

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Psychiatrische Symptombelastung vor und während  
adjuvanter Therapie mit Interferon alpha 2a bei malignen  
Melanom Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Valeria Heinze

aus Hamburg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Schäfer  
2. Prof. Dr. med. A. Hauschild  
3. Prof. Dr. med. M. Volkenandt

Datum der Promotion: 29.09.2008

**Für meine Eltern**

<b>1. Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung</b> .....	4
1.1. Einleitung und Zielsetzung .....	4
1.2. Therapiegrundlagen von Interferon alpha beim malignen Melanom .....	5
1.2.1. Epidemiologie .....	5
1.2.2. Klinische Einteilung, Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation .....	7
1.2.3. Therapieoptionen des malignen Melanoms .....	7
1.2.4. Subjektives Befinden und Depression bei Melanompatienten .....	10
1.3. Interferon alpha: Allgemeines, Wirkweise und therapeutischer Einsatz .....	10
1.3.1. Allgemeines .....	10
1.3.2. Wirkweise .....	11
1.3.3. Therapeutischer Einsatz .....	12
1.4. Nebenwirkungen von Interferon alpha .....	13
1.4.1. Somatische Nebenwirkungen .....	13
1.4.2. Psychiatrische Nebenwirkungen .....	13
1.4.3. Depression .....	15
1.4.4. Risikofaktoren .....	18
1.4.5. Biologische Mechanismen IFN- $\alpha$ induzierter psychiatrischer Komplikationen .....	19
1.4.6. Therapie- und Präventionsmöglichkeiten IFN- $\alpha$ induzierter psychiatrischer Nebenwirkungen .....	20
1.5. Fazit für die Fragestellung .....	21
<b>2. Methoden</b> .....	24
2.1. Rahmen der Studie .....	24
2.2. Dermatologisches Studiendesign .....	26
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.3. Psychiatrisches Studiendesign .....	28
2.3.1. BDI (Beck Depression Inventory) .....	30
2.3.2. SCL 90-R (Symptom Check List 90-R) .....	32
2.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung .....	35
<b>3. Ergebnisse</b> .....	37

3.1. Stichprobe .....	37
3.1.1. Drop out Gründe .....	38
3.1.2. Soziodemographische Daten.....	41
3.2. Auswertung des Beck Depression Inventory .....	42
3.2.1. BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie.....	42
3.2.2. Einzelne Symptomverläufe des BDI's .....	44
3.2.3. BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie.....	49
nach Geschlecht .....	49
3.2.4. BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie.....	51
nach drop out Subpopulationen.....	51
3.3. Auswertung des SCL 90-R.....	56
3.3.1. SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ .....	56
Therapie .....	56
3.3.2. SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ .....	59
Therapie nach Geschlecht.....	59
3.3.3. SCL 90-R Gesamtscores nach drop out Subpopulationen .....	61
3.3.4. Einzelne Symptomverläufe des SCL 90-R.....	64

## **4. Diskussion und Schlussfolgerungen..... 68**

4.1. Interpretation der Ergebnisse des Beck Depression Inventory.....	68
4.1.1. Interpretation der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores .....	68
4.1.2. Interpretation der Ergebnisse einzelner Symptomverläufe des BDI.....	73
4.2. Interpretation der Ergebnisse der Symptom Checklist 90-R.....	75
4.2.1. Interpretation der Ergebnisse der SCL 90-R-Gesamtscores .....	75
4.2.2. Einordnung und Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu.....	77
Referenzgruppen .....	77
4.2.3. Interpretation der Ergebnisse einzelner Symptomgruppen.....	79
4.3. Interpretation der Ergebnisse nach Geschlecht.....	80
4.3.1. Interpretation der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores nach Geschlecht..	80
4.3.2. Interpretation der Ergebnisse der SCL 90-R-Gesamtscores nach.....	81
Geschlecht.....	81
4.4. Interpretation der Ergebnisse nach drop out Subpopulationen .....	82
4.4.1. Interpretation der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores nach drop out .....	82
Subpopulationen.....	82

