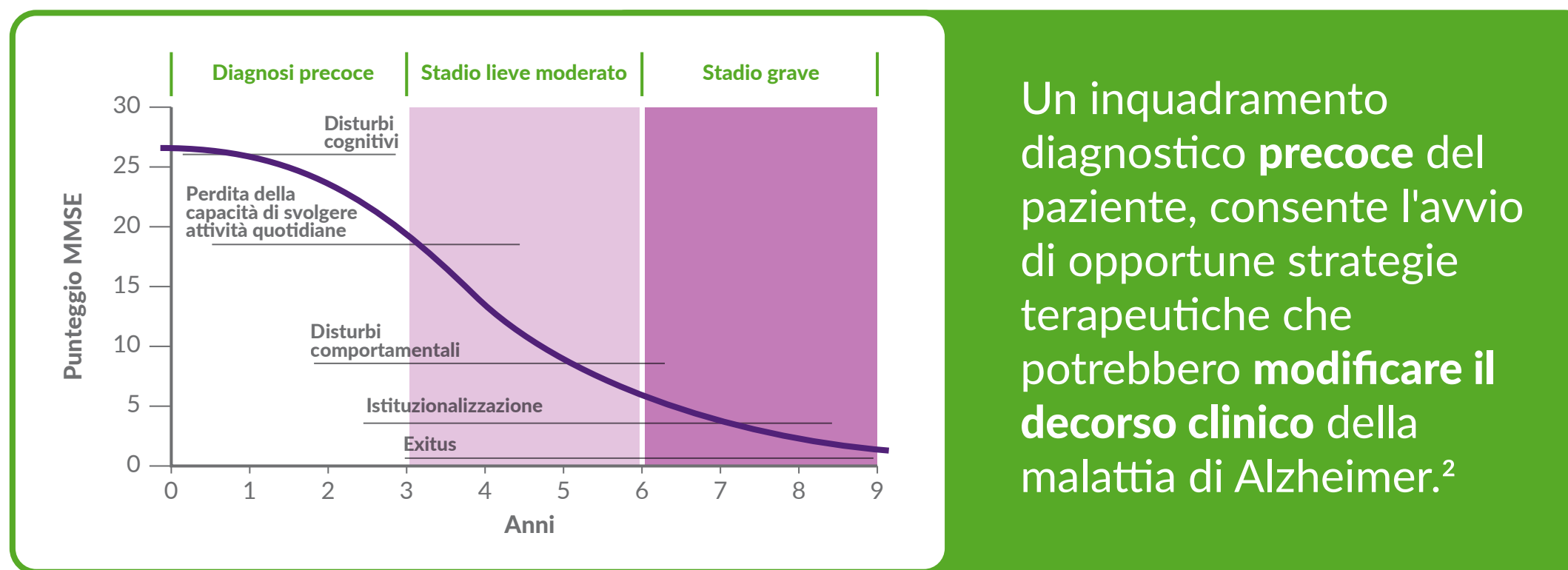


NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION



La terapia nutrizionale unica e specifica per migliorare la memoria del paziente con declino cognitivo correlato all'età

In un paziente con malattia di Alzheimer in fase iniziale, un deficit nel ricordo degli avvenimenti recenti e disturbi di memoria episodica possono rappresentare le prime manifestazioni cliniche.¹



Un inquadramento diagnostico precoce del paziente, consente l'avvio di opportune strategie terapeutiche che potrebbero **modificare il decorso clinico** della malattia di Alzheimer.²

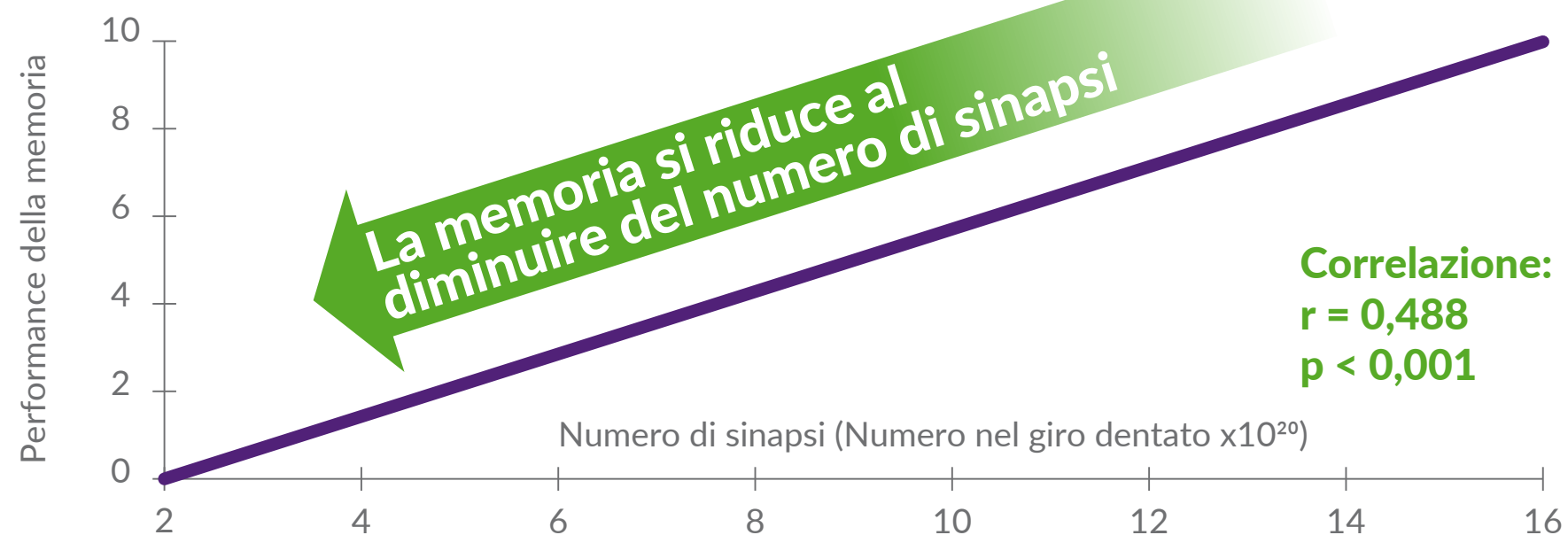
Malattia di Alzheimer:³
50-80%
delle demenze



Colpisce il
4,4%
degli over 65

La prevalenza di questa patologia aumenta con l'età e risulta maggiore nelle donne.

