

8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ψυχοφαρμακολογίας  
ΣΑΜΟΣ 2019

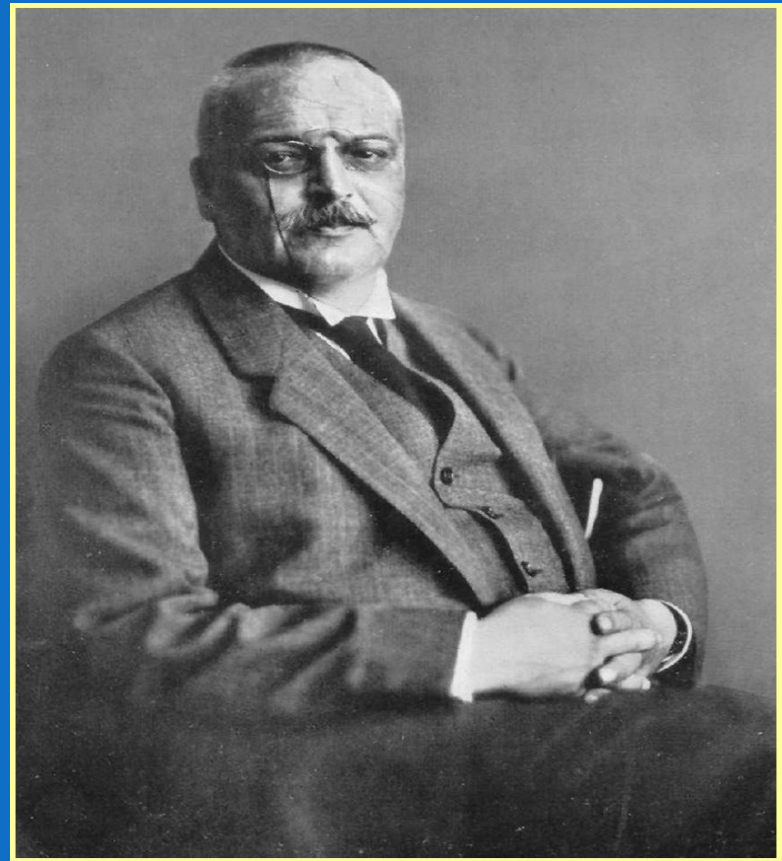
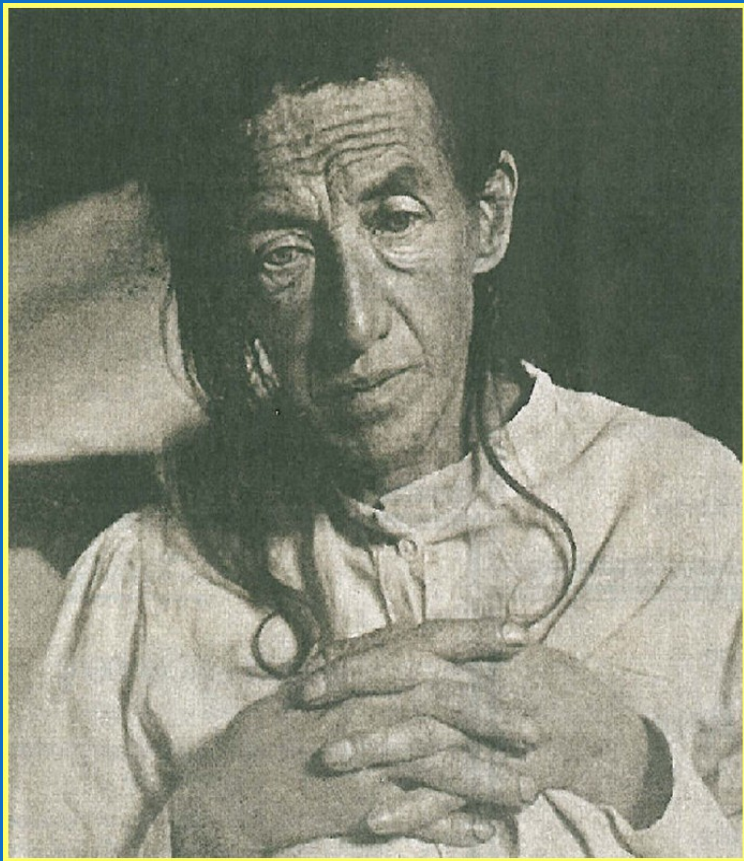
## Αντιμετώπιση των συμπεριφορικών διαταραχών στη νόσο alzheimer

ΕΥΕΡΙΝΑ ΚΑΤΙΡΤΖΟΓΛΟΥ

Ψυχίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης Μονάδα Ψυχογηριατρικής  
Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ

# Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (ΣΨΣ) στην ανοία N. alzheimer (1)

✓ Alois Alzheimer → Frau Auguste (1906)





Review Article

Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease:  
New treatment paradigms

Krista L. Lanctôt<sup>a,\*</sup>, Joan Amatniek<sup>b</sup>, Sonia Ancoli-Israel<sup>c,d</sup>, Steven E. Arnold<sup>e</sup>, Clive Ballard<sup>f,g</sup>,  
Jiska Cohen-Mansfield<sup>h</sup>, Zahinoor Ismail<sup>i</sup>, Constantine Lyketsos<sup>j</sup>, David S. Miller<sup>k</sup>, Erik Musiek<sup>l</sup>,  
Ricardo S. Osorio<sup>m</sup>, Paul B. Rosenberg<sup>n</sup>, Andrew Satlin<sup>o</sup>, David Steffens<sup>p</sup>, Pierre Tariot<sup>q</sup>,  
Lisa J. Bain<sup>r</sup>, Maria C. Carrillo<sup>s</sup>, James A. Hendrix<sup>s</sup>, Heidi Jurgens<sup>s</sup>, Brendon Boot<sup>t,u</sup>

Neuropsychiatric symptoms (NPSs) are hallmarks of Alzheimer's disease (AD), causing substantial distress for both people with dementia and their caregivers, and contributing to early institutionalization. They are among the earliest signs and symptoms of neurocognitive disorders and incipient cognitive decline, yet are under-recognized and often challenging to treat. The Alzheimer's Association's Research Roundtable, a consortium of experts from academia, industry, and regulatory agencies first addressed these challenges in 2010 [1].

