Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 2 giugno 2017. Anno 18.

effetti editore

cinque

quaderni di pratica clinica

HCV beyond the Liver

Spedizione in Abbonamento Postale – 70% - LO/MI

HCV e complicanze neuro-psichiatriche

uno — HCV: malattia sistemica e principali comorbidità

due — HCV e complicanze nefrologiche

tre — HCV e comorbidità metaboliche e cardiovascolari

quattro — HCV e malattie autoimmuni

sei — HCV, crioglobulinemia e linfomi

sette — HCV e coinfezioni

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa

Coordinamento Scientifico
M. Rizzetto, *Torino*

Board Scientifico
L. E. Adinolfi, *Caserta*, A. Aghemo, *Milano*, G. Angarano, *Bari*, L. Arcaini, *Pavia*, E. Bugianesi, *Torino*
G. Di Perri, *Torino*, O.M. Epis, *Milano*, F. Fabrizi, *Milano*, S. Fagiuoli, *Bergamo*, G.B. Gaeta, *Napoli*
C. Giannattasio, *Milano*, P. Invernizzi, *Milano*, M. Lenzi, *Bologna*, G. Missale, *Parma*, E. Paoletti, *Genova*
C.F. Perno, *Roma*, S. Petta, *Palermo,* M. Puoti, *Milano*, F. Scaglione, *Milano*, G. Taliani, *Roma*, R. Torta, *Torino*

EDITORE
Effetti srl - Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: Francesca Tacconi
Coordinamento Scientifico: M. Rizzetto
Coordinamento Redazionale: A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

ISBN: 9788899343323

© Effetti srl 2017
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Stampato a luglio 2017.

Indice

Il paziente con comorbilità neuropsichiatriche e infezione da HCV p. 4

HCV, complicanze neuropsichiatriche e valutazione dello stato di salute del paziente p. 15

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico p. 22

Modelli di interazione farmacologica p. 27

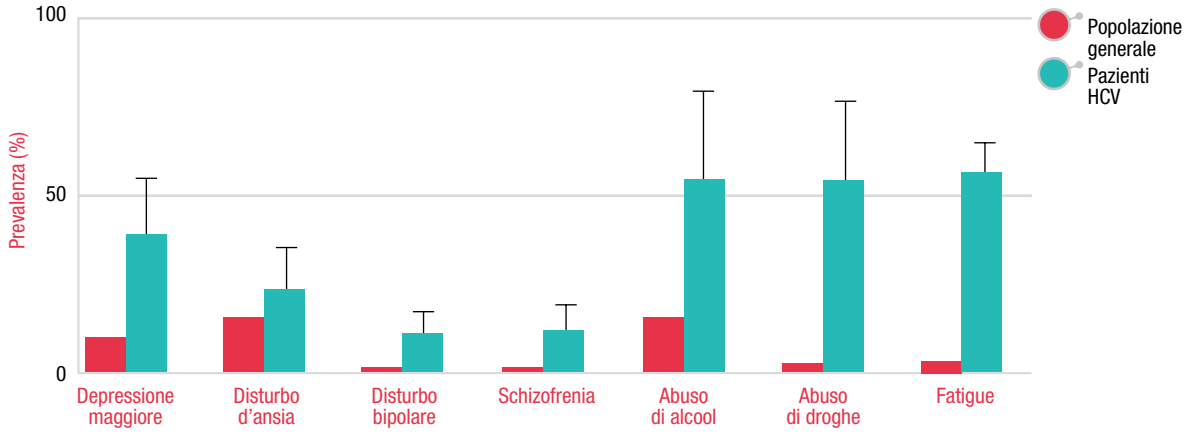
Il paziente con comorbilità neuropsichiatriche e infezione da HCV

Aspetti epidemiologici

Dal punto di vista epidemiologico, in un vasto campione di popolazione rappresentato da 33.824 veterani con infezione da virus dell'epatite C (HVC), *El Serag e coll.* (1) hanno riscontrato la presenza di disturbi psichiatrici nell'85.38% dei pazienti, nei quali la patologia si dimostrava in atto nel 31% dei soggetti. Il gruppo di pazienti con abuso di sostanze rappresentava il 94.5% e dimostrava disturbi depressivi (85%), disturbi d'ansia (71%), disturbo post-traumatico da stress (43%), disturbi psicotici (42%), disturbo dello spettro bipolare (30%), demenza/delirium (25%). In molti pazienti erano presenti più quadri psichiatrici concomitanti. Nella popolazione senza abuso di sostanze le percentuali di patologia erano inferiori, ma comunque rilevanti (disturbi depressivi 67%; disturbi d'ansia 47%; demenza/delirium 32%; disturbi psicotici 30%; disturbo post-traumatico da stress 21%; disturbi dello spettro bipolare 12%). *Schaefer e coll.* (2) hanno confrontato una popolazione di pazienti con HCV con quella generale, dimostrando un'aumentata prevalenza di comorbilità psichiatrica nei soggetti con patologia HCV (Figura1), in particolare relativamente a depressione, ansia, marcata astenia (fatigue) ed abuso

Esiste un'alta prevalenza di disturbi neuropsichiatrici nei pazienti con infezione da HCV

FIGURA 1 Aumentata prevalenza di comorbilità psichiatrica nella popolazione con HCV rispetto alla popolazione generale



Schaefer M, et al. J Hepatol 2012

FIGURA 2 Eziopatogenesi delle comorbilità psichiatriche

di sostanze (alcool e droghe). Fra tali sintomi, la fatigue rappresenta uno dei fattori clinici che maggiormente inferiscono negativamente sulla qualità di vita. Tale tasso più elevato di disturbi psichiatrici nella popolazione infetta da HVC può dipendere da un effetto diretto o indiretto del virus sul sistema nervoso centrale, oppure da un maggior rischio di infezione HVC nei pazienti psichiatrici.

Una recente review, condotta da *Machado e coll.* (3) sui dati della letteratura riguardanti 826 pazienti con HCV, trattati con interferone-alfa (INF-α), ha riscontrato un'incidenza di episodi depressivi nel 34.8% dei soggetti. E' quindi acclarato come la patologia cronica HCV si associ ad una maggiore morbilità psichiatrica rispetto alla popolazione generale e come, dall'altro lato, la patologia psichiatrica favorisca comportamenti d'abuso e, quindi, comporti un aumentato rischio di infezione da HCV. Alcuni sintomi psichici (quali depressione, fatigue e disturbi cognitivi) risultano essere più specificamente associati all'infezione cronica da HCV e quest'ultima si associa ad elevati livelli di stress, imputabili tanto allo stigma, quanto ai disturbi emozionali succitati, entrambi fattori che concorrono ad una riduzione della qualità di vita (2).

I quadri clinici possono manifestarsi in modo plurifocale e con complessità variabile

Quadri clinici

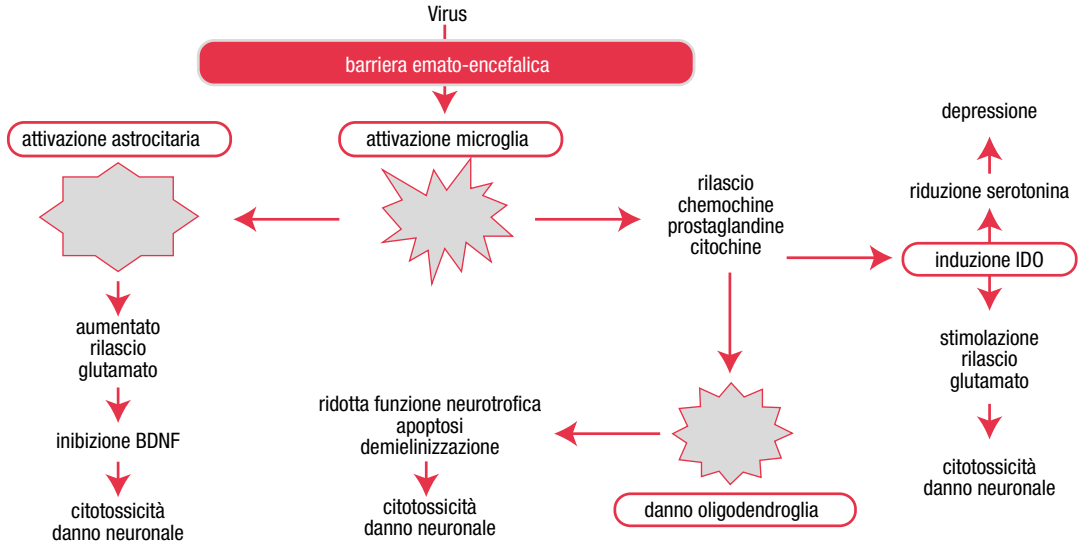
Nel 50% dei casi il quadro psichiatrico si presenta con caratteristiche di complessità, potendosi osservare un'associazione di diversi meccanismi patogenetici, quali fenomeni infiammatori a carico del cervello (con quadri di demielinizzazione, encefalomielite ed alterazioni a carico dell'endotelio); patologie cerebrovascolari (a seguito di vasculiti occlusive, placche carotidee, stroke ischemici, crioglobulinemia); neuropatie/miopatie (da degenerazione assonale, flogosi).

Accanto ai sintomi psichiatrici tipici (depressione ed ansia) possono essere presenti fatigue e disturbi cognitivi (*brain fog*, deficit attentivi, disturbi dell'apprendimento, ecc.) (4).

Meccanismi eziopatogenetici

I disturbi psichici in corso d'infezione cronica da HCV possono riconoscere vari meccanismi eziopatogenetici (Figura 2), quali modifiche degli equilibri neurotrasmettitoriali, alterazioni delle vie metaboliche, risposte immuno-mediate,

FIGURA 3 Il meccanismo della neuroinfiammazione



neurotossicità cerebrale diretta, neuroinfiammazione (4). In effetti, è stato chiaramente evidenziato come l'HCV possa invadere il sistema nervoso centrale non essendo esclusivamente epatotropico, ed anche replicarsi nei leucociti, inclusi i monociti ed altri macrofagi. Tali cellule del sistema immunitario possono superare la barriera emato-encefalica e quindi portare il virus all'interno del cervello, in un processo analogo a quello osservato per l'HIV. Ne conseguirebbero alterazioni precoci che riguardano la perfusione cerebrale, dimostrabili con tecniche di neuroimaging (5).

