiori sfide da affrontare.** Realizzare la governance significa sia disporre di strumenti per monitorare l'efficacia e l'efficienza delle strutture sanitarie al fine di migliorare qualità e sicurezza delle prestazioni erogate, sia definire percorsi per diversificare gli interventi rispetto al grado della malattia e al contesto familiare. **La marcata eterogeneità dei CDCD e il non uniforme accesso alle cure osservati lungo tutto il territorio italiano con differenze notevoli anche in seno alla stessa ATS, ASL o città metropolitana costituiscono una notevole barriera alla possibilità di monitorare l'effettiva gestione della ma-**

**lattia.** Attualmente, è indispensabile riuscire a raccogliere dati sia per descrivere il percorso del paziente con AD, analizzarne i costi associati e avviare un dialogo collaborativo e fattivo con tutti gli *stakeholder*, sia per individuare degli indicatori chiave di performance (*key performance indicator*, KPI) ottimali per misurare l'efficacia delle singole realtà di cura. **Vi è consenso in seno al panel multidisciplinare che sia necessaria una capacità computazionale per raccogliere i dati relativi all'impatto della malattia per il SSN e per la società.** Tali carenze pregiudicano fortemente anche la visibilità della problematica Alzheimer agli occhi dei decisori politici e dell'opinione pubblica nel suo complesso, che si traduce in una disponibilità molto ridotta di finanziamenti. Attualmente, alla gestione delle demenze il Ministero dell'Economia e della Finanza (MEF) attribuisce la voce "invarianza di spesa" e quindi non individua uno specifico piano di finanziamento, ad eccezione di quanto normato dall'ultima Legge 178/2020. **Occorre dunque mettere in atto strategie volte a dimostrare alle istituzioni che prendersi cura del malato significa conferire vantaggi per le casse dello Sta-**



to. Per realizzare ciò sono necessari studi di farmaco-economia e mapping dei costi economico-sociali che generino dati interoperabili che siano rappresentativi delle peculiarità italiane e non frutto di estrapolazioni da scenari extra-italiani come spesso accaduto in passato. La indisponibilità

di dati concreti che aiutino a dimostrare che l'AD impatta in modo drammatico le casse dello Stato nei prossimi 5-10 anni rende difficile sottomettere richieste di finanziamenti a cui poi va associata la dimostrazione della capacità gestionale delle strutture destinatarie dei finanziamenti.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- È prioritario effettuare una mappatura dei costi economico-sociali della malattia in relazione sia alle terapie correnti che a quelle future e rendere questi dati interoperabili e misurabili. Tale mappatura può realizzarsi solo attraverso la definizione di quattro quesiti: (i) qual è la popolazione target? (ii) quali gli esiti clinici? (iii) è dimostrata l'efficacia vs cura di riferimento (*standard of care*, SOC), (iv) è misurabile la durata della risposta al trattamento?
- Creazione all'interno delle strutture sanitarie aziendali di *Unit of Care* con un sistema *multi-stakeholder* per identificare il sistema di indicatori per la specifica unità che includa diverse figure, tra cui il paziente, il ricercatore di base, l'epidemiologo, l'infermiere, il clinico, l'economista. Un modello potenzialmente applicabile anche ad unità/reparti che si occupano di altre patologie.
- Definire modelli di governance efficaci che permettano di monitorare l'andamento della malattia da un punto di vista epidemiologico, di approccio clinico-diagnostico, di spesa sanitaria al fine di identificare le aree prioritarie di intervento e migliorare gli attuali modelli diagnostico-terapeutici e assistenziali.

### 7.1 Normativa di riferimento in Italia

Il "Piano nazionale demenze - Strategie per la promozione e il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze" (PND) approvato con accordo del 30 ottobre 2014 dalla Conferenza Unificata tra il Governo, le Regioni e le Province autonome e pubblica-

to in G.U. n. 9 del 13 gennaio 2015<sup>34</sup>, focalizza la propria attenzione sulle misure di sanità pubblica che possano promuovere interventi appropriati e adeguati, di contrasto allo stigma sociale, di garanzia dei diritti, di conoscenza aggiornata e di coordinamento delle attività, finalizzati alla corretta gestione integrata della demenza.

Il PND si pone essenzialmente quattro obiettivi:

- 1. Interventi e misure di politica sanitaria e socio-sanitaria:** aumentare le conoscenze della popolazione generale, delle persone con demenza e dei loro familiari e dei professionisti del settore, ciascuno per i propri livelli di competenza e coinvolgimento, su prevenzione, diagnosi tempestiva, trattamento e assistenza delle persone con demenza con attenzione anche alle forme a esordio precoce. Inoltre, si intende conseguire, attraverso il sostegno alla ricerca, progressi nella cura e nel miglioramento della qualità della vita delle persone e realizzare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione e al miglioramento dell'assistenza, per una gestione efficace ed efficiente della malattia.
- 2. Creazione di una rete integrata per le demenze e realizzazione della gestione integrata:** favorendo adeguate politiche di inter-settorialità e rendendo omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali e alle condizioni di fragilità e vulnerabilità socio-sanitaria.
- 3. Implementazione di strategie e interventi per l'appropriatezza delle cure:** si mira a migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di

strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate. Migliorare la qualità dell'assistenza delle persone con demenza al proprio domicilio, presso le strutture residenziali e semiresidenziali e in tutte le fasi di malattia. Non da ultimo, si intende promuovere l'appropriatezza nell'uso dei farmaci, delle tecnologie e degli interventi psico-sociali.

- 4. Aumento della consapevolezza e riduzione dello stigma per un miglioramento della qualità della vita:** supportare le persone con demenza e i loro familiari fornendo loro corrette informazioni sulla malattia e sui servizi disponibili per facilitare un accesso ad essi quanto più tempestivo possibile. Favorire tutte le forme di partecipazione, in particolare attraverso il coinvolgimento delle famiglie e delle associazioni, sviluppando non solo l'*empowerment* delle persone ma anche quello della comunità. In questo contesto le amministrazioni regionali si attivano per il coinvolgimento anche delle associazioni locali<sup>34</sup>.

Il PND prevede l'attivazione di un tavolo di confronto permanente sulle demenze, nell'ambito del quale monitorare il recepimento e l'implementazione del PND e dare avvio a un lavoro sistematico su questo ambito. Dopo l'approvazione del Piano sono

state organizzate diverse riunioni per la formalizzazione del tavolo nell'ambito delle quali è iniziata l'attività di monitoraggio dello stato di recepimento e implementazione del PND a livello regionale.

