

Introduzione

Malavika Tampi (Alzheimer's Association): Salve a tutti. Benvenuti al programma Prospettive globali, impatto locale: Approcci pratici per l'integrazione dei biomarcatori nella cura dell'Alzheimer.

Questo programma accreditato di formazione medica continua è promosso da Decera Clinical Education e sostenuto da una sovvenzione formativa concessa da Lilly.

Il mio nome è Malavika Tampi, sono la vostra moderatrice e ricopro il ruolo di Direttrice dello Sviluppo delle Linee Guida presso l'Alzheimer's Association.

Team di esperti

Vorrei presentarvi il nostro team internazionale di esperti che abbiamo la fortuna di avere qui oggi:

- Dott. Atsushi Iwata del Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology di Tokyo;
- Dott. Sebastian Palmqvist dell'Ospedale universitario di Skane e dell'Università di Lund;
- Dott. Jiong Shi dell'Università di Scienza e Tecnologia della Cina; e
- Dott. Scott Turner dell'Ospedale universitario MedStar Georgetown.

Grazie a tutti per essere qui oggi.

È importante sottolineare che gli esperti interverranno sulla base delle proprie opinioni cliniche personali. La discussione che ascolterete non è da intendersi come una raccomandazione da parte dell'Alzheimer's Association.

Divulgazioni

Qui potete consultare tutte le nostre informative. Vi preghiamo di dedicare qualche istante alla lettura di queste informazioni.

Obiettivi formativi

Gli obiettivi di apprendimento per oggi includono:

- Valutare le prove emergenti relative all'utilità clinica dei biomarcatori ematici al fine di migliorare la tempestività e l'accuratezza della diagnosi della malattia di Alzheimer (AD);
- Identificare i pazienti idonei per i test sui biomarcatori ematici a supporto di percorsi di cura individualizzati;
- Applicare strategie basate sull'evidenza e linee guida cliniche sui test dei biomarcatori per orientare il processo decisionale clinico e gli invii agli specialisti lungo l'intero percorso di cura dell'AD.

Percorsi clinici per l'individuazione e la diagnosi dell'ADRD

Passiamo ora ai percorsi clinici per l'individuazione e la diagnosi dell'ADRD.

Cedo la parola al dott. Scott Turner, che fornirà una breve panoramica delle attuali procedure di rilevamento clinico e dei percorsi diagnostici nel contesto statunitense. Dott. Scott?

Dott. Raymond Scott Turner (Ospedale universitario MedStar Georgetown): Grazie per la presentazione. Grazie a tutti per essere qui. Ritengo che, nell'ambito della malattia di Alzheimer, la situazione sia ormai completamente diversa grazie a tutti i progressi compiuti negli ultimi anni.

Linee guida per la pratica clinica DETeCD-ADRD dell'Alzheimer's Association 2024

Da dove si comincia quando si riceve una diagnosi di Alzheimer? Questo è un documento di consenso pubblicato nel 2024 che esamina sette elementi fondamentali raccomandati per la valutazione dei pazienti con sospetto deterioramento cognitivo che potrebbe essere dovuto al morbo di Alzheimer o ad altre forme di demenza senile.

Il primo punto fondamentale consiste nel definire obiettivi condivisi per il processo diagnostico, insieme al paziente e alla persona che lo assiste. Sarà auspicabile che tutti siano sulla stessa lunghezza d'onda e stiano cercando di ottenere una diagnosi per un problema di salute.

Quindi, naturalmente, iniziamo con l'anamnesi. È importante raccogliere l'anamnesi sia dal paziente che da chi lo assiste. Spesso ci imbattiamo in due scenari molto diversi tra loro. Uno scenario tipico è quello in cui il paziente si limiti a dire: "Non ho nulla che non va, è solo il normale processo di invecchiamento, nessun problema", mentre i caregiver riferiscono sintomi molto più gravi.

Lo psichiatra potrebbe definirla negazione. Il neurologo potrebbe definirla anosognosia. Si tratta in un certo senso di una mancanza di consapevolezza del proprio problema. Potrebbe anche essere necessario allontanare il caregiver dal paziente per ottenere un'anamnesi più accurata, ma di solito è possibile procedere in presenza di entrambi.

Pertanto, nell'ambito dell'anamnesi, è opportuno concentrarsi sia sulla cognizione che sulla funzionalità e sul comportamento. Per comportamento intendo sintomi come depressione, ansia, insonnia, eventualmente psicosi, paranoia e altri cambiamenti comportamentali, che potrebbero costituire segni o sintomi della malattia di Alzheimer.

Procederemo quindi ai fattori di rischio quali ipertensione, diabete, colesterolo alto, anamnesi familiare, trauma cranico, anamnesi di depressione, ecc., nonché all'anamnesi sociale.

Passeremo poi all'esame obiettivo, dove sottoporremo il paziente a una valutazione cognitiva formale, ovvero un test cognitivo validato. Ovviamente, sarebbe preferibile un test come l'MMSE, il MoCA o lo SLUMS, che può richiedere cinque o dieci minuti; tuttavia, poiché non sempre si hanno cinque o dieci minuti a disposizione, esistono diverse soluzioni alternative. Un metodo consiste nell'effettuare una breve valutazione cognitiva che richiede solo due o tre minuti. Un'altra soluzione alternativa è quella di fissare un appuntamento separato, appositamente per effettuare i test cognitivi.

Un'ulteriore soluzione alternativa sarebbe quella di affidare la valutazione cognitiva a qualsiasi operatore sanitario presente in ambulatorio. Non è necessario che sia proprio il medico (MD o DO) dell'ambulatorio a occuparsene.

Passando dunque alla formulazione della diagnosi, occorre chiedersi se questo paziente presenti un normale processo di invecchiamento e normali funzioni cognitive. Questo paziente presenta preoccupazioni soggettive relative alla memoria, un deterioramento cognitivo lieve, ovvero un declino delle funzioni cognitive rispetto al passato superiore a quanto ci si aspetterebbe in base all'età e al livello di istruzione, pur mantenendo intatte l'autonomia e le capacità funzionali? Oppure, attualmente, l'autonomia e la funzionalità sono compromesse? Questo rientra nella categoria della demenza. Esistono stadi lievi, moderati e gravi.

Passiamo quindi ad analizzare le possibili cause della demenza, ovvero le basi patologiche. Ovviamente, la patologia più frequente è il morbo di Alzheimer. Ce ne sono anche altre. È qui che entrano in gioco gli esami del sangue di cui parleremo più avanti, utili per la diagnosi e per determinare la base patologica del declino cognitivo.

Valutazione dei pazienti con sospetto deterioramento cognitivo: Ambito dell'assistenza primaria

Questo è il diagramma di flusso raccomandato per l'assistenza primaria. Non mi soffermerei troppo su questo argomento, poiché è attualmente oggetto di revisione alla luce delle più recenti tecnologie relative agli esami del sangue e del modo in cui queste contribuiscono alla formulazione delle diagnosi e alla valutazione dei pazienti in ambulatorio.

Ovviamente, la valutazione diagnostica inizierà con l'anamnesi, l'esame obiettivo, alcune valutazioni cognitive e infine gli esami del sangue di base. Questi includerebbero emocromo completo, pannello biochimico, TSH, vitamina B12 e forse altri esami a seconda delle necessità, come ad esempio quelli per l'HIV o la sifilide, qualora vi siano fattori di rischio o anamnesi relativa a tali patologie.

Potrebbe essere opportuno consultare un neuropsicologo qualora non si abbia piena fiducia nella propria valutazione cognitiva, oppure nel caso in cui si tratti di un caso insolito o complesso, magari con questioni legali o relative alle prestazioni sociali che incombono sulla valutazione.

A seconda quindi del vostro livello di sicurezza e dell'entità della valutazione che avete effettuato, potreste voler consultare uno specialista in demenza. Oppure, se vi sentite sicuri, potete proseguire con gli accertamenti e prescrivere una risonanza magnetica cerebrale. La risonanza magnetica è preferibile alla TAC, ma è opportuno eseguire uno studio di neuroimaging per individuare eventuali alterazioni strutturali e ricercare altre cause di demenza, in particolare ictus, tumori e altre cause di declino cognitivo.

Valutazione dei pazienti con sospetto deterioramento cognitivo: Ambito di specializzazione in demenza

Se un paziente viene visitato dallo specialista in demenza, oltre agli esami del sangue, potrebbero essere necessari ulteriori test, che verranno ovviamente integrati nella prossima versione di questi diagrammi di flusso. Gli specialisti in demenza potrebbero decidere di prescrivere ulteriori esami del sangue o analisi del liquido cerebrospinale; potrebbero prendere in considerazione una PET con glucosio per distinguere la demenza frontotemporale dal morbo di Alzheimer; potrebbero inoltre valutare l'opportunità di eseguire una puntura lombare per analizzare le proteine presenti nel liquido cerebrospinale, tra cui l'A-beta 40/42, la proteina tau e la proteina tau fosforilata.

Potrebbe anche essere utile una PET amiloide per individuare le cause del declino cognitivo e verificare se si tratta di malattia di Alzheimer. Si potrebbero inoltre prevedere delle analisi del sangue per stabilire se sottoporre i pazienti a screening, se procedere con una puntura lombare o con una PET amiloide.

Naturalmente, lo specialista può anche rivolgersi a un neuropsicologo qualora fosse necessaria un'ulteriore valutazione cognitiva; il neuropsicologo dedicherà da tre a quattro ore al paziente, sottoponendolo a una serie standardizzata di test cognitivi, con valori di riferimento adeguati all'età e al livello di istruzione del paziente, e redigerà una relazione sulle sue capacità cognitive.

Nei rari pazienti che presentano una possibile mutazione autosomica dominante della malattia di Alzheimer (e vi sono circa 200 alberi genealogici in tutto il mondo che presentano una mutazione nei geni APP, presenilina 1 o presenilina 2), è consigliabile consultare un genetista per valutare la possibilità di effettuare test genetici.