Since then, there is renewed interest in mechanisms of NPSs and identification of effective treatments for these symptoms, in part through the efforts of the NPS professional interest area within the International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment [2]. In May 2016, the Research Roundtable revisited the topic, bringing together experts in the field to advance therapy development through a more comprehensive understanding of underlying mechanisms and application of novel clinical trial approaches.

## 2. History and overview

NPSs affect almost all individuals with dementia (97%) over the course of the disease [3], and although they fluctuate [4], they rarely disappear [5]. The effects on both patients and caregivers are severe: they are associated with impairment in activities of daily living [6], poor quality of life [7], earlier institutionalization [8], accelerated disease progression, increased mortality [9], caregiver stress [10], and increased cost of care [11].

Medical, environmental, and caregiver issues can impact the expression of NPSs, making the categorization of the symptoms challenging [12]. Each of these approaches has

## Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (ΣΨΣ) στην Ανοια N. alzheimer (2)

Συμπεριφορικά συμπτώματα

Επιθετικότητα (φυσική και λεκτική), φωνές, ανησυχία, εκνευρισμός, παθολογική περιπλάνηση, ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά, άρση αναστολών, χρηστική συμπεριφορά, «σύνδρομο ηλιοβασιλέματος»

Ψυχολογικά συμπτώματα

Άγχος, καταθλιπτική διάθεση, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις

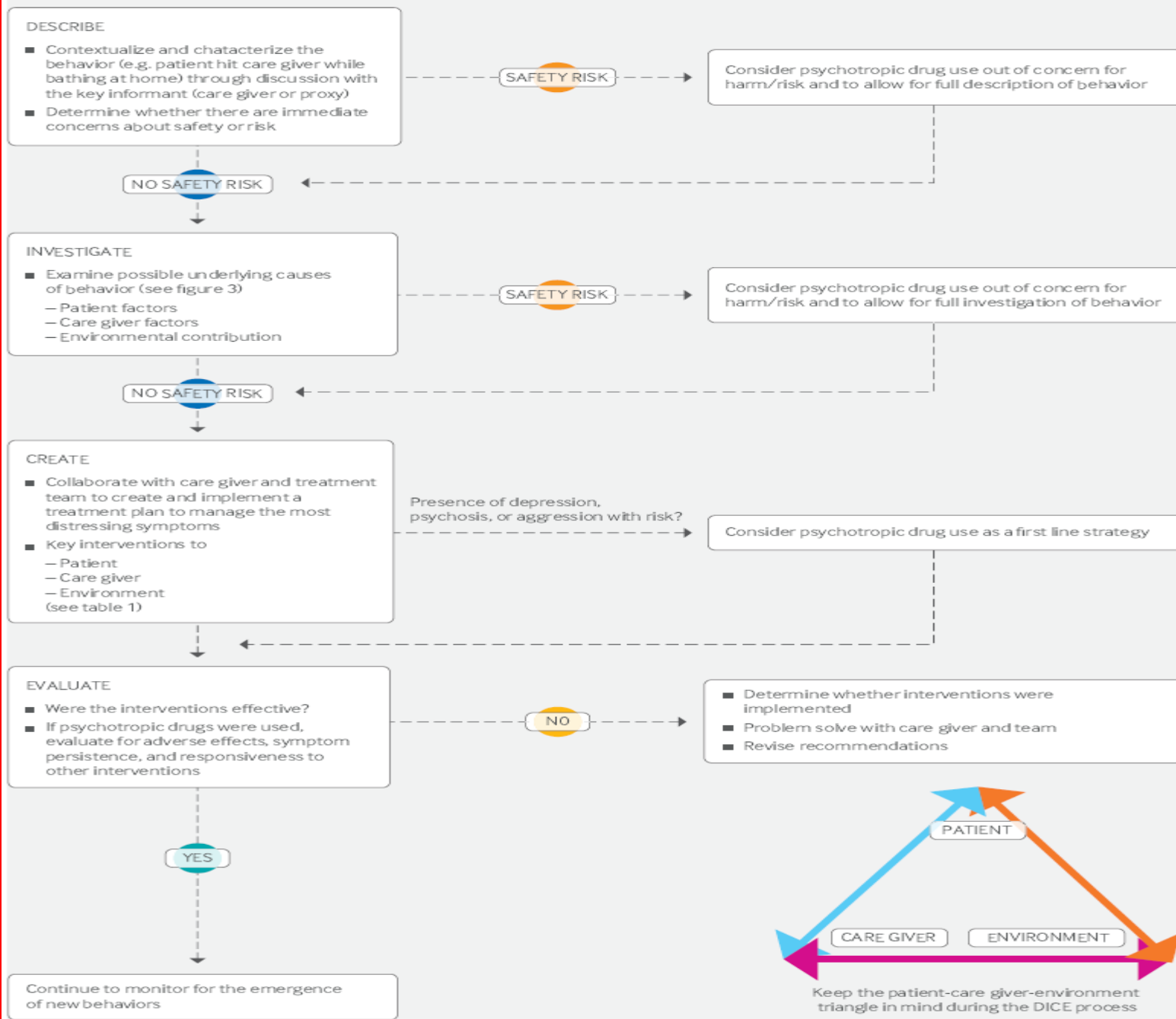


Fig 2 | The DICE (describe, investigate, create, and evaluate) approach

# Systematic review of recent dementia practice guidelines

JENNIFER NGO, JAYNA M. HOLROYD-LEDUC

**Table 3.** Selected recommendations for management of dementia with consensus from three or more guideline groups

## Evaluation of typical BPSD symptoms

- Assess for BPSD at the time of diagnosis and at regular intervals (i.e. 3 months) thereafter
- Identify and treat delirium that may be contributing to neuropsychiatric symptoms