L'azione del virus sul sistema nervoso centrale può essere diretta ed indiretta

Per quanto riguarda le alterazioni della ***neurotrasmissione monoaminergica*** risulta evidente come l'infezione HCV possa compromettere le funzioni cerebrali, consentendo di ipotizzare che una disregolazione della trasmissione dopaminergica e serotoninergica (con una riduzione dei trasportatori di 5HT e DA in oltre la metà dei pazienti), possa essere alla base di un'alterata performance cognitiva e dei sintomi di fatigue in questi pazienti (6,7).

Dal punto di vista delle alterazioni riguardanti alcune fondamentali vie metaboliche è stata dimostrata un'alterazione della via serotoninergica a seguito della ridotta sintesi di serotonina a partire dal triptofano. Quest'ultimo viene infatti deviato dalla produzione di serotonina al circuito delle kinurenine, in conseguenza della induzione dell'enzima

indolamina 2-3 diossigenasi (IDO) da parte delle citochine proinfiammatorie prodotte dai macrofagi (8).

Fra le risposte immuno-mediate è importante ricordare l'incrementato rilascio di ***citochine proinfiammatorie*** (IL2; IL6; TNFα) che avviene a seguito della situazione di stress cronico presentato da questi pazienti. L'incremento di tali citochine determina contestualmente la comparsa di depressione, disturbi cognitivi e fatigue (3,9).

Un ulteriore meccanismo eziopatogenetico di possibile danno cerebrale è rappresentato dalla ***tossicità diretta*** esercitata dal virus a livello cerebrale ove infetta le cellule di microglia ed i macrofagi e, in minor misura, anche gli astrociti.

L'ipotesi, denominata *cavallo di Troia* prevede che i monociti ematici, infettati dall'HCV, superino la barriera emato-encefalica, consentendo al virus di stabilirsi nel cervello, probabilmente all'interno delle cellule di microglia, infettando altre cellule cerebrali, quali gli astrociti (10,11).

Una ultima possibile causa di patologia psichiatrica in corso di infezione da HCV è rappresentata dalla ***neuroinfiammazione*** (Figura 3).

Tale concetto, legato a quello di infiammazione di basso grado (*low grade inflammation*) si sta proponendo, con modalità trasversale, nell'ambito di varie patologie (depressione, demenza, diabete, obesità, dolore, ecc.) (12), rappresentando un verosimile aspetto patogenetico che in qualche modo spiega la comorbilità fra alcune di esse.

Per infiammazione di basso grado, a livello cerebrale, si intende un'attivazione della microglia che può essere di natura virale, come nel caso dell'HCV, ma anche elicitata funzionalmente dallo stress.

L'attivazione della microglia determina una cascata infiammatoria con ulteriore rilascio di citochine, chemochine e prostaglandine. Le citochine proinfiammatorie determinano l'induzione dell'enzima IDO, già ricordato, che sottrae il triptofano dalla via della serotonina (riducendone la produzione e quindi facilitando la comparsa di depressione), spostando inoltre tale aminoacido all'interno della via della chinurenina.

Nell'ambito di quest'ultima viene prodotto l'acido chinolinico, potente agonista dei recettori NMDA e quindi stimolante il rilascio del glutamato che, quando in eccesso, esercita un'azione citotossica con conseguente danno neuronale. Anche gli astrociti, attivati dalla microglia, aumentano il rilascio di glutamato che porta all'inibizione della sintesi del fattore neurotrofico BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), con possibile conseguente minore protezione dei neuroni verso la situazione di eccitotossicità. L'aumento di citochine proinfiammatorie comporta inoltre un danno all'oligodendroglia, riducendone la funzione neurotrofica e quindi inducendo apoptosi e demielinizzazione (9).

I monociti infettati da HCV superano la barriera emato-encefalica, consentendo al virus di stabilirsi nel cervello e infettare le cellule cerebrali

Correlazione con i trattamenti

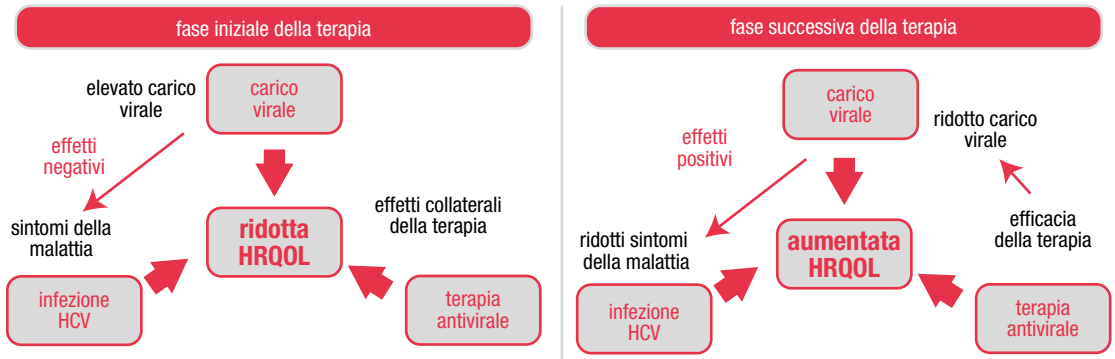
La qualità di vita correlata alla malattia (*HRQOL – Health Related Quality of Life*) nei pazienti con infezione cronica da HCV subisce, nel corso della patologia e del trattamento, effetti sia positivi che negativi (Figura 4).

Esiste una correlazione tra gli effetti del trattamento e la qualità di vita del paziente con infezione cronica da HCV

Effetti negativi sono ovviamente correlati al carico virale ed alla sofferenza somatica da esso indotta.
Secondariamente si sommano anche i possibili effetti negativi della terapia antivirale. Gli effetti positivi, successivamente, provengono dal risultato delle terapie con riduzione del carico virale e quindi del peso clinico dell'infezione.
Sono da tempo noti i sintomi psichici correlati al trattamento con interferone-alfa pegilato (PegIFNα) e ribavirina RBV (2). Per altre molecole di antivirali ad azione diretta (DDA), come il sofosbuvir, esistono invece dati riguardanti un miglioramento dei punteggi alle rating scale per la depressione (da 5.24 a 2.82 alla *Beck Depression Inventory*, p= 0.0012) fra il pre- ed il post-trattamento (13).
La depressione del tono dell'umore è un effetto collaterale comune in corso di trattamento con IFN-α, presentandosi in circa il 30-70% dei soggetti trattati, in forma da lieve a moderata (45-60%), da moderata a grave (15-40%) o come depressione maggiore (15-45%). Un recente studio di *Chiu e coll.* (14) ha dimostrato un tasso del 56.8% di depressione correlata a terapia con IFN-α, che tende nel tempo ad associarsi ad una maggiore incidenza di ricadute depressive. Dati recenti inoltre ipotizzano che l'infezione da HCV possa determinare una disfunzione cerebrale protratta che può determinare una compromissione persistente della qualità di vita, anche quando la carica virale sia stata ridotta (15).

La deflessione timica può presentare due raggruppamenti sintomatici differenti, con comparsa temporale differenziata: un cluster sintomatologico di tipo ***somatico/neurovegetativo*** ed un cluster con ***alterazioni dell'umore e cognitività***.
I sintomi del cluster somatico/neurovegetativo sono per lo più rappresentati da fatigue, riduzione dell'appetito, dolore, disturbi gastrointestinali, che si manifestano più precocemente durante il trattamento e che tendono ad essere persistenti, con una ridotta risposta agli antidepressivi (16).
I sintomi del cluster umore/cognitività sono generalmente rappresentati da una deflessione del tono dell'umore, che si accompagna ad anedonia (incapacità a provare piacere), disturbi della memoria e della concentrazione. Tali sintomi compaiono in una popolazione di pazienti più ridotta (15-50%) rispetto ai precedenti e si manifestano più tardivamente, all'intorno della quarta-ottava settimana di trattamento, ma risultano maggiormente responsivi alla terapia antidepressiva (16).
Per quanto attiene alla cognitività, dati recenti dimostrano come, dopo dieci settimane dall'inizio del trattamento con PegIFN/RBV, la prevalenza di disturbi cognitivi aumenti dal 22.5 al 47.4% (17).
Inoltre risulta fondamentale sottolineare come la presenza di depressione del tono dell'umore possa determinare una riduzione dell'aderenza ai trattamenti: la percentuale di pazienti con buona aderenza si dimostra inferiore nei soggetti con depressione o ansia (79%) verso gli individui che non presentano tali disturbi emozionali (90%; $p<0.04$) (18).
Altri sintomi neuropsichiatrici risultano essere la fatigue, con una prevalenza (40-80%) ancora più elevata della depressione, irritabilità (15-50%), ansia (10-45%), distur-

FIGURA 4 Variazioni della Qualità di Vita correlata alla malattia (HRQOL) nelle diverse fasi del trattamento



Younossi Z, et al., Hepatology 2007

bi del sonno (15-50%). L'ideazione suicidaria si manifesta nel 3.5-10 % dei pazienti trattati, con un passaggio all'atto dello 0.02% (2). Al manifestarsi della depressione da IFN-α concorrono svariati fattori di rischio, quali una storia personale di precedenti episodi depressivi, attestante la presenza di fattori biologici predisponenti; disturbi del sonno precedenti al trattamento, frequentemente correlati ad alterazioni del sistema dello stress (asse ipotalamo-ipofisi-surrene); per l'appunto ad un elevato livello di stress basale, anche per quanto correlato ad un basso supporto sociale percepito; a fattori genetici che riguardano, ad esempio, il funzionamento dei circuiti neurotrasmettitoriali (ad esempio l'essere portatori di un allele corto del trasportatore della serotonina, che predispone alla comparsa di una depressione a fronte di fattori esistenziali scatenanti) (7,19); ad alterati biomarker di infiammazione, antecedenti l'inizio del trattamento, ad esempio livelli basali incrementati di citochine proinfiammatorie (IL2,IL6, TNFα), per le correlazioni con la depressione precedentemente descritte.

