



Gestione clinica delle epatiti croniche virali

Gestione multidisciplinare del paziente

Ferrara 2 Marzo 2013

La psicopatologia nel trattamento con
Interferone

Dr. Renato Cardelli

Dipartimento Assistenziale Integrato
Salute Mentale Dipendenze Patologiche
Azienda USL Ferrara

Collateralità psichiatrica

- La tipologia della psicopatologia
- L'incidenza
- Le strategie di gestione
 - Prevenzione
 - Trattamento

La Tipologia del problema

Rohatiner AZ, Prior PF, Burton AC, et al.

“Central nervous system toxicity of interferon”

Br J Cancer 1983;47

Renault PF, Hoofnagle JH, Park V et al.

“Psychiatric complication of long-term
interferon α therapy”

Arch Intern Med sep 1987

Ann Clin Psychiatry. 2007 Apr-Jun;19(2):113-23.
**Neuropsychiatric complications of interferons:
classification, neurochemical bases, and management.**
Malek-Ahmadi P, Hilsabeck RC

Gli effetti collaterali psichiatrici associati
al trattamento con $INF\alpha$ si
raggruppano in sintomi correlati a
disturbi dell'umore (depressione e
mania), deficit cognitivi (incluso il
delirium), psicosi e sintomi psichiatrici
isolati.

I Disturbi Cognitivi

Il Delirium

Segni e sintomi

Disorientamento S/T

Confusione

Letargia/Sonnolenza

Rallentamento psicomotorio

Difficoltà nel parlare e nello scrivere

Sintomi psicotici di tipo allucinatorio

Sintomi Parkinsoniani

Sintomi convulsivi

Cause di Delirium

- **Infezioni del SNC**
 - Meningiti
 - Encefaliti
 - HIV e sindromi correlate
- **Traumi cranici**
- **Emorragia subaracnoidea**
- **Epilessia e stati post-ictali**
- **Infezioni sistemiche con febbre e sepsi**
- **Cause dismetaboliche**
 - Squilibri acido-base
 - Ipossia
 - Disidratazione malnutrizione
 - Squilibrio idro-elettrolitico
 - Ipo o iperglicemia
 - Encefalopatia uremica
 - Encefalopatia epatica
 - Deficit di tiamina
- **Insufficienza cerebro vascolare**
 - Cardiopatia congenita
 - Ipovolemia
 - Aritmie
 - Anemia marcata
 - Ischemia transitoria
- **Disfunzioni endocrine (ipo o iperfunzioni)**
 - Ipofisarie
 - Pancreatiche
 - Surrenali
 - Paratiroidi
 - Tiroidee
- **Veleni**
 - Monossido di carbonio
 - Metalli pesanti
- **Intossicazione o astinenza da sostanze**
- **Farmaci:**
 - Sedativi ed ipnotici
 - Neurolettici ed antidepressivi
 - Anticolinergici
 - Antiepilettici
 - Antiipertensivi
 - Antiparkinsoniani
 - Glicosidi cardiaci
 - Cimetidina
 - Disulfiram
 - Insulina
 - **Opiacei**
 - Fenciclidina
 - Salicilati
 - Steroidi
- **Farmaci con azione anticolinergica**
 - Fenotiazine
 - Antidepressivi triciclici
 - Barbiturici
 - Benzodiazepine
 - Antistaminici
 - Spasmolitici
 - Antiparkinsoniani (difenidramina)
 - Antidiarroici (difenossilato)
 - Miorilassanti
 - Codeina
 - Digitale
 - Meperidina, Morfina
 - Prednisolone
 - Cefalosporine di terza generazione

Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon- α : Recognition and Management

Charles L. Raison, Marina Demetrashvili, Lucile Capuron, and Andrew H. Miller

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

CNS Drugs. 2005

.... dato l'elevato numero di pazienti in terapia IFN α per infezioni da HCV, gli stati confusionali acuti sembrano essere infrequenti in questo gruppo di trattamento, anche a dosi significativamente superiori a quelle in questo momento utilizzate.