## Non-pharmacologic management of typical BPSD symptoms

- Recommended therapies include music therapy and massage therapy
- Controversial therapies that cannot be recommended include aromatherapy and multisensory stimulation (also known as Snoezelen therapy)

## Pharmacologic management of typical BPSD symptoms

- Use medications sparingly only after non-pharmacologic approaches have failed, with awareness of side-effects
- Advise patients and families on the risks and benefits prior to commencement of pharmacotherapy
- Atypical antipsychotics are preferred (over typical antipsychotics)
- Low doses should be used and carefully up-titrated; taper as early as possible
- Those with DLB are very sensitive to antipsychotics; therefore, this therapy is not first line
- There is lack of consensus for using benzodiazepines, anticonvulsants, mood stabilizers and SSRIs in typical BPSD symptoms

## Evaluation and management of mood and other symptoms

- Evaluate for co-morbid depression
- Non-pharmacologic therapy, such as cognitive behavioural therapy or psychotherapy and reminiscence therapy, is recommended first
- In severe disease or after failed non-pharmacologic therapies, use an antidepressant; SSRIs are recommended, while tricyclic antidepressants are advised against
- Patients should be assessed for pain

# Φαρμακευτική Αντιμετώπιση ΣΥΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ Ν. ALZHEIMER

## Κατηγορία Φαρμάκων

Αντιψυχωτικά

Άτυπα & τυπικά αντιψυχωτικά

Αντικαταθλιπτικά

Τραζοδόνη

Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

Άλλα αντικαταθλιπτικά (π.χ. μιρταζαπίνη, βουπροπιόνη)

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Φάρμακα ενισχυτικά της νοητικής ικανότητας (cognitive enhancers)

Αναστολείς ακετυλ-χολινεστεράσης

Μεμαντίνη

Άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα

Αντιεπιληπτικά

Βενζοδιαζεπίνες

## Συμπτώματα-Στόχοι

Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης

Δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, ανησυχία, επιθετικότητα, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία

Καταθλιπτική συμπτωματολογία, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία

Καταθλιπτική συμπτωματολογία

Καταθλιπτική συμπτωματολογία

Νοητικές δ/χές, απάθεια, παθολογική κινητική συμπεριφορά, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία, ψυχωσική συμπτωματολογία

Νοητικές δ/χές, επιθετικότητα, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία

Επιθετικότητα, ανησυχία, μανιακόμορφη συμπτωματολογία, δ/χές ύπνου

Άγχος, ανησυχία, δ/χές ύπνου

## Αντιψυχωτικά (1)

Έως 60% των ασθενών σε μονάδες φροντίδας (Gentile S. *Psychopharmacology* 2010)

**A1G:** Αλοπεριδόλη αποτελεσματική στην επιθετικότητα (1.2-3.5 mg/d; ES 0.31; 95% CI 0.49 to -0.13) (Kales HC et al. *Am J Psychiatry* 2012)

**A2G:** αρνητικά αποτελέσματα (Chiu Y et al. *Health Policy* 2015; Yury CA & Fisher JE. *Psychother Psychosom* 2007; Dutcher SK et al. *J Am Geriatr Soc* 2014; Schneider LS et al. *N Engl J Med* 2006; Barak Y et al. *Int Psychogeriatr* 2011;)

**A2G:** “τουλάχιστον μέτρια αποτελεσματικότητα” (MA H et al. *J Alzheimers Dis* 2014; Wang J et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; Tan L et al. *Alzheimers Res Ther* 2015; Maher AR & Theodore G. *J Manag Care Pharm* 2012)

• **Ρισπεριδόνη, Ολανζαπίνη, Αριπιπραζόλη, Κουετιαπίνη, Αμισουλπρίδη**



# Αντιψυχωτικά (2)

## 1. Άτυπα ή τυπικά ???

(Gareri P et al. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004)

## 2. Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ???

(Public Health Advisory, April 2005)

## 3. Διάρκεια ???

**Table 5.** Daily Dose Limits for Antipsychotic Medications Used to Treat Residents With Behavioral Symptoms of Dementia

Antipsychotic Name	Maximum Total Daily Dosage (mg)
Chlorpromazine (FG)	75
Fluphenazine (FG)	4
Haloperidol (FG)	2
Loxapine (FG)	10
Molindone (FG)	10
Perphenazine (FG)	8
Thioridazine (FG)	75
Thiothixene (FG)	7
Trifluoperazine (FG)	8
Aripiprazole (SG)	10
Clozapine (SG)	50
Olanzapine (SG)	5
Quetiapine (SG)	150
Risperidone (SG)	2
Ziprasidone (SG)	(Not adequately studied)

Original Study—Brief Report

## Discontinuation of Long-Term Antipsychotic Drug Use for Behavioral and Psychological Symptoms in Older Adults Aged 65 Years and Older With Dementia

Ellen Van Leeuwen MD<sup>a,b,\*</sup>, Mirko Petrovic MD, PhD<sup>c</sup>, Mieke L. van Driel MD, PhD<sup>b,d</sup>, An IM De Sutter MD, PhD<sup>b</sup>, Robert Vander Stichele MD, PhD<sup>a</sup>, Tom Declercq MD<sup>b</sup>, Thierry Christiaens MD, PhD<sup>a</sup>