Quindi, mettendo insieme tutti questi elementi – l'anamnesi, l'esame obiettivo, tutti i test sui biomarcatori – si giunge a una diagnosi, che potrà essere di normale preoccupazione cognitiva soggettiva, di deterioramento cognitivo lieve o di demenza, per poi individuarne le basi patologiche. Ad esempio, potreste stabilire che un paziente presenta un deterioramento cognitivo lieve dovuto alla patologia di Alzheimer. L'esame del liquido cerebrospinale, del sangue o la PET amiloide potrebbero indicare una patologia di Alzheimer o potremmo giungere a un'altra diagnosi, come demenza a corpi di Lewy, demenza frontotemporale, demenza vascolare, ecc.

Biomarcatori tradizionali ed emergenti dell'AD

Come ho detto, si tratta di un mondo completamente nuovo, ricco di tutti questi biomarcatori emergenti, in particolare l'esame del sangue introdotto negli ultimi anni. I primi biomarcatori sono stati, in realtà, le tecniche di imaging, la TAC e la RM. Queste tecniche possono anche acquisire maggiore sofisticazione con l'uso di immagini volumetriche, come ad esempio la RM quantitativa o la RM funzionale.

Per quanto riguarda le scansioni PET, disponiamo di un ligando che rileva l'assorbimento del glucosio: si tratta della PET con fluorodesossiglucosio, in uso ormai da due o tre decenni. Più recentemente, è stata introdotta la PET amiloide e la PET per la proteina tau, che consentono di osservare in vivo i marcatori della patologia di Alzheimer in un paziente in vita.

Abbiamo inoltre esaminato le proteine presenti nel liquido cerebrospinale, tra cui l'A-beta, la tau, la tau fosforilata in posizione 181 e 217 e altre ancora.

Più recentemente, gli esami del sangue sono diventati davvero importanti e l'argomento sarà approfondito dal dott. Palmqvist. Tra questi figurano i rapporti A-beta 40/42; la proteina tau fosforilata in posizione 181 e 217; il neurofilamento leggero (NfL), indicativo di neurodegenerazione; e la proteina acida fibrillare gliale (GFAP), indicativa di gliosi o infiammazione nel cervello. Poi, naturalmente, ci sono i rapporti.

Il primo test plasmatico approvato dalla FDA è stato il rapporto tra P-tau217 e A-beta 42, che è stato approvato nel 2025. Il secondo è stato il P-tau181, approvato anch'esso nel 2025.

Sono inoltre in rapida evoluzione molti biomarcatori digitali, ma oggi non avremo tempo di parlarne.

Traiettorie di cambiamento dei biomarcatori dell'AD

Rappresentando tutti questi biomarcatori su una linea temporale o in un intervallo di tempo, si ottengono le cosiddette curve di Jack, che prendono il nome da Cliff Jack della Mayo Clinic. Queste sono le situazioni in cui i biomarcatori assumono valori anomali in funzione dell'età. Il primo cambiamento che si osserva è quello dell'amiloide. La proteina A-beta 42 diminuisce nel liquido cerebrospinale e nel plasma, mentre aumenta nel parenchima cerebrale a causa dei depositi di amiloide, rilevabili tramite PET amiloide.

Poiché si tratta del primo biomarcatore a presentare valori anomali, abbiamo elaborato l'ipotesi della cascata amiloide, secondo la quale l'amiloide innesca altre patologie, tra cui gli aggregati di tau fosforilata, noti come grovigli, che possono essere rilevati nel plasma del liquido cerebrospinale, nonché mediante PET tau. Ciò comporta la morte dei neuroni e la fuoriuscita di proteine nel liquido cerebrospinale e, successivamente, nel sangue, quali la neurogranina e il neurofilamento leggero.

Tutto ciò porta infine alla perdita di sinapsi, alla perdita di neurotrasmettitori e alla perdita di neuroni, fenomeni che possono essere rilevati come atrofia nella risonanza magnetica, e che, a loro volta, determinano un declino cognitivo e funzionale.

Abbiamo inoltre constatato che questi biomarcatori iniziano a presentare anomalie dai 10 ai 20 anni prima della comparsa di qualsiasi segno o sintomo clinico.

Criteri di utilizzo appropriato AA-SNMMI per la PET amiloide e Tau

Ecco come si presentano in genere le scansioni PET amiloide. Esistono tre biomarcatori del ligando amiloide approvati dalla FDA. Si tratta di flutemetamolo, florbetaben e florbetapir, come mostrato qui. Le immagini in alto sono scansioni PET amiloide negative.

Nelle immagini negative qui riportate è possibile osservare un certo grado di assorbimento non specifico nei tratti della sostanza bianca. Una volta che scompare l'interfaccia sostanza grigia- bianca, significa che si verifica un assorbimento del ligando anche nella corteccia, il che indica una PET amiloide positiva. Si può anche notare che la PET amiloide positiva mostra un accumulo del tracciante fino al cranio. Ecco come si possono distinguere le scansioni PET amiloide negative da quelle positive. Per convenzione, il flutemetamolo è di colore rosso, gli altri due sono in bianco e nero.

In basso a destra è visibile un'immagine PET Tau, che di solito non si ottiene in ambito clinico, ma viene utilizzata principalmente per la ricerca. In alto è mostrata un'immagine PET Tau negativa, mentre in basso è mostrata un'immagine PET Tau positiva. Ad oggi esiste un solo ligando PET per la proteina tau approvato dalla FDA.

Quadro di riferimento per la ricerca NIA-AA 2018: Schema di classificazione AT(N)

Nel 2018, i biomarcatori sono stati classificati secondo il cosiddetto schema di classificazione AT(N). La lettera A sta per amiloide, che mostra l'aggregazione dell'A-beta. Misurazioni dell'A-beta nel liquido cerebrospinale o nel plasma oppure mediante PET amiloide. T indica la proteina tau o i grovigli di tau, in particolare la tau fosforilata, misurata principalmente nel liquido cerebrospinale e mediante PET tau. N sta per neurodegenerazione, ovvero la fuoriuscita di proteine nel liquido cerebrospinale e, successivamente, nel plasma, a seguito della morte dei neuroni. Potrebbe trattarsi sia della proteina tau totale che del neurofilamento leggero. Ciò può essere misurato in base alla perdita di volume cerebrale rilevata alla risonanza magnetica e all'assorbimento anomalo del glucosio rilevato tramite PET.

Nel grafico in basso a sinistra di questa diapositiva, viene mostrato il tipico decorso dell'Alzheimer che inizia con la positività all'amiloide, seguita dalla positività alla proteina tau e infine dalla neurodegenerazione. Abbiamo inoltre scoperto che molti pazienti non seguono questo percorso. Questi casi vengono definiti "patologia non amiloide sospetta" o "patologia non di tipo Alzheimer".

Alcune di queste sono principalmente patologie legate alla proteina tau e vengono chiamate PART, ovvero tauopatie principalmente correlata all'età. Molte di loro presentano aggregati di TDP43, un'altra proteina che si accumula nel cervello quando invecchia. Sono negative all'amiloide e alla tau, eppure presentano un declino cognitivo dovuto agli aggregati di TDP43. Questa patologia è chiamata encefalopatia TDP 43 LATE, a predominanza limbica e correlata all'età.

Classificazione dei biomarcatori NIA-AA 2024

Nel 2024, questa categorizzazione è stata aggiornata. Attualmente disponiamo delle categorie di biomarcatori T1 e T2 per la proteina tau o i grovigli, e la categoria T1 è considerata diagnostica. Sono rilevabili nel liquido cerebrospinale, nonché nel plasma, principalmente sotto forma di p-tau217, che costituisce il miglior indicatore di un risultato positivo alla PET amiloide.

Questi sono i biomarcatori diagnostici T1. I T2 sono utili per la stadiazione. Ad esempio, la regione tau-243 che si lega ai microtubuli nel plasma o è visibile nelle immagini PET Tau. Abbiamo ancora la neurodegenerazione, rappresentata dai neurofilamenti leggeri, e l'infiammazione, rappresentata dalla GFAP. Oggi abbiamo aggiunto possibili comorbidità quali l'alfa-sinucleina o i corpi di Lewy, che si riscontrano nel morbo di Parkinson e nella demenza con corpi di Lewy, nonché alterazioni vascolari rilevabili con la diagnostica per immagini, alterazioni della sostanza bianca o ictus, sia ictus conclamati che ictus lacunari, individuabili negli esami di imaging. Spesso, oltre alle patologie legate all'Alzheimer, si riscontrano anche co-patologie, soprattutto negli individui anziani.

Classificazione dei biomarcatori NIA-AA 2024

Ecco nuovamente l'articolo di sintesi del 2024. In alto si trovano gli stadi clinici: stadio zero, stadio I, II, III e IV.

Lo stadio I è la condizione asintomatica "A-più T-meno", che prosegue con il passaggio al lieve deterioramento cognitivo (MCI) iniziale e al deterioramento cognitivo con demenza. A sinistra sono rappresentati gli stadi patologici. Partiamo da A, B, C e D. Man mano che si procede si arriva alla PET Tau positiva con la tau che si diffonde in tutto il cervello.

La progressione tipica è indicata dalla freccia gialla. Se si presentano numerose comorbidità, le curve si spostano verso destra e le condizioni cliniche risultano molto più gravi di quanto ci si aspetterebbe sulla base dei biomarcatori dell'Alzheimer. Se sono presenti fattori di resilienza, quali ad esempio il gene APOE2, una dieta mediterranea, l'attività fisica, ecc., le condizioni di salute risultano migliori di quanto ci si aspetterebbe in base ai biomarcatori dell'Alzheimer.

Dati attuali sull'utilità dei BBM nella diagnosi e nella cura dell'AD

Passo ora la parola al dott. Palmqvist.

Malavika Tampi: Grazie mille, Scott. Prego Sebastian.