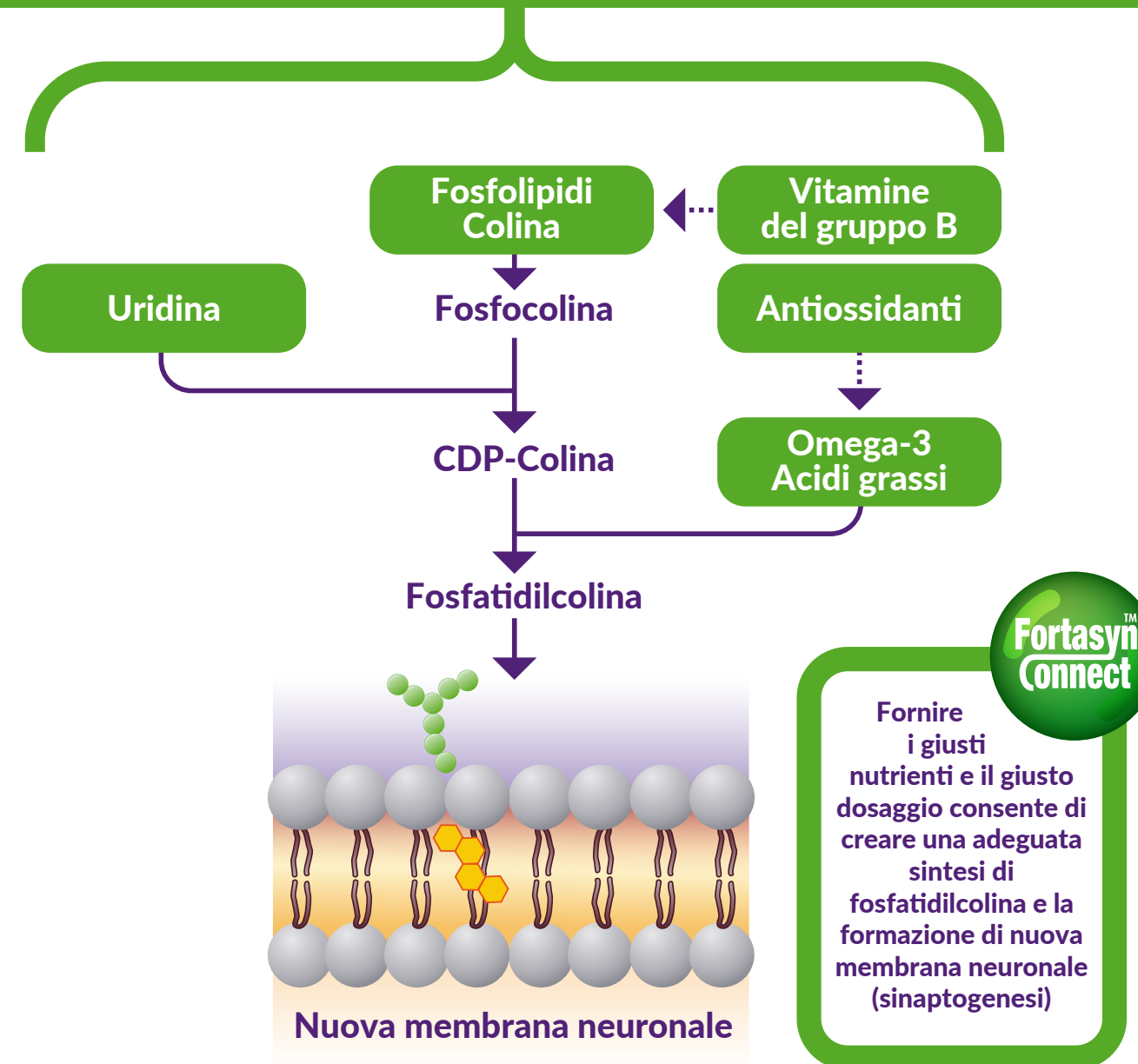
I cambiamenti cognitivi nei pazienti con Alzheimer in fase iniziale si associano alla **perdita delle connessioni funzionali tra neuroni** dovute al danno alle sinapsi⁵⁻⁶



La perdita delle sinapsi è un marcatore precoce dell'Alzheimer ed è correlata al deficit di memoria

Il ruolo di nutrienti specifici nella formazione delle sinapsi

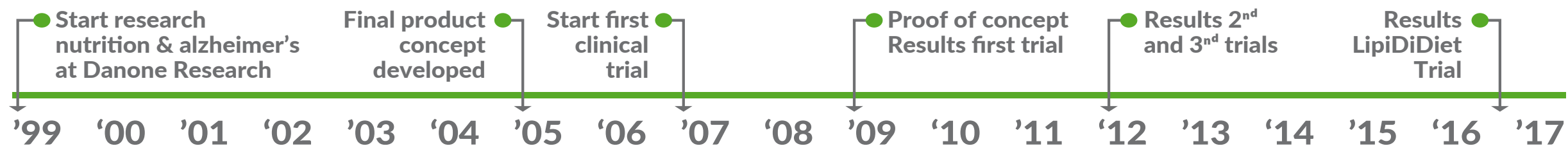
Le membrane sinaptiche sono costituite principalmente da fosfolipidi. La fosfatidilcolina è il componente più importante e la sua sintesi è strettamente dipendente da specifici precursori nutrizionali (Ciclo di Kennedy)⁷⁻⁸



Lo specifico rationale biochimico dei nutrienti brevettati nel **Fortasyn Connect™**, ha giustificato lo sviluppo di un piano di studio clinico della formulazione nei pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale.