**Table 2**  
Clinical and Health Services Outcomes in Trials of Antipsychotic Discontinuation

Outcomes	Results	Number of Trials and Participants	Quality of Evidence (Grade)	Comments
Behavioral and psychological symptoms; follow-up 1–8 mo	No difference in NPI scores (N = 2, pooled); no difference on “scales measuring overall behavior and psychological symptoms” (N = 5, not pooled)	7 RCTs, 519 participants	Low	Subgroup analyses according to baseline NPI-score ( $\leq 14$ or $> 14$ ). Participants with NPI $\leq 14$ : less agitated in the discontinuation group. Participants with NPI $> 14$ : discontinuation led to worsening of BPSD in some patients
Adverse events; assessed with various scales; follow-up 1–8 mo	No difference	5 RCTs, 381 participants	Low	
Quality of life (QoL); assessed with various scales; follow-up 3 mo–25 wk	No difference	2 RCTs, 119 participants	Low	No difference between discontinuation and continuation groups in the overall cohort or in subgroups with baseline NPI score above or below the median
Cognitive function; assessed with various scales; follow-up 1–8 mo	No difference	5 RCTs, 365 participants	Low	
Use of physical restraint; follow-up 1 mo	No difference	1 RCT, 36 participants	Very low	Conclusion made by the authors but not supported by data
Mortality; assessed with various scales; follow-up 4–12 mo	No difference	2 RCTs, 275 participants	Very low	In a long-term follow-up of 36 mo after the 12 mo randomized discontinuation trial, we were uncertain whether discontinuation decreased mortality

## Τυπικά Αντιψυχωτικά

Εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, αντιχολινεργική δράση (ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσουρία, θάμβος όρασης), καταστολή, πτώσεις, ορθοστατική υπόταση, δ/χες στην καρδιακή αγωγιμότητα, ελάττωση του ουδού πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium, ΑΕΕ, θάνατος

## Άτυπα Αντιψυχωτικά

Δυσλιπιδαιμία, μικρή ανοχή στη γλυκόζη και κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ, πρόσληψη βάρους, πτώσεις, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, υψηλός κίνδυνος ΑΕΕ και αγγειακών συμβαμάτων, πνευμονία, θάνατος

Λιγότερο συχνά: δ/χές στην καρδιακή αγωγιμότητα, αντιχολινεργική δράση, εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium

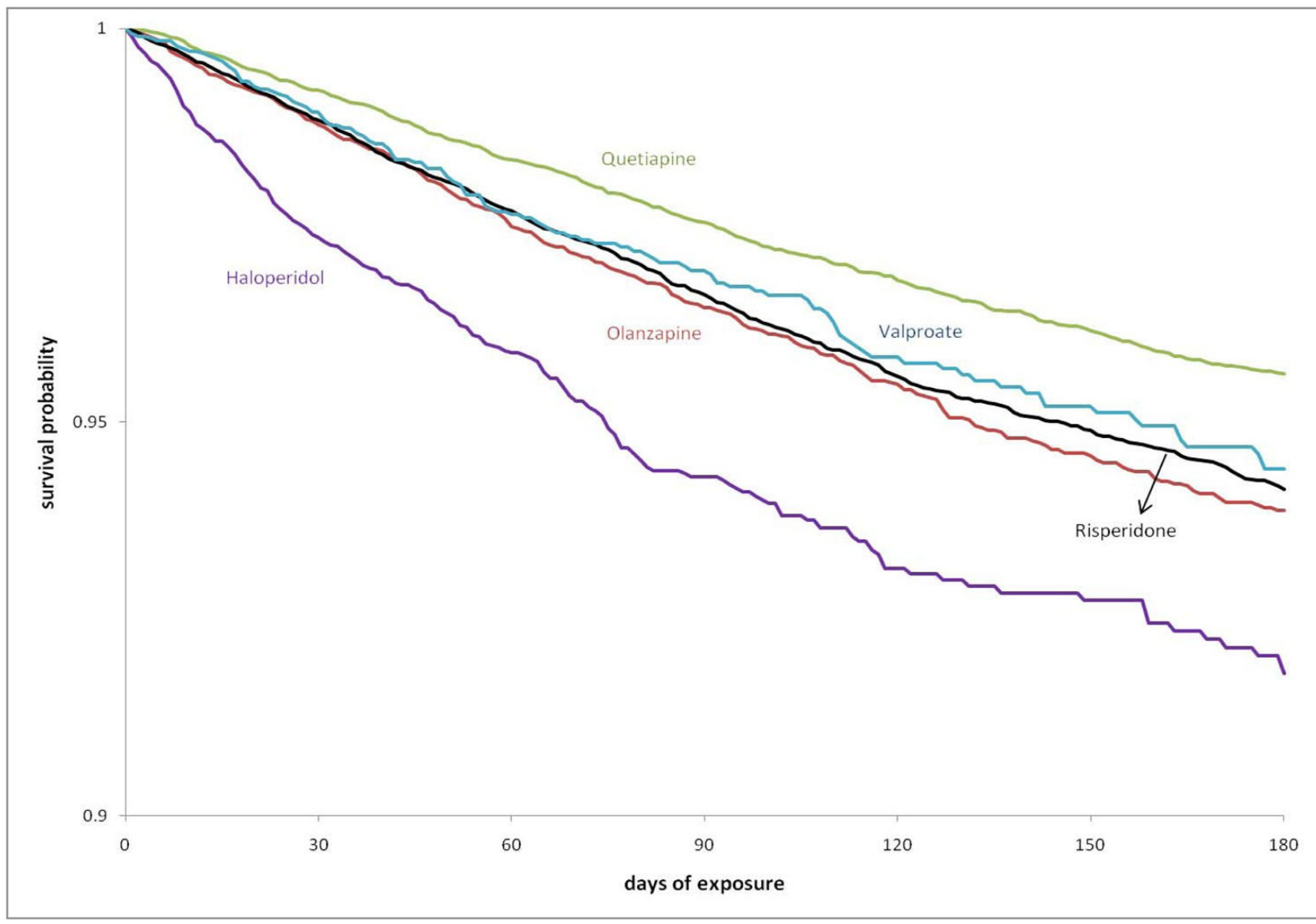
Ολανζαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, δυσλιπιδαιμία, αντιχολινεργική δράση