4.4.2. Interpretation der Ergebnisse der SCL 90-R-Gesamtscores nach drop ..	84
out Subpopulationen .....	84
4.5. Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden .....	85
4.5.1. Kritische Betrachtung des Studienaufbaus.....	85
4.5.2. Kritische Betrachtung der Methoden .....	87
4.6. Schlussfolgerungen.....	89
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>93</b>
<b>6. Literaturangaben .....</b>	<b>95</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>106</b>
7.1. Tabellenverzeichnis .....	106
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	109
7.3. Verzeichnis der gebrauchten Abkürzungen .....	110
7.4. Erklärung.....	111
7.5. Danksagung.....	112
7.6 Lebenslauf .....	113

# 1. Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung

## 1.1. Einleitung und Zielsetzung

Isaacs und Lindenmann gelang es im Jahre 1957 erstmals, einen löslichen Faktor zu isolieren, welcher in der Lage war, Zellen, die mit einem Virus infiziert sind, gegen Infektionen durch andere Viren resistent zu machen (Isaacs & Lindenmann, 1957). Diesen Vorgang der Resistenzbildung nennt man Interferenz. Entsprechend dieser Wirkung nannten die beiden Forscher das zu beschreibende Protein Interferon (IFN).

Vor allem in den letzten 20 Jahren ist im Rahmen von diversen Studien viel über die genauen Mechanismen der Interferon-Aktivitäten geforscht worden (Brassard et al., 2002). Interferone wirken nach heutigem Wissen als natürliche Barriere gegen Tumorzellen und Infektionen, welche beispielsweise durch Viren, Bakterien oder mitogen verursacht werden (De Andrea et al., 2002).

So wird Interferon alpha (im Folgenden mit IFN- $\alpha$  bezeichnet) unter anderem in der Therapie der viralen Hepatitis B und C, bei myeloproliferativen Prozessen und bei diversen onkologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel beim malignen Melanom, eingesetzt.

Bei der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms ist IFN- $\alpha$ , welches in Deutschland seit 1997 für diese Indikation zugelassen ist, zur Zeit sogar das Mittel der Wahl. Allerdings belasten verschiedene Nebenwirkungen die Patienten unter der Therapie mit IFN- $\alpha$  zum Teil stark (Kirkwood et al., 2002). So klagt das Gros der Patienten zu Therapiebeginn etwa über das Auftreten einer grippeähnlichen Symptomatik, welche mit Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Tachykardien, sowie Arthralgien, Myalgien und Schwindel einhergeht (Dusheiko, 1997; Schaefer et al., 2002a).

Neben diesen systemischen Effekten zeigte sich, dass vor allem psychiatrische Nebenwirkungen im Rahmen einer chronischen Therapie zu einem vorzeitigen Abbrechen der Therapie führen. Die Zahlen der betroffenen Patienten differieren jedoch in den verschiedenen Studien mit eher kleineren Probandenzahlen mit einer Spanne von 0- 80% erheblich (Dieperink et al., 2000; Hancock et al., 2000; Trask et al., 2000; Trask et al., 2004). Insbesondere kognitive Einschränkungen wie Konzentrations- oder Gedächtnisschwierigkeiten, Reizbarkeit, Psychosen oder Depressionen mit leichter bis

schwerer Ausprägung bis hin zu Suizidgedanken schränken die Lebensqualität der Patienten ein (Kronfol & Remick, 2000).

Als Folge der verminderten Lebensqualität unter IFN- $\alpha$  Therapie, bspw. durch Depressionen, kann die Therapiecompliance wiederum erheblich eingeschränkt sein (DiMatteo et al., 2000; Dusheiko, 1997). Hieraus können Dosisminderungen oder sogar temporäre Behandlungspausen resultieren, welche negative Effekte auf den Erfolg der Therapie haben können.

Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchungen war daher, anhand eines großen Patientenkollektivs (n= 725) zu evaluieren, inwieweit die subjektive Lebensqualität der Patienten unter Gabe von IFN- $\alpha$  tatsächlich eingeschränkt ist bzw. wie viele Patienten mit welcher Ausprägung an psychiatrischen Nebenwirkungen leiden.

Es sollte insbesondere auf die subjektive Belastung durch psychische oder somatische Symptomatik, untersucht mittels der Selbstbeurteilungsskala SCL 90-R, sowie auf depressive Zustände eingegangen werden, welche mit Hilfe des Beck Depression Inventory (BDI) diagnostiziert wurden.

## **1.2. Therapiegrundlagen von Interferon alpha beim malignen Melanom**

Das maligne Melanom ist ein von den Melanozyten oder Nävuszellen ausgehender bösartiger Tumor. Es befindet sich vor allem in der Epidermis, insbesondere an lichtexponierten Körperstellen, kann jedoch auch an den Schleimhäuten vorkommen. Auf Grund der frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung ist es der bösartigste der Hauttumoren (Garbe et al., 2005).

Etwa 2-3% aller malignen Neoplasien in den westlichen Industrieländern sind maligne Melanome (Grin-Jorgensen et al., 1992).

### **1.2.1. Epidemiologie**

Die Inzidenz des malignen Melanoms beträgt weltweit durchschnittlich 10-15/ 100.000 Personen pro Jahr, wobei ländertypische Differenzen auffallen. In Australien beispielsweise liegt die Inzidenz bei 45/100.000, wohingegen sie im Durchschnitt in

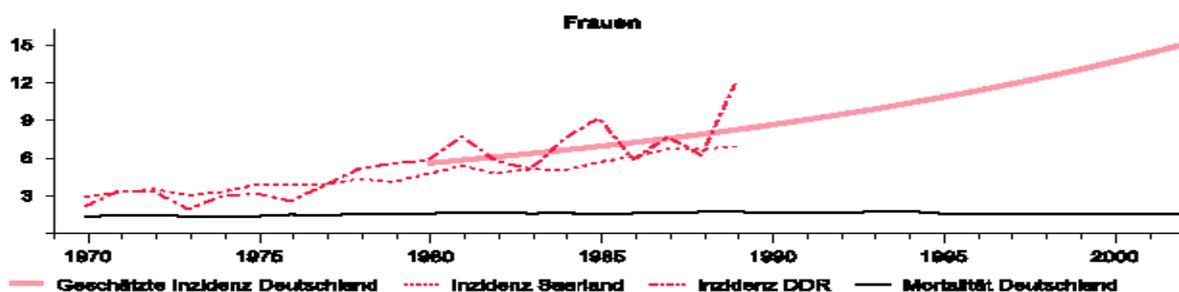
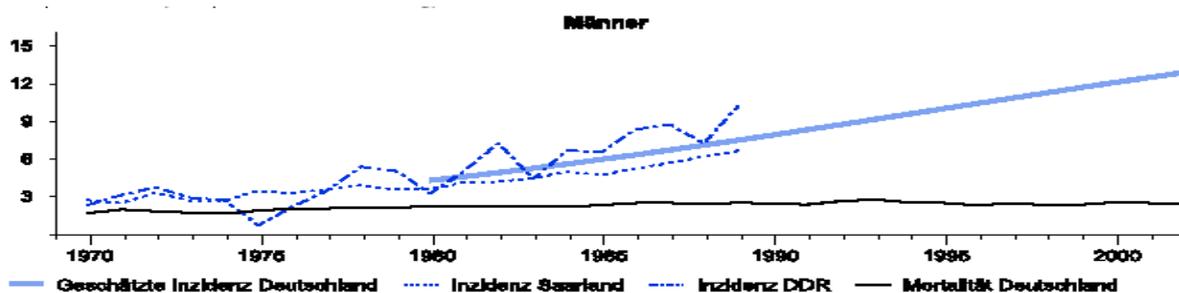
Mitteleuropa und Deutschland 10-12/100.000 beträgt (Weiss et al.,1997). Eine Korrelation zur Sonnenstrahlung konnte nachgewiesen werden (Armstrong & Kricger, 1994; Garbe & Blum, 2001). Weitere Risikofaktoren sind das Vorhandensein einer positiven familiären Melanomanamnese, kongenitale oder atypische Nävi, multiple Nävuszellnävi sowie Lentigines verschiedener Art (Schultz & Schuler, 2005; Sebastian & Stein, 2000).