Adams F, Fernandez F, Mavligit G.
Interferon-induced organic mental disorders associated with
unsuspected pre-existing neurologic abnormalities.
J Neurooncol 1988;

... uno studio su alte dosi di IFN α ha
riscontrato che tutti i pazienti che
hanno sviluppato una sindrome
confusionale acuta o uno stato
psicotico avevano insospettabili,
anomalie neurologiche preesistenti

I Disturbi Affettivi

La Depressione

La depressione: problema complesso

Frequente/rara

Grave/lieve

Prevenire l'insorgenza/trattare dopo l'esordio

Controindicazione al trattamento

L'incidenza della Depressione

- Problemi di identificazione
 - Sintomo
 - Sindrome
 - Malattia
- Metodologia degli studi
 - Generale sugli effetti collaterali di IFN α
 - Ricerca specifica sui sintomi psichici

“umore depresso” in 24 settimane due gruppi più controllo
9% dei pazienti trattati con 3 milioni di unità di IFN α a settimana
12% dei pazienti trattati con 9 milioni di unità di IFN α a settimana
8% riportato campione di controllo (HCV non trattati)

Differenze non significative

Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al.
Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon
alfa: a multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group.
N Engl J Med 1989;321 (22):1501–6.

7% dei pazienti ha riportato “umore depresso”
durante il trattamento

Basso livello di incidenza

Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al.
Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment
of viral hepatitis C: effects of dose and duration.
Hepatology 1996;24

... un tasso medio del 57% degli
effetti negativi “**del sistema
nervoso centrale**”

..... includendo irritabilità,
depressione, difficoltà di
concentrazione e insonnia.

Ridefinizione del problema

1. la depressione **non** è il singolo sintomo “**umore depresso**”
2. la depressione è una sindrome composita **emotiva, cognitiva e neurovegetativa**
3. I tre clusters si possono presentare in diverse combinazioni

Se valutata con i criteri del DSM-IV per la diagnosi di Depressione Maggiore o attraverso la presenza di punteggi elevati su scale standardizzate di valutazione della depressione,

la depressione emerge come un effetto collaterale significativo del trattamento in quasi tutti gli studi più recenti, con tassi di prevalenza che variano tra il **16%** e il **58%**

La componente neurovegetativa

(affaticamento, rallentamento psicomotorio e anoressia)

I sintomi neurovegetativi rappresentano una sub-sindrome che è distinta dai sintomi più specifici di depressione (cioè sintomi non comunemente osservati nel corso di altre malattie) come **umore depresso, anedonia, ansia e disturbo cognitivo soggettivo**

Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al.
Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon- α therapy: a prospective study.
Gen Hosp Psychiatry 2003;

Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, et al.
Depression induced by treatment with interferon- α in patients affected by hepatitis C virus.
J Affect Disord 2002

Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, et al.
Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C
Am J Psychiatry 1999

Kraus MR, Schafer A, Faller H, et al.
Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy.
J Clin Psychiatry 2003

Gohier B, Goeb J, Rannou-Dubas K, et al.
Hepatitis C, α interferon, anxiety and depression disorders.
World J Biol Psychiatry 2003

Lang JP, Michel L, Halleguen O.
Treatment of affective disorder in hepatitis C: a prospective study in 50 patients.
Ann Med Interne (Paris) 2002;

Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al.
Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and
ribavirin in psychiatric risk groups.
Hepatology 2003

Pariante CM, Orru MG, Baita A, et al.
Treatment with interferon- α in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety
disorders.
Lancet 1999;

Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, et al.
Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment.
Dig Dis 2002;

Dieperink E, Ho SB, 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;

Le citochine “pegylated”

	IFN α -2b	IFN α -2a
• Depressione	31%	22%
• Affaticamento	64%	54%
• Insonnia	40%	37%
• Irritabilità	35%	24%
• Calo ponderale	29%	
• Inappetenza		21%

