
DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE BIOMEDICHE

CICLO XXVII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1

Settore Scientifico disciplinare: MED 09

**Lo sviluppo di disturbi
psichiatrici in pazienti HCV+
sottoposti a terapia antivirale:
l'impatto dei nuovi farmaci**

PRESENTATA DA: DOTT.SSA GIULIA SIMONETTI

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof. Lucio Cocco

Relatore

Dott.ssa Annagiulia Gramenzi

ESAME FINALE ANNO 2015

1. INTRODUZIONE

L'Epatite cronica relata al virus C, è una malattia molto diffusa, colpisce circa 180 milioni di persone nel mondo con prevalenza diversa a seconda delle aree geografiche. In Italia si stima vi siano circa 1 milione di persone infette con un'incidenza di 0,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti ed una maggior diffusione nelle regioni del sud dell' Italia. Si tratta di una delle principali cause di epatite cronica ed il suo perdurare per anni può determinare un progressivo peggioramento della funzionalità epatica con l'instaurarsi di un'alterata architettura anatomica dell'organo, con conseguente formazione di quadri clinici severi come cirrosi ed epatocarcinoma, a causa dei quali alcune volte l'unica possibilità terapeutica è rappresentata dal trapianto di fegato (1-3). Nei paesi industrializzati il virus dell'epatite C è responsabile del 70% dei casi di epatite cronica, del 40% di cirrosi epatica, del 60% di epatocarcinomi e del 30% dei trapianti di fegato (4,5). Questo virus è stato ed è tuttora al centro di molti studi per le seguenti peculiarità: a) persiste per molto tempo nei tessuti infetti (fegato e non solo) con cronicizzazione dell'infezione e progressione della malattia fino alla cirrosi epatica con possibile evoluzione in insufficienza epatica ed epatocarcinoma; b) è globalmente molto diffuso; c) le terapie a disposizione non sono completamente soddisfacenti, e fino a poco tempo fa solo circa il 40% dei pazienti trattati riusciva a raggiungere la completa negativizzazione del virus.

1.1 IL VIRUS E LA TERAPIA ANTIVIRALE

Il genoma del virus C (HCV) è costituito da una molecola di RNA a filamento singolo e di senso positivo ed ha molta similarità con i Pestivirus e Flavivirus. HCV viene classificato in un genere a se stante, Hepacivirus della famiglia Flaviviridae. Ha forma sferica, è provvisto di pericapside (envelope), diametro di circa 36-62 nm e densità di circa 1,08g/ml (6). HCV è caratterizzato da estrema variabilità genomica che ha portato alla distinzione di 6 diversi genotipi. In assenza di una strategia profilattica (il vaccino anti - HCV non è stato ancora sviluppato), l'unico modo per cercare di eliminare il virus, dopo che l'infezione cronica si è stabilita, è il trattamento antivirale, da utilizzare a dosaggi e somministrazioni diverse a seconda dei genotipi virali (1-3).

Dalla scoperta e clonazione del genoma, da parte di Michael Houghton e colleghi (7) del virus C, precedentemente conosciuto con la nomenclatura NonA-NonB, il trattamento dell'epatite C ha subito grandi mutamenti e ha attraversato alcune tappe fondamentali che hanno permesso ad una percentuale sempre maggiore di pazienti di risolvere l'infezione. Per meglio comprendere la terapia antivirale è necessario chiarire prima le

diverse definizioni di risposta virologica, basate sulla cinetica di *clearance* del virus (tabella 1.1).

TIPO DI RISPOSTA DEFINIZIONE

SVR (Sustained Virological Response)	HCV-RNA negativo a 24 settimane dalla sospensione del trattamento
EOTR (End of Treatment Response)	HCV-RNA negativo alla sospensione della terapia
RVR (Rapid Virologic Response)	HCV-RNA negativo alla 4 settimana
EVR (Early Virologic Response)	Diminuzione > di 2log dell'HCV-RNA alla 12 settimana
cEVR (complete Early Virologic Response)	HCV-RNA positivo alla 4 settimana ma negativo alla 12 settimana
DVR (Delayed Virologic Response)	HCV-RNA diminuito di > 2 log alla 12 settimana, negativo alla 24 settimana
Null Response	HCV-RNA diminuito < di 2 log alla 12 sett
Partial Response	HCV-RNA diminuito > 2 log alla 12 sett ma positivo alla 24 settimana
Viral Breakthrough	HCV-RNA positivo durante la terapia dopo essere stato negativo
Relapse	HCV-RNA positivo nel FU dopo essere stato negativo alla sospensione della terapia

E' oltremodo di primaria importanza sottolineare che tutti i *trial* clinici pubblicati in questi anni hanno utilizzato come *End Point* Primario la *Sustained Virological Response* (SVR) intesa come la persistenza di negativizzazione dell'HCV a 24 settimane dalla fine del trattamento. Tale parametro è indicatore di *clearance* definitiva del virus (8).

Nell'ultimo decennio la terapia dell'epatite C ha subito una evoluzione estremamente significativa passando dalla monoterapia con alfa-interferone ricombinante (IFN), utilizzata nei primi anni'90, alla terapia di

combinazione con alfa-interferone e ribavirina e solo più recentemente all'interferone alfa peghilato a lunga emivita Peg-IFN α 2a (2003) e Peg-IFN α 2b (2001) in monoterapia o in associazione alla ribavirina. L'interferone alfa ricombinante (α 2a e α 2b) è oggi coniugato con una grossa molecola di polietilenglicole (PEG) che ne aumenta il potenziale terapeutico in quanto lo rende meno suscettibile alla degradazione enzimatica e ne allunga l'emivita plasmatica consentendo, quindi, una unica somministrazione settimanale. Quando è utilizzato in associazione con Ribavirina è in grado di determinare una risposta virologica sostenuta nel tempo (SVR), con definitiva eliminazione dell'infezione da HCV in circa il 50% dei pazienti con infezione da HCV-1 ed in circa l'80-90% di quelli con infezione da HCV-2 e HCV-3 (9). Per questi motivi la terapia antivirale di associazione con l'alfa-interferone peghilato (PEG-IFN) e Ribavirina (SOC) rappresenta, oggi, la scelta migliore per indurre l'eradicazione virale e condizionare l'evoluitività dell'epatopatia, soprattutto nei casi di cirrosi epatica.

Il basso tasso di risposta nel genotipo 1 e le controindicazioni relative o assolute al trattamento antivirale (dall'insufficienza renale, alla cirrosi scompensata, dalle patologie autoimmuni, alla depressione e disturbi dell'umore) hanno spinto la comunità scientifica verso la ricerca di alternative opzioni terapeutiche. Si può dire che la storia del trattamento antivirale sia andato di pari passo con lo sviluppo di tecniche per lo studio delle strutture virali e del ciclo vitale del virus.

Dal 2005 la possibilità di replicare il virus in colture cellulari permise di testare tutta una serie di molecole dirette contro *target* virali specifici: i DAA. Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC) rappresentano i primi farmaci DAA che furono sviluppati e approvati dalla FDA e dall'European Medicines Agency (EMA) nel Maggio 2011. Si tratta di Inibitori della Proteasi (PI) NS3/NS4 HCV genotipo 1, quella regione del genoma virale che codifica per le proteine responsabili del clivaggio iniziale della poliproteina virale neotradotta. Con l'approvazione di questi nuovi farmaci si è aperta una nuova era nel trattamento del genotipo 1 dell'epatite C permettendo di raggiungere tassi di SVR dal 63-75% e per molti pazienti di dimezzare la durata del trattamento in base all'andamento della cinetica virale nelle prime settimane di terapia (10).

1.2 I DAA: TELAPREVIR (TVR) E BOCEPREVIR (BOC)

Si tratta di un inibitore peptidomimetico lineare della serina proteasi presente nella proteina multifattoriale NS3. La sua porzione alfa amminica stabilisce un legame covalente ma reversibile con il sito enzimatico dell'enzima virale rendendolo incapace di clivare il segmento NS3-NS4A. Il risultato finale è l'inibizione della proteasi NS3/4 necessaria all'elaborazione della poliproteina dell'HCV. Oltre a questa azione diretta, gli inibitori delle proteasi annullano anche il blocco dell'immunità cellulare esercitata dall'HCV (INCIVO® 2012) (11). Gli inibitori delle proteasi di prima generazione, TVR e BOC sono farmaci con una potente azione antivirale ma a causa della loro bassa barriera di resistenza, per evitare la

rapida selezione di varianti virali resistenti, hanno bisogno di essere associati a Peg-IFN e RBV.

Il farmaco viene rapidamente assorbito nell'intestino tenue e legato all'albumina, e in parte all'alfa glicoproteina acida, raggiunge il fegato. L'emivita del farmaco allo *steady state* è di 9-11 ore. Viene metabolizzato a livello epatico da un isoenzima del citocromo P-450, eliminato per l'82% con le feci, per il 9% con l'espiazione e per l'1% con le urine (INCIVO® 2012) (11). E' quindi di primaria importanza istruire il paziente sulle modalità di somministrazione del farmaco per garantire una adeguata aderenza, fondamentale per la riuscita della terapia antivirale.

Tra le valutazioni da intraprendere nel paziente candidato alla terapia triplice ha un ruolo fondamentale l'anamnesi farmacologica. La concomitante somministrazione di principi attivi che condividono la stessa via metabolica del TVR, potrebbe alterare la concentrazione sia del principio attivo che dell'antivirale, minandone l'efficacia o favorendone la tossicità. E' controindicato in associazione con Telaprevir l'utilizzo di alfaliti come la alfuzozina, di antimicobatteri (rifampicina), di derivati dell'Ergot (diidroergotamina, ergotamina, ergonovina, metilergonovina), di procinetici intestinali (cisapride), di prodotti di erboristeria (Erba di san Giovanni), di inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (lovastatina, simvastatina, atorvastatina), di inibitori PDE-5 quando usati nel trattamento dell'ipertensione polmonare (sildenafil, tadalafil), di neurolettici (pimozide) e di sedativo ipnotici (triazolam, midazolam) (12).

La terapia con TVR prevede la somministrazione del farmaco durante le prime 12 settimane di trattamento, per poi completare il ciclo terapeutico con 12 o 36 settimane di duplice terapia con Peg-IFN e RBV a seconda dei tempi di negativizzazione dell'HCV-RNA. In particolar modo i pazienti che risultano HCV-RNA negativi sia alla quarta che alla dodicesima settimana (eRVR) di trattamento antivirale possono effettuare una terapia della durata complessiva di 24 settimane. Se la negativizzazione di HCV-RNA è invece meno veloce, oppure il paziente ha fallito un precedente ciclo terapeutico o è affetto da cirrosi epatica, sono necessarie 48 settimane di terapia complessiva.

