



# **3° CONVEGNO NAZIONALE SUI CENTRI DIURNI ALZHEIMER**

**4-5 Novembre 2011  
Auditorium  
Via Panconi, 14 - Pistoia**

***L'approccio psicologico***  
Efficacia e possibili rischi  
della terapia farmacologica della  
depressione nella demenza

Luc P. De Vreese  
Dipartimento Cure Primarie  
UO Salute Anziani  
Distretti di Modena e Castelfranco-Emilia  
ASL Modena

# MCI e depressione

---

- La depressione è fattore di rischio per MCI<sup>1-4</sup>
- Incidenza di depressione in MCI<sup>5</sup>:
  - 11,7/100 persone-anno
- Il MCI con depressione è fattore di rischio per la conversione in AD<sup>6</sup>
- Refrattarietà a terapia antidepressiva<sup>2,5</sup>:
  - 45-71%

<sup>1</sup> Geda YE et al. *Int Psychogeriatrics* 2004;**16**:51-60

<sup>2</sup> Modrego PJ, Fernandez J. *Arch Neurology* 2004;**61**:2190-3

<sup>3</sup> Barnes DE et al., *Arch Gen Psychiatry* 2006;**63**:273-9

<sup>4</sup> Gabryelewicz T et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;**22**:563-7

<sup>5</sup> Li YS et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;**16**:718-27

<sup>6</sup> Copeland MP et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:1-8

# Temporal course of depressive symptoms during the development of AD

---

- The incident AD group reported a barely perceptible increase in depressive symptoms during 6 to 7 years of observation before the diagnosis (0.04 symptoms per year) **and no change during 2 to 3 years of observation after the diagnosis except for a slight decrease in positive affect.**
- In those with annual follow-up, **neither AD nor its precursor, MCI, was associated with change in informant report of depressive symptoms during a mean of 3 years of observation.**

**Diagnosi**

# Depression of Alzheimer's disease (dAD) - 1

---

A. Diagnosi primaria di AD

B. Presenza di almeno **tre** sintomi per un periodo di almeno 2 settimane, ma non tutti i giorni

- umore depresso
- diminuito affetto positivo o piacere
- **isolamento o ritiro sociale**
- disturbi dell'appetito
- disturbi del sonno
- alterazioni psicomotorie
- **irritabilità**
- faticabilità o perdita di energia
- sentimenti di inutilità
- disperazione o inappropriato/eccessivo senso di colpa
- pensieri ricorrenti di morte
- ideazione suicidaria (pianificato o tentato)

## Depression of Alzheimer's disease (dAD) - 2

---

- C. I sintomi causano disagio significativo o compromissione del funzionamento
- D. I sintomi non si manifestano esclusivamente nel corso di un *delirium*
- E. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza, né ad altre condizioni mediche generali o a disturbi psichiatrici