A tal fine sono stati costituiti due gruppi di lavoro sui temi dei "Percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali-PDTA" e dei "Sistemi e flussi informativi", e sono state elaborate due linee di indirizzo nazionali su tematiche ritenute di particolare interesse per il raggiungimento degli obiettivi del PND:

- a. Il documento *Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) per le demenze*<sup>32</sup> sottolinea le linee di indirizzo nazionali da utilizzare come guida per la progettazione e attuazione di PDTA a livello regionale e locale. Il PND ha inoltre ridenominato le Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) in CDCD e ha sottolineato la necessità di organizzarli insieme agli altri servizi sanitari e socio-sanitari, nella logica della gestione integrata e della costruzione di percorsi assistenziali dedicati<sup>26</sup>.
- b. Il documento *Linee di indirizzo nazionali sull'uso dei sistemi informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze*<sup>35</sup> è un approfondimento sui Sistemi Informativi a supporto dell'azione 1.7 del Piano Nazionale Demenze.

## **Il ruolo dei sistemi informativi per promuovere uniformità nella gestione delle demenze**

**Nel nostro Paese, nonostante la presenza di numerosi flussi informativi, non esiste ancora un sistema informativo corrente integrato, dedicato specificamente alle demenze, in grado di fornire informazioni utili alla programmazione socio-sanitaria nel settore delle demenze.** Allo stesso modo non vi sono esperienze consolidate di registri di popolazione su soggetti con demenza o a rischio di demenza che possono avere una finalità di sanità pubblica<sup>34</sup>. **Appare dunque importante promuovere l'utilizzo di tecniche di record-linkage nella costruzione di archivi integrati dedicati alle demenze.** Inoltre, in campo sanitario il collegamento delle informazioni provenienti dallo stesso archivio o da archivi diversi rappresenta uno strumento indispensabile per la ricerca di elementi utili a descrivere e valutare, in termini di efficacia, appropriatezza, equità, le cure erogate o le prestazioni fornite. La condivisione delle linee di indirizzo sull'uso delle fonti informative esistenti nel nostro Paese rappresenta un primo passo concreto per ottimizzarne l'utilizzo finalizzato all'intercettazione del fenomeno delle demenze. **L'auspicio è di poter costruire un sistema informativo corrente, integrato e dedicato specificamente alle demenze, in grado di fornire infor-**

**mazioni utili alla programmazione socio-sanitaria in questo settore.** Ad esempio, diversi sistemi informativi sanitari e statistici attualmente impiegati potrebbero consentire di intercettare il fenomeno delle demenze. Ad esempio, le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), la mortalità, gli archivi dei farmaci, il Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) (strumento di riferimento nazionale per la misura dei Livelli Essenziali di Assistenza, LEA) contengono un patrimonio di informazioni che potenzialmente consentono di tracciare il livello di assistenza socio-sanitaria fornito ai pazienti affetti da demenza<sup>34</sup>. Inoltre, la definizione operativa di demenza nei diversi flussi informativi richiederebbe un codice unico valido per tutto il territorio nazionale per indicare l'AD e le demenze in generale. Attualmente esistono diversi flussi che considerano l'International Classification of Diseases 9<sup>th</sup> revision Clinical Modification (ICD-9-CM) come sistema di classificazione (ad esempio flusso dei ricoveri ospedalieri, del pronto soccorso e dell'assistenza domiciliare) ma per i quali vi sono molteplici codici per la definizione dei casi di demenza<sup>34</sup>.

Alcune esperienze interessanti che mostrano le enormi potenzialità dei flussi informativi con finalità di programmazione sono presenti sul territorio nazionale. Ad esempio, nel Lazio la prevalenza di individui affetti da demenza è stata stimata utilizzando il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO), il Registro

delle prescrizioni farmaceutiche erogate direttamente nelle Strutture Ospedaliere ed erogate dalle farmacie territoriali, il Sistema Informativo delle Esenzioni, il Registro Nominativo della Cause di Morte e l'Anagrafe degli assistibili del SSR Lazio. Nel Veneto, sono stati messi a punto sistemi di rilevazione informativi integrati in grado di tenere conto della multimorbilità del paziente con demenza e del consumo di risorse: il sistema Adjusted Clinical Groups (ACG System®), che è in grado di commisurare le risorse ai reali bisogni della popolazione, e la Cartella Clinica Elettronica per le Demenze (CaCEDem) adottata da tutti i CDCD. Si rimanda alla consultazione del documento originale<sup>34</sup> per la descrizione delle esperienze regionali più significative.

**Sebbene il PND fornisca valide indicazioni di base, sussistono limiti alla sua applicabilità su tutto il territorio italiano, rendendone auspicabile un suo aggiornamento.** In particolare, per alcuni elementi del PND si intravedono margini di miglioramento:

- **le indicazioni e i contenuti del PND possono essere implementati in termini di operatività e trasferibilità nella pratica clinica** grazie alla disponibilità di tavoli regionali responsabili della redazione dei relativi piani attuativi;
- l'iniziale assenza di un associato budget di investimento ne ha limitato l'implementazione; tuttavia, la recente istituzione di un fondo

di 15 milioni di euro per il triennio 2021-2023 incrementa le fonti di finanziamento per il PND;

- alle indicazioni sul management in generale è auspicabile integrare buone pratiche per realizzare il percorso diagnostico-terapeutico;
- **gli standard minimi per l'accreditamento, le funzioni da svolgere e i servizi da erogare da parte dei**

**CDCD richiedono una maggiore definizione unitamente alla possibilità di rendere i CDCD centri di costo** al fine di favorire un'efficace tracciabilità delle prestazioni erogate e dei costi sostenuti;

- attualmente 11 regioni e la Provincia autonoma di Trento hanno recepito il PND e altre hanno in programma di farlo a breve.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Aggiornamento periodico del PND e del monitoraggio dell'entità del suo recepimento a livello regionale.**
- All'interno del PND occorre approfondire la gestione clinica del malato, l'istituzione/rafforzamento della rete sul territorio a supporto del paziente e devono essere integrate indicazioni concrete su come utilizzare le risorse.
- **All'interno del PND occorre valorizzare maggiormente figure professionali al momento escluse, quali farmacista, psicologo, neuropsicologo, assistenti sociali, infermiere, laboratorista, neuroradiologo e medico nucleare, nutrizionisti, fisioterapisti, logopedisti e terapisti occupazionali.**
- All'interno del PND sarebbe auspicabile una rivalutazione del percorso diagnostico ottimale e del ruolo dei biomarcatori, sulla base della letteratura scientifica e delle evidenze cliniche, nel *patient journey* per una diagnosi tempestiva e una presa in carico precoce, anche alla luce della potenziale futura disponibilità di DMT.

