

Dr. Martin Schäfer

# Management psychiatrischer Nebenwirkungen bei HCV-Therapie

*Psychiatrische Nebenwirkungen stellen ein häufiges Problem während der Behandlung mit IFN- $\alpha$  dar. Diese Störungen sollten ernst genommen und behandelt werden. Zur Therapie von Depressionen eignen sich in erster Linie SSRI. Bei Risikopatienten kann die präventive Gabe von Antidepressiva Häufigkeit und Intensität depressiver Symptome senken. Psychiatrische Vorerkrankungen und/oder Drogenabhängigkeit sind keine absolute Kontraindikation zur Interferon-Therapie. Nutzen und Risiko müssen jedoch im Einzelfall stets sorgfältig abgewogen werden.*

Die Therapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) plus Ribavirin kann neben diversen dermatologischen und internistischen Komplikationen auch zu unerwünschten neuro-psychiatrischen Wirkungen führen. Diese IFN- $\alpha$ -assoziierten psychiatrischen Nebenwirkungen sind häufig und sie können die Lebensqualität der Patienten während der Therapie stark einschränken. Die Häufigkeit psychiatrischer Nebenwirkungen wird in der Literatur mit 30-80% angegeben und scheinen unter Standard Interferonen und den neuen pegylierten Interferonen in etwa gleich häufig aufzutreten. Meist beginnen die psychischen Veränderungen im zweiten bis dritten Behandlungsmonat. Es dominieren Schlafstörungen, chronische Müdigkeit, Leistungs- und Interessenverlust, Reizbarkeit und Veränderungen der Stimmung von leichten bis zu schweren Depressionen (Tab. 1).

- Angst
- Schlafstörungen
- Antriebsstörungen
- Müdigkeit
- Reizbarkeit
- Suchtdruck (Drogen und Alkohol)
- Depression
- Suizidgedanken
- Psychosen
- Gedächtnisstörung, Konzentrationsstörungen
- Delirante Syndrome

**Tab. 1: Psychiatrische IFN- $\alpha$  assoziierte unerwünschte Wirkungen**

## Häufigste psychiatrische Probleme

An Schlafstörungen leiden ca. 50-70% der Patienten. Hierbei kann es sich sowohl um Einschlaf- als auch um Durchschlafstörungen handeln. Eine erhöhte Reizbarkeit findet sich in 30-50% der Fälle. 30-60% der Patienten klagen über eine massive Tagesmüdigkeit („Fatigue-Syndrom“). Angstsymptome bis hin zu Panikattacken treten bei 30-45% auf. Leichtere depressive Syndrome mit Symptomen wie reduziertem Selbstwertgefühl, vermehrter Grübelneigung, verminderter Libido und spontanem Weinen sind innerhalb der ersten drei Monate bei 30-60% der Patienten zu erwarten, während schwere Depressionen bei 20-30% der behandelten Patienten auftreten können. Suizidale Syndrome mit Suizidgedanken wurden bei ca. 5-6% der Patienten beschrieben. Suizidversuche während der Behandlung mit IFN- $\alpha$  wurden vereinzelt beobachtet. Auch Manien und paranoide Syndrome wurden ebenfalls beschrieben<sup>[1]</sup>.

## Zeitlicher Verlauf und Risikofaktoren

Schlafstörungen treten oft schon in den ersten drei bis vier Therapiewochen auf. Die Häufigkeit von Depressionen zeigt nach zwei bis drei Therapiemonaten ihren Gipfel (Abb. 1). Nach dem sechsten Therapiemonat nimmt die Häufigkeit und Intensität psychiatrischer Nebenwirkungen kontinuierlich ab. Risikofaktoren für IFN- $\alpha$ -induzierte psychiatrische Nebenwirkungen sind u.a. höheres Alter, HIV-Koinfektion, Alkoholabhängigkeit, Drogenabhängigkeit, hirnorganische Vorschädigungen (z.B. Mikroangiopathie, AIDS-Enzephalopathie, etc.) und vorbestehende Depressionen.