# Qualità della vita nella demenza

---

## Malato

- Umore
- Attività piacevoli
- Attività quotidiane

## Familiare

- Umore
- Attività piacevoli
- Efficienza fisica e cognitive

# Farmaci antidepressivi



# Evoluzione degli Antidepressivi

1950s

1960s

1970s

1980s

1990s

2000s



**Fenelzina**  
**Tranilcipromina**

**Imipramina**  
**Clomipramina**  
**Nortriptilina**  
**Amitriptilina**  
**Trazodone**

**Maprotilina**  
**Doxepina**  
**Mianserina**

**Fluoxetina**  
**Sertralina**  
**Paroxetina**  
**Fluvoxamina**  
**Citalopram**  
**Bupropione**

**Mirtazapina**  
**Venlafaxina**  
**Reboxitina**

**Es-citalopram**  
**Duloxetina**

**IMAO**  
**irreversibile**

**TCA**  
**Atipico:**  
**SRI debole+**  
**Antagonista 5-HT<sub>2A</sub>**

**T(e)CA**  
**NaSSA**

**SSRI**  
**NaSSA**

**NaSSA**  
**SNRI**  
**NARI**

**SSRI**  
**SNRI**

# Evoluzione degli Antidepressivi

1950s

1960s

1970s

1980s

1990s

2000s



**Fenelzina**  
**Tranilcipromina**

**Imipramina**  
**Clomipramina**  
**Nortriptilina**  
**Amitriptilina**  
**Trazodone**

**Maprotilina**  
**Doxepina**  
**Mianserina**

**Fluoxetina**  
**Sertralina**  
**Paroxetina**  
**Fluvoxamina**  
**Citalopram**  
**Bupropione**  
**Moclobemide**

**Mirtazapina**  
**Venlafaxina**  
**Reboxitina**

**Es-citalopram**  
**Duloxetina**

**IMAO**  
**irreversibile**

**TCA**  
**Atipico:**  
**SRI debole+**  
**Antagonista 5-HT<sub>2A</sub>**

**T(e)CA**  
**NaSSA**

**SSRI**  
**NaSSA**  
**RIMA**

**NaSSA**  
**SNRI**  
**NARI**

**SSRI**  
**SNRI**

**Medicina basata sull'evidenza**  
**Efficacia**

## Studi randomizzati placebo-controllati in doppio cieco

<b>Autori</b>	<b>Anno</b>	<b>Durata</b>	<b>Pazienti</b>	<b>AD (mg/die)</b>	<b>Misure</b>	<b>Risultato</b>
Nyth & Gottfries	1990	4	89 (AD,VaD)	CTL (30 max)	GBS,CGI, MADRS	CTL > PBO
Olafsson	1992	6	46 (AD, VaD)	FLV (150)	GBS	FLV > PBO
Fuchs♦	1993	8	127 (AD:59)	MAP (75 max)	GDS, CGI	MAP > PBO*
Petracca	1996	12	21 AD	CLO (100 max)	HAM-D	CLO > PBO
Roth	1996	112 gg	726 (mix)	MOC (400max)	HAM-D	MOC > PBO
Lyketsos♦	2000	12	44 AD	SRT (100 max)	CSDD, HAM-D	SRT > PBO

\* Solo per GDS; ♦ inclusi nella Cochrane review del 2002



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

**The efficacy of  
antidepressants in  
the treatment of  
depression in  
dementia**

**Bains J. et al.**

**Cochrane Database  
Syst Rev. 2002, 4:  
CD003944**

- Solo tre studi inclusi nella metanalisi per un totale di 107 malati
- Lyketsos et al. (2000): SRT > PBO
- Effetti avversi: PBO > AD

This review draws attention to the paucity of research and evidence in this area. It is not that antidepressants are necessarily ineffective but there is not much evidence to support their efficacy either. Given that they may produce serious side-effects clinicians should prescribe with due caution.

# Diagnosis and Treatment of Depression in Alzheimer's Disease. A Practical Update for the Clinician

---

- Basse dosi di sertralina (25 mg/die) o citalopram (10 mg/die) sono i farmaci più appropriati come prima scelta.
- La dose dovrebbe essere aumentata settimanalmente di una quantità analoga, se tollerata, fino ad un massimo di 150 mg per sertralina, o 40 mg per citalopram.
- Per ridurre i sintomi depressivi nei pazienti con AD possono essere necessarie dosi superiori e durate più lunghe di trattamento rispetto a quelle usuali.
- Se il paziente mostra una risposta parziale a un SSRI, una risposta piena può essere ottenuta in un periodo di 9–12 settimane.

# Diagnosis and Treatment of Depression in Alzheimer's Disease. A Practical Update for the Clinician

---

- Comunque, l'assenza di almeno una risposta parziale dopo 6 settimane suggerisce che ulteriori miglioramenti sono improbabili anche proseguendo il trattamento.
- Se il paziente non risponde pienamente ad un SSRI, deve essere considerata l'aggiunta di un nuovo farmaco
- I farmaci da preferire come seconda linea di trattamento sono gli antidepressivi che inibiscono il reuptake della norepinefrina (venlafaxina, reboxetina)

# Studi randomizzati placebo-controllati in doppio cieco

<b>Autori</b>	<b>Anno</b>	<b>Durata</b>	<b>Pazienti</b>	<b>AD (mg/die)</b>	<b>Misure</b>	<b>Risultato</b>
Reifler♦	1989	8	61 (AD:33)	IMI (media:82)	HAM-D	IMI = PBO
Nyth	1992	6	149 (mix)	CTL (30 max)	GBS, HAM-D, MADRS	CTL = PBO
Magai	2000	8	31 (♀) AD avanzata	SRT (media 75)	<i>facial affect coding system</i>	SRT = PBO
Petracca	2001	6	41 AD	FLX (40 max)	HAM-D, CGI	FLX = PBO
Rosenberg⊗	2010	12	137 AD	SRT (100 max)	mADCS-CGIC, CSDD	SRT = PBO
Weintraub⊗	2010	24	137 AD	SRT (100 max)	mADCS-CGIC, CSDD	SRT = PBO

♦ incluso nella Cochrane review del 2002; ⊗ inclusi in metanalisi di Nelson e Devanand del 2011