## 7.2 PDTA e figure professionali coinvolte

È ben documentato in letteratura che un approccio di gestione integrata si associa ad effetti positivi sulla salute, sull'organizzazione e sui costi diretti e indiretti; esso prevede l'inserimento del paziente in un percorso clinico-assistenziale dove, a seconda delle fasi

della malattia, il clinico o il centro esperto definiscono, in accordo con gli interessati, l'intervento più appropriato<sup>36</sup>. **I PDTA delle demenze sono strumenti che permettono di delineare il miglior percorso praticabile all'interno di una organizzazione e tra organizzazioni per la presa in carico del paziente e della sua famiglia<sup>32</sup>. Caratteristiche essenziali del gruppo di lavoro per la**

**costruzione di un buon PDTA sono la multidisciplinarietà e la multiprofessionalità: non solo le categorie di operatori sanitari, ma anche quelle sociali e quelle amministrativo-organizzative possono essere necessarie a sviluppare uno specifico PDTA<sup>32</sup>.** In particolare, i PDTA nell'ambito del modello di gestione integrata (GI) si basano sull'integrazione e il coordinamento tra i livelli di diagnosi e assistenza e sul coinvolgimento attivo delle persone con sospetto diagnostico e/o diagnosi di demenza e i loro familiari nel percorso di presa in carico e cura.

Un servizio sanitario di qualità non può prescindere dalla presenza di team multidisciplinari. **Il PDTA per la gestione integrata dell'AD deve prevedere le seguenti figure professionali per garantire l'offerta dei servizi in relazione ai bisogni e all'evoluzione della patologia:**

- MMG;
- medico specialista (neurologo, geriatra, psichiatra) del CDCD;
- psicologo;
- altri medici specialisti in relazione ai bisogni (ad es., neuro-radiologo, *biomarker expert*);
- infermiere;
- nutrizionista;
- fisioterapista;
- terapeuta occupazionale;
- logopedista;
- tecnico della riabilitazione psichiatrica;
- educatore professionale;

- assistente sociale;
- farmacista di comunità;
- operatore socio-sanitario (OSS);
- educatore sociale<sup>32</sup>.

Da considerare la necessità di inserire anche in Italia la figura del *case manager*, una figura che in altri Paesi rappresenta un supporto importante e concreto al percorso di cura del paziente cronico.

Nella gestione integrata, il paziente e i suoi cari rappresentano il centro di una rete di cui fanno parte servizi dell'area sanitaria e socio-sanitaria, sociale e delle reti informali:

- medicina generale/cure primarie;
- CDCD;
- ospedale (inclusi Dipartimento Medicina di Laboratorio, Pronto Soccorso/Dipartimento di emergenza/urgenza e UU.OO. ospedaliere);
- sistema delle cure domiciliari;
- strutture residenziali e semiresidenziali territoriali (dedicate e non);
- attività riabilitative;
- rete delle cure palliative e fine-vita (incluso l'Hospice);
- servizio sociale delle aziende sanitarie e dei comuni;
- farmacia di comunità;
- rete informale (amici, associazioni di volontariato, associazioni di pazienti)<sup>32</sup>.

**È cruciale che nella gestione integrata non vi sia distanza tra le varie componenti e attori**

**del sistema assistenziale e che il percorso venga rivalutato periodicamente e che sia basato sulla scelta del contesto clinico-assistenziale migliore (più appropriato, più efficace e più efficiente)<sup>32</sup>. L'ottica della gestione integrata implica che il punto di osservazione non siano le prestazioni fornite, ma il paziente come destinatario degli interventi e tracciante una condizione clinica che coinvolge la persona malata e i suoi familiari, i servizi sanitari e socio-assistenziali. Questo implica che, affinché un PDTA possa contribuire alla gestione integrata delle demenze, non sia sufficiente focalizzarsi sull'intervento fornito da un singolo servizio in uno specifico momento del percorso, ma sia necessario considerare l'intero percorso come un processo in divenire che coinvolge molteplici servizi e figure professionali in un lungo periodo di tempo<sup>32</sup>.**

Inoltre, è importante che i PDTA definiscano:

- come agire nella fase pre-demenza per una diagnosi precoce;
- i principali passaggi del percorso diagnostico-terapeutico e il valore di una diagnosi e terapia tempestive;
- il valore del confronto multidisciplinare descrivendo i rispettivi ruoli delle diverse figure;
- l'ottimizzazione delle risorse;
- l'assistenza nel lungo termine anche a livello domiciliare;
- il ruolo del MMG e delle associazioni di pazienti;
- il dialogo tra CDCD e territorio.

Attualmente, poche regioni dispongono di un PDTA per le demenze e per l'AD, tra cui Emilia-Romagna, Toscana, Piemonte, Veneto, Umbria, e per ciascuna di esse si rintracciano linee di indirizzo differenti. Ad esempio, il Veneto ha implementato cartelle cliniche elettroniche e progetti per i pazienti con esordio precoce. In Umbria è stato proposto di distinguere tra PDTA pre-demenza e gestione della demenza sul territorio.

È parimenti importante disporre di indicatori per monitorare e verificare l'implementazione del PDTA distinguendoli in:

- indicatori quantitativi (ad es., numero prime visite/anno) e qualitativi (ad es., percentuali di diagnosi entro l'anno di insorgenza dei sintomi);
- indicatori di struttura (ad es., numero figure professionali nei CDCD/personale totale) e di processo (ad es., numero di diagnosi/numero di prese in carico da parte dei servizi territoriali);
- indicatori di output di esito;
- indicatori della qualità percepita da parte della persona affetta da demenza e della sua famiglia;
- indicatori di tipo economico/amministrativo<sup>32</sup>.

Gli obiettivi b) e c) del PND possono supportare lo sviluppo degli indicatori per monitorare la qualità di un PDTA<sup>32</sup>.

## AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **È auspicabile aggiornare il PDTA nazionale<sup>30</sup> per uniformare quanto più possibile il percorso del paziente e delle famiglie in tutti i suoi step.** Questo documento andrebbe poi adattato a livello regionale in base alle risorse disponibili e alle scelte locali, al fine di rispondere ai seguenti quesiti: (i) a chi offrire gli interventi? (ii) in chi è utile effettuarli? (iii) in quali *setting* metterli a disposizione? (iv) come valutarne l'efficacia?
- Esempi virtuosi quali i PDTA elaborati dagli Spedali Civili di Brescia e dall'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano possono essere considerati un punto di riferimento per aggiornare il PDTA nazionale unitamente ai PDTA regionali quali quelli dell'Emilia-Romagna o del Veneto. Il PDTA regionale del Veneto, grazie alla mappa web a supporto, è stato definito dall'ISS un PDTA di eccellenza e di riferimento: il primo che ha utilizzato nuove tecnologie per favorire l'applicazione e l'implementazione di un modello di presa in carico innovativo integrato nel percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale in tutto il territorio regionale<sup>11,29</sup>.
- **Promuovere un maggiore ricorso alla digitalizzazione per mettere più facilmente in rete i diversi stakeholder e per consolidare l'integrazione tra le diverse figure coinvolte nel *patient journey*.** Unitamente alle linee di indirizzo nazionali sull'uso dei sistemi informativi<sup>35</sup>, un esempio è la rete geriatrica Alzheimer e il Progetto Regal 2.0 che ha realizzato una cartella elettronica che viene costantemente aggiornata e che si configura come unico strumento per realizzare un approccio multidimensionale al paziente attraverso il coinvolgimento di più figure professionali dedicate alla cura del soggetto con demenza. Tuttavia, il suo impiego non è uniforme a livello nazionale con alcune regioni che non ne fanno uso. Un ulteriore esempio è la cartella elettronica regionale CaCEDem del Veneto, recentemente aggiornata in occasione della pubblicazione del PDTA Regionale delle Demenze, e che appare di valido supporto per creare uniformità nei CDCD e per la gestione del nuovo paradigma di cura.

### 7.3 Eterogeneità dei CDCD e approccio non uniforme al paziente

I dati raccolti dall'Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel novembre 2019 al XIII Convegno "Il Contributo dei Centri per i disturbi cognitivi e le De-

menze nella gestione integrata dei pazienti" attestano che **sono ancora nette le differenze tra le Regioni nella rete di assistenza ai pazienti con demenza e ai loro familiari. Un CDCD su cinque è aperto un solo giorno a settimana senza una differenza per ma-**



cro-aree, circa il 23% di queste strutture ha tempi di attesa uguali o superiori ai 3 mesi e il 30% dei CDCD utilizza ancora un archivio cartaceo<sup>37</sup>. Il numero dei servizi dedicati alle demenze nel Sud-Isole è carente soprattutto in termini di centri diurni e strutture residenziali. **Una delle maggiori problematiche per i CDCD è rappresentata dalla loro mancata identificazione quali centri di costo in molte realtà sul territorio nazionale.** Relativamente allo step clinico-diagnostico per un paziente con sospetta AD, vi è una discreta eterogeneità nell'approccio a livello nazionale tra un CDCD e l'altro a causa di mancati standard di riferimento e criteri di accreditamento per i centri stessi. Ad esempio, non tutti i CDCD hanno a disposizione un team multidisciplinare in grado di condurre una corretta valutazione neuropsicologica, di effettuare imaging e prelievi/analisi per i

biomarcatori; tali differenze si osservano sia tra le Regioni ma anche tra una ASL o ATS e l'altra in seno allo stesso territorio. Tutto ciò si traduce in una marcata variabilità della qualità dei servizi offerti ai pazienti tra le Regioni e anche all'interno di una stessa regione. Per questi motivi, l'Osservatorio Demenze ha proposto la produzione di report regionali nei quali verrà indicato:

- la stima dei casi affetti da demenza e da MCI;
- il quadro della rete dei servizi con un'elaborazione di una serie di indicatori di struttura, processo ed esito;
- una *survey* per monitorare la qualità dell'assistenza ai pazienti;
- le attività di formazione in essere nella medicina generale;
- una stima della prevalenza dei fattori di rischio prevenibili<sup>32</sup>.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Creazione di un network a livello nazionale con un coordinamento centrale che veda inseriti i CDCD e i presidi territoriali.**
- **Creazione di un database unico, centralizzato, in cui far convergere i dati di tutti i CDCD per ottenere una panoramica nazionale concreta e utile per eseguire appropriate valutazioni.** Tale creazione è comunque subordinata al raggiungimento nell'uniformità di accesso alle cure erogate dai CDCD.
- **Definizione degli standard di riferimento e dei criteri di accreditamento per i CDCD** unitamente alla programmazione di cicli di eventi periodici di formazione e aggiornamento per tutto il personale ivi operante.
- **L'uniformità dell'approccio dei CDCD può essere raggiunta lavorando alla condivisione delle buone pratiche e garantita attraverso l'organizzazione di un percorso di cura basato sugli esami, l'età del paziente, test neuropsicologici e la presenza di**

**un team multidisciplinare** che debba vedere al suo interno le stesse competenze in qualsiasi CDCD del Paese.

- **L'eterogeneità dei CDCD può essere superata coinvolgendo la Conferenza Stato-Regioni affinché piani strategici e interventi siano implementati in misura uniforme sul territorio pur con necessari adattamenti alle peculiarità regionali.**
- Realizzare uno studio pilota che coinvolga al più 5 CDCD, selezionati tra coloro che hanno realizzato un virtuoso link tra specialisti e ricercatori di laboratorio e che siano ben collegati con i presidi territoriali, e che possa impiegare questi centri per testare un protocollo in cui si inserisca un modello di *real world evidence* (RWE) per fornire informazioni sulla continuità e sulle cosiddette misure di esito ecologico (*ecological outcome measurement*) e sulle analisi di economia sanitaria, incluse le progettualità di *value-based healthcare*. Tale progetto potrebbe dunque fornire informazioni per migliorare la governance, per individuare criticità lungo l'intero asse assistenziale e per monitorare i parametri di spesa.

