



Depresja i otępienie: w poszukiwaniu fenotypów i efektywnego leczenia

PTA 9-10.06.2017

T.Parnowski PTPG,RJP PAN

Objawy kliniczne

Depresja

Płaczliwość
obniżony nastrój
anhedonia
poczucie winy
Poczucie
bezwartościowości
pesymizm
drażliwość

Objawy odrębne

Wegetatywne

Spowolnienie
psychoruchowe

Rytmu biologiczne

Depresja + Otępienie

utrata zainteresowań
Pogorszenie socjalizacji
funkcje poznawcze ↓
objawy psychotyczne
labilność afektu
lęk
Apatia
Abulia
Spowolnienie
psychoruchowe

Kryteria depresji w AD

Alexopoulos:Lancet,2005,365,9475,1961-1970

- ▶ **Kliniczne nasilenie objawów depresji**
- ▶ **3 lub więcej objawów depresyjnych przez 2 tygodnie** wpływających na zmianę funkcjonowania.
- ▶ Obecność obniżonego nastroju, brak pozytywnych emocji lub odczuwania przyjemności.
- ▶ **Inne objawy depresyjne** : znacząco obniżony nastrój, smutek, beznadziejność, płaczliwość, obniżenie radości z kontaktów społecznych i aktywności; izolacja społeczna; zaburzenia apetytu, snu; pobudzenie lub zahamowanie, drażliwość, zmęczenie lub utrata energii; uczucie bezwartościowości, beznadziejności, lub nieadekwatne poczucie winy; nawracające myśli o śmierci, myśli, plany lub próby samobójcze .
- ▶ Objawy **nie** mogą być spowodowane obecnością otępienia np.. utrata wagi spowodowana trudnościami przyjmowania pożywienia.
- ▶ Depresja **nie** może być endogenna, spowodowana innymi zaburzeniami psychicznymi, stanem somatycznym lub stosowanymi lekami.

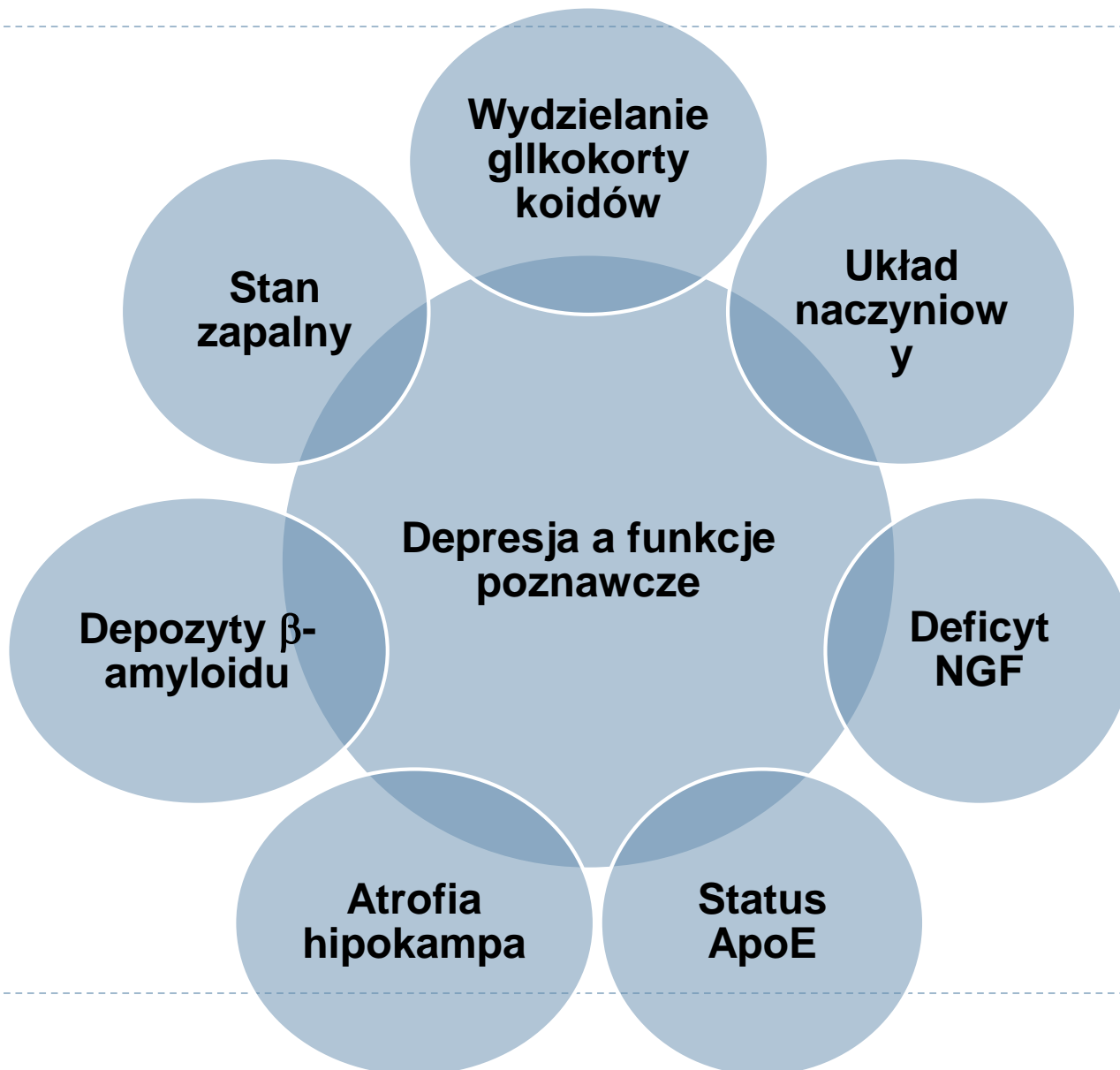
Kryteria rozpoznawania depresji w otępieniu