Fattori di rischio per depressione

- Relativi alla terapia
- Relativi alla condizione premorboza del paziente
 - Relativi alla storia medica e psichiatrica del paziente

La terapia

- Via di somministrazione
(e.v. peggiore)
 - Dosaggio di IFN α
(alti dosaggi)
- Associazione di antivirali
(ribavirina aggrava)
- Durata del trattamento
(lungo trattamento)

Il paziente

- **Storia di patologia psichiatrica**
(Aggrava il rischio di insorgenza)
 - **L'età**
 - (gli anziani sono più a rischio)
 - **Il genere**
(Le donne sono più a rischio)
- **Alcune malattie fisiche**
(favoriscono l'insorgenza di depressione)
- **L'assunzione di trattamenti psichiatrici**
(protegge dalla sintomatologia)

Le attuali conoscenze

**Interferon-Induced Depression in
Chronic Hepatitis C:
A Systematic Review and Meta-
Analysis**

Marc Udina,MD; Pere Castellvi, PhD; José Moreno-Espana,MD; Ricard Navinés,
MD,PhD; Manuel Valdés,MD,PhD; Xavier Formis,MD,PhD; Klaus Langohr, PhD;
Ricard Solà,MD,Phd; Eduard Vieta,MD,Phd; and Rocio Martin-Santos,MD,PhD

J.Clin.Psychiatry 73:8, August 2012

Il Medoto

Ricerca Medline 2011 utilizzando le parole chiave

“Epatite C & (interferone alfa o peginterferone o pegilato ed interferone) & Depressione dell’umore”

Risultato 627 articoli

26 articoli utilizzati per uno dei due gruppi di studio
(22 articoli per lo studio di incidenza
17 per quello dei fattori di rischio)

L'incidenza della depressione in trattamento con INF α

957 pazienti

l'incidenza cumulativa stimata è stata **0,28**

(95% IC da 0,167 a 0,417) alla 48esima settimana

con l'osservazione di un picco di incidenza
tra la 4 e la 12esima settimana

La durata del trattamento variava da 24 a 48
settimane, ma la differenza dei dati è ridotta
per cui suggeriscono che pochi casi
insorgono dopo la 24 settimana

Fattori di rischio socio demografico

- **l'età non rappresenta un fattore di rischio significativo**

762 pazienti (differenza media di 0.31 con IC 95% -0,36 e 0,97).

- **Il sesso è stato un debole predittore dell'insorgenza**

845 pazienti (sesso femminile ha una correlazione con l'insorgenza rappresentata da un OR=1,40; 95% IC 1,02 e 1,91)

- **La razza non è una variabile predittiva**

236 pazienti (razza caucasica maggiormente rappresentata ha un OR=0,40 con IC 9% tra 0.02 e 7,07)

- **Il livello di scolarizzazione è un fattore di rischio**

405 pazienti, livelli di istruzione bassi OR di 0,99 ed intervallo di confidenza 95% tra -1,59 e -0,39

- **Lo stato coniugale non rappresenta un fattore di rischio**

231 pazienti, OR= 1,14 IC 95% da 0,53 a 2,45

Fattori Clinici

- La presenza di una sintomatologia depressiva subclinica (misurata con scale specifiche per la depressione) rappresenta un fattore di rischio (9 studi 777 pazienti con una differenza media di 0,96 ed IC 95% tra 0,31 ed 1,61)
- Punteggi elevati di ansia alla baseline non rappresentano invece un fattore di rischio (2 studi 273 pazienti con differenza media di 0,87 ed IC 95% tra -0,45 e 2,21)