## Ursachen psychiatrischer Nebenwirkungen

Mittlerweile konnten verschiedene neurobiologische Mechanismen für die psychiatrischen Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  gefunden werden. So kommt es zu einer Stimulation des endokrinen Systems und einem dauerhaftem Cortisol-Anstieg, ähnlich einer chronischen Stressreaktion. Weiterhin werden Zytokine induziert, wobei hohe Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha oder IL-2 als mögliche Ursachen für Depressionen diskutiert werden. Am wichtigsten erscheinen jedoch Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel und in der serotonergen Signalübertragung im zentralen Nervensystem. Während der Behandlung mit IFN- $\alpha$  kommt es zu einem serotonergen Defizit und einer reduzierten Neurotransmission, die ursächlich an der Entstehung von Schlafstörungen, Depressionen und Müdigkeit beteiligt sein könnten.

## Störungen therapieren!

Aufgrund der Häufigkeit psychiatrischer Nebenwirkungen sollte man alle Patienten vor und während der Therapie mit IFN- $\alpha$  nach psychiatrischen Symptomen bzw. psychischen Beschwerden fragen. Vor der Therapie ist eine kurze psychiatrische Exploration sinnvoll, um das Risikoprofil des Patienten frühzeitig einzuschätzen und gegebenenfalls eine interdisziplinäre ärztliche Betreuung zu organisieren. Dabei kann und sollte man die Patienten auch ausführlich über die Möglichkeit von psychischen Nebenwirkungen informieren.

Schlafstörungen können zu Reizbarkeit, Tagesmüdigkeit, Konzentrations- oder >

Antriebsstörungen bis hin zu Depressionen führen. Deshalb sollte man sie behandeln. Zur medikamentösen Therapie bieten sich Zolpidem oder Zopiclon an. Sedierende Antidepressiva (Mirtazapin, Amitriptylin) sind besonders günstig bei Schlafstörungen im Rahmen von depressiven Syndromen sowie bei früherer Abhängigkeit von Benzodiazepinen.

### Weniger Nebenwirkungen durch Einschleichen

Auch eine IFN- $\alpha$ -assoziierte Depression sollte konsequent behandelt werden, denn Depressionen sind ein Risikofaktor für Therapieabbrüche bzw. eine reduzierte Therapiezuverlässigkeit. Mittel der Wahl sind Antidepressiva. Das belegen zahlreiche offene Studien. Kontrollierte Studien stehen allerdings noch aus. Innerhalb der Gruppe der Antidepressiva sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wegen der hohen Wirkungsspezifität, der guten Lebertoleranz und des geringen Interaktionspotenzials mit anderen in der Leber verstoffwechselten Substanzen besonders geeignet. Die Therapie sollte einschleichend und in geringer Dosierung eingeleitet werden, d.h. die Hälfte der üblicherweise empfohlenen Anfangsdosierung, um die initiale Nebenwirkungsrate zu verringern.

Folgende Antidepressiva werden

**eher morgens verabreicht – wegen der aktivierenden Wirkung:**

- Escitalopram
- Citalopram
- Paroxetin
- Venlafloxin

**eher abends verabreicht – wegen der sedierenden Wirkung:**

- Mirtazapin
- Amitriptylin

Wenn der Patient das Medikament gut verträgt, sollte die Dosis dann nach fünf bis sieben Tagen erhöht werden (z.B. Verdoppelung der genannten Dosierung). Wegen des verzögerten Wirkeintritts von Antidepressiva ist mit einer klinischen Besserung erst zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn zu rechnen. Bei Nichtansprechen auf Antidepressiva sollten andere Ursachen (z.B. psychotische Störungen, hormonelle Veränderungen) differen-