Dott. Sebastian Palmqvist (Università di Malmö Lund): Grazie per questa panoramica davvero esaustiva. Passerò ora a illustrare alcune diapositive più dettagliate sui biomarcatori ematici.

Che cosa misura la proteina Tau fosforilata (P-Tau)?

Vorrei iniziare dai concetti di base. Cosa misura effettivamente la p-tau? La proteina p-tau è il biomarcatore ematico più comune disponibile in commercio e approvato dagli enti regolatori.

Le proteine tau e p-tau costituiscono un elemento fondamentale dei microtubuli, che rappresentano un sistema di trasporto all'interno della cellula; probabilmente, a seguito dell'accumulo di placche beta-amiloide nel cervello, si osserva un'iperfosforilazione e una secrezione della proteina tau. Tale iperfosforilazione può verificarsi in diversi siti della proteina tau, come indicato dai diversi numeri che seguono la sigla p-tau. Potrebbe trattarsi di p-tau181, p-tau217 o p-tau231. Hanno caratteristiche leggermente diverse, sulle quali tornerò in seguito.

La proteina P-tau è una sostanza che misuriamo nel liquido cerebrospinale da quasi trent'anni. La versione che stiamo misurando nel liquido cerebrospinale, e l'unica disponibile in commercio, è la p-tau181.

La proteina P-tau è associata in modo indipendente sia alla patologia beta-amiloide nella malattia di Alzheimer, sia alla patologia dei grovigli di tau. Si tratta di associazioni statistiche. La P-tau non misura nessuna delle due patologie, ma misura qualcosa di diverso, pur essendo associata a esse.

Soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, la p-tau217 o la p-tau in generale è maggiormente associata esclusivamente alle placche di beta-amiloide. Con il progredire della malattia, il legame con la patologia dei grovigli di tau nel cervello diventa sempre più forte.

Traiettorie di cambiamento dei biomarcatori dell'AD

Tornando alla diapositiva mostrata da Scott, vorrei evidenziare alcuni aspetti dal punto di vista dei biomarcatori ematici. Come si può notare, in termini temporali, le variazioni nel plasma si verificano quasi contemporaneamente a quelle nel liquido cerebrospinale. Direi che forse il biomarcatore corrispondente nel liquido cerebrospinale è leggermente più sensibile.

Per quanto riguarda gli aumenti dei diversi analiti p-tau217, si osservano probabilmente gli aumenti più precoci nella p-tau231, seguiti da aumenti sia nella p-tau181 che nella p-tau217. Con il progredire della malattia, continuiamo a osservare un aumento dei livelli di p-tau217. Sia per la p-tau231 che per la p-tau181, si osserva una tendenza a stabilizzarsi e a raggiungere un plateau in una fase molto più precoce del decorso della malattia.

P-tau217 è l'analita più promettente tra quelli analizzati per la proteina P-tau

In che misura questi metodi sono comparabili in termini di identificazione della patologia dell'AD misurata tramite analisi del liquido cerebrospinale o PET amiloide?

Di seguito è riportata la più ampia meta-analisi finora condotta sui diversi test per la p-tau181, nonché una sintesi dei risultati relativi ai test per la p-tau217 e 231. Come potete vedere, nei valori AUC che indicano l'accuratezza discriminativa, si osserva che la migliore accuratezza discriminativa è stata riscontrata per p-tau217.

La ragione di queste prestazioni migliori è in realtà da attribuire all'aumento di p-tau217.

Ecco uno studio comparativo che mette a confronto, nella stessa popolazione, diversi test per la misurazione della proteina p-tau. Come potete vedere, p-tau217 risulta chiaramente la vincitrice, in quanto si osservano aumenti nei pazienti affetti da AD rispetto a quelli non affetti da AD compresi tra il 500% e il 600% circa.

Per la p-tau181 non abbiamo risultati simili, nemmeno l'autorizzazione normativa. P-tau181 si trova nella parte inferiore di questa diapositiva, ovvero nel grafico a foresta.

E per quanto riguarda il rapporto Aβ42/Aβ40 nel plasma?

E per quanto riguarda l'A-beta 42/40 nel plasma? È importante sottolinearlo, perché ho notato dal sondaggio che questo è stato l'esame del sangue che avete preferito in assoluto. A quanto mi risulta, esiste un solo test autonomo approvato per l'A-beta 42/40, ma spesso viene integrato nei test per la p-tau i cui risultati vengono comunicati ai medici.

L'A-beta 42/40 risulta un po' più complesso da utilizzare per i medici, poiché, a differenza dell'aumento dal 500% al 600% che si osserva con la p-tau217, in questo caso si registra solo una diminuzione molto modesta, compresa tra il 10% e il 20% circa. Direi che il 20% è forse una sovrastima. Solitamente si tratta di una diminuzione compresa tra il 10% e il 15%. Tale piccola differenza è dovuta alla presenza di beta-amiloide periferica, che attenua la differenza tra i casi positivi e quelli negativi per l'AD.

All'interno di una determinata coorte, le differenze potrebbero sembrare abbastanza accettabili se si osserva il pannello qui a sinistra, dove è riportato un test di spettrometria di massa A-beta 42/40 molto preciso. I livelli variano notevolmente tra le diverse coorti. Ciò è dovuto al fatto che la beta-amiloide è piuttosto sensibile alle modalità di manipolazione del campione, al tipo di provette utilizzate e persino all'ora del giorno in cui viene prelevato il campione. Questo la rende quindi molto meno affidabile come biomarcatore a sé stante.

Talvolta può fornire un certo valore di supporto se combinata con la p-tau217, ma in genere non è un elemento sufficientemente affidabile da poter essere utilizzato da solo.

Soglie di misurazione Lumipulse per il plasma rispetto al liquido cerebrospinale, approvate dalla FDA e con marchio CE

Ora che disponiamo sia di esami del sangue che di analisi del liquido cerebrospinale autorizzati dalle autorità regolatorie, è interessante confrontarli tra loro.

Ecco uno studio che utilizza la PET amiloide come riferimento standard, effettuando un confronto diretto tra il rapporto A-beta 42/40 nel liquido cerebrospinale misurato con il test Lumipulse (approvato dagli enti regolatori e utilizzando i cut-off autorizzati) e il rapporto plasmatico p-tau217 su A-beta 42. Quest'ultimo è valutato sia utilizzando il saggio Lumipulse (autorizzato dalla FDA) sia il test sulla sola p-tau217 plasmatica, approvato di recente con marcatura CE (l'equivalente approvazione regolatoria europea), impiegando i rispettivi valori di cut-off regolatori approvati.

Come vedete nell'assistenza specialistica, l'esame del sangue ha effettivamente una precisione leggermente superiore rispetto all'esame del liquido cerebrospinale, o meglio, una maggiore corrispondenza con la PET amiloide. Ciò è dovuto al maggior numero di falsi positivi riscontrati con l'utilizzo del liquido cerebrospinale rispetto al plasma.

Nell'assistenza primaria, la situazione è leggermente diversa. Ad esempio, l'A-beta 42 nel plasma sembra, almeno in questo studio, essere un po' più difficile da misurare; ciò potrebbe essere dovuto alle condizioni analitiche presenti nell'assistenza primaria, in un ambiente meno controllato, ma la p-tau217 mostra risultati molto simili.

Cosa significa questo? Questo significa che a volte l'esame del sangue è più accurato di quello del liquido cerebrospinale?

Nessuno standard di riferimento: solo standard complementari

Direi di no, perché il punto che vorrei sottolineare in questa sede è che l'A-beta 42/40 nel liquido cerebrospinale, la p-tau217 nel plasma e la PET amiloide misurano tutti aspetti diversi della patologia dell'AD, e nessuno di essi è più attendibile della altre PET.

Misura l'A-beta fibrillare non solubile che si è accumulata nel corso del tempo. Quindi ha misurato cosa stava succedendo nel cervello. Abbiamo poi il rapporto A-beta 42/40 nel liquido cerebrospinale, che ci permette di valutare la situazione attuale e l'andamento delle specie solubili di A-beta.

Anche la P-tau217 o altre specie di p-tau riflettono ciò che sta accadendo in questo momento, ma misurano un altro aspetto della patologia. Nella diapositiva precedente, le prestazioni inferiori dell'A-beta 42/40 nel liquido cerebrospinale sono probabilmente dovute a una maggiore sensibilità, come abbiamo visto nelle cosiddette curve di Jack, dove le traiettorie iniziano ad aumentare.

È molto importante tenerne conto quando si inizia a utilizzare un esame del sangue, perché so che molti medici, all'inizio, vogliono sottoporre ogni paziente a un esame del liquido cerebrospinale o a una PET per comprendere meglio l'esame del sangue. A questo proposito vorrei sottolineare che il fatto che l'esame del liquido cerebrospinale o la PET non mostrino gli stessi risultati dell'esame del sangue non significa necessariamente che il primo o la seconda siano più accurati dell'esame del sangue.

Linee guida per la pratica clinica dell'Alzheimer's Association

Infine, vorrei fornire alcuni aggiornamenti tratti dalle Linee guida per la pratica clinica dell'Alzheimer's Association sui biomarcatori ematici per l'individuazione della patologia dell'Alzheimer in soggetti con deficit cognitivo in contesti di assistenza specialistica.

Sono membro di un gruppo di esperti composto da medici e metodologi che si occupano di questo argomento ormai da diversi anni.

Risultati delle analisi del sangue con un unico valore di soglia

Nella prima fase, il comitato e l'associazione hanno raccomandato di utilizzare un esame del sangue come test di conferma della patologia dell'AD se avesse raggiunto una sensibilità e una specificità pari almeno al 90%, e di utilizzarlo come test di screening se avesse raggiunto una sensibilità pari almeno al 90% e una specificità pari almeno al 75%.

