

### 1 Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

#### 1.1 Einleitung und Zielsetzung

Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) ist als Teil des Immunsystems ein starker aber unspezifischer Modulator der Immunantwort mit antiviralen und antiproliferativen Eigenschaften. Die Hauptanwendungsbereiche für IFN- $\alpha$  liegen in der Therapie der chronischen Hepatitis C und der Behandlung verschiedener maligner Erkrankungen, darunter des Nierenzellkarzinoms, der Lymphome und in der adjuvanten Therapie beim nicht-metastasierten malignen Melanom (Cirelli und Tyring, 1995; Haria und Benfield, 1995). Die Behandlungsdauer reicht von Monaten bei der Hepatitis C bis zu Jahren bei der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms (Asadullah *et al.*, 2002; Gray *et al.*, 2002; McHutchison *et al.*, 1998; Poynard *et al.*, 1998). Die Behandlung wird erschwert durch verschiedene unerwünschte somatische und psychische Medikamenteneffekte. Frühe Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Interferonen stellen grippeartige Syndrome mit Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Muskelschmerzen und Übelkeit als Zeichen einer starken Immunaktivierung dar. Bei den psychischen Veränderungen dominieren Schlafstörungen, chronische Müdigkeit, Leistungs- und Interessenverlust, Reizbarkeit und Veränderungen der Stimmung von leichten bis zu schweren Depressionen. Angaben über die Inzidenz der Depressionen schwanken zwischen 20 und 50% (Schäfer *et al.*, 2002). In Einzelfällen wurden unter der Therapie oder nach Absetzen von Interferon-alpha Manien berichtet. Weiterhin können leichte kognitive Einschränkungen wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen auftreten, die gelegentlich mit Wesensveränderungen, Affektstarre, deliranten Syndromen sowie Suizidversuchen verbunden sind.

Depressionen und Suizidalität sowie die erhöhte Reizbarkeit können zu vorzeitigen Therapieabbrüchen führen. Wird die Therapie fortgesetzt, kommt es zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten und als weitere Folge zu einer eventuell verminderten Therapiecompliance. Eine verminderte Therapiecompliance, eine aufgrund der psychiatrischen Nebenwirkungen erforderliche Senkung der Medikamentendosis oder eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung hat wiederum Auswirkungen auf den

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

---

therapeutischen Effekt. Neuere Analysen haben im Rahmen einer Therapie der chronischen Hepatitis C zeigen können, daß das langfristige Therapieansprechen dann am höchsten ist, wenn über 80% der Therapiezeit mindestens 80% der geplanten Medikamentendosis eingenommen wird (McHutchison *et al.*, 2002). Das Nebenwirkungsmanagement mit dem Ziel einer verbesserten Therapieverträglichkeit spielt also gerade für den Behandlungserfolg mit Interferon-alpha eine erhebliche Rolle.

Für den Psychiater, der die Interessen seiner Patienten vertritt, sind aber vor allem bestehende klinische Kontraindikationen bzw. Beschränkungen der Anwendung von Interferon-alpha bei Patienten mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen problematisch. Das möglicherweise bei dieser Patientengruppe erhöhte Risiko, psychische Nebenwirkungen mit möglichen schweren Komplikationen wie Suizidversuchen zu entwickeln, führte in den letzten Jahren dazu, daß Patienten mit psychischen Erkrankungen weitgehend von einer Behandlung mit Interferon-alpha ausgeschlossen wurden. Insbesondere betraf das Patienten mit Depressionen bei Behandlungsbeginn, Suizidversuchen in der Vorgeschichte und Patienten mit schizophrenen Störungen. Auch für Suchtpatienten wurde im Rahmen der Therapie der chronischen Hepatitis C aufgrund der Annahme eines erhöhten Reinfektionsrisikos die Therapie mit IFN- $\alpha$  als zumindest relativ kontraindiziert angesehen. (EASL, 1999; NIH, 1997; Renault und Hoofnagle, 1989; Taylor *et al.*, 2002)

Diese Einschränkungen haben immer noch erhebliche Auswirkungen auf die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen in allen Indikationsbereichen der Therapie mit Interferonen. Ziel der hier vorgestellten Untersuchungen war demnach, die Rechtfertigung der Therapieeinschränkungen bei psychiatrischen Patienten kritisch zu überprüfen. Es sollten im Rahmen prospektiver kontrollierter Studien 1. Daten über psychiatrische Erkrankungen als Risikofaktoren Interferon-alpha assoziierter neuro-psychiatrischer Nebenwirkungen erhoben werden und 2. Vergleichsdaten für die Häufigkeit von Depressionen bei der Behandlung mit Interferon-alpha gegenüber psychisch gesunden Patienten ermittelt werden. Weiterhin wurde versucht, biologische Mechanismen, insbesondere Veränderungen des Immunsystems, und

die mögliche Bedeutung als Risikofaktoren für die Entstehung von Interferon-alpha assoziierten Depressionen zu untersuchen. Außerdem galt es, medikamentöse Strategien zur Minderung oder Prävention unerwünschter psychiatrischer Effekte zu finden.

Aus der Sicht des Psychiaters sollten die erarbeiteten Erkenntnisse dazu führen, durch eine differenzierte Risikoeinschätzung und ein verbessertes Nebenwirkungsmanagement zukünftig auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und/oder Suchterkrankungen eine Behandlung mit INF- $\alpha$  bei entsprechender Indikation zu ermöglichen.

Eine weitere Fragestellung war, ob sich das klinische Modell Interferon-alpha assoziierter Depression als Modell für die Erforschung immunologischer Ursachen affektiver Störungen eignen könnte.

## 1.2 Interferon-alpha: Wirkweise und klinischer Einsatz

### 1.2.1. Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ): ein Zytokin

Interferone wurden 1957 von Isaacs und Lindenmann erstmalig in einem Aufsatz über ein Influenza-Virus-Modell mit dem Titel „Virus interference: The interferon“ beschrieben. Die Autoren hatten einen neuen Faktor entdeckt, der im Rahmen der Interaktion zwischen Viren und Zellmembranen innerhalb ihres experimentellen Untersuchungsansatzes auftrat. Da dieser Faktor im Rahmen der Untersuchungen zur „virus interference“ auftrat, wurde er von den Autoren als „Interferon“ bezeichnet. Mittlerweile ist bekannt, daß Interferone zur Gruppe der Zytokine gehören. Basierend auf der jeweiligen Aminosäuresequenz werden Interferone in drei verschiedene Klassen eingeteilt: Leukozyteninterferone (IFN- $\alpha$  und IFN- $\omega$ ), Fibroblasten-IFN (IFN- $\beta$ ) und Immun-IFN (IFN- $\gamma$ ) (Übersicht bei Haque und Williams, 1998 und De Andrea *et al.*, 2002). IFN-alpha, IFN-beta, IFN-delta, IFN-omega und IFN-tau werden als Typ-1 Interferone bezeichnet. IFN-gamma wird den Typ-2 Interferonen zugeordnet. Die menschlichen Interferone IFN-beta und IFN-gamma werden durch zwei verschiedene Gene kodiert. Alpha-Interferone werden von

Monozyten/Makrophagen, lymphoblastoiden Zellen, Fibroblasten und einer Reihe anderer Zellen nach Induktion durch Viren, Nucleinsäuren, Glucocorticoid-Hormonen (→Stress!) und einigen niedermolekularen Verbindungen synthetisiert. Es sind mindestens 23 verschiedene Interferone und auch 23 Gene bekannt, die auf dem Chromosom 9p22 lokalisiert sind. Als Besonderheit weisen die Gene keine Introns auf. Das Protein besteht aus 156-166 bzw. 176 Aminosäuren (Brassard *et al.*, 2002).

Alle bekannten Interferone wirken immunmodulierend, antiproliferativ, antiviral, antiparasitär, inhibieren in hämatopoetischen Progenitorzellen eine Reihe von Zytokinen, inhibieren verschiedene Tumorzelltypen im Wachstum und stimulieren die Synthese einiger Oberflächenantigene (zur Übersicht Brassard *et al.*, 2002 und David, 2002). Die Produktion der Interferone hängt von der Lokalisation und Stärke des induzierenden Stimulus ab und kann bis zu einer systemischen Interferonausschwemmung in den Blutkreislauf führen. Ein systemisches Auftreten von Interferonen weist normalerweise auf ein pathologisches Geschehen im Organismus hin.