Anders als bei vielen anderen malignen Neoplasien, bei welchen die Inzidenz in den letzten Jahren abgenommen hat, kommt es beim malignen Melanom etwa alle 10-15 Jahre zu einer Verdopplung der Anzahl der Neuerkrankungen/100.000 Einwohner (Allen et al., 1997; Weiss et al., 2000). In Deutschland erkranken jährlich etwa 6100 Frauen und 5300 Männer an einem malignen Melanom, was etwa einem Lebenszeitrisiko von 1:100 entspricht (Schultz et al., 2005). Eine effiziente und möglichst nebenwirkungsarme Therapie ist somit aktueller denn je.

Aus Abbildung 1.1. (Robert-Koch-Institut: Bertz, 2006) lässt sich der Verlauf der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Deutschland (für Männer und Frauen) von 1970 – 2000 entnehmen.

**Abb. 1.1.: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland von 1970-2000 (Männer und Frauen)**

Fälle pro 100.000 (Europastandardbevölkerung)



Die Erkrankung am malignen Melanom ist bereits ab dem 20. Lebensjahr zu beobachten, wobei der Altersgipfel bei etwa 60 Jahren liegt (Robert-Koch-Institut: Bertz, 2006). Die Geschlechterverteilung der Erkrankungswahrscheinlichkeit ist weltweit ausgeglichen (Orfanos et al., 1994).

Maligne Melanome treten als braune bis tiefschwarze (selten auch amelanotische) Tumoren unterschiedlicher Größe und Form in Erscheinung. Um gutartige Pigmentläsionen von malignen Melanomen zu unterscheiden, werden diese nach der ABCD-Regel beurteilt (A = Asymmetrie, B = Begrenzung unregelmäßig, C = Colorit inhomogen, D = Durchmesser >6mm) (Kaufmann et al., 1995).

### **1.2.2. Klinische Einteilung, Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation**

Histologisch wird das maligne Melanom nach der Stadieneinteilung von Clark und Kollegen (Clark et al. 1969) untergliedert, welche auf die Eindringtiefe des Tumors eingeht. Die Tumordicke wird nach dem Breslow-Index bestimmt (Breslow, 1970). Er ist definiert als „der vertikale Durchmesser der Läsion gemessen vom Stratum granulosum bis zum tiefsten Punkt der Melanommanifestation“. Neben dem Vorhandensein von histologisch erkennbaren Ulzerationen sind Tumordinvasion und Tumordicke wichtige prognostische Faktoren (Garbe et al., 2006).

Die offizielle klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach der neuen Klassifikation (seit 2002) des „American Joint Committee of Cancer“ (AJCC) umfasst die Invasion des Tumors (pT), den Lymphknotenbefall (N) sowie die Fernmetastasierung (M) und wird sodann Stadien von 1a bis 4 zugeordnet (Tabelle 1.1.).

### **1.2.3. Therapieoptionen des malignen Melanoms**

#### **Chirurgische Tumorexstirpation und andere Therapiemöglichkeiten**

Die therapeutischen Möglichkeiten beim malignen Melanom fokussieren vor allem auf die chirurgische Tumorexstirpation. Zusätzlich können je nach Tumorstadium eine Strahlen-, Chemo- oder Impftherapie indiziert sein (Garbe et al., 2001). Zunehmend wird in der Therapie des malignen Melanoms auch auf immunologische Ansätze gesetzt, wie bspw. mit Interferonen (Eggermont et al., 2001).

