



REGIONE TOSCANA
UFFICI REGIONALI GIUNTA REGIONALE

ESTRATTO DEL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 11/05/2026 (punto N 39)

Delibera N 593 del 11/05/2026

Proponente

MONIA MONNI
 DIREZIONE SANITA', WELFARE E COESIONE SOCIALE

Pubblicità / Pubblicazione Atto pubblicato su BURT e Banca Dati (PBURT/PBD)

Dirigente Responsabile Alberto zanobini

Direttore Federico GELLI

Oggetto:

Recepimento del documento "Demenze: percorsi socio sanitari e nuovi approcci terapeutici. Nuovi orizzonti della malattia di Alzheimer in Toscana: tra appropriatezza e sostenibilità" approvato dal Comitato Tecnico Scientifico dell'Organismo Toscano Governo Clinico con Decisione n. 20/2025

Presenti

Eugenio GIANI	Bintou Mia DIOP	David BARONTINI
Filippo BONI	Alberto LENZI	Cristina MANETTI
Leonardo MARRAS	Monia MONNI	Alessandra NARDINI

ALLEGATI N°1

ALLEGATI

<i>Denominazione</i>	<i>Pubblicazione</i>	<i>Riferimento</i>
A	Si	Documento OTGC

STRUTTURE INTERESSATE

<i>Denominazione</i>
DIREZIONE SANITA', WELFARE E COESIONE SOCIALE

Allegati n. 1

A

Documento OTGC

94e78eb28a8d84f5c55314929bf8f0269bacdb22208c5e970705037234b1f50f

LA GIUNTA REGIONALE

Vista la Legge Regionale 24 febbraio 2005, n. 40 “Disciplina del Servizio Sanitario Regionale” e successive modifiche, che detta i principi e le regole di funzionamento e di accesso al sistema sanitario nella Regione Toscana;

Vista la Legge Regionale 24 febbraio 2005 n. 41 “Sistema integrato di interventi e servizi per la tutela dei diritti di cittadinanza sociale” e successive modifiche, che detta i principi del sistema sociale integrato e le politiche per le persone a rischio di esclusione sociale;

Visto l’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 30/10/2014 sul documento “Piano nazionale demenze - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell’appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze” (Rep. atti n. 135/CU) che fornisce indicazioni strategiche per la promozione e il miglioramento degli interventi nel settore, non soltanto con riferimento agli aspetti terapeutici specialistici, ma anche al sostegno e all’accompagnamento del malato e dei familiari lungo tutto il percorso di cura;

Visto l’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 26 ottobre 2017 (Rep. atti n. 130/CU) sul documento “Linee di indirizzo nazionali sui percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per le demenze” e sul documento “Linee di indirizzo nazionali sull’uso dei sistemi informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze”;

Visto il documento approvato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, del 6/08/2020, “Raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze”;

Vista la L.R. 25 luglio 2017 n. 36 “Disposizioni in merito al nuovo assetto organizzativo delle funzioni di governo clinico regionale, della Commissione regionale di bioetica e dei comitati etici della Toscana. Modifiche alla l.r. 40/2005 e alla l.r. 51/2009”;

Visti in particolare gli articoli dal 49 bis al 49 novies della suddetta legge regionale che istituiscono e disciplinano l’Organismo toscano per il governo clinico;

Visto il D.P.G.R. n. 238 del 19/12/2022 “Organismo toscano del governo clinico. Nomina del Coordinatore”, con il quale viene nominato il Prof. Stefano Grifoni;

Visto il Decreto del Presidente della Giunta Regionale n. 9 del 12 gennaio 2023 “Comitato tecnico scientifico dell’Organismo toscano per il governo clinico. Ricostituzione”;

Tenuto conto che il Regolamento dell’Organismo toscano per il governo clinico al comma 1 dell’art. 8 prevede che “Per specifiche tematiche, in conformità a quanto previsto dal comma 7 dell’articolo 49 sexies della l.r. 40/2005, il Coordinatore dell’OTGC propone al CTS la costituzione di appositi gruppi di lavoro”;

Tenuto conto che con Decisione n. 03 del 16/01/2025 il Comitato Tecnico Scientifico ha approvato la costituzione del Gruppo di lavoro “Demenza” coordinato dal dr. Pasquale Palumbo e dal prof. Sandro Sorbi;

Considerato che il nuovo scenario farmacologico nell’era degli anticorpi monoclonali anti-amiloidei richiede un cambio di paradigma che rende necessaria la riorganizzazione della rete dei CDCD in modo tale da implementare un percorso per i pazienti candidati al trattamento, continuando però ad assicurare ai pazienti non candidati al trattamento con i nuovi farmaci un’assistenza sanitaria

adeguata ed appropriata, come previsto nel PND, nei documenti organizzativi delle regioni e PA, oltre che dalle raccomandazioni della linea guida “Diagnosi e trattamento di demenza e *Mild Cognitive Impairment*” dell’Istituto Superiore di Sanità;

Preso atto che la Commissione Scientifica e Economica del Farmaco (CSE) dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 16-17-18-19-20 marzo 2026 ha espresso parere negativo rispetto alla rimborsabilità in Italia per i nuovi anticorpi monoclonali anti-amiloide destinati al trattamento dell’Alzheimer nelle fasi iniziali;

Tenuto conto altresì che la stessa Agenzia Italiana del Farmaco ha contestualmente chiarito come “nella valutazione dei dossier ai fini della rimborsabilità, la CSE opera in autonomia, analizzando gli aspetti tecnico-scientifici legati all’efficacia e alla sicurezza dei farmaci, il loro profilo beneficio/rischio, il valore aggiunto rispetto alle terapie già rimborsate, l’impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale e che il bilanciamento tra questi fattori è alla base delle decisioni che vengono assunte nell’interesse di tutti i cittadini e nella consapevolezza dell’elevato bisogno clinico legato alla malattia di Alzheimer”;

Precisato dunque che l’iter di valutazione dei nuovi anticorpi monoclonali anti-amiloide non è ancora definitivamente concluso e che eventuali decisioni negative intermedie della Commissione potranno comunque essere oggetto di successiva rivalutazione;

Tenuto conto che la loro introduzione richiederà una ristrutturazione del sistema sanitario regionale per gestire costi, diagnosi tempestive e monitoraggio specializzato e che attualmente, il sistema sanitario toscano si trova in una fase di adattamento per garantire un accesso equo ed efficace alle nuove terapie, evitando disparità territoriali;

Preso atto della Decisione n. 20 del 12/06/2025 con la quale il Comitato Tecnico Scientifico dell’Organismo Toscano Governo Clinico approva l’elaborato “Demenze: percorsi socio sanitari e nuovi approcci terapeutici. Nuovi orizzonti della malattia di Alzheimer in Toscana: tra appropriatezza e sostenibilità”;

Precisato che lo scopo del Gruppo di lavoro “Demenza” sopra richiamato è stato quello di proporre, sulla base dell’attuale organizzazione dei servizi di diagnosi cura ed assistenza per i pazienti affetti da decadimento cognitivo, un modello di percorso alla luce della ormai prossima esigenza di essere in grado di offrire in Regione Toscana l’accesso ai nuovi trattamenti farmacologici;

Considerato che, come specificato da AIFA, l’attuale fase del percorso regolatorio rappresenta un momento di ulteriore confronto e approfondimento nell’iter finalizzato alla definizione delle condizioni di rimborsabilità dei nuovi trattamenti contro l’Alzheimer nelle fasi iniziali della malattia e che dunque, nell’eventualità di una successiva conclusione positiva dell’iter del procedimento, si rende necessaria la revisione del percorso diagnostico dei pazienti con disturbi cognitivi e una valutazione su quale strutturazione possa essere proposta, allo stato attuale, o con eventuali integrazioni, per rispondere alla prossima esigenza di somministrare ai pazienti residenti nell’intero territorio regionale i nuovi anticorpi monoclonali anti-amiloide;

Ritenuto pertanto di approvare il documento “Demenze: percorsi socio sanitari e nuovi approcci terapeutici. Nuovi orizzonti della malattia di Alzheimer in Toscana: tra appropriatezza e sostenibilità”, di cui all’Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;

A VOTI UNANIMI

DELIBERA

per le motivazioni espresse in narrativa:

1. di recepire la Decisione n. 20 del 12/06/2025 con la quale il Comitato Tecnico Scientifico dell'Organismo Toscano Governo Clinico approva l'elaborato "Demenze: percorsi socio sanitari e nuovi approcci terapeutici. Nuovi orizzonti della malattia di Alzheimer in Toscana: tra appropriatezza e sostenibilità", di cui all'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di precisare che l'adozione del presente provvedimento non comporta oneri a carico del bilancio della Regione Toscana.
3. di trasmettere il presente atto ai soggetti interessati.

Il presente atto è pubblicato sul BURT ai sensi degli articoli 4, 5, 5 bis e 5 ter della L.R. 23/2007 e sulla banca dati degli atti amministrativi della Giunta regionale ai sensi dell'art. 18 della L.R. 23/2007.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

Il Dirigente
ALBERTO ZANOBINI

Il Direttore
FEDERICO GELLI

Allegato A

**DEMENZE: PERCORSI SOCIO SANITARI
E NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI**
*Nuovi orizzonti della malattia di Alzheimer in Toscana:
tra appropriatezza e sostenibilità*

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 20 del 12/06/2025

**Regione Toscana**

Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

Organismo Toscano per il Governo Clinico
Via T. Alderotti, 26/n
50139 Firenze (FI)
segreteriaotgc@regione.toscana.it

**NUOVI ORIZZONTI DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER IN TOSCANA:
TRA APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITA'**

Coordinatori gruppo di lavoro

Pasquale Palumbo
Direttore Dipartimento Specialistiche Mediche Azienda USL Toscana Centro

Sandro Sorbi
Direttore Scientifico IRCCS "Don Gnocchi" di Firenze, già professore ordinario di Neurologia dell'Università degli Studi di Firenze.