### 1.2.2 Interferon-Rezeptoren

Interferon-Rezeptoren sind wie andere Zytokin-Rezeptoren transmembranöse Glykoproteine mit einer einzelnen Membran-überspannenden Region (Colamonici und Pfeffer, 1991; Reichenberg *et al.*, 2001; Schindler, 1995; Uze *et al.*, 1994; Walter *et al.*, 1998; Zav'Yalov und Zav'Yalova, 1997). Für IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$  existieren gemeinsame Rezeptoren an verschiedenen Interferon-sensitiven Zellen (Brierley und Fish, 2002). IFN- $\alpha$  bindet zudem an den als CD21 bezeichneten „Complex-Fragment-C3d-Rezeptor“, der auch Ziel des Epstein-Barr Virus (EBV) ist. Die Signalübertragung läuft wahrscheinlich über Metabolite der Arachidonsäure. Eine Hemmung des Arachidonsäure-Metabolismus führt zum Ausbleiben IFN-induzierter Bindungen von Transkriptionsfaktoren an bestimmten Bindungsstellen interferoninduzierter Gene (Hannigan und Williams, 1991). IFN- $\alpha$  bindet an sogenannte Klasse-II Rezeptoren, wobei die Übertragung über den „Jak-Stat pathway“ abläuft, der sich im Rahmen einer spezifischen Liganden-Rezeptor-Interaktion in Gang setzt (Pestka, 2000; siehe **Abbildung 1-1**). Hiermit sind zwei

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

verschiedene Protein-Familien gemeint: die „Janus-family“ Kinasen (Jaks) und die „Signal Transduktoren und Aktivatoren“ (Stats) (Meyer *et al.*, 2003; Vinkemeier *et al.*, 1998). Die Signalproteine übertragen die intrazellulären Signale vom Interferon-Rezeptor zum Zellkern und aktivieren die Transskription von IFN-stimulierten Genen (Übersicht bei Haque und Williams, 1998; David, 1995). Interaktionen mit anderen Signalwegen, insbesondere auch mit Hormonen und Wachstumsfaktoren, die an ähnliche Rezeptoren binden, werden als mögliche Ursache einiger Interferon-induzierter Nebenwirkungen diskutiert.

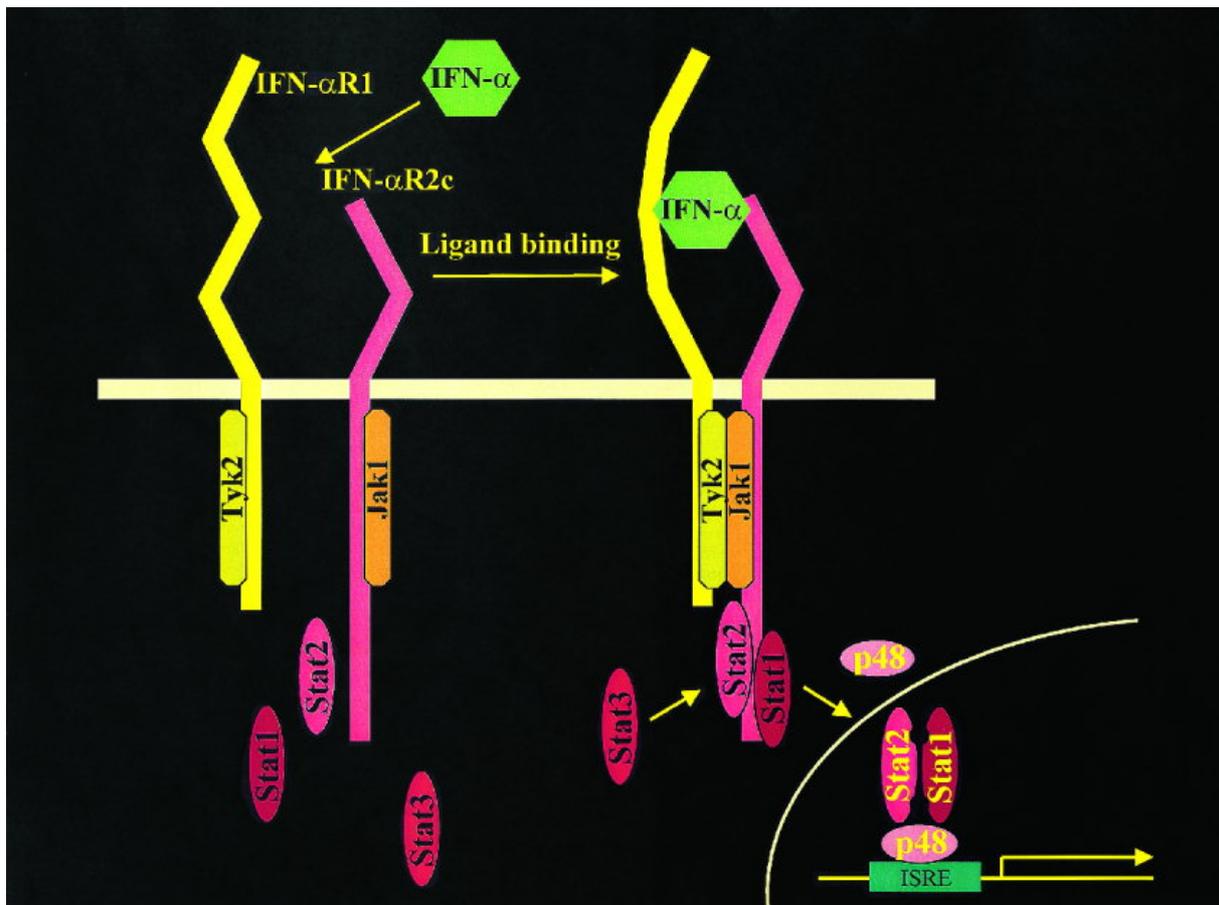


Abbildung 1-1: Modell des Typ I IFN-Rezeptor Signalweges. Die Bindung des Liganden an die Untereinheiten des Typ I IFN-Rezeptorkomplexes, die IFN- $\alpha$ R2c und die IFN- $\alpha$ R1 Ketten, aktiviert die Signaltransduktionskaskade über den JAK-Stat-Weg. Die in die IFN-Kaskade involvierten Stats werden über die intrazelluläre Domäne der IFN- $\alpha$ R2c Kette aktiviert (Pestka, 2000).

### 1.2.3 Klinischer Einsatz der Interferone

Während sich beta-Interferon fast ausschließlich in der MS-Therapie etabliert hat, wurde Interferon-alpha in den letzten Jahren hauptsächlich bei der Behandlung viraler und maligner Erkrankungen eingesetzt (Cirelli und Tyring 1985) (**Tabelle 1-1**). Eine massive Verbesserung der langfristigen Heilungsrate vor allem in der Behandlung der chronischen Hepatitis C von ca. 10-20% Anfang der neunziger Jahre auf mittlerweile 50-80% je nach Virus-Genotyp führte zu dem derzeit sehr häufigen Einsatz von Interferon-alpha (Jaeckel *et al.*, 2001; McHutchison *et al.*, 2002). Interferone werden im klinischen Gebrauch subkutan, intramuskulär, intravenös oder auch intrathekal verabreicht. Da die Nebenwirkungshäufigkeit und Intensität von Dosis und Art der Gabe abhängt (intrathekal > intravenös > intramuskulär > subcutan), bleiben die hochdosierten intrathekalen Therapien der Behandlung maligner Erkrankungen mit schlechter Prognose vorbehalten, während virale Erkrankungen wie die Hepatitis C und B mittlerweile eher mit niedrig dosiertem subkutan verabreichtem Interferon-alpha behandelt werden.

**Tabelle1-1 Therapeutischer Einsatz von Interferon-alpha**

<p><b><u>Maligne Erkrankungen</u></b> Haarzell-Leukämie Multiples Myelom Kaposi-Sarkom Zervikale Neoplasien Basalzell-Karzinom Plattenepithel-Karzinom Malignes Melanom Nierenzell-Karzinom Karzinoide Kutanes T-Zell Lymphom Non-Hodgkin Lymphom</p> <p><b><u>Virale Erkrankungen</u></b> Condylomata Accuminata Verruca Vulgaris HIV Hepatitis B und C</p>	<p><b><u>Myeloproliferative Erkrankungen</u></b> Thrombozytose Chronisch-myeloische Leukämie (CML) Polyzythaemia Vera Idiopathische Thrombozythaemie Myeloide Metaplasie</p> <p><b><u>Rheumatoide und immunologische Erkrankungen</u></b> Rheumatoide Arthritis Sklerodermie Lupus Erythematodes Behcet Syndrom Atopische Dermatitis</p>
--	--

### 1.3. Grundlagen der Therapie mit Interferon-alpha beim malignen Melanom

Das maligne Melanom ist eine bösartige Hautgeschwulst, die auf atypische Melanozyten zurückgeht. Melanome können an jeder Haut- und Schleimhautstelle vorkommen, bevorzugt jedoch an lichtexponierten Stellen. Die Ätiologie ist unbekannt, eine genetische Disposition wird jedoch angenommen. Der Altersgipfel liegt bei 52-55 Jahren, die Erkrankung tritt jedoch häufig auch bei jungen Erwachsenen auf.