#### 7.4 Costi della malattia di Alzheimer

Una ricerca del Censis effettuata in collaborazione con l'Associazione italiana malattia di Alzheimer nel 2016 aveva stimato che il **costo medio annuo per paziente (CMAP), comprensivo dei costi diretti e indiretti sia familiari sia a carico del SSN e della collettività, fosse pari a 70.587 euro che, moltiplicato per la quota attuale di malati, si traduce in oltre 42 miliardi di euro<sup>8</sup>**. L'analisi dei costi connessi all'AD conferma quanto oneroso risulti, oggi più di ieri, il carico non solo psicologico e sociale ma anche economico che grava sulle famiglie per far fronte alle esigenze del malato. Si tratta di costi di cui si è sottolineato un progressivo incremento, il che rende ancora più urgente l'adeguamento e il potenziamento dell'offerta di servizi. Purtroppo, **i finanziamenti sono**

**attualmente 10-12 volte minori rispetto a quelli stanziati per l'area dell'oncologia, a dispetto di due elementi: i costi sociali dell'AD sono doppi rispetto a quelli sostenuti per il cancro, e il numero dei pazienti colpiti è di gran lunga superiore a quello dei pazienti che ogni anno decedono per patologie tumorali maligne.**

I costi sociali dell'AD sono per la maggior parte a carico dell'assistito e della sua famiglia e in parte minore sostenuti dal SSN. Possono essere individuate due categorie di costo:

1. i costi diretti, cioè quelli legati alle spese direttamente monetizzabili sostenute per l'acquisto di beni e servizi;
2. i costi indiretti, valutabili, in termini di perdita di risorse per la collettività legata alla malattia, ricorrendo al concetto di

costo opportunità, quindi considerando l'uso alternativo che la persona avrebbe potuto fare del tempo e applicando a questo un valore economico.

Dei 70.587 euro di CMAP, il 26,8% (18.941 euro) afferisce ai costi diretti e il 73,2% ai costi indiretti (51.645 euro) (Figura 2).

Se prevenzione e stili di vita potranno contribuire ad aumentare il numero di anni vissuti in buona salute, riducendo o ritardando il ricorso a terapie farmacologiche, ospedalizzazioni e assistenza, è indubbio che una quota significativa del budget sanitario e farmaceutico sarà sempre di più destinata all'assistenza e alla cura delle persone anziane e delle persone affette da malattie croniche, come l'AD. **L'onere crescente delle malattie cronicodegenerative sui siste-**

**mi sanitari è uno dei fattori chiave su cui si misurerà la capacità delle istituzioni pubbliche di garantire il sempre più delicato equilibrio tra efficienza e sostenibilità<sup>38</sup>.**

È stato stimato che, considerando la quota di popolazione *over 65* e il *welfare* nel paziente anziano (incluso la stima del burden sulle RSA e di prevalenza/incidenza della malattia), l'impatto dell'AD come percentuale della spesa sanitaria, assistenziale e pensionistica sarà pari a circa il 30,43% nel 2030 e circa il 30,87% nel 2040. Emerge quindi la necessità di una programmazione non solo complessiva ma anche disaggregata a livello territoriale, che riguardi non solo l'offerta sanitaria e assistenziale, ma anche l'impianto dei finanziamenti della spesa e quindi la modalità con cui il

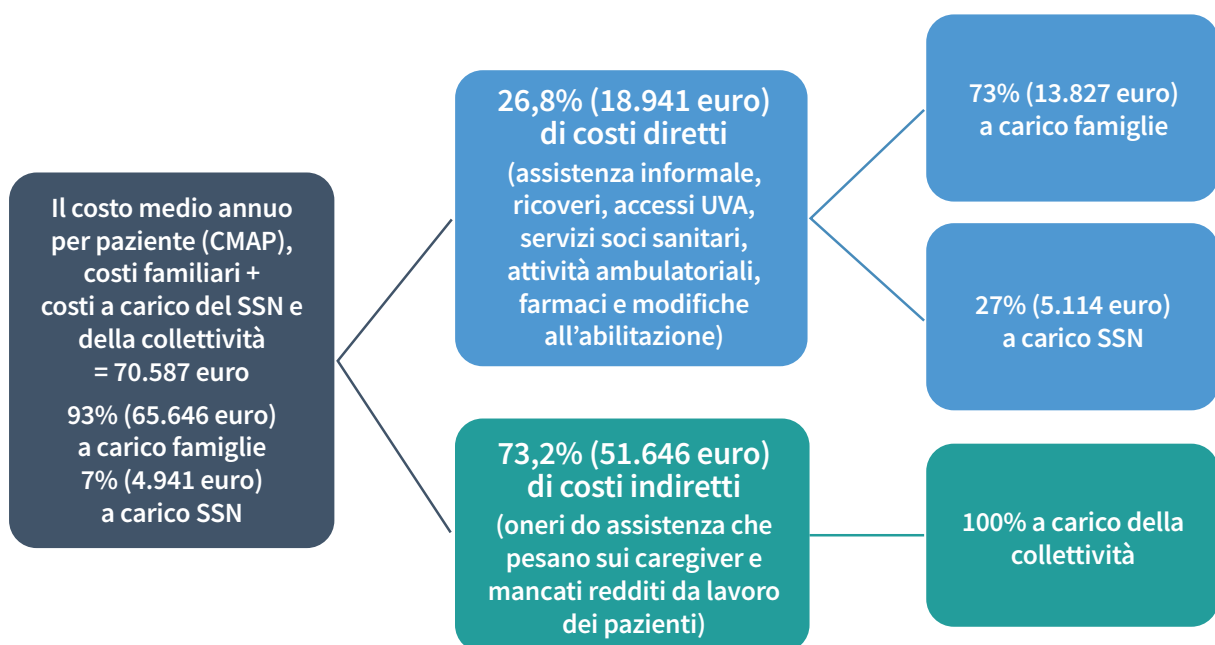


Figura 2. I costi sociali della malattia di Alzheimer.

welfare italiano deve affrontare la sfida posta dalla gestione dell'AD. In questo scenario, occorre infine considerare l'innovazione farmaceutica che potrà avere effetti sulla spesa corrente, ma anche importanti benefici per i pazienti e conseguente riduzione di costi diretti e indiretti. In partico-

lare, occorre riflettere su quali strumenti il sistema stia mettendo in atto in termini di schemi di finanziamento o di programmazione rispetto all'universalismo del nostro SSN, che richiede sempre più una migliore definizione della popolazione eleggibile ai trattamenti innovativi.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Sviluppare modelli di analisi per monitorare i costi relativi all'assistenza, all'accompagnamento e i costi sociali** (ad esempio per astensione dal lavoro). Poiché il costo effettivo della malattia è rappresentato dalle ricadute economiche della malattia sulle famiglie, è necessaria una modalità più strutturata per raccogliere questi dati e per condurre una analisi del quadro italiano.
- **Sviluppare modelli di analisi che prevedano il ricorso a risorse a livello regionale più che a livello delle singole ASL, ATS, case della salute**, in quanto il paziente viene seguito non solo in ospedale ma anche da diverse figure e strutture distribuite sul territorio delineando una distribuzione di costi sull'intero territorio che esuli dal centro specialistico.
- **Occorre cambiare la logica di programmazione dei budget rispetto all'attuale logica di programmazione per capitoli di bilancio**. Si dovrebbero programmare capitoli di spesa al di là dei silos per area d'intervento, ma per tipologia di patologia e di percorso del paziente.