La terapia nutrizionale unica e specifica con efficacia dimostrata sulla memoria in pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale

Souvenaid è l'unica terapia non farmacologica con **oltre 15 anni** di rigorosa ricerca preclinica e clinica.*



Variuos national and international preclinical research consortia including "Dementia" and "Neuronutrients"

Prof Wurtman, MIT, Boston, USA

LipiDiet 2000-2005

 Prof Scheltens VUMSc, NL

 Prof Bennet Rush, USA

 Prof Scheltens VUMSc, NL

 LipiDiDiet Prof Soinin UEF, Finland

Circa **1000** pazienti arruolati

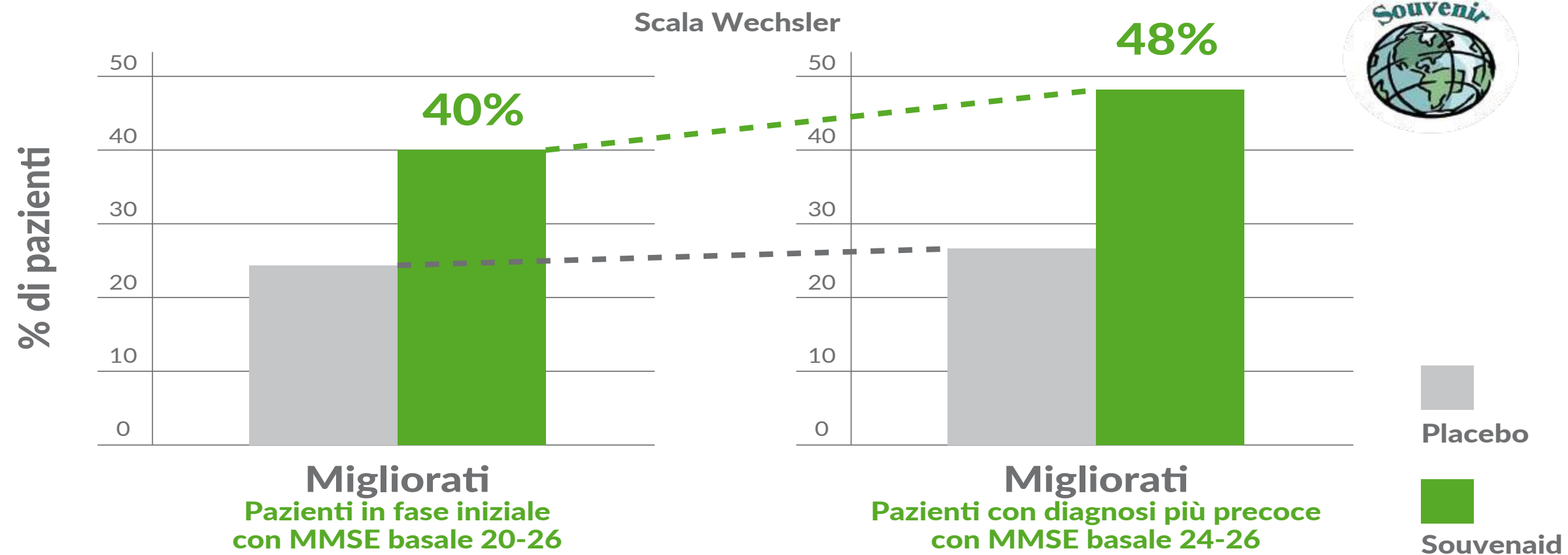
Souvenir I received funding from Sticing Technische Wetenschappen

Souvenir II received funding from the NL Food & Nutrition Delta project, FND #10003

LipiDiDiet: Funded by the EU FP7 project LipiDiDiet, Grant Agreement #211696

La terapia nutrizionale unica e specifica con efficacia dimostrata sulla memoria in pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale

Souvenaid ha dimostrato efficacia nel **migliorare la memoria verbale differita** nel 40% dei pazienti con Alzheimer in fase iniziale (MMSE 20-26), e nel 48% dei pazienti del sottogruppo con diagnosi ancora più precoce (MMSE 24-26) dopo 12 settimane di trattamento.⁹

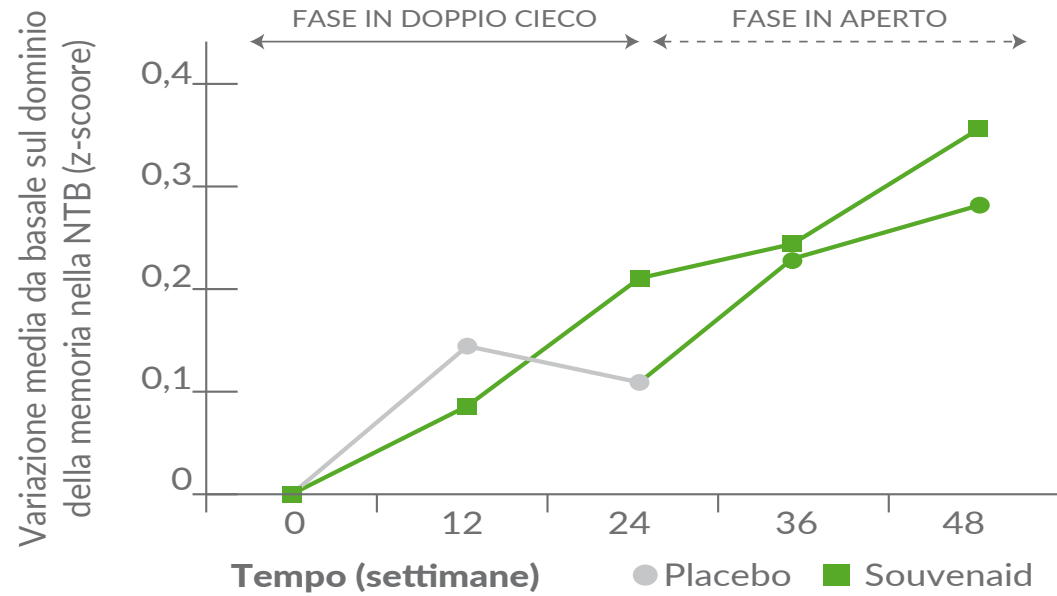


⁹presso Nutricia Advanced Medical Nutrition in Olanda, dopo l'attività pre-clinica svolta da ricercatori svolta presso l'Institute of Technology del Massachusetts.