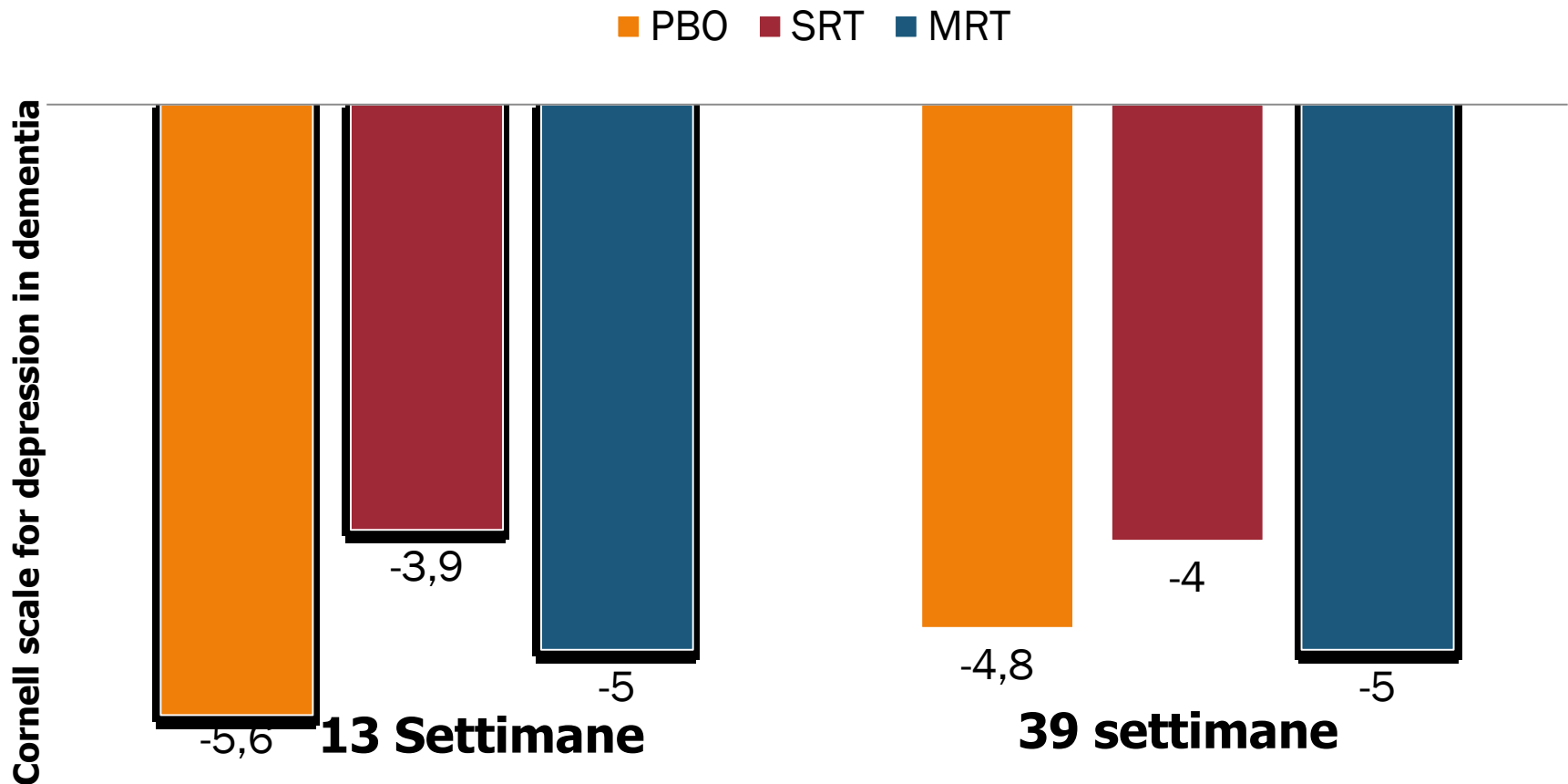
Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; **49**: 577–85.

---

- AD = PBO per tassi di responder e di remissione
- AD (9%) = PBO (6%) per *drop out* dovuti a EA

The evidence for antidepressant treatment of people with depression and dementia, although suggestive, does not confirm efficacy. All of the trials were significantly underpowered to detect differences, resulting in inconclusive findings. Variable trial methods, comorbid conditions, and differences in antidepressants employed further confounded findings.

Banerjee S. et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD)<sup>1</sup>: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Vol 378 July 30, 2011: 403-16.



<sup>1</sup> Health Technology Assessment Study of the Use of Antidepressants for Depression in Dementia

Banerjee S. et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD)<sup>1</sup>: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Vol 378 July 30, 2011: 403-16.

## Pazienti

- MMSE
- BADL
- NPI
- DEMQOL
- Life Quality

## Caregivers

- Zarit's Care Burden
- GHQ
- SF12

There were fewer neuropsychiatric symptoms, a higher carer-rated participant quality of life, and higher carer quality of life in individuals treated with mirtazapine compared with sertraline. Furthermore, carers of individuals receiving placebo had a higher quality of life themselves and better mental health than did those caring for people on sertraline.