**Tabelle 1.1.: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (Garbe et al., 2006)**

Stadium	pT	N	M	10-JÜR
0	In situ Tumoren	0	0	
IA	≤1,0mm; keine Ulzerationen	0	0	97%
IB	- ≤1,0mm mit Ulzeration o. Clark Level IV o. V - 1,01- 2,0mm, keine Ulzeration	0	0	90%
IIA	- 1,01- 2,0mm mit Ulzeration - 2,01- 4,0mm, keine Ulzeration	0	0	67%
IIB	- 2,01- 4,0mm mit Ulzeration - >4,0mm, keine Ulzeration	0	0	43%
IIC	>4,0mm, keine Ulzeration	0	0	
IIIA	- Jede Tumordicke, keine Ulzeration	- Mikrometastasen	0	28%
IIIB	- Jede Tumordicke mit Ulzeration - Jede Tumordicke, keine Ulzeration - Jede Tumordicke ± Ulzeration	- Mikrometastasen - ≤ 3 Makrometastasen - Keine aber Satelliten- und/oder in-transit Metastasen	0	19%
IIIC	- Jede Tumordicke mit Ulzeration - Jede Tumordicke ± Ulzeration	- ≤ 3 Makrometastasen - ≥ 4 Makrometastasen o. kapselüberschreitender LK-befall o. Satelliten u/o in-transit Metastasen mit LK-befall	0	
IV			1	3%

pT Primärtumor  
 pTa Satellitenmetastasen  
 pTb In-Transit-Metastasen  
 N Lymphknotenmetastasen  
 M Fernmetastasen  
 10-JÜR 10-Jahresüberlebensrate

### **Adjuvante Immuntherapie mit IFN-α**

Derzeit kommt in der adjuvanten Immuntherapie IFN-α die größte Bedeutung zu. Infolge der limitierten Wirksamkeit von Chemo- und Immuntherapien beim metastasierten Melanom ist die adjuvante Therapie mit IFN-α bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (Tumordicke > 1,5mm oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen) von besonderem Interesse (Garbe et al., 2005).

Es ist die erste Substanz, welche in prospektiv angelegten, randomisierten Kontrollstudien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt hat (46% unter IFN-α Therapie vs. 37% bei unbehandelten Patienten) (Kirkwood et al., 1996). Auch eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens konnte gezeigt werden (Cameron et al., 2001; Grob et al., 1998; Pehamberger et al., 1998). Diese Ergebnisse führten in den USA zur Zulassung für IFN-α 2b (Intron A®) als adjuvante Therapie des malignen Melanoms im Jahre 1995. Das in dieser Studie verwendete IFN-α 2a (Roferon A®)

unterscheidet sich vom IFN- $\alpha$  2b in der molekularen Sequenz nur durch 2 Aminosäuren (Hauschild et al., 2000). Bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils haben sich keine Unterschiede in den beiden IFN-Subgruppen gezeigt (Hancock et al., 2000). In Deutschland ist IFN- $\alpha$  2a (Roferon A<sup>®</sup>) für selbige Indikation seit 1997 zugelassen (Hauschild et al., 1998): „Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß Rezidiv-gefährdet sind, z.B. Patienten mit zusätzlicher primärer oder rezidivierender (klinisch oder pathologisch) nodulärer Beteiligung.“

IFN- $\alpha$  zeigt in der adjuvanten Therapie von Patienten mit metastasierendem Melanom positive Antwortraten von 15-20% und ist somit bei fehlenden erfolgreichen Alternativen eine vielversprechende Therapiemöglichkeit (Kirkwood, 1991).

Häufig verwendet wird IFN- $\alpha$  in einer Dosismenge von 1,5 MIU bis 10 MIU, 3-5 Mal pro Woche. Aber auch Hochdosistherapien mit Dosen von 10 MIU bis 20 MIU, 3 Mal pro Woche sind möglich (Tabelle 1.2.) .