#### 1.3.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom stellt ein weltweit wachsendes gesundheitliches Problem dar. Derzeit liegt das persönliche Risiko für einen Amerikaner, ein Melanom zu entwickeln, bei 1:74, dagegen für einen Australier mehr als doppelt so hoch bei 1:25 für Männer und 1:34 für Frauen. Für das Jahr 2000 wurden alleine in den USA über 40.000 Neuerkrankungen von bereits invasiv wachsenden malignen Melanomen erwartet (MacKie, 2002; Marks, 2000). In Zentraleuropa liegt die Erkrankungsinzidenz bei 10-12/100.000 Einwohner pro Jahr. Die Erkrankungsrate hat sich auch hier in den letzten 10 Jahren verdoppelt (Weiss *et al.*, 2000). Als Risikofaktoren gelten vor allem Sonnenlicht mit ultravioletter Strahlung. Die Überlebensrate hängt von verschiedenen Faktoren ab. Am wichtigsten ist die Früherkennung und frühe chirurgische Excision. Carcinoma in situ haben ein nur sehr geringes Streuungsrisiko und daher eine sehr gute Prognose. Trotz einiger anderer Risikofaktoren hat sich die Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor gehalten. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Früh-Melanomen dünner als 1 mm liegt bei 94% gegenüber 50% bei mehr als 3 mm Tumordicke (White *et al.*, 2002).

#### 1.3.2 Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des malignen Melanoms basiert auf Tumordicke und Invasions-level des Primärtumors (pT) und dem Umfang der feststellbaren Metastasierung, wobei regionäre Metastasen (N) von Fernmetastasen (M) unterschieden werden. Die TNM-Klassifikation der „Union International Contre le

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

---

Cancer“ (UICC) für das maligne Melanom der Haut wurde 1987 vorgelegt. Von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde eine nochmals geänderte Melanomklassifikation entwickelt (Stadium Ia-IV). Für die entsprechende Einteilung nach pT, N und M gelten folgende Häufigkeiten und Prognosen:

<u>Klinische Stadieneinteilung</u>		<u>10-J-Überlebensrate</u>
Stadium Ia	pT1 (0,75 mm) NO MO	97 %
Stadium Ib	pT2 (0,76 - 1,5 mm) NO MO	90 %
Stadium IIa	pT3 (1,51 - 4.0 mm) NO MO	67 %
Stadium IIb	pT4 (> 4,0 mm) NO MO	42 %
Stadium IIIa	pTIIa, pTIIb NO MO	38 %
Stadium IIIb	jedes pT N1, N2 MO	19 %
Stadium IV	jedes pT jedes N M1	3 %

pT Primärtumor, Satelliten-Metastasen , In-transit-Metastasen  
N Regionäre Metastasen  
M Fernmetastasen

### 1.3.3 Therapieoptionen des malignen Melanoms

Trotz zunehmender Häufigkeit von Melanomen ist das Wissen über die Pathogenese noch gering. Die wenigen vorhandenen therapeutischen Ansätze sind weitgehend wirkungslos und die Langzeitprognose dementsprechend schlecht. Die Behandlungsstrategien bezüglich des Melanoms fokussieren neben der primär chirurgischen Entfernung und Lymphknotenresektion zunehmend auf immunologische Ansätze (Eggermont *et al.*, 2001; Kirkwood und Ernstoff, 1985; Kirkwood, 1991; Kirkwood *et al.*, 2002b; Mohr *et al.*, 2003). Die Behandlung des malignen Melanoms richtet sich weitgehend nach dem Tumorstadium. Im Vordergrund steht die chirurgische Entfernung mit ausreichendem Gewebssicherheitsabstand (> 3 cm). Im klinischen Stadium IIIb der Melanomerkkrankung, das heißt bei Befall regionärer Lymphknoten, besteht die absolute Indikation zur regionalen Lymphknotendissektion. Diese sollte bei noch vorhandenem Primärtumor je nach dessen Lokalisation einseitig und gegebenenfalls „en block“ durchgeführt werden. Die chirurgische Exstirpation erfolgt bei allen regionalen Lymphknoten. Das chirurgische Vorgehen bei der Dissektion von axillären und inguinalen Lymphknoten ist weitgehend standardisiert.

### 1.3.4 Adjuvante Interferon-alpha Therapie

Interferon-alpha wurde schon lange als mögliches Therapeutikum für Patienten mit malignen Melanomen diskutiert. Tatsächlich gab es anfänglich aufgrund seiner antiproliferativen Eigenschaften ermutigende Ergebnisse (Kirkwood und Ernstoff, 1985; Kirkwood, 1991). Im Bereich der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms nahm IFN- $\alpha$  sogar eine zentrale Stellung ein, da es die erste Substanz war, die zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (Kirkwood *et al.*, 1996) oder des rezidivfreien Überlebens (Grob *et al.*, 1998; Pehamberger *et al.*, 1998) führte. In Deutschland ist daher die Behandlung mit INF- $\alpha$  zur adjuvanten Therapie von Patienten mit malignen Melanomen, die nach chirurgischen Eingriffen tumorfrei wurden, jedoch ein hohes Rezidivrisiko besitzen, seit Juni 1997 zugelassen.

### 1.3.5 Fazit für die Fragestellung

Für Patienten mit malignen Erkrankungen besteht speziell das Problem der hohen Komorbidität mit depressiven Störungen (McDaniel *et al.*, 1995), die wiederum eine Kontraindikation gegen die Therapie mit IFN- $\alpha$  darstellen. Zudem begannen zum Zeitpunkt der hier initiierten Untersuchungen große prospektive multizentrische Studien mit der Fragestellung, wie lange eine adjuvante Therapie mit Interferon-alpha dauern muß, um die Rezidivrate zu verringern und das Gesamtüberleben in Patientenkollektiven mit malignen Melanomen zu erhöhen. Eine deutschlandweite Multizenterstudie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologen (ADO) überprüft z.B. derzeit, ob eine 60-monatige adjuvante Therapie einer 18-monatigen Therapie überlegen ist. Da neuropsychiatrische Nebenwirkungen während der adjuvanten Interferon-alpha-Behandlung aber bei einem großen Teil der Patienten die Lebensqualität und die allgemeine Befindlichkeit erheblich einschränken, sind Untersuchungen zu Ursachen, Risikofaktoren und Behandlungsmöglichkeiten dieser unerwünschten Wirkungen von IFN- $\alpha$  von erheblicher Bedeutung. Auch aufgrund des noch nicht gesicherten therapeutischen Nutzens ist die Einschränkung der Lebensqualität durch neuro-psychiatrische Nebenwirkungen bei diesen Patienten besonders zu beachten.

### **1.4. Grundlagen der Therapie mit Interferon-alpha bei der chronischen Hepatitis C Infektion**

Weltweit sind ca. 170 Millionen Menschen, in Deutschland ca. 0.5 bis 1 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert (Touzet *et al.*, 2000). Unbehandelt verläuft die HCV-Infektion in 80 bis 85 % der Fälle chronisch. Nach ca. 30 Jahren kann sich in 30 % der Fälle eine Leberzirrhose entwickeln, die eine Präkanzerose für das primäre Leberzellkarzinom darstellt, welches mit einem jährlichen Risiko von 1-5 % entstehen kann (Monto und Wright, 2001). Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV-Infektion) stellt somit die Hauptursache für die Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung mit den möglichen Folgen einer Leberzirrhose und der Entwicklung eines hepatozellulären Carzinoms (HCC) dar. Hauptinfektionsquellen waren in den letzten Jahren Blutprodukte. Betroffen waren somit häufig Personen nach Transfusionen, Bluter oder Patienten in Dialyse. Durch die Verbesserung der Kontrollen sind derzeit die häufigsten Neuinfektionen bei Patienten mit intravenösem Drogenkonsum zu verzeichnen (Touzet *et al.*, 2000). Im Folgenden sollen Angaben zur Häufigkeit und Therapie der Hepatitis C bei psychiatrischen Risikogruppen zusammengestellt werden, da diese Angaben wichtig für das Verständnis der eigenen Studien sind. Für detaillierte Informationen zum allgemeinen Stand der Forschung über die Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion wird auf die aktuelle internistische Literatur verwiesen (z.B. Fried *et al.*, 2002; McHutchison *et al.*, 2002; Locarnini und Bartholomeusz, 2002; McHutchison und Fried, 2003).