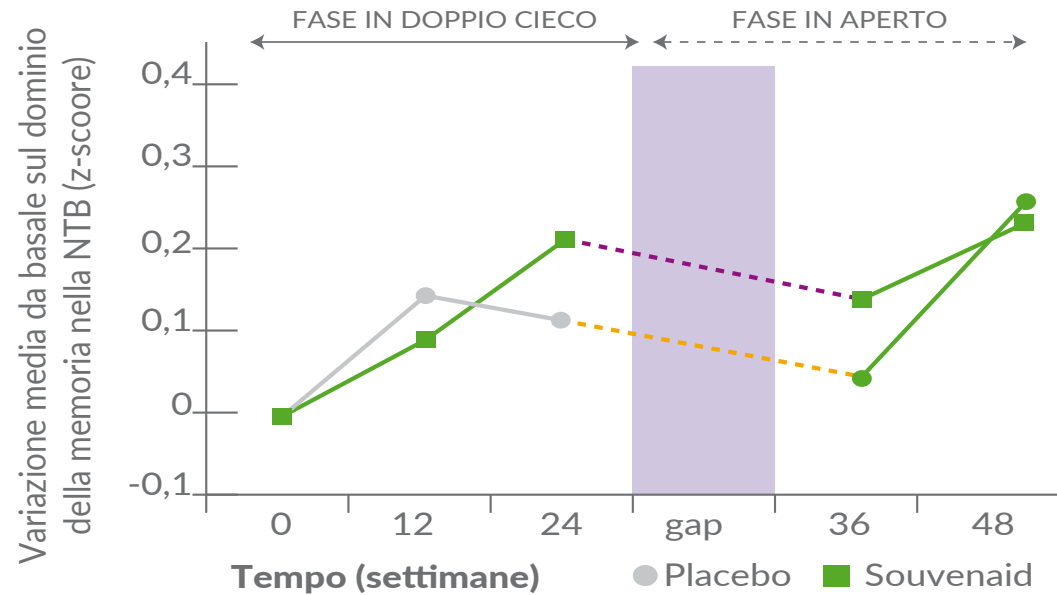
*Souvenir I: studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato, a gruppi paralleli della durata di 12 settimane. Souvenaid una volta al giorno vs placebo in 198 pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale.

**Souvenir II: studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato, a gruppi paralleli della durata di 24 settimane. Somministrazione di Souvenaid una volta al giorno vs placebo in 226 pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale.

La terapia nutrizionale unica e specifica con efficacia dimostrata sulla memoria in pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale



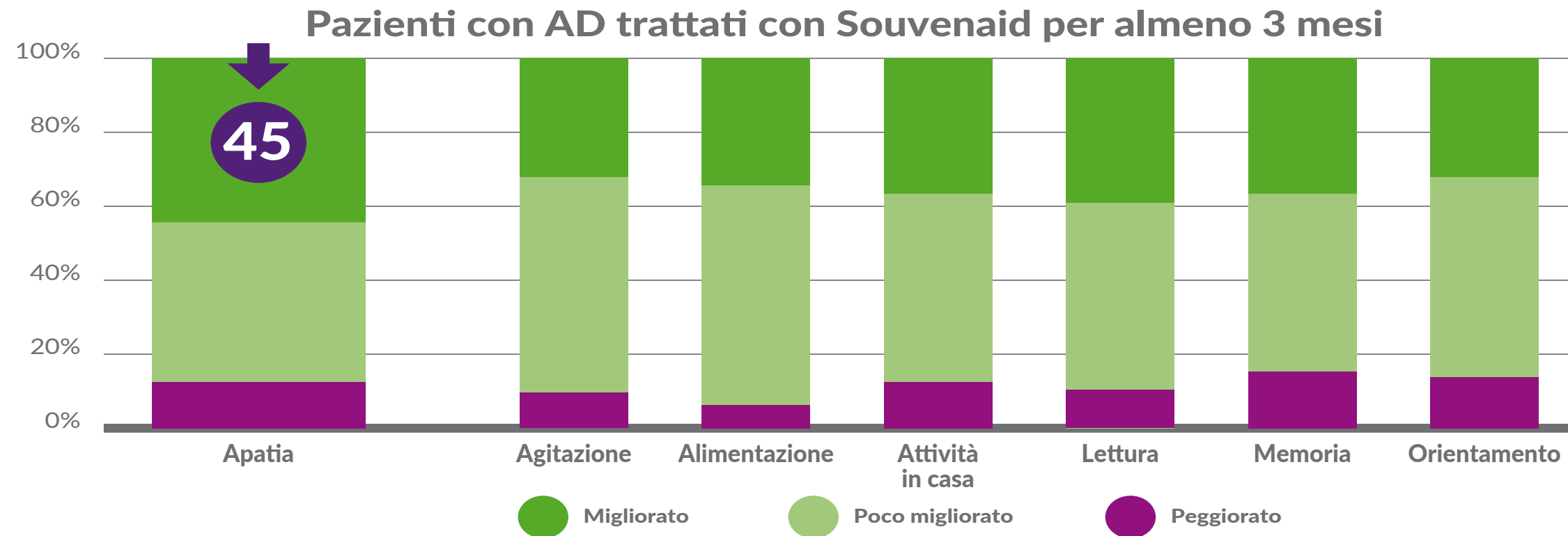
Souvenaid ha dimostrato un **miglioramento della memoria globale** in pazienti in fase iniziale (MMSE 20-26) dopo 48 settimane di trattamento, nella fase in aperto dello studio Souvenir II. ^{**9-10}