Nella prima iterazione della meta-analisi, utilizzando un unico valore di soglia, poiché era quanto era stato pubblicato fino a quel momento, abbiamo notato che alcuni dei test raggiungevano la soglia prevista per i test di screening, ma nessuno dei test disponibili in commercio raggiungeva effettivamente la soglia prevista per un test di conferma utilizzando un unico valore di soglia.

Aggiornamento in corso (previsto indicativamente per l'inverno 2026)

Stiamo lavorando a un aggiornamento. Continueremo a occuparci di pazienti in cure specialistiche con deficit cognitivo oggettivamente accertato, ma ora ci concentreremo maggiormente sui test disponibili in commercio, valutando sia l'approccio con un unico valore soglia sia quello con due valori soglia, dove quest'ultimo potrebbe contribuire a conferire al test uno status di conferma; includeremo inoltre diversi rapporti, poiché sono proprio questi ad essere approvati dalle autorità regolatorie. Tuttavia, ci troviamo in una fase in cui probabilmente ricorreremo a raccomandazioni indipendenti dal marchio.

2 Ruoli clinici: Confermare o escludere la patologia dell'Alzheimer

Ci concentreremo anche su diversi scenari in cui utilizziamo il test per confermare o escludere la diagnosi e vedremo come funziona in diversi contesti pre-test o di prevalenza: sia nei casi in cui vi sia un sospetto molto elevato di AD con un fenotipo clinico tipico, dove la prevalenza o la probabilità pre-test si aggira intorno al 75%, oppure in un contesto di assistenza specialistica standard, dove solitamente si aggira intorno al 50%, oppure nel caso di un soggetto più giovane e/o con un quadro clinico tipico, in cui scende al 35%.

Detto questo, vorrei ringraziarvi per il tempo che mi avete dedicato e lasciare la parola a Malavika.

Strumento di supporto decisionale dell'Alzheimer's Association per l'utilizzo di BBM per la patologia dell'Alzheimer nell'assistenza primaria

Malavika Tampi: Grazie mille, dott. Palmqvist. Vorrei inoltre sottolineare che l'Alzheimer's Association ha sviluppato uno strumento di supporto decisionale per l'utilizzo dei BBM nella patologia dell'Alzheimer nell'ambito dell'assistenza primaria. Dovrebbe essere già online oggi. Se volete dare un'occhiata ad ALZPro, più avanti forniremo alcune informazioni al riguardo, qualora foste interessati; per ora, però, vorrei solo fare una breve nota sul contesto dell'assistenza primaria e sulle nostre risorse dedicate a tale ambito.

Il prossimo relatore è il dott. Jiong Shi, che presenterà i dati dei BBM provenienti dalla Cina. Grazie infinite a tutti.

Dott. Jiong Shi (Università di Scienza e Tecnologia della Cina): Grazie. Sono felice di essere qui.

Approfondimento sull'evoluzione del flusso di lavoro diagnostico basato sui BBM in Cina

Vorrei presentare un'analisi approfondita dell'evoluzione dell'utilizzo dei BBM in Cina.

Confronto diretto tra BBM nello studio cinese CLEAR-AD

Abbiamo effettuato un confronto diretto per aiutare i medici a scegliere quale sia la soluzione migliore per l'uso dei BBM nell'Alzheimer.

Questo studio convalida in modo rigoroso le prestazioni diagnostiche dei BBM per il morbo di Alzheimer. Il punto fondamentale è che, su diverse piattaforme di analisi, sia l'utilizzo della p-tau217 plasmatica sia quello del rapporto p-tau217/A-beta42 hanno dimostrato in modo coerente un'elevata e comparabile accuratezza nell'identificazione della positività alla PET per l'A-beta.

Come si può vedere a sinistra, la curva AUC relativa alla sola p-tau217 mostra un eccellente potere predittivo dello stato A-beta rilevato alla PET. A destra, si osserva un'elevata capacità discriminante tra i principali gruppi clinici, quali i pazienti affetti da AD rispetto ai soggetti sani e i diversi sottogruppi di MCI. Questi risultati rappresentano un passo significativo verso una diagnosi per la malattia di Alzheimer più accessibile e meno invasiva.

Sfide nell'applicazione clinica del test sui BBM

Sebbene i risultati scientifici siano piuttosto promettenti – in particolare abbiamo parlato in precedenza dello sviluppo dei BBM – dobbiamo riconoscere le sfide concrete che si presentano nell'implementazione dei BBM. Queste possono essere raggruppati in tre aree principali:

- Pratica clinica;
- Diagnosi; e
- Trattamento.

Nella pratica clinica, abbiamo bisogno di più dati raccolti sul campo e di una migliore formazione degli operatori sanitari sull'uso di questi test.

Per la diagnosi, occorrono linee guida chiare per l'interpretazione dei risultati e bisogna rafforzare la fiducia nell'esame del sangue come valida alternativa sia alla PET che al test del liquido cerebrospinale.

Per quanto riguarda il trattamento, il quadro normativo è ancora in fase di sviluppo e mancano strumenti per stratificare efficacemente i pazienti in base alle terapie specifiche.

In definitiva, una delle sfide principali rimane come interpretare accuratamente i risultati e comunicarli efficacemente ai pazienti.

Possibili applicazioni del modello a doppio cut-off per la P-tau217 nel plasma

Per affrontare queste sfide, proponiamo un flusso di lavoro diagnostico pratico in due fasi che utilizza il modello a doppio cut-off basato sulla p-tau217 plasmatica. Si inizia con pazienti che presentano sintomi di deterioramento cognitivo. Viene eseguita una semplice misurazione della proteina p-tau nel plasma. I risultati vengono quindi inseriti in un modello di stratificazione del rischio per determinare la probabilità di una patologia da beta-amiloide sottostante.

Ciò porta a tre possibili percorsi. Nei pazienti con elevata probabilità di malattia, possiamo formulare una diagnosi clinica sospetta di Alzheimer e valutare un trattamento specifico. Per i pazienti con bassa probabilità, possiamo escludere l'AD e indagare su altre cause, proprio come ha spiegato Sebastian in precedenza riguardo alla conferma e all'esclusione.

Cosa ancora più importante, solo nel gruppo a probabilità intermedia, ovvero circa il 20% dei pazienti, saranno necessari ulteriori esami di conferma, come la PET A-beta. Questo approccio semplifica notevolmente il processo diagnostico e riduce i costi sia per i pazienti che per il sistema sanitario.

Discussione di casi clinici

Malavika Tampi: Grazie mille, Jiong. A questo punto, vorrei invitare tutti gli esperti a discutere dell'integrazione dei test sui BBM nella pratica clinica, sia nella situazione attuale sia in prospettiva di ciò che potremmo aspettarci nel prossimo futuro.

Abbiamo tre casi clinici da discutere. In questa sezione, esamineremo una per una tutte le diapositive relative alla presentazione dei casi. Verrà effettuato un sondaggio e potremo discutere brevemente i risultati. Successivamente, passeremo alla discussione moderata con i membri del panel.

Caso clinico 1: Il dilemma dell'assistenza primaria

Analizziamo il primo caso. Una donna di 68 anni si presenta con la figlia per una visita di controllo annuale di routine. Dalla sua cartella clinica emerge una gestione non sempre coerente in passato, con episodi di aderenza terapeutica non ottimale; tuttavia, il regime farmacologico è rimasto stabile da diversi anni e, secondo quanto riportato, l'aderenza terapeutica è stata buona negli ultimi tempi, come confermato dalla figlia.

Oggi, in un breve test di screening cognitivo, ha ottenuto un punteggio al limite dell'indeterminato e, quando interrogata in proposito, afferma di sentirsi più smemorata ultimamente; sua figlia conferma di aver notato alcuni problemi di memoria, ma nulla di particolarmente preoccupante.

Il medico di base prende in considerazione il test sui BBM, ma è preoccupato per i potenziali falsi positivi e non è certo di come i risultati dovrebbero influenzare il processo decisionale clinico.

Caso clinico 1: Discussione

Discussione con il Team di esperti presente oggi. Cominciamo con la prima domanda. Cosa emerge dall'evidenza scientifica riguardo ai BBM nei pazienti con comorbidità che potrebbero influire sui sintomi cognitivi e inficiare le valutazioni diagnostiche?

Sarà una discussione aperta. Il Team di esperti si senta libero di intervenire liberamente; potremo passare alla domanda successiva una volta che avrete terminato i vostri commenti. Prego Sebastian.

Dott. Palmqvist: Forse potrei iniziare dal primo punto di questo elenco, quello relativo alle comorbidità. Nel caso in questione è stata evidenziata la funzionalità renale e, a mio avviso, considerando i valori qui riportati, non sussiste alcuna controindicazione a prescrivere un esame del sangue. Anche se l'EGFR scende a circa 60, gli esami del sangue tendono a fornire risultati molto accurati. È solo quando si scende intorno ai 40 che si notano degli aumenti, e persino fino a 30 si potrebbero osservare incrementi delle concentrazioni pari a circa il 100%.

Bisogna inoltre ricordare che la concentrazione nei soggetti con AD rispetto ai soggetti senza AD è di circa il 500%, 600%. Quindi molto più alta. Quello che si osserva solitamente è un risultato del test piuttosto positivo, o forse al limite della zona intermedia.

In generale, per quanto riguarda le altre comorbidità, queste potrebbero non influire sulla concentrazione di p-tau217, ma piuttosto sulle funzioni cognitive. Direi che è opportuno iniziare cercando di osservarle e verificare se vi siano eventuali comorbidità trattabili che potrebbero influire sulle funzioni cognitive, prima ancora di prendere in considerazione l'esecuzione di un esame del sangue. Queste sono solo alcune osservazioni preliminari.

Malavika Tampi: Scott?

Dott. Turner: Sì, è solo una prima osservazione. È stata effettuata solo una breve valutazione cognitiva e i risultati sono stati di livello intermedio o ambigui. Sarei riluttante a prendere qualsiasi decisione sull'inclusione di un biomarcatore ematico basandomi su questa valutazione cognitiva molto rapida con una diagnosi non chiara.