La terapia con BOC inizia dopo 4 settimane di duplice terapia con Peg-IFN e RBV (fase di lead-in) e prosegue poi con la triplice combinazione. La durata della somministrazione dei tre farmaci è guidata ancora una volta dal tempo di negativizzazione dell'HCV-RNA, e varia da 28 a 36 o 48 settimane a seconda dei livelli di HCV-RNA ottenuti dopo 8 e 24 settimane di trattamento. La fase di lead-in è una strategia terapeutica molto interessante che permette di individuare una categoria di pazienti con grande sensibilità alla terapia convenzionale che, raggiungendo la negativizzazione già alla quarta settimana (RVR), non hanno bisogno del terzo farmaco. Nei pazienti con un precedente fallimento terapeutico che hanno presentato una riduzione dei livelli di HCV-RNA inferiore ad un logaritmo nei primi tre mesi del precedente ciclo terapeutico (null responders) non ottengono un grande beneficio dal ritrattamento con telaprevir e boceprevir, dal momento che le percentuali di guarigione sono

del 30% circa. Inoltre in presenza di cirrosi epatica la probabilità di guarigione si riduce ulteriormente del 15% circa (13).

E' estremamente interessante notare come la terapia dell'epatite C sia andata modificandosi passando da trattamenti non specifici contro il *target* virus C, IFN e RBV, a trattamenti costituiti da farmaci che agiscono direttamente su componenti virali o dell'ospite. Il fermento intorno allo studio della terapia dell'epatite C è dimostrato dalla gran quantità di farmaci in sperimentazione.

Nonostante i loro limiti, come la bassa barriera alle resistenze nel Telaprevir, gli inibitori delle proteasi possiedono alta efficacia antivirale e giocheranno un ruolo molto importante nei futuri trattamenti.

I nuovi inibitori delle proteasi comprendono: Asunaprevir, Danoprevir, Vaniprevir, MK-5172, BI-201335 (Faldaprevir), Simeprevir; inibitori della polimerasi NS5B; inibitori Nucleosidici; inibitori non nucleosidici.

Ci si aspetta che abbiano una migliore tolleranza e profilo di sicurezza dei precedenti e che possano essere utilizzati in associazione a PEG-IFN e RBV o in regimi terapeutici in combinazione con altri DAA.

1.3 EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON INTERFERONE

La terapia con Peg-IFN è gravata da diversi effetti collaterali, alcuni immediati, altri ritardati, alcuni ben tollerati, altri gravi a tal punto da portare a riduzione delle dosi o anche a sospensione del trattamento. Tra gli effetti collaterali più comuni:

1. reazione febbrile simil-influenzale associata a brividi, cefalea, mialgie che si riscontra poche ore dopo la somministrazione del farmaco, riducendo le possibilità di eliminare il virus. Questa reazione può durare inizialmente fino a 24-36 ore, ma progressivamente si attenua risultando quasi assente e ben tollerata dai pazienti nell'arco delle prime 4 settimane (14) ed è controllata con trattamento antinfiammatorio sintomatico;

2. astenia presente nel 90% dei pazienti e che compare già dopo le prime somministrazioni di interferone e in genere aumenta di intensità nel corso del trattamento (15);

3. effetti gastrointestinali come anoressia (nel 30-50% dei casi) che può essere associata a nausea, vomito, diarrea e calo ponderale;

4. a carico della cute sono state descritte alopecia, esantemi cutanei al tronco e alle estremità, eritema, orticaria, esacerbazione di una psoriasi preesistente, nonché reazioni nel sito di iniezione (dolore, eritema, prurito);

5. effetti neuropsichiatrici: depressione, ansia, labilità emotiva, irritabilità, insonnia in percentuale variabile da studio a studio;

Entrambi i tipi di interferone peghilato possono provocare depressione midollare con severa citopenia soprattutto a carico dei neutrofili e delle piastrine. Sono state descritte inoltre comparsa o aggravamento di

disfunzioni tiroidee. Gli eventi cardiovascolari includono ipotensione, aritmie sopraventricolari, angina pectoris, infarto miocardio. A carico del sistema gastrointestinale: coliti ulcerative ed emorragiche, pancreatiti anche fatali. I disordini autoimmunitari includono tiroiditi, trombocitopenia, artriti reumatoidi, nefriti interstiziali, lupus eritematoso sistemico, psoriasi. Ricordiamo a carico del sistema respiratorio: dispnea, polmoniti, infiltrati polmonari e tra i disordini oftalmologici le emorragie retiniche, spot cotonosi, trombosi dell'arteria e della vena. Vengono anche riportati casi di insufficienza epatica. La ribavirina inoltre aumenta il rischio di anemia emolitica (10-30% dei casi) che può presentarsi precocemente anche dopo 1 o 2 settimane dopo l'inizio della terapia, mentre raramente compaiono reazioni acute da ipersensibilità: orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi. Nella maggior parte dei pazienti il trattamento con Peg-IFN alfa-2b presenta una tollerabilità praticamente identica a quella di IFN-r alfa-2b con la necessità di sospendere la terapia solo nel 13-14% dei casi, tuttavia porta più frequentemente a modifiche delle dosi a causa di eventi avversi di tipo ematologico (neutropenia). Da uno studio emerge che nel corso di trattamento con Peg-IFN alfa-2a la frequenza degli effetti collaterali è lievemente superiore rispetto ad IFN α tranne che per la depressione e l'insonnia (16). Si è resa necessaria la sospensione della terapia nel 10% dei casi trattati con Peg-IFN alfa-2a; le alterazioni ematologiche sono la causa che porta più spesso alla necessità di riduzione delle dosi.

2. HCV E DISTURBI PSICHIATRICI

Tra gli effetti indotti dall'interferone vi sono anche la comparsa di sintomi riferibili alla sfera psichica poiché tale farmaco influenza le funzioni del Sistema Nervoso Centrale (17-21).

Molti studi hanno evidenziato come vi siano dei deficit cognitivi, sintomi psichiatrici e diminuzione della qualità di vita (22) nei pazienti affetti da epatite cronica HCV. In effetti viene riportato in letteratura che i pazienti affetti da epatopatia cronica HCV-correlata soffrono di astenia, dolori muscoloscheletrici, dolenzia ai quadranti addominali superiori, depressione, ma l'eziologia di questi sintomi rimane sconosciuta. I sintomi infatti non sembrano essere associati con il grado di epatite, la presenza di epatiti autoimmuni (23) o la cirrosi (22) o i livelli di citochine circolanti (24). Comunque altri Autori ritengono che la presenza di tali sintomi nel contesto dell'infezione da HCV non implica necessariamente un nesso di casualità ma che ci siano altri fattori associati che potrebbero alterare indipendentemente la percezione dei pazienti sul proprio benessere, come l'ansia per la diagnosi, la prognosi e la terapia, abusi di sostanze in anamnesi o in atto (25,26). Il questionario per la qualità di vita è stato usato in maniera estensiva nei pazienti con epatite cronica HCV. C'è un generale accordo che la qualità della vita è significativamente ridotta nei pazienti affetti da epatite cronica HCV (27) rispetto a persone sane e rispetto ai pazienti affetti da epatite cronica HBV e che migliora dopo terapia che porta all'eradicazione virale. L'impatto della diagnosi e la conseguente ansia è collegata alla diminuzione della qualità di vita come è stato dimostrato in un piccolo studio in cui i pazienti che non erano a conoscenza della loro positività per HCV riportarono qualità di vita migliori rispetto ai pazienti che erano a conoscenza del loro stato di infettività ma comunque inferiori rispetto alle persone sane (28). L'astenia è un sintomo comune riportato dai pazienti affetti da epatite cronica HCV. Numerosi studi hanno riportato una prevalenza di tale disturbo dal 20 al 80% dei pazienti (26) che migliora comunque dopo il trattamento. Bisogna comunque ricordare che l'astenia è un sintomo multidimensionale che è influenzato da interrelazioni sociali, comportamentali, fattori psicologici e di personalità. Anche la depressione è un sintomo frequente nei pazienti affetti da epatite cronica HCV. La relazione tra epatite C e depressione è complessa. Innanzi tutto molti dei pazienti affetti da HCV hanno abusato di droghe per via endovenosa quindi sono già predisposti alla depressione e alla labilità emotiva, secondariamente è noto come la notizia di una malattia cronica e potenzialmente invalidante porti alla depressione. Altri studi hanno dimostrato come vi sia un impatto del virus C sulle funzioni cognitive: in tali pazienti vi sarebbe una diminuzione dell'attenzione, della concentrazione e della velocità psicomotoria. Questa alterazione sembra diminuire dopo terapia antivirale condotta con successo (25). Anche *Weisserborn K.* (29) osservò un calo dell'attenzione e delle funzioni esecutive e un calo del rapporto N-acetilasparginato/creatina nella corteccia cerebrale alla spettroscopia elettronica con un rallentamento dell'EEG nei

pazienti affetti da epatite cronica HCV con funzione apatica ben conservata, alterazioni più marcate venivano rilevate nei pazienti che lamentano un'astenia più marcata. È stato ipotizzato che l'epatite C possa dare un'encefalite simile a quella osservata nell'infezione da HIV. Questa teoria si basa sul riscontro alla risonanza magnetica spettroscopica di Forton di alterazione dei metaboliti cerebrali simile a quella osservata nei pazienti con HIV.

In uno studio di Cozzi et al. (30) è stato riscontrato come in un gruppo di 39 pazienti con epatite cronica HCV avessero una riduzione dei livelli di triptofano sierico del 28% rispetto a volontari sani paragonabili per sesso ed età, e rispetto ad un gruppo di pazienti con epatite cronica HBV con stadio di malattia epatica sovrapponibile. I pazienti con epatite cronica HCV inoltre avevano un grado di ansia e di depressione (misurati con STAI 1 e 2 e con HAM-D) superiore agli altri due gruppi. Il livello di triptofano comunque non era correlato con i livelli di HCV-RNA, e il basso dosaggio di triptofano nel siero dei pazienti con HCV non si può ritenere esclusivamente responsabile dei sintomi di depressione e di ansia.

2.1 NEUROTOSSICITÀ IN CORSO DI TERAPIA CON INTERFERONE

Fra i disturbi indesiderati più importanti che l'interferone può provocare vi sono quelli neuropsichiatrici, sia per la loro influenza sulla limitazione della dose, sia in termini di frequenza ed in termini di gravità delle manifestazioni. Numerosi sono gli studi che documentano la frequente associazione tra disturbi psichiatrici e terapia con interferone (31-33).

2.1.1 *Sindrome depressiva*

Questa sindrome si sviluppa lentamente, più frequentemente in un periodo compreso tra le 4 e le 12 settimane. Comprende un largo spettro di condizioni cliniche che vanno dai sintomi depressivi passeggeri fino ad una sindrome più severa che soddisfa i criteri del DSM-IV per la depressione maggiore. La distinzione tra i livelli di depressione si basa non solo sull'intensità e sulla durata dei sintomi depressivi, ma anche sull'eventuale presenza di sintomi fisici, emotivi e cognitivi, e sul decorso longitudinale della patologia (34).