Tagariello i wsp. *Arxh.Gerontol.Geriatr.* 2009;49 ,2: 246-249

1. Spełnienie wszystkich kryteriów otępienia alzheimerowskiego wg DSM-IV-TR
2. Robocze kryteria wymagają obecności 3 lub więcej objawów depresji, zamiast 5 objawów do rozpoznania dużej depresji. Wśród objawów muszą być obecne: obniżony nastrój, obniżenie „pozytywnego” afektu lub uczucia przyjemności w kontaktach społecznych i zwykłych aktywnościach, izolacja społeczna lub poczucie odrzucenia, zaburzenia apetytu, zaburzenia snu, zmiany psychoruchowe, drażliwość, męczliwość lub utrata energii, uczucie małej wartościowości ,beznadziejności, nadmierne i nieadekwatne poczucie winy, nawracające myśli o śmierci, myśli ,plany lub próby samobójcze;
3. Do kryteriów dodano drażliwość, izolację społeczną lub poczucie odrzucenia;
4. Kryteria utraty zainteresowań lub przyjemności włączono, aby odzwierciedlić pogorszenie pozytywnego afekty lub przyjemności w odpowiedzi na kontakty społeczne i zwykłe aktywności;
5. Kryteria nie wymagają obecności objawów każdego dnia jak w epizodzie dużej depresji, lecz wymagają stałego występowania w ciągu 2 tygodni

Związek depresji z zaburzeniami funkcji poznawczych

Aziz, Steffens. FOCUS, 2017; 15(1): 35-41



Związek depresji z A β 42 (AAD?)

Qiu i wsp. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 2007; 22(6): 536-542

- ▶ **N** = 515
- ▶ **Wiek** = 60+
- ▶ **Ocena** : CESD, stężenie w surowicy A β 40, A β 42

Wynik:

1. osoby z depresją - niższe stężenie A β 42 niż u osób bez depresji p=0.008
2. Niskie stężenie A β 42 i obecność CVD były niezależnymi czynnikami związanymi z depresją

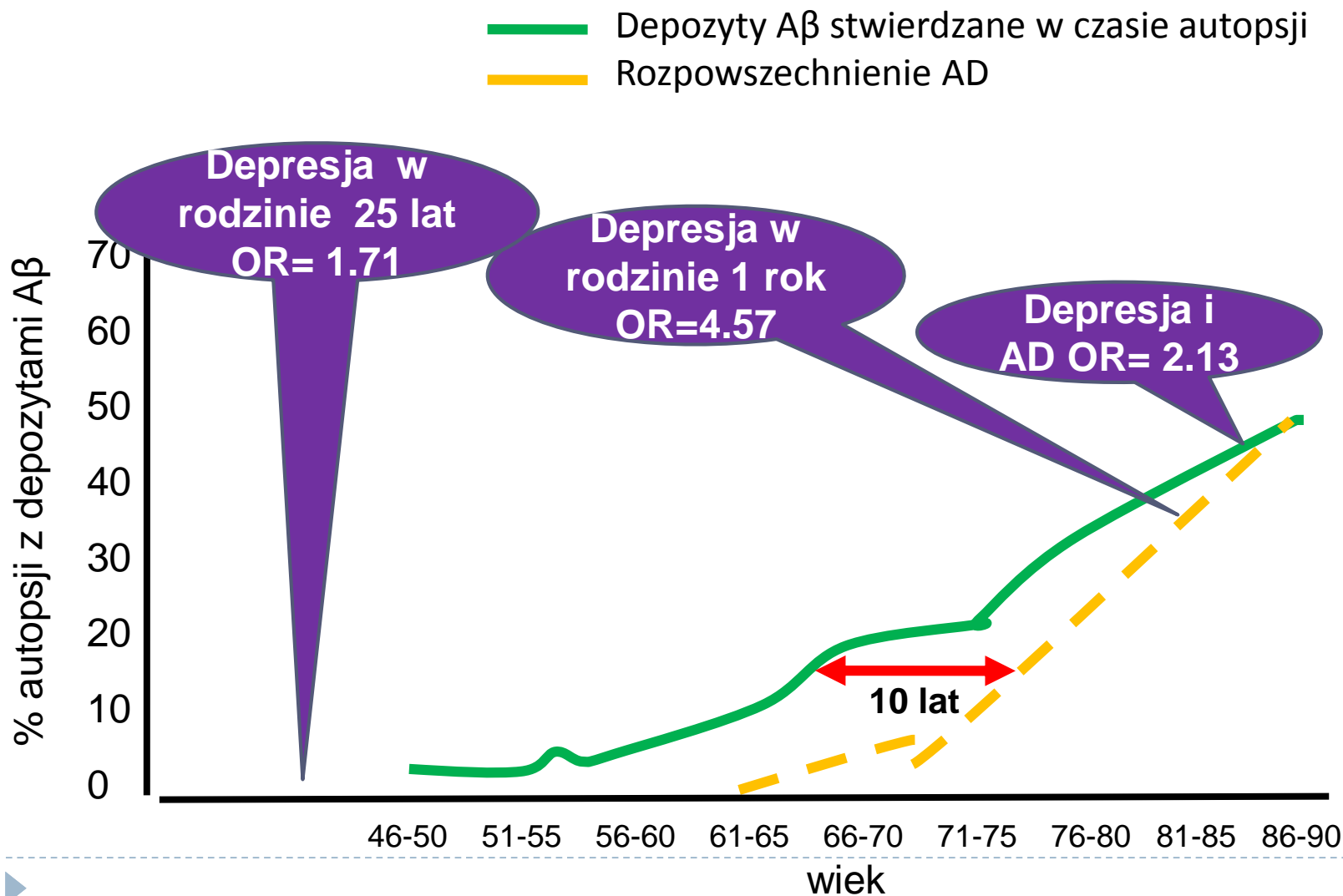
Wnioski:

- ▶ Podtyp depresji ??
-



Okres przedkliniczny AD: płytki a otępienie

Hebert, JAMA, 1995; Ganguli, Neurology, 2000; Kukull, Arch. Neurol. 2002



FMD
MMP3/9
IL-1, 6 ?

SMI
GSK3 β
BDNF ?

CSF
Tau/A β 1-42
VF,DM,APOE



Developmental Ability Quotient

Middle Age Cognitive Decline

Age Associated Memory Impairment

Mild Cognitive Impairment

Alzheimer's Disease

Osobowość ? Wang,Neurology,2009;72:253 Wysoki poziom neurotyzmu + niska ekstrawersja, gorsze radzenie sobie, samoskuteczność ,samoocena, skargi na ból, K, uczucie samotności ,izolacja społeczna Steunenber, JAD,2006,2010; Skłonność do dystresu, potrzeba osiągnięć, perfekcjonizm pamięci, nadmierny krytycyzm Schmitdke ,2008

Genotyp – Endofenotyp – fenotyp behawioralny

Peterson&Weissman Annu Rev Med.,2011,18;62:461-474

- ▶ „wewnętrzny fenotyp wykrywalny badaniem biochemicznym lub mikroskopowym” Gottesman i Shields,2003
 - ▶ „Jest mierzalne,lecz niewidoczne,obecne w łańcuchu przyczynowym pomiędzy genami i objawami behawioralnymi”.
1. Jest związany z zaburzeniem psychicznym lub innym w populacji;
 2. Jest dziedziczony;
 3. Jest niezależny od czasu trwania choroby i nasilenia objawów;
 4. Jest obecny częściej u chorych oraz ich krewnych niż w populacji ogólnej;
 5. Mierzalny i specyficzny dla badanej choroby.
-



Endofenotypy depresji, MCI i AD

Johnson LA. A Depressive Endophenotype of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Plos One, 2013;8(7):e68848.

- ▶ Poszukiwanie endofenotypu w AD jest metodą analizy struktury choroby w celu wydzielenia podgrup reagujących odmiennie na leczenie i wytłumaczenia niepowodzeń terapeutycznych.

Fenotyp	rodzaj	autorzy
Zapalny AD	białko C-reaktywne w surowicy	O'Bryant SE i wsp.2010; O'Bryant SE i wsp.2010
Czynników neurotropowych w AD	BDNF w surowicy	O'Bryant SE i wsp.2010
Neuropatologiczny	podtyp AD bez NFT	Janocko NJ i wsp.2012
Neuroobrazowy	neuroobrazowanie; FDG-PET	Braskie MN i wsp.2011; During EH i wsp.2011
Genetyczny	ekspresji genów	Nilufer T ,2011
Bazujący na markerach CSF	APOE w CSF	Cruchaga C i wsp.2012
Neuropsychiatryczny AD	APOE w LO-AD	Panza i wsp.2011

Negacja wcześniejszych wyników

Jun Ku Chung i wsp. Cortical Amyloid β Deposition and Current Depressive Symptoms in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016; 29(3): 149-159;; De Winter F-L i wsp. No Association of Lower Hippocampal Volume With Alzheimer's Disease Pathology in Late-Life Depression. *AJP*, 2017; 174(3): 237-245

Badanie depozytów korowych $A\beta$ w okolicach:
czołowej, ciemieniowej, skroniowej, zakrętu obręczy

Baza danych Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives (ADNI)

Ocena: GDS, NPI-D, PET z FDG, 18(F)-Florbetapir

Wyniki: Objawy depresji nie były związane ilością depozytów $A\beta$ u chorych z MCI i A

	Depresja	GDS	NPI-D
MCI N=455		6.15%	30.11 %
AD N=153		11.1%	37.25 %

Badanie objętości hipokampów w LOD

N= 48 chorych depresją

N=52 zdrowych

Ocena: MRI, [^{18}F]flutemetamol PET

Wyniki: Różnice objętości pomiędzy zdrowymi i chorymi; różnice niezależne od ilości depozytów $A\beta$

Brak związku pomiędzy objętością hipokampów i wychwytem amyloidu w korze

Czy depresja pogarsza funkcje poznawcze w MCI i lekkim AD?

Yatawara i wsp. Depressive symptoms influence global cognitive impairment indirectly by reducing memory and executive function in patients with mild cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016 ;87(12):1375-1383

- ▶ N= 259 [104-zdrowi;66-MCI;89-lekkie AD]
- ▶ Ocena: MMSE; MoCa; GDS
- ▶ **Wyniki:** depresja pogarsza u pacjentów z MCI funkcje poznawcze poprzez wpływ na pamięć operacyjną, epizodyczną, funkcje wykonawcze redukując przestrzeń intelektualną, elastyczność psychiczną i utrwalanie oraz odtwarzanie w pamięci



CADTH 2015 – sertralina

Munro CA, i wsp. Cognitive outcomes after sertaline treatment in patients with depression of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2012 ;20(12):1036-44.