Ρισπεριδόνη: σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ορθοστατικής υπότασης, καταστολής

Κουετιαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, καταστολή, ορθοστατική υπόταση

Ζιπρασιδόνη: επιμήκυνση του QTc

Κλοζαπίνη: αντιχολινεργική δράση, ορθοστατική υπόταση, ακοκκιοκυτταραιμία



HC Kales et al. Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*, 2012

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ - αντιψυχωτικά

- Συστηματική και όχι περιστασιακή χορήγηση
- Χορήγηση από του στόματος
- Συνήθως η λήψη τους μία φορά το 24ωρο είναι επαρκής
- Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κρίνεται απαραίτητη η άμεση μείωση ή/και διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής
- Περιοδικές προσπάθειες μείωσης ή/και διακοπής της αγωγής (συνήθως κάθε 3 μήνες)
- Σκευάσματα με σημαντικές αντιχολινεργικές ιδιότητες καλό είναι να αποφεύγονται
- Συνήθως η λήψη γίνεται κατά τις απογευματινές/βραδινές ώρες
- Χαμηλές δόσεις έναρξης και αργή αύξηση δόσεων

# Use of Antipsychotics for the Treatment of Behavioral Symptoms of Dementia

The Journal of Clinical Pharmacology  
2016, 56(9) 1048–1057  
© 2016, The American College of  
Clinical Pharmacology  
DOI: 10.1002/jcph.731

H. Karl Greenblatt, BA and David J. Greenblatt, MD

Table 4. Topics Proposed for Discussions Between the Treating Physician and the Patient's Family or Caregivers

1. The patient's symptoms can no longer be nonpharmacologically managed in a way that preserves the patient's dignity and/or ensures a reasonable environment for other patients. (Note that if the patient poses an immediate physical danger to the self or others, this is a critical consideration. In this scenario, a caregiver's consent may not be necessary before starting antipsychotic therapy.)
2. Potentially reversible and treatable causes of the patient's symptoms have been evaluated and ruled out.
3. There are no approved drug treatments for the patient's observed symptoms, but based on available evidence and the clinician's experience, antipsychotics are more likely than not to ease symptoms to a greater degree than placebo. Therefore, the clinician recommends starting antipsychotic therapy at this time.
4. There is considerable, but not overwhelming, evidence that antipsychotics are associated with an increased risk of sudden death in dementia patients. It is not clear which individual drugs carry a greater or lesser mortality risk. (It may be useful for clinicians to provide their own experience with this clinical situation.)
5. The FDA has issued a Black Box Warning regarding the above risk. However, this does not mean that the patient is likely to die once he or she begins antipsychotic therapy, or that prescribing is not permitted. The absolute risk with any drug is small. A Black Box Warning is a cautionary statement regarding the risks associated with a drug, not a statement as to whether the potential benefits may outweigh the potential risks.

# ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ (1)

Εκλεκτικοί Αναστολεις Επαναπροσληψη Σεροτονινης

## Κατάθλιψη στην άνοια ΝΑ:

“Καλή ανεκτικότητα & ανταπόκριση” (Bains J et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Ballard C et al. *CNS Drugs* 2010)

• “Χωρίς σαφές όφελος” (Banerjee S et al. *Lancet* 2011)

Η αρχική μελέτη DIADS, έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα της σερτραλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της κατάθλιψης στην άνοια ΝΑ, αλλά μία μεταγενέστερη επανάληψη δεν επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα (Lyketsos CG et al *Am J Psychiatry* 2000; Lyketsos CG et al, *Arch Gen Psychiatry* 2003)

“Η Σερτραλίνη δεν υπερείχε του placebo στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης ( $p=0.11$ )” (Rosenberg PB et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010)

# ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ (2)

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπροσληψής Σεροτονίνης

## Κατάθλιψη στην άνοια ΝΑ:

- **Σερτραλίνη, σιταλοπράμη & εσιταλοπράμη** (Ballard C et al. *CNS Drugs* 2010)
- **Ιμιπραμίνη, κλομιπραμίνη, σερτραλίνη, φλουοξετίνη, βενλαφαξίνη** [κλινικά σημαντική βελτίωση (OR) 2.12, 95% CI 0.95-4.70, ύφεση (OR) 1.97, 95% CI 0.85-4.55] (Nelson JC & Devanand DP. *J Am Geriatr Soc* 2011; Thompson S et al. *Can J Psychiatry* 2007)

## ΣΨΣ στην άνοια ΝΑ:

**Σιταλοπράμη, σερτραλίνη** → μέτρια βελτίωση των ΣΨΣ (Henry G et al. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011), αποτελεσματικότητα στην ανησυχία (Gauthier S et al. *Int Psychogeriatr* 2010; Seitz D et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Pollock BG et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, Porsteinsson AP. *JAMA* 2014, Schneider LS et al. *Am J Psychiatry* 2016; Leonpacher AK et al. 2016; Viscogliosi G et al. *J Am Med Dir Assoc* 2017)