#### **1.4.1 Epidemiologie der HCV-Infektion unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit psychischen Erkrankungen bzw. intravenösem Drogenkonsum**

In den letzten Jahren gab es einen Wechsel bezüglich der Infektionsquellen für das Hepatitis C-Virus. Während neue Infektionen mit Blutprodukten aufgrund verbesserter Kontrollen deutlich an Häufigkeit abnahmen, zeigten Patienten mit intravenösem Drogenkonsum (IDU) die höchste Rate an Neuinfektionen mit dem Hepatitis-C-Virus. Mittlerweile werden schätzungsweise 60% aller neuen HCV-Infektionen und 20-50% der chronischen Infektionen durch intravenösen Drogenkonsum verursacht. Dabei differieren die Angaben über die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion bei IDUs je nach Staaten und Kontinenten zwischen 31

und 98% (Übersicht bei Mathei *et al.*, 2002; Memon und Memon, 2002). In Europa schwankt die Seroprävalenz für HCV bei Patienten mit Drogenabhängigkeit zwischen 62% und 98%, weltweit sind Angaben von 31% bis 98% zu finden (Abraham *et al.*, 1999; Backmund *et al.*, 2001; Broers *et al.*, 1998; Crofts *et al.*, 1997a+b; Diamantis *et al.*, 1997; Estrada, 2002; Galeazzi *et al.*, 1995; Hagan und Des, 2000; Roy *et al.*, 2002; Thorpe *et al.*, 2002; Van Ameijden *et al.*, 1993). In Australien infizieren sich sogar mittlerweile schätzungsweise 80% der Patienten durch intravenösen Drogenkonsum (Dore *et al.*, 2003). Die Prävalenz von HIV-Infektionen ist dagegen deutlich geringer (Hagan und Des, 2000).

### **1.4.2 Risikofaktoren mit Schwerpunkt Patienten mit IDU oder psychischen Erkrankungen**

Intravenöser Drogenkonsum mit dem gemeinsamen Verwenden von Injektionsbestecken (sogenanntes „needle sharing“) stellt den größten Risikofaktor für HCV und HIV Infektionen dar (Abraham *et al.*, 1999). Bei bis zu 50% aller HCV infizierten Patienten bleibt die Infektionsquelle aber letztendlich unbekannt. Eine wesentliche Zahl dieser Patienten mag sich möglicherweise bei einem nicht angegebenen gelegentlichen intravenösen oder intranasalen Drogenkonsum infiziert haben. Epidemiologisch stellen also vor allem die intravenösen Drogenkonsumenten ein wichtiges „Reservoir“ für neue HCV Infektionen dar (Memon und Memon, 2002). Die Prävalenz der HCV-Infektionen bei Patienten mit Suchterkrankungen hängt von der Dauer des intravenösen Drogenkonsums ab. Neben dem „needle sharing“ bzw. dem gemeinsamen Gebrauch von Löffeln oder anderem Besteck gelten Gefängnis-aufenthalte, frühere Drogentherapien, riskante Sexualpraktiken, häufige Partnerwechsel, Tattoos und zusätzlicher Konsum von Alkohol und Kokain als Risikofaktoren für eine HCV-Infektionen bei Drogenkonsumenten.

Aber auch das Vorhandensein einer psychischen Erkrankung und insbesondere die Institutionalisierung solcher Patienten erhöht deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung das Risiko einer HCV-Infektion. Kürzlich wurde eine Prävalenz von 8,5% bei psychiatrischen Patienten in einem Versorgungsbezirk in den USA gezeigt. Männliches Geschlecht und ältere Patienten sowie eine positive Vorgeschichte für den Mißbrauch psychoaktiver Substanzen waren Risikofaktoren (Dinwiddie *et al.*, 2003). Die Prävalenz für HCV-Antikörper lag in einer italienischen Population von institutionalisierten Patienten mit psychischen Störungen mit 6.9%

(Cividini *et al.*, 1997) und in einer chinesischen Population mit 6,8% ebenfalls deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz hing in diesen Untersuchungen von der Dauer der psychischen Erkrankung ab (Chang *et al.*, 1993).

### 1.4.3 Diagnosestellung der chronischen Hepatitis C

Der klinische Untersuchungsbefund der chronischen Virushepatitis ist meist unauffällig. Ergibt sich aufgrund der Anamnese, der Beschwerden, des klinischen Befundes und/oder erhöhter GPT bzw. GGT der Verdacht auf eine chronische Hepatitis C, sollte der Nachweis spezifischer Antikörper erfolgen (Anti-HCV-AK). Der direkte Nachweis der Virus-RNA erfolgt mittels einer qualitativen PCR-Untersuchung und sichert die Diagnose der HCV-Infektion. Der wiederholte Nachweis über einen Zeitraum von 6 Monaten sichert die Diagnose einer chronischen Hepatitis C-Infektion. In jedem Fall sollte auch eine quantitative Bestimmung der Hepatitis C-Virämie vor Therapiebeginn erfolgen. Der HCV-Genotyp kann mittels Hybridisierungsverfahren nachgewiesen werden. Eine Leberbiopsie kann fakultativ durchgeführt werden. Im Einzelfall gibt sie bei adäquater Durchführung wichtige zusätzliche Informationen über den Entzündungsgrad und das Fibrosestadium in der Leber, die zur Therapieentscheidung mit herangezogen werden können.

### 1.4.4 Hepatitis C Virus-Genotypen

Mittlerweile sind allein für das Hepatitis C-Virus 6 Hauptgenotypen mit ca. 30 verschiedenen Subtypen bekannt. In Deutschland und Nordamerika findet man am häufigsten den Genotyp 1 (ca. 70%) (Palitzsch *et al.*, 1999). Die Genotypverteilung kann in verschiedenen Patienten-Kollektiven und vor allem in unterschiedlichen Ländern stark variieren. In Kollektiven mit überwiegend intravenös drogenabhängigen Patienten kann der Anteil der mit den Virusgenotypen 2 und 3 infizierten Patienten höher sein (Backmund *et al.*, 2001; Backmund *et al.*, 2003; Crofts *et al.*, 1997 a+b; Diamantis *et al.*, 1997; Galeazzi *et al.*, 1995).

### 1.4.5 Therapieindikationen und Therapieentscheidung

Anti-HCV-positive Patienten mit erhöhten Transaminasen und nachweisbarer Virusreplikation (HCV-RNA positiv) sind potentielle Kandidaten für eine antivirale Therapie. Bei Patienten mit normalen Transaminasen kann die Durchführung einer

Leberbiopsie für die Therapieentscheidung hilfreich sein (McHutchison und Fried, 2003; NIH, 2002).

### 1.4.6 Behandlung der chronischen Hepatitis C

Das primäre Ziel der antiviralen Therapie bei Patienten mit HCV-Infektion ist die Ausheilung der Infektion, definiert durch den fehlenden Nachweis Hepatitis-C-spezifischer RNA im Serum sechs Monate nach Therapieende. IFN-alpha ist die bisher einzige wirksame Substanz in der Behandlung der chronischen Hepatitis C. Antivirale Behandlungsoptionen der Hepatitis C umfassen die Gabe von Standard-Interferon, die Kombination Standard-Interferon plus Ribavirin, einem Virustatikum, (McHutchison *et al.*, 1998; Poynard *et al.*, 1998) sowie die Behandlung mit pegylierten Interferonen (PEG-IFN) in Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin (Fried *et al.*, 2002; Manns *et al.*, 2001). Die Behandlung der chronischen Hepatitis C erlebte dabei wie kaum eine andere Erkrankung der letzten Jahre stetig verbesserte Heilungsraten. Während Anfang der neunziger Jahre noch zwischen 10-25% der Patienten auf eine langfristige Viruselimination hoffen durften, lagen die Erfolgsraten unter der kombinierten Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin Ende der 90iger Jahre schon bei 40-60% (McHutchison *et al.*, 1998; Poynard *et al.*, 1998).