La prima cosa che farei sarebbe almeno sottoporre la paziente a una valutazione cognitiva più approfondita e completa, utilizzando uno dei test MMSE, MoCA o SLUMS. Se non si ha realmente voglia di dedicare del tempo a tale procedura, si potrebbe magari indirizzare la paziente a un neuropsicologo per una valutazione cognitiva completa. In base a questi risultati, deciderei se effettuare l'analisi dei biomarcatori nel sangue qualora le funzioni cognitive risultassero anomale. Poiché, al momento, non intendiamo prescrivere alcun biomarcatore a una persona con funzioni cognitive normali.

È consigliabile, per chiunque sia in buona salute, di non sottoporsi a questi esami per i biomarcatori, poiché al momento non esistono ancora trattamenti per le persone sane, anche se alcune potrebbero presentare una patologia tipica dell'Alzheimer e, in tal caso, il test causerebbe solo ansia inutile.

Chiaramente, se le funzioni cognitive risultano anomale, allora passerei senza dubbio all'analisi dei biomarcatori ematici.

Malavika Tampi: Grazie, Scott. Atsushi?

Dott. Atsushi Iwata (Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology di Tokyo): Sì. Vorrei solo assicurarmi che questa paziente non assuma alcun inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina, poiché soffre di ipertensione e tale farmaco potrebbe influenzare il valore dell'A-beta 42. È opportuno assicurarsi che non stia assumendo quel tipo di medicinale.

Malavika Tampi: Grazie.

Prossima domanda. Quali informazioni fornirebbe in questo caso un risultato positivo, negativo o indeterminato del test sui BBM? Questa è una domanda che ci viene posta molto spesso.

Dott. Palmqvist: Sono pienamente d'accordo con quello che ha detto Scott. È molto importante tenerne conto nell'affrontare questa parte della discussione, poiché non conosciamo effettivamente la probabilità prima del test, non essendo a conoscenza dello stato cognitivo di questa persona.

I brevi test cognitivi qui presentati hanno una sensibilità molto bassa nella fase di lieve deterioramento cognitivo. Pertanto, occorre innanzitutto comprendere meglio lo stadio cognitivo e, se possibile, anche il profilo cognitivo: si tratta di un profilo specificamente amnesico o no? Ciò rende molto più semplice interpretare un risultato positivo del test, poiché attualmente esiste il rischio che si verifichino numerosi risultati falsi positivi quando si sottopongono a test questo tipo di pazienti.

Dott. Turner: Direi che se la paziente presenta un deficit cognitivo e il biomarcatore ematico risulta positivo o indeterminato, allora probabilmente procederei con una PET amiloide. Poiché negli Stati Uniti non sono in molti a volersi sottoporre alla puntura lombare, tendiamo a ricorrere molto più spesso alla PET per confermare la presenza di amiloide piuttosto che all'analisi del liquido cerebrospinale.

Dott. Shi: Sì, sono d'accordo con Scott.

Malavika Tampi: Perfetto. In che modo ciascuno di questi risultati influirebbe sulle sue raccomandazioni cliniche per questa paziente? Abbiamo analizzato vari percorsi diagnostici. Esiste qualche misura che il team di esperti raccomanderebbe di adottare a seguito di una diagnosi effettuata, ad esempio, tramite PET o analisi del liquido cerebrospinale?

Dott. Turner: In presenza di deficit cognitivo, positività ai biomarcatori ematici o risultati indeterminati e positivi alla PET amiloide, inizierei a discutere delle possibili terapie anti-amiloide ora disponibili per la malattia di Alzheimer. Verificherei se la paziente è interessata e se possiede i requisiti necessari.

Dott. Iwata: Sono pienamente d'accordo perché questa paziente presenta sintomi molto lievi ed è un'ottima candidata per le terapie anti-beta-amiloide.

Malavika Tampi: Ok. Come si possono affrontare queste sfumature con la paziente e sua figlia? Come si affronta il processo decisionale condiviso in questo contesto specifico?

Dott. Palmqvist: In questa prima fase, senza effettuare ulteriori esami, spiegherei con attenzione perché potrebbe risultare difficile eseguire un esame del sangue e che per me sarebbe molto difficile interpretarne i risultati prima di aver effettuato, ad esempio, test cognitivi più approfonditi, poiché molti pazienti possono rivelarsi piuttosto persuasivi. Hanno letto qualcosa su un particolare esame del sangue, e vogliono farlo. È quindi molto importante chiarire che, senza un'ulteriore valutazione, non è possibile interpretare correttamente il test. Questo è un aspetto che spiegherei e che userei come incentivo per ulteriori test cognitivi.

Non so cosa farebbero Shi e Scott.

Dott. Turner: Sintetizziamo tutti i dati, l'anamnesi, l'esame obiettivo, tutti i test dei biomarcatori. Formuliamo una diagnosi clinica. Successivamente, sulla base dei biomarcatori disponibili, formuliamo una diagnosi patologica, presentiamo tutte queste informazioni al paziente e alla famiglia, forniamo loro un'ampia informazione e illustriamo le opzioni disponibili in merito a eventuali ulteriori esami che potrebbero rendersi necessari o a eventuali trattamenti disponibili.

È auspicabile che tutti siano d'accordo, ma spesso capita che alcuni membri della famiglia abbiano opinioni divergenti.

Malavika Tampi: Atsushi, Jiong, qualche commento da parte vostra?

Dott. Iwata: Come ho detto, questa paziente presenta sintomi molto lievi ed è un'ottima candidata per le terapie anti-beta-amiloide. Se è disposta a sottoporsi alle terapie, le consiglierei di procedere con una PET amiloide o eventualmente con un'analisi del liquido cerebrospinale. Se i risultati saranno positivi, le consiglierei senza dubbio di iniziare la terapia. Naturalmente, ci riferiamo allo stato APOE4.

Dott. Shi: Sì. In questo caso, ovviamente, i test cognitivi sono molto utili. Inoltre, se utilizziamo il doppio cut-off, ciò sarà utile, poiché se si imposta un cut-off elevato, è probabile che in questa paziente la diagnosi risulti errata, dato che presenta effettivamente disturbi cognitivi. È possibile che l'elevato valore di cut-off possa confermare la presenza di una patologia legata all'A-beta.

Malavika Tampi: Ottimo.

Dott. Turner: Tendo a utilizzare il biomarcatore ematico, qualora risulti chiaramente positivo, a sostegno della diagnosi patologica del morbo di Alzheimer. Se un paziente non fosse interessato o non fosse idoneo alla terapia con anticorpi, probabilmente non prescriveri una PET amiloide né effettuerei la genotipizzazione dell'APOE per discutere dei rischi della terapia con anticorpi anti-amiloide.

Di solito mi limito a raccogliere l'anamnesi e a valutare i biomarcatori ematici. Se il risultato è chiaramente positivo, il paziente è sicuramente affetto dal morbo di Alzheimer. E se non c'è interesse o idoneità per gli anticorpi, allora mi fermerei qui.

Dott. Shi: Sì.

Malavika Tampi: Ciò che abbiamo appreso oggi dagli esperti presenti è l'importanza di valutare attentamente se sottoporre o meno un paziente a un test, tenendo conto delle sue capacità cognitive successive all'esame, per poi seguire gli iter diagnostici disponibili e valutare l'idoneità al trattamento nell'ambito di un approccio decisionale condiviso.

Caso clinico 2: Risultato borderline

Caso clinico successivo: risultato borderline. Donna di 55 anni, senza gravi problemi di salute, che si è rivolta spontaneamente a una clinica della memoria, richiedendo una valutazione cognitiva a causa di sintomi intermittenti. Ecco alcuni dei punti evidenziati durante la sua visita.

"Spesso mi capita di entrare in una stanza e dimenticare il motivo per cui ci ero andata. Non riesco a ricordare le mie attività degli ultimi giorni senza consultare il calendario. Ho sempre fatto cruciverba, ma ora non mi vengono in mente nemmeno la metà delle parole."

Preoccupata a causa di una forte familiarità per la malattia di Alzheimer: la madre e il nonno materno hanno sviluppato i primi sintomi di demenza intorno ai 60 anni e sono poi peggiorati rapidamente. Dopo una valutazione cognitiva iniziale e un colloquio, si riscontra un lieve deterioramento cognitivo.

Gli accertamenti diagnostici includevano un test sui BBM disponibile in commercio (ad esempio, p-tau217), che ha mostrato risultati indeterminati. È previsto un appuntamento di controllo per discutere i risultati e i passi successivi.

Caso clinico 2: Discussione

Discussione tra gli esperti. Cominciamo dal primo punto. Come si può comunicare al meglio a un paziente un risultato borderline del test sui BBM? Analizziamo quali fattori specifici relativi al singolo paziente occorre considerare in questa discussione. Ad esempio, il livello di ansia. Questo è un punto che Scott aveva già accennato in precedenza. In che modo queste conversazioni differiscono nei diversi contesti culturali a livello globale? Sebastian, cominciamo da te.

Dott. Palmqvist: Sì, grazie. Forse potrei iniziare rivolgendomi agli specialisti; non è necessariamente così che lo spiegherei al paziente. Ho notato che nel sondaggio la maggiore incertezza riguardava l'interpretazione dei risultati.

In questo caso è stato utilizzato il termine indeterminato, che si riscontra in alcuni test normativi approvati. Per lo stesso tipo di risultati del test, si utilizza anche il termine "probabilmente positivo". Ciò che tutti questi termini indicano è che si tratta di un risultato di test intermedio. Utilizzando sia la PET amiloide che la p-tau217 nel liquido cerebrospinale, possiamo osservare che, di norma, l'esame del sangue individua con discreta precisione il grado intermedio di patologia da Alzheimer nel cervello.