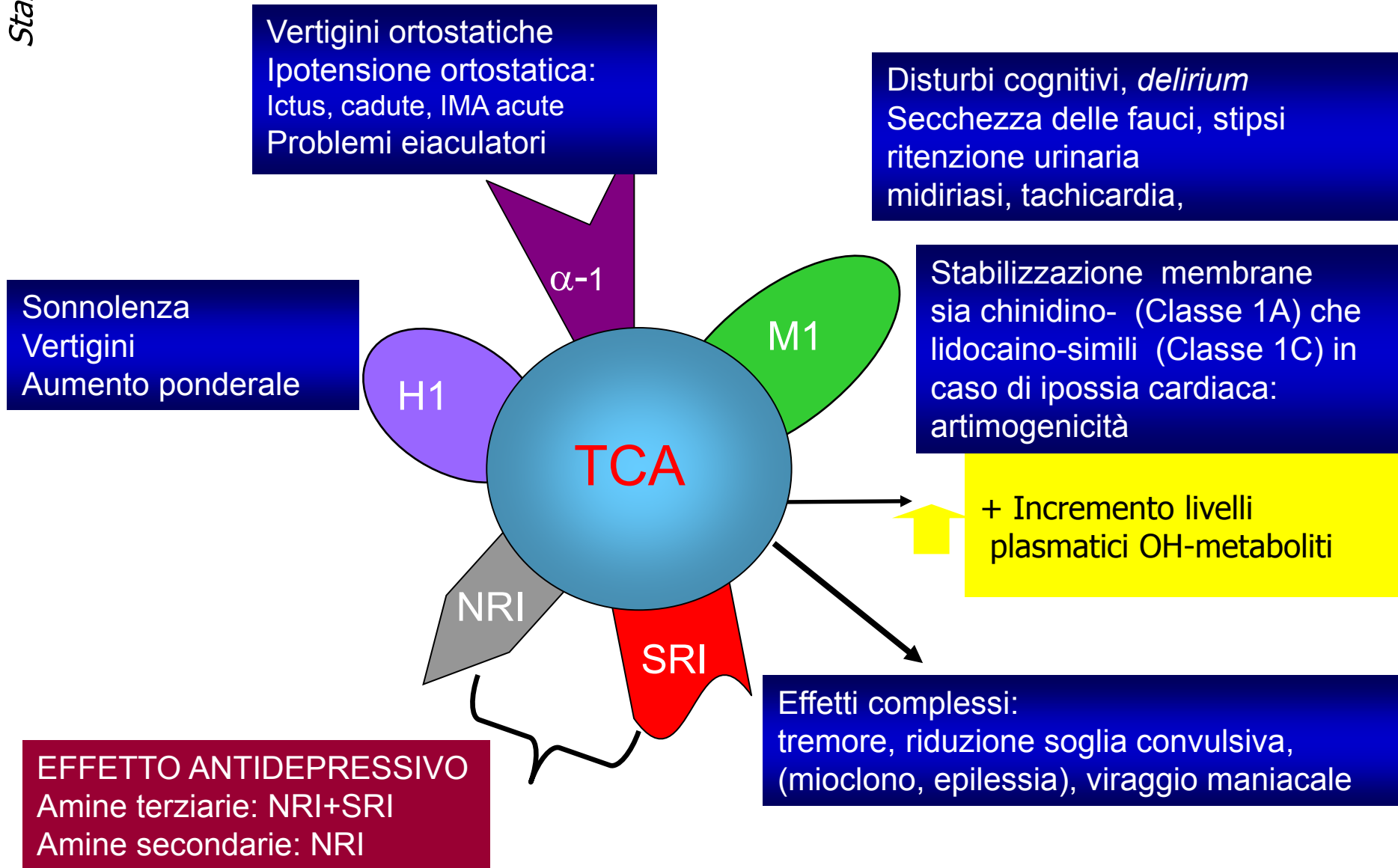
Medicina basata sull'evidenza  
Tollerabilità e sicurezza