Peraltro da alcuni autori (20) viene inoltre sostenuta l'ipotesi che gli aspetti patogenetici di tipo biologico possano essere fortemente influenzati, nel loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti con HCV, da aspetti critici di tipo psicosociale, che devono quindi essere presi in adeguata considerazione nella valutazione del disagio emozionale e cognitivo di tali pazienti.

Mentre la depressione è un effetto collaterale dell'IFN, con i DAA è stato osservato un miglioramento del tono dell'umore tra il pre- e il post-trattamento

La presenza di depressione del tono dell'umore può determinare la riduzione dell'aderenza terapeutica

Screening neuropsichiatrico

Risulta fondamentale, in un paziente con diagnosi di infezione cronica da HCV, riconoscere la possibile patologia emozionale intercorrente, al fine di formulare una corretta diagnosi e, conseguentemente, quando necessario, porre in atto un'adeguata presa in carico. Infatti, fra le controindicazioni di utilizzo al PegIFN associato a RBV, in una popolazione di oltre 45.000 pazienti con HCV, la più rilevante risulta essere la presenza di un disturbo bipolare (6.5%), a conferma di come la presenza di un disturbo affettivo possa risultare in un fattore di meiopragia rispetto ad una complicanza psichica durante il trattamento (21). Una diagnosi di tipo psichiatrico e/o psicologico clinico può essere formulata esclusivamente attraverso un ***colloquio***, od una intervista semi-strutturata, che indaghino sui vissuti e sui sintomi del paziente. Tuttavia, in una fase iniziale di screening, alcuni ***strumenti testistici*** validati possono rendersi utili per identificare quei pazienti in cui la rilevazione ai test di un livello di disagio emozionale sopra il cut-off consigli di operare un approfondimento diagnostico. In tal senso, eseguiti i test, se il paziente supera il cut-off stabilito per la presenza di una patologia psichica (ansia, depressione, stress), lo stesso individuo deve essere approcciato con un ulteriore colloquio, possibilmente condotto da personale esperto in ambito psichiatrico/psicologico.

Gli strumenti di screening più utilizzati possono essere di tipo ***autovalutativo*** e consegnati ai pazienti quando sono in attesa della visita medica. L'impiego di test semplici consente abitualmente una adeguata gestione spontanea che, eventualmente, può essere supportata, in caso di difficoltà compilative, dal personale infermieristico presente, adeguatamente informato.Le aree che, in accordo con i dati clinici ed epidemiologici già discussi, dovrebbero essere indagate sono l'ansia, la depressione del tono dell'umore, lo stress, la fatigue, ed i disturbi cognitivi (Figura 5).

Per ognuna di esse sono presenti semplici strumenti di tipo autovalutativo, in lingua italiana, rappresentati dalla ***HADS*** (*Hospital Anxiety Depression Scale)*, costituita da due sottoscale per ansia e depressione, per un totale di 14 item e con un cut-off di screening di 8 punti (21); dal ***DT*** (*Distress Thermometer*) per la valutazione dei livelli di stress, composto da un analogo visivo da 1 a 10 per il livello di stress percepito, a cui nel test è associata una lista di possibili fonti di stress all'interno delle quali il paziente può crocettare quelle da lui percepite come più rilevanti (23); dalla ***MFI*** (*Multidimensional Fatigue Inventory*), che indaga sulle diverse aree della fatigue-fisica, mentale, ecc.

Uno screening molto rapido, ma efficace, della funzionalità cognitiva globale, di tipo eterovalutativo, può essere l'***MMSE*** (*Mini Mental State Examination*), che indaga le aree di memoria, linguaggio, orientamento, attenzione, calcolo e prassia costruttiva.

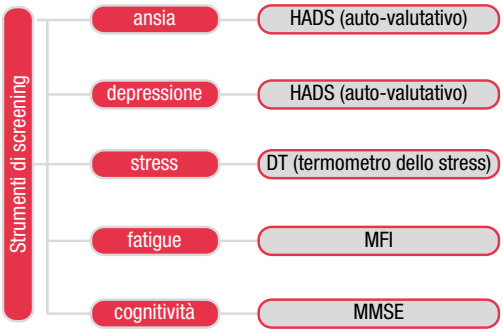
Strategie terapeutiche

Esistono due gruppi di interventi utilizzabili nel paziente con HCV per la gestione del disagio psichico: gli interventi non farmacologici e quelli farmacologici.

Gli ***interventi non farmacologici*** comprendono:

FIGURA 5

Strumenti di screening nelle valutazioni dei disturbi neuropsichiatrici in corso di infezione da HCV



- gli interventi psicoeducazionali: incontri di formazione (individuali o di gruppo) in cui vengano fornite al paziente, ed eventualmente ad un caregiver, tutte le informazioni necessarie per affrontare il percorso di malattia e di cure. Lo scopo è di rendere l'individuo, e le persone a lui vicine, maggiormente partecipi e consapevoli e quindi potenziarne l'aderenza al percorso di cura. Tali interventi possono essere condotti da personale medico o infermieristico.
- gli interventi supportivi: tutte le forme di presa in carico psicologica (psicoterapie per lo più brevi e di tipo cognitivo-comportamentale) e/o interventi psicosociali sul paziente e/o sui familiari.

Gli ***interventi farmacologici*** per i disturbi emozionali in corso di HCV comprendono principalmente quelli antidepressivi ed ansiolitici/ipnotici. Possono essere talora necessari interventi farmacologici sull'agitazione e sulla fatigue.

Le ***classi di farmaci*** impiegate sono:

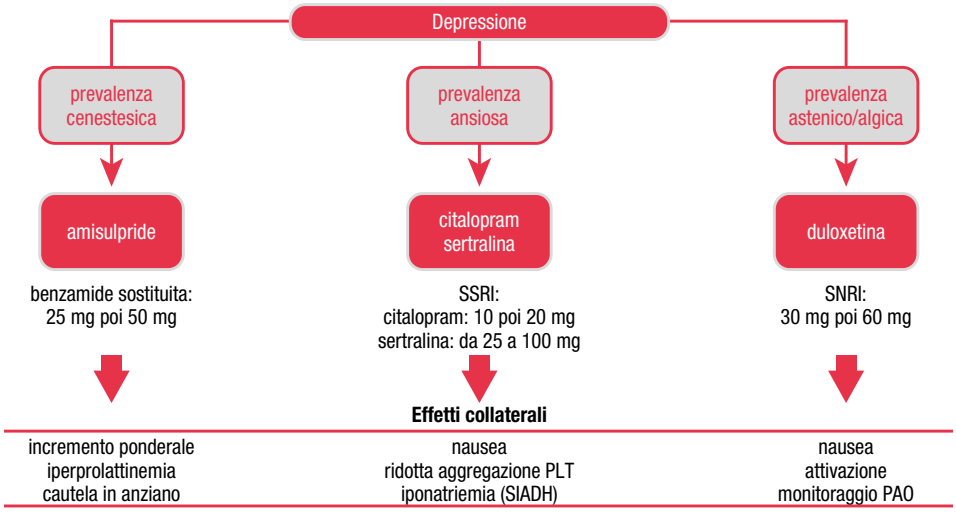
- gli antidepressivi (AD), con uno spettro d'azione molto ampio che copre non solamente il disturbo dell'umore, ma anche il trattamento dello stress, dell'ansia e del dolore (specie quello neuropatico);
- gli ansiolitici, principalmente le benzodiazepine (BDZ) e le Z-Drugs. Nell'ansia cronica devono essere usati gli antidepressivi e, in alcune forme di insonnia, possono essere utilizzati alcuni antipsicotici atipici (ad es. la quetiapina);
- gli antipsicotici, sia di prima che di seconda generazione, sono i farmaci elettivi per l'agitazione e le forme psicotiche d'impianto (disturbi psicotici secondari a patologie organiche cerebrali)
- gli psicostimolanti sono utili nel trattamento della fatigue.

La scelta di un antidepressivo va fatta all'interno di una vasta gamma di farmaci, sovente complessi da gestire per dosaggi, effetti collaterali ed interazioni (24). E' comunque opportuno che il medico, che si occupa del paziente con HCV, abbia la competenza di gestire una prima linea di intervento per le depressioni lievi o moderate, in modo da non delegare immediatamente allo psichiatra la gestione di un problema emozionale, evitando la percezione da parte del paziente di un passaggio di gestione. L'intervento più specialistico andrebbe riservato ad una seconda linea, in caso di non risposta ad un primo approccio, o, già in prima istanza, alle depressioni più gravi. Auspicabile sarebbe

L'impiego di test validati consente di riconoscere una possibile patologia emozionale per una corretta presa in carico del paziente

FIGURA 6

Ipotesi di scelta di un farmaco antidepressivo sulla base delle caratteristiche sintomatologiche



quindi, da parte dell'infettivologo, la capacità di intervenire sulla depressione lieve e moderata, acquisendo la dimestichezza con pochi farmaci antidepressivi di primo impiego, che possano essere scelti sulla base della prevalenza del cluster sintomatologico depressivo in atto (Figura 6). Semplificando molto si possono identificare tre grandi aree sintomatologiche della depressione: quella nella quale prevalgono i sintomi di tipo somatico/cenestesico (inappetenza, somatizzazioni, ecc.), quella in cui esiste una rilevante componente ansiosa (irritabilità, insonnia, ecc.), e quella in cui si associano alla deflessione dell'umore una componente astenica e/o algica. Per la prima possono essere proposte delle benzamidi sostituite (ad es. amisulpride) che, a basso dosaggio, esercitano una rapida azione sui sintomi somatici, aumentando l'appetito e migliorando il senso generale di benessere. Il dosaggio iniziale è di 25 mg, da incrementarsi a 50 mg nell'arco di una settimana. Con tali farmaci si deve tener conto dell'aumento ponderale, del precoce incremento della prolattina (conseguenze sul ciclo e sulla libido) e della cautela di impiego nell'anziano (possibili effetti di tipo extrapiramidale, ad es. tremore e rigidità). Nelle forme depressive con espressione ansiosa i due inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina più maneggevoli risultano essere il citalopram (prima 10 poi 20 mg/die) e la sertralina (esordio con 25 mg poi incremento sino a 100 mg/die). L'effetto collaterale più frequente è la nausea, peraltro transitoria. Tali farmaci riducono l'aggregazione piastrinica (monitoraggio in corso di terapia antiaggregante o anticoagulante) e, soprattutto nell'anziano,

Il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici è di rilevanza fondamentale nei pazienti HCV positivi

possono occasionalmente indurre una iponatriemia (da inibizione dell'ormone antidiuretico). Nelle forme depressive che si associano ad una concomitante componente algica, o nelle quali sia presente astenia, rallentamento, inibizione psicomotoria, è preferibile utilizzare farmaci ad azione duale (SNRI) su serotonina e noradrenalina come ad esempio la duloxetina, partendo da 30 mg/die ed aumentando nell'arco di una settimana sino a 60 mg/die. Con tale classe di farmaci oltre alla possibile, ma transitoria, nausea, bisogna monitorare possibili fenomeni di attivazione o di incremento pressorio (di natura noradrenergica). Infine è opportuno ricordare che un fondamentale criterio di scelta per un antidepressivo in comorbilità risulta essere quello delle interazioni con i farmaci utilizzati nel trattamento della malattia di base (*vedi pag. 22*).