Seit 2000 ist in Deutschland pegyliertes Interferon alfa-2b (12 kD PEG) zugelassen, seit Juni 2002 PEG-Interferon alfa-2a (40 kD PEG). Bei pegylierten Interferonen handelt es sich um Polyethylenglycol-Interferon-Formulierungen, die signifikant verlängerte Plasma-Halbwertzeiten aufweisen, also zu einer verlängerten Wirksamkeit von Interferon führen und dadurch eine einmal wöchentliche Gabe ermöglichen. Durch weitgehend gleichmäßige Wirkspiegel konnte eine erneut verbesserte Viruselimination und damit Heilungsrate erreicht werden. Somit sind aktuell je nach prognostischen Faktoren langfristige Heilungsraten, definiert durch einen negativen Virusnachweis mittels HCV-PCR sechs Monate nach Therapieende, zwischen 55-80% möglich (Fried *et al.*, 2002; Manns *et al.*, 2001).

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C erfolgt daher heute mit einem pegylierten Interferon in Kombination mit Ribavirin. Die Dosierung richtet sich nach dem Interferontyp. Das pegylierte IFN- $\alpha$ -2a wird gewichtsunabhängig mit 180 $\mu$ g und das pegylierte IFN- $\alpha$ -2b gewichtsabhängig zwischen 80 und 150 $\mu$ g einmal pro Woche s.c. dosiert. Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion sollten über 48

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

Wochen, Patienten mit einer HCV-Genotyp 2- oder 3-Infektion 24 Wochen behandelt werden. Die empfohlene Ribavirindosis sollte für Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion körperlsgewichtsbezogen erfolgen (**siehe Tabelle 1-2**). Für Patienten mit Genotyp 2 und 3-Infektion ist eine Ribavirindosis von 800 mg pro Tag ausreichend.

**Tabelle 1-2 : Ribavirindosierung bei HCV-Typ 1-Infektion nach Körpergewicht**

Körpergewicht	empfohlene Ribavirin-Tagesdosis (verteilt auf 2 Dosen)
< 65 kg	800 mg
65 - 85 kg	1000 mg
85 -105 kg	1200 mg
> 105 kg	1400 mg

Als wichtigster Parameter zur Prognose und Therapiedauer gilt der HCV-Genotyp. Die Genotypen unterteilen sich in die schwieriger zu behandelnden Genotypen 1 und 4-6, sowie die besser auf die Therapie ansprechenden Genotypen 2 und 3. Die Behandlungsdauer hängt damit vom Virus-Genotyp ab. Die Genotypen 1 und 4-6 benötigen 48 Behandlungswochen mit zu erwartenden Ansprechraten zwischen 42 und 46%. Die Genotypen 2 und 3 werden derzeit über 24 Wochen behandelt bei langfristigen Ansprechraten zwischen 76 und 82% (Fried *et al.*, 2002; Manns *et al.*, 2001).

### 1.4.7 Kontraindikationen der (PEG)-Interferon–Therapie bei chronischer Hepatitis C

Aus der **Tabelle 1-3** soll deutlich werden, daß die Kontraindikationen gegen eine Interferonbehandlung ein großes Versorgungsproblem für Patienten mit psychischen Störungen und auch für Patienten mit einer Substanzabhängigkeit darstellen (EASL 1990, NIH 1997 und 2002). Aktuelle bestehende affektive Störungen oder Psychosen, sowie aktueller Drogen- und Alkoholabusus gelten als absolute Kontraindikationen gegen eine Interferontherapie. Depressionen in der Anamnese sind relative Kontraindikationen. Die Kontraindikationen gegen eine zusätzliche Ribavirintherapie spielen hierbei keine Rolle (**siehe Tabelle 1-4**).

**Tabelle 1-3: Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Interferon-alpha**

absolute Kontraindikationen	relative Kontraindikationen
Leberzirrhose Child-C	Leberzirrhose Child-B
aktueller intravenöser Drogenabusus	höheres Alter (über 65 Jahre)
Alkoholabusus	fragwürdige Motivation
Schwangerschaft	Hyper-/Hypothyreose
Depression/ Psychosen/ zerebrales Anfallsleiden	in der Vorgeschichte Depressionen
schwere Allgemeinerkrankungen, AIDS	reduzierter Allgemeinzustand
Autoimmunerkrankungen	Vorhandensein weiterer Erkrankungen
funktionierendes Nierentransplantat	chronische Niereninsuffizienz
Leukopenie < 1,5/nl	Leukozyten 1,5/nl bis 2,0/nl
Thrombopenie < 50/nl	Thrombozyten zwischen 50/nl bis 100/nl
	Methadonsubstitution

**Tabelle 1-4: Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Ribavirin**

Kontraindikationen für Ribavirin
– schwere Niereninsuffizienz
– vorbestehende schwere Anämie
– Hämoglobinopathie
– schwere Herzerkrankung
– unzuverlässige Kontrazeption
– Schwangerschaft

### 1.4.8 Zum natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion

Die Infektion mit HCV führt in der Regel zur Etablierung eines chronischen HCV-Carrierstatus (bis zu 80%), ohne daß eine akute Hepatitis vorausgeht. Patienten mit mehrjähriger HCV-Infektion haben kaum Chancen einer Spontanheilung bzw. spontanen HCV-Elimination. Langzeitbeobachtungen zum Spontanverlauf der chronischen Hepatitis C haben gezeigt, daß bei ca. 20-30 % der Patienten mit der Entwicklung einer Leberzirrhose zu rechnen ist. Auch wenn somit der überwiegende Teil der Patienten mit chronischer HCV-Infektion keine gravierende Lebererkrankung entwickeln, ist im Hinblick auf die hohe Prävalenz der chronischen Hepatitis C der Anteil der Patienten, die wegen einer HCV-induzierten dekompensierten Leberzirrhose transplantiert werden, erheblich (zwischen 15-30 %). Hinzu kommt das hohe Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms (HCC),

wenn die chronische Hepatitis in eine Leberzirrhose übergegangen ist (ca. 3% pro Jahr) (Monto und Wright, 2001). Die Zeitdauer vom Eintritt der HCV-Infektion bis zur Ausbildung einer Leberzirrhose und schließlich bis zur Manifestation gravierender zirrhotoser Komplikationen beträgt im Mittel 30 Jahre. Rasch progrediente Verläufe sind eher die Ausnahme. Prognostisch ungünstig für den Verlauf sind ein höheres Alter zum Infektionszeitpunkt, männliches Geschlecht und regelmäßiger Alkoholkonsum.

### 1.4.9 Fazit für die Fragestellung

Obwohl also Patienten mit psychischen Erkrankungen ein ca. 10-faches Risiko und Patienten mit Drogenabhängigkeit ein 80-faches Risiko einer chronischen HCV-Infektion haben, wurden sie zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Untersuchungen meistens aufgrund eines postulierten erhöhten Risikos für psychische Nebenwirkungen während einer Behandlung mit IFN- $\alpha$  bzw. eines erhöhten Reinfektionsrisikos von einer ansonsten hilfreichen antiviralen Therapie ausgeschlossen. Aufgrund einer völlig unzureichenden Datenlage bezüglich des tatsächlichen Therapieansprechens und des Risikos dieser Patientengruppen, neuropsychiatrische Komplikationen während einer Behandlung mit Interferon-alpha zu entwickeln, wurden die folgenden Hepatitis C-Behandlungsstudien initiiert. Da zudem die langfristigen Ansprechraten nach neueren Analysen im wesentlichen davon abhängen, ob über mindestens 80% der Therapiezeit mindestens 80% der angesetzten Medikamentendosierungen für Interferon und Ribavirin eingenommen werden (sogenannte 80-80-80 Regel) (McHutchison *et al.*, 2002), bestand ein weiterer Bedarf an Studien, die sich mit Strategien zur Verminderung von psychiatrischen Nebenwirkungen während der Behandlung und damit auch zu einer Verbesserung der Gesamtcompliance beschäftigen.