## Αντικαταθλιπτικά (3)

- ✓ **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης:** σερτραλίνη και βενλαφαξίνη → παρόμοια αποτελεσματικότητα σε ανοϊκούς ασθενείς με κατάθλιψη (Mokhber N et al. *Pharmacopsychiatry* 2014) (de Vasconcelos Cunha UG et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007)
- ✓ **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/MAOIs:** ανεπιθύμητες ενέργειες !!!
- ✓ **Μιρταζαπίνη:** Σερτραλίνη ή Μιρταζαπίνη και placebo → όχι σημαντικές διαφορές, μετά από 13 εβδ (Svs.P,  $p=0.10$ , Mvs.P,  $p=0.99$ , Svs.M,  $p=0.11$ ). Περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα φαρμάκων (S:43%,  $p=0.01$  και M: 41%,  $p=0.03$ ) (Banerjee S et al., 2011)
- ✓ **Τραζοδόνη:** μέτρια αποτελεσματικότητα (Seitz D et al. *Cochrane Database Syst Rev*

## Φάρμακα

## Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)

SSRIs	Ναυτία, έμετος, διαρροϊκές κενώσεις, <b>υπονατριαιμία</b> , σεξουαλική δυσλειτουργία, ανησυχία, άγχος, ακαθυσία και παρκινσονική συμπτωματολογία, διαταραχές ύπνου, <b>αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (ειδικά σε περίπτωση συγχορήγησης αντισταμοπεταλιακών σκευασμάτων)</b> , πτώσεις, σεροτονινεργικό σύνδρομο
SNRIs	Αρτηριακή υπέρταση σε υψηλές δόσεις
Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά	Καρδιοαγγειακές (ορθοστατική υπόταση, διαταραχές αγωγιμότητας) και αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θάμβος όρασης, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσουρία, δυσκοιλιότητα, καταστολή, επιδείνωση νοητικών δυσλειτουργιών), delirium
MAOIs	Κίνδυνος υπερτασικής κρίσης με πρόσληψη τυραμίνης, σεροτονινεργικό σύνδρομο με συγχορήγηση SSRIs
Τραζοδόνη	Υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ξηροστομία, πιο σπάνια πριαπισμός
Μιρταζαπίνη	Καταστολή, πρόσληψη βάρους, πιο σπάνια ηπατοτοξικότητα και ουδετεροπενία

**Results:** Of 5473 patients with AD, 22.8% were prescribed an antidepressant in a 1-year window around dementia diagnosis. Of these, 2415 (44.1%) died in the follow-up period [mean (standard deviation) 3.5 (2.4) years]. Prescription of an antidepressant, both before and after dementia diagnosis, was significantly associated with higher mortality after adjusting for a broad range of potential confounders including symptom severity, functional status, and physical illness (hazard ratio 1.22; 95% confidence interval 1.08–1.37 for prescription prior to dementia diagnosis; 95% confidence interval 1.04–1.45 for prescription post dementia diagnosis). In stratified analyses, risks remained significant in those without neuropsychiatric symptoms.

**Conclusions:** The prescription of antidepressants around the time of dementia diagnosis may be a risk factor for mortality.

© 2017 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Multivariate Cox Regression Analyses of Association between Receiving Antidepressant Treatment and Mortality

Multivariate Cox Regression Models	Antidepressant receipt prior to (and) post dementia diagnosis	Antidepressant receipt post dementia diagnosis only
	Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
Unadjusted	1.15 (1.04–1.29)*	1.26 (1.08–1.46)*
Adjusted for demographics <sup>†</sup> and cognitive scores	1.29 (1.16–1.44)*	1.32 (1.13–1.55)*
Adjusted for demographics <sup>†</sup> , cognitive scores and all mental health and functional problems HoNOS65+ subscales	1.24 (1.10–1.39)*	1.28 (1.09–1.51)*
Adjusted for demographics <sup>†</sup> , cognitive scores and hospitalization, HoNOS65+ physical illness subscale, and vascular comorbidity	1.22 (1.09–1.36)*	1.26 (1.08–1.48)*
Fully adjusted (for demographics <sup>†</sup> , cognitive scores, and all HoNOS65+ subscales, and vascular comorbidity)	1.20 (1.06–1.35)*	1.25 (1.06–1.48)*
Adjusted using propensity score as covariate	1.22 (1.08–1.37)*	1.22 (1.04–1.45)*



ELSEVIER

JAMDA

journal homepage: [www.jamda.com](http://www.jamda.com)

Original Study

Associations of Neuropsychiatric Symptoms and Antidepressant Prescription with Survival in Alzheimer Disease

Christoph Mueller MD<sup>a,b,\*</sup>, Jonathan Huntley PhD<sup>a,b</sup>, Brendon Stubbs PhD<sup>a,b</sup>, Andrew Sommerlad MSc<sup>c,g</sup>, André F. Carvalho MD<sup>d</sup>, Gayan Perera PhD<sup>a</sup>, Robert Stewart MD<sup>a,b</sup>, Nicola Veronese MD<sup>e,f</sup>

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ - αντικαταθλιπτικά

- Κλινικά σημαντική, επίμονη καταθλιπτική διάθεση: έναρξη αντικαταθλιπτικής αγωγής
- SSRIs ως φάρμακα πρώτης εκλογής
- Δόση έναρξης χαμηλή και αύξηση αργή
- Σε ΜΚΕ η αγωγή πρέπει να συνεχιστεί για 1-2 χρόνια για την αποφυγή υποτροπής
- Πιο ασφαλή: σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη, βενλαφαξίνη, μιρταζαπίνη
- Σταδιακή μείωση προς διακοπή του αντικαταθλιπτικού κρίνεται αναγκαία προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης
- Τακτικός έλεγχος των επιπέδων Na

# Αναστολεις ακετυλχολινεστεραση

Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των μελετών (Trinh N et al. *JAMA* 2003; Howard R et al. *N Engl J Med* 2007; Rodda J et al. *Int Psychogeriatr* 2009; Gauthier S et al. *Int psychogeriatr* 2010)