### EXECUTIVE SUMMARY

L'AD è una malattia che coinvolge l'intero nucleo familiare, principalmente su due livelli: il primo riguarda l'impegno assistenziale, il secondo gli aspetti emotivo-relazionali della malattia.

Gestire un malato con progressiva perdita di capacità e autonomia richiede un impegno assistenziale notevole lungo tutto l'arco della giornata e non scevro di problematiche. **Il caregiver gioca un ruolo centrale nella vita del malato** perché rappresenta sia il soggetto responsabile della sua assistenza sia la figura costantemente impegnata nel fornire, giorno dopo giorno, il sostegno emotivo al proprio caro. **Si stima che il caregiver dedichi mediamente 4,4 ore al giorno all'assistenza diretta e 10,8 ore alla sorveglianza.**

Tuttavia, **il sostegno alle famiglie sugli aspetti burocratici** quali la conoscenza e applicazione della legge 219/2017 o l'applicazione dell'Istituto dell'Amministratore di Sostegno (Ads) è ancora scarso; è auspicabile quindi incentivare attività di formazione rivolte agli operatori dei Servizi sociali, socio-sanitari e sanitari sugli strumenti di protezione giuridica, in particolare su disposizioni anticipate di trattamento, fiduciario e AdS. Le associazioni di pazienti diventano fondamentali per aiutare le famiglie a orientarsi nelle disposizioni di legge, nelle normative e nei passaggi burocratici. **Occorre infine agire a livello del welfare familiare per dare servizi a supporto della famiglia che si traducano in un contributo alla sostenibilità dell'intero ecosistema Alzheimer.**

Finora la nostra attenzione si è focalizzata sulla persona “malata” ma è cruciale porre enfasi sull’impatto allargato dell’AD, nella quale si ammala l’intero nucleo familiare e nella quale il sostegno a chi cura è importante quasi quanto quello al malato. **L’AD è una malattia che coinvolge l’intero nucleo familiare, principalmente su due livelli: il primo riguarda l’impegno assistenziale, il secondo gli aspetti emotivo-relazionali della malattia. Gestire un malato con progressiva perdita di capacità e autonomia richiede un impegno assistenziale notevole lungo tutto l’arco della giornata e non scevro di problematiche<sup>39</sup>.**

Assistere un familiare con demenza è un compito molto gravoso che si ripercuote sull’intero nucleo familiare. In generale, il familiare fatica a riconoscersi il diritto di avere del tempo per sé, di rilassarsi, di riprendersi dalla stanchezza, dalla rabbia o dalla solitudine che lo pervade e questo si traduce in un deterioramento anche del suo stato di salute. Soprattutto nel sesso femminile, l’80,3% dei familiari accusa stanchezza, il 63,2% non riesce a dormire a sufficienza, il 45,3% afferma di soffrire di depressione, il 26,1% si ammala di frequente.

**Il caregiver gioca un ruolo centrale nella vita del malato perché rappresenta sia il soggetto responsabile della sua assistenza sia la figura costantemente impegnata nel fornire, giorno dopo giorno, il sostegno emotivo al proprio caro.** Il supporto su cui il caregiver può contare nell’attività di cura del malato è prevalentemente quello dei familiari (48,6%), in particolare al Sud e Isole (50,4%) e al Nord (50,3%), e secondariamente quello del personale pagato (32,8%). È stato stimato che **il caregiver dedichi al malato di Alzheimer mediamente 4,4 ore al giorno di assistenza diretta e 10,8 ore di sorveglianza che si traduce in cambiamenti rilevanti nella vita lavorativa, soprattutto in assenze ripetute.** Ad esempio, le donne occupate indicano più frequentemente di aver richiesto il part-time (26,9%). La badante rimane una figura centrale dell’assistenza al malato di Alzheimer: ad essa fa ricorso complessivamente il 38% delle famiglie<sup>6</sup>.

**I familiari della persona con demenza hanno bisogno di supporto e aiuto lungo tutto il percorso assistenziale e in particolare nella fase del fine-vita. Le decisioni nella fase terminale risultano ancor più difficili nei casi di disaccordo o di poca**

### **coesione all'interno del nucleo familiare.**

In questi casi specifici è necessario rendere ancora più esplicite le figure giuridiche di riferimento e la definizione di percorsi, chiari e facilmente accessibili, che i servizi socio-assistenziali devono seguire. Tuttavia, come riportato in un recente documento di raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze approvato dalla Conferenza Stato-Regioni<sup>25</sup>, si riscontrano una scarsa conoscenza e applicazione della Legge 219/2017, una disomogeneità nell'applicazione dell'Istituto dell'Amministrazione di Sostegno (AdS) (Legge del 9 gennaio 2004 n° 6 pubblicata G.U. n. 14 del 19/01/2004), tempi lunghi per la nomina di un AdS, qualora non siano state rese disposizioni anticipate di trattamento (DAT) e nominato un fiduciario e infine risposte frammentate e disomogenee da parte delle Istituzioni, delle strutture e dei professionisti di riferimento che possono disorientare la persona vulnerabile e soprattutto la sua famiglia<sup>32</sup>.