In questo gruppo stiamo osservando segnali leggermente elevati alla PET amiloide o livelli leggermente elevati di p-tau217 nel liquido cerebrospinale. Ciò è prevedibile in una malattia in cui si osserva un aumento graduale della patologia da p-tau. Non esiste un confine netto tra lo stato normale e quello anomalo, come invece si osserva nel caso del rapporto A-beta 42/40 nel liquido cerebrospinale. In quel caso, l'aumento è piuttosto drastico, mentre qui si ha un aumento graduale. Questo è solitamente ciò che viene rilevato in questa zona intermedia. Questo è il modo di spiegarlo ai medici.

Forse potrei fare una pausa e poi potremmo riparlare e discutere di come spiegarlo ai pazienti.

Dott. Iwata: Vorrei sottolineare l'importanza dei problemi legati all'ansia, perché i risultati intermedi potrebbero aumentare l'ansia del paziente. Se la paziente è così preoccupata per la positività all'amiloide, le consiglieri senza dubbio di sottoporsi a una PET o a un'analisi del liquido cerebrospinale per confermare il risultato.

Non sono sicuro che ciò possa risolvere la sua ansia o meno, ma potrebbe rappresentare per lei una parte della soluzione.

Dott. Turner: Vorrei solo sottolineare un paio di punti riguardo a questo caso. Cerco sempre di raccogliere l'anamnesi dal paziente stesso, ma anche da qualcuno che lo conosca bene. Spesso i pazienti non hanno nessuno che li conosca bene e forse questo ne è un esempio.

Proprio come la demenza ha molteplici cause, anche il decadimento cognitivo lieve ne ha molte. La paziente potrebbe soffrire di disturbi cognitivi lievi di natura clinica, ma non necessariamente a causa del morbo di Alzheimer. Potrebbe trattarsi di corpi di Lewy, frontotemporalali o vascolari. Potrebbe esserci qualcos'altro che causa l'MCI.

Ora disponiamo di questo biomarcatore intermedio rilevabile nel sangue. Consiglierei senza dubbio una PET amiloide per verificare se in questo caso il decadimento cognitivo lieve sia dovuto a una patologia amiloide. Se poi la PET amiloide risulta negativa, ciò potrebbe alleviare parte dell'ansia. Se il risultato è positivo, allora potremmo iniziare a parlare di possibili terapie.

Dott. Shi: Sì. Sono d'accordo con Scott. Se disponessimo di ulteriori informazioni derivanti dal test neuropsicologico, ad esempio se questa MCI sia o meno di tipo amnestico; dall'anamnesi sembrerebbe di sì, ma occorrono comunque ulteriori dati provenienti dalla valutazione neuropsicologica.

Anche nel suo caso, è evidente che ci sia una predisposizione familiare. Indipendentemente dal fatto che presenti o meno la patologia del morbo di Alzheimer, è opportuno che si sottoponga a un esame di conferma.

Malavika Tampi: Una domanda che mi pongo è la seguente: in che modo i medici del team di esperti effettuerebbero una diagnosi differenziale nell'ambito del processo decisionale prima dell'introduzione di un biomarcatore ematico? Oppure non la effettuerebbero affatto?

Dott. Turner: Sì. Ovviamente, la demenza ha molteplici cause, proprio come il decadimento cognitivo lieve. Pertanto, la diagnosi differenziale è molto ampia. Molte di queste patologie vengono escluse grazie alle analisi del sangue iniziali, ai livelli di vitamina B12 e TSH e ad altri esami di imaging, preferibilmente la RM o la TAC. A questo punto, la diagnosi differenziale principale rimane quella neurodegenerativa: Alzheimer, corpi di Lewy, demenza frontotemporale, demenza vascolare e altre cause di demenza.

Si tratta quindi di seguire l'intero processo, compresi questi biomarcatori ematici, per cercare di giungere a una diagnosi clinica e patologica accurata dei sintomi clinici.

Vorrei parlarne da una prospettiva giapponese. Se ricordo bene, era una donna relativamente molto giovane. Nella popolazione giapponese, tali individui tendono a non presentare disturbi vascolari, poiché gli uomini sono più esposti a problemi di natura vascolare. Data la sua giovane età, è improbabile che soffra di PART (tauopatia primaria correlata all'età) o di qualsiasi altra malattia a esordio tardivo.

La probabilità che soffra di demenza o, eventualmente di MCI è elevata; la malattia potrebbe essere l'Alzheimer o la malattia con corpi di Lewy. Se si riesce a distinguere o differenziare tra queste due condizioni, si potrebbe giungere a una diagnosi piuttosto accurata.

Un'ulteriore osservazione che potrei fare riguardo alla diagnosi differenziale in questo caso è che, nel caso del morbo di Alzheimer, a questa età, ovvero a 55 anni, non si manifestano sintomi legati alla patologia dell'Alzheimer senza la presenza molto evidente di un elevato carico patologico di questa malattia. Se la patologia è causata dalla malattia di Alzheimer, gli esami del liquido cerebrospinale e la PET mostreranno risultati chiaramente anomali.

In questo caso, dato che l'esame del sangue mostra solo risultati intermedi, direi che è poco probabile che il suo stadio di MCI sia causato dalla patologia dell'AD. Naturalmente, nel caso di un soggetto così giovane, procederei sicuramente a un controllo di conferma, e probabilmente questi esami saranno d'aiuto in questo caso, poiché i livelli tendono ad essere molto elevati in questi soggetti, a differenza di quelli più anziani, nei quali sono generalmente più bassi.

Malavika Tampi: Ok. Sappiamo che l'accesso alla PET e all'esame del liquido cerebrospinale può variare a livello regionale e persino all'interno di determinate regioni. L'accessibilità a questi test diagnostici può variare notevolmente. Come prevedete che vengano gestiti gli accessi nei diversi scenari?

Anche per quanto riguarda l'accesso alle terapie mirate all'amiloide, l'interesse del paziente influisce sulla vostra decisione di richiedere test di conferma?

Dott. Turner: Posso iniziare da questo punto. In alcune zone del paese non è disponibile la tomografia a emissione di positroni (PET). Negli Stati Uniti non si riscontra grande entusiasmo nei confronti delle punture lombari. A volte, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, potreste avere a disposizione solo un esame del sangue.

Sono stati segnalati casi di pazienti sottoposti a trattamento con anticorpi anti-amiloidi sulla base del solo risultato positivo di un esame del sangue, a sostegno di una diagnosi di MCI o di demenza lieve dovute al morbo di Alzheimer.

L'accesso alle cure è più difficile per i pazienti che non hanno diritto al programma Medicare. Negli Stati Uniti, alcune compagnie assicurative continuano a considerare questi esami e trattamenti come sperimentali, pertanto l'accesso agli stessi può rappresentare un problema. Una possibile soluzione alternativa potrebbe essere quella di verificare se esiste qualche studio di ricerca a cui il paziente potrebbe partecipare, che includerebbe una PET amiloide o un test del liquido cerebrospinale. Questo è un altro modo per cercare di ottenere i risultati relativi a questi biomarcatori quando non sono inclusi nella copertura assicurativa. Naturalmente, per alcuni pazienti il pagamento di tasca propria potrebbe rappresentare o meno un'opzione per ottenere tali risultati.

Se non riuscite a ottenere nessuna di queste opzioni, potreste semplicemente valutare l'evoluzione della situazione nel corso del tempo. Potreste riesaminare il paziente dopo sei o dodici mesi ed, eventualmente, ripetere gli esami del sangue dopo sei o dodici mesi, per vedere semplicemente come evolve la situazione nel tempo. So bene che limitarsi alla vigile attesa non servirà certo ad alleviare l'ansia dei pazienti. Se non potete ottenere nient'altro, potreste essere costretti a farlo.

Malavika Tampi: Altri commenti da parte degli esperti prima di passare al prossimo caso clinico?

Caso clinico 3: Sistemi diversi, percorsi diversi

Caso clinico numero tre: sistemi diversi, percorsi diversi. In questo scenario un uomo di 62 anni è stato indirizzato a uno specialista in demenza dal suo medico di base, il quale ha formulato una diagnosi provvisoria di demenza in fase iniziale basandosi sui sintomi riferiti dal paziente/da un informatore e su una breve valutazione come un test MMSE o MoCA. In ciascun paese, l'iter diagnostico tipico effettuato dal medico di base prima di arrivare a una prima visita specialistica può variare, così come può variare, in ciascun paese, il tempo che intercorre tipicamente tra la prima visita dal medico di base e quella specialistica.

I pazienti e i loro familiari sono interessati alle terapie mirate all'amiloide e preferiscono opzioni rimborsabili, ma potrebbero avere una certa capacità e disponibilità a sostenere le spese di tasca propria. I fattori predominanti che influenzano le decisioni relative alla terapia mirata all'amiloide possono variare a seconda del paese. Anche i percorsi diagnostici dei pazienti possono divergere a questo punto a seconda del paese.

I BBM possono essere utilizzati idealmente in diversi momenti del percorso del paziente (attualmente o in futuro) a seconda del paese. Stiamo constatando che esiste nuovamente un'elevata variabilità nel modo in cui questi percorsi si configurano e funzionano nei diversi contesti.

Caso clinico 3: Discussione

Caso clinico numero tre, discussione con i nostri esperti. In un sistema ideale, in quali fasi dell'iter diagnostico del morbo di Alzheimer il test sui BBM risulterebbe clinicamente più utile? Che impatto avrebbero le preferenze individuali del paziente/della famiglia sulle decisioni relative ai test? Ancora una volta, potete riflettere su questo aspetto confrontando il contesto della ricerca accademica con quello della pratica clinica sul territorio, nonché valutando ciò che è fattibile rispetto a ciò che sarebbe ideale in uno scenario futuro, a seconda della vostra situazione.

Dott. Turner: Posso iniziare da questo punto. Per questo specifico paziente, vorrei prescrivere anche una risonanza magnetica cerebrale e l'analisi dei biomarcatori ematici ai fini della diagnosi di demenza lieve. Un risultato positivo indicherebbe una demenza lieve dovuta al morbo di Alzheimer. Un risultato negativo potrebbe indicare una demenza dovuta a qualche altra patologia.