### 1.5 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha

Neben diversen dermatologischen und internistischen Komplikationen schränken, wie anfangs erwähnt, vor allem neuro-psychiatrische Nebenwirkungen von Interferon- alpha mit einer Häufigkeit von 30–80% die therapeutischen Möglichkeiten und die Lebensqualität der Patienten während der Therapie stark ein. In Dosisfindungsstudien stellten sie mit 13% die zweithäufigste Ursache für vorzeitige Therapieabbrüche dar (Haria und Benfield, 1995). Die am häufigsten auftretenden Interferon-alpha assoziierten neuro-psychiatrischen Nebenwirkungen sind in **Tabelle 1-6** (S. 19) zusammengefasst. Die Unterteilung in verschiedene Symptomgruppen erscheint aus folgenden Gründen sinnvoll: zum einen treten diese Symptomkomplexe häufig unabhängig voneinander auf, zum anderen scheinen sie sich in ihrer Ätiopathogenese zu unterscheiden. Des weiteren unterscheiden sie sich bezüglich der für den Patienten entstehenden Risiken und der therapeutischen Konsequenzen (zum Beispiel depressives Syndrom versus psychotische Störung).

#### 1.5.1 Psychiatrische Nebenwirkungen

Die ungefähre Häufigkeit für psychiatrische Nebenwirkungen in verschiedenen Patientenkollektiven mit und ohne psychiatrische Risikofaktoren sind in **Tabelle 1-5** wiedergegeben. Schlafstörungen treten zusammen mit einem chronischen Müdigkeitssyndrom bei immerhin 50–70% der Patienten auf (Malik *et al.*, 2001; Schäfer *et al.*, 2003). Leistungsminderung sowie Interessenverlust sind in leichterer Ausprägung ebenfalls bei etwa zwei Drittel der Patienten zu beobachten (Malik *et al.*, 2001; Schäfer *et al.*, 2002). Eine erhöhte Reizbarkeit findet sich in 50–70% der Fälle. Eine chronische Anhedonie wird von 30–70% der Patienten angegeben. Angstsymptome bis hin zu Panikattacken treten in 30–45% auf (Dieperink *et al.*, 2000; Schäfer *et al.*, 2002). 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 (Bonaccorso *et al.*, 2002a+b; Capuron *et al.*, 2000; Capuron *et al.*, 2002a; Malaguarnera *et al.*, 2001; Musselman *et al.*, 2001a; Renault *et al.*, 1987; Valentine *et al.*, 1998; Wright, 2000; Zdilar *et al.*, 2000).

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

Aber auch Manien wurden vereinzelt berichtet (Greenberg *et al.*, 2000; Malek-Ahmadi, 2001; Nozaki *et al.*, 1997; Strite *et al.*, 1997). Suizidsyndrome werden in ca. 5–6% der Fälle beobachtet (Schäfer und Schwaiger, 2003). Insgesamt selten (ca. 2–3%) werden paranoide Syndrome geschildert (Dieperink *et al.*, 2000; Fontana, 2000; Schäfer *et al.*, 1999; Schäfer *et al.*, 2000 a+b; Valentine *et al.*, 1998). Die sehr selten auftretenden Berichte von Patienten mit Suizidversuchen unter Interferon-alpha Behandlung wurden fast immer in Verbindung mit Symptomen einer organischen Wesensveränderung beschrieben (Janssen *et al.*, 1994; Schäfer *et al.*, 2000b), welche durch Denkstörungen, Verwirrheitszustände und Affektverflachung bis zur Affektstarre charakterisiert sind. Im Gegensatz zu bisherigen Annahmen erscheint das Vorbestehen psychischer Störungen nicht gesichert mit einem erhöhten Risiko für Suizidversuche einher zu gehen (Pariante *et al.*, 1999; Pariante *et al.*, 2002; Schäfer *et al.*, 2002; Schäfer *et al.*, 2003a). Ein besonderes Problem in der Gruppe der ehemaligen Drogenkonsumenten stellt der unter einer IFN- $\alpha$  Therapie gelegentlich erhöhte Suchtdruck dar (Renault *et al.*, 1987).

### **Tabelle 1-5: Häufigkeit von psychiatrischen Nebenwirkungen unter Einbeziehung aller Patientengruppen: Patienten ohne psychiatrische Vorgeschichte sowie Patienten mit psychischen Störungen und/oder Abhängigkeitserkrankungen**

<u>Depressionen:</u>		
	- leicht	50-60%
	- mittel	20-40%
	- schwer	15-30%
<u>Andere :</u>		
	- Suizidale Syndrome	5-6%
	- Reizbarkeit	60-85%
	- Schlafstörungen	45-65%
	- Störung Konzentration + Gedächtnis	45-60%
	- Müdigkeit und Antriebsstörung	70-80%
	- Suchtdruck bei positiver Suchtanamnese	0-80%

**Tabelle 1-6: Neuro-psychiatrische IFN- $\alpha$  assoziierte unerwünschte Wirkungen (Schäfer et al. 2002, Schäfer und Schwaiger, 2003)**

Psychiatrische Effekte durch IFN- $\alpha$	Neurologische Effekte durch IFN- $\alpha$
<p><u>Anorexie</u> Gewichtsabnahme</p> <p><u>Angst</u> Unruhe Panikattacken</p> <p><u>Schlafstörungen</u> Insomnie Müdigkeit Antriebsstörungen Leistungsverlust</p> <p><u>Reizbarkeit</u> Aggressivität Suchtdruck (Drogen und Alkohol)</p> <p><u>Psychosen</u> formale Denkstörungen Paranoia Halluzinationen</p> <p><u>Leichte Depression</u> spontanes Weinen Stimmungsinstabilitäten reduziertes Selbstbewußtsein Interessenverlust Gedankenkreisen Ambivalenz</p> <p><u>Depression</u> Sozialer Rückzug emotionale Gleichgültigkeit Affektstarre Hoffnungslosigkeit Suizidgedanken Suizidversuch</p> <p><u>Delir</u> Gedächtnisstörung Konzentrationsstörungen psychomotorische Verlangsamung Desorientierung Wesensänderung</p>	<p><u>Bewußtseinsstörungen</u> Lethargie Somnolenz Koma Katatoner Stupor</p> <p><u>Epileptische Anfälle</u> Generalisiert tonisch-klonisch Status Epilepticus</p> <p><u>Polyneuropathien</u> sensibel motorisch Geschmacksstörungen</p> <p><u>Extrapyramidale Syndrome</u> Parkinson Akathisie Tremor Tardive Dyskinesien</p> <p><u>Kleinhirn</u> Ataxie Apraxie Schwindel Gangstörungen</p> <p><u>Motorik</u> reversible Occulomotoriusparese Muskelkrämpfe</p> <p><u>Cortex</u> Leukenzephalopathien Cortikale Blindheit Autoimmunvaskulitiden Demenz Hirnatrophie</p> <p><u>Hirnstamm</u> Wernicke-Korsakoff-Enzephalopathie Spastische Paraplegie</p>

Das Auftreten psychischer Nebenwirkungen ist nicht streng zeitgebunden. Seltener treten sie in den ersten drei bis vier Therapiewochen auf. Zumeist finden sich psychische Syndrome erst nach zwei bis drei Therapiemonaten, können sich aber auch für alle Beteiligten unerwartet erst sehr spät nach fünf bis sechs Monaten schleichend entwickeln. Insbesondere hirnorganische Wesensänderungen, organische Psychosen und Delire zeigen sich oft erst spät während einer niedrig dosierten Behandlung mit IFN- $\alpha$ . Akute neurotoxische Nebenwirkungen wurden eher nach hochdosierten intravenösen, intramuskulären oder sogar intrathekalen Therapien mit IFN- $\alpha$  berichtet (Übersicht bei Merimsky und Chaitchik, 1992; Prange, 1994).