Fattori Anamnestici

- Una **storia personale di disturbo depressivo** è un forte predittore di rischio d'insorgenza di MDE IFN α indotta:
417 pazienti con OR di 3,96 con IC tra 2,52 e 6,21.
 - In generale i **disturbi psichiatrici** sono un fattore di rischio per l'insorgenza di MDE:
190 pazienti si evidenzia un OR di 3,18 con IC 95% compreso tra 1,60 e 6,32.
- Una storia di **abuso di sostanze** non è sufficiente per rappresentare un fattore di rischio
OR 0,02 IC 95% tra 0,37 e 2,64 per 308 pazienti.
- **Dati non conclusivi** per il numero ridotto di studi o dei campioni di pazienti analizzati suggeriscono suggestioni di un ruolo favorente l'insorgenza della MDE per altre variabili: una storia personale di sintomi maniacali, tratti particolari di personalità

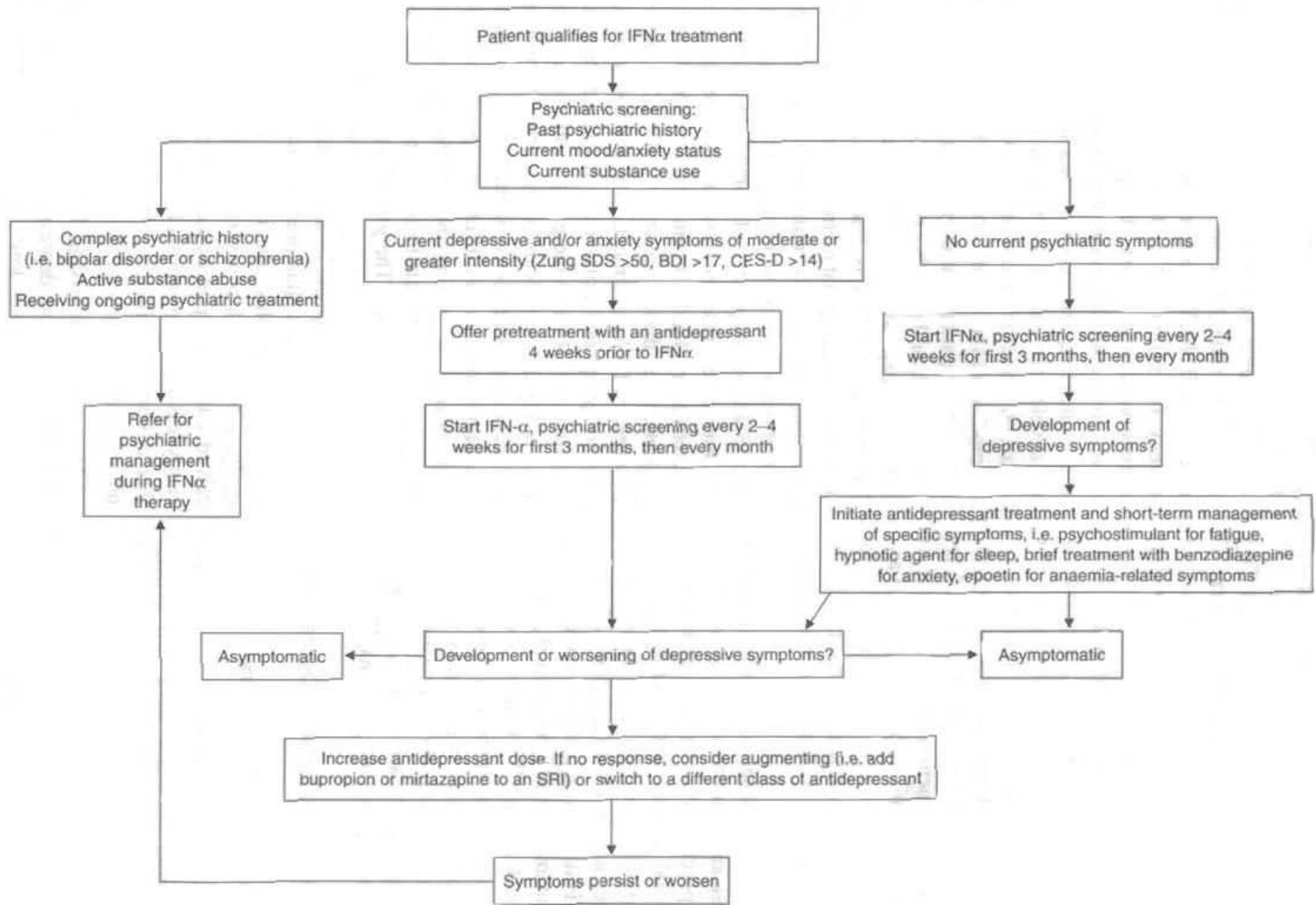
Fattori Biologici

- 2 lavori per un totale di 116 pazienti hanno analizzato i livelli basali delle citochine circolanti, individuando una correlazione predittiva dell'insorgenza di MDE indotta da IFN α con i livelli alti di Interleuchina 6 (IL6) (differenza media 1,81 con IC 95% tra 1,09 e 2,52).
- Altre correlazioni statisticamente non rilevanti (un solo studio) sono state trovate tra i livelli di IL10 e recettore solubile di IL2