Gruppo di lavoro

Adami Mariastella, MMG AUSL Nord Ovest
Agostinelli Vianella, Scienze Infermieristiche AUSL Sud Est
Alti Elisabetta, MMG AUSL Toscana Centro
Angela Konze, Neuroradiologia Firenze, AUSL Toscana Centro
Bani Monica, Neuropsicologia Pistoia
Bargelli Irene, Regione Toscana
Benvenuti Enrico, Geriatria Firenze, AUSL Toscana Centro
Berti Valentina, Medicina Nucleare AOU Careggi
Bessi Valentina, Neurologia AOU Careggi
Borgioli Moira, Scienze Infermieristiche AUSL Nord Ovest
Calvani Donatella, Geriatria Prato, AUSL Toscana Centro
Ceravolo Roberto, Neurologia AOU Pisana
Cintoli Simona, Neuropsicologia, AOU Pisana
Cirinei Marco, Neuroradiologia AUSL Sud Est
Cosottini Mirco, Neuroradiologia AOU Pisana
Cristina Pagni, Psicologia AUSL Nord Ovest
De Stefano Nicola, Neurologia AOU Senese
Fainardi Enrico, Radiologia AOU Careggi
Fistesmaire Patrizia, Psicologia, AUSL Sud Est
Francesconi Paolo, Agenzia Regionale di Sanità
Galli Renato, Neurologia Pontedera, AUSL Nord Ovest
Giacomucci Giulia, Neurologia Careggi
Ginestroni Andrea, Radiologia AOU Careggi
Glenda Bertini, Psicologia Clinica Firenze, AUSL Toscana Centro
Gorelli Luciano, Geriatria Grosseto, AUSL Sud Est
Grazzini Irene, Neuroradiologia, AUSL Sud Est
Iozzelli Dario, Psicologia AUSL Sud Est
Lelli Lucia, Medicina Nucleare AUSL Sud Est
Madrigali Sara, Regione Toscana
Marconi Roberto, Neurologia Grosseto, AUSL Sud Est
Maurizio Bartolucci, Radiologia Azienda USL Toscana Centro
Micheli Loredana, Scienze Infermieristiche, AUSL Sud Est
Mossello Enrico, Geriatra AOU Careggi
Nacmias Bendetta, Neurologia AOU Careggi
Nastruzzi Alessio, MMG OTGC
Notarelli Antonella, Neurologia AOU Careggi

Padiglioni Sonia, Neuropsicologia AOU Careggi
Palumbo Pasquale, Neurologia Prato, AUSL Toscana Centro
Papa Margherita, Psicologia, AUSL Sud Est
Piccininni Maristella, Neurologia Firenze, AUSL Toscana Centro
Plantone Domenico, Neurologia AOU Senese
Polito Cristina IRCSS Don Gnocchi Firenze
Saloni Enrico, Radiologia AUSL Sud Est
Sandra Bracco, Radiologia AOU Senese
Sestini Stelvio, Medicina Nucleare Prato, AUSL Toscana Centro
Siciliano Gabriele, Neurologia AOU Pisana
Sorbi Sandro, Neurologia IRCSS Don Gnocchi Firenze
Tognoni Gloria, Neurologia AOU Pisana
Tonon Elisabetta, Geriatria Pistoia, AUSL Toscana Centro
Tulino Renato, Medicina Generale AUSL Toscana Sud Est
Vista Marco, Neurologia Lucca, AUSL Toscana Nord Ovest
Volterrani Duccio, Medicina Nucleare AOU Pisana

Introduzione

Il giorno 16 gennaio 2025 il Comitato tecnico scientifico dell'OTGC ha deliberato l'istituzione del gruppo di lavoro: "Demenza", coordinato da Pasquale Palumbo e Sandro Sorbi. Nel corso dell'incontro è stato sottolineato che in Italia, circa due milioni di persone ultrasessantacinquenni sono affette da una forma di declino cognitivo (Mild Cognitive Impairment, MCI). In Toscana sono circa 955.000, l'equivalente di un quarto della popolazione. Dai dati ISTAT risulta che rispetto al 1° gennaio 2022, l'indice di vecchiaia continua a crescere con un aumento di 5,5 punti percentuali, raggiungendo, al 1° gennaio 2023, quota 193,1 anziani ogni cento giovani, confermando la crescita costante dell'indice, in atto oramai da un ventennio. Confrontando i paesi dell'UE27, l'Italia è il paese con il più alto indice di vecchiaia.

La recente approvazione da parte di EMA del farmaco Lecanemab (anticorpo monoclonale diretto contro la proteina amiloide) rende necessaria la revisione del percorso diagnostico dei pazienti con disturbi cognitivi.

Il gruppo di lavoro si è dato l'obiettivo di effettuare una rilevazione della rete Toscana per la diagnosi e cura delle persone affette da demenza e di valutare quale strutturazione possa essere proposta, allo stato attuale, o con eventuali integrazioni, per rispondere alla prossima esigenza di somministrare ai pazienti residenti nell'intero territorio regionale il Lecanemab e gli eventuali nuovi farmaci di cui è prevista a breve l'approvazione.

Le attività del GdL si sono svolte con riunioni in presenza e in via WEB.

Nel corso della prima riunione sono state presentate e discusse alcune problematiche emerse sia dagli studi di fase 3 che dalle prime esperienze di utilizzo dei primi farmaci disponibili in alcune nazioni (USA, Giappone, Inghilterra), sia relativamente alle procedure diagnostiche (RMN, PET, Liquor, marcatori plasmatici, APOE e altri marcatori genetici) per identificare tempestivamente i soggetti che potrebbero beneficiare dei trattamenti, che nell'organizzazione dei centri "reclutatori-prescrittori" che "somministratori". Si è discusso anche delle difficoltà di rendere disponibile il trattamento a potenziali pazienti anche residenti in zone della Toscana distanti dai possibili centri prescrittori e delle problematiche relative alla identificazione di eventuali complicanze. Inoltre, sono emersi anche, quali aspetti da considerare, la ricognizione ed identificazione dei centri attivi, gli aspetti etici - la necessità di uniformare l'informazione e la comunicazione, la tracciabilità ed archiviazione dei pazienti.

Se pur la somministrazione del Lecanemab sia recente ed in alcuni paesi si aggiunge anche il Donanemab, sono disponibili e pubblicate le prime esperienze di somministrazione in setting clinici, al di fuori dei trial clinici ed alcune importanti considerazioni possono essere fatte.

In particolare, due elementi sono di rilievo:

- Le complicanze sono precoci e in genere asintomatiche.

- La numerosità di pazienti da trattare sarà verosimilmente bassa, pari a circa il 10% dei soggetti affetti da MCI o forme lievi di malattia di Alzheimer. Infatti, in un centro terziario in Italia, 408 pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI) o DA lieve sono stati valutati secondo i criteri di uno studio clinico. Mentre il 41% era positivo all'amiloide, solo il 10,05% ha soddisfatto i requisiti per il trattamento, principalmente a causa di esclusioni per biomarcatori dell'amiloide, condizioni mediche e riscontri alla risonanza magnetica.

Lo scopo del gruppo di lavoro è stato, quindi, quello di proporre, sulla base dell'attuale organizzazione dei servizi di diagnosi cura ed assistenza per i pazienti affetti da decadimento cognitivo, un modello di percorso alla luce della ormai prossima esigenza di essere in grado di offrire in Regione Toscana l'accesso ai nuovi trattamenti farmacologici.

Inoltre, è stato ipotizzato che, in un secondo tempo, il gruppo potrà proporre gli standard del percorso riabilitativo sia con interventi multidimensionali che di teleriabilitazione da offrire ai soggetti MCI e mild-AD reclutati o non per i trattamenti farmacologici.

Il gruppo di lavoro si è quindi organizzato in sottogruppi:

- Clinico organizzativo del percorso e del setting di Day Service (Neurologi, Geriatri, MMG, Infermieri, coordinato da Sandro Sorbi e Sara Madrigali)
- Psicologia, coordinato da Patrizia Fistesmaire
- Neuroradiologia, coordinato da Mirco Cosottini
- Medicina Nucleare, coordinato da Stelvio Sestini
- Laboratorio – genetica, coordinato da Benedetta Nacmias

Le analisi e proposte operative dei vari sottogruppi sono stati discussi in una riunione collegiale ibrida (in presenza e simultanea partecipazione via web)

Abbiamo quindi analizzato i dati e formuliamo una proposta operativa

A. La Mappatura dei CDCD toscani

La ricognizione della attuale organizzazione dei CDCD in Toscana è stata effettuata tramite apposito questionario inviato dal Settore integrazione sociosanitaria della direzione sanità Welfare e Coesione Sociale alla direzione delle Aziende Sanitarie ed ai responsabili del CDCD.

Premessa

Nel 2000, a seguito del Progetto CRONOS, anche in Toscana furono individuati i centri specialistici UVA (Unità Valutativa Alzheimer) per la diagnosi e terapia (prescrizione iniziale di anticolinesterasi e successivamente memantina, con successiva redazione del piano terapeutico; successivamente prescrizione antipsicotici atipici per i disturbi comportamentali -BPSD- con distribuzione diretta, come da disposizioni AIFA). In alcuni casi le UVA si sono strutturate facendo riferimento alle UU.OO. di appartenenza (Neurologia o Geriatria). In altri casi le UU.OO. stesse hanno assunto funzione di UVA senza distinguere le attività. Nell'uno e nell'altro caso le UVA, negli anni, anche se in modo eterogeneo, sono diventate un vero e proprio punto di riferimento per il MMG e per i pazienti affetti da demenza ed i loro familiari, collaborando con la rete dei servizi territoriali, favorendo la nascita di servizi specifici quali Moduli Alzheimer in RSA, Centri Diurni Alzheimer, Caffè Alzheimer..., intervenendo anche in presenza di BPSD.

Il 30 ottobre 2014, La Conferenza Unificata approva l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Province e le Comunità Montane sul documento "Piano Nazionale Demenze - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle Demenze", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 13 gennaio 2015, n. 9 e recepito dalla Giunta Regionale della Toscana con Deliberazione n. 147 del 23 febbraio 2015.

Nella parte introduttiva del Piano Nazionale Demenze "Il contesto italiano" si legge:

"... occorre dare forza alle eccellenze cliniche, in ambito diagnostico, terapeutico e riabilitativo ed alla esperienza acquisita dalle UVA in quasi quattordici anni di attività.

Oggi si ravvede l'importanza di una denominazione comune di queste ultime strutture sul territorio nazionale che possa innanzitutto caratterizzarle come chiaro punto di riferimento e possa inoltre rendere esplicito il fatto che effettuano la presa in carico delle persone affette da disturbi cognitivi e/o demenze e ottemperano alle implicazioni sulla prescrizione dei farmaci previste dall'AIFA (Nota 85 pubblicata in GU serie generale n. 65 del 2009 e comunicato sull'uso degli antipsicotici del 8/5/20019).

La denominazione condivisa che appare recepire con maggiore chiarezza le diverse istanze è "Centro per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD)".

Nello stesso Piano, all'Obiettivo 2 "Creazione di una rete integrata per le demenze e realizzazione della gestione integrata", nell'azione 2.1 si legge: *"Creazione, riorganizzazione e potenziamento di una rete di servizi e funzioni, a partire dal CDCD, che si configura come sistema integrato in grado di garantire la diagnosi e la presa in carico tempestiva, la continuità assistenziale ed un corretto approccio alla persona ed alla sua famiglia nelle diverse fasi della malattia e nei diversi contesti di vita e di cure (MMG, Ambulatori per le Demenze, Centri Diurni, ADI dedicata, ecc.)".*

In accordo con il Piano Nazionale Demenze, la Regione Toscana con Delibera di Giunta regionale n. 1402 dell'11 dicembre 2017 conferma l'esigenza di dotarsi di servizi specialistici dedicati alla Demenza, accogliendo la denominazione di Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD), attori del PDTA Aziendale.

La stessa Delibera prevede che ogni Azienda sanitaria garantisca una funzione di coordinamento tra i CDCD e che il coordinatore aziendale dei CDCD garantisca l'appropriatezza delle funzioni svolte, la formazione e l'aggiornamento degli operatori del settore, la supervisione sul funzionamento dei Centri stessi anche per l'attività di ricerca.

Per quanto concerne l'articolazione territoriale, si dispone che il CDCD abbia una dimensione almeno "zonale" e che operi a livello ospedaliero e territoriale, assicurando le necessarie consulenze e prese in carico nei diversi setting di assistenza.