- ▶ N=131 ;Wiek=79 lat ;sertralina =100 mg
- ▶ DG: Możliwa/Prawdopodobna AD; CSDD > 8
- ▶ Badanie efektywności leku w depresji w AD
- ▶ Podwójnie ślepa RCT z placebo
- ▶ Ocena MMSE 10-26
- ▶ Katamneza=12 tyg

Jedyną zmianę stwierdzono w testach poznawczych: w grupie leczonej fluencja werbalna była lepsza niż w grupie placebo w pierwszym badaniu (15-21 vs 14)

- Wynik badania 4 modeli:
 - W całej grupie leczonej – nie stwierdzono różnic (p od 0.24 do 0.77)
 - Efekt terapii M/K – nie stwierdzono różnic
 - Remisja po 12 tyg- nie stwierdzono różnic
 - Poprawa wydolności pamięci- nie stwierdzono różnic (ADAS-Cog p=0.91)

Wnioski: Nie stwierdzono pozytywnych efektów w poprawie funkcji poznawczych w czasie stosowania sertraliny w porównaniu z placebo

- ▶ Sertralina jest lekiem bezpiecznym w zakresie wpływu na funkcje poznawcze

Wzorzec endofenotypowy depresji (DepE) i zaburzeń funkcji poznawczych [FRONTIER]

Johnson LA. A Depressive Endophenotype of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Plos One, 2013; 8(7): e68848.

- ▶ N=235 (NC=117, MCI n=10, AD n=108)
- ▶ Ocena: GDS-30, RBANS (pamięć bezpośrednia, krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna, uwaga, język), EXIT25 (MMSE, WCST, TMT A/B, SAT), TARCC (WMS, FAS, MMSE, BNT, CDR)
- ▶ Katamneza: 12 i 24 m-ce; badanie trójstopniowe
- ▶ **Wyniki:** DepE negatywnie korelował z **pamięcią bezpośrednią, zdolnościami wzrokowo-przestrzennymi, językiem, uwagą i pamięcią krótkotrwałą**. Silna korelacja z DepE z funkcjami wykonawczymi. Wynik DepE silnie zwiększał ryzyko MCI (OR=2.04), AD (OR=2.49);
- ▶ Po 12 m-cach (n=142): DepE2 – znaczący predyktor AD (OR=4.02)
- ▶ Po 24 m-cach (n=90): DepE3 = znaczący predyktor AD (OR = 3.84)
- ▶ **Wnioski:** wynik DepE pozwala na skierowanie chorego do odpowiedniego specjalisty; identyfikuje osoby z wysokim ryzykiem;



Endofenotyp depresji (DepE) u osób zdrowych

Johnson i wsp. A depressive endophenotype of poorer cognition among cognitively healthy community-dwelling adults: results from the Western Australia memory study. Int J Geriatr Psychiatry 2015 Aug;30(8):881-6.; Johnson i wsp. A Depressive Endophenotype for Predicting Cognitive Decline among Mexican American Adults and Elders. J Alzheimer Dis 2016 Jul 25;54(1):201-6..

- ▶ N=460 zdrowi; 32-92 lat (M = 63.5 lat)
- ▶ Ocena : CAMCOG-R, GDS-30
- ▶ Wyniki: osoby 65+ = DepE negatywnie korelował z wynikiem CAMCOG-R i GDS-30;
- ▶ Osoby 70+ = DepE zwiększał ryzyko złego wykonania CAMCOG-R (OR=2.23)