Sulle base delle criticità appena menzionate sono state formulate le seguenti raccomandazioni:

- a.** promuovere, facilitare e incentivare attività di formazione rivolte agli operatori dei Servizi Sociali, Socio-sanitari e Sanitari sugli strumenti di protezione giuridica, in particolare su DAT, fiduciario e AdS;
- b.** sviluppare linee di indirizzo metodologiche finalizzate al corretto esercizio del ruolo dei Servizi Sociali, Socio-sanitari e Sanitari relativi all'implementazione locale dell'Istituto dell'AdS;
- c.** promuovere protocolli operativi locali per lo snellimento dei tempi di attesa per la nomina di AdS con la possibilità di sviluppare canali privilegiati tra Servizi Sanitari/Socio-sanitari e Giudice Tutelare;
- d.** implementare punti di accesso per l'integrazione sociale sanitaria giuridica: bisogni complessi richiedono risposte unitarie e integrate;
- e.** favorire l'uniformità sul territorio nazionale della Legge n° 38 del 15 marzo 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore";
- f.** sviluppare iniziative di supporto e formazione per gli operatori che si occupano della presa in carico delle persone con demenza;
- g.** sviluppare percorsi di strutturazione dei PAI delle persone affette da demenza;
- h.** definire modelli di presa in carico delle persone con demenza che rendano espliciti e accessibili ai familiari le figure giuridiche di riferimento e i percorsi da seguire.

Il sistema assistenziale del nostro Paese prevede forme di tutela economica, l'indennità di accompagnamento, e sussidi di natura assistenziale per tutti i cittadini riconosciuti invalidi, in ragione di minorazioni congenite o dovute a gravi patologie. Oltre alla richiesta di invalidità è possibile e consigliabile richiedere il riconoscimento ai sensi della Legge 104/92 (legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone con handicap) che dà diritto a particolari agevolazioni fiscali e, se riconosciuta l'invalidità, alla possibilità per i familiari delle persone riconosciute invalide di usufruire dei permessi e dei congedi lavorativi<sup>39</sup>.

In questo ambito, **l'impegno delle associazioni di pazienti è fondamentale per aiutare le famiglie a orientarsi nelle disposizioni di legge, nelle normative e nei passaggi burocratici.** La diffusione su tutto il territorio nazionale delle Comunità amiche e delle

associazioni di pazienti diventa quindi essenziale.

Una particolare riflessione va fatta in merito al fine-vita. È essenzialmente a carico delle famiglie, del MMG e/o del geriatra. Lo specialista in cure palliative spesso non viene coinvolto per questi pazienti, poiché è una figura più facilmente dedicata ad altre aree terapeutiche come l'oncologia. **Per i pazienti con AD in fase terminale sarebbe più opportuno avere a disposizione una figura che si occupi del fine-vita in maniera più ampia, con la gestione di una serie di aspetti tra cui l'alimentazione, l'idratazione, il disturbo del sonno, il dolore, le ulcere da pressione.** L'*équipe* assistenziale, preferibilmente multidisciplinare, formata da medico, psicologo, infermieri, assistenti sociali, OSS e fisioterapisti, dovrebbe essere dotata di strumenti e modelli di intervento per attuare un'adeguata assistenza in tutti gli stadi della demenza, in particolare nella demenza terminale e nel fine-vita<sup>26</sup>.

### AZIONI PRIORITARIE E PROPOSTE

- **Agire a livello del welfare familiare è prioritario per dare servizi a supporto della famiglia** che si traducano in un contributo alla sostenibilità dell'intero ecosistema Alzheimer. Un esempio virtuoso è il modello svedese dove la gestione complessiva della malattia è in primo piano e la famiglia, l'abitazione, il paziente sono al centro. In questo modo il paziente può vivere al meglio la sua malattia nel presente.
- **Investire nell'implementazione dei centri diurni**, attualmente ampiamente sottodimensionati rispetto alle esigenze territoriali, **dando così maggiore supporto alle famiglie.**



Il ventunesimo secolo passerà alla storia come il secolo dell'invecchiamento globale. La nostra società sta vivendo una sorta di "rivoluzione demografica": nel 2000, nel mondo erano circa 600 milioni le persone con più di 60 anni, mentre nel 2050 si stima ammonteranno a 2 miliardi. Inoltre, il sesso femminile, essendo più longevo, ha una maggiore predisposizione a sviluppare forme di demenza. **A causa dell'invecchiamento della popolazione, l'AD rappresenta una patologia in continuo aumento e che grava pesantemente sui sistemi socio-sanitari, essendo una malattia altamente invalidante, a grande impatto sulle famiglie e sui servizi assistenziali.** Sono attualmente 600 mila in Italia le persone colpite da AD, un numero destinato ad aumentare, se si pensa che nel nostro Paese il 22% della popolazione supera i 60 anni di età. **I costi diretti di assistenza delle persone con Alzheimer ammontano a 11 miliardi di euro annui: il 73% di questa cifra è a carico delle famiglie che spesso assistono i malati a casa.**

A oltre 100 anni dalla scoperta di questa malattia, non risulta ancora del tutto chiarito il suo meccanismo eziopatogenetico, sebbene appaia sicuramente multifattoriale. Questa è la ragione per cui ancora si dibatte molto sulle

possibili cause dell'AD. È ormai assodato che i trattamenti farmacologici *disease-modifying* andrebbero iniziati nelle fasi asintomatiche, ma patogeneticamente già attive, della malattia dove la rilevanza dei biomarcatori risulta particolarmente evidente.

**La presa in carico dell'AD richiede un profondo cambiamento di paradigma dell'assistenza generalmente destinata alle malattie neurodegenerative.** Trattandosi di una malattia che comporta l'instaurarsi di una profonda disabilità è necessario che vengano messi in atto tutti gli interventi affinché il paziente veda ritardato quanto più possibile il momento della perdita della propria autosufficienza che si traduce in un più tardivo ricorso a risorse del sistema sanitario necessarie per supportarlo. **La precocità della diagnosi e la proprietà integrata e multidisciplinare della presa in carico devono accompagnarsi ad un potenziamento dell'assistenza domiciliare affinché siano evitati ricoveri ospedalieri e/o prescrizioni di prestazioni sanitarie inappropriate.**

Il panel multidisciplinare auspica che tali riflessioni possano essere condivise con le istituzioni sanitarie individuando interlocutori che facilitino e agevolino la conversione di tali

riflessioni e istanze in soluzioni operative e risposte adeguate a tutela dei soggetti affetti da AD e delle loro famiglie.