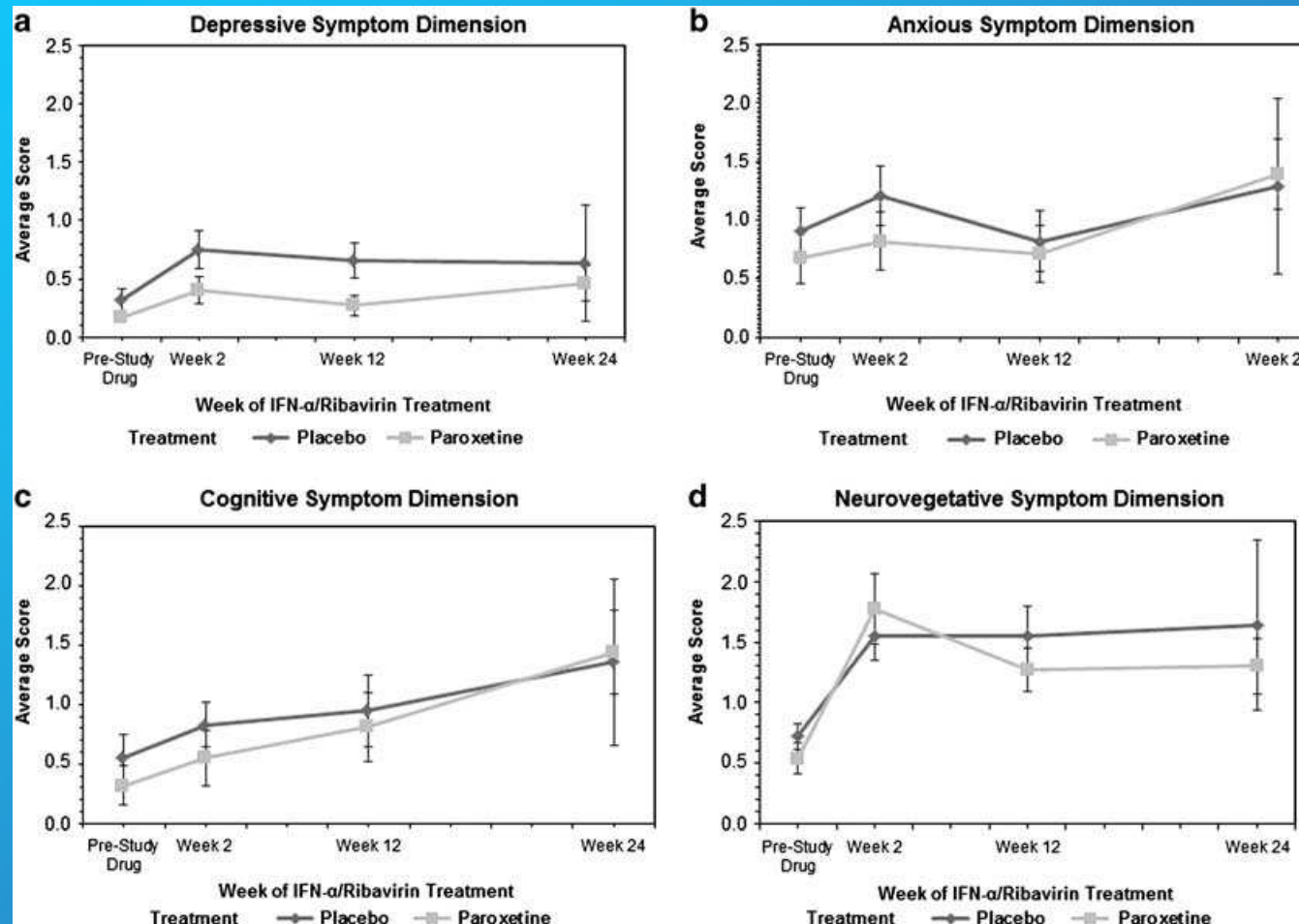
Come intervenire

Prima di iniziare un trattamento IFN α da solo o in associazione con altre molecole è utile una completa valutazione dei pazienti per individuare la presenza di fattori di rischio dello sviluppo di una Depressione Maggiore.

I pazienti a rischio vanno avviati a percorsi di follow up personalizzati con diversi specialisti coinvolti ed eventualmente verso trattamenti profilattici della depressione.



Il trattamento antidepressivo: SSRI



Neurobehavioral Effects of Interferon- α in Patients with Hepatitis-C: Symptom Dimensions and Responsiveness to Paroxetine

Marcia D McNutt, Shuling Liu, Amita Manatunga, Erica B Royster, Charles L Raison, Bobbi J Woolwine, Marina F Demetrashvili, Andrew H Miller and Dominique L Musselman*,
Neuropsychopharmacology (2012) 37, 1444–1454

**Solo la sintomatologia depressiva ha tratto
un beneficio statisticamente significativo dal
trattamento con SSRI (paroxetina)**

**Le sintomatologie ansiosa, neurovegetativa
e cognitiva non hanno presentato alcun
beneficio**

SNRI, Dopaminergici

- L'assenza di efficacia degli SSRI sui sintomi ansiosi, cognitivi e neurovegetativi induce ad ipotizzare un ruolo rilevante di altri neurotrasmettitori (Venlafaxina, Duloxetina)
- Studi di laboratorio indicano che IFNa agisce alterando il metabolismo della Dopamina (bupropione)