La risonanza magnetica mi consentirebbe di verificare se vi sia l'idoneità al trattamento con anticorpi: qualora un paziente presentasse numerose microemorragie indicative di angiopatia amiloide cerebrale, potrebbe non essere idoneo al trattamento con anticorpi, nel qual caso non sarebbe più necessario discutere di tale opzione. Se la risonanza magnetica dovesse confermare l'idoneità e il biomarcatore ematico risultasse positivo alla patologia di Alzheimer, probabilmente passerei alla PET amiloide e alla genotipizzazione dell'APOE, presupponendo che il paziente sia interessato a sottoporsi a un trattamento con anticorpi.

Ovviamente, nulla verrebbe fatto contro la volontà del paziente e della sua famiglia. Queste opzioni verrebbero discusse e presentate come proposte. Se il paziente e la famiglia fossero d'accordo, passeremmo quindi a questi ulteriori esami.

Dott. Shi: Sì. Direi che, in un sistema ideale, proprio come oltre una certa età si effettuano la colonscopia e la mammografia, dovremmo sottoporci a un controllo dello stato di salute cerebrale, ad esempio un controllo annuale, sottoponendoci a una risonanza magnetica. Come ha detto Scott, se si riscontrano eventi cerebrovascolari o fattori di rischio, è possibile eseguire un semplice test della memoria per verificare l'eventuale presenza di un deterioramento cognitivo. In tale scenario, prescriverò il test dei BBM solo per verificare la presenza di patologie evidenziate dalla risonanza magnetica, qualora si riscontrasse un deficit di memoria.

Commento anche il primo punto dell'elenco. È un po' difficile e non credo che riusciremo a trovare una soluzione che possa adattarsi a tutti i sistemi sanitari, poiché l'assistenza specialistica presenta maggiori disparità tra le diverse regioni e i diversi paesi. In tale contesto, l'obiettivo è quello di formulare una diagnosi dei pazienti e di confermare o escludere la presenza di demenza.

Nell'ambito dell'assistenza primaria, il ruolo in questa valutazione è piuttosto diverso. In alcuni paesi, anche i medici di base diagnosticano il morbo di Alzheimer, mentre in altri paesi il loro compito principale consiste nell'indirizzare ogni paziente per il quale si sospetti una di queste malattie.

L'implementazione dei test sui BBM può variare a seconda del servizio di assistenza primaria. Vedo sia vantaggi che rischi. Un rischio è quello di concentrarci eccessivamente sulla malattia di Alzheimer. Il medico di base potrebbe pensare che, nel caso in cui il paziente presenti un lieve deterioramento cognitivo, sia opportuno eseguire un esame del sangue di approfondimento. Se i valori sono nella norma, va tutto bene e non è necessario indirizzare il paziente a uno specialista. Se il risultato è positivo, il paziente viene indirizzato a uno specialista o forse viene addirittura formulata una diagnosi

In questi casi, il paziente presenta comunque un lieve deterioramento cognitivo per un motivo ben preciso. Molti di questi pazienti potrebbero dover essere comunque indirizzati verso cure specialistiche. Forse, in un sistema ideale, avremo diversi scenari in cui si potrebbe effettuare un test laddove non sarebbe normalmente opportuno farlo.

Se avete già deciso fin dall'inizio di indirizzare il paziente a uno specialista indipendentemente dall'esito delle analisi del sangue, ovviamente non dovrete procedere in tal senso nell'ambito dell'assistenza primaria; tuttavia, negli altri casi in cui avete stabilito che il paziente non debba essere indirizzato a uno specialista, è necessario formulare una diagnosi nell'ambito dell'assistenza primaria. In molti di questi casi, il test dei BBM migliorerà l'accuratezza diagnostica e dovrebbe essere utilizzato nell'assistenza primaria. È una questione molto complessa e ricca di sfumature.

Dott. Turner: Sì. È particolarmente utile nella fase di decadimento cognitivo lieve e di demenza lieve. Non prescriveri un test dei BBM a una persona con capacità cognitive normali. Potrebbe risultare meno utile nei casi di demenza da moderata a grave, sebbene possa essere d'aiuto per la diagnosi. A quel punto, ciò non sarà di alcun aiuto ai fini della decisione terapeutica relativa alla somministrazione di anticorpi. Direi senza dubbio che i pazienti con decadimento cognitivo lieve e demenza lieve sono quelli che trarrebbero maggior beneficio da un test di un biomarcatore ematico.

Dott. Iwata: Sì, sono assolutamente d'accordo, perché dobbiamo accertarci che si tratti di un biomarcatore patologico. Non è indicativo di alcun sintomo clinico. Questo esame deve essere prescritto da un medico per poter interpretare il significato del risultato.

Una cosa che mi preoccupa è che, se un paziente si presenta lamentando problemi di memoria, si passi direttamente ai biomarcatori ematici senza effettuare alcuna diagnosi o valutazione clinica, come i test MMSE o MoCA.

Quindi, se i risultati risultano positivi, si formula una diagnosi di morbo di Alzheimer. Ciò non dovrebbe accadere.

Dott. Turner: Sì, sono assolutamente d'accordo. La disponibilità di questi BBM richiede ora, in sostanza, che venga prima effettuata una valutazione cognitiva con uno strumento convalidato, per verificare se questa sia normale o meno.

Malavika Tampi: Prossima domanda. In che misura gli attuali sistemi sanitari di ciascun Paese consentono l'implementazione dei test sui BBM in queste fasi ideali, e quali scenari clinici potrebbero rivelarsi particolarmente promettenti o problematici in ciascun Paese?

Dott. Turner: Posso parlare degli Stati Uniti. Medicare garantisce la copertura per i biomarcatori ematici e per la PET amiloide. I trattamenti previsti dal programma Medicare Advantage a volte presentano problemi di copertura, così come con altre assicurazioni. La copertura assicurativa è molto specifica. Come ho detto in precedenza, alcuni ritengono che questi esami e trattamenti siano ancora in fase sperimentale e quindi non sono coperti dall'assicurazione.

Se il paziente è idoneo al piano Medicare, è un'ottima cosa, perché possiamo ottenere la copertura assicurativa. Se invece non lo è e dispone di un piano Medicare Advantage, allora dobbiamo affrontare molte più complicazioni per ottenere la copertura, come le autorizzazioni preventive, i ricorsi e cose del genere. Pertanto, ottenere una copertura assicurativa può essere problematico.

Dott. Palmqvist: Forse potrei approfondire la parte europea. Purtroppo, in Europa non esiste un unico sistema. Esistono molti sistemi diversi. Alcuni sistemi sono più simili a quelli di rimborso in vigore negli Stati Uniti, mentre in altri Paesi, come il mio, la Svezia, non esiste alcun tipo di sistema di rimborso.

Nel settore sanitario è prevista una somma forfettaria che ogni clinica o ospedale può scegliere di spendere come meglio crede. In quei casi, è piuttosto semplice. È possibile richiedere qualsiasi esame si desideri, purché venga considerato prioritario rispetto ad altri; in questo caso, risulta più economico rispetto all'alternativa rappresentata dall'esame del liquido cerebrospinale o dalla PET amiloide.

Almeno per noi, è stato molto semplice iniziare ad adottare e implementare questa pratica, almeno nell'ambito delle cure specialistiche. Stiamo assistendo alla stessa situazione in molti paesi europei. Non si tratta di una questione di rimborso o meno.

Pur essendo un test per l'Alzheimer piuttosto economico, costa meno di una TAC o di una risonanza magnetica, ed è decisamente più economico di una PET amiloide. Considerando i costi di questa malattia, è piuttosto facile procedere alla sua attuazione.

Dott. Iwata: Prospettive giapponesi. Il nostro sistema assicurativo universale è gestito dal governo. Tutti sono assicurati e coperti dal sistema assicurativo, i cui contributi sono finanziati dal governo. In questo caso, al momento non disponiamo di test sui BBM rimborsabili, ma prevediamo che lo diventeranno a breve, forse entro sei mesi o un anno circa.

In tal caso, sono praticamente certo che il governo limiterà il test esclusivamente all'implementazione dell'ATT, escludendone l'uso a fini diagnostici, poiché desidera evitare di sostenere spese aggiuntive destinate esclusivamente alla diagnosi. Vogliono semplicemente far risparmiare denaro ai pagatori o ai beneficiari. Questo test sarà sicuramente limitato all'implementazione dell'ATT.

Dott. Shi: Sì. Credo che nessun paziente sia più fortunato di quelli in Giappone. Possiedono un'ottima copertura assicurativa. In Cina, il test sui BBM è parzialmente coperto, ma non la PET né la risonanza magnetica. In questo senso, per ottenere la diagnosi, il test sui BBM rappresenta la prima opzione da prendere in considerazione.

Anche in considerazione dei costi, e pur se i risultati dovessero essere parziali o incerti, potremmo dover attendere sei mesi per sottoporci a ulteriori esami sui BBM. È molto più semplice e accessibile rispetto alla PET.

Malavika Tampi: Ok. Grazie. Ognuno di voi ha espresso la propria opinione in merito alla questione. Solo un minuto. Potrebbero emergere eventuali disparità, sia nell'accesso alle cure che nella loro qualità, a livello nazionale o internazionale, a seguito dell'integrazione dei test sui BBM? Ci dedicheremo a questo argomento per un minuto, dopodiché passeremo a una breve sintesi e poi alla sessione di domande e risposte.

Dott. Turner: È evidente che le disuguaglianze esistono in ogni ambito medico, compreso questo. Sembra inoltre che esistano alcuni pregiudizi culturali secondo cui il declino cognitivo legato all'età sia semplicemente un normale processo di invecchiamento. Ciò potrebbe valere per alcune culture più che per altre, determinando alcune disparità nel momento in cui una persona si rivolge a una clinica per problemi cognitivi. La diagnosi clinica corrisponde alla fase di decadimento cognitivo lieve, di demenza lieve o di demenza moderata? Quando si arriva effettivamente alla diagnosi clinica?