Nei casi più gravi è stata riscontrata la presenza di ideazione suicidaria, a volte portata a termine (35).

Il calo del tono dell'umore è il sintomo psichiatrico indotto da IFN maggiormente riferito, infatti la prevalenza di sviluppo della sintomatologia depressiva in corso di trattamento oscilla tra il 30-70% dei pazienti trattati (36). Ovviamente tale variabilità dipende dai metodi di indagine utilizzati nei diversi studi clinici e dai tempi di valutazione.

2.1.2 *Ansia, irritabilità e sintomi maniacali*

Questi sono i sintomi meno approfonditi in letteratura. Kraus et al. (37) hanno rilevato un aumento dell'ansia e dell'ostilità in un gruppo di pazienti trattati con IFN. L'irritabilità è stata descritta da McHutchinson et al. (38) nel 32% dei pazienti trattati con IFN-alfa e Ribavirina. Essa può manifestarsi come sintomo a sé stante, come reazione all'astenia o come

facente parte della sindrome depressiva. In alcuni casi recede in seguito all'assunzione di antidepressivi (39). Sono stati riportati anche episodi maniacali indotti da IFN, sebbene meno comuni rispetto agli episodi depressivi (36). In uno studio retrospettivo su 590 pazienti sottoposti a trattamento antivirale effettuato nel nostro centro ed in via di pubblicazione, il 26% circa dei pazienti ha sviluppato irritabilità in corso di trattamento. In linea con tali dati, una review della letteratura, riporta tassi di prevalenza dell'irritabilità che oscillano tra il 16 ed il 50% dei pazienti trattati con PEG-IFN.

2.1.3 Stato confusionale acuto

Si sviluppa rapidamente dopo la somministrazione di dosi elevate di IFN per via endovenosa o intraventricolare. Consiste in genere in disorientamento, letargia, sonnolenza, ritardo psicomotorio e sintomi psicotici, tra i quali le allucinazioni (40).

2.1.4 Disturbi cognitivi indotti dall'IFN

È difficile rilevare i disturbi cognitivi indipendentemente da quelli affettivi e di personalità in quanto tali aspetti sono tra loro correlati. Infatti le performance cognitive sono influenzate dai disturbi dell'umore e d'altra parte una depressione reattiva può insorgere in seguito al disagio psicologico che deriva dalla diminuzione delle prestazioni cognitive. Tra le funzioni cognitive più spesso alterate vengono indicati disturbi di attenzione, di memoria, di fluenza verbale e di esecuzione di compiti semplici. (41). Il tempo necessario per la totale reversibilità è dell'ordine di alcuni giorni secondo Valentine et al. (34), mentre altri Autori (42) concordano su tempi di circa due settimane. Altri Autori (40) osservano invece una persistenza della sintomatologia fino a tre anni dopo la sospensione.

Tali discrepanze si devono probabilmente alla generale difficoltà nel codificare un protocollo di valutazione delle disfunzioni e alle possibili interferenze di altri quadri patologici.

2.1.5 Alterazioni elettrofisiologiche indotte dall'IFN

Dalla letteratura inoltre emerge un ruolo dell'IFN nell'alterazione dell'attività elettroencefalografica con riduzione dell'attività alfa e aumento dell'attività beta (43,44). I dati suggeriscono che l'IFN-alfa aumenti la sincronizzazione EEG in modo dose dipendente, con una generale diminuzione dell'attività alfa e un aumento dell'attività beta. Jeugling et al.(45) hanno osservato mediante tecniche di neuroimaging di tipo funzionale un ipometabolismo delle aree frontali in pazienti trattati con basse dosi di IFN-alfa suggerendo l'ipotesi che si tratti di una sindrome frontale. Tutti i sintomi citati sono completamente reversibili, salvo i casi in cui si siano sviluppate vere e proprie lesioni organiche.

L'incidenza dei disturbi psichiatrici presenta dunque risultati non sempre concordanti. Questo è dovuto soprattutto a fattori di ordine metodologico: diversa numerosità campionaria, differenti definizioni di depressione, utilizzo di diverse scale di valutazione. Spesso il numero esiguo dei pazienti considerati e la diversità dei parametri di valutazione non consentono un confronto diretto tra i diversi studi. Tra i questionari usati la BDI (*Beck Depression Inventory*) è uno dei più frequenti, ma alcuni Autori (46,47) pensano che possa sovrastimare i punteggi di depressione, a causa della prevalenza degli item somatici. Altri Autori la ritengono un test valido e riproducibile oltre che facilmente somministrabile. Uno studio di *Hauser et al.* (48) ha dimostrato l'efficacia della somministrazione della BDI ogni due settimane, invece *Valentine et al.* (34) propongono una rivalutazione ogni tre mesi, intervallo ritenuto troppo lungo da *Trask et al.* (46) in considerazione del fatto che è proprio nei primi tre mesi che si verificano con maggior frequenza gli effetti neuropsichici. Tutti gli Autori concordano in una valutazione prima dell'inizio della terapia, sia per valutare al basale il paziente, sia per escludere dalla terapia i soggetti che presentino livelli di depressione e/o ansia più elevati rispetto alla popolazione generale (49).

2.2 MANIFESTAZIONI PSICHIATRICHE E DAA

I dati sugli effetti collaterali di tipo psichiatrico dei DAA sono limitati e derivano prevalentemente da studi clinici sponsorizzati per TVR e BOC(36). Da questi dati, che possono essere considerati preliminari non risultano differenze significative tra i pazienti trattati solo con PEG-IFN e RBV e quelli trattati anche con DAA. Bisogna pur dire che in molti trials clinici venivano esclusi i pazienti con anamnesi psichiatrica positiva, è possibile dunque che vi sia una sottostima degli effetti psichiatrici anche a causa delle diverse metodologie di valutazione utilizzate (50). Solo uno studio ha pubblicato dati secondo cui i pazienti in triplice terapia sviluppano più sintomi della sfera ansiosa rispetto a quelli in duplice (51).

STUDIO SULLO SVILUPPO DI DISTURBI PSICHIATRICI IN PAZIENTI HCV+ SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIVIRALE: L'IMPATTO DEI NUOVI FARMACI

Si tratta di uno studio di coorte osservazionale condotto su paziente affetti da epatopatia cronica HCV-relata che ha lo scopo di valutare lo sviluppo di effetti collaterali di tipo psichiatrico in corso di due distinti schemi di trattamento antivirale entrambi comprendenti l'interferone (IFN):

- terapia duplice (o standard): IFN-peghilato e ribavirina
- terapia triplice: nuovi farmaci antivirali (DAA) in associazione a IFN-peghilato e ribavirina.

L'obiettivo dello studio non è stato solo quello di valutare la tipologia dei sintomi psichiatrici riferibili a tossicità farmacologica ma anche quello di 1) correlarne lo sviluppo ad eventuali patologie psichiatriche preesistenti; 2) valutare l'impatto del trattamento antivirale sulla qualità della vita e sulla capacità lavorativa.

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria Sant'Orsola – Malpighi con la sigla PSY01.

3.1 PAZIENTI E METODI

Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da epatopatia cronica HCV-relata seguiti presso l'Ambulatorio delle Epatiti Croniche della Semeiotica Medica del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna in procinto di intraprendere un trattamento antivirale a base di IFN. Per valutare l'impatto di nuovi farmaci antivirali sono stati considerati due gruppi di pazienti:

- **TRIPLICE**: trattato con terapia triplice cioè con un nuovo farmaco antivirale (telaprevir) in aggiunta alla terapia standard (IFN peghilato e ribavirina).
- **standard of care (SOC)**: trattato con terapia standard, cioè con IFN peghilato e ribavirina

Il tipo di trattamento veniva scelto dai medici che hanno in carico i pazienti sulla scorta delle caratteristiche cliniche, virologiche e laboratoristiche.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con età <18 anni, quelli con coinfezione da HIV e/o HBV e tutti coloro che non erano in grado di esprimere un consenso informato scritto.

Prima di iniziare il trattamento tutti i pazienti arruolati venivano sottoposti ad un esame psicodiagnostico che comprendeva:

1. Colloquio clinico per indagare l'anamnesi psicologica e psichiatrica e la salute mentale con particolare attenzione alla presenza/assenza di sintomi

psichiatriche e alla loro eventuale qualità e gravità. Nel corso del colloquio si utilizzava un'indagine semi-strutturata mediante scale Likert costruite ad hoc per studiare disturbi del sonno e della sfera sessuale, astenia, disturbi cognitivi, capacità lavorative, relazioni sociali;

2. compilazione dei seguenti questionari autosomministrati:

- State Trait Anger Expression Inventory - 2 (STAXI-2) (52) che valuta l'esperienza, l'espressione ed il controllo della rabbia.
- Beck Depression Inventory (BDI II) (53) che indaga la presenza di depressione. Punteggi < 13 indicano assenza di depressione, da 14 a 19 depressione lieve, da 20 a 28 depressione moderata, da 29 a 63 depressione grave.
- Hamilton Anxiety Scale (54), una scala diagnostica che aiuta valutare i disturbi d'ansia. Punteggi < 17 indicano assenza e/o ansia lieve, da 18 a 24 ansia da lieve a moderata, da 25 a 30 ansia da moderata a severa.
- Minnesota Multiphasic Personality Inventory - 2 (MMPI - 2) (55) utilizzato per valutare le caratteristiche di personalità dei pazienti.

Queste stesse indagini psicodiagnostiche (intervista e questionari) sono stati ripetuti nel corso del trattamento antivirale e anche dopo la sospensione con cadenza e modalità prestabilite (T0: prima dell'inizio della terapia, w4: quarta settimana di trattamento, w12: dodicesima settimana di trattamento, e quindi ogni 12 settimane fino alla fine del trattamento; l'ultima valutazione è stata effettuata dopo sei mesi dalla fine della terapia).

Per l'analisi statistica, le variabili quantitative sono state espresse come media \pm deviazione standard mentre quelle categoriche come frequenze assolute e relative. Per il confronto tra variabili sono stati utilizzati il chi quadro con eventuale correzione per piccoli numeri, i test di Wilcoxon e di Mann-Whitney. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

3.2 RISULTATI

Sono stati arruolati 84 pazienti affetti da epatopatia cronica HCV relata, 57 (67.9%) nel gruppo TRIPLICE e 27 nel gruppo SOC. Come riportato in tabella 1 la loro età media era di 56 anni e c'era una leggera prevalenza del sesso femminile. Non stupisce come i due gruppi siano risultati estremamente eterogenei dal punto di vista delle caratteristiche cliniche legate alla patologia di base e allo schema di trattamento che d'altro canto rispondono ad esigenze diverse. Così il gruppo TRIPLICE si caratterizzava per una maggior prevalenza di infezioni da HCV genotipo 1 e per un maggior numero di pazienti trattati con IFN peghilato alpha-2a. Da sottolineare inoltre come il tasso di SVR risultava significativamente più elevato nei pazienti SOC (70% vs 58%, $p=0.006$).