Mappatura: obiettivi e metodologia

L'attività di mappatura dei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) realizzata nel secondo trimestre 2025 ha risposto alla finalità di raccogliere elementi e caratteristiche organizzative, gestionali e

operative delle diverse realtà presenti sul territorio regionale, nonché approfondire l'organizzazione dei servizi di diagnosi cura ed assistenza per i pazienti affetti da decadimento cognitivo alla luce della prossima disponibilità di nuove prospettive terapeutiche con particolare riferimento ai requisiti che, sulla base della letteratura scientifica attualmente disponibile, dovranno possedere i futuri Centri prescrittori e somministrazioni/infusionali.

Gli strumenti adottati a questo fine sono stati principalmente questionari e report strutturati mirati a raccogliere le informazioni necessarie e rappresentare i livelli di attività dei servizi.

La documentazione raccolta, insieme a quanto già sistematizzato attraverso precedenti rilevazioni, ha rappresentato la fonte informativa primaria a disposizione degli uffici regionali per poter effettuare l'elaborazione dei dati.

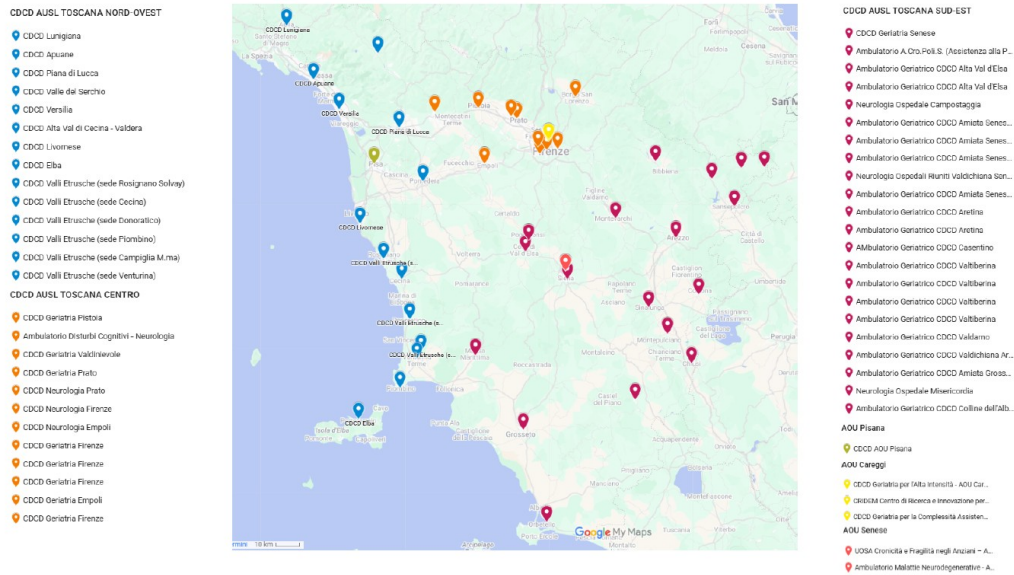
In particolare, è stato ritenuto di interesse confrontare le risposte ottenute con quelle fornite in occasione della mappatura effettuata nel 2018, a pochi mesi dalla approvazione della DGR n. 1402/2017 che delineava le caratteristiche e il modello organizzativo dei CDCD in Toscana.

Risultati

Ad Aprile 2025 risultano presenti in Toscana 38 CDCD con una copertura capillare di tutto il territorio regionale secondo le indicazioni contenute nella DGR n. 1402/2017 di prevedere una localizzazione almeno zonale. Da sottolineare che sono stati censiti Centri che hanno un'unica ubicazione e Centri per i quali è stata indicata una sede principale con distaccamenti sul territorio.

Il numero complessivo è quindi riportato al netto di eventuali sedi distaccate.

MAPPA CDCD REGIONE TOSCANA



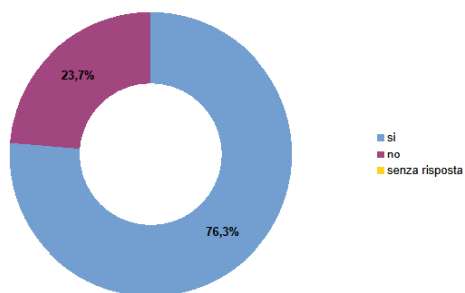
Distribuzione CDCD per Azienda sanitaria

Az. USL Toscana N-O	9
Az. USL Toscana CENTRO	8
Az. USL Toscana S-E	15
AOU Pisana	1
AOU Senese	2
AOU Careggi	3
TOTALE	38*

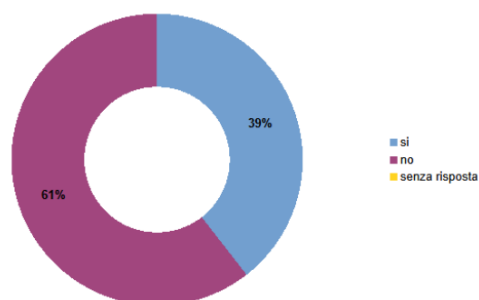
* al netto delle eventuali sedi distaccate

Per quanto concerne la **formalizzazione del modello organizzativo** dei CDCD, il 76% dei Centri mappati ha fornito risposta positiva (contro il 50% della rilevazione 2018) e il 39% ha confermato l'identificazione, attraverso un codice, come centro di costo.

Modello organizzativo CDCD formalizzato

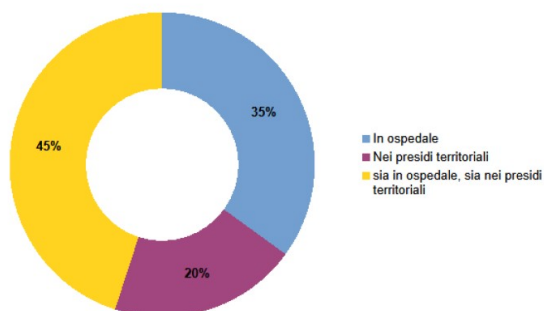


Codice centro di costo

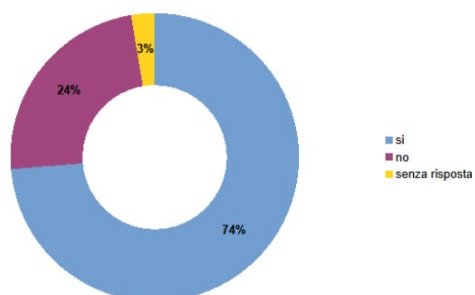
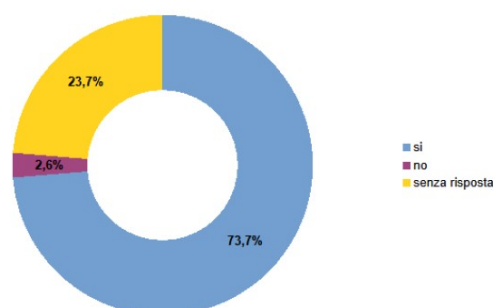


Per quanto concerne la **collocazione**, il 35% dei CDCD toscani è ubicato in ospedale, il 20% nei presidi territoriali e il restante 45% sia in ospedale che nei presidi territoriali (risposta assolutamente in linea con quella fornita nel 2018).

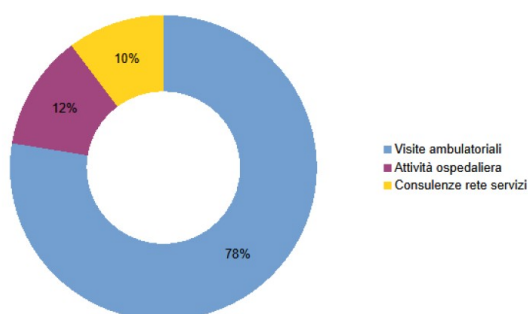
La collocazione



Relativamente all'esistenza di un **ambiente specificamente dedicato** per le attività del CDCD, nel 74% dei casi è stata fornita risposta positiva. I CDCD che hanno dichiarato l'esistenza di spazi dedicati hanno tutti specificato che il Centro è facilmente riconoscibile e accessibile da parte dell'utenza tranne in 1 caso.

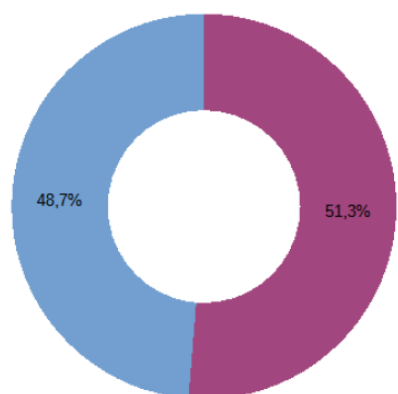
Ambiente dedicato alle attività del CDCDSe si, è facilmente riconoscibile e accessibile?

Rispetto all'**attività svolta**, è stato chiesto di stimare la percentuale relativa alla distribuzione delle attività cliniche tra Visite ambulatoriali, Attività ospedaliera (consulenze, Day Hospital) e Consulenze Rete dei Servizi (UVM, RSA, Centri Diurni): complessivamente i CDCD effettuano per il 78% visite ambulatoriali, per il 12% attività ospedaliera e per il 10% consulenze nella rete dei servizi.

Distribuzione attività cliniche

Il **Coordinamento** dei CDCD toscani è per il 51% afferente alla Neurologia e per il 49% alla Geriatria; a livello regionale sono coinvolti complessivamente 118 medici di cui 4 specialisti in formazione per un totale di 982,5 ore settimanali dedicate.

Il Coordinamento



N° medici coinvolti	118
di cui specialisti in formazione	4
TOT ore settimanali dedicate	982,5

- Geriatria
- Neurologia
- Psichiatria

Nel **team** dei medici sono presenti complessivamente 55 Geriatri (in 26 Centri), 54 Neurologi (in 24 Centri) e 3 Psichiatri (in 3 Centri).

Altre figure professionali presenti nel team risultano essere:

- 38 Psicologi presenti in 23 Centri
- 29 Infermieri presenti in 18 Centri
- 8 Logopedisti presenti in 8 Centri
- 6 Terapisti riabilitazione presenti in 5 Centri
- 1 internista presente in 1 Centro
- 1 biologo presente in 1 Centro

Nel team dei medici è presente:

Geriatra	55	presente in 26 Centri
Neurologo	54	presente in 25 Centri
Psichiatra	3	presente in 3 Centri

Altre figure presenti:

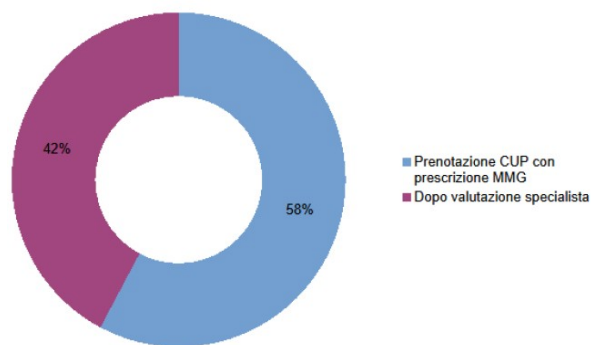
Psicologi	38	presenti in 23 Centri
Infermieri	29	presenti in 18 Centri
Logopedisti	8	presente in 8 Centro
Terapisti riabilitazione	6	presenti in 5 Centri
OSS	0	presente in 0 Centro
Assistenti Sociali	0	presente in 0 Centro
Altre figure:	1 internista presente in 1 Centro 1 biologo presente in 1 Centro	

Posto che la DGR n. 1402/2017 prevedeva una équipe composta da:

- a) Medico Specialista (Neurologo, Geriatra o Psichiatra) con esperienza nella diagnosi, terapia e gestione della Demenza;
 - b) Psicologo con formazione neuropsicologica;
 - c) Infermiere esperto nel "Case Management" delle demenze. In collaborazione con il terzo settore svolge attività di counseling relativo ai bisogni assistenziali alle persone affette da demenza in cura e ai loro familiari,
- appare evidente che non tutti i CDCD hanno a disposizione un team rispondente agli standard minimi stabiliti.