Il medico che si occupa del paziente con infezione da HCV dovrebbe intervenire sulla depressione lieve e moderata con i farmaci antidepressivi di primo impiego

Hanno collaborato Francesca Zizzi e Valentina Ieraci, Psicologia Clinica e Oncologica, Dipartimento di Neuroscienze - Università di Torino

Bibliografia

1. El–Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L Psychiatric disorders among Veterans with hepatitis C infection. Gastroenterology 2002;123:476-482.
2. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. J Hepatology 2012;57:1379–1390.
3. Machado MO, Oriolo G, Bortolato B, et al. Biological mechanisms of depression following treatment with interferon for chronic hepatitis C: a critical systematic review. J Affect Disord 2017;209:235-245.
4. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. World J Hepatol 2016;8:545-556.
5. Bladowska J, Knysz B, Zimny A, et al. Value of perfusion-weighted MR imaging in the assessment of early cerebral alterations in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients. PLoS One 2014;9(7):e102214.
6. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M. et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. Gut 2006;55:1624-1630.
7. Cozzolongo R, Porcelli P, Cariola F, et al. Serotonin gene polymorphisms and lifetime mood disorders in predicting interferon-induced depression in chronic hepatitis C. J Affect Disord 2015;183:90-7.
8. Cozzi A, Zignego AL, Carpendo R, et al. Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. J Viral Hepat 2006;13:402-408.
9. Benatti C, Blom JMC, Rigillo G, et al. Disease-induced neuroinflammation and depression. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets 2016;15:414-433.
10. Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, et al. Hepatitic C virus infection and the brain. Metab Brain Dis 2009;24:197-210.
11. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. J Virol 2009;83:1312-1319.
12. Castanon N, Lasselin J, Capuron L. Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5:74.
13. Tang LS, Masur J, Sims Z, et al. Safe and effective sofosbuvir-based therapy in patients with mental health disease on hepatitis C virus treatment. World J Hepatol. 2016;8:1318-1326.

Il paziente con comorbilità neuropsichiatriche e infezione da HCV

Punti fermi e questioni aperte

I disturbi emozionali in corso di HCV hanno rilevante interferenza negativa sulla qualità di vita, aderenza alla terapia e prognosi della malattia virale

Le conoscenze delle caratteristiche di alcuni psicofarmaci, sia in ambito clinico che farmacocinetico, possono indirizzare una scelta mirata, per efficacia e sicurezza, degli stessi

L'intervento farmacologico della depressione lieve e moderata può essere gestito in prima istanza dal clinico che si occupa di HCV; la depressione grave e i casi di non risposta all'intervento di prima linea sono di competenza psichiatrica

14. Chiu WC, Su YP, Su KP, Chen PC. Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression. Transl Psychiatry. 2017;7(2):e1026
15. Dirks M, Pflugrad H, Haag K, et al. Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus?! J Viral Hepat. 2017 Jan 24. doi: 10.1111/jvh.12674. [Epub ahead of print]
16. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-α: recognition and management. CNS Drugs 2005;19:105-123.
17. Cattie JE, Letendre SL, Woods SP, et al. Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. J Neurovirol 2014;20:561-70.
18. 18. Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:257-65.
19. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003;301(5631):386-9.
20. Lowry D, Burke T, Galvin Z, et al. Is psychosocial and cognitive dysfunction misattributed to the virus in hepatitis C infection? Select psychosocial contributors identified. J Viral Hepat 2016;23:584-95.
21. Talal AH, LaFleur J, Hoop R, et al. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:473-81.
22. Tesio V, Molinaro S, Castelli L, et al. Screening of depression in cardiac patients: is the HADS an effective tool? Int J Cardiol 2014;172(2):e344-5.
23. Grassi L, Johansen C, Annunziata MA, et al. Screening for distress in cancer patients: a multicenter, nationwide study in Italy. Cancer 2013;119:1714-21.
24. Torta RG, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. Drugs 2013;73:1131-45.

HCV, complicanze neuropsichiatriche e valutazione dello stato di salute del paziente

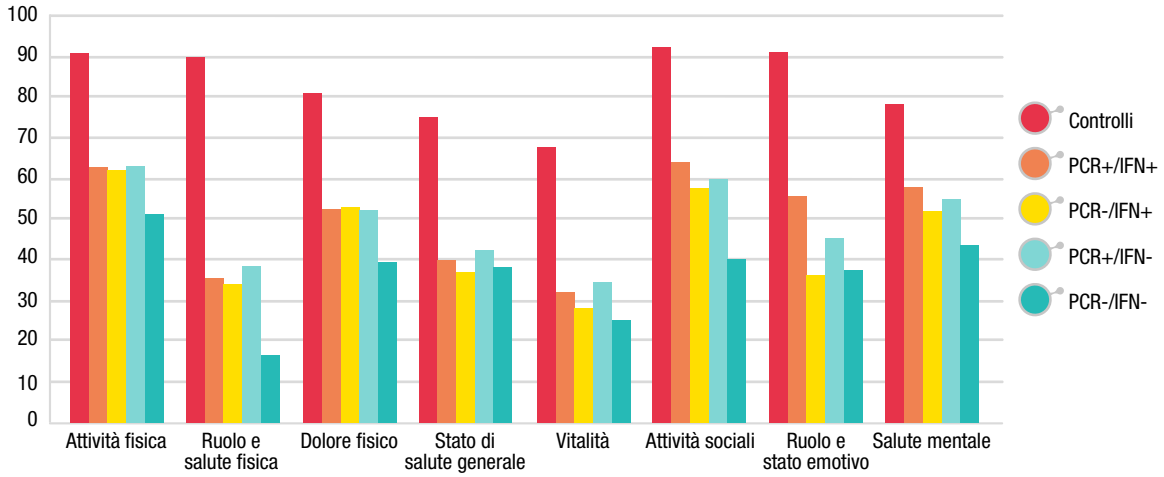
Il virus dell'epatite C (HCV) determina un'infezione sistemica, non coinvolge solo il fegato; anche altri organi (ad es. muscolo-scheletrico, oculare, endocrino, cardiovascolare e nervoso) possono essere compromessi dando luogo alle cosiddette manifestazioni extraepatiche (1). Uno dei sintomi più inabilitanti e più frequenti dell'infezione da HCV è l'astenia cronica che si può ritenere il sintomo neuropsichiatrico con l'impatto più significativo sulla *Health-Related Quality of Life HRQoL*).

Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con infezione cronica da HCV presentano una più alta prevalenza di malattie mentali rispetto alla popolazione generale. Fino al 50% dei pazienti infetti presenta delle generiche *anormalità* e il 30% soffre di depressione e ansia (2). Sebbene l'alta prevalenza dei disordini mentali sia da ricondurre alle *caratteristiche* di base di questi pazienti, il virus stesso sembra giocare un ruolo importante: in uno studio (3) è stato dimostrato che anche soggetti non consapevoli dell'infezione da HCV mostravano una ridotta qualità della vita rispetto ai controlli.

L'esposizione al virus C può comportare disfunzioni cerebrali croniche rilevabili anche dopo l'eradicazione virale

Vi sono evidenze che l'esposizione al virus C possa com-

FIGURA 1 Lo stato di salute nei pazienti HCV positivi rispetto ai controlli valutato con il Questionario SF-36



PCR, polymerase chain reaction; IFN, interferone

Dirks M, et al. J Viral Hepat 2017

L'associazione tra livelli di neurotrasmettitori e citochine e lo stato di salute mentale ed emotiva dei pazienti è stata dimostrata mediante l'impiego dei patient-reported outcomes (PROs)

portare disfunzioni cerebrali croniche obiettivabili anche dopo l'eradicazione del virus, sollevando il dubbio che HCV possa rappresentare il trigger di un processo autoimmunitario in grado di persistere dopo l'eradicazione, o che, in alternativa, delle varianti del virus siano in grado di integrarsi a livello cerebrale (4) (Figura 1).

Il virus C sembra in grado di agire a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'infezione cronica dell'HCV è infatti associata a deficit di attenzione, concentrazione, memoria, e di capacità di rapida elaborazione delle informazioni, con un evidente impatto sulla HRQoL e sulla produttività lavorativa. In diversi studi, questi effetti del virus sulla vita sociale e sugli aspetti neuropsichiatrici del pazienti vengono valutati con i ***patient-reported outcomes*** (PROs) (5).

Virus HCV e patient-reported outcomes (PROs)

Sebbene il meccanismo patogenetico sotteso alle complicanze neuropsichiatriche HCV correlate non sia completamente chiarito, è certo che HCV, come membro della famiglia dei Flaviviridae, è in grado di replicarsi all'interno del SNC causando delle alterazioni. In uno studio basato su riscontri autoptici, HCV è stato ritrovato in cellule ospite come la microglia e gli astrociti ed è stata evidenziata, da alterazioni allo spettro della risonanza magnetica, la presenza di uno stato infiammatorio del cervello in risposta all'infezione. Studi recenti hanno dimostrato come il deficit di neurotrasmissione serotoninergico e dopaminergico, e l'effetto citotossico causato dalla circolazione di citochine infiammatorie indotta dal virus C giochino un ruolo chiave nelle disfunzioni SNC (6). Anche le modificazioni nel metabolismo del triptofano, dei livelli di IL-6, IL-8 e IL-10 oltre che il TNF-α possono indurre a livello del SNC alterazioni quali depressione, astenia, disfunzione cognitiva e disturbi del sonno.