Analogamente la durata del trattamento è risultata differente, proprio perché la durata dipende dalle caratteristiche cliniche e virologiche del paziente così come dalla eventuale precocità di risposta virologica. Così 12 (14.3%) pazienti sono stati trattati al massimo per 12 settimane, 27 (32.1%) per 24 settimane e 45 (53.6%) per 48. Pertanto per analizzare la presenza e l'andamento dei sintomi psichiatrici si è deciso di prendere in considerazione i seguenti timepoints:

- T0: prima dell'inizio della terapia
- w4: quarta settimana di trattamento
- w12: dodicesima settimana di trattamento
- FT: termine della terapia
- 6°FU: sei mesi dalla sospensione del trattamento.

Prima di descrivere i risultati relativi agli esami psicodiagnostici, bisogna sottolineare come l'aderenza alla somministrazione dei test psicodiagnostici sia stata molto deludente. Come riportato nella Tabella 3 i dati mancanti sono moltissimi e in qualche test hanno superato il 50% (Tabella 3). Per questo motivo non è stato possibile analizzare i dati i quali sarebbero stati gravati da un enorme numero e tipo di bias.

Al contrario quasi tutti i pazienti arruolati hanno eseguito l'intervista clinica iniziale (82/84; 97.6%). Vengono pertanto di seguito riportati i dati relativi all'analisi delle informazioni desunte dall'intervista stessa.

Tabella 1 - Caratteristiche generali dei pazienti arruolati

	N = 84
Età (anni)	56±11
Maschi, n (%)	39 (46.4)
Genotipo, n (%):	
▪ 1a	11 (13.1)
▪ 1b	51 (60.7)
▪ 2	17(20.2)
▪ 3	5 (6)
Tipo di Peg-IFN, n (%):	
▪ alpha-2a	54 (64.3)
▪ alpha-2b	30 (53.7)
Gruppo di trattamento, n (%)	
TRIPLICE	57 (67.9)
SOC	27 (32.1)

Tabella 2 - Caratteristiche generali dei pazienti arruolati suddivisi nei due gruppi di trattamento

	TRIPLICE (n=57)	SOC (n=27)	p
ETA (anni)	58±8	55±15	0.501
Maschi, n (%)	30 (52.6)	9 (33.3)	0.077
Genotipo, n (%):			
1a	11 (19.3)	0 (0.0)	0.000
1b	46 (80.7)	5 (18.5)	
2	0 (0.0)	17 (63)	
3	0 (0.0)	5 (18.5)	
Tipo di Peg-IFN, n (%):			
- alpha-2a	46 (80.7)	8 (29.6)	0.000
- alpha-2b	11(19.3)	19 (70.4)	
SVR, n (%)	33 (57.9)	19 (70.4)	0.006
Anamnesi di patologie psichiatriche, n (%)	26 (45.6)	17 (63)	0.092
Tipologia, n(%)			
- Abuso di sostanze	4 (15.4)	2 (11.8)	
- Depressione	10 (38.5)	9 (52.9)	
- Ansia	2 (7.7)	3 (17.6)	
- Disturbo indotto da IFN	8 (30.8)	0 (0.0)	
- Alterazioni del sonno	1 (3.8)	0 (0.0)	
- Altro	1 (3.8)	3 (17.6)	
Psychiatric counseling, n (%)	29 (50.9)	14 (51.9)	0.560
Psychopharmacotherapy, n (%)	33 (57.9)	15 (55.6)	0.512

SOC: standard of care (IFN-peghilato più ribavirina), SVR: risposta virologica sostenuta

Tabella 3 – Test psicodiagnostici: dati mancanti

TEST	T0	W4	W12	FT	6°FU
BDI n, (%)	58 (69)	41 (48.8)	33 (39.3)	53(63.1)	59 (70.2)
STAXI n, (%)	41 (49.4)	42(50)	37 (44)	50(59.5)	60(71.4)
HAM n, (%)	15 (17.9)	21 (25)	23(27.4)	26 (31)	47 (56)
MMPI n, (%)	29 (34.9)	-----	-----	42(54.4)	-----

3.2.1 Intervista clinica

Dalla storia clinica indagata durante il colloquio psicodiagnostico condotto a T0, con la guida dei criteri diagnostici del DSM IV TR (56) è risultato che più della metà dei pazienti (43/84, 51.2%) avevano in anamnesi un disturbo psichiatrico senza differenze significative tra i due gruppi (Tabella 2). Tra questi, in particolare 19/44 (44.2%) avevano una storia di sindrome depressiva, 5 (11.6%) sindrome ansiosa, 4 (9.3%) altri disturbi, 1 (2.3%) disturbo del sonno, 6 (14%) un disturbo da uso di sostanze e 8 (18.6%) un disturbo indotto da un precedente trattamento con IFN.

Nel corso dell'intervista clinica a T0 cioè prima di iniziare la terapia il 18.3% dei soggetti riferiva un calo del tono dell'umore, l'8.8% irritabilità, il 24.7% ansia, il 18,2% un disturbo del sonno in atto, il 36,6% astenia, il 18.3% un calo delle funzioni cognitive.

L'andamento dei sintomi riferiti dai pazienti ai diversi timepoints previsti dallo studio sono riportati in Tabella 4. Da sottolineare come data la reticenza a rispondere alle domande relative alla sfera sessuale, questo domain non è stato preso in considerazione.

Ad eccezione dell'ansia, la prevalenza di tutti gli altri disturbi riferiti aumentava in corso di trattamento, in particolare nelle prime settimane, per poi diminuire al termine del follow-up. La prevalenza del disturbo d'ansia si manteneva grosso modo costante nel corso del periodo di studio, per poi mostrare una marcata riduzione al termine del follow-up.

In corso di terapia antivirale 43/84 (51.2%) hanno avuto bisogno di usufruire del servizio di consulenza psichiatrica e 48/84 (57.1%) hanno

ricevuto una psicofarmacoterapia di supporto, senza differenze significative fra i due gruppi di trattamento.

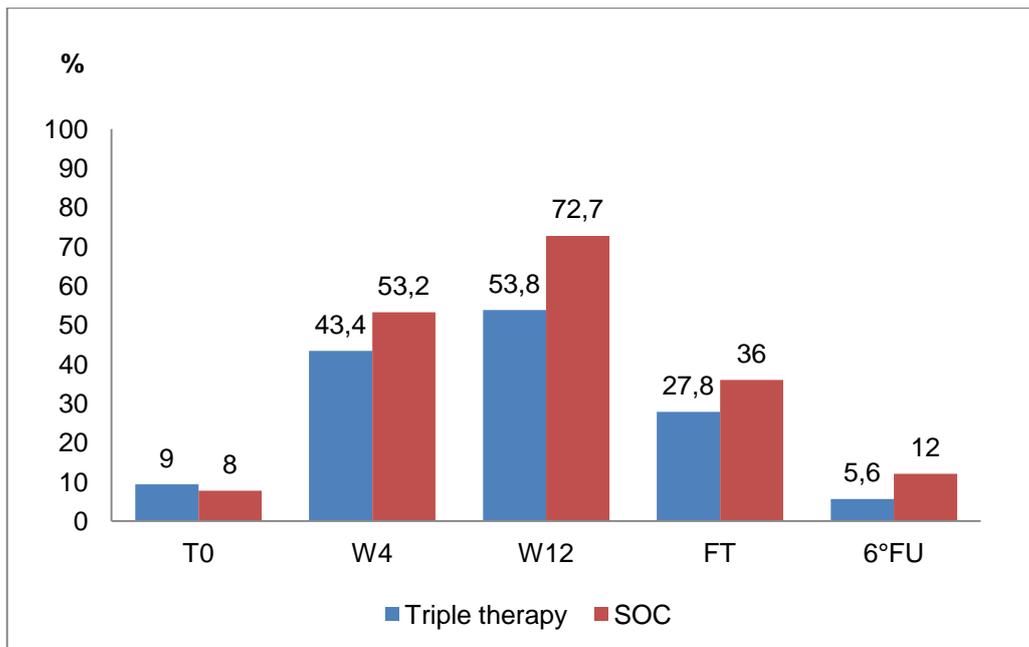
Le figure A, B, C, D, E, F mostrano l'evoluzione dei sintomi psichiatrici nel corso dello studio nei due gruppi di trattamento.

Tabella 4. Sintomi psichiatrici in corso di trattamento antivirale

	T0	W4	W12	FT	6°FU
Irritabilità %	8.8	46.2	62.9	30.4	7.6
Ansia %	24.7	23.1	29.6	23.2	8.5
Umore Depresso%	18.3	42.3	40.8	30	15.2
Disturbi del sonno %	18.2	40.5	38.7	46.9	22.2
Astenia %	36.6	88.3	90.5	79	29.2
Disfunzioni cognitive%	18.3	36.1	58.6	50.6	21.9

A. Irritabilità: differenze fra i due gruppi

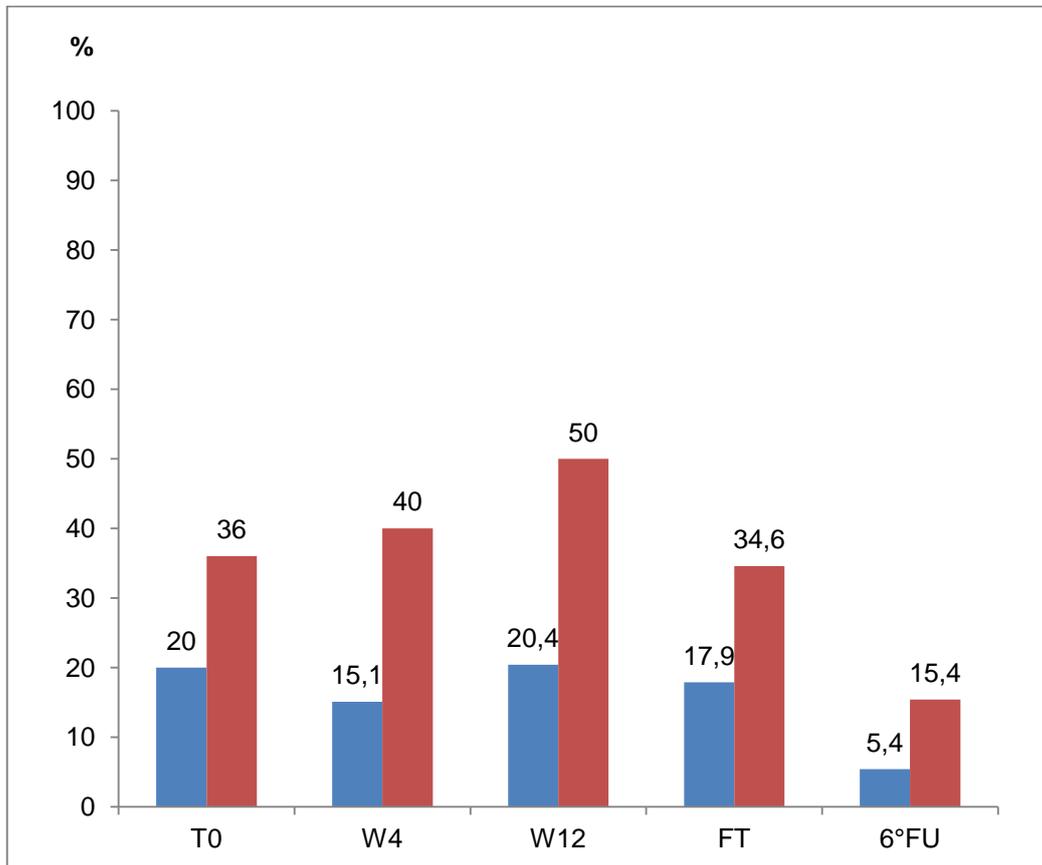
	T0	W4	W12	FT	6° FU
p	1.000	0.627	0.295	0.600	0.374