L'interruzione della terapia per 12 settimane ha portato ad una perdita dell'efficacia acquisita sulla memoria.¹⁰
L'aderenza alla terapia con Souvenaid è fondamentale per garantire l'efficacia sulla memoria¹⁰

La terapia nutrizionale unica e specifica con efficacia dimostrata sulla memoria in pazienti con malattia di Alzheimer in fase iniziale

Souvenaid ha dimostrato di **migliorare l'apatia** nel 45% dei soggetti trattati dopo 12 settimane*¹¹



Souvenaid in tutti gli studi è risultato **molto ben tollerato**, con un'aderenza al trattamento >93%

*Survey sul caregiver - Progetto Memento

** Souvenir II OLE: Fase in aperto dello studio Souvenir II. Tutti i pazienti proseguivano la terapia per altre 24 settimane con Souvenaid

NUTRICIA Souvenaid®

La terapia nutrizionale unica e specifica
per migliorare la memoria del paziente
con declino cognitivo correlato all'età

Azione specifica

Stimola la
formazione e il
funzionamento
delle sinapsi a
livello cerebrale⁷⁻⁸

Caratteristiche



Fortasyn Connect: composizione nutrizionale

Componenti	Quantitativo per dose giornaliera (1 bottiglietta)
EPA	300 mg
DHA	1200 mg
Fosfolipidi	106 mg
Colina	400 mg
UMP (uridina monofosfato)	625 mg
Vitamina E (alpha-TE)	40 mg
Vitamina C	80 mg
Selenio	60 mg
Vitamina B12	3 µg
Vitamina B6	1 µg
Acido folico	400 µg

Souvenaid è un alimento a
fini medici speciali
formulato per rispondere in
modo specifico alle persone
affette da declino cognitivo
correlato all'età.

POSOLOGIA

Una bottiglietta da 125 ml
di Souvenaid al giorno

Controindicazioni e precauzioni

Souvenaid® non è adatto a pazienti affetti da galattosemia. Da non somministrare per via parenterale. Da utilizzare sotto controllo medico. Contiene ingredienti derivati dal latte, dal pesce e dalla soia.





www.nutricia.it
specialisti@nutricia.com

per informazioni:
NUMERO VERDE
800-822096

Nutricia Italia S.p.A.
via Carlo Farini, 41 - 20159 Milano

Bibliografia:

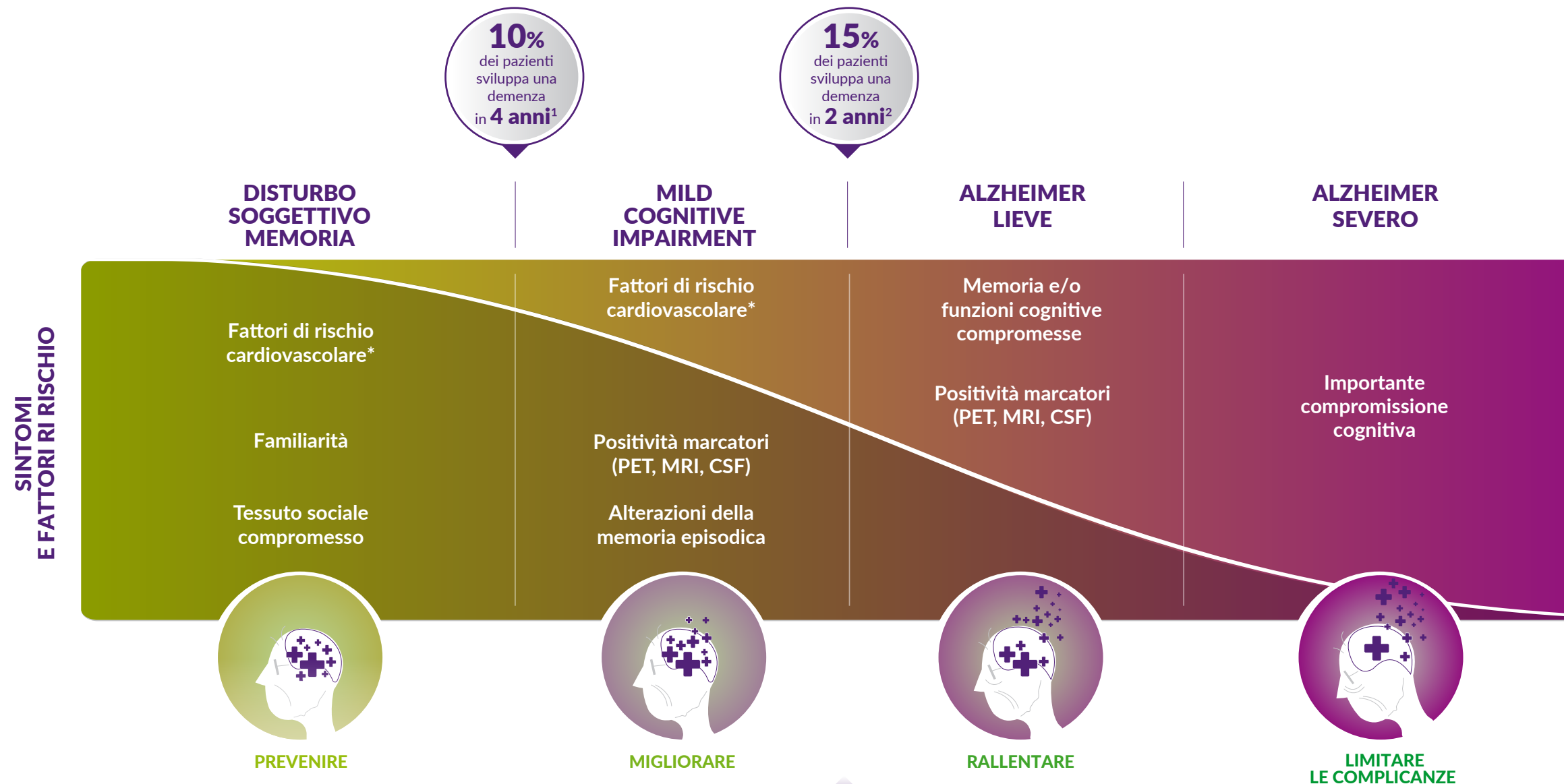
- 1-Ronald C.Petersen. Mild Cognitive Impairment. EngJ Med. 2011; 364:2227-34.
- 2-Ashford, J. W., et al. Temporal quantification of Alzheimer's Disease Severity: 'Time Index' model. Dementia. 1995; 6:269-280.
- 3-Terry RD et al. Alzheimer's disease and the aging brain J Geriatr Psychiatry Neurol 2006; 19:125-8
- 4-Indagine AIMA-Censis 2016 CITTADINI COME GLI ALTRI? La condizione dei malati di Alzheimer e dei loro caregiver. L'impatto economico e sociale
- 5-Scheff SW, et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurobiol Aging, 2006; 27:1372-84.
- 6-Terry RD et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol 1991; 30:572-80.
- 7-Yi JJ, Ehlers MD. Ubiquitin and protein turnover in synapse function. Neuron. 2005;47:629-32.
- 8-Kennedy EP, Weiss SB. The Function of Cytidine Coenzymes in the Biosynthesis of Phospholipides. J Biol Chem 1956; 222:193-214
- 9-Scheltens P., et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial.J Alzheimers Dis. 2012;225-36
- 10-Olde Rikkert MG, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study.J Alz. Dis. 2015;44:471-80
- 11-Efficacia di souvenid nel trattamento del deficit cognitivo nel soggetto anziano: il giudizio dei pazienti e del caregiver. Risultati di una survey. Psicogeriatria. 2014;2:3-4.