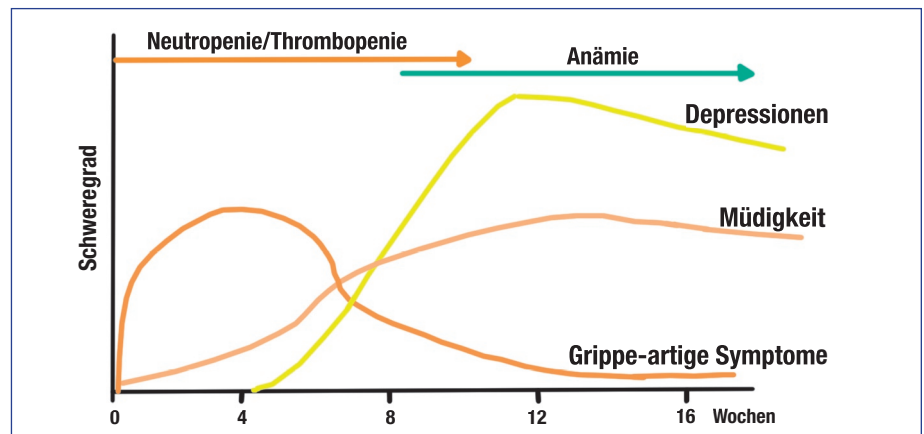


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf IFN- $\alpha$ -assoziiertes psychiatrischer Nebenwirkungen

Art der UAW	Diagnostik	Therapieoptionen*
• Schlafstörungen	• A	• Schlafhygiene, Sedativa
• Innere Unruhe, Ängste	• A	• Antidepressiva, Benzodiazepine
• Reizbarkeit, Impulskontrolle	• FA	• SSRI, Benzodiazepine, Neuroleptika
• Antriebslosigkeit, Fatigue	• SD-Werte	• SSRI, Reboxetin
• Depression	• A&SD	• Antidepressiva (primär SSRI)
• Suizidgedanken	• A&FA !	• Psychiatrische Krisenintervention!
• Suchtdruck	• A	• Naltrexon, (Methadon)
• Halluzinationen	• A&FA, cCT	• Neuroleptika
• Störungen der Konzentration	• cNMR, NPT	• SSRI (?)
• Störungen des Gedächtnisses	• cNMR, NPT & EEG	• SSRI (?)

A = Anamnese; FA = Fremdanamnese; SD = Untersuchung der Schilddrüsenfunktion; NPT = Neuropsychologische Testbatterie  
\*generell plus stützende therapeutische und psychoedukative Begleitung

Tab. 2: Übersicht diagnostischer und therapeutischer Optionen bei unerwünschten psychiatrischen Wirkungen (UAW) der Therapie mit IFN- $\alpha$ .

zialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Eine erfolgreiche antidepressive Therapie sollte in jedem Fall während der gesamten Therapie und weiter bis drei Monate nach Therapieende fortsetzen, möglichst in der Dosierung, die auch zu einer Besserung geführt hat.

### Prophylaktisch Antidepressiva?

Die prophylaktische Gabe von Antidepressiva zwei Wochen vor Beginn einer Therapie mit IFN- $\alpha$  hat in verschiedenen Studien zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit und Schwere depressiver Syndrome geführt<sup>[2, 3, 4]</sup>. Bisher ist aber nicht ausreichend geklärt, ob generell alle Patienten prophylaktisch Antidepressiva erhalten sollten. Hierzu laufen klinische Studien. Sollte man sich jedoch zu einer prophylaktischen Gabe entschließen, was insbesondere bei Patienten mit vorbekannten Depressionen oder Drogenabhängigkeit sinnvoll ist, bieten sich die schon genannten SSRI Escitalopram, Citalopram und Paroxetin oder Mirtazapin mit dem gleichen Aufdosierungsschema an.

### Müdigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsstörung

Zur Behandlung der Müdigkeit („Fatigue“) liegen keine kontrollierten Studien vor. Für individuelle Therapieversuche sind antriebssteigernde Antidepressiva (z.B. SSRI) oder der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (z.B. Reboxetin 2-8 mg/Tag) am ehesten geeignet.