Complessità del paziente

- Interazioni farmacologiche
- Inibizione/induzione citocromi
 - Neutri: venlafaxina, mirtazapina e citalopram
 - Intermedi: sertralina, bupropione e duloxetina
 - Potenti inibitori: fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina
- Effetti collaterali
 - citalopram-coagulazione
 - QTc

I Disturbi Affettivi

La Mania

L'irritabilità

- È un comune effetto collaterale della terapia con IFN α
- Si riduce spesso con trattamento con antidepressivi
- Non è un sintomo specifico del disturbo depressivo

L'irritabilità

- È un sintomo tipico della mania
- Molti articoli in letteratura segnalano la comparsa di episodi maniacali durante il trattamento con IFN α
- Un disturbo maniacale può essere indotto da terapie antidepressive

Diagnosi differenziale

Mania disforica

Rabbia
Scarsa Consapevolezza
Aumento di energia
Ipersessualità
Piani grandiosi
Logorrea
Maggiore contatti sociali

Stile di vestire sgargiante
Sintomi di Psicosi

Depressione

Irritabilità Lieve
Buona Consapevolezza
Affaticabilità
Perdita di interesse sessuale
Aspettative diminuite
Diminuita produzione verbale
Diminuzione del desiderio di
contatto sociale
Abbigliamento Dimesso
Psicosi relativamente rara

Le collaborazioni

- D.H. Malattie Infettive
 - D.H. Talassemici
- D.H. Gastroenterologia

Grazie per l'attenzione