Golabi e coll. (6), hanno dimostrato in 100 pazienti, che avevano ottenuto la SVR con ledipasvir/sofosbuir ± ribavirina (LDV/SOF±RBV), un'associazione fra livelli sierici di neurotrasmettitori e citochine ed effetti sullo stato mentale e di salute mediante PROs, misurati attraverso quattro tipologie di test: lo *Short Form 36* (SF-36), il *Chronic Liver Disease Questionaire-Hepatitis C virus* (CLDQ-HCV), il *Functional Assesment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) e il *Work-productivity and Activity Index: Specific Health Problem* (WPAI:SHP). I risultati sono stati correlati con i livelli di neurotrasmettitori e di citochine al basale, alla fine del trattamento e a 4 settimane dalla fine del trattamento, comparando i due gruppi che avevano o non avevano assunto RBV.

Mentre al basale non erano rilevabili differenze nei parametri legati all'area della depressione tra i due gruppi, alla fine del trattamento è stato osservato un peggioramento nel gruppo trattato con RBV, verosimilmente a causa dell'effetto del farmaco su alcuni neurotrasmettitori come

TABELLA 1

Salute mentale ed emotiva in pazienti HCV positivi al basale, durante e a 4 settimane post-trattamento

	LDV/SOF + RBV	*P per variazione*	LDV + SOF	*P per variazione*	P per confronto di gruppo
Ruolo e stato emotivo					
Basale	80.83±24.76		80.33±27.19		0.85
EOT	81.67±23.57		81.00±28.67		0.83
PTW4	87.67±20.01		84.17±25.88		0.84
Variazione all'EOT	0.83±22.85	0.83	0.67±22.58	0.59	
Variazione a PTW4	**6.83±19.02**	**0. 0192**	3.83±16.77	0.13	
Salute mentale					
Basale	73.95±19.13		69.30±25.65		0.62
EOT	73.40±20.93		70.70±27.24		0.93
PTW4	77.20±18.49		74.70±23.46		0.77
Variazione all'EOT	-0.55±17.43	0.99	1.40±19.74	0.50	
Variazione a PTW4	3.25±16.31	0.09	**5.40±16.78**	**0.0264**	
Benessere emotivo					
Basale	17.88±4.47		17.84±5.24		0.70
EOT	20.38±4.00		19.55±4.14		0.66
PTW4	20.55±3.82		20.54±3.81		0.90
Variazione all'EOT	**2.50±4.39**	**<0.0001**	**1.71±4.37**	**0.0065**	
Variazione a PTW4	**2.67±4.70**	**<0.0001**	**2.70±3.85**	**<0.0001**	
Salute emotiva					
Basale	5.45±1.16		5.20±1.63		0.80
EOT	5.73±1,07		5.46±1.64		0.83
PTW4	5.96±0.93		5.74±1.37		0.82
Variazione all'EOT	**0.28±1.07**	**0.0177**	**0.26±1.15**	**0.0455**	
Variazione a PTW4	**0.50±0.90**	**0.0001**	**0.54±0.90**	**0.0001**	

EOT, fine del trattamento; PTW4, settimana 4 post-trattamento; i valori in neretto indicano significatività statistica ($p<0.05$)

Golabi P, et al. Medicine 2016

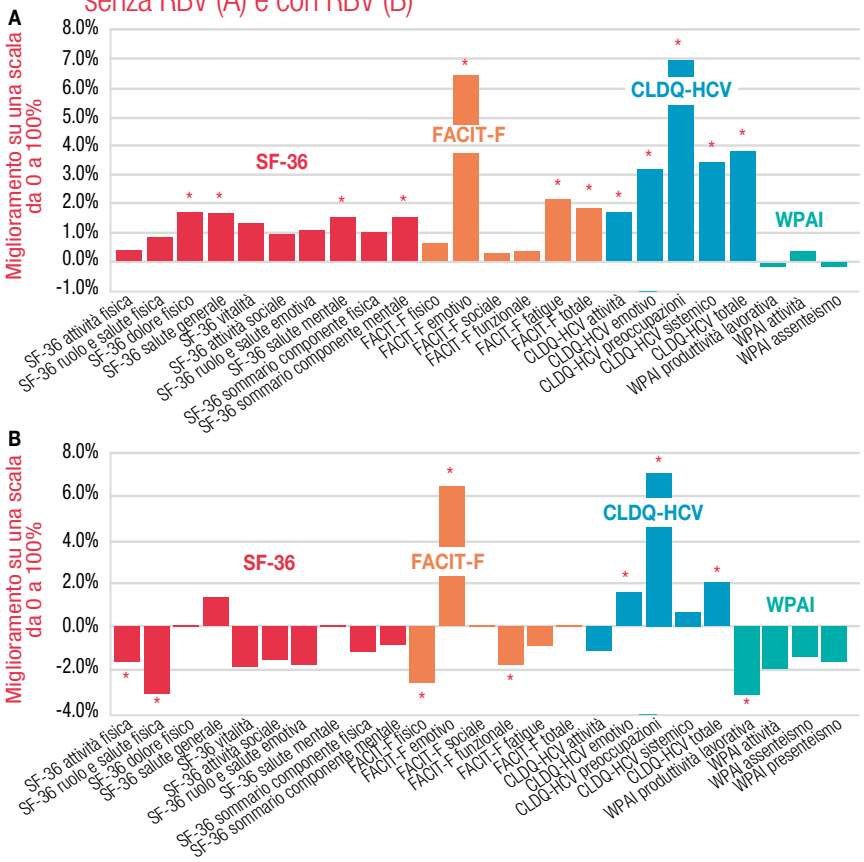
il triptofano, la cui riduzione può essere correlata con la comparsa di sintomi depressivi (6). Con il raggiungimento dell'SVR, anche nel gruppo trattato con RBV si è osservato un netto miglioramento dello stato di salute mentale ed emotivo (Tabella 1) e una concomitante modifica dei livelli di citochine e neurotrasmettitori (6).

Trattamento antivirale e PROs

Fino all'avvento dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA), era apparso evidente che il trattamento antivirale interferon-based (+RBV) comportasse di per sé un peggioramento della qualità della vita e dei PROs. Diversamente, come esplicitato da un lavoro di *Younossi e coll.*

FIGURA 2

Variazioni dei patient-reported outcomes (PROs) in pazienti trattati senza RBV (A) e con RBV (B)



*p < 0.001, confrontato con il basale

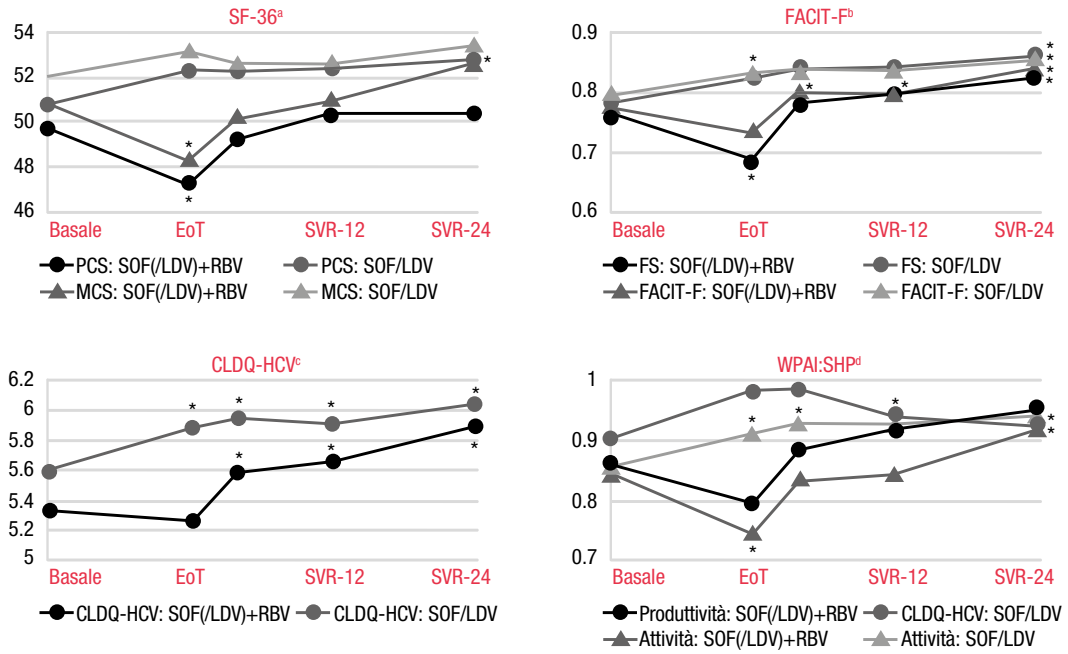
Younossi M, et al. Hepatology 2015

(7), i regimi interferon- e ribavirin-free determinano un significativo miglioramento dei PROs già durante il trattamento. Il miglioramento del PROs sembra coincidere con la soppressione precoce del virus alla seconda settimana, massimizzarsi alla fine del trattamento per poi mantenersi nel post-terapia. Al contrario, nel gruppo trattato con RBV, i PROs peggiorano a tal punto che l'assunzione di RBV emerge quale fattore predittivo indipendente di peggioramento. Inoltre, l'analisi multivariata rivela un'associazione tra PROs più bassi alla fine del trattamento e anemia indotta da RBV, suggerendo che l'impatto di RBV sui PROs sia per lo più determinato dalla anemia indotta dal farmaco. L'effetto negativo della RBV scompare dopo la fine del trattamento perché con l'ottenimento dell'SVR12, non si evidenziano più differenze fra il regime RBV-free e il regime contenente RBV (Figura 2). Nei trial clinici ION-1,2 e 3, 1005 pa-

Un miglioramento significativo dei PROs è evidente già durante il trattamento con i regimi senza interferone e ribavirina

FIGURA 3

Patient-reported outcomes (PROs) nei pazienti più anziani trattati con o senza RBV e dopo SVR