Il grafico mostra come l'irritabilità sia più frequente nei pazienti trattati con terapia standard rispetto a quelli del gruppo triplice sia in corso di trattamento che durante il follow-up, senza però mai raggiungere la significatività statistica.

B. Ansia: differenze fra i due gruppi

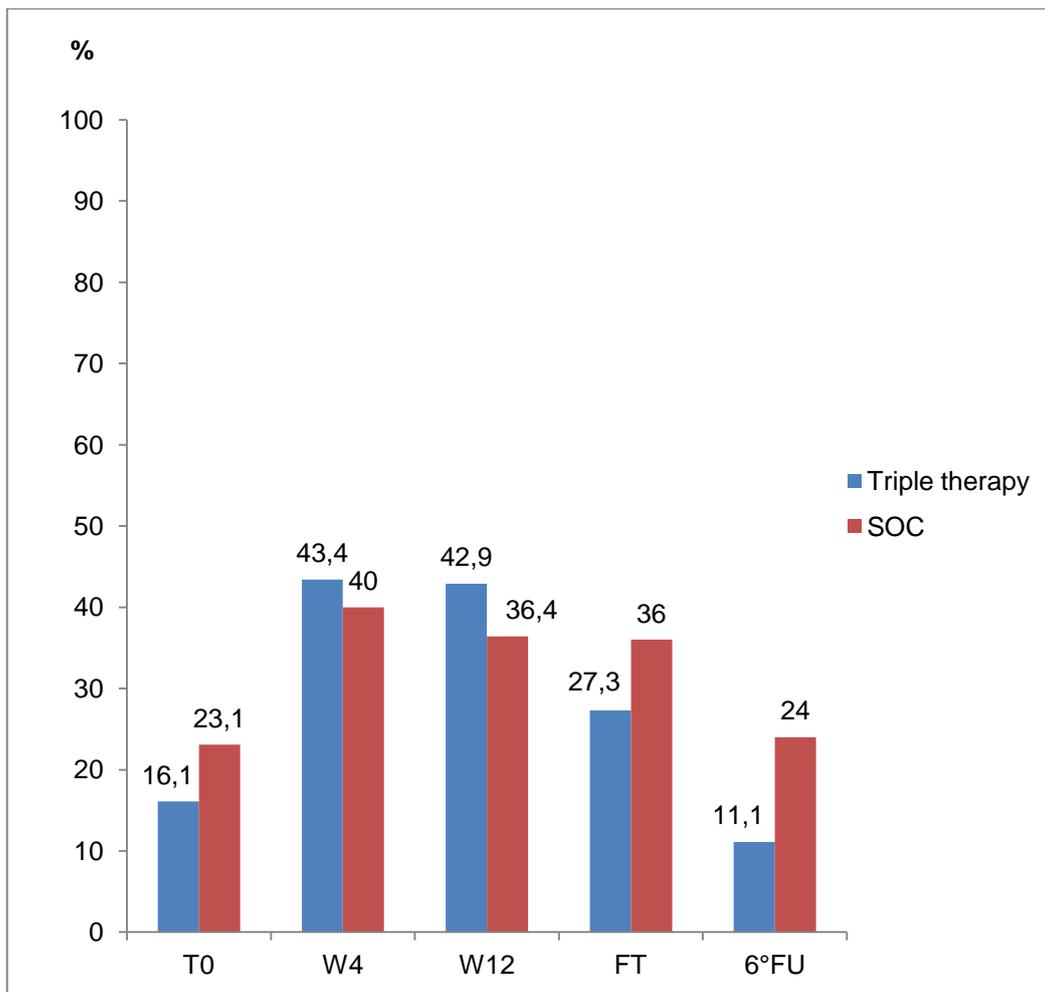
	T0	W4	W12	FT	6° FU
p	0.176	0.022	0.023	0.158	0.200



Come si evince dal grafico anche l'ansia è risultata più frequente nei pazienti trattati con terapia standard rispetto a quelli del gruppo triplice sia in corso di trattamento che durante il follow-up, con una differenza statisticamente significativa sia a W4 che a W12. Bisogna sottolineare comunque che già prima di iniziare il trattamento la prevalenza di ansia nel gruppo SOC era maggiore.

C. Umore depresso

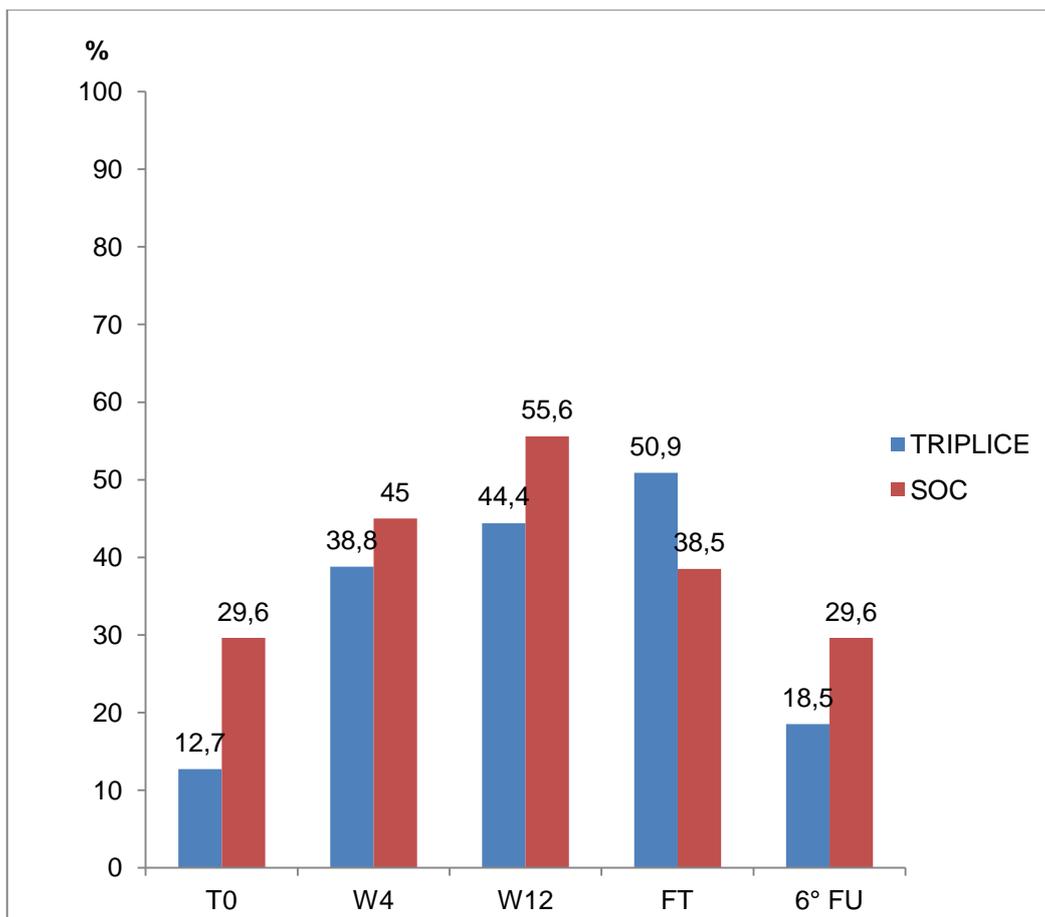
	T0	W4	W12	FT	6°FU
p	0.542	0.811	0.795	0.442	0.180



Per quanto concerne la sintomatologia depressiva non è stata osservata alcuna differenza fra i due gruppi né in corso di trattamento né durante il follow-up.

D. Disturbi del sonno: differenze fra i due gruppi

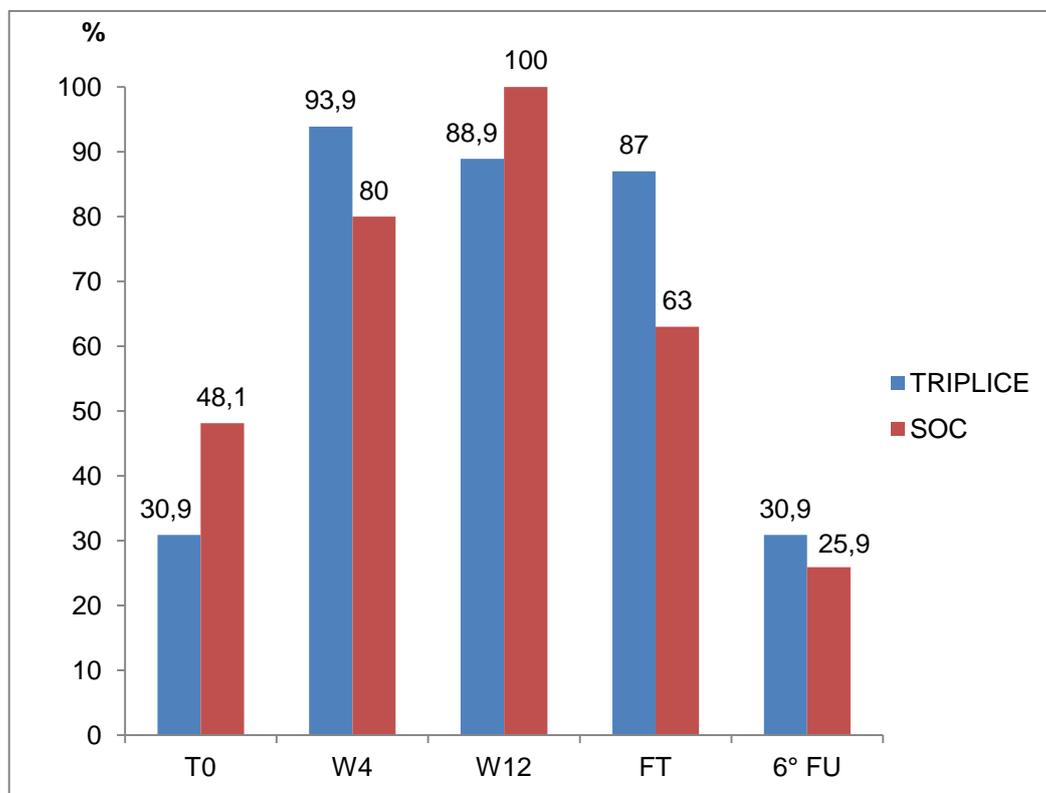
	To	W4	W12	ET	6°FU
p	0.062	0.415	0.302	0.211	0.196



Anche per i disturbi del sonno non è stata osservata alcuna differenza fra i due gruppi né in corso di trattamento né durante il follow-up.