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION



Una tripla azione per migliorare la memoria del paziente con declino cognitivo correlato all'età

Un inquadramento diagnostico precoce del paziente con declino cognitivo, consente l'avvio di opportune strategie terapeutiche...



...che influenzano il **il decorso clinico della malattia** di Alzheimer.³

¹La presenza di fattori di rischio cardiovascolare, nel paziente con declino cognitivo in fase iniziale, raddoppia il rischio di sviluppo di demenza⁴

La supplementazione di principi attivi nutrizionali ha dimostrato un beneficio clinico rilevante in pazienti con declino cognitivo.

1



Sinaptogenesi

AUMENTO DELLA SINTESI DI FOSFATIDILCOLINA^{5,6}

Colina
Vitamine del gruppo B
Uridina
Antiossidanti
Acidi grassi Ω -3
Fosfolipidi

2



Neuro-trasmissione

MAGGIORE SINTESI E PRODUZIONE ENDOGENA DI COLINA⁷

Colina
Vitamine del gruppo B

3



Protezione cardiovascolare

RIDUZIONE DELLO STRESS OSSIDATIVO E DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (OMOCISTEINA)

Acidi grassi Ω -3
Acido folico
Antiossidanti

Oltre **15 anni di ricerca** hanno dimostrato
l'**efficacia di Souvenaid**
nel migliorare la memoria in pazienti
con declino cognitivo



Souvenaid[®]
UNA FORMULA COMPLETA
PER UNA TRIPLA AZIONE

3x

NUTRICIA Souvenaid®

La terapia nutrizionale unica e specifica per migliorare la memoria del paziente con declino cognitivo correlato all'età



POSOLOGIA

Una bottiglietta da 125 ml di Souvenaid al giorno



COMPOSIZIONE NUTRIZIONALE

Componenti	Quantitativo per dose giornaliera (1 bottiglietta)
EPA	300 mg
DHA	1200 mg
Fosfolipidi	106 mg
Colina	400 mg
UMP (uridina monofosfato)	625 mg
Vitamina E (alpha-TE)	40 mg
Vitamina C	80 mg
Selenio	60 mg
Vitamina B12	3 µg
Vitamina B6	1 µg
Acido folico	400 µg

Controindicazioni e precauzioni

Souvenaid® non è adatto a pazienti affetti da galattosemia. Da non somministrare per via parenterale.

Da utilizzare sotto controllo medico.

Contiene ingredienti derivati dal latte, dal pesce e dalla soia.



www.nutricia.it
specialisti@nutricia.com

per informazioni:
NUMERO VERDE
800-822096

Nutricia Italia S.p.A.
via Carlo Farini, 41 - 20159 Milano

Bibliografia:

- 1- Jessen F, et al. Arch Gen Psychiatry. 2010; 67:414-422.
- 2 - Petersen RC, et al. Neurology. 2018; 90:126-135.
- 3 - Ashford, J. W., et al. Temporal quantification of Alzheimer's Disease Severity: 'Time Index' model. Dementia. 1995; 6:269-280.
- 4 - Azarpazhooh MR, et al. Alzheimer's & Dementia. 2018; 148-156.
- 5 - Yi JJ, Ehlers MD. Ubiquitin and protein turnover in synapse function. Neuron. 2005;47:629-32.
- 6 - Kennedy EP, Weiss SB. The Function of Cytidine Coenzymes in the Biosynthesis of Phospholipides. J Biol Chem 1956; 222:193-214
- 7 - Wurtman RJ, et al. Alzheimer's Disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry, and Clinics. 1990; 211-224.



THE LANCET Neurology

24-month intervention with
a specific multivitamin in
people with prodromal
Alzheimer's disease
(LipiDiDiet):
**a randomised, double-blind,
controlled trial.**

Hikka Soininen, Alina Solomon, Pieter Jelle Visser, Suzanne
B Hendrix, Key Blennow, Miia Kivipelto, Tobias Hartmann, on
behalf of the LipiDiDiet clinical study group



Studio LipiDiDiet ¹

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, della durata di 24 mesi, con 4 fasi di estensione opzionali in doppio cieco della durata di 12 mesi.