**Tabelle 1.2.: Behandlungsschemata für die adjuvante IFN- $\alpha$  Therapie beim malignen Melanom (Garbe et al., 2005)**

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
<b>Niedrigdosis</b>	3 Mio. IU s.c.	Tag 1,3 u. 5 jeder Woche	18-24 Monate	Stadium II - III
<b>Hochdosis- Initialther.</b>	20 Mio. IU i.v.	Tag 1-5 jeder Woche	4 Wochen	Stadium III
<b>Erhaltung</b>	10 Mio. IU s.c.	Tag 1,3 u. 5 jeder Woche	11 Monate	Stadium III

Bei der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit IFN- $\alpha$  zeigten diverse Studien eine bessere Wirksamkeit bei Durchführung einer Hochdosistherapie (10-20 Mio. IU) bezüglich der rezidivfreien Zeit bzw. des Gesamtüberlebens (Agarwala & Kirkwood, 1998; Grob et al., 1997; Kirkwood et al., 2001; Kirkwood et al., 1996). Jedoch ist nicht nur die Wirkung dosisabhängig, sondern auch das Auftreten von Nebenwirkungen (Capuron et al., 1999a; Raison et al., 2005).

Da adjuvante Therapien demnach die Lebensqualität beeinträchtigen können, ist die Indikation streng zu stellen (Hauschild et al., 2000). Um weiterhin eine Optimierung der Therapie bzw. des Nebenwirkungshandlings zu erreichen, besteht derzeit nur innerhalb

von kontrollierten Studien die Indikation für eine adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  (Eggermont & Punt, 2003).

#### **1.2.4. Subjektives Befinden und Depression bei Melanompatienten**

In der Onkologie gilt es oft abzuwägen, ob starke Nebenwirkungen – zum Beispiel einer Chemotherapie oder einer adjuvanten Therapie mit IFN- $\alpha$  – und somit eine subjektive Beeinträchtigung des Patienten in Kauf genommen werden können, um eine Verlängerung der remissionsfreien Zeit zu erwirken (Augustin et al., 2000).

Die Studienlage zur psychischen Verfassung von Melanompatienten ist divergent. Es gibt nur wenige Studien, welche sich explizit mit den psychischen Folgewirkungen des malignen Melanoms befassen. Flatter und Mitarbeiter zeigten auf, dass die psychosoziale Belastung in der Akutphase von den betroffenen Patienten als niedrig eingestuft wird (Flatten et al., 2003). In der Studie von Bergenmar und Kollegen hingegen litten 12% der Melanompatienten unter einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik (Bergenmar et al., 2004). Die Frage, welche Rolle das Stadium des Melanoms für die psychosoziale Belastung spielt, ist noch nicht hinreichend geklärt (Blum et al., 2003; Brandberg et al., 1992; Gilbertini et al., 1992; Kelly et al., 1995; Lehto et al., 2005; Trask et al., 2001).

### **1.3. Interferon alpha: Allgemeines, Wirkweise und therapeutischer Einsatz**

#### **1.3.1. Allgemeines**

Interferone mit ihren antiproliferativen, antiviralen und immunmodulatorischen Eigenschaften sind ein wichtiges Element des menschlichen Immunsystems, welches in der Lage ist, biologische Antworten zu modifizieren (Kraus & Wilms, 2000; Van Gool et al., 2003).

Interferone lassen sich anhand ihrer unterschiedlichen genetischen Abstammung und verschiedenen serologischen Eigenschaften in 2 Grundtypen untergliedern: Typ I umfasst die Interferone- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\tau$  und das erst kürzlich entdeckte IFN- $\lambda$ . Typ II beinhaltet nur Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) (Tabelle 1.3. (Kotenko et al., 2003; Pfeffer et al., 1998; Theofilopoulos et al., 2005). Von immunologischem Interesse sind jedoch vor allem IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$ .