Badanie DepE i funkcji poznawczych w ciągu 12 m-cy

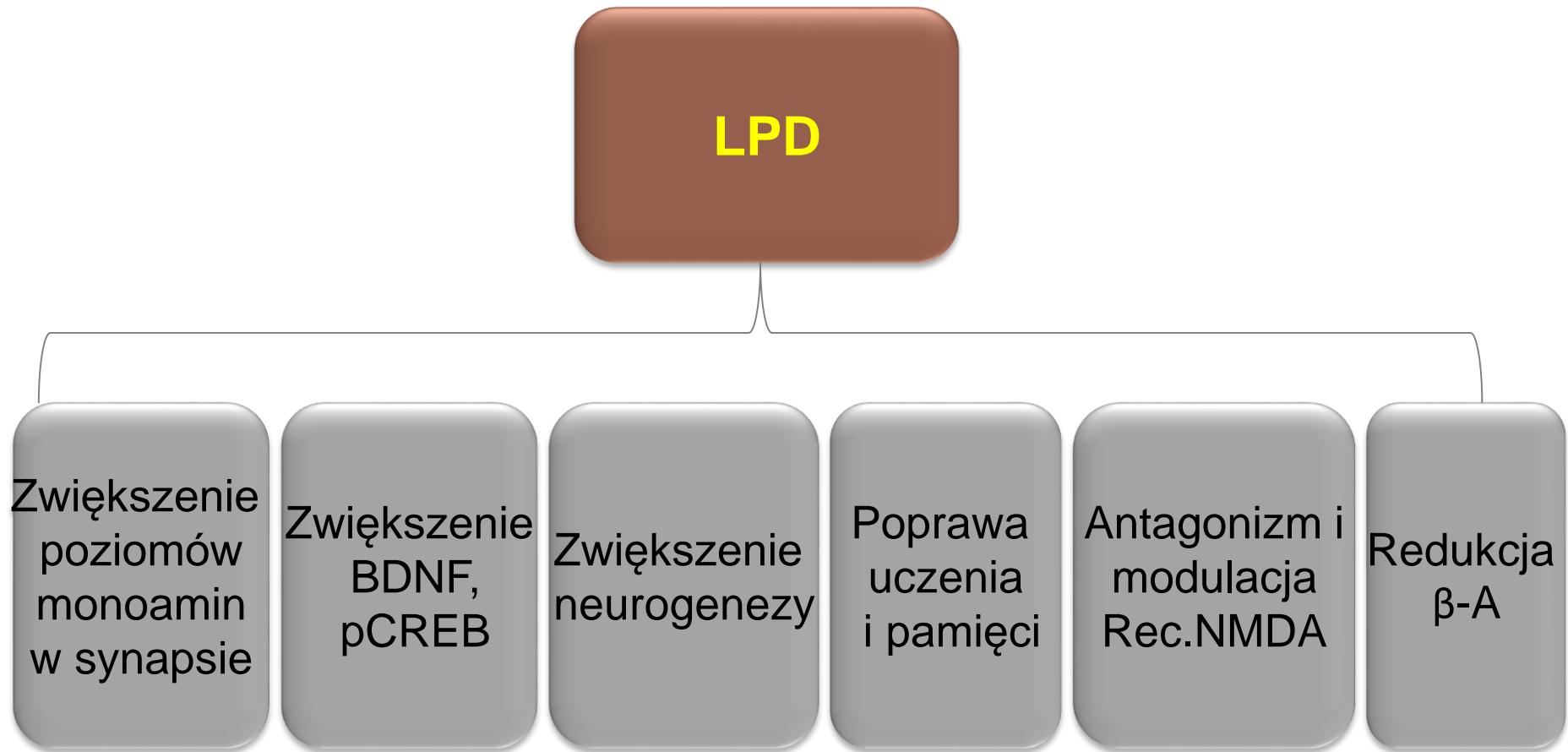
N= 317 Mexican Americans

DepE jest istotnym ryzykiem dla MCI i AD: **zaburzenia pamięci, uczucie smutku, płaczliwość, poczucie bezwartościowości, zaburzenia koncentracji uwagi**

Wynik: podwyższony wskaźnik DepE jest związany z gorszym wykonywaniem różnych zadań pamięciowych i poznawczych, lecz bez pogorszenia funkcji wykonawczych lub zdolności wzrokowo-przestrzennych; u osób z 4 objawami-ryzyko MCI po 12 m-cach 4X wyższe

Wpływ działania LPD na różne patomechanizmy w chorobie Alzheimera

Aboukhatwa *et al.* *Molecular Neurodegeneration* 2010 5:10



Zaburzenia funkcji poznawczych – predyktor reakcji na lek ?

▶ Depresja – zaburzenia:

- ▶ uczenia się i pamięci Airaksinen,2004
- ▶ szybkości przetwarzania informacji i ruchu - DA w czołoprążkowiu Egeland,2003
- ▶ uwagi Weiland-Fielder,2004
- ▶ Funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej Harvey,2004

▶ Leki – korzystny wpływ:

- ▶ SERTR – spowolnienie psychoruchowe, uwaga, funkcje wykonawcze Constant,2005
- ▶ FLUO, PAROX – pamięć, uwaga Cassano,2002
- ▶ IMI, FLUVOX – uwaga, wykonywanie zadań Koetsier,2002
- ▶ BUPR, VLX – hipometabolizm czoła i lewego pł. skroniowego
- ▶ BUPR – hipometabolizm mózdku Little,2005

Chorzy nie reagujący na leki wykazują więcej zaburzeń procesów poznawczych np. więcej spowolnienia w teście STROOPA i fluencji = brak reakcji na fluoksetynę

Ocena neuropsychologiczna jest predyktorem odpowiedzi na SSRI u 85% chorych

Kampf-Sherf i wsp. J. Affect. Disord. 2004;82:453-459; Taylor i wsp. Am. J. Psychiatry, 2006;163:73-78

Lekooporność LOD i A β

Peng Li i wsp..Beta-amyloid deposition in patients with major depressive disorder with differing levels of treatment resistance: a pilot study.EJNMMI Res. 2017; 7: 24_;;Wu Ky i wsp.Beta-amyloid deposition and cognitive function in patients with major depressive disorder with different subtypes of mild cognitive impairment: (18)F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET study.Eur J Nucl Med_ Mol Imaging 2016 ;43(6):1067-76.

N= 62 CHAJ bez otępienia; 18-zdrowi; wiek 60+

Ocena: 7 obszarów PET 18(F)-florbetapir,CDR,MMSE,FSRS

MSM - lekooporność niewielka N=29

Większy wychwyty = lewy czołowy i ciemieniowy

MSM - lekooporność umiarkowana/znaczna N=33

Większy wychwyty = przedklinek,region skroniowy, ciemieniowy, potyliczny

N=55 CHAJ bez otępienia; 22 (40.0 %) MCI = 12 (21.8 %)naMCI + 10 (18.2 %) aMCI.