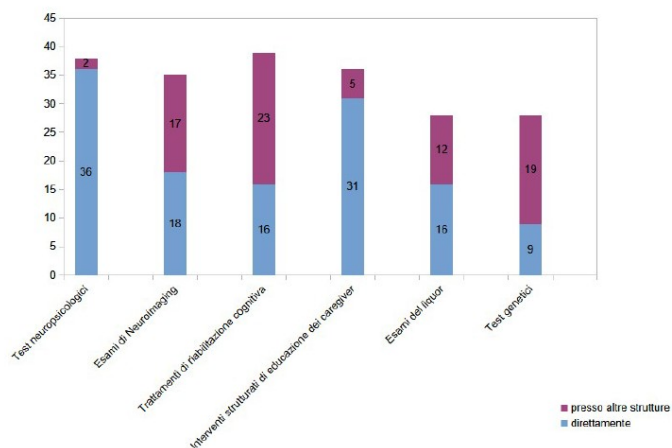
Per quanto riguarda l'**accesso** al CDCD per la prima visita, nel 58% dei casi avviene tramite prenotazione al CUP con prescrizione del MMG e nel 42% dopo valutazione da parte dello specialista (in 6 casi sono state fornite entrambe le risposte).

L'accesso per la prima visita



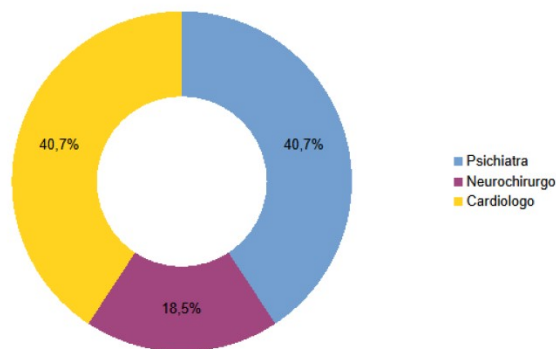
Rispetto all'**erogazione di prestazioni** (esami, test, trattamenti specifici, ecc.), è stato chiesto se fossero eseguite direttamente o programmate presso altre strutture. E' emerso che i test neuropsicologici sono svolti nella quasi totalità dei casi direttamente dal CDCD, così come vengono effettuati direttamente in buona parte dei casi Interventi strutturati di educazione dei caregiver. Circa la metà dei CDCD toscani è in grado di offrire direttamente esami di neuroimaging ed esami del liquor mentre trattamenti di riabilitazione cognitiva e test genetici vengono prevalentemente programmati presso altre strutture.

Presso il CDCD è possibile programmare o eseguire:



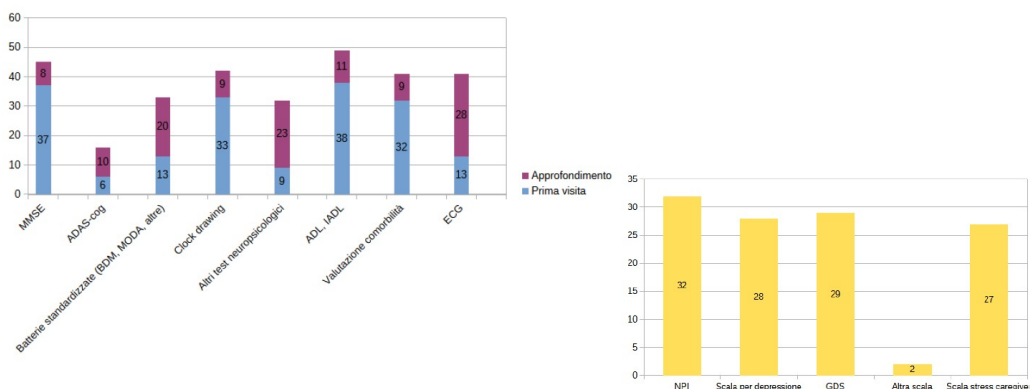
Sempre relativamente all'attività dei Centri, il medico del CDCD ha accesso diretto ad altri specialisti, tranne che in 4 casi. Nello specifico nel 41% dei casi con lo specialista Cardiologo, nel 41% con lo specialista Psichiatra e nel 18% con lo specialista Neurochirurgo.

Il medico del CDCD ha accesso diretto ai seguenti specialisti



Per quanto riguarda il **protocollo valutativo**, è stato chiesto se rispetto ad una serie di test/scale, vengono effettuati in sede di prima visita e/o di approfondimento. La testistica che viene somministrata prevalentemente in sede di prima visita è il MMSE, la valutazione dell'autonomia nelle ADL/IADL, il test dell'orologio e la valutazione della comorbidità (si vedano grafici di dettaglio).

Il protocollo di valutazione prevede l'esecuzione di:



Il tempo dedicato alla **prima visita** in minuti spazia da un range che va dai 20 (in 1 Centro) ai 120 (in 1 Centro); 10 Centri prevedono una prima visita di 60 minuti. La media regionale è di 44 minuti.

Tempo previsto per prima visita (n° minuti)

20	1 Centro
30	12 Centri
30-40	3 Centri
40	9 Centri
45	3 Centri
60	8 Centri
90	1 Centro
120	1 Centro

Rispetto al numero di **prime visite effettuate in un mese**, il range va da 5 (in 2 Centri) a 250 (in 1 Centro); la media regionale è di 54.

Rispetto al numero mensile di **visite di controllo**, si va da 2 (in 2 Centri) a 216 (in 1 Centro); la media regionale è di 57.

Prime visite in un mese	N° centri
5	2
10	3
15	3
20	2
24	1
25	3
26	1
30	2
36	1
40	3
45	3
55	3
70	2
80	2
96	2
120	1
128	1
140	1
150	1
250	1

Visite di controllo in un mese	N° centri
2	2
8	1
9	1
10	1
15	2
20	1
30	1
35	5
40	3
50	2
55	1
56	1
60	3
65	2
70	3
80	3
85	1
92	1
160	1
180	1
216	1

Relativamente all'**attesa media** della prima visita dal momento della prenotazione in numero giorni, si spazia da 7 (in 3 Centri) a 180 (in 2 Centri). Il tempo medio di attesa in giorni a livello regionale è di 40.

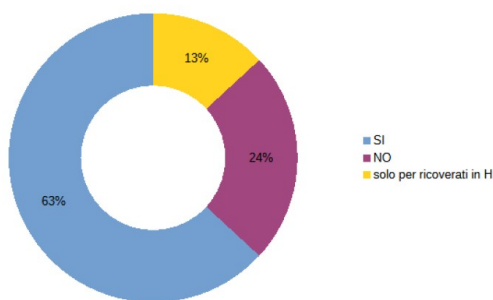
Attesa media prima visita dal momento della prenotazione

Attesa media prima visita da prenotazione (giorni)	N° centri
7	3
10	4
15	7
20	1
21	1
30	5
45	1
50	5
60	1
90	1
120	1
180	2

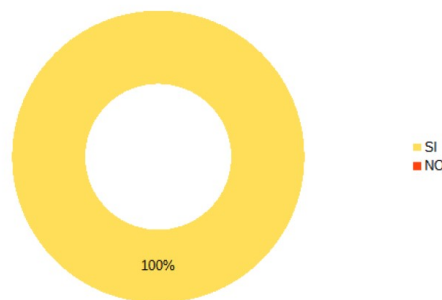
Risulta possibile effettuare **visite urgenti - U - (entro 72 ore)** nel 63% dei casi, mentre solo per pazienti ricoverati in Ospedale nel 13%. Non risulta possibile nel 24%.

La **visita entro tempi brevi - B - (entro 10 giorni)** è possibile per tutti i CDCD toscani.

Visite urgenti – U – entro 72 ore



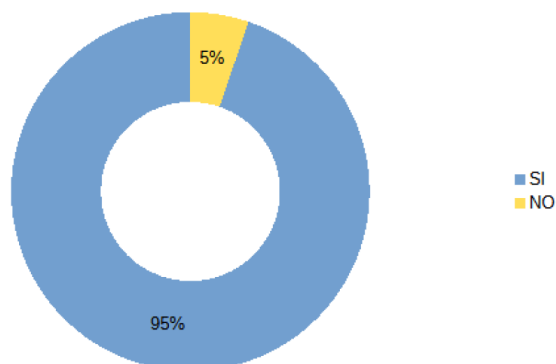
Visite tempi brevi – B – entro 10 giorni



Interessante notare che rispetto alla possibilità di effettuare visite urgenti - U - (entro 72 ore), nel 2018 era in grado di garantirla il 29% dei CDCD e solo il 67% poteva effettuare una visita entro tempi brevi - B - (entro 10 giorni).

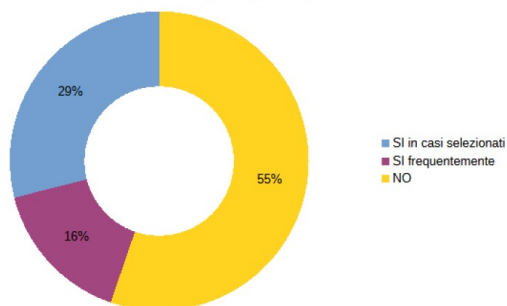
Rispetto alla possibilità di effettuare **controlli ambulatoriali ravvicinati (max 2 mesi)** se necessario, il 95% dei CDCD ha fornito risposta positiva (contro l'83% nel 2018).

**Possibilità di effettuare controlli ambulatoriali ravvicinati
(max 2 mesi)**

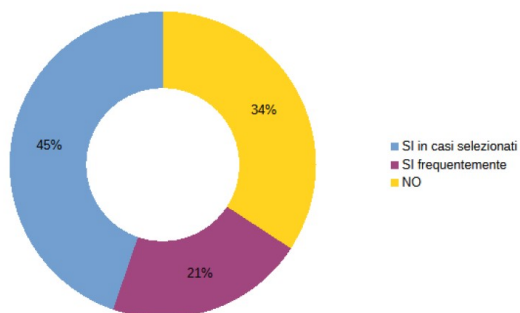


Infine, per quanto riguarda la possibilità di ricoverare i pazienti in **Day Hospital**, nel 16% dei casi ciò avviene frequentemente, nel 29% in casi selezionati e nel 55% non avviene. Rispetto alla possibilità di utilizzare il **Day Service**, nel 21% è prevista frequentemente, nel 45% è prevista in casi selezionati, nel 34% non è prevista.