PARTECIPANTI

311 soggetti con diagnosi di Alzheimer prodromico secondo i criteri dell'International Working Group (IWG)-1, di età compresa tra i 55-85 anni (età media, 71.0 anni) e MMSE \geq 24

METODI

I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a Souvenaid (gruppo attivo, n=153) o una formula isocalorica di controllo (gruppo placebo, n=158) per un periodo di 24 mesi (125 ml una volta al giorno)

ENDPOINT

Primario:

z-score composito della Neuropsychological Test Battery (NTB) a 5-item

- Memoria Episodica: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) 10-word list (ricordo immediato, ricordo differito, riconoscimento)
- Memoria Semantica: Category Fluency
- Velocità di elaborazione/attenzione: Letter Digit Substitution Test (LDST)

Secondari:

Memoria Episodica: z-score composito della CERAD 10-word list a 3-item (ricordo immediato, ricordo differito, riconoscimento)

Performance cognitiva e funzionale: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB),

Volumi cerebrali (Ippocampo e Ventricoli): Risonanza Magnetica Nucleare

Le misurazioni sono state effettuate al basale, a 6, 12, e 24 mesi di trattamento.

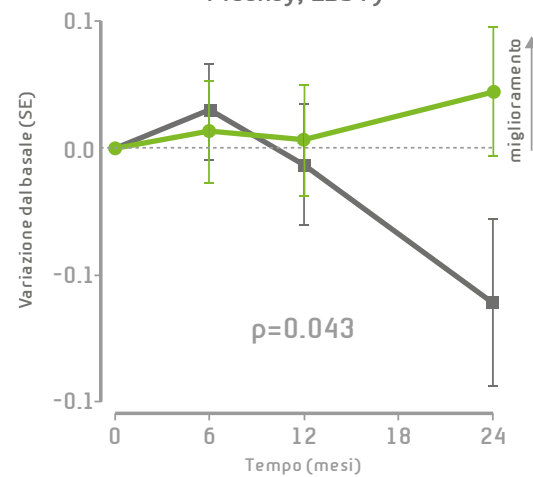
Analisi predefinite in soggetti con MMSE \geq 26

La terapia nutrizionale efficace sulle performance cognitive e funzionali in pazienti con Alzheimer prodromico

L'assunzione regolare di Souvenaid per 24 mesi, rispetto al placebo, stabilizza le funzioni cognitive

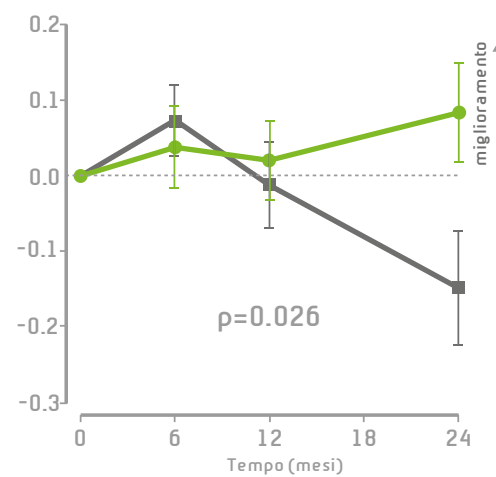
TERAPIA CONTINUA

Funzioni Cognitive (CERAD 10-word list, Category Fluency, LDST)



● Souvenaid
■ Placebo

Memoria Episodica (CERAD-10 word list)



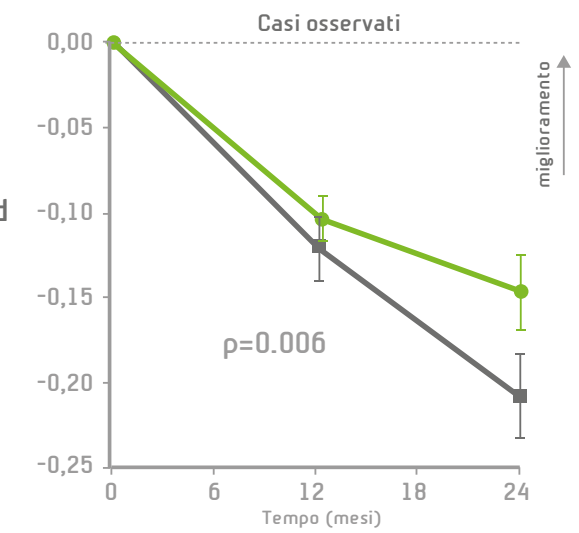
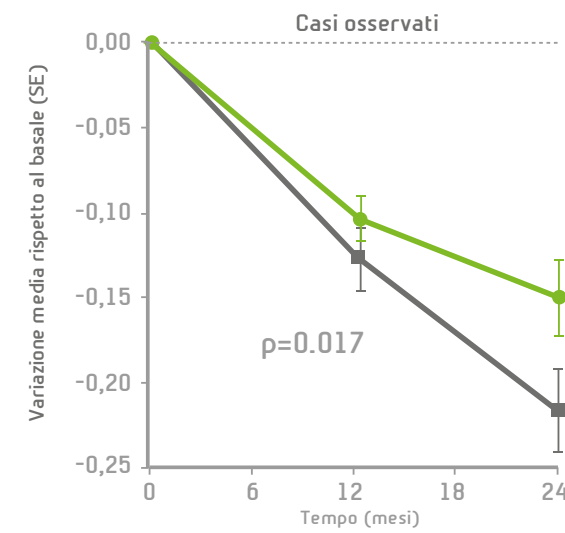
Declino inferiore all'atteso: Osservato: -0.11 Atteso -0.40

*Analisi Per Protocol, mixed model, variazione dal baseline per time point di analisi

Souvenaid ha dimostrato di rallentare significativamente l'atrofia ippocampale rispetto al placebo (MRI)

MINOR ATROFIA IPPOCAMPALE

Volume ippocampale (cm³)