N=21 zdrowi

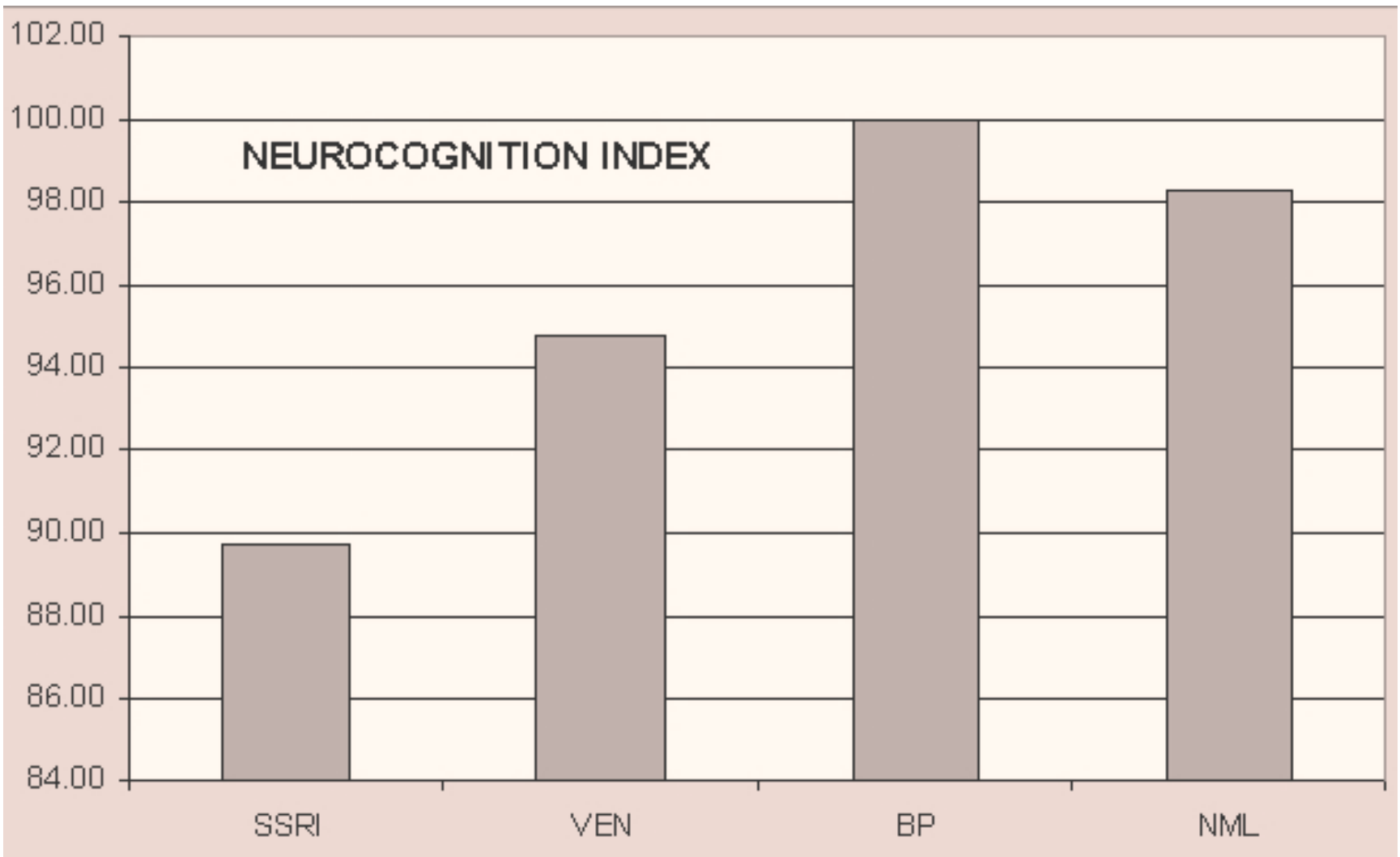
Ocena: PET;18(F)-florbetapir

Wnioski:Pacjenci z depresją i MCI charakteryzuje większy wychwyty niż u pacjentów z depresją bez MCI .

Największy wychwyty występuje u pacjentów z amnestycznym MCI,co sugeruje wystąpienie AD

Poprawa zaburzeń funkcji poznawczych po LPD

Gualtieri T., Johnson LG, Bupropion Normalizes Cognitive Performance in Patients With Depression. MedGenMed. 2007; 9(1): 22.



N = 51; Wiek: 18 – 65; Czas: 4 tygodnie DG: CHAJ
Ocena: VBM,VIM,FTT,SDC,ST,SAT,CPT

DIADS

Lyketsos i wsp. Arch Gen Psychiatry,2003;60:737-746

HTA-SADD

Banerjee i wsp.Lancet.2011;378:403-411;
Health Technol.. Asses. 2013;17(7):1-166.

▶ RCT,12 tygodni,zmienna dawka

▶ N = 44 DEPR/DEM

▶ Sertralina śr. 95 mg/dz.

▶ Ocena:

RDD,HRS,MMSE,PDRS,NI

▶ **Wyniki: poprawa**

▶ Pełna - SERTR=38%, PL=20%;

▶ częściowa - SERTR=46%;
PL=15%

▶ **Wnioski:**Zmniejszenie zaburzeń zachowania

▶ **Poprawa ADL**

▶ **Brak korzyści z funkcje poznawcze**

▶ MMSE=10-26; N=131;

▶ Ocena: mADCS-CGIC,CSDD

▶ **Wnioski:** Sertralina nie wykazuje skuteczności działania w leczeniu depresji u chorych z AD. Obserwowano większe nasilenie objawów niepożądanych.