E. Astenia

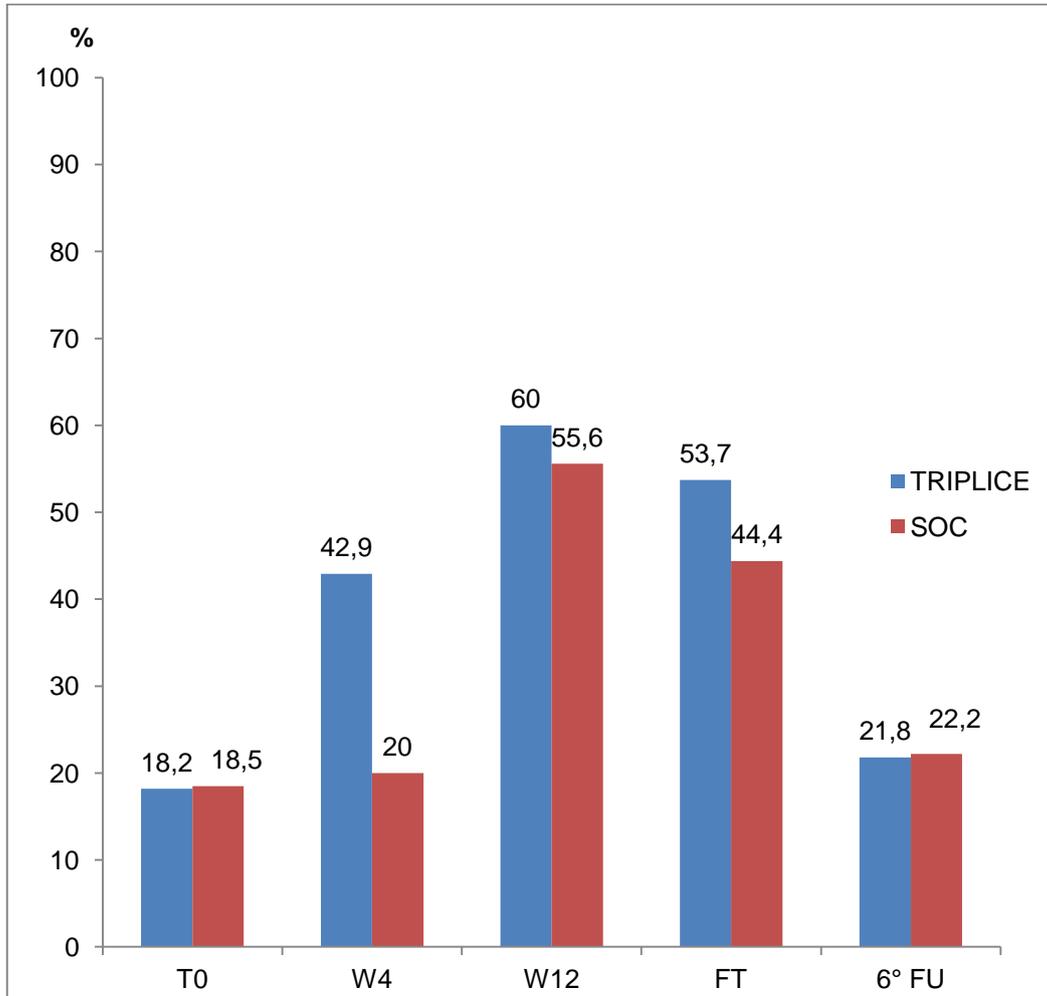
	T0	W4	W12	ET	6°FU
p	0.101	0.101	0.174	0.015	0.423



L'astenia è risultata uno dei sintomi prevalenti. Infatti, in corso di trattamento praticamente tutti i pazienti hanno riportato questo effetto collaterale. Una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata osservata solo alla fine del trattamento, con una prevalenza maggiore nel gruppo triplice.

F. Disfunzioni cognitive

	T0	W4	W12	ET	6°FU
p	0.596	0.062	0.481	0.291	0.588



Le disfunzioni cognitive ai diversi timepoints sono risultate sovrapponibili nei due gruppi.

Sono stati infine analizzati i dati relativi alla qualità della vita valutata sulla base delle risposte all'intervista clinica semi-strutturata prendendo in considerazione tre parametri:

- capacità lavorative influenzate dal trattamento per cause

1) psicologiche

2) fisiche

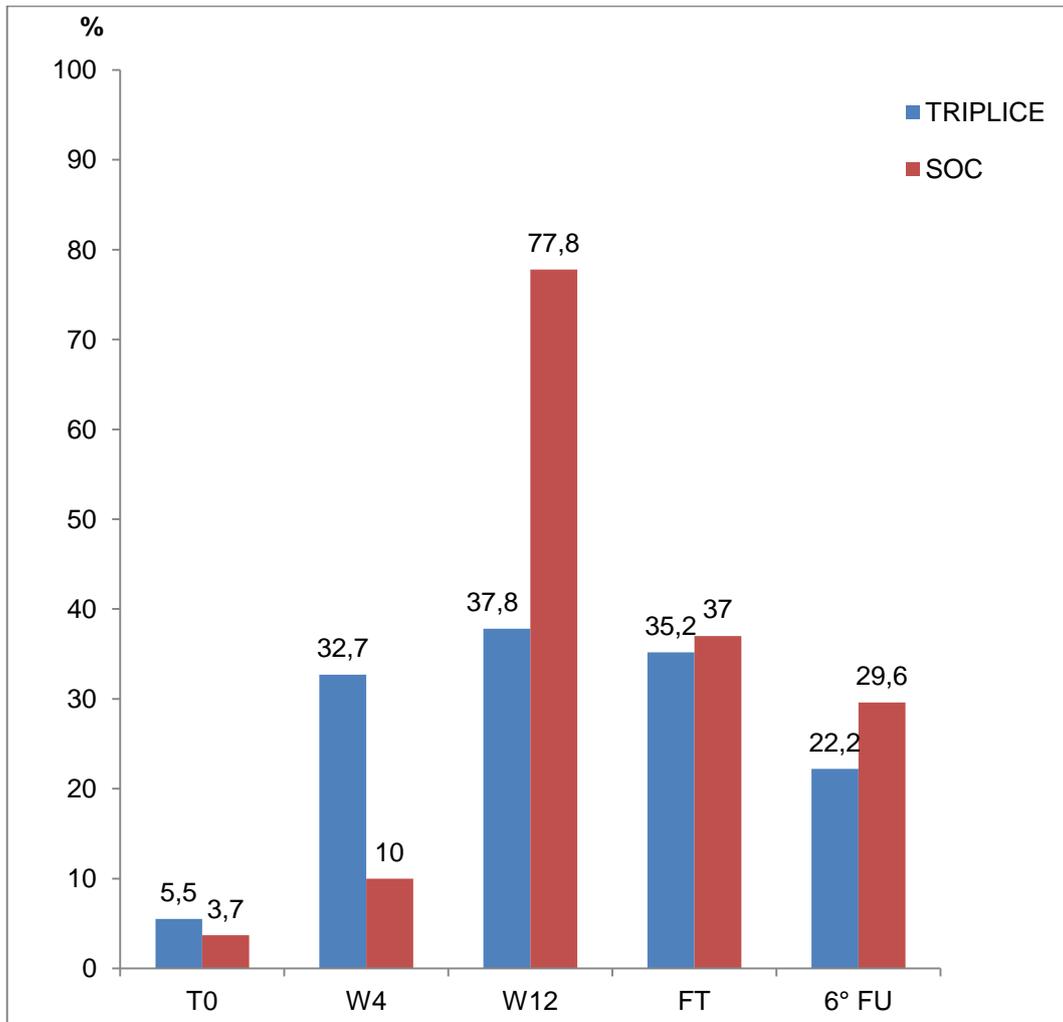
- relazioni sociali.

Prima di iniziare il trattamento una percentuale di pazienti non superiore all'incirca al 10% riferiva di riscontrare un'incapacità lavorativa e/o un cambiamento nelle proprie relazioni sociali senza differenza significativa tra i due gruppi.