# Studi randomizzati comparatore attivo-controllati in doppio cieco

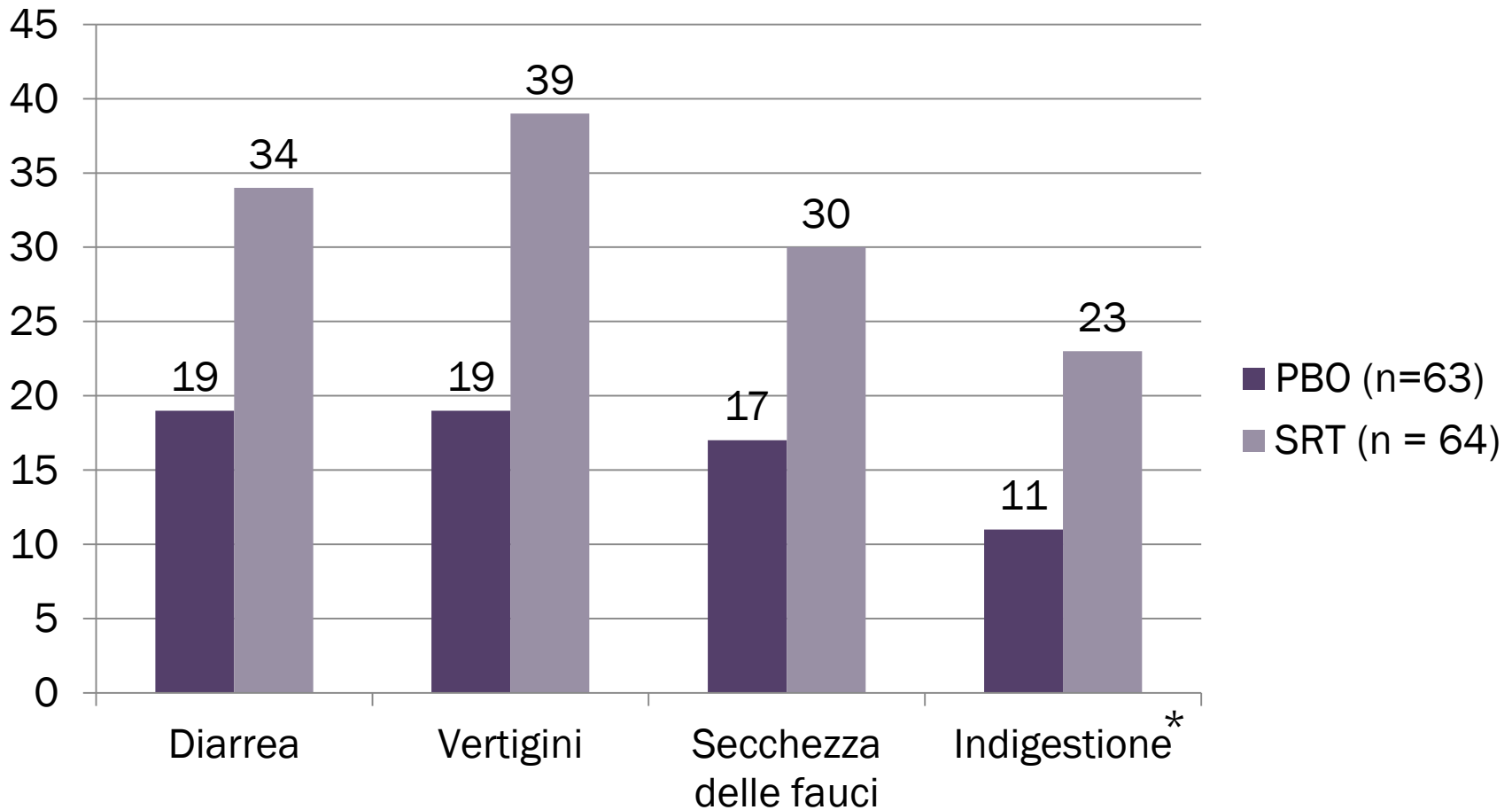
Autori	Anno	Durata	Pazienti	AD (mg/die)	Misure	Risultato
Taragano	1997	45 gg	37 AD	FLX (40) AMI (10)	HAM-D	FLX* = AMI
Katona	1998	8	198 (mix)	PXT (40 max) IMI (100 max)	HAM-D	PXT* = IMI
Karlsson	2000	12	336 (mix)	CTL (40 max) MNS (60 max)	MADRS	CTL = MNS**

\*Migliore profilo di tollerabilità; \*\* CTL più frequente insonnia; MNS più frequente sonnolenza e astenia