EOT, fine trattamento; SVR, risposta virologica sostenuta. *p <0.01 vs i livelli al basale
[a] I punteggi del Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Survey (SF-36) Physical Component Summary (PCS) e Mental Component Summary (MCS) sono normalmente distribuiti, con una media di 50 e una deviazione standard di 10. [b] I punteggi del Fatigue scale (FS) e del Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) sono stati modificati rispetto agli originali 0-52 e 0-160, rispettivamente, con una scala 0-1 per entrambi. [c] I punteggi del Chronic Liver Disease Questionnaire Hepatitis C Virus Version (CLDQ-HCV) ha un range da 1 a 7. [d] I punteggi del Work Productivity and Activity Impairment: Specific Health Problem (WPAI:SHP) sono stati modificati da una scala originale da 1-0 a una scala 0-1

Younossi ZM, et al. JAGS 2016

zienti trattati con LDV/SOF+RBV o LDV/SOF sono stati sottoposti a 4 questionari (CLDQ-HCV, SF-36, FACIT-F e WPAI:SHP) (8). I pazienti sono stati inoltre suddivisi in sottogruppi in base al grado di fibrosi (F0-F1-F2-F3 e F4). Dai

L'eradicazione del virus C si associa a miglioramento della HRQoL e della produttività lavorativa

dati raccolti si evince che nonostante la fibrosi avanzata si associ ad un peggioramento della HRQoL e della produttività lavorativa al basale, il miglioramento degli stessi parametri è simile fra i pazienti responder con grado di fibrosi avanzata o con fibrosi minima (8).

Sempre *Younossi e coll.* (9), hanno confrontato 3120 pazienti coinvolti in studi clinici condotti con SOF+RBV o LDV/SOF o IFN+SOF+RBV, suddividendoli in base all'età (<65 o >65 anni). Dall'analisi dei dati, già prima del trattamento i PROs risultano più bassi nei pazienti con età superiore o uguale ai 65 anni.

Tuttavia, anche in questo gruppo si dimostra un significativo miglioramento dei PROs durante il trattamento IFN e RBV free, con risultati analoghi a quelli osservati nel gruppo dei pazienti più giovani. Al contrario, i PROs peggiorano in maniera più marcata nel gruppo dei pazienti più anziani trattati con regimi a base di IFN+RBV o IFN-free ma contenenti RBV. Tuttavia, anche in questo caso, dopo il raggiungimento della SVR12 si osserva un miglioramento che è indipendente dal tipo di trattamento (9) (Figura 3).

Il poter trattare anche i pazienti più anziani, oltre a eradicare il virus nella categoria con più alto rischio di progressione di malattia epatica, permette quindi di migliorare i PROs di questa popolazione riducendo soprattutto l'astenia e apportando così dei benefici in termini non solo di qualità della vita, ma anche di attività sociale/lavorativa e di produttività, con un potenziale impatto economico vantaggioso per la società.

Infine, sebbene i risultati dei PROs derivati dai trial clinici non possano essere automaticamente trasferiti ai pazienti che vengono trattati nella pratica clinica routinaria, tali dati supportano il principio che i criteri di prioritizzazione al trattamento antivirale HCV debbano essere basati non solo sul beneficio clinico *classico*, ma anche sul miglioramento dei PROs, espandendo così l'effetto favorevole dal beneficio individuale al beneficio sulla società.

Hanno collaborato Luisa Pasulo, Anna Baldan, Maria Grazia Lucà, USC Gastroenterologia, Epatologia e Trapiantologia - ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Bibliografia

1. Cheng Z, Zhou B, Shi X, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. Chin Med J (Engl) 2014;127:1206-10.
2. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:431-8.
3. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, et al. The impact of diagnosis of heptits C virus on quality of Life. Hepatology 1999;30:1299-301.
4. Dirks M, Plufgrad H, Haag K, et al. Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus?! J Viral Hepat 2017; Jan 24. doi: 10.1111/jvh.12674 [Epub ahead of print
5. Armstrong AR, Herrmann SE, Chassany O, et al. The International development of PROQOL-HCV: An instrument to assess the health-related quality of life of patients treated

HCV, complicanze neuropsichiatriche e valutazione dello stato di salute del paziente

Punti fermi e questioni aperte

I PROs sono in grado di oggettivare gli effetti del virus C e dell'intervento terapeutico sullo stato di salute mentale ed emotiva dei pazienti

I risultati raggiunti con i DAA hanno risvolti positivi anche sulla sfera personale e lavorativa dei pazienti, con un potenziale impatto economico vantaggioso per la società

Oltre che il beneficio clinico "classico", i criteri di prioritizzazione terapeutica dovrebbero considerare anche il miglioramento prodotto in termini di PROs

for Hepatitis C virus. BMC Infect Dis 2016;16:443.
6. Golabi P, Elsheikh E, Karrar A, et al. The levels of monoamine neurotransmitters and measures of mental and emotional health in HCV patients treated with ledipasvir (LDV) and sofosbuvir (SOF) with or without ribavirin (RBV). Medicine 2016;95(46):e5066.
7. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. Hepatology 2015;61:1798-808.
8. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. J Hepatol 2015;63: 337-45.
9. Younossi ZM, Stapanova M, Nader F, Henry L et Al. Patient-reported outcomes of elderly adults with chronic hepatitis C treated with interferon- and ribavirin-free regimens. J Am Geriatr Soc 2016;64:386-93.

Antivirali anti-HCV: profilo gestionale polifarmacologico

Nonostante la variabilità, gli studi epidemiologici concordano nell'evidenziare una maggiore prevalenza di disturbi psichiatrici nella popolazione HCV positiva rispetto alla popolazione generale. Fino al 40% degli individui HCV positivi presenta un disturbo psichiatrico; la depressione è il più comune con un'incidenza stimata tra il 28 e il 50%.

L'ansia viene riportata nel 18-41%, il disturbo bipolare nel 9-16%, i disturbi psicotici nel 17-24% e disturbo di personalità nel 30% dei casi (1). In un ampio studio che ha incluso 33.842 soggetti HCV positivi, l'85% aveva una storia di disturbi mentali. Di conseguenza, questi pazienti affrontano numerosi trattamenti con farmaci psico-attivi che, sommandosi alla terapia specifica contro il virus dell'epatite C, implicano una politerapia dai notevoli risvolti clinici.

Il trattamento dell'infezione da HCV e dei disturbi psichiatrici concomitanti rappresenta una concreta sfida terapeutica, poiché la maggior parte dei farmaci psicotropi (antidepressivi, antipsicotici, stabilizzatori dell'umore) subisce metabolismo epatico, determinando un rischio di epatotossicità e una possibile più rapida progressione verso la cirrosi (2). Un altro aspetto, non secondario, di questo tipo di politerapia è il rischio di interazioni tra farmaci che possono aumentare il potenziale di effetti avversi.

I farmaci neuropsichiatrici possono indurre epatotossicità soprattutto nei pazienti anziani e in politerapia

Tutto questo impone al clinico un'attenta scelta dei farmaci che devono essere impiegati e di considerare, da un lato, la possibile tossicità epatica e, dall'altro, il potenziale di interazioni.

Aspetti tossicologici

I dati sulla tossicità epatica indotta da antidepressivi sono scarsi. Si stima che lo 0.5-3% dei pazienti trattati con antidepressivi possa sviluppare un aumento asintomatico dei livelli delle aminotransferasi. Molti antidepressivi possono indurre epatotossicità soprattutto nei pazienti anziani e in quelli in politerapia. C'è da considerare che il danno epatico è in molti casi idiosincratico e imprevedibile e generalmente non correla con il dosaggio farmacologico.

Gli antidepressivi associati a maggiori rischi di epatotossicità sono imipramina, amitriptilina, duloxetina, sertralina, bupropione e agomelatina, mentre citalopram, escitalopram, paroxetina e fluvoxamina sembrano essere meno epatotossici (3).

È utile fare alcune considerazioni prendendo ad esempio gli antidepressivi agomelatina, duloxetina e sertralina.

L'agomelatina non dovrebbe essere impiegata in corso di epatopatie con o senza insufficienza epatica. Questo farmaco non solo possiede un potenziale di tossicità epatica, ma i suoi livelli plasmatici aumentano considerevolmente in corso di epatopatie (4). Duloxetina e sertralina sono state segnalate per un potenziale effetto tossico sul fegato (5), anche se il problema è stato ridimensionato nel primo caso (6) e le segnalazioni derivano da sporadici *case report* nel secondo (7).

A parte agomelatina, che presenta reali problemi nel paziente epatopatico, per gli altri antidepressivi non ci sono dati definitivi. Precauzionalmente è consigliabile non utilizzare i farmaci con un potenziale di epatotossicità, considerata la disponibilità di varie molecole ritenute sicure.
Tra gli antiepilettici l'acido valproico è una causa comune di danno epatico accompagnato da elevati livelli di transaminasi nel 10-15% dei pazienti. Tuttavia, casi mortali si verificano solo in 1 per 10.000 pazienti; tuttavia l'acido valproico richiede il monitoraggio delle funzioni epatiche. Aumenti cronici lievi degli enzimi epatici sono relativamente comuni con la fenitoina, con un'incidenza stimata del 10-25%, anche se gravi lesioni epatiche sono idiosincratiche e rare (8).
Tra gli antipsicotici, aloperidolo, quetiapina e aripiprazolo sono considerati presumibilmente sicuri. Risperidone richiede il monitoraggio delle funzioni epatiche, mentre clozapina e olanzapina sono controindicati (9).
Per la gestione dei disturbi del sonno, le benzodiazepine vanno usate con cautela nel paziente epatopatico, non per un potenziale di epatotossicità, ma perché, essendo metabolizzati estesamente a livello epatico, le concentrazioni epatiche sono spesso imprevedibili e poco controllabili. Gli agenti che favoriscono il sonno, come gli antistaminici, sedativi antidepressivi (trazodone, mirtazapina), probenzodiazepine (zolpidem) sono più sicuri per trattare i casi di insonnia.