**Possibilità di ricovero in Day
Hospital**



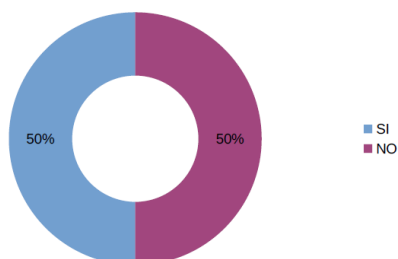
Possibilità di utilizzo Day Service



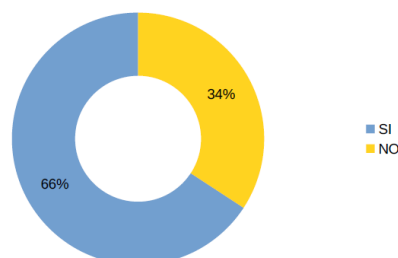
È stato approfondito quindi il **collegamento dei CDCD con la rete dei servizi**.

I professionisti del CDCD partecipano all'attività dell'Unità di Valutazione Multiprofessionale (UVM) nel 50% dei casi e vengono effettuate consulenze nei servizi territoriali Alzheimer (moduli RSA, Centri Diurni) da parte del 66% dei CDCD.

Partecipazione dei professionisti del CDCD alle attività dell'UVM

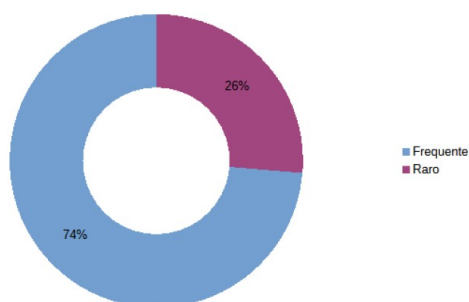


Consulenze nei servizi territoriali Alzheimer (moduli RSA, Centri Diurni)

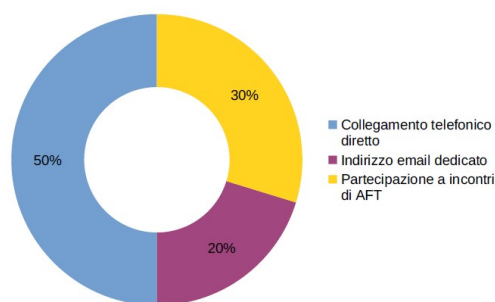


Le occasioni di **contatto diretto con i MMG** sono frequenti nel 74% dei casi (50% nel 2018); il contatto avviene nel 50% dei casi tramite collegamento telefonico diretto, nel 20% tramite un indirizzo di posta elettronica dedicato e nel 30% attraverso la partecipazione ad incontri di AFT (nel 2018 solo nel 10% dei casi).

Contatto diretto con MMG

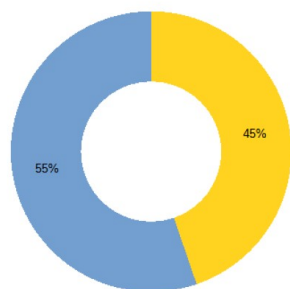


Modalità di contatto con MMG

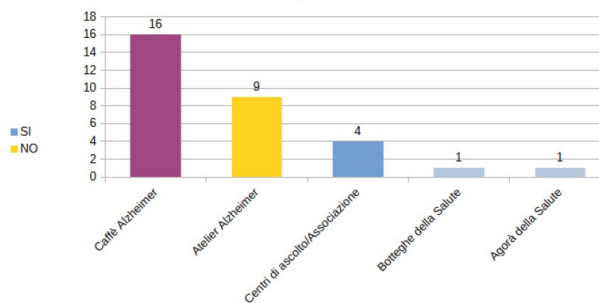


Per quanto concerne il **coinvolgimento dei professionisti del CDCD nelle attività della rete informale**, esso si realizza nel 55% dei casi perlopiù in Caffè ed Atelier Alzheimer.

Coinvolgimento dei professionisti del CDCD nelle attività della rete informale

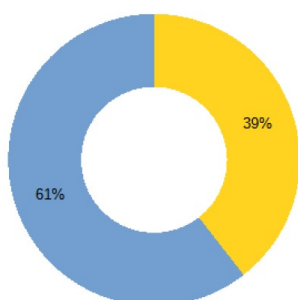


Attività

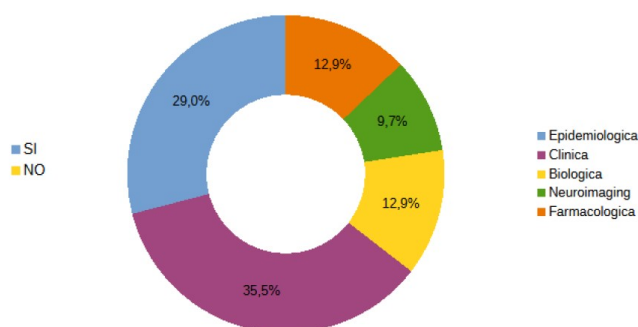


Infine, rispetto alla partecipazione del CDCD negli ultimi anni ad **attività di ricerca**, il 61% dei Centri ha fornito risposta positiva; nel dettaglio si tratta di ricerca clinica nel 35,5% nei casi, epidemiologica nel 29%, biologica nel 12,9%, farmacologica nel 12,9% e di neuroimaging nel 9,7%. Sono coinvolti in attività di ricerca complessivamente 15 CDCD toscani.

Partecipazione ad attività di ricerca

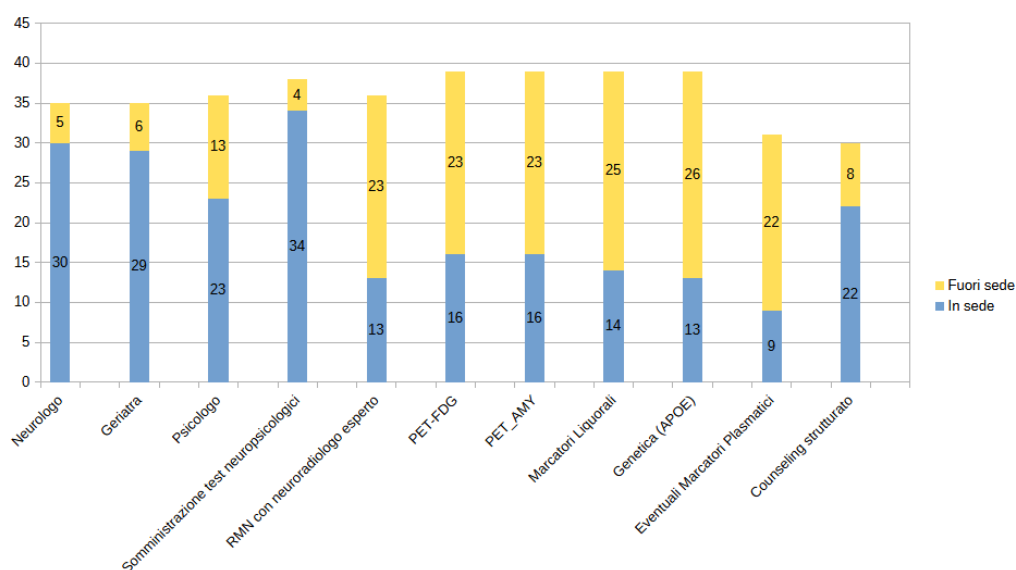


Tipologia



Una specifica sezione del questionario di rilevazione era indirizzata ad esaminare quali CDCD potessero avere le caratteristiche previste dai protocolli di Trial Clinici per reclutare i pazienti (possibile certo prescrittore) e per somministrare i trattamenti con anticorpi monoclonali (possibile centro somministratore). Relativamente all'organizzazione dei servizi di diagnosi cura ed assistenza per i pazienti affetti da decadimento cognitivo alla luce della prossima disponibilità di **nuove prospettive terapeutiche**, sono state individuate caratteristiche minime che in CDCD dovranno possedere per essere qualificati come **Centri prescrittori e/o somministratori/infusionali**.

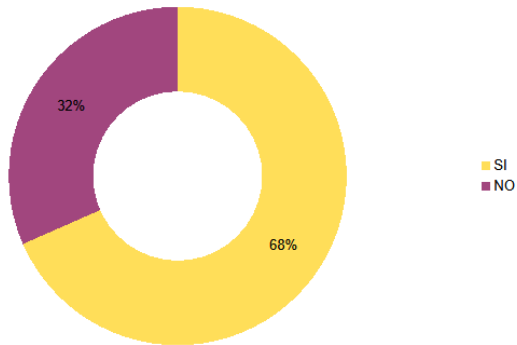
Per quanto riguarda gli elementi individuati per i **Centri prescrittori** è stato quindi chiesto se la presenza fosse prevista in sede o fuori sede: in sintesi le figure specialistiche sono previste in sede nella maggioranza dei casi così come la somministrazione di test neuropsicologici. Per gli altri elementi previsti, sono disponibili fuori sede.



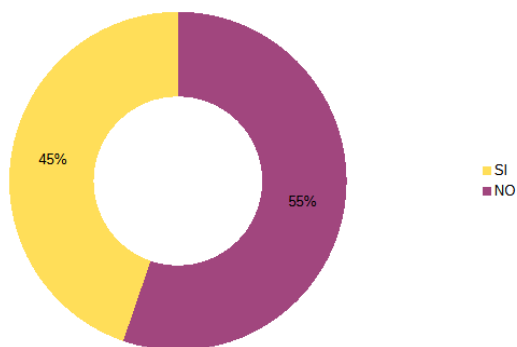
Rispetto alle caratteristiche individuate per i **Centri somministratori/infusionali**, legate alla gestione delle possibili complicanze dei nuovi trattamenti evidenziate in letteratura. 12 CDCD hanno dichiarato di non essere in grado di garantire in sede nessuna delle caratteristiche individuate; 12 CDCD garantiscono in sede tutti gli elementi indicati. Gli altri hanno opzionato alcuni degli elementi.

Nello specifico il 68% dei CDCD ha dichiarato di disporre Unità di infusione di facile accesso e con personale esperto nella gestione delle terapie endovenose, il 45% ha dichiarato la disponibilità continuativa di risonanza magnetica per l'eventuale rilevamento di anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA) e nel 55% dei CDCD vi è collegamento con Pronto Soccorso capace di gestire l'urgenza neurologica o le possibili complicanze infiammatorie e vascolari e le complicanze da trattamento (AIRA ecc).