Ippocampo sinistro

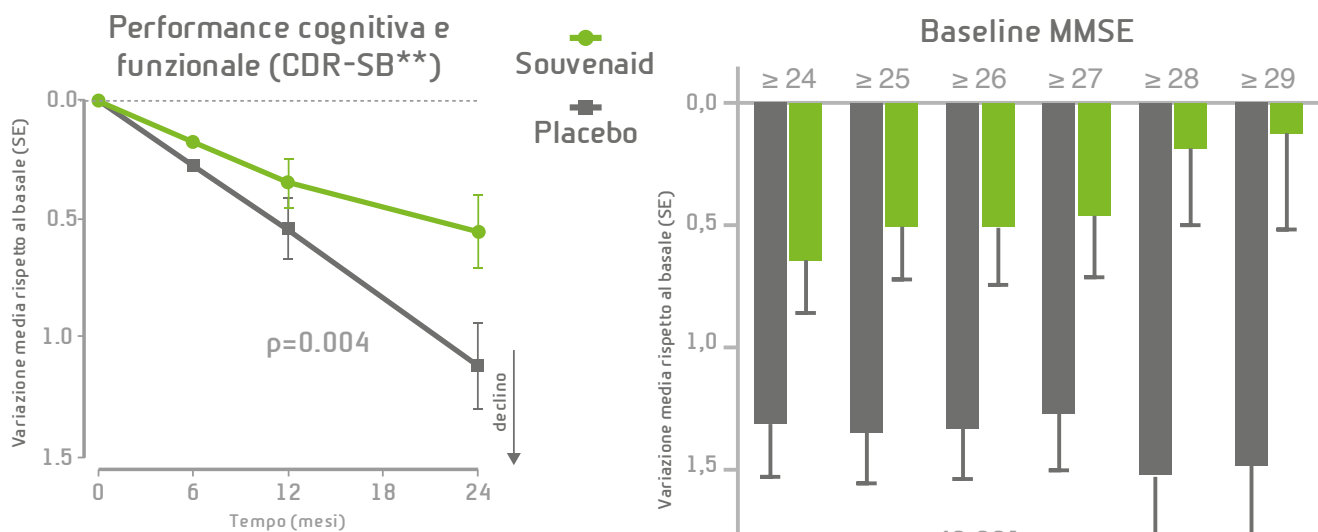
Ippocampo destro

*Analisi ITT, mixed model, variazione dal baseline per time point di analisi

La terapia nutrizionale efficace sulle performance cognitive e funzionali in pazienti con Alzheimer prodromico

Souvenaid ha dimostrato una migliore performance cognitiva e funzionale rispetto al placebo, soprattutto in pazienti in fase iniziale

INTERVENTO PRECOCE



Peggioramento inferiore nel gruppo attivo rispetto al controllo (-45%)

* Analisi ITT, mixed model, variazione dal basale per timepoint di analisi
 ** FDA draft guidance for Industry. Alzheimer's Disease: Developing Drugs for the Treatment of Early Stage Disease (2013)

Nel gruppo attivo, il punteggio alla scala CDR-SB è significativamente migliore in pazienti con MMSE più elevato al basale

Souvenaid si è dimostrato ampiamente tollerato, con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello osservato con l'utilizzo del placebo

ELEVATA TOLLERABILITÀ

	Attivo (n=152)	Controllo (n=157)
Eventi avversi più frequenti*		
Infarto del miocardio	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Cadute	2 (1,3%)	1 (0,6%)
Protusione del disco intervertebrale	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Osteoartrite	0 (0,0%)	3 (1,9%)
Sincope	3 (2,0%)	0 (0,0%)
Depressione (maggiore)	1 (0,7%)	2 (1,3%)
Operazioni cardiache	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Ospedalizzazione	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Collasso circolatorio	2 (1,3%)	0 (0,0%)

Numero di soggetti (%) con eventi avversi

* Eventi riportati da almeno due soggetti in ogni gruppo

Risultati

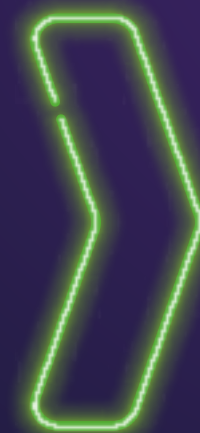
L'assunzione di Souvenaid per 24 mesi ha determinato un miglioramento delle misure combinate di performance cognitiva e funzionale (CDR-SB), memoria episodica e volume ippocampale in pazienti con Alzheimer prodromico, soprattutto in coloro con un più alto MMSE al basale (≥ 26) ed aderenti alla terapia con Souvenaid ($\geq 80\%$ delle dosi prescritte)

NUTRICIA Souvenaid®

La terapia nutrizionale unica e
specifica per il paziente con declino
cognitivo correlato all'età^{2,3,4}



Stimola la
formazione e il
funzionamento
delle sinapsi a
livello cerebrale⁵



Caratteristiche



Posologia:

Una bottiglietta da 125 ml
di Souvenaid al giorno

Fortasyn Connect: composizione nutrizionale

Componenti	Quantitativo per dose giornaliera (1 bottiglietta)
EPA	300 mg
DHA	1200 mg
Fosfolipidi	106 mg
Colina	400 mg
UMP (uridina monofosfato)	625 mg
Vitamina E (alpha-TE)	40 mg
Vitamina C	80 mg
Selenio	60 mg
Vitamina B12	3 µg
Vitamina B6	1 µg
Acido folico	400 µg

Controindicazioni e precauzioni

Souvenaid® non è adatto a pazienti affetti da galattosemia. Da non somministrare per via parenterale. Da utilizzare sotto controllo medico. Contiene ingredienti derivati dal latte, dal pesce e dalla soia.

www.nutricia.it

specialisti@nutricia.com

per informazioni:

NUMERO VERDE

800-822096

Nutricia Italia S.p.A.

via Carlo Farini, 41 - 20159 Milano

Bibliografia:

1. Soininen H, et al. 24-month intervention with a specific multivitamin in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-975.
2. Scheltens P, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6:1-10.
- 3- Scheltens P, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alz. Dis.* 2012;225-36.
- 4- Olde Rikkert MG, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alz. Dis.* 2015;44:471-80.
- 5 - Kennedy EP, et al. The Function of Cytidine Coenzymes in the Biosynthesis of Phospholipides. *J Biol Chem* 1956;222:193-214