▶ N=326

▶ DG: Możliwa/Prawdopodobna AD; CSDD > 8

▶ SERTALINA 150 mg/d MIRTAPINA 45 mg/d
PL

▶ Katamneza: 13 tyg i 39 tyg

Wyniki:

Cecha	PL	SER T	MIRT
Poprawa w CSDD (13 tyg)	- 5.6	- 3.9	- 5.0
Objawy niepożądane (39tydz)	26%	43%	41%
Przerwane leczenie	24%	35%	29%

Wnioski: brak korzyści, zwiększenie objawów niepożądanych

Rosenberg i wsp.AJGP, 2010;18(2),136-145

Sertralina=67;PL=64

Efektywność LPD w otępieniu (CADTH)

Dalhousie University, Nova Scotia, Maj 2016

- ▶ Przegląd systematyczny 2015-2016
- ▶ Badania z lat 1997-2016; Analiza 6 RCT z PL (n=2641; n=597)
- ▶ Kryteria: depresja = umiarkowana/znaczna;
otępienie = lekkie/umiarkowane
- ▶ Grupy badane: SSRI-5 badań; SNRI=2 badania; TLPD
- ▶ MMSE=17-23
- ▶ Ocena: Hamilton Depression Rating Scale, Cornell Scale for Depression in Dementia i Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

Meta-analiza reakcji i remisji w czasie stosowania LPD

	RE	AK	CJA	RE	MIS	JA
	LP	PL	RR(95%CI)	LP	PL	RR(95% CI)
	D			D		
Starzy z kruchością 9 badań, n=2641	45 %	38 %	1.16 (0.97-1.38)	33 %	29 %	1.11 (0.93-1.33)
Starzy z kruchością i	45	37	1.08	42	38	1.10

CADTH 2015 – meta-analiza

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 ;59 (4): 577-85.

• Metaanaliza 7 badań 1966-2010; 37 przeglądów; Cochrane-113 raportów;

Leki:

LPD+CIT,DUL,ESCIT,FLUO,FLUW,NEF,PAROX,SERTR,VFX,DVLX,AGOM

Ocena: HDRS, MADRS, CSDD, mADCS-CGIC ;MMSE=10-27

Katamneza: 12 i 24 tyg.

Tylko 2 badania spełniły kryteria rekrucyjne: w innych stwierdzone częstsze remisje w grupie lecz

cecha	lek	placebo
reakcja	53.3%	38.9%
Różnica zmian	0.29 p=0.06	
remisja	OR=1.97;p=0.11	
Zebrany % remisji	39.8	26.7
Przerwanie leczenia	17.5%	16.2%
Przerwanie leczenia SAE p=0.32	9%	6%

Wnioski: Przegląd nie dostarcza danych potwierdzających efektywność LPD w D+D

Dowody z przeglądu nie potwierdzają skuteczności działania LPD w D +D

- dwa badania wykazały efektywność, ale 5 nie
- częstość remisji nie wykazała znaczących różnic (P=0.11)
- Pozytywny efekt w 2 badaniach jest nie do oceny z powodu nielicznych grup

