- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:19:59

Recenti Prog Med 2026; 117: 472-473

Due trial, un risultato: semaglutide orale non rallenta il declino cognitivo nell'Alzheimer in fase iniziale

Two trials, one result: oral semaglutide does not slow cognitive decline in early Alzheimer disease.

PETER K. KUROTSCHKA[1], HENRY BARRY[2]

[1]Department of General practice, University Hospital Würzburg; [2]Department of Family medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, Usa.

La rubrica POEMs è a cura di Peter K. Kurotschka (Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany).

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. La semaglutide orale migliora le funzioni cognitive negli adulti con malattia di Alzheimer in fase iniziale?

Punto chiave. La semaglutide orale non è risultata superiore al placebo nel rallentare il declino cognitivo negli adulti con malattia di Alzheimer in fase iniziale.

Allocazione: nascosta.
Finanziamento: industria farmaceutica.
Disegno dello studio: trial randomizzato e controllato (Rct) in doppio cieco.
Livello di evidenza: 1b.
Setting: ambulatoriale.

Sinossi. La malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa progressiva caratterizzata dall'accumulo cerebrale di beta-amiloide e proteina tau, cui seguono disfunzione sinaptica, perdita neuronale e progressivo deterioramento cognitivo[1]. Nelle fasi iniziali può manifestarsi come mild cognitive impairment (Mci) o demenza lieve e la conferma della patologia amiloide mediante biomarcatori sta assumendo un ruolo crescente nella selezione dei pazienti per trattamenti potenzialmente modificanti la malattia[1]. Gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), sviluppati principalmente per il diabete e l'obesità, sono stati studiati anche nella malattia di Alzheimer sulla base di dati preclinici e osservazionali suggestivi di possibili effetti neuroprotettivi. Tuttavia, i piccoli trial disponibili prima di questi studi non avevano dimostrato un chiaro beneficio cognitivo[2].

Questo articolo riporta i risultati di 2 trial multicentrici randomizzati, evoke ed evoke+, che hanno confrontato semaglutide orale con placebo in adulti con malattia di Alzheimer in fase iniziale, definita come Mci o demenza lieve, e positività ai biomarcatori amiloidi[3]. I 2 studi erano quasi identici e la principale differenza consisteva nel fatto che evoke escludeva i pazienti con significativa patologia cerebrovascolare, mentre evoke+ li includeva. Prima della randomizzazione, i partecipanti sono stati sottoposti a una fase di screening di 12 settimane per completare le valutazioni basali e confermare la diagnosi. Successivamente sono stati randomizzati a semaglutide orale, iniziata alla dose di 3 mg/die e aumentata fino a 14 mg nell'arco di 4 settimane, oppure placebo. Almeno una dose del trattamento è stata assunta da 1.896 partecipanti nel gruppo semaglutide e da 1.902 nel gruppo placebo. La fase principale degli studi è durata 104 settimane.

Dopo 2 anni, circa il 15% dei partecipanti di ciascun gruppo aveva interrotto lo studio. Non sono emerse differenze tra semaglutide e placebo nel cambiamento dei risultati dei diversi test validati di funzione cognitiva. Per l'esito primario, il Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB), in evoke la variazione media a 104 settimane è stata di 2,3 punti sia con semaglutide sia con placebo, mentre in evoke+ è stata rispettivamente di 2,2 e 2,1 punti. Le differenze tra i gruppi non erano statisticamente significative[3].

Durante il follow-up, la maggior parte dei partecipanti ha riportato almeno un evento avverso, più frequentemente con semaglutide rispetto al placebo (91,2% vs 84,8%). Gli eventi avversi gravi sono stati invece leggermente meno frequenti con semaglutide (20% vs 24%), mentre l'interruzione del trattamento per eventi avversi è stata più comune nel gruppo semaglutide (20,2% vs 9,6%; numero necessario per causare un danno [Nnh]* = 12; IC 95% 10-16). Gli eventi più frequenti comprendevano perdita di peso, riduzione dell'appetito e nausea; i primi 2 rappresentano, naturalmente, effetti terapeutici desiderati quando semaglutide viene utilizzata per altre indicazioni. La mortalità complessiva è stata identica nei 2 gruppi (2,7%), anche se 4 dei 5 decessi giudicati dagli sperimentatori correlati al trattamento si sono verificati nel gruppo placebo.