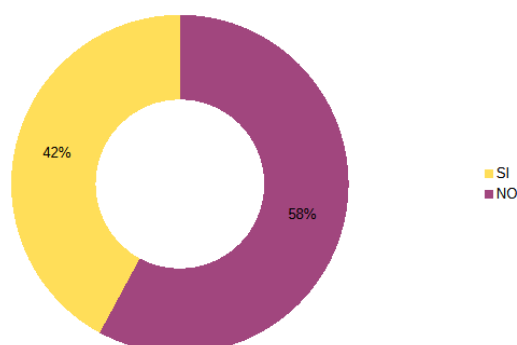
Unità di infusione di facile accesso e con personale esperto nella gestione delle terapie endovenose



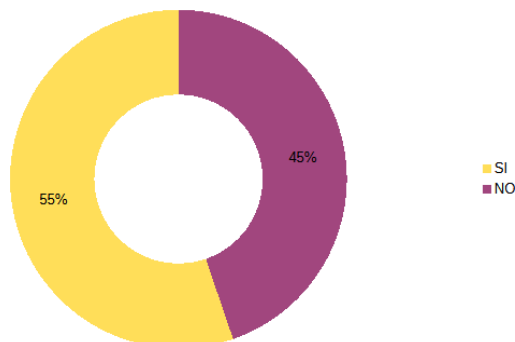
Disponibilità continuativa di risonanza magnetica per l'eventuale rilevamento di anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA)



Pronto Soccorso con Neurologo H24 capace di gestire l'urgenza neurologica o le possibili complicanze infiammatorie e vascolari e le complicanze da trattamento (AIRA ecc)



Pronto Soccorso capace di gestire in modo efficace l'urgenza neurologica o le possibili complicanze infiammatorie e vascolari e le complicanze da trattamento (AIRA ecc)



B. Proposta operativa

Almeno tre diversi gruppi toscani hanno partecipato a sperimentazioni fase II e III di Leucanumab o Adecantumab. Non sono emerse particolari difficoltà.

È stato ricordato che le eventuali complicanze avvengono nel corso delle prime somministrazioni. La letteratura disponibile mostra che oltre il 75 % dei casi di AIRA è asintomatica e che nella maggioranza dei casi è identificata solo alle RMN di controllo.

Dalla discussione è emerso anche che almeno in una sperimentazione di fase III, attualmente in corso, la somministrazione avveniva in ambiente ospedaliero, in Day Hospital, solo per le prime 3-4 somministrazioni. Le successive somministrazioni del farmaco vengono effettuate a domicilio del paziente (nel caso specifico essendo un Trial Clinico sponsorizzato con un servizio infermieristico organizzato dallo sponsor). Tale procedura è stata regolarmente approvata dal Comitato Etico Toscano.

È quindi ipotizzabile una organizzazione in cui solo le prime somministrazioni dovranno essere fatte in ambiente ospedaliero, mentre le successive potrebbero essere effettuata in Day Service nelle Case di Comunità.

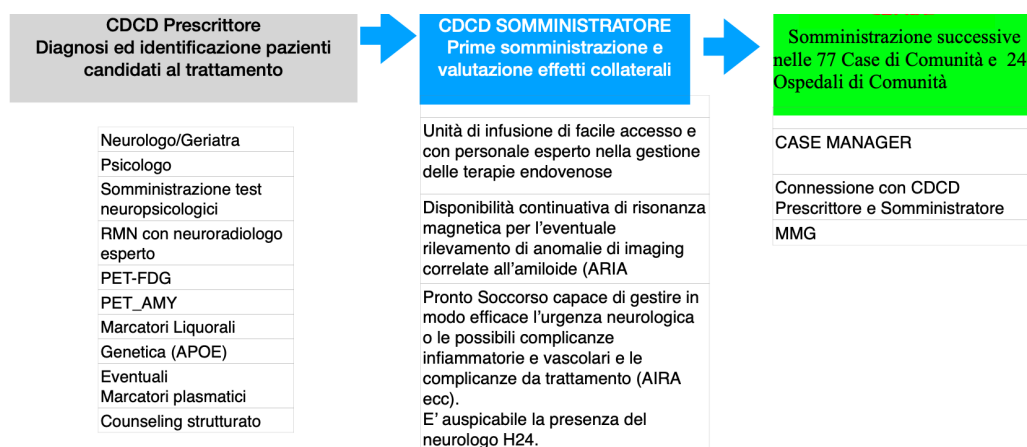
È ipotizzabile anche l'istituzione di un Case Manager, figura in genere infermieristica, che potrebbe essere il link fra il paziente, il MMG e gli specialisti del CDCD prescrittore o somministratore.

Conclusioni

Nel complesso analisi dei dati emersi dalla rilevazione alla quale hanno partecipato tutti i CDCD della Toscana mostra:

- I CDCD sono distribuiti in tutto il territorio regionale.
- L'attuale disponibilità di specialisti, metodologie, strumentazione permette di ritenere possibile la strutturazione del percorso di prescrizione e somministrazione dei nuovi farmaci anti-amiloide con l'organizzazione attuale

È ipotizzabile una organizzazione in CDCD Prescrittori, Somministratori e di Follow-up distribuiti in tutto il territorio regionale. Questi potranno valutare i possibili pazienti e prescrivere il trattamento con anticorpi anti-amiloide, che verranno somministrati per le prime dosi nei CDCD Somministratori, per poi continuare sia con la somministrazione che con i necessari controlli nelle 77 Case di Comunità e /o ei 24 Ospedali di Comunità prossimi al domicilio del paziente.



C. Linee di indirizzo regionali sull'attività psicologica all'interno dei Centri Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD)

Premessa

Una delle forme più gravi e frequenti di disabilità che interessano in particolare la fascia più anziana della popolazione è quella riguardante i deficit a carico delle funzioni cognitive superiori, che hanno un forte impatto sulla qualità della vita di un individuo e dei suoi familiari. La demenza, tuttavia, può essere diagnosticata anche in fasce di età relativamente giovani e presenili (inferiori a 65 anni), sollevando problematiche e bisogni specifici che devono essere accolti dai Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD).

Il "modello della gestione integrata" è considerato l'approccio più adeguato a ottimizzare l'assistenza alle persone con malattie croniche, le quali richiedono non solo trattamenti adattati ai diversi livelli di gravità, ma anche un supporto continuo, informazioni aggiornate e un sostegno costante per favorire la migliore capacità di autogestione possibile (Piano Nazionale per la Demenza, 2014). La messa in rete delle diverse professionalità all'interno del CDCD rende possibile la collaborazione per l'attuazione di azioni concrete di diagnosi precoce di trattamento e di presa in carico.

In particolare, la possibilità di effettuare una diagnosi precoce dei disturbi cognitivi assume un'importanza strategica. Essa rappresenta, da un lato, una condizione prescindibile per l'accesso tempestivo alle nuove terapie capaci di modificare il decorso della malattia (Disease-Modifying Treatments) e, dall'altro, costituisce un'opportunità concreta per avviare interventi non farmacologici personalizzati e per pianificare in modo più consapevole e partecipato il futuro della persona.

La funzione psicologica in questo contesto si esplica in prima battuta attraverso la valutazione neuropsicologica su invio dello specialista Neurologo/Geriatra, che permette di indagare la presenza, le caratteristiche e il grado di compromissione delle funzioni cognitive. Da questo inquadramento discendono gli interventi successivi rivolti al paziente, al *caregiver* e ai familiari.

Nella Figura 1 è rappresentata la flow-chart che riassume gli interventi psicologici nella diagnosi e nella presa in carico della persona con demenza.

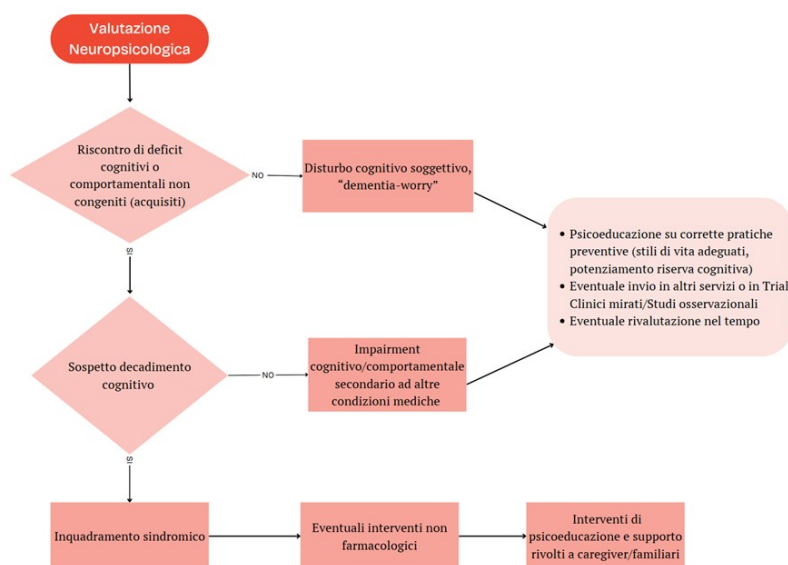


Fig. 1 Flow-chart degli interventi psicologici nella diagnosi e nella presa in carico della persona con demenza.

La Valutazione Neuropsicologica

La valutazione neuropsicologica si configura come uno strumento essenziale nella diagnosi precoce della demenza, permettendo di identificare i cambiamenti cognitivi iniziali di una forma prodromica di demenza.

La valutazione neuropsicologica si avvale di un insieme di test standardizzati che permettono di analizzare in modo approfondito diversi domini cognitivi, quali la memoria, l'attenzione le funzioni esecutive, il linguaggio e le abilità visuo spaziali. Questo approccio dettagliato consente di differenziare i normali processi di invecchiamento dalle alterazioni patologiche, di rilevare deficit anche molto sfumati, e supporta la diagnosi differenziale tra le varie forme di demenza.

L'integrazione dei risultati ottenuti dalla valutazione neuropsicologica con le informazioni cliniche, di neuroimaging e ora anche biologiche, rappresenta un iter diagnostico ideale per migliorare la precisione diagnostica e conseguentemente la prognosi del paziente. Lo strumento primario dell'approccio neuropsicologico è rappresentato dal colloquio clinico che guida la parte successiva dell'esame, caratterizzata dall'utilizzo di di test standardizzati, validati e culturalmente adeguati allo scopo di identificare i profili cognitivo-comportamentali caratteristici delle varie forme di neurodegenerazione. Lo Psicologo sceglie e utilizza i test neuropsicologici più appropriati in base ai disturbi riferiti dal paziente o dai suoi come familiari o al quesito clinico dell'inviante. La diagnosi precoce consente l'accesso ai trattamenti sia farmacologici che non farmacologici validati e un'adeguata presa in carico di disturbi comportamentali e psico-affettivi, riducendo il ricorso a trattamenti inutili o addirittura dannosi. È da sostenere, inoltre, il diritto del paziente di conoscere il disturbo da cui è affetto, al fine di prendere decisioni e pianificare le proprie azioni future.

Rare forme genetiche di malattia sono legate a mutazioni genetiche note. In questi casi lo psicologo può essere coinvolto anche nel *counselling* genetico.

Gli interventi non farmacologici

Il decadimento cognitivo ha un forte impatto sul benessere psico-affettivo della persona e della famiglia tutta, per cui può rendersi necessaria una presa in carico psicologica tesa a favorire, specialmente nelle fasi iniziali e nelle forme ad esordio precoce, il processo di accettazione e la conseguente riorganizzazione dell'esistenza.

I trattamenti non farmacologici comprendono diverse tipologie di intervento che mirano a migliorare la qualità della vita del paziente agendo sui fattori cognitivi, psicologici, funzionali, sociali e ambientali.

La stimolazione cognitiva, il training cognitivo e tutti i trattamenti *cognitive-oriented* sono finalizzati al sostegno e alla stimolazione delle capacità cognitive in base ai bisogni e alle possibilità della persona, valorizzandone le capacità residue. Le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità per la diagnosi e il trattamento di demenza e Mild Cognitive Impairment (2024), raccomandano fortemente di offrire interventi di stimolazione training cognitivo nel trattamento di pazienti con lieve decadimento cognitivo e con demenza da lieve a moderata, nell'ottica del mantenimento delle funzioni cognitive e/o dell'autonomia, ovvero di rallentare l'aggravamento clinico.