L'andamento di queste variabili nel corso dello studio sono riportate nei grafici G, H e I

G - Problemi lavorativi per cause psicologiche

	T0	W4	W12	FT	6° FU
p	0.720	0.052	0.004	0.870	0.466

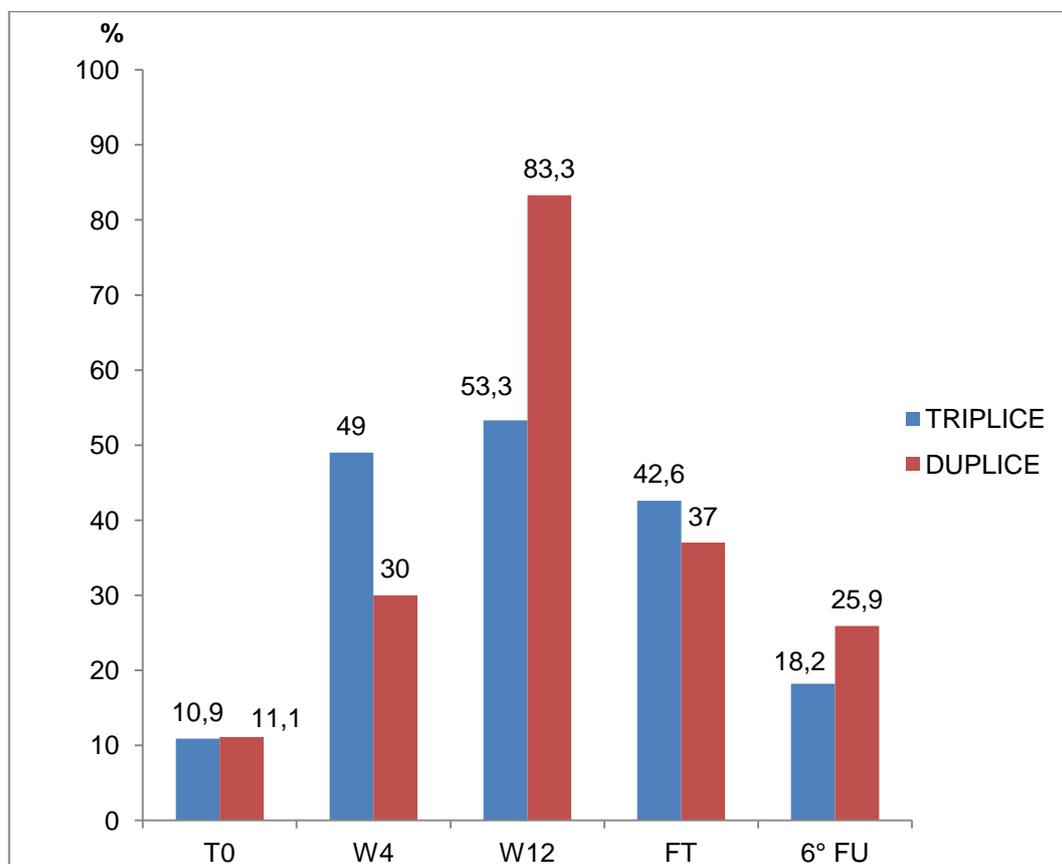


Nel corso del periodo di studio i problemi lavorativi per cause psicologiche presentavano un andamento differente nei due gruppi. Dopo 4 settimane infatti questo disagio veniva riportato con maggior frequenza dai pazienti in triplice con una differenza che approssimava la significatività statistica, mentre dopo 12 settimane la prevalenza si invertiva ed erano i pazienti in SOC a riferire questo disturbo in maniera significativamente maggiore. Da sottolineare come dopo sei mesi dal termine del trattamento la

percentuale di pazienti con problemi lavorativi per cause psicologiche in entrambi i gruppi superava il 20% ed era di gran lunga superiore a quella osservata prima di iniziare la terapia.

H - Problemi lavorativi per cause fisiche

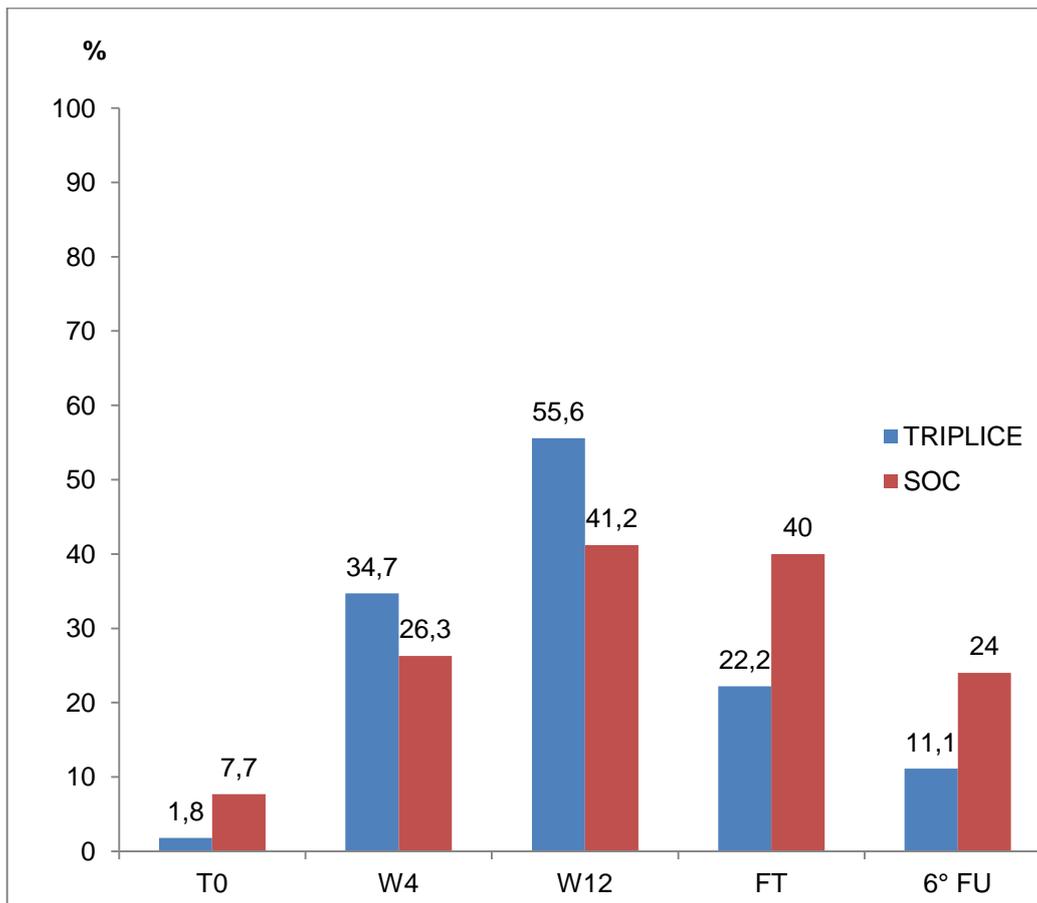
	T0	W4	W12	FT	6° FU
p.	0.978	0.149	0.027	0.631	0.416



Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne le difficoltà lavorative per cause fisiche che insorgono in corso di trattamento ad eccezione per la w12 in cui i pazienti in SOC hanno riferito questo disagio in maniera significativamente maggiore rispetto a quelli in triplice. Analogamente a quanto riscontrato per le cause psicologiche anche i problemi lavorativi per motivi fisici risultavano dopo 6 mesi dalla sospensione del trattamento circa doppi rispetto a quanto documentato prima della terapia.

I – Cambiamento delle relazioni sociali

	T0	W4	W12	FT	6° FU
p.	0.240	0.360	0.234	0.087	0.127



Sebbene non vi siano state differenze fra i due gruppi di trattamento la percezione di un mutamento nelle proprie relazioni sociali è drammaticamente aumentata nel corso del trattamento arrivando a circa il 50% dopo 12 settimane. Anche in questo caso dopo 6 mesi dalla sospensione, ancora più del 10% dei pazienti in entrambi i gruppi, aveva la sensazione di un cambiamento nella propria vita di relazione.

Infine è stata valutata la prevalenza dei diversi sintomi indagati con l'intervista semistruttura al sesto mese di follow-up dividendo i pazienti in SVR e non-SVR e non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto concerne irritabilità, ansia, calo del tono dell'umore, disturbi del sonno, astenia, disfunzioni cognitivi, problemi lavorativi per cause fisiche e psicologiche e relazioni sociali.

CONCLUSIONI

Si stima che non meno del 20% di pazienti affetti da epatite C trattati con terapie a base di IFN sviluppino sintomi psichiatrici durante il trattamento. Questi sintomi possono rappresentare una delle cause di interruzione prematura della cura riducendo le possibilità di ottenere una risposta virologica sostenuta.

In questo studio è stata indagata la prevalenza e la tipologia di sintomi psichiatrici in una coorte di pazienti affetti da epatopatia cronica HCV-relata in corso di trattamento antivirale, confrontando il trattamento standard rappresentato da IFN peghilato e ribavirina con la triplice terapia caratterizzata dall'aggiunta di un nuovo farmaco antivirale – nel nostro caso il telaprevir – alla terapia standard.

I risultati di questo studio confermano in primo luogo l'elevata prevalenza di sintomi psichiatrici nei pazienti con epatite C. All'indagine psicodiagnostica condotta prima di iniziare il trattamento infatti quasi un quarto dei pazienti arruolati riferiva ansia e circa un quinto depressione del tono dell'umore e/o disfunzioni cognitive. Questo dato conferma i dati della letteratura. Diversi studi hanno documentato la frequenza di disturbi psichiatrici nei pazienti con epatite C (36) in particolare la depressione, ma anche alti livelli di ansia e somatizzazioni. Alcune ricerche supportano l'ipotesi che HCV possa direttamente o indirettamente causare alterazioni a carico del sistema nervoso centrale a loro volta responsabili di tali disturbi psichiatrici. Tuttavia, a fronte di tali sintomi, nella nostra popolazione una percentuale piuttosto bassa di pazienti riferiva di avere difficoltà nella propria vita di relazione (attività lavorative e relazioni sociali) prima di iniziare il trattamento antivirale.

Nel corso del trattamento più della metà dei pazienti arruolati in entrambi i gruppi di trattamento ha avuto bisogno della consulenza psichiatrica e quasi tutti sono stati poi avviati ad una psicofarmacoterapia che peraltro ha consentito loro di portare a termine il ciclo di trattamento. E' emerso in particolare che rispetto alla terapia standard che si associa ad una sintomatologia psichiatrica eterogenea caratterizzata da ansia, irritabilità ed astenia, la triplice terapia si associa ad effetti collaterali riferibili soprattutto all'area depressiva. E' interessante tuttavia notare che la maggior parte di questi sintomi scompare 6 mesi dopo la fine del trattamento allorchè peraltro non è stata riscontrata alcuna differenza tra i pazienti che ottengono una SVR e i non responders.

Gli effetti collaterali di tipo psichiatrico dell'IFN, in particolare la depressione, sono ben noti. Il meccanismo patogenetico tuttavia non è

ancora del tutto chiarito. Diversi studi hanno suggerito una influenza diretta sui sistemi serotonergici, mediante deplezione del neurotrasmettore, sulla base delle rilevazioni plasmatiche di bassi livelli di triptofano e sull'aumento della concentrazione del suo metabolita.

I nuovi antivirali quali telaprevir e boceprevir, non sembrano di per sé associati a specifici effetti collaterali di tipo neuropsichiatrico. Per il telaprevir i più frequenti disturbi di tipo "psichico" sono insonnia ed astenia. In effetti nel nostro studio al termine del trattamento l'astenia è risultata significativamente prevalente nel gruppo trattato anche con telaprevir, mentre i disturbi del sonno a tutti i diversi tempi considerati sono risultati sovrapponibili fra i due gruppi. Segnaliamo che un unico studio in letteratura ha valutato la depressione in corso di trattamento con telaprevir e la prevalenza è risultata simile a quella osservata nel nostro lavoro.