# Antidepressivi Triciclici e Anziani



# DIADS-12: effetti collaterali



\* nausea, vomito, gastralgia

# Effetti collaterali a breve termine degli SSRI

---

**5-HT<sub>2</sub>**



**Insonnia, irritabilità, ansia,  
disturbi sessuali, perdita  
dell'appetito**

**5-HT<sub>3</sub>**



**Nausea, vomito, cefalea,  
diarrea, gastralgia**

**Differenze tra i diversi SSRI:**

**Disturbi sessuali > paroxetina**

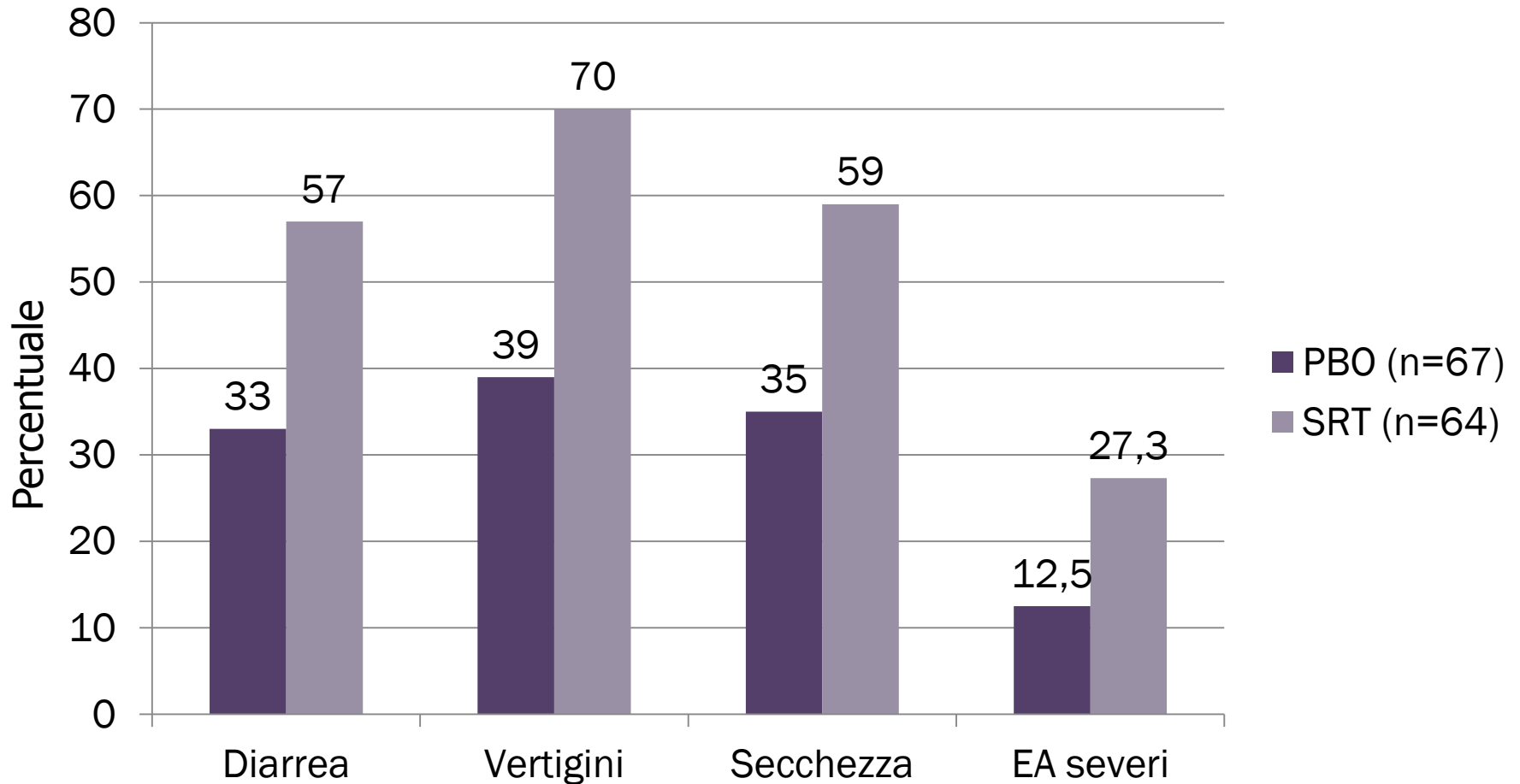
**Nausea e vomito > fluvoxamina**

**Ansia, insonnia, anoressia > fluoxetina**

**Diarrea o feci poco solide > sertralina**

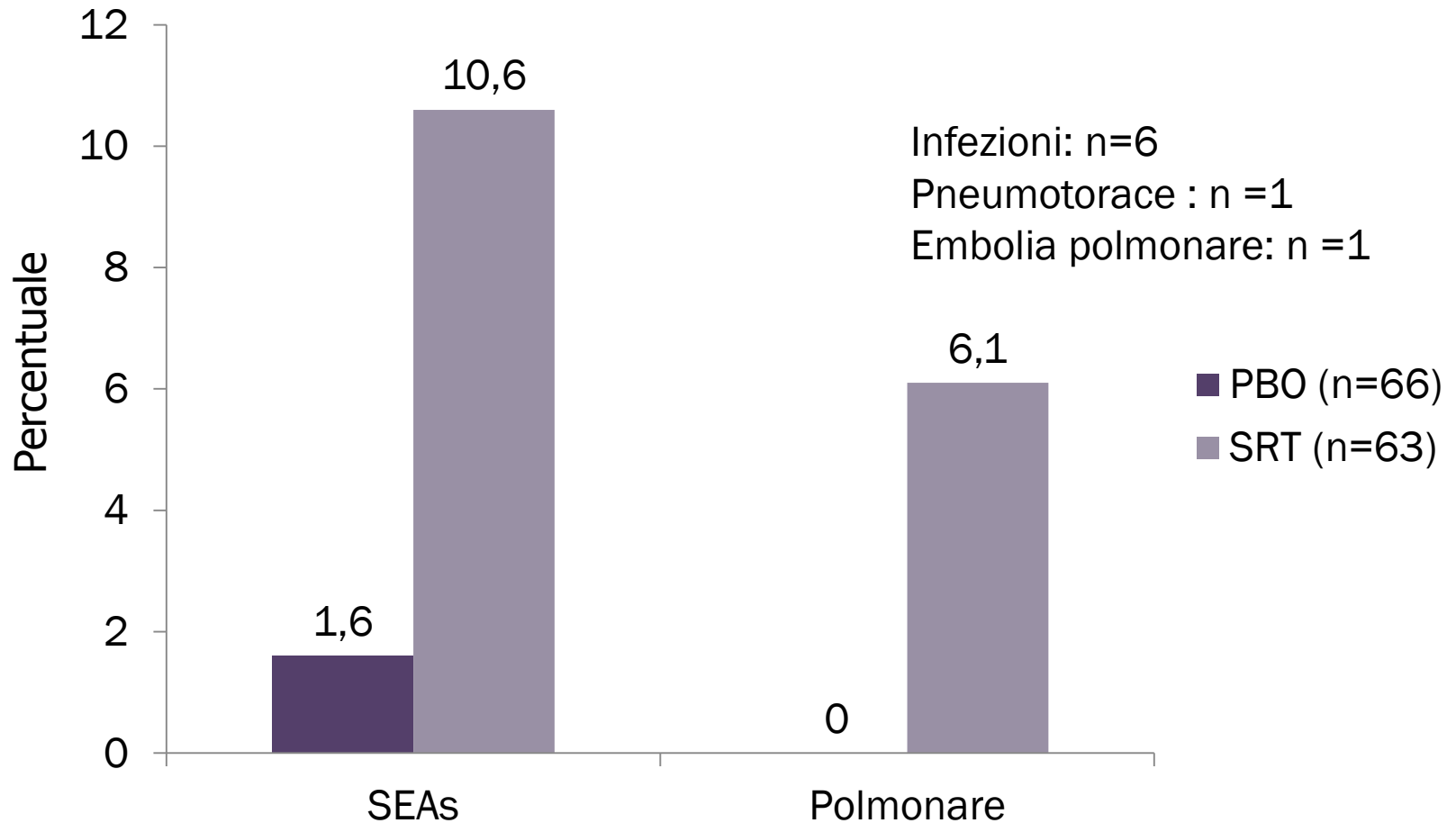


# DIADs 24-weeks: tollerabilità e sicurezza

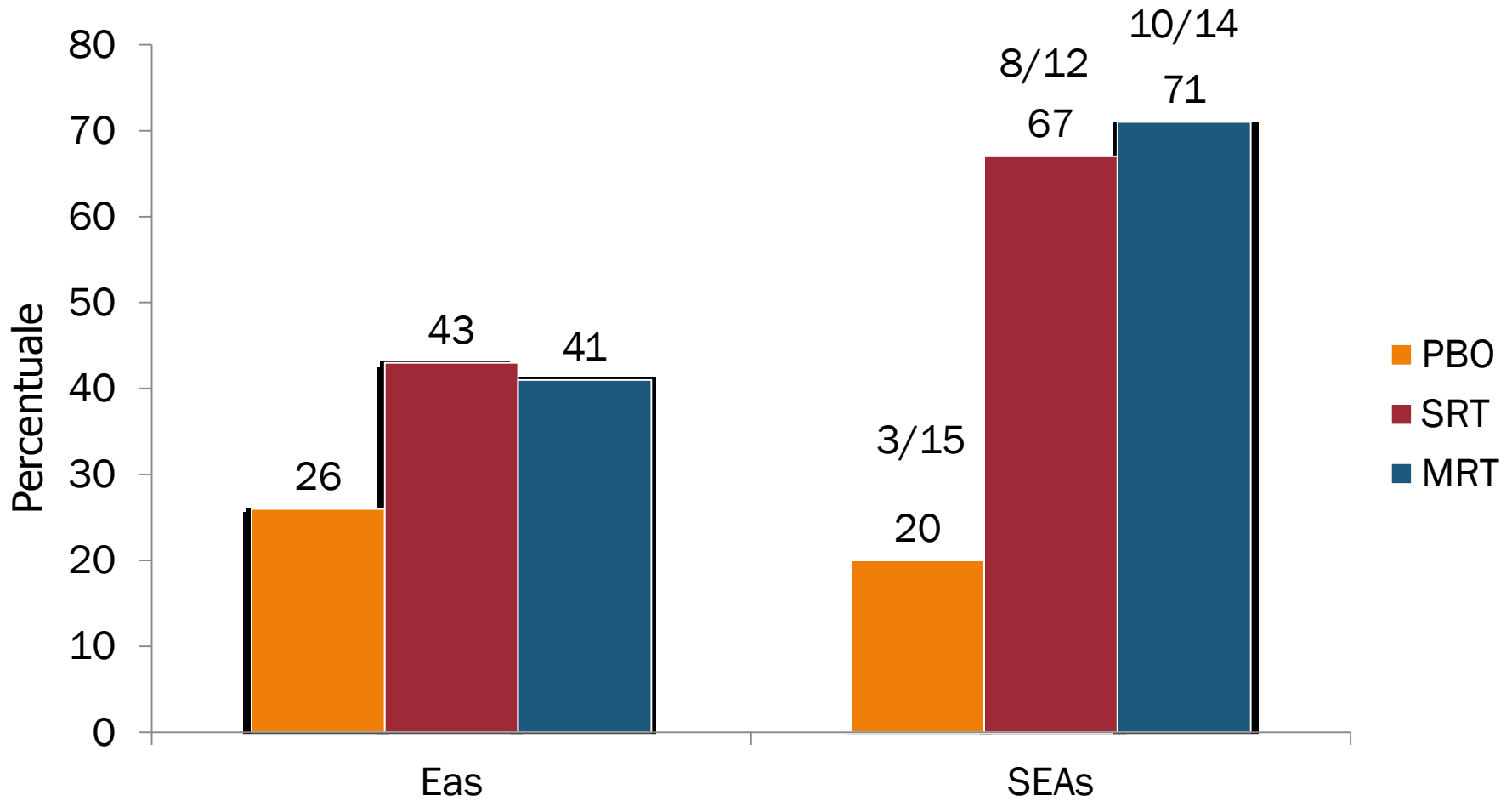


Weintraub et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 April ; 18(4): 332–340

# SAEs during 12-week extension phase



# Effetti collaterali



Banerjee S. et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD)<sup>1</sup>: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Vol 378 July 30, 2011: 403-16.

Clinicians and investigators need to reframe the way they think about the treatment of people with Alzheimer's disease who are depressed, and reconsider routine prescription of antidepressants

- AD come intervento di prima scelta solo per dAD molto severa (e rischio di suicidio)
- Blandi interventi psicosociali per 13 settimane