Eine erhöhte Reizbarkeit, die bei nahezu der Hälfte der Patienten auftritt, ist für den Patienten selbst wie auch für das Umfeld belastend. Im ersten Schritt sollten zunächst Schlafstörungen behoben werden. Erfahrungsgemäß können auch SSRI positive Effekte zeigen (Schlafproblem initial mit Schlafmittel behandeln), dies ist jedoch nicht durch Studien belegt.

Bei Patienten mit impulsiver bzw. dissozialer Persönlichkeitsstörung kann bei starker innerer Unruhe die Gabe von mittelpotenten Neuroleptika (z.B. Perazin 4x 50-200 mg) oder Amisulprid (200-600 mg/Tag) sinnvoll sein.

Wirkweise/Wirkklasse	Substanz	Wirkung	Häufige Nebenwirkungen
<b>Serotonin-selektive Antidepressiva</b>	Citalopram (Cipramil® u.a.)	Nichtsedierend (aktivierend)	Nausea, Unruhe, Diarrhoe, Schwitzen
	Fluoxetin (Fluctin® u.a.)	Nichtsedierend (aktivierend)	Unruhe, Atemnot, Kopfschmerzen, Anorexie
	Paroxetin (Seroxat® u.a.)	Nichtsedierend (aktivierend)	Nausea, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Sexuelle Dysfunktion
	Sertralin (Gladem®, Zoloft®)	Nichtsedierend (aktivierend)	Diarrhoe, Tremor, Mundtrockenheit
	Escitalopram (Cipralext®)	Nichtsedierend (aktivierend)	Nausea, Unruhe, Diarrhoe, Schwitzen
	<b>Serotonin-Noradrenalin-selektive Antidepressiva</b>	Venlafaxin (Trevilor®)	Nichtsedierend (aktivierend)
<b>Noradrenalin-selektive Antidepressiva</b>	Reboxetin (Edronax® Solvex®)	Nichtsedierend (aktivierend)	Mundtrockenheit, Tachykardie, Hypertonie, Harnverhalt
<b>Tetracyklische AD</b> (5-HT <sub>2</sub> ,3- und alpha 2-Rezeptorblockade)	Mirtazapin (Remergil® u.a.)	Sedierend (dämpfend)	Müdigkeit, vermehrter Appetit, selten Veränderungen des weißen BB
<b>Trizyklische Antidepressiva</b> (NA- und 5-HT-Wiederaufnahme, andere Rezeptoren)	Amitryptilin (Saroten® u.a.)	Sedierend (dämpfend)	· Mundtrockenheit, Obstipation, Miktions- und Akkommodationsstörungen, Schwitzen · Sedierung, Tremor, Dysarthrie
	Doxepin (Aponal® u.a.)	Sedierend (dämpfend)	· Unruhe, suizidale Impulse, Verwirrtheit · Orthost. Dysregulation, Tachykardie, Schwindel
	Clomipramin (Anafranil® u.a.)	Nichtsedierend (aktivierend)	Kollaps, Erregungsrückbildungsstörungen · Verstärkung einer Herzinsuffizienz · Gewichtszunahme · Abnahme von Libido und Potenz

Tab. 3: Bei Einsatz der o.g. Wirkstoffe/Präparate sind in jedem Fall die Inhalte der entsprechenden Fachinformationen zu berücksichtigen

Ein weiteres Problem in der Therapie mit IFN-α sind während der Therapie auftretende und teilweise über Wochen bis Monate nach Therapieende persistierende Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Hier kann man im Einzelfall einen Therapieversuch mit Antidepressiva, insbesondere SSRI, unternehmen, kontrollierte Studien fehlen jedoch.