Sicuramente uno elementi più salienti di questo studio è un dato negativo, cioè la scarsa aderenza ai test psicodiagnostici, che non ha consentito di analizzarli in quanto l'elevato numero di dati mancanti ne avrebbe compromesso l'attendibilità. Si può ipotizzare che dato l'elevato numero di controlli clinici in corso di trattamento antivirale, il tempo necessario per la compilazione dei questionari stimabile intorno ai 30 minuti, le preoccupazioni per le proprie condizioni fisiche oltre che l'astenia in corso di trattamento abbiano potuto rappresentare le cause di questa scarsa aderenza. In ogni caso non va sottovalutata la resistenza anche culturale dei pazienti che si rivolgono ad un ambiente medico per un problema organico, ad accettare uno strumento di valutazione psicologica. Pertanto sarà necessaria una maggiore sensibilizzazione ed informazione dei pazienti circa l'importanza di tali strumenti per ottenere un maggiore dettaglio della sintomatologia psichiatrica e dunque un migliore approccio terapeutico.

Alla luce dei pochi dati presenti in letteratura, i risultati di questo studio sicuramente possono essere utili ad ampliare le conoscenze sugli effetti neurotossici dell'interferone soprattutto in combinazione con i nuovi farmaci antivirali. A causa della alta frequenza di questi sintomi è sempre più evidente la necessità di affiancare ai servizi di epatologia la collaborazione di specialisti in psicologia e psichiatria per l'organizzazione di moduli di valutazione dei sintomi psichici indotti dal trattamento antivirale che prevedono lo screening prima del trattamento, i controlli successivi e l'eventuale psicoterapia e psicofarmacoterapia al fine di favorire una maggiore compliance al trattamento.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1 Hugo RR. Chronic Hepatitis C Infection. N Eng J Med 2011; 364:249-38
- 2 Wang CC, Hrantz E, Klarquist J, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes acquisition and factors influencing viral clearance. J infect Dis 2007;196:1474-82.
- 3 Alter MJ, Kruszon-Moran D, Naina OV, e al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J med 1999, 341:556-62.
- 4 Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002; 36: S21-S29.
- 5 Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Mezzocolli I, Colombari R, Cecchetto A, Alberti A, Merkel C, Gatta A. La storia naturale dell'epatite C. Atti IX convegno "Epatopatie Croniche" Padova 1999.
- 6 Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2001 Jul; 345:41-52.
- 7 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of acDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989; 244: 359-62.
- 8 Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, Giuily N, Castelnau C, Cardoso AC, Asselah T, Féray C, Nicolas-Chanoine MH, Bedossa P, Marcellin P. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2008 Sep;135(3):821-9.
- 9 Alberti A. Ottimizzazione della terapia in relazione ai principali fattori predittivi: è possibile individualizzare la terapia?. Torino 27-31 Marzo 2004.
- 10 Strader, D. B. and Seeff, L. B. (2012), A brief history of the treatment of viral hepatitis C . Clinical Liver Disease, 1: 6 11.doi:10.1002/cld.1.Disponibile da:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.1/pdf>.
- 11 INCIVO® – Riassunto delle caratteristiche del prodotto per l'Europa. Disponibile su www.ema.europa.eu. Ultimo aggiornamento 8 giugno 2011.

- 12 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S, ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
- 13 Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM, Poordad F, Schulz J. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012 May;19 Suppl 2:1-26.
- 14 Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C., et al. For the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). "A Dose-Ranging Study of Pegylated Interferon Alpha 2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C". *Hepatology*, 2000; 32:647-653.
- 15 Dieperink E., Ho S.B., Thuras P., et al. "A Prospective Study of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Interferon-a-2b and Ribavirin Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C". *Psychosomatics*, 2003; 44(2): 104-12.
- 16 Fried M.W. "Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management". *Hepatology*, 2002; 36: S237-S244 .
- 17 Taruschio G, Santarini F, Sica G, Dragoni C, Migliorini S, Andreone P, Cursaro C, et al. Psychiatric disorders in hepatitis C virus related chronic liver disease. *Gastroenterology* 1996; 110:1342A.
- 18 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 399:1485-92.
- 19 Raison CL, Borisov AS, Majer M, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 296-303.
- 20 Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili M, et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 2005; 58:190-196.
- 21 Shuto H, Kataoka Y, Horikawa T, et al. Repeated interferon-a administration inhibit dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain Res* 1997; 747:348-351.

- 22 Foster G.R., Goldin R.D., Thomas H.C., "Chronic Hepatitis C virus causes a significant reduction in quality of life in the absence of chirrrosis". *Hepatology* 1998; 27: 209-212.
- 23 Goh J., Coughlan B, Quinn J., O'Keane J.C., Crowe J., "Fatigue does not correlate with the degree oh hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection". *Eur J Gastroenterology Hepatol* 1999; 11: 833-838.
- 24 Gershon A., Margulies M., Gorczynski R., Heathcote E.J., "Serum cytochine values and fatigue in chronic hepatitis C infection". *J. Viral Hepat* 2000; 7: 397-402.
- 25 Forton D.M., Taylor-Robinson S., Thomas H.C., "Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection". *Journal of viral hepatitis*, 2003; 10: 81-86.
- 26 Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A. et al. "Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease". *Hepatology* 2002; 35:433-439.
- 27 Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. et al. "Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using Sickness Impact Profile". *Clin Ther*, 1994; 16: 334-343.
- 28 Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., Lanigan A., Crofts N., "The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life". *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
- 29 Weissenborn K., Krause J., Bokemeier M., Hecker H., Schuler A., Ennen J.C., Ahl B., Manns M.P., Boker K.W., "Hepatitis C virus infection affects the brainevidence from psycometric studies and magnetic resonance spectroscopy". *Journal of Hepatology* 2004; 41: 845-851.
- 30 Cozzi A., Zignego A.L., Carpendo R., Biagiotti T., Aldinucci A., Monti M., Giannini C., Rosselli M, Laffi G., Moroni F., "Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients". *J.Viral Hepatitis* 2006; 13, 402-408.
- 31 Crone C., Gabriel G., "Comprehensive review of Hepatitis C for psychiatric: risk, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications", *J. of Psychiatric Pratices*, 2003; vol 3 (2), 93-10.
- 32 Fekkes D., Van Gool A.R., "Interferon, tryptophan and depression", *acta Neuropsychiatrica*, 2003; 15: 8-14.

- 33 Gohier B., Goeb J.L., Rannou-Dubas K., et al., "Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorder: a prospective study of 71 patients", *W. J. Biol. Psychiatry*, 2003; 4: 115-118
- 34 Valentine A.D., Meyers C.A., Kling M., Richelson E., Hauser P. "Mood and Cognitive Side Effects of Interferon-alpha Therapy". *Semin Oncol*, 1998; 25(Suppl.1): 39-47.
- 35 Janssen H.L., Brouwer J.T., van der Mast R.C., Schalm S.W. "Suicide Associated with Alpha Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis". *J Hepatol*, 1994; 21: 241-43.
- 36 Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariente CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1379-90.
- 37 Kraus MR, Schafer A., Faller H., et al."Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy". *J. Clinical Psychiatry*. 2003; 64: 708-714.
- 38 McHutchinson J.C., Gordon S.C., Schiff E.R., Schiffman M.L., Lee W., Rustgi V., Goodman Z., Ling M.H., Cort S., Albrecht J. "Interferon alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment of Chronic Hepatitis C". *N Engl Med*, 1998; 339: 1485-82.
- 39 Musselman D.L., Lawson D.H., Gumnick J.F., et al. "Paroxetine for the prevention of depression induced by high dose interferon alfa", *N Engl J Med*. 2001; 344(13): 961-966.
- 40 Meyers C.A., Scheibel R.S., Forman A. "Persistent Neurotoxicity of Systematically Administered Interferon-alpha". *Neurology*, 1991; 41: 672-6.
- 41 Pountianen E., Hokkanen L., Niemi M.L., Farkkila M., "Reversible cognitive decline during high dose alpha interferon treatment". *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1994; 47: 901-905.
- 42 Bocci V., Pacini A., Muscettola M. et al. "Renal Filtration, Absorption and Catabolism of Human Alpha Interferon". *J.Interferon Res*, 1981; 1: 347-352.
- 43 Amodio P., De Toni E., Cavalletto L. et al., "Mood, cognition and EEG changes during interferon (alpha-IFN) treatment for chronic hepatitis C". *J. of affective disorders*, 2005; 84: 93-98.

- 44 Kamei S., Tanaka N., Mastuura M. et al.: "Alterations of quantitative EEG and mini mental state examination in interferon-alpha- treated hepatitis C". *European Neurology*, 2002; 48 (2): 102-107.
- 45 Jeugling F., Ebert D., Cut O., et al., "Prefrontal cortical hypometabolism during low dose interferon alpha treatment". *Psycopharmacology*, 2000; 152: 383-389.
- 46 Trask P.C., Esper P., Riba M., et al. "Psychiatric Side Effects of Interferon Therapy: Prevalence, Proposed Mechanism, and Future Directions". *J Clin Oncol*, 2000; 18(11): 2316-26.
- 47 Cavanaugh S. "Diagnosing Depression in the Hospitalized Patient with Chronic Medical Illness". *J Clin Psychiatry*, 1984; 45: 13-6.
- 48 Hauser P., Khosla J., Aurora H., et al. "A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C" *Mol. Psychiatry*, 2002; 7: 942-947.
- 49 Hunt C.M., Dominitz J.A., Bute B.P. , Waters B., Blasi U., Williams D.M. "Effects of Interferon- α Treatment of Chronic Hepatitis C on Health Related Quality of Life". *Dig Dis Sci*, 1997; 42: 2482-6.
- 50 Sockalingam S., Tseng A., Giguere P. and Wong D. Psychiatric treatment considerations with direct acting antivirals in hepatitis C. *BMC Gastroenterology* 2013,13:86.
- 51 Jacobson I.M.,McHutchinson J.G,Dusheiko G., Di Bisceglie A.M, reddy K.R, Bzowej N.H., Marcellin P.,Muir A.J., Ferenci P., Flisiak R. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011, 364(25):2405-2416.
- 52 Charles D. Spielberger. State-Trait Anger Expression Inventory - 2. STAXI-2, La misura della rabbia. Firenze, Organizzazioni Speciali.
- 53 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr* 1961; 4:561-571.
- 54 Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 32:50, 1959.
- 55 Hathaway SR, McKinley JC. MMPI-2 – Minnesota Multiphasic Personality Inventory–2. Firenze, Organizzazioni Speciali 1997.

- 56 Vittorino Andreoli, Giovan Battista Cassano, Romolo Rossi (a cura di), DSM-IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Milano, Elsevier, 2^a ed: 2002

- 57 Lotrich F. Management of psychiatric disease in hepatitis C treatment candidates. *Curr hepat Rep* 2010;9: 113-118.

- 58 Neri S, Bertino G, Petralia A, Giancarlo C, Rizzotto A, Calvagno GS, Mauceri B, Abate G, Boemi P, Di Pino A, Ignacolo L, Vadalà G, Misseri M, Maiorca D, Mastrosimone G, Judica A, Palermo F. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis c treated with pegylated interferon a and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:210-7