LPD-wpływ na objawy depresji

Sepehry i wsp. *Drugs and aging* 2012;29(10):793-806

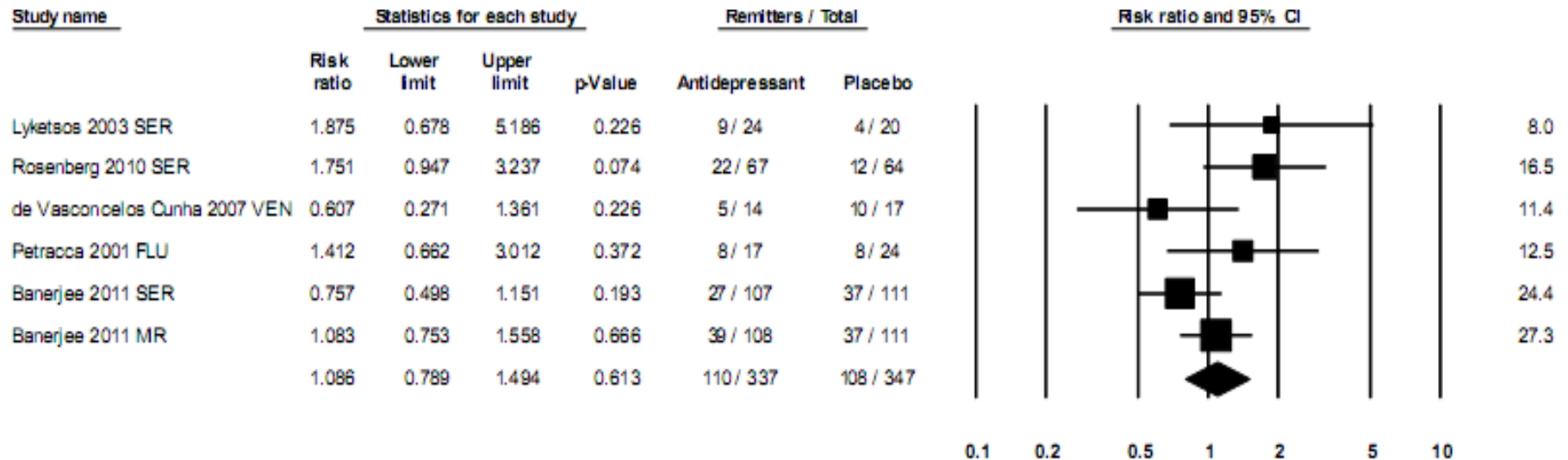
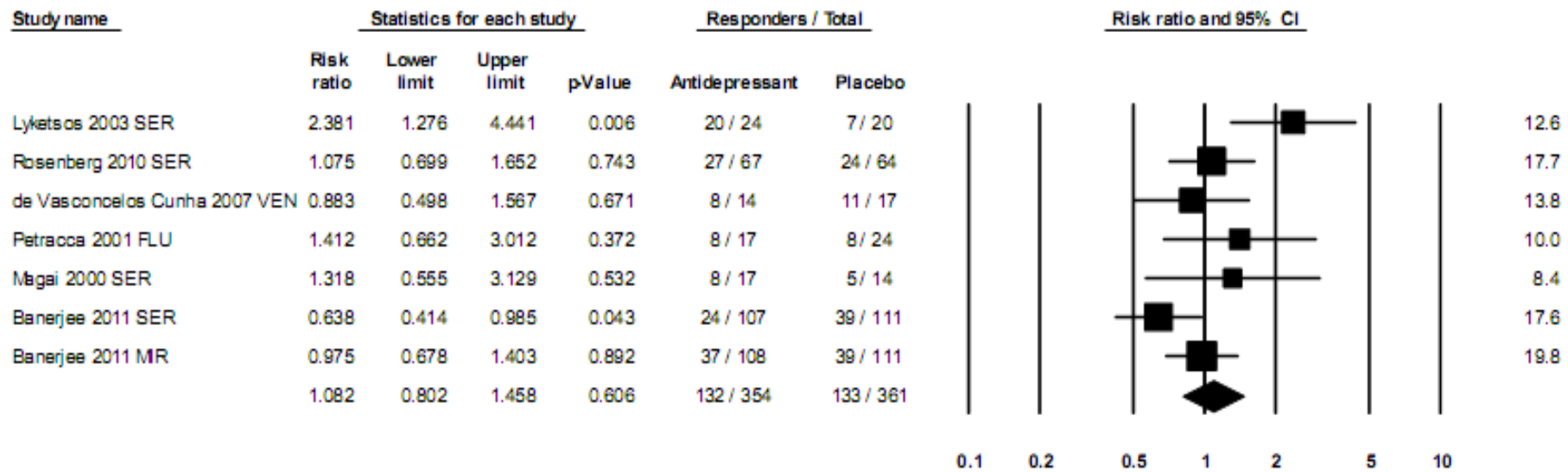
- ▶ Metaanaliza :598 badań (12 SSRI spełniło kryteria - tylko 6 wszystkie kryteria)
- ▶ Analiza: SSRI i SNRI

- ▶ **Wnioski:** aktualne badania nie wspierają skuteczności SSRI w leczeniu depresji w AD



Reakcja i remisja w D+D 65+ 2003-2011

Dalhousie University, Nova Scotia, Maj 2016



► **Efektywność leczenia: PL=40%;LPD=45%; Objawy uboczne:PL =6%;LPD=10%**

Guidelines on the use of antidepressants in seniors for depression, dementia and NPS Canadian Coalition for Seniors' Mental Health 2014

Opis	Ocena
Brak dobrych dowodów za/przeciw IAChE/MEM w leczeniu NPS w podstawowym wskazaniu	poziom 2B
Rekomendacja: risperidon, olanzapina i aripiprazol w silnym pobudzeniu, agresji i psychozie, ryzyku uszkodzenia;; Obj.uboczne: CVD, śmiertelność	Poziom 2A
Niewystarczające dowody na kwetiapinę w silnym pobudzeniu, agresji, psychozie	poziom 2B
Niewystarczające dowody do stosowania trazodonu, SSRI w pobudzeniu	poziom 2B



Efektywność działania LPD w pobudzeniu

Badania: CitAD 2014 ,Przegląd Cochrane Seitz(2011),badanie Baraka (2011)

Citalopram vs placebo; citalopram vs risperidon;sertralina vs placebo
MADCS-SGIC

	Citalopram n=86	PL n=81
Znacząca poprawa	12 (14%)	2 (3%)
Umiarkowana poprawa	22 (26%)	19 (23%)
Niewielka poprawa	25 (29%)	20 (25%)
Bez zmian	17 (20%)	23 (28%)
Niewielkie pogorszenie	6 (7%)	11 (14%)
Umiarkowane pogorszenie	3 (4%)	5 (6%)
Znaczne pogorszenie	1 (1%)	1 (1%)

Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4) 2014;; Centre for Effective Practice 2015

Modyfikacje(po 2006):

II.Badania systematyczne:

6 RCTs (Seitz 2011) –brak różnic w BPSD efektywności SSRI i LPPIIG i LPPIIG.

Dodatkowe RCT (Barak 2011)-brak różnic w BPSD SSRI i LPP;

Depresja w otępieniu :

Dowody na skuteczność LPD w D+D - mieszane.

Interwencyjne badania farmakologiczne w D+D są jakościowo niewystarczające. Efektywność LPD w D+D jest ograniczona.

Efektywność sertraliny : 2 małe badania (+); 3 małe badania(-)

2 badania sertralina i mirtazapina vs PL (-); sertralina - objawy niepożądane !!!

Silne dowody:.....fluoksetyna/wenlafaksyna vs PL w depresji (-) ▶

Leczenie BPSD