**Psychiatrische Komorbidität**

Wegen der möglichen schweren psychiatrischen Nebenwirkungen von IFN-α wie Depressionen, Psychosen, Verwirrheitszustände bis hin zu Suizidversuchen waren Patienten mit besonderen Risikofaktoren in den letzten Jahren weitgehend von der Hepatitis-C-Therapie ausgeschlossen. Das betraf alle Patienten mit einer positiven psychiatrischen Vorgeschichte, insbesondere Patienten mit Depressionen, schizophrenen Störungen und Suizidversuchen in der Anamnese. Suchtpatienten wurden ebenfalls noch bis vor kurzem wegen des vermeintlich höheren Rückfall- und Nebenwirkungsrisikos von der Hepatitis-Therapie mit IFN-α weitgehend ausgeschlossen. Die Einstufung von vorbestehenden depressiven oder anderen psychiatrischen

Störungen als Kontraindikation für IFN-α erscheint jedoch aus heutiger klinisch-psychiatrischer Sicht aufgrund der neuen Datenlage nicht mehr gerechtfertigt. In entsprechenden Studien kam es bei diesen Patientengruppen nicht häufiger zu psychiatrischen Komplikationen als bei psychisch gesunden Kontrollen, und wenn sie auftraten, war die Behandelbarkeit vergleichbar. Ähnliches gilt auch für Patienten mit einer Abhängigkeit von illegalen Drogen<sup>[5]</sup>. Dennoch sollte im Einzelfall Nutzen und Risiko stets individuell abgewogen werden und die Patienten engmaschig und interdisziplinär betreut werden. Dies gilt auch für Patienten mit HCV-HIV Koinfektion, bei denen rund die Hälfte unter der Therapie psychische Störungen entwickelt (Tab. 4).

- ca. 50% haben eine psychiatrische Diagnose und/oder eine Drogenabhängigkeit
- ca. 30% nehmen Psychopharmaka (hauptsächlich Antidepressiva und Anxiolytika)
- nur 43% der Patienten mit Depressionen oder Dysthymie erhielten Antidepressiva
- hohes Maß an Persönlichkeitsakzentuierungen
- häufig sexuelles Hochrisikoverhalten
- bei HIV/HCV-Koinfektion noch ausgeprägter

Tab. 4: HIV-infizierte Patienten – psychiatrische Komorbidität und potenzielle Problemkonstellationen bei der HCV-Therapie

**Fazit**

Psychiatrische Nebenwirkungen stellen ein häufiges Problem während der Behandlung mit IFN-α dar. Vor allem Depressionen lassen sich jedoch gut durch die akute Gabe von Antidepressiva behandeln. Die präventive Gabe von Antidepressiva, insbesondere von SSRI, kann die Häufigkeit und Intensität depressiver Symptome IFN-α signifikant senken. Durch ein optimiertes Nebenwirkungsmanagement können auch Patienten mit psychiatrischen Störungen eine notwendige Interferonbehandlung erhalten. ■

PD Dr. med. Martin Schäfer  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin · Kliniken Essen-Mitte  
Henricistr. 92 · 45136 Essen  
Tel: 0201-1742200 · Fax: 0201-1742213  
Email: m.schaefer@kliniken-essen-mitte.de

**Literatur:**

<sup>1</sup> Schäfer M, Schwaiger M. Interferon-alpha assoziierte psychiatrische Nebenwirkungen. Häufigkeit, Ursachen und Therapie. Fortschr Neurol Psychiatr 2003; 71: 469-476  
<sup>2</sup> Musselman DL, Lawson D H, Gurnick J F, Manatunga A K, Penna S, Goodkin R S, Greiner K, Nemeroff C B, Miller A H. Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa. N Engl J Med 2001; 344: 961-966  
<sup>3</sup> Schäfer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Boemmel F, Berg T. Prevention of Interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;42:793-798  
<sup>4</sup> Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. J Viral Hepat 2005;12:96-100  
<sup>5</sup> Schäfer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? Addiction 2004; 99:1167-1175