Esistono anche problemi di accesso perché non ci sono abbastanza operatori sanitari per visitare tutti i pazienti affetti da demenza che necessitano di assistenza. Un modo per ovviare a questa situazione consiste nel ricorrere in particolare agli assistenti medici e agli infermieri specializzati, formandoli nella valutazione e nel trattamento dei pazienti affetti da demenza ed, eventualmente, collaborando con uno specialista per ampliare l'accesso a un numero maggiore di persone con problemi cognitivi.

Naturalmente, un altro modo per affrontare questo problema è quello di effettuare uno screening annuale per le persone anziane, individuando i deficit cognitivi in fase iniziale nell'ambito di un esame di screening. Proprio come effettuiamo tutti questi screening oncologici, dovremmo, a un certo punto, sottoporre tutti a uno screening cognitivo annuale per individuare precocemente eventuali patologie.

Dott. Palmqvist: Concordo sul fatto che in questo campo esistano numerose disuguaglianze, ma ritengo che il risultato complessivo dell'introduzione dei test sui BBM nell'iter diagnostico del morbo di Alzheimer dovrebbe essere una riduzione di tali disuguaglianze, poiché ciò dovrebbe effettivamente consentire a un maggior numero di pazienti di accedere a una diagnosi più accurata rispetto all'uso esclusivo del test sul liquido cerebrospinale e della PET.

Malavika Tampi: Vedo che anche Atsushi e Jiong annuiscono. Su questo punto siamo tutti d'accordo.

Conclusione

Scott, vorrei chiederti di illustrarci alcuni punti chiave da tenere a mente e quindi riprenderò la parola.

Cosa sappiamo? Cosa dobbiamo capire?

Dott. Turner: Ok. Ovviamente abbiamo imparato molto e ora disponiamo di questi biomarcatori ematici. Negli Stati Uniti, ne abbiamo due approvati dalla FDA e, si spera, presto ampiamente rimborsabili, ma dobbiamo ancora capire molte cose. Ci sono ancora molte cose che non sappiamo. Ovviamente, questi esami sono complementari all'anamnesi, all'esame del liquido cerebrospinale e alle tecniche di diagnostica per immagini, tra cui la risonanza magnetica e la PET.

Abbiamo ormai dimostrato che la p-tau217 è il miglior indicatore per prevedere la positività alla PET amiloide, al punto che attualmente vi è un numero esiguo di pazienti in trattamento con anticorpi anti-amiloide sulla base del solo esame del sangue, a conferma della diagnosi di patologia amiloide.

Abbiamo bisogno di ulteriori prove. Dobbiamo capire quali siano i risultati di questi test in popolazioni più eterogenee e dobbiamo capire come si comportino tali risultati in presenza di comorbidità, ad esempio in caso di ridotta funzionalità renale.

Abbiamo appreso che i rapporti possono rappresentare un modo per ottenere risultati più accurati, in particolare nei soggetti con comorbidità, rispetto all'analisi di un singolo analita. Dobbiamo capire come integrare questi biomarcatori ematici nel nostro flusso clinico, sia nell'assistenza primaria che in quella specialistica. Naturalmente, è necessario che tutti gli enti pagatori esterni collaborino con noi per garantire la copertura una volta che disporremo di un test collaudato e convalidato; a quel punto, la copertura dovrebbe essere effettivamente garantita.

Come già accennato, questi biomarcatori ematici sono certamente molto più economici della puntura lombare o della PET per effettuare diagnosi e individuare patologie. Abbiamo inoltre appreso che, per quanto riguarda le decisioni cliniche, avere due valori limite può essere preferibile rispetto ad averne uno solo. Abbiamo poi questa percentuale, che a volte si aggira intorno al 20% circa, di pazienti che rientrano nella categoria intermedia, e a quel punto ci chiediamo: "Come dobbiamo comportarci ora con questi pazienti della categoria intermedia?"

Ovviamente, c'è ancora molto da imparare. Potrebbero esserci altri analiti misurabili nel plasma e nel liquido cerebrospinale che potrebbero risultare persino più indicativi rispetto alla p-tau217. Non li abbiamo ancora individuati; inoltre, vi sono altri analiti che risultano più efficaci nella stadiazione della malattia piuttosto che nella sua diagnosi, come ad esempio l'MTBR-tau, di cui abbiamo parlato in precedenza.

C'è ancora molto da imparare, la ricerca è ancora in fase iniziale, ma abbiamo fatto grandi progressi e ora disponiamo di questi biomarcatori ematici, accessibili a tutti i medici, compresi quelli di base, che risultano utili per lo screening, per il processo decisionale e per la formulazione delle diagnosi. Li utilizziamo da molto più tempo nella ricerca per ridurre al minimo il numero di scansioni PET amiloide con esito negativo, poiché se il biomarcatore ematico risulta negativo, interrompiamo la ricerca a quel punto e non procediamo con la scansione PET amiloide.

Lo stesso principio ora si applica anche in ambito clinico. Possiamo affermare che se il biomarcatore ematico risulta negativo, è improbabile che la causa sia la patologia di Alzheimer e quindi procedere in una direzione diversa. Abbiamo fatto molta strada, ma c'è ancora molto da scoprire.

Approcci pratici per l'integrazione dei biomarcatori nella cura dell'Alzheimer

Alcune considerazioni conclusive prima di passare alla sessione di domande e risposte. Abbiamo a disposizione solo circa cinque minuti per le domande e risposte, ma speriamo di vedervi partecipare alla discussione specifica per la vostra regione. Sono in programma workshop per Stati Uniti, Europa e Cina ad agosto e settembre, ciascuno condotto da uno degli esperti presenti oggi.

Ci auguriamo inoltre di poter organizzare un workshop dedicato al Giappone, pertanto vi invitiamo a controllare regolarmente il sito se vi trovate in Giappone.

Domande e risposte

Abbiamo alcune domande dal pubblico che vorrei sottoporre ai nostri esperti. La prima. La maggior parte dei neurologi è a conoscenza di questi nuovi test? Le assicurazioni private, Medicare e Medicaid ne coprono già i costi? La seconda parte della domanda è stata già risposta da Scott. Risponderemo alla prima parte: la maggior parte dei neurologi è a conoscenza di questi nuovi test?

Dott. Turner: Probabilmente la maggior parte dei neurologi ne è a conoscenza, così come la maggior parte degli psichiatri e dei geriatri; e probabilmente anche la maggior parte dei medici di base e degli specialisti in medicina interna sta iniziando a familiarizzarsi con questi esami, se non ne è già a conoscenza. Come ho già accennato, se una persona ha più di 65 anni, la copertura è garantita da Medicare. Se una persona ha Medicare Advantage o ha meno di 65 anni e altre assicurazioni, al momento la copertura è incerta. Quindi è necessario richiedere delle autorizzazioni preventive, ma ci auguriamo che la copertura migliori nel tempo. Le tendenze vanno nella giusta direzione.

Dott. Palmqvist: Sì. Concordo anch'io sul fatto che la maggior parte ne sia a conoscenza. Il problema, al momento, è che pochissimi hanno un'esperienza pratica e sanno come interpretarli correttamente, ma sono sicuramente a conoscenza dell'esistenza di tali test.

Malavika Tampi: Un'ultima domanda. Se in un paziente vengono riscontrate placche amiloidi e questi è interessato a una terapia mirata all'amiloide, ma non può sottoporsi a una risonanza magnetica a causa della presenza di un VNS (stimolatore del nervo vago) nel torace, ciò rende impossibile tale trattamento?

Dott. Turner: Direi di sì, dobbiamo essere in grado di eseguire risonanze magnetiche per individuare i rischi di ARIA sulla base delle microemorragie rilevabili alla risonanza magnetica, indicative di angiopatia amiloide. Dobbiamo inoltre essere in grado di eseguire una risonanza magnetica per individuare eventuali casi di ARIA, ARIA-E, edema e ARIA-H, ovvero emorragia. Si tratta di un rischio noto associato a questi anticorpi anti-amiloide. Se una persona non può sottoporsi a risonanza magnetica, non è idonea alla terapia con anticorpi.

Malavika Tampi: Vedo tutti che annuiscono. Va bene, forse abbiamo tempo per un'ultima breve domanda. Esistono controindicazioni nell'effettuare un test sui BBM su un paziente affetto da CKD lieve o da malattia renale cronica, oppure su un paziente in terapia con un inibitore dell'ACE?

Dott. Turner: Sebastian?

Dott. Palmqvist: Sì. No, potrei esprimermi su questo. Sì. Non credo sia un problema. Nei pazienti con livelli di EGFR più bassi, dobbiamo tenere presente, come ho già accennato in precedenza, che si possono osservare alcuni aumenti. Abbiamo acquisito molte informazioni grazie ad altri esami del sangue che utilizziamo, come ad esempio quello dell'omocisteina. Se si soffre di una malattia renale cronica, si tendono a riscontrare lievi aumenti, ma non si osservano livelli realmente anomali. Questo è ciò che ci si può aspettare dalla p-tau217.

Sì, ci si potrebbe aspettare alcuni aumenti di entità minore, che potrebbero forse sfiorare la zona intermedia, ma non ci si può aspettare un aumento del 500% o del 600%, come quello che si osserva nella fase di demenza.

Malavika Tampi: Per oggi dobbiamo concludere. Desidero ringraziare tutti gli esperti per aver partecipato e per aver fornito le loro preziose opinioni. Grazie mille. A tutti coloro che hanno assistito alla sessione odierna, grazie mille per aver partecipato; vi auguriamo di trascorrere una buona giornata. Concludiamo ora la sessione. Arrivederci a tutti.

Dott. Shi: Arrivederci. Grazie.

[FINE DELLA TRASCRIZIONE]