# Interventi psicosociali

---

- Sedute bisettimanali di 20-30 minuti
  - al bisogno colloquio telefonico tra una seduta e l'altra
  - reperibilità 24 ore su 24 per assistenza nella gestione di scompensi psicocomportamentali
- Contenuti:
  - Revisione e correzione dei programmi di cura
  - Supporto emozionale
  - Consulenza relativa a specifiche abilità di cura (es. igiene del corpo)
  - Discussione di materiale educativo *The 36-Hour Day* and *Practical Dementia Care*

Banerjee S. et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD)<sup>1</sup>: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Vol 378 July 30, 2011: 403-16.

Clinicians and investigators need to reframe the way they think about the treatment of people with Alzheimer's disease who are depressed, and reconsider routine prescription of antidepressants

- AD come intervento di prima scelta solo per dAD molto severa (e rischio di suicidio)
- Blandi interventi psicosociali per 13 settimane
- Interventi psicosociali con EBM

# EBM psychosocial interventions

- Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997; **52B**: 159–66.
- Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; **290**: 2015–22.
- Miller MD, Reynolds CF. Expanding the usefulness of interpersonal psychotherapy (IPT) for depressed elders with co-morbid cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; **22**: 101–05.
- Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WHL, Olderikkert MGM. Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; **62**: 1002–09.

Banerjee S. et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD)<sup>1</sup>: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Vol 378 July 30, 2011: 403-16.

Clinicians and investigators need to reframe the way they think about the treatment of people with Alzheimer's disease who are depressed, and reconsider routine prescription of antidepressants

- AD come intervento di prima scelta solo per dAD molto severa (e rischio di suicidio)
- Blandi interventi psicosociali per almeno tre mesi
- Interventi psicosociali con EBM
- Se non efficaci, AD



# Effetti collaterali a medio-lungo termine degli SSRI

---

- Sessuali (riduzione libido, anorgasmia)
- Aumento ponderale
- Effetti extrapiramidali
- Modificazioni nella aggregazione piastrinica
- SIADH (iponatriemia)
- Aumento prolattinemia
- Interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche

# Antidepressant treatment in Alzheimer's disease

The HTA-SADD trial has underscored the need for clinicians to think about creative alternatives to drug treatment for management of depression in people with dementia, and to use evidence-based techniques and partnerships with family carers.