È importante incoraggiare e favorire la disponibilità nei CDCD di servizi di stimolazione cognitiva individuale e di gruppo. Laddove questo non fosse possibile per limiti organizzativi o di risorse, ricordiamo che è sempre importante, nella fase post-diagnostica, fornire informazioni alla persona affetta da decadimento cognitivo e ai suoi familiari, tenendo a mente quanto sostenuto dalla più recente normativa (vedi L.219/2017, "il tempo di comunicazione è tempo di cura").

La psicoeducazione sul disturbo e sugli stili di vita dovrebbe mirare a descrivere le caratteristiche cliniche della sindrome, gli stili di vita corretti (ad esempio alimentazione, attività fisica, sonno) e i principali fattori di rischio e di protezione che possono intervenire nelle traiettorie di progressione del disturbo, sostenendo la motivazione della persona. Poiché le false credenze che insistono sui disturbi neurocognitivi rappresentano un ostacolo che può inficiare la fiducia nelle proprie abilità, attenzione sarà posta anche sulla metacognizione e sulla promozione dell'auto efficacia.

Occorre inoltre affrontare i principali problemi etici e giuridici (es. revoca della patente di guida, del porto di armi) assieme alla famiglia e alle altre figure sanitarie preposte, e informare sulle modalità che consentono di adattare l'ambiente per renderlo più sicuro.

Nelle fasi di demenza moderata è importante favorire l'accesso ad attività come l'Alzheimer Cafè l'atelier Alzheimer, le attività museali, la Pia della reminiscenza la terapia di validazione e la terapia occupazionale che favoriscono la socializzazione, il benessere e il mantenimento delle abilità residue. Per il trattamento dei disturbi psico-comportamentali (BPSD; Behaviour and Psychological Symptoms of Dementia) eventualmente presenti, è necessario un approccio multimodale primariamente riabilitativo, ambientale e comportamentale, poi farmacologico.

Gli interventi rivolti ai caregiver e ai familiari

Le demenze hanno un forte impatto anche sulla qualità della vita dei *caregiver* e delle famiglie, chiamate a sostenere gran parte di quello che è "il peso" della cura. Lo stress fisico e psicologico a cui i *caregiver* sono sottoposti nel tempo può avere conseguenze negative sulla loro salute. Lo psicologo può mettere in atto interventi di psicoeducazione, di sostegno e di psicoterapia, sia con modalità individuali che di gruppo. Tali interventi sono particolarmente cogenti quando la diagnosi avviene in fase presenile e ancor più se sono presenti figli minori e in assenza di una importante rete sociale/familiare attorno al paziente e alla famiglia. Oltre agli effetti in termini economici e lavorativi subiti dalle persone colpite da demenza *early-onset*, le conseguenze della diagnosi si ripercuotono profondamente anche sulla vita di coppia e familiare, comportando uno stravolgimento dei ruoli e delle *routines*. In queste situazioni è importante valutare e valorizzare le risorse a disposizione, promuovere strategie di coping efficaci e tecniche di stabilizzazione emotiva.

Conclusioni

L'intervento psicologico è parte integrante del modello di cura centrato sulla persona e contribuisce a garantire la qualità e l'umanizzazione dell'assistenza.

L'integrazione tra dati neuropsicologici, profilo affettivo-relazionale e contesto familiare consente di orientare in modo più preciso e rispettoso i percorsi terapeutici, evitando protocolli standardizzati e promuovendo l'empowerment delle persone e delle comunità, anche con il coinvolgimento delle Associazioni.

Nelle attività di ricerca e divulgazione in cui è coinvolto, lo Psicologo che opera nel CDCD contribuisce inoltre alla diffusione della conoscenza e della consapevolezza sulle Demenze e alla riduzione dello stigma. La presenza stabile e riconosciuta dello Psicologo nel CDCD rappresenta non solo un indice di buona pratica clinica, ma anche un segnale etico e culturale del rispetto verso la complessità dell'esperienza umana nella malattia neurodegenerativa.

D. Step di processo: Medicina Nucleare e DMT (Disease-Modifying Treatments) nella Demenza di Alzheimer

L'accumulo di proteina β -amiloide in forma di placche nel cervello è considerato l'"hallmark" distintivo della malattia di Alzheimer (AD). La PET-amiloide è considerata un biomarker di livello I per la diagnosi di AD in quanto indagine di neuro-imaging molecolare caratterizzata da elevata specificità e sensibilità nel rilevare la presenza di amiloide cerebrale, anche in fase pre-sintomatica [Jack CR Jr et al. *Alzheimer's&Dementia* 2024, DOI: 10.1002/allz.13859]. In virtù della elevata accuratezza della PET-amiloide nel rilevare la presenza di proteina β -amiloide in concentrazione di livello pico-nano molare, questa tecnica è considerata *conditio sine qua non* per definire l'eleggibilità del paziente con AD alle terapie disease-modifying (DMT) [Rabinovici GD et al. *Prev Alzheimers Dis.* 2025, DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100150].

Ai fini della DMT, la PET-amiloide deve essere eseguita due volte, ovvero prima di iniziare il trattamento con lo scopo di verificare la presenza di accumulo di proteina amiloide nel cervello ed alla fine del trattamento per avere una conferma che il miglioramento clinico osservato è correlato alla riduzione del carico di amiloide cerebrale. In accordo alle linee guida AIMN-EANM [Frisoni GB et al. *Lancet Neurology* 2024, DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00447-7], le informazioni relative alla presenza di proteina amiloide nel cervello vengono ottenute mediante la acquisizione di immagini PET tra 90-120 min dopo la somministrazione di radiofarmaco amiloide-specifico.

Inoltre, noto che la proteina amiloide può essere presente anche in soggetti normali anziani o in forme di demenza non-AD (ad esempio la TDP-43 o la DLB), è mandatorio incrementare il livello di specificità della diagnosi di AD a garanzia della efficacia terapeutica. A tale scopo, è necessario che l'indagine PET amiloide comprenda, oltre alla acquisizione delle immagini 90-120 min, anche l'acquisizione di immagini in fase precoce tra 0-7 min al fine di ottenere informazioni sul flusso cerebrale regionale e quindi sulla presenza/assenza del pattern di ipoperfusione tipico della AD [Sanaat A et al. *EJNMMI* 2024, DOI: 10.1007/s00259-024-06755-1]. La acquisizione delle immagini del flusso cerebrale regionale può essere evitata nel caso in cui siano presenti le immagini del metabolismo cerebrale regionale ottenute mediante PET-FDG [Minoshima S et al. *J Nucl Med.* 2016, DOI: 10.2967/jnumed.116.174615].

Noto che la valutazione della presenza di amiloide cerebrale mediante PET è un criterio fondamentale per determinare l'idoneità alla erogazione della DMT, la analisi delle immagini bio-molecolari non può essere eseguita solamente con metodo visivo ma deve essere utilizzata anche una analisi di tipo semiquantitativo al fine di avere una misura precisa del carico di amiloide cerebrale prima e dopo la somministrazione di DMT. Appare pertanto mandatorio redigere il documento di refertazione includendo il risultato della analisi visiva e la misura del carico di amiloide espresso in Centiloidi (CL). La scala CL è emersa come uno strumento di misura accurato del carico di amiloide cerebrale nei pazienti AD indipendentemente dal tracciante e dal centro di medicina nucleare che eroga la prestazione [Bollack A et al. *Alzheimer's&Dementia* 2024, DOI: 10.1002/alz.13761]. Nota la dipendenza della misura CL dal parametro SUVr, è altresì necessario che il centro di medicina nucleare standardizzi la tecnica PET-amiloide in termini di dose, tempistiche di somministrazione ed acquisizione al fine di garantire la riproducibilità della misura. A fianco della misura CL, è consigliata la analisi semiquantitativa del carico di amiloide cerebrale con metodiche SUVr indipendenti [Chincarini et al. *EJNMMI* 2020, DOI: 10.1007/s00259-020-04689-y].

E. Step di processo: Neuroimaging e DMT (Disease-Modifying Treatments) nella Demenza di Alzheimer

La comparsa di ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities) è un effetto collaterale della immunoterapia tramite anticorpi monoclonali il cui bersaglio è costituito da aggregati della β -amiloide, farmaci che stanno emergendo nella pratica clinica per il trattamento della malattia di Alzheimer.

Il 15 aprile 2025 la Commissione Europea ha autorizzato in via definitiva l'impiego di Lecanemab (LEQEMBI®), riconoscendone l'indicazione in pazienti affetti da declino cognitivo lieve nelle fasi iniziali di malattia di Alzheimer, non portatori o portatori di una sola copia dell'allele APOE4 che codifica per l'apolipoproteina E e in cui è dimostrata la presenza di placche amiloidi cerebrali (tramite PET o nel liquido cerebrospinale).

Un altro anticorpo monoclonale è Donanemab (KISUNLA®), già autorizzato in altri paesi; il 28 marzo 2025 l'EMA ha espresso parere contrario per l'autorizzazione al suo commercio in Europa (come era già avvenuto per Lecanemab nel luglio 2024), ma è possibile che la richiesta di riesamina al CHMP porti ad una sua eventuale approvazione in un futuro prossimo.

ARIA è un effetto collaterale della immunoterapia anti-amiloidea per AD che compare nel 10-30% dei pazienti trattati ed è asintomatica nel 74-97% dei casi (trials Aducanumab, Lecanemab, Donanemab).

Indicazione all'esame RM

1) Baseline: diagnosi/selezione dei pazienti per il trattamento

La controindicazione ad esami RM preclude il trattamento con anticorpi monoclonali.

La RM deve essere fatta entro 1 anno dall'arruolamento (se negativa per microemorragie).

Se non negativa deve essere ripetuta 3-6 mesi prima dell'arruolamento a patto che non vi siano già i criteri di esclusione.

Sono esclusi dall'arruolamento pazienti con più di 4 microemorragie (≤ 10 mm), una area di emosiderosi, edema vasogenico; sono esclusi anche pazienti con infarti lacunari multipli, esiti di stroke di maggiori dimensioni, malattia dei piccoli vasi estesa.

Sono esclusi dall'arruolamento pazienti con CAARI/ABRA (Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation/Amyloid Beta-Related Angiitis) probabile: >40 anni, più di un elemento seguente: cefalea, ridotta vigilanza, cambiamento di carattere, segno neurologico focale, crisi epilettica non legate ad emorragia intracranica, lesioni MRI della sostanza bianca simmetriche, più di un microbleed, siderosi, emorragia intraparenchimale, ESA. Altre patologie intercorrenti devono essere segnalate.

2) Monitoraggio eventuale ARIA asintomatica

La frequenza del monitoraggio con la RM è vincolata alla frequenza della somministrazione del farmaco (1 infusione ogni 2 settimane per Lecanemab, 1 infusione ogni 4 settimane per Donanemab).

Per Lecanemab nel primo anno di terapia devono essere effettuate 3 RM per il monitoraggio di ARIA asintomatica al 3°, 4° e 7° mese (entro la 5°, 7° e 14° infusione).