### 1.5.2 Neurologische Nebenwirkungen

Epileptische Anfälle und Polyneuropathien wurden in Einzelfällen beschrieben (Übersicht siehe bei Schäfer *et al.*, 2002). Eine Reihe weiterer zumeist sehr selten berichteter Komplikationen sind in **Tabelle 1-6** aufgeführt. Bei den Polyneuropathien mit Parästhesien ist unklar, ob die Veränderungen abhängig von Dosis und Art der Applikation sind. Häufig kommt es jedoch nur zu einer partiellen Rückbildung bei Dosisreduktion und bei Readministration von Interferon-alpha zu einem Wiederauftreten der Symptomatik (Fattovich *et al.*, 1996; Jaubert *et al.*, 1991). Prädisponierend sind Vorbehandlungen mit neurotoxischen Medikamenten, Diabetes und Alkoholmissbrauch. Abhängig von der Interferondosis und Art der Applikation sind Veränderungen im EEG beobachtet worden. Neben frontalen Allgemeinveränderungen mit verlangsamtem Grundrhythmus treten gelegentliche Delta- und Theta-Wellen auf (Suter *et al.*, 1984). Dazu passend fand sich in einer Untersuchung mittels FDG-PET ein Hypometabolismus bilateral im präfrontalen Kortex, welcher auch mit dem Auftreten depressiver Symptome korrelierte (Juengling *et al.*, 2000). Die EEG-Veränderungen sind prinzipiell reversibel (Nozaki *et al.*, 1997). EEG-Veränderungen scheinen mit der Bindung von Interferon-alpha an Opiat-Rezeptoren in Verbindung zu stehen, da sie sich zusammen mit neurokognitiven Störungen teilweise unter Gabe des Opiat-Antagonisten Naltrexon zurückbilden (Valentine *et al.*, 1995). Eine bekannte Epilepsie gilt bisher noch als zumindest relative Kontraindikation gegen eine Interferon-alpha Behandlung (Anton *et al.*, 2000; Kamei *et al.*, 1999; Kamei *et al.*, 2002; Mayr *et al.*, 1999; Miller *et al.*, 1994; Valentini

*et al.*, 2001). Generell sollten jedoch nur bisher nicht stabil einzustellende Epilepsien als Kontraindikationen gelten. Bei allen anderen Patienten ist nach Ansicht des Verfassers nach Therapieoptimierung und Prüfung von möglichen Medikamenteninteraktionen eine Behandlung mit Interferon-alpha möglich (Übersicht siehe Schäfer *et al.*, 2002; Schäfer und Schwaiger, 2003).

Eine Reihe von Fällen mit unspezifischen Bewußtseinsstörungen und kognitiven Störungen (Merkfähigkeit, Langzeitgedächtnis, Auffassungsstörungen) wurden berichtet. Die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wurden auch als Enzephalopathie mit Beeinträchtigung der Funktion des Frontallappens interpretiert (Adams, 1984; Shiozawa *et al.*, 1992; Pavol *et al.*, 1995). Diese Hypothese wird unterstützt durch die häufig zu findenden Antriebsstörungen bis zur weitgehenden Adynamie bei den Interferon-behandelten Patienten, die auch als Störung des motivationalen Verhaltens bezeichnet und erneut als Zeichen einer Frontallappenstörung angesehen werden. Neuropsychologische Defizite im Bereich der Konzentrations- und Gedächtnisleistung bis hin zu organischen Wesensänderungen sind tatsächlich gut vereinbar mit einer fronto-subkortikalen Dysfunktion. Nur sehr selten vor allem nach intrathekaler und hochdosierter Gabe wurden irreversible Schädigungen im ZNS beobachtet (Caraceni *et al.*, 1998; Jereb *et al.*, 1994; Merimsky und Chaitchik, 1992; Prange, 1994; Mayers *et al.*, 1991a+b).

### 1.5.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren für Interferon-alpha induzierte psychiatrische Nebenwirkungen sind bisher kaum zuverlässig definiert. Hohes Alter und hirnorganische Vorschädigungen (Mikroangiopathie oder AIDS-Enzephalopathie) gelten als Risikofaktoren für delirante Zustände und Konzentrations- sowie Gedächtnisstörungen. Für das Auftreten von schweren Depressionen werden vorbestehende Depressionen als Risikofaktor diskutiert (Capuron und Ravaud, 1999). Interferone sind daher bei aktuellen und bekannten psychiatrischen Erkrankungen zumindest relativ kontraindiziert (Castera *et al.*, 2002; Dieperink *et al.*, 2000; Janssen *et al.*, 1994; Pariante *et al.*, 2002; Renault *et al.*, 1987; Renault und Hoofnagle, 1989; Schäfer *et al.*, 2002; Valentine *et al.*, 1998). Nozaki und Mitarbeiter konnten für die Art der Nebenwirkungen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Subtypen von Interferon-alpha finden. Ebenso fanden sie keine speziellen psychiatrischen oder psychosozialen Risikofaktoren, die einen prädiktiven Wert für die Entwicklung organischer

Depressionen, deliranter Zustände oder psychotischer Störungen unter Interferon-alpha hatten (Nozaki *et al.*, 1997).

### 1.5.4 Kurzer Vergleich zu Beta-Interferon

Die klinische Wirksamkeit und die Häufigkeit und Intensität psychiatrischer Nebenwirkungen sind bei Interferon-alpha deutlich stärker ausgeprägt als bei Interferon-beta. Insgesamt sind Prävalenzen und Verläufe neuro-psychiatrischer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit beta-Interferonen schwer zu evaluieren. Für beta-Interferon konnten Studien, die bei Patienten mit einer MS durchgeführt wurde, somit auch keine erhöhte Inzidenz psychiatrischer Nebenwirkungen zeigen (Mohr *et al.*, 1997; Mohr *et al.*, 1998; Patten, 2001; Patten und Metz, 2002). Dieses mag mehrere Gründe haben. Zum einen treten im Rahmen der Grunderkrankung gehäuft Depressionen, Konzentrationsstörungen und weitere kognitive und psychomotorische Störungen auf, die das Ausmaß der durch Interferone verursachten neuro-psychiatrischen Syndrome zumeist übersteigen. Zum anderen führt der positive therapeutische Einfluss von Interferon-beta auf den Erkrankungsverlauf zur Verbesserung der Grundsymptome und vermindert somit die Intensität möglicher vorübergehender Nebenwirkungen. Insgesamt scheint beta-Interferon trotz der hohen Ähnlichkeit zu Interferon-alpha also weniger psychiatrische Nebenwirkungen zu induzieren. Beta-Interferon zeigte im Vergleich zu alpha-Interferonen aber auch eine geringere antivirale und antiproliferative Wirkung. Daher finden beta-Interferone bei zahlreichen virologischen und malignen Erkrankungen, bei denen mittels Interferon-alpha therapeutische Besserungen erzielt werden, keine Anwendung.

### 1.5.5 Stand der biologischen Grundlagen INF- $\alpha$ induzierter affektiver Veränderungen

Interferone konnten in normalem humanem Hirngewebe ebenso wie in Gewebe von neurologischen Patienten (z.B. mit MS) nachgewiesen werden (Brandt *et al.*, 1993; Khan *et al.*, 1989). Ebenso wurden Interferon-Rezeptoren in Mikrogliazellen in Postmortem-Gehirnen von neurologisch unauffälligen Menschen gefunden (Yamada und Yamanaka, 1995). Während entzündlicher ZNS-Erkrankungen konnte eine erhöhte Produktion von IFN- $\alpha$  auch im Liquor nachgewiesen werden

Dussaix *et al.*, 1985). Nach Infarkten oder bei der Alzheimer Erkrankung wurden IFN- $\alpha$  und sein Rezeptor vermehrt im Gewebe nachgewiesen (Yamada und Yamanaka, 1995). Verschiedene Autoimmunerkrankungen wie der systemische Lupus erythematoses, die multiple Sklerose, oder das Sjögren-Syndrom zeigen häufig eine symptomatisch-psychiatrische Manifestation. Diese reicht von Angst über Depression bis hin zu schizophrenieähnlichen Symptomen. Vor allem beim Lupus erythematoses wurden Zusammenhänge zwischen neuropsychiatrischen Syndromen und erhöhten Interferon-alpha-Konzentrationen postuliert (Shiozawa *et al.*, 1992). Auch im Tierversuch konnte ein Zusammenhang gezeigt werden. Gesunde Mäuse, denen IFN- $\alpha$  injiziert wurde, entwickelten das gleiche Angstverhalten wie an einer Autoimmunerkrankung leidende Mäuse (Schrott und Crnic, 1996).

### IFN- $\alpha$ , Zytokine und das ZNS

Die physiologischen Effekte von Interferon auf das ZNS sind möglicherweise Konsequenzen einer eigenen direkten Wirkung oder einer indirekten Wirkung mittels Aktivierung einer komplexen Kaskade von sekundären Zytokinen, sowohl peripher als auch im ZNS. IFN- $\alpha$  selbst gelangt wie auch andere Zytokine über mehrere Wege ins ZNS: a) direkter Transport über „Carrier“, b) über eine defekte Blut-Hirn-Schranke, c) direkt durch den Kontakt mit zirkumventrikulären Organen, d) durch Induktion oder Aktivierung von perivaskulären Gliazellen und für die BBB-permeablen Mediatoren bzw. Zytokinen (Banks *et al.*, 1991; Banks *et al.*, 1995a+b; Hickey, 1991; Kronfol und Remick, 2000a; Licinio *et al.*, 1998; Pan *et al.*, 1997; Plotkin *et al.*, 1996; Plotkin *et al.*, 2000; Wiranowska *et al.*, 1989; Wiranowska *et al.*, 1992; Wiranowska *et al.*, 1994).