In conclusione, si condividono i seguenti *key point* come stimolo di riflessione e per avviare un cambiamento dello scenario futuro in tema di malattie neurodegenerative come l'AD:

- lavorare costantemente sul fronte della *disease awareness* sia a livello della collettività che in seno agli operatori sanitari, coinvolgendo tutti gli stakeholder necessari affinché si riduca lo stigma sociale ancora molto radicato sia tra operatori sanitari sia tra cittadini;
- elaborare indicazioni pratiche e concrete sull'aspetto cruciale della diagnosi precoce, identificando le figure essenziali per la realizzazione dello screening dei soggetti a rischio;
- investire in modo continuo nella formazione di tutte le figure sanitarie che intervengono nel percorso di cura del paziente e nel supporto alle famiglie;
- ridurre la disomogeneità nell'approccio diagnostico e terapeutico nei CDCD, delineandone i requisiti essenziali e definendo le figure professionali specializzate che necessariamente devono far parte del team di cura e di assistenza;
- garantire un appropriato finanziamento affinché il sistema sanitario sia pronto e strutturato per garantire una diagnosi e una presa in carico tempestive, e l'accesso repentino e universalistico alle future terapie innovative;
- ottimizzare la continuità assistenziale rafforzando il dialogo tra centro specializzato e territorio e tra le figure territoriali stesse, al fine di offrire il miglior supporto possibile ai pazienti e alle famiglie nel lungo termine;
- strutturare documenti di riferimento per la gestione dell'intero percorso del paziente che contengano indicazioni pratiche e implementabili distribuendo in modo equo tra le regioni le risorse economiche, al fine di rendere omogenei i servizi a livello nazionale, e che promuovano l'importanza di un lavoro in sinergia tra tutte le figure coinvolte nel *disease journey*;
- definire, sulla base di una raccolta strutturata di dati, modelli di governance efficaci che permettano di monitorare l'andamento della malattia da un punto di vista epidemiologico, di approccio clinico, di spesa sanitaria, al fine di identificare le aree prioritarie di intervento e migliorare gli attuali modelli diagnostico-terapeutici e assistenziali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. <https://demenze.iss.it/epidemiologia/>
3. Tomaskova H, Kuhnova J, Cimler R, et al. Prediction of population with Alzheimer's disease in the European Union using a system dynamics model. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1589-98.
4. Report ISTAT. L'evoluzione della mortalità per causa: le prime 25 cause di morte. Anni 2003-2014.
5. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, et al. A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15(2):73-88.
6. [https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo\\_id=36753#:~:text=La%20dimensione%20economica%20dell'assistenza, costi%20indiretti%20\(51.645%20euro\).](https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=36753#:~:text=La%20dimensione%20economica%20dell'assistenza, costi%20indiretti%20(51.645%20euro).)
7. <https://demenze.iss.it/mappaservizi/>
8. L'impatto economico e sociale della malattia di alzheimer: rifare il punto dopo 16 anni. Associazione italiana malattia alzheimer\_Censis. sintesi dei risultati. 2016.
9. Alzheimer's Disease International. 2019. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International.
10. Guaita A, Trabucchi M. *Le demenze. La cura e le cure*. Maggioli Editore, 2016.
11. <https://demenze.regione.veneto.it/>
12. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-46.
13. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-63.
14. Hsiao Y, Chang C, Gean P. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *J Biomed Sci* 2018;25:3.
15. Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol* 2020;27:475-83.

16. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol* 2011;29(1):26-32.
17. Andersson E, Janelidze S, Lampinen B, et al. Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2020;95:143-53.
18. Padovani A, Musicco M, Caltagirone C. Raccomandazioni dell'Associazione Italiana di Psicogeriatrics (AIP) e della Società Italiana Neurologia delle Demenze (SINDEM) sulla diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer. *Psicogeriatrics*, anno X, (1), 2015; supp.1:3.
19. Pirani A, Brodaty H, Martini E, et al. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *Int Psychogeriatrics* 2009; doi:10.1017/S104161020999113X
20. NICE guideline. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. Published: 20 June 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.
21. Sistema nazionale per le linee guida. Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze. Linea guida 19. Data di aggiornamento: settembre 2013 <http://www.snlg-iss.it>
22. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease.
23. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.
24. Clifford J, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018;14(4):535-62.
25. Alcolea D, Pegueroles J, Munoz L, et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1815-24.
26. Raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. 20/153CR9b/C 7. Roma, 2020.
27. Izzicupo F, Gainotti S, Massari M, et al., Gruppo di lavoro GRAPES (2011). Comunicazione della diagnosi di demenza: un'indagine condotta nei principali centri clinici italiani. Roma: Istituto Superiore di Sanità Rapporti ISTISAN 11/38.
28. Husna IN, Yahaya MF, Mohamed W, et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: seeking clarity in a time of uncertainty. *Front Pharmacol* 2020;11:261.
29. FDA grants accelerated approval for Alzheimer's drug. Consultabile presso: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>
30. Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development

- pipeline: 2020. Alzheimer's Dement 2020;6:e12050
31. Cortesi PA, Cozzolino P, Capra R, et al. The Economic Burden of Different Multiple Sclerosis Courses: Analysis from Italian Administrative and Clinical Databases. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2020;21(1):49-58.
  32. Linee di Indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le Demenze. Tavolo per il monitoraggio del recepimento e implementazione del Piano Nazionale Demenze 5/07/2017.
  33. PDTA Regionale della Regione Veneto, DGR 570 del 9 maggio 2019.
  34. Piano Nazionale Demenze. Strategie per la promozione e il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze" pubblicato in GU nel 2015 (GU Serie generale n.9, del 13 gennaio 2015. Consultabile presso: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/01/13/15A00130/sg>.
  35. Linee di indirizzo Nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze. Consultabile presso: <https://demenze.iss.it/piano-nazionale-demenze/>
  36. <https://demenze.iss.it/trattamenti/>
  37. Mazzola M, Ruggeri P, Bacigalupo I, et al. Il contributo dei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze nella gestione integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità 13° Convegno. Roma, 14-15 novembre 2019. ISTISAN Congressi 19/C5 <https://www.epicentro.iss.it/demenza/gestione-integrata-pazienti-convegno-2019>.
  38. <https://www.aifa.gov.it/-/l-impegno-di-aifa-su-popolazione-anziana-e-cronicita-per-un-servizio-sanitario-efficiente-e-sostenibile>.
  39. La malattia di Alzheimer. Una guida per le famiglie. Associazione Alzheimer Bergamo. Consultabile presso: <http://www.alzheimer-onlus.org/documenti/File/guida-alzheimer-webX.pdf>