Μελέτες που εξέτασαν συγκεκριμένα ΣΨΣ και όχι το σύνολο αυτών, βρήκαν ότι η απάθεια, η παθολογική κινητική δραστηριότητα, η κατάθλιψη και το άγχος δυνητικά ανταποκρίνονται καλύτερα σε αγωγή με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης (Cummings JL. *Rev Neurol Dis* 2004; Holmes C et al, *Neurology* 2004; Feldman H et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; Campbell N et al. *Clin Interv Aging* 2008; )

Πιθανή επιδείνωση των ΣΨΣ σε διακοπή του αναστολέα (Holmes C et al, *Neurology* 2004)

# Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: a retrospective survival analysis

CHRISTOPH MUELLER<sup>1,2</sup>, GAYAN PERERA<sup>1</sup>, RICHARD D. HAYES<sup>1</sup>, HITESH SHETTY<sup>2</sup>, ROBERT STEWART<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** dementia is increasingly recognised as life-limiting condition. Although the benefits of acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) on cognition and function are well established, their effect on survival is less clear.

**Objective:** to investigate associations between AChEI prescription and mortality in patients with Alzheimer's dementia (AD) in a naturalistic setting, using detailed baseline data on cognition, functioning, and mental and physical wellbeing.

**Methods:** we used a large mental healthcare database in South London, linked to Hospital Episode Statistics and Office for National Statistics mortality data, to assemble a retrospective cohort. We conducted a survival analysis adjusting for a wide range of potential confounders using propensity scores to reduce the impact of confounding by indication.

**Results:** of 2,464 patients with AD, 1,261 were prescribed AChEIs. We detected a strong association between AChEI receipt and lower mortality (hazard ratio = 0.57; 95% CI 0.51–0.64). This remained significant after controlling for a broad range of potential confounders including psychotropic co-prescription, symptom severity, functional status and hospital admissions (hazard ratio = 0.77; 95% CI 0.67–0.87).

**Conclusions:** in a large cohort of patients with AD, AChEI prescription was associated with reduced risk of death by more than 20% in adjusted models. This has implications for individual care planning and service development.

# MEMANTINΗ

Μέτρια αποτελεσματικότητα στα ΣΨΣ στην άνοια

Μεμονωμένα συμπτώματα → καλύτερη ανταπόκριση παρουσίασαν οι ψευδαισθήσεις, το παραλήρημα, η ανησυχία, η επιθετικότητα και ο εκνευρισμός

(Gauthier S, Loft H & Cummings J. *Int Geriatr Psychiatry* 2008; Wilcock G et al. *J Clin Psychiatry* 2008; McShane R et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Tible OP et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; Savaskan E et al. *Praxis* 2014) vs (Ballard C et al. *J Am Med Dir Assoc* 2015; Fox C et al. *PLoS One* 2012)

# Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis

Ruey Chen<sup>1</sup>, Pi-Tuan Chan<sup>2</sup>, Hs Yu Chen<sup>6,7,8</sup>, Kuei-Ru Chou<sup>1,9,10</sup>

## Results

Compared with patients who received donepezil alone, those who received donepezil in combination with memantine exhibited limited improvements in **cognitive functions ( $g = 0.378$ ,  $p < .001$ ), BPSD ( $g = -0.878$ ,  $p < .001$ ) and global functions ( $g = -0.585$ ,  $p = .004$ ).**

Gradual titration of memantine plus a fixed dose and gradual titration of donepezil as well as a fixed dose and gradual titration of memantine resulted in limited improvements in cognitive functions ( $g = 0.371$ ,  $p = .005$ ), BPSD ( $g = -0.913$ ,  $p = .001$ ), and global functions ( $g = -0.371$ ,  $p = .001$ ).

**Table 2. Subgroup analysis results of study outcomes.**

	Cognition Function					Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia					Global Functions				
	No. of Trials	Hedges' g (95% CI)	P value	Overall P value	$I^2$	No. of Trials	Hedges' g (95% CI)	P value	Overall P value	$I^2$	No. of Trials	Hedges' g (95% CI)	P value	Overall P value	$I^2$
Intervention characteristics															
Combination of donepezil alone vs. memantine and donepezil at 24 weeks	6	0.391 (0.180–0.603)	0.001		50.981	4	-0.767 (-1.314 to -0.219)	.006		79.920	3	-0.583 (-1.145 to -0.021)	.042		91.081
Treatment effects of memantine dose				.864	57.15				.068	82.12				0.001**	89.488
Gradual Titration (5–20 mg)	7	0.371 (0.111–0.631)	0.005			7	-0.913 (-1.349 to -0.476)	.001			4	-0.371 (-0.676 to -0.066)	.001		
Fix Dose(10/20 mg)	3	0.408 (0.178–0.591)	0.018			1	-0.756 (-1.85 to -0.339)	.176			1	-2.367 (-3.503 to -1.231)	.069		



# Αντιεπιληπτικά

- **Καρβαμαζεπίνη** → αρκετά καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση επιθετικότητας, ανησυχίας, μανιακόμορφων εκδηλώσεων, σεξουαλικά ανάρμοστης συμπεριφοράς (Yeh YC & Ouyang WC. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; Tariot PN et al. *Am J Psychiatry* 1998; Olin JT et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001) (περιορισμένα δεδομένα + ανεπιθύμητες ενέργειες!!!)
- **Βαλπροϊκό:** Δεν προλαμβάνει την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων, ούτε ωφελεί στη θεραπεία τους (Tariot PN et al. *Arch Gen Psych* 2011; Porsteinsson AP et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; Tariot PN et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; Sival RC et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; Konovalov S et al. *Int Psychogeriatr* 2008, Lonergan E et al. *Cochrane Database System Rev* 2009)