Il potenziale di interazione dei DAA può essere gestito con monitoraggio, aggiustamenti della dose e, in caso di chiare controindicazioni, con farmaci alternativi

TABELLA 1

Bersagli metabolici e trasportatori dei principali farmaci anti-HCV

	OBT/PTV-r+DSV	LDV/SOF	ELB/GZR	DCV/SOF	SOF	SMV
CYP3A	Substrato (Ritonavir Dasabuvir) Inibitore (Ritonavir)		Substrato	Substrato	no	Substrato
CYP2C8	Substrato (Dasabuvir)	-	-	-	-	-
Trasportatori	P-gp: substrato OATP1B1/B3: substrato e inibitore (Paritaprevir)	P-gp: substrato e OATP1B1/B3 substrato e inibitore		P-gp: substrato inibitore OATPB1: substrato e inibitore	P-gp: substrato	P-gp: substrato inibitore OATPB1: substrato e inibitore

Interazioni farmacologiche

Lo sviluppo degli agenti antivirali ad azione diretta che inibiscono varie fasi del ciclo di vita dell'HCV hanno portato a miglioramenti sostanziali dell'efficacia e ridu-

TABELLA 2

Interazioni farmacologiche tra regimi con DAA e antidepressivi/antiepilettici

	OBT/PTV-r	LDV/SOF	ELB/GZR	DCV/SOF	SOF	SMV
Antidepressivi						
Agomelatina*	n	n	n	n	n	n
Bupropione	n	n	n	n	n	n
Citalopram	n	n	n	n	n	n
Clomipramina	potenziale	n	n	n	n	n
Duloxetina*	n	n	n	n	n	n
Escitalopram	n	n	n	n	n	n
Fluoxetina	n	n	n	n	n	n
Fluvoxamina	n	n	n	n	n	n
Mirtazapina	potenziale	n	n	n	n	potenziale
Nortriptilina	n	n	n	n	n	n
Paroxetina	n	n	n	n	n	n
Sertralina*	potenziale	n	n	n	n	n
Trazodone	potenziale	n	n	n	n	n
Venlafaxina	potenziale	n	n	n	n	n
Vortioxetina	n	n	n	n	n	n
Antiepilettici						
Acido valproico	n	n	n	n	n	n
Carbamazepina	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata
Clonazepam	potenziale	n	n	n	n	potenziale
Fenitoina	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata
Fenobarbitale	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata	controindicata
Gabapentin/ pregabalin	n	n	n	n	n	n
Lamotrigina	potenziale monitorare aumentare dose	n	n	n	n	n
Levetiracetam	n	n	n	n	n	n
Topiramato	n	n	n	n	n	n

**Controindicata o non raccomandata in caso di insufficienza epatica; Potenziale: monitorare il paziente ed eventualmente ridurre la dose dell'antidepressivo; n, non interazione*

zione della tossicità rispetto alle precedenti terapie a base di interferone. L'uso dei primi inibitori delle proteasi come boceprevir e telaprevir ha comunque sollevato il problema delle interazioni tra farmaci dei nuovi antivirali.

I regimi di combinazione anti-HCV attualmente disponibili possono interagire con altri farmaci attraverso l'azione sugli enzimi metabolizzanti, sui trasportatori di farmaci o mediante entrambi i meccanismi.

Pertanto, deve essere rilevante l'attenzione su questi aspetti, anche se, ferma restando l'importanza del fenomeno, le attuali conoscenze indicano che in molti casi il potenziale di interazioni farmacologiche non ha impatto clinico.

Al di là delle interazioni, la gestione del paziente con comorbidità neuropsichiatriche comporta un approccio farmacologico-clinico, individuando i casi in cui sono necessari aggiustamenti della dose o l'interruzione di farmaci controindicati. In questa trattazione prenderemo in esame le possibili interazioni tra i farmaci dell'area neuropsichiatrica e gli antivirali ombitasvir/paritaprevir-ritonavir (OBT/PTV-r) e dasabuvir (DSV); ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF); elbasvir/grazoprevir (ELB/GZR); daclatasvir (DCV); sofosbuvir

TABELLA 3

Interazioni farmacologiche tra regimi con DAA e ipnotici/ansiolitici, antipsicotici/neurolettici

	OBT/PTV-r	LDV/SOF	ELB/GZR	DCV/SOF	SOF	SMV
Ipnotici/ansiolitici						
Alprazolam	potenziale					potenziale
Bromazepam						
Diazepam	potenziale	n	n	n	n	potenziale
Estazolam	potenziale	n	n	n	n	potenziale
Flurazepam	potenziale monitorare ridurre dose	n	n	n	n	n
Lorazepam	potenziale monitorare ridurre dose	n	n	n	n	n
Lormetazepam	potenziale monitorare ridurre dose	n	n	n	n	n
Midazolam	controindicato	potenziale	potenziale			potenziale
Temezepam	n	n	n	n	n	n
Triazolam	controindicato					potenziale ridurre dose
Zolpidem	n	n	n	n	n	n
Antipsicotici/neurolettici						
Aloperidolo	potenziale monitorare ridurre dose	n	n	n	n	potenziale monitorare ridurre dose
Amisulpride	n	n	n	n	n	n
Amitriptilina	n					
Aripiprazolo	potenziale monitorare ridurre dose	n	n	n	n	potenziale monitorare ridurre dose
Litio	n	n	n	n	n	n
Olanzapina	n	n	n	n	n	n
Paliperidone	n	n	n	n	n	n
Quetiapina	controindicato	potenziale comunque sconsigliato	potenziale comunque sconsigliato	n	n	potenziale comunque sconsigliato
Risperidone	n	n	n	n	n	n
Sulpiride	n	n	n	n	n	n
Tiapride	n	n	n	n	n	n

(SOF); simeprevir (SMV). Nella tabella 1 sono riportati i principali bersagli che possono determinare interazioni. Il ritonavir, potente inibitore di CYP3A4, alle dosi impiegate nella terapia anti-HCV determina interazioni lievi e spesso gestibili. Tutti gli altri farmaci sono substrati e pertanto possono essere vittime di farmaci inibitori o induttori. Per quanto riguarda il tema dei farmaci neuropsichiatrici le possibili interazioni sono riportate nelle tabelle 2 e 3, da cui si evince che il potenziale di interazione è tutto sommato scarso.

In conclusione,le interazioni farmacologiche rappresentano una sfida nella gestione delle politerapie. Nei pazienti HCV positivi con concomitanti patologie neuropsichiatriche, il problema assume rilevanza minore sia per l'entità delle interazioni, che possono essere gestite con il monitoraggio e l'eventuale aggiustamento della dose, sia per la possibilità di utilizzare farmaci alternativi nel vasto armamentario a disposizione.

Anche la combinazione ombi-

tasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, che sembra ad una prima valutazione presentare un maggior potenziale di interazioni, nel campo neuropsichiatrico è di facile gestione.

Una particolare attenzione va riservata ai farmaci neuropsichiatrici con potenziale di epatotossicità che potrebbero accelerare la progressione verso la cirrosi. Anche in questo caso le alternative possibili sono molte.

Ulteriori informazioni su:
http://www.hep-druginteractions.org

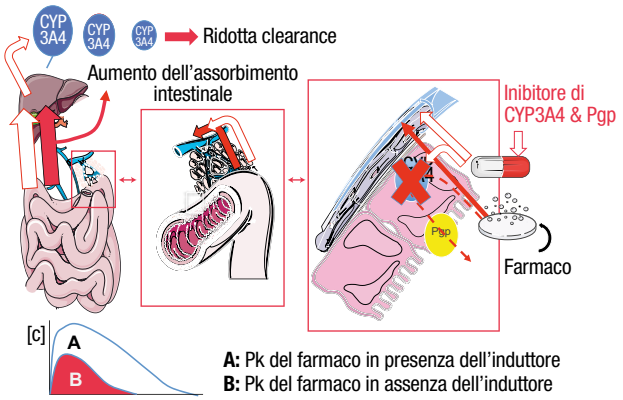
Bibliografia

1. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: A review. Dig Dis Sci 2008;53:307-321.
2. Rifai MA, Gleason OC, Sabouni D. Psychiatric care of the patient with hepatitis C: a review of the literature. Prim Care CompanionJ Clin Psychiatry. 2010;12(6). pii: PCC.09r00877. doi: 10.4088/PCC.09r00877whi.
3. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. Am J Psychiatry 2014;171:404-15.
4. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. J Mol Psychiatry. 2015;3(1):4. doi: 10.1186/s40303-015-0011-7. eCollection 2015.
5. Wernicke J, Pangallo B, Wang F, et al. Hepatic effects of duloxetine-I:non-clinical and clinical trial data. Curr Drug Saf 2008;3:132–42.
6. Lin N.D. et al. Hepatic outcomes among adults taking duloxetine: a retrospective cohort study in a US health care claims database. BMC Gastroenterology (2015) 15:134
7. Collados V, Hallal H, Andrade RJ. Sertraline hepatotoxicity: report of a case and review of the literature. Dig Dis Sci 2010;55:1806-7.
8. Pockros PJ. Drug-induced liver injury from antiepileptic drugs. Clin Liver Dis. 2013;17:687-97
9. Rifai MA, Indest D, Loftis J, et al. Psychiatric management of the hepatitisC patient. Curr Treat Options Gastroenterol 2006;9:508–519.

Modelli di interazione farmacologica

La conoscenza dei meccanismi che regolano le interazioni tra farmaci rappresenta un valido aiuto per affrontare il percorso di trattamento quando ci si muove nella situazione delicata e complessa delle comorbidità

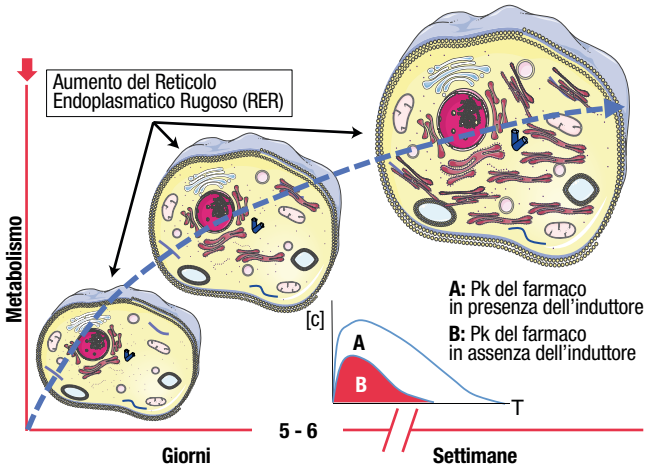
Inibizione del CYP3A4 e PGP



Meccanismo 1

L'inibizione dell'isoenzima CYP3A4 (più frequente) o di altri isoenzimi del sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450) comporta un maggiore assorbimento degli eventuali substrati ed una ridotta clearance degli stessi. Nell'immagine è descritta anche l'azione della glicoproteina P (Pgp) a livello intestinale; la Pgp agisce come pompa da estrusione dei propri substrati presenti all'interno della cellula, e la sua inibizione da parte degli stessi inibitori del CYP3A4 è un fenomeno relativamente frequente, e l'effetto delle due inibizioni consensuale. L'azione indipendente della Pgp è rappresentata nel Meccanismo 3.