Da segnalare poi una particolarità editoriale: 2 trial negativi sono stati pubblicati insieme in un unico articolo. Una scelta analoga era già stata adottata per 2 trial di fase 3 con crenezumab nella malattia di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:19:59

Alzheimer[4]. Se da un lato la pubblicazione congiunta consente una lettura integrata dei risultati, dall'altro può ridurre la visibilità di singoli studi negativi rispetto alla pratica opposta di generare numerose pubblicazioni a partire da un unico trial.

Contesto italiano. Per il medico di medicina generale, il messaggio pratico è semplice: questi risultati non supportano l'impiego di semaglutide per rallentare il declino cognitivo nella malattia di Alzheimer, neppure nelle fasi iniziali con positività ai biomarcatori amiloidi. In Italia la semaglutide orale è autorizzata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, un suo utilizzo con finalità cognitiva sarebbe quindi off-label[5]. Nei pazienti diabetici che assumono semaglutide per un'indicazione metabolica appropriata, questi risultati non costituiscono, invece, un motivo per sospendere il trattamento, ma indicano che non ci si deve attendere un beneficio aggiuntivo sulla progressione dell'Alzheimer. La gestione di Mci e demenza resta basata sul percorso diagnostico-terapeutico indicato dalle linee guida dell'Istituto superiore di sanità, con valutazione delle cause reversibili, controllo dei fattori di rischio, trattamento sintomatico quando indicato e invio ai servizi specialistici per l'inquadramento diagnostico e l'eventuale accesso a terapie specifiche[6].

Note

* Il number needed to harm (Nnh) rappresenta il numero di pazienti che devono essere trattati affinché si verifichi un effetto indesiderato dovuto all'intervento.

Un Nnh basso significa che pochi pazienti trattati bastano perché si verifichi un evento avverso: quindi il rischio è elevato. Al contrario, un Nnh alto indica che servono molti pazienti trattati perché si verifichi un solo danno, e quindi il trattamento è considerato più sicuro.

Per esempio, un Nnh di 12 implica che uno su 12 avrà un effetto indesiderato. Idealmente, un trattamento dovrebbe avere un Nnh alto.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (https://pensiero.it/va-pensiero).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (https://EssentialEvidencePlus.com).

Bibliografia

1. Day GS. Diagnosing Alzheimer disease. Continuum 2024; 30: 1584-613.
2. O'Mara A, Mody BP, Mammi M, et al. The effect of GLP-1 receptor agonists on cognition in nondiabetic patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Neurol Sci 2026; 47: 149.
3. Cummings JL, Atri A, Sano M, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide 14 mg (flexible dose) in early-stage symptomatic Alzheimer's disease (evoke and evoke+): two phase 3, randomised, placebo-controlled trials. Lancet 2026; 407: 2167-79.
4. Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, et al. Evaluating the safety and efficacy of crenezumab vs placebo in adults with early Alzheimer disease: two phase 3 randomized placebo-controlled trials. JAMA Neurol 2022; 79: 1113-21.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Nuovi farmaci per il diabete e l'obesità: cosa sapere per un uso consapevole. Analoghi del GLP-1 e doppi agonisti GIP/GLP-1 autorizzati in Italia. Roma: AIFA, 2026. Disponibile su: https://short.do/xexETV [ultimo accesso 22 settembre 2026].
6. Istituto Superiore di Sanità. Diagnosi e trattamento di demenza e Mild Cognitive Impairment. Roma: ISS, 2023 [aggiornato 27 mag 2024]. Disponibile su: https://short.do/HQsQXJ [ultimo accesso 22 settembre 2026].