Σε μεμονωμένους ασθενείς: όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση ή καλή ανεκτικότητα στα αντιψυχωτικά, σε σημαντικούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή μέτριου βαθμού ανησυχία χωρίς ψυχωτική συμπτωματολογία

Ανεπαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά

# βενζοδιαζεπινες

15-30% ασθενών με άνοια (Seitz DP et al. *Int Psychogeriatr* 2013; Saarelainen L et al. *J Alzheimers Dis* 2016)

Προτείνεται να αποφεύγονται λόγω πολλών παρενεργειών (Tampi RR & Tampi DJ. *Am J Alzheimers Dis other Demen* 2014)

Όταν τα περιστατικά ανησυχίας εμφανίζονται σποραδικά ή χρειάζεται να κατασταλεί ο ασθενής προκειμένου να πραγματοποιηθεί παρακλινικός έλεγχος, στον οποίο αντιδρά (Peisah C et al. *Intern Med* 2011; Azermi et al. *Ageing Res Rev* 2011)

Βραχυχρόνια χρήση, χαμηλές δόσεις, σκευάσματα με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής

Αν η χορήγηση παραταθεί χρονικά πέραν των 4-6 εβδομάδων, απαιτείται σταδιακή διακοπή προκειμένου να αποφευχθούν φαινόμενα απόσυρσης (Madhusoodanan S & Bogunovic OJ. *Expert Opin Drug Saf* 2004)

## ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- **Μελατονίνη:** Ανεπαρκής τεκμηρίωση για τις νοητικές διαταραχές της νόσου. Μέτρια αποτελεσματικότητα στα ΣΨΣ
- **Λίθιο:** Δεδομένα για χρήση του στην αντιμετώπιση της ανησυχίας λίγα, ανεπαρκή και αντικρουόμενα
- **Μεθυλφαινιδάτη:** Μεγαλύτερη βελτίωση της απάθειας σε όσους έλαβαν μεθυλφαινιδάτη (Rosenberg PB et al. 2013) αλλά και μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Herrmann N et al. 2008)
- **Β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές:** χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηριωμένη χρήση τους στην ανησυχία και επιθετικότητα (μεγάλες δόσεις προπρανολόλης → ανεπιθύμητες ενέργειες)

# Cannabinoids for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia

Rajesh R Tampi<sup>\*1</sup>, Juan J Young<sup>1</sup> & Deena J Tampi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, MetroHealth, Cleveland, OH, 44109, USA

<sup>2</sup>Diamond Healthcare, Richmond, VA, 23219, USA

\*Author for correspondence: Tel.: +203 809 5223; [rajesh.tampi@gmail.com](mailto:rajesh.tampi@gmail.com)



“There is evidence to suggest that cannabinoids can reduce neurodegeneration, neuroinflammation and have neuroprotective effects through the activation of the CB1 and CB2 receptors”

Seven of the eight studies indicated that symptoms of BPSD improved with the use of cannabinoids [13–18,20]. Only one study found that there was no benefit to using THC when compared with placebo in the treatment of BPSD over a 12-week period at a maximum dose of 3 mg a day [19]. Behaviors that were improved with the use of cannabinoids included, agitation, aggression, impulsivity, nocturnal restlessness, wandering and poor sleep. It was unclear from these studies whether any particular type of BPSD responded better to the treatment with the cannabinoids.

## Electroconvulsive Therapy for Agitation and Aggression in Dementia: A Systematic Review.

van den Berg JF<sup>1</sup>, Kruithof HC<sup>2</sup>, Kok RM<sup>2</sup>, Verwijk E<sup>3</sup>, Spaans HP<sup>4</sup>.

# Palliating Severe Refractory Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: Is There a Role for Electroconvulsive Therapy?

*Tyler S. Kaster, M.D., Daniel M. Blumberger, M.D., M.Sc., F.R.C.P.C.*

synthesize this diverse literature. The authors included all studies for which the primary ECT indication was NPS in dementia. Seventeen studies were included: a single prospective study and 16 retrospective studies of varying design and quality. Although a quantitative analysis was not possible because of low study quality and heterogeneity, the authors made two conclusions: (1) 88% of individuals with NPS treated with ECT demonstrated a clinically significant improvement and (2) adverse effects from ECT were mild or

transient. Although the former is likely an overestimate and the latter an underestimate of true effect, these results indicate that ECT may have a role in palliating severe and refractory NPS.

# Συμπερασματα

- Αποκλεισμός σωματικής νόσου
- Στόχευση στα συμπτώματα που χρειάζονται παρέμβαση
- Προτεραιότητα στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις
- Η επιλογή του φαρμακευτικού σκευάσματος γίνεται «ζυγίζοντας» **όφελος και παρενέργειες και εις γνώση των ασθενών ή/και των οικείων**
- Έναρξη με χαμηλές δόσεις, αργή τιτλοποίηση (αν χρειαστεί). Στόχος η χαμηλότερη δυνατή δόση για το μικρότερο δυνατό διάστημα
- Επανεκτίμηση για τη δράση, τις παρενέργειες και την πιθανότητα άσκοπης λήψης φαρμάκου
- ✓ Τα αντιψυχωτικά δεν πρέπει να είναι η ρουτίνα στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ της άνοιας
- Τα αντικαταθλιπτικά είναι προτιμότερο να τίθενται σε σοβαρές μορφές κατάθλιψης της άνοιας

# Μελλοντικές στρατηγικές

Η γνώση της αιτιοπαθογένειας των NPS και της δράσης των διαθέσιμων φαρμάκων, θα προσφέρει αποτελεσματικότερες βιολογικές θεραπείες

Περαιτέρω έρευνα μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων

Αναπτυσσόμενα μοντέλα ολοκληρωμένης και εξατομικευμένης θεραπείας

Click icon to add picture

Ευχαριστω για την προσοχη σας