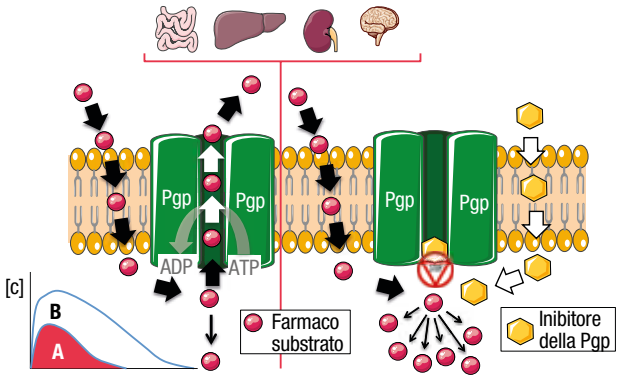
Induzione del CYP3A4



Meccanismo 2

L'induzione dell'isoenzima CYP3A4 (più frequente) o di altri isoenzimi del sistema delle ossidasi a funzione mista (citocromo P450) comporta un minore assorbimento degli eventuali substrati ed una maggiore clearance degli stessi. Mentre l'inibizione del CYP3A4 (Meccanismo 1) si realizza attraverso il legame recettoriale dell'inibitore e viene rapidamente meno in seguito alla rimozione dell'inibitore, nel caso dell'induzione si assiste ad un incremento biosintetico progressivo degli organelli nei quali avvengono i processi metabolici (reticolo endoplasmatico rugoso, RER). Ciò comporta la necessità di tempo affinché l'aumento delle attività metaboliche giunga ad un livello stabile; del tempo è anche necessario al ripristino del livello di attività metabolica basale in seguito a rimozione dell'induttore.

Azione della glicoproteina P



A: Azione della glicoproteina P (Pgp) in assenza di inibitore

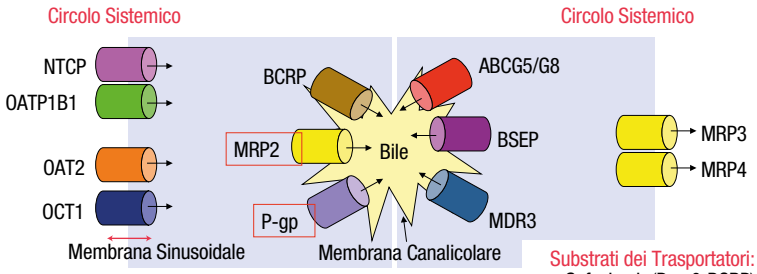
B: Inibizione dell'attività della glicoproteina P (Pgp) in presenza di molecola inibitrice

Meccanismo 3

Nell'immagine è descritta l'azione della glicoproteina P (Pgp) su un substrato in assenza (A) ed in presenza (B) di un inibitore. L'inibizione dell'azione della Pgp comporta generalmente l'aumento dell'esposizione farmacocinetica del substrato e la riduzione della sua clearance.

La Pgp è particolarmente rappresentata a livello del rene, del fegato, dell'intestino e della barriera emato-encefalica.

Trasportatori (pompe) di membrana



Inibitori dei Trasportatori:
Ledipasvir (Pgp & BCRP)
Daclatasvir (Pgp, OATP 1B1 & 1B3, BCRP)
Simeprevir (Pgp, BCRP, OATP 1B1 & 1B3)
Paritaprevir (OATP 1B1 & 1B3)
Dasabuvir (OATP 1B1)
Grazoprevir (BCRP)
Elbasvir (BCRP, Pgp)

Substrati dei Trasportatori:
Sofosbuvir (Pgp & BCRP)
Ledipasvir (Pgp & BCRP)
Daclatasvir (Pgp)
Simeprevir (Pgp, BCRP, OATp 1B1 & 1B3)
Paritaprevir (PgP, OATP 1B1)
Ombitasvir (Pgp)
Dasabuvir (Pgp)
Grazoprevir (OATP1/3, Pgp)
Elbasvir (Pgp)

Meccanismo 4

Nell'immagine è descritto uno scenario complesso nel quale i protagonisti sono rappresentati da diversi trasportatori di membrana ad azione mono- o bi-direzionale.

Numerosi farmaci (compresi i DAA) risultano substrati od inibitori delle diverse funzioni dei trasportatori di membrana.

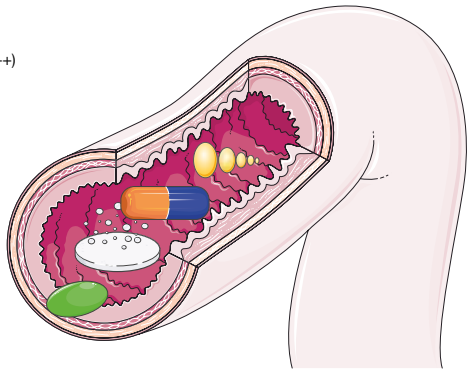
I trasportatori di membrana sono praticamente presenti in ogni interfaccia circolo-cellula.

Meccanismi luminali

5a) Ph intestinale (es. Pka > or < Ph)

5b) Chelazione (cationi polivalenti, es. Ca++, Mg++)

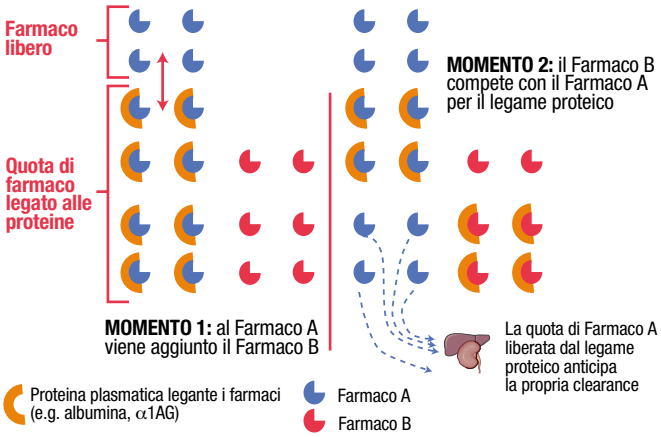
5c) Cibo (es. Ph +/-, assorbimento)



Meccanismo 5

Nell'immagine sono rappresentati i meccanismi (luminali) principali attraverso i quali può modificarsi la quota di farmaco assorbito. Le declinazioni più frequenti riguardano l'uso di antiacidi, inibitori della pompa protonica e l'effetto dell'assunzione di cibo.

Il fenomeno dello spiazzamento competitivo



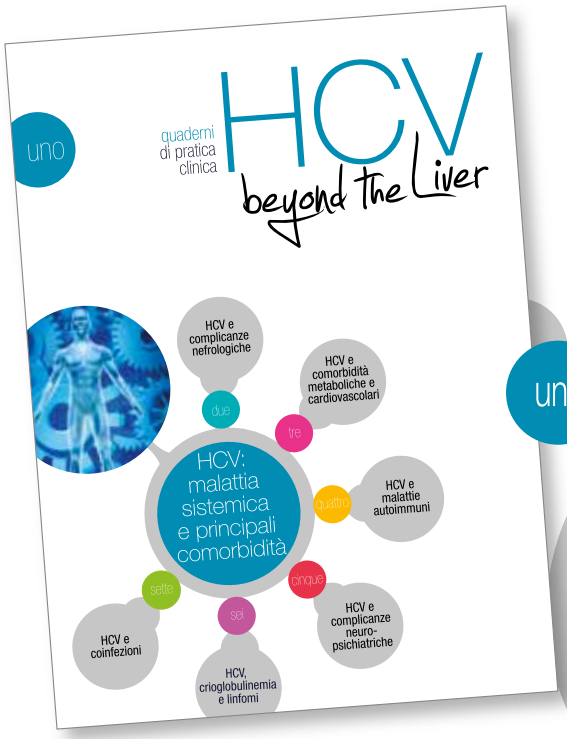
Meccanismo 6

Nell'immagine è rappresentato schematicamente il fenomeno dello spiazzamento competitivo dei farmaci dal legame proteico, con liberazione secondaria di una quota di farmaco in forma libera da legame proteico. Questo tipo di interazione merita considerazione in particolare in quegli stadi di malattia epatica avanzata nei quali la sintesi da parte del fegato dell'albumina può risultare deficitaria.

HCV beyond the Liver

edito da **effetti**

LA NUOVA COLLANA DI QUADERNI DI READ FILES



Coordinamento Scientifico
M. Rizzetto, *Torino*

Board Scientifico
L. E. Adinolfi, *Caserta*
A. Aghemo, *Milano*
G. Angarano, *Bari*
L. Arcaini, *Pavia*
E. Bugianesi, *Torino*
G. Di Perri, *Torino*
O. M. Epis, *Milano*
F. Fabrizi, *Milano*
S. Fagiuoli, *Bergamo*
G. B. Gaeta, *Napoli*
C. Giannattasio, *Milano*
P. Invernizzi, *Milano*
M. Lenzi, *Bologna*
G. Missale, *Parma*
E. Paoletti, *Genova*
C. F. Perno, *Roma*
S. Petta, *Palermo*
M. Puoti, *Milano*
F. Scaglione, *Milano*
G. Taliani, *Roma*
R. Torta, *Torino*

Iniziativa editoriale sponsorizzata da
abbvie

Iniziativa editoriale sponsorizzata da

abbvie