Per Donanemab nel primo anno di terapia devono essere effettuate 4 RM per il monitoraggio di ARIA asintomatica al 2°, 3° e 4° e 7° mese (entro 2°, 3°, 4°, 7° infusione).

Per entrambi i farmaci è indicata una ulteriore RM ad un anno di distanza dalla prima infusione

3) Valutazione pazienti sintomatici in immunoterapia

I pazienti sintomatici devono essere sottoposti ad imaging per escludere ARIA o ARIA mimics.

Una RM urgente è indicata per la valutazione di ARIA nei pazienti sintomatici in immunoterapia anti-amiloidea in tempo utile prima dell'infusione successiva.

I pazienti con ARIA (sintomatici o asintomatici) devono fare una RM al mese fino alla risoluzione di ARIA-E o stabilizzazione di ARIA-H.

Tecnica di esame:

Idealmente gli esami RM dovrebbero essere eseguiti a 1.5T o 3T nello stesso centro con la stessa apparecchiatura (campo e vendor) con le stesse sequenze. Condurre l'esame alla stessa intensità di campo è il criterio fondamentale.

Protocollo minimo per ARIA: 3D T1w images, 3D FLAIR, DWI, GRET2* +/- SWI. Le GRE T2* devono avere un TE di 15-20 ms a 3T e 25-35 ms a 1.5T. In caso di ARIA eventuale mdc per DD.

Necessario sempre l'esame precedente per il confronto.

Refertazione

1) Selezione dei pazienti: L'esame RM deve individuare soggetti a rischio di eventi avversi.

Deve essere specificato il numero dei microbleeds e la presenza di emosiderosi superficiale quali criteri di possibile esclusione.

2) e 3) Monitoraggio delle complicanze (ARIA) asintomatici e sintomatici

Gradazione dell'ARIA con ARIA radiographic severity score:

Lieve: ARIA E una sede meno di 5 cm

Moderato: ARIA E una sede tra 5 e 10 cm o più di una sede minore di 10 cm

Grave: ARIA E una o più sedi maggiore di 10 cm

Lieve: ARIA H microemorragie meno o uguale a 4
 Moderato: ARIA H microemorragie tra 5 e 9
 Grave: ARIA H microemorragie più o uguale a 10

Lieve: ARIA H siderosi superficiale 1 sede
 Moderato: ARIA H siderosi superficiale 2 sedi
 Grave: ARIA H siderosi superficiale più di 2 sedi

Problematiche:

- 1) Disponibilità continuativa di risonanza magnetica per l'eventuale rilevamento di anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA). Attualmente in Regione Toscana sono disponibili esami RM in regime di urgenza 24/7/365 presso AOUP, AOUS, AOUC, Ospedale Livorno (in ATNO) Ospedale di Grosseto (AVSE), Ospedale di SMN, OSMA, Prato, San Giovanni di Dio (ATC).

Se si ammette che la RM in emergenza sia da effettuare nei pazienti in terapia con anticorpi monoclonali anti-amiloide nel sospetto di ictus ischemico acuto occorre considerare:

Nel 2023 in Toscana si sono verificati 4923 stroke ischemici (10,3 casi su 10000 abitanti), sono stati trattati in fase iperacuta 779 pazienti, il 15,08% dei 5165 degli interessati alla selezione. Considerando che l'incidenza di stroke ischemico non differisce nei pazienti con AD (Tolpanen AM Neurology 2013) rispetto alla popolazione generale e che in Toscana sono presenti 88400 persone con AD (Dati ARS 2013), potremmo pensare che circa 88 AD abbiano uno stroke. Ammettendo che tutti siano stati messi in terapia con anticorpi monoclonali anti-amiloide saranno 13 i pazienti con AD aventi diritto al trattamento triombolitico. Poiché la mortalità a 30 giorni dell'ictus trattato in iperacuto è 7,28% (dati ARS 2023), saranno 12 i pazienti che avranno corso il rischio aggiuntivo di complicanza emorragica perché non preventivamente valutati con RM.

Considerando che in un sottogruppo della popolazione Toscana (Tognoni Acta Neurol Scand 2005) la prevalenza di MCI è uguale o al massimo doppia (9,3%) rispetto a quella dell'AD (4,2%) saranno al massimo 24 i pazienti che correranno il rischio aggiuntivo di complicanza emorragica perché non preventivamente valutati con RM.

Occorre inoltre considerare il comportamento in real life dei clinici nei confronti di questi pazienti:

- Nel trial clarity (Lecanemab) sono stati esclusi i pazienti in terapia con anticoagulanti (warfarin ed eparina ma anche dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban e betrixaban).
- Inoltre, è raccomandato di non trattare con trombolitici i pazienti in terapia con Lecanemab fino a quando non ci siano evidenze sulla sicurezza (Cumplings J Prev Alzheimers Dis 2023) mentre è raccomandato di non somministrare agenti trombolitici in pazienti in terapia con Donanemab (Rabinovici J Prev Alzheimers Dis 2025)
- La trombectomia meccanica senza trombolitico può essere una alternativa in quanto non sembra causare una complicanza emorragica CAA relata (Rabinovici J Prev Alzheimers Dis 2025 citando Agbonon R J Neurol 2024)

Proposta operativa: poiché di fatto non è consigliata la terapia fibrinolitica nei pazienti in terapia con anticorpi anti-amiloide, il paziente, con sintomatologia iperacuta, sospetta per stroke, potrà accedere al centro di riferimento ove verrà eseguito il protocollo stroke con TC ed angio-TC e qual ora sia riscontrata occlusione di un grosso vaso, il paziente verrà centralizzato per effettuare il trattamento endovascolare.

- 2) Inevitabile significativo incremento del volume di esami RM che dipenderà dal numero dei pazienti che verranno arruolati

Proposta operativa: il monitoraggio ARIA dei pazienti asintomatici e sintomatici potrebbe essere eseguito dal paziente in terapia con anticorpi monoclonali anti-amiloide presso il centro RM più vicino al domicilio e poi valutato del clinico del centro di riferimento che lo ha posto in trattamento e che potrà eventualmente richiedere il teleconsulto alla neuro/radiologia specializzata nell'argomento convenzionata.

F. Laboratorio e genetica

- ApoE

Con l'avvento di farmaci che agiscono sulla deposizione di amiloide, si è aperto un nuovo scenario in cui il genotipo ApoE può assumere un ruolo pratico più definito. Identificare i portatori di ApoE $\epsilon 4$ – in particolare, gli omozigoti $\epsilon 4$ – potrebbe dunque orientare le scelte terapeutiche, valutando più attentamente il rapporto rischio-beneficio, e guidare strategie di monitoraggio dedicate nel follow-up.

- Liquor informativo ma più complicato

Le analisi liquorali (A β 42, A β 42/40, tau totale, tau fosforilata) sono da tempo validate e mostrano un'elevata accuratezza, riscontrata anche da confronti neuropatologici. Tuttavia, la necessità di eseguire una puntura lombare ha ostacolato la diffusione di tale metodica su larga scala, risultando più complicato

- Biomarcatori plasmatici. Gli studi più recenti dimostrano che, grazie all'introduzione di piattaforme ultrasensibili (come chemiluminescenza e metodiche di immunodosaggio ad alta precisione), i biomarcatori plasmatici stanno acquisendo un'affidabilità paragonabile a quella ottenuta dal liquor.

Marcatori plasmatici quali A β 42/40 e p-tau (incluse le isoforme ptau181 e p-tau217) mostrano concordanze molto elevate con la PET amiloide e, ancor più, con i test liquorali.

Si auspica quindi il loro riconoscimento sottolineando tuttavia la necessità di delineare con chiarezza a chi e quando offrire la misurazione dei biomarcatori plasmatici, per evitarne un uso improprio stabilendo criteri clinici che rendano appropriata la richiesta, chiarendo anche se e quando sarà indispensabile una successiva conferma liquorale o con imaging PET.

L'avvento dei biomarcatori ha drasticamente cambiato il concetto di Malattia di Alzheimer, passando dall'essere definita squisitamente dalla sindrome clinica dementigena con i Criteri Diagnostici di McKhann del 1984, ad una definizione clinico-biologica con la pubblicazione dei primi criteri IWG del 2007. Per la diagnosi di Malattia di Alzheimer, quindi, divenne necessario l'utilizzo dei biomarcatori, che consentirono di dimostrare *in vivo* la presenza della sottostante patologia neurodegenerativa guidata dalla presenza delle placche di beta amiloide e dei grovigli neurofibrillari di proteina tau iperfosforilata. L'utilizzo dei biomarcatori è stato successivamente esteso anche alle fasi clinicamente più precoci di decadimento cognitivo, come il Mild Cognitive Impairment (MCI). Numerosi studi di letteratura hanno dimostrando come la positività dei biomarcatori di Malattia di Alzheimer in questo stadio prodromico determini un'inequivocabile conversione poi a demenza, portando quindi al concetto di MCI dovuto a Malattia di Alzheimer (MCI due to Alzheimer's Disease). Nel 2024 è stata proposta la revisione dei Criteri Diagnostici di Malattia di Alzheimer. In base ai Criteri Americani del Alzheimer's Association Workgroup, la Malattia di Alzheimer diventa addirittura un puro concetto biologico, che può essere diagnosticato sulla base dei biomarcatori a prescindere dalla presentazione clinica (asintomatica o sintomatica), dove quindi le varie fasi di decadimento cognitivo vengono utilizzate solo per stadiazione clinica.

D'altra parte, però, il gruppo europeo IWG ha pubblicato una recente risposta, ribadendo invece l'importanza della presenza di sintomi clinici che devono essere clinicamente oggettivabili per porre diagnosi di Malattia di Alzheimer, associata ovviamente alla positività dei biomarcatori.

Sulla base di questi ultimi criteri, la Malattia di Alzheimer può essere diagnosticata già in fase di MCI grazie alla positività dei biomarcatori di malattia, definendo quindi il concetto di "AD prodromal", ovvero "Malattia di Alzheimer prodromica".

In considerazione della più recente letteratura scientifica, la presenza di positività dei biomarcatori di malattia (liquor o amy-PET) in pazienti con Mild Cognitive Impairment consente di parlare già di Malattia di Alzheimer, intercettata sicuramente in una fase più precoce rispetto a quella dementigena a cui era rimasto ancorato il concetto per anni. Ciò giustifica quindi l'utilizzo dei biomarcatori a scopo diagnostico nei pazienti con MCI.

Si evidenzia pertanto la necessità di mappare i diversi centri in base all'esecuzione del genotipo dell'ApoE e degli altri eventuali esami genetici effettuabili, dell'analisi dei biomarkers liquorali e dell'analisi dei biomarkers plasmatici (attualmente solo per fini di ricerca). Questa mappatura risulta di notevole interesse in vista del futuro arrivo degli anticorpi monoclonali anti-amiloide. Inoltre, una mappatura dettagliata consentirà di identificare le lacune nelle capacità diagnostiche attuali e di proporre interventi mirati per migliorare l'offerta di servizi, con una distribuzione equilibrata a livello regionale. Questo approccio proattivo garantirà che i centri siano pronti ad affrontare le nuove sfide terapeutiche, ottimizzando le risorse disponibili e migliorando la qualità dell'assistenza ai pazienti.