Interferone induzieren oder inhibieren die Produktion verschiedener Zytokine, Chemokine und Zytokin-Rezeptoren (Übersicht bei Taylor und Grossberg, 1998). Die Expression von Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Interleukin-1-Rezeptor (IL-1-R), Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1-R-A), Tumor Nekrose Faktor (TNF), TNF-Rezeptor und IFN- $\gamma$  wird u.a. induziert. Gleichzeitig hemmt Interferon-alpha aber auch die Produktion zahlreicher Immunparameter (**Tabelle 1-7**), so daß für IFN- $\alpha$  eine polyvalente Wirkung anzunehmen ist, deren genaue Funktion für den Ablauf und die Regulation

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

der Immunantwort bisher noch unklar ist. Dabei ist zu beachten, dass manche Immunparameter je nach Ausgangssituation sowohl induziert als auch inhibiert werden können.

**Tabelle 1-7: Effekt von IFN- $\alpha$  auf verschiedenen Immunparameter**

Induktion	Inhibition
<ul style="list-style-type: none"> <li>- IL-1</li> <li>- IL-1b</li> <li>- IL1-Rezeptor</li> <li>- IL1-Rezeptor Antagonist</li> <li>- IL-2</li> <li>- IL-2-Rezeptor</li> <li>- IL-4-Rezeptor</li> <li>- IL-6</li> <li>- IL-6-Rezeptor</li> <li>- TNF-alpha</li> <li>- TNF-Rezeptor I</li> <li>- TNF-Rezeptor II</li> <li>- IgP-130</li> <li>- IFN-stimulated gene 15</li> <li>- Macrophage inhibitory Protein-1a(MIP-1a)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IL-1a</li> <li>- IL-1-mRNA</li> <li>- IL-2</li> <li>- IL-5</li> <li>- IL-6-mRNA</li> <li>- IL-6-Rezeptor</li> <li>- IL-8</li> <li>- TNF-Rezeptor</li> <li>- Epithelial-neutrophil-activating protein</li> <li>- Granulocyte-monocyte colonystimulating factor mRNA</li> </ul>

### Zur Immunhypothese psychischer Störungen

Der Immunhypothese psychischer Erkrankungen kommt in den letzten Jahren eine erheblich gestiegene Bedeutung zu. So wurden Zusammenhänge zwischen Schizophrenen Symptomen und der Immunresponse gefunden (Müller *et al.*, 1999; Rothermundt *et al.*, 1998; Rothermundt *et al.*, 2000; Schwarz *et al.*, 2000; Schwarz *et al.*, 2001a+b), und Einflüsse von Medikationen auf die Produktion von Zytokinen berichtet (Leonard, 2001 b; Maes *et al.*, 1995 a; Maes *et al.*, 1999; Müller *et al.*, 1997; Müller *et al.*, 2002). Insbesondere häuften sich Arbeiten zur Immunhypothese der Depression. Kernpunkt hierbei ist eine Immunstimulation und die Induktion pro-inflammatorischer Zytokine (Leonard und Song, 1996; Leonard, 2001a+b; Maes, 1995; Maes, 1999; Sluzewska *et al.*, 1996; Song *et al.*, 1998; van West und Maes,

1999; Wichers und Maes, 2002). Zytokinanstiege im Rahmen einer Immunstimulation werden ursächlich neben der Entstehung von Depressionen vor allem in den Zusammenhang mit der Entstehung eines Symptomkomplexes gebracht, der auch als Grippekomplex oder „sickness-behavior“ bezeichnet wird und vor allem aus Fieber, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit besteht (Dantzer, 2001; Reichenberg *et al.*, 2001).

### **IFN- $\alpha$ , Zytokininduktion und mögliche Auswirkungen auf die Stimmung**

Besondere Bedeutung für die gegenseitige Beeinflussung von Nervensystem und Immunsystem und damit verbundener Stimmungsveränderungen kommt der Interaktion zwischen den Botenstoffen beider Systeme zu: Neurotransmitter und Zytokine. Einen deutlichen Hinweis für die Kommunikation zwischen den beiden Systemen gibt die Vielzahl von Rezeptoren für Neurotransmitter, die auf Lymphozyten beschrieben wurden sowie Rezeptoren für Zytokine auf neuronalen Zellen. Der Gruppe der Interferone kann hierbei im Rahmen ihrer Einflüsse auf die Zytokinproduktion, aber auch durch Modulation verschiedener Neurotransmittersysteme und ihrer Rezeptoren eine wichtige regulative Funktion zukommen (Hurlock, 2001; Kronfol und Remick, 2000; Schäfer *et al.*, 2002). In einer umfangreichen Übersichtsarbeit konnte verdeutlicht werden, daß eine Modulation verschiedener Immunparameter an der Entstehung von Depressionen und kognitiven Störungen während einer Behandlung mit Interferon-alpha beteiligt zu sein scheint (Licinio *et al.*, 1998). Licinio, Klink und Hauser betonten, daß peripher applizierte Zytokine in das zentrale Nervensystem gelangen und über verschiedene Mechanismen neuronale Aktivitäten beeinflussen können. Der Einfluß kann dabei direkt durch IFN- $\alpha$  selbst oder indirekt durch die Induktion sekundärer Zytokine erfolgen. Für IFN- $\alpha$  konnten Effekte auf Neuronenaktivitäten (Dafny *et al.*, 1985; Hu *et al.*, 2000), eine agonistische Wirkungen an Opioidrezeptoren sowie eine Stimulation der HPA-Achse mit Anstiegen von Cortisol sowie eine Reduktion der serotonergen Neurotransmission gezeigt werden, die zentralnervöse Funktionsveränderungen nach sich ziehen (Dunn *et al.*, 1999; Dunn, 2000; Hori *et al.*, 1998; Licinio *et al.*, 1998). Diese können ebenfalls für Veränderungen der Stimmung oder kognitive Störungen verantwortlich sein (Licinio *et al.*, 1998; Valentine *et al.*, 1998). Insbesondere Depressionen während der Zytokintherapie

## Kapitel 1: Einleitung, Zielsetzung und Grundlagen

---

wurden zudem in Zusammenhang mit Veränderungen der zentralen serotonergen Neurotransmission gebracht (Übersicht bei Valentine *et al.*, 1998).

Die Induktion sekundärer Zytokine kann weitere Auswirkungen auf neuronale Funktion innerhalb des ZNS haben. So steigen während einer Therapie mit IFN- $\alpha$  u.a. die Konzentrationen von IL-1, IL-2 und TNF- $\alpha$ . IL-1 ist an der Entstehung von Fieber und grippalen Symptomen beteiligt. IL-1 kann zudem Signale durch Stimulation peripherer Nerven (z.B. Nervus Vagus) ins ZNS senden oder über das Gefäßsystem die zentrale Freisetzung von Signalmolekülen wie NO oder Prostaglandin induzieren (zur Übersicht Licinio *et al.*, 1998). Somit ist IL-1 an der Produktion von toxischen Stickoxyden und an apoptotischen Vorgängen im ZNS beteiligt. IL-2 wiederum erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und kann Lern- und Gedächtnisprozesse beeinflussen, indem es die Vorgänge der „long-term-potentiation“ (LTP) im Hippocampus unterdrückt. Zudem beeinflusst IL-2 die striatale Dopaminausschüttung und die CRH-Freisetzung im Hypothalamus. Wie IL-1 wird IL-2 eher mit neurotoxischen Wirkungen in Zusammenhang gebracht. TNF- $\alpha$  ist an der Proliferation von Astrozyten beteiligt. Im Gegensatz zu IL-1 $\beta$  werden aber eher neuroprotektive Eigenschaften diskutiert.

Neben möglicher direkter Effekte von IFN- $\alpha$  auf das ZNS stellt somit die Aktivierung potentiell das Nervensystem beeinflussender sekundärer Zytokine den wichtigsten Fokus für die Erforschung immunologischer Ursachen IFN- $\alpha$  induzierter neuropsychiatrischer Nebenwirkungen dar. In den folgenden Untersuchungen wurden neben Zytokinen auch andere Immunfaktoren bestimmt, um einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Depressionen während einer Behandlung mit IFN- $\alpha$  zu erfassen.