**Tabelle 1.3.: Klassifikation und Eigenschaften der Interferone (Jonasch & Haluska, 2001)**

IFN-Typ	IFN-Kategorie	Rezeptortyp	Prototypische Ursprungszelle	Direkte antiproliferative Effekte
Typ I	Alpha ( $\alpha$ )	I	Leukozyt	Ja
	Beta ( $\beta$ )	I	Fibroblast	Ja
	Omega ( $\omega$ )	I	Leukozyt	Ja
	Tau ( $\tau$ )	I	Trophoblast	Nein
Typ II	Gamma ( $\gamma$ )	II	T-Zellen, NK-Zellen	Ja

### 1.3.2. Wirkweise

IFN- $\alpha$  wird nach Induktion von Glukokortikoiden, Viren oder Nukleinsäuren hauptsächlich von monozytären Phagozyten bzw. Makrophagen, aber auch von Lymphozyten, Fibroblasten und anderen Zellen in der Peripherie synthetisiert (De Andrea et al., 2002; Foster & Finter, 1998).

Auf Grund der Ergebnisse diverser Studien aus den vergangenen Jahren nimmt man an, dass bei der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit IFN- $\alpha$  zusammengefasst vor allem folgende Mechanismen eine Rolle spielen (Cirelli & Tying, 1995):

- Direkte antiproliferative Effekte
- Steigerung der Zelldifferenzierung
- Stimulation von Oberflächenantigenen auf den Zellen
- Zytotoxische Wirkung (Kraus et al., 2000)
- Indirekte Effekte über den Einfluss auf das Immunsystem (Garbe & Krasagakis, 1993)

Die direkte antiproliferative Wirkung kommt durch die durch IFN- $\alpha$  induzierte Verlängerung des Tumorzell-Multiplikations-Zyklus zustande.

IFN- $\alpha$  induziert oder inhibiert die Expression verschiedener anderer Zytokine, Chemokine oder deren Rezeptoren. So hat es eine Wirkung auf Interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, den IL-1-Rezeptor und den IL-Rezeptor-Antagonisten, ebenso auf den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), den TNF-Rezeptor, sowie auf IFN- $\gamma$  (Taylor & Grossberg, 1998). Einige der therapeutischen, aber auch toxischen Effekte können auf diese Wechselwirkung zurückgeführt werden.

### **1.3.3. Therapeutischer Einsatz**

IFN- $\alpha$  ist das in der Klinik am weitesten verbreitete Interferon (Kraus et al., 2000). Die antiproliferativen, antiviralen und immunmodulatorischen Eigenschaften von IFN- $\alpha$  erklären, weshalb dieses Zytokin vor allem bei Karzinomen, chronischen viralen Erkrankungen, wie zum Beispiel Hepatitis B oder C, sowie anderen proliferativen Krankheiten eine therapeutische Bedeutung hat.

Als Indikationen für die Behandlung mit dem in dieser Studie verwendeten Roferon-A<sup>®</sup> (IFN- $\alpha$  2a) gelten folgende Erkrankungen (Roche, 2006):

- Malignes Melanom des AJCC Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm; keine Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind
- Haarzell-Leukämie
- Chronisch myeloische Leukämie im chronischen Stadium (CML)
- Kaposi-Sarkom bei AIDS-Patienten
- Kutanes T-Zell-Lymphom
- Chronische Hepatitis B
- Chronische Hepatitis C
- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
- Nierenzellkarzinom im fortgeschrittenen Stadium

Die Behandlungsdauer dieser Immuntherapie kann sich von einigen Wochen (Hepatitis) bis hin zu Jahren (malignes Melanom) erstrecken (Cirelli et al., 1995).

## **1.4. Nebenwirkungen von Interferon alpha**

Im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie tritt bei mehr als 90% der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Auch bei der Niedrigdosistherapie ist bei immerhin 15% der Patienten eine Dosisreduktion auf Grund von Nebenwirkungen erforderlich (Dusheiko, 1997).

### **1.4.1. Somatische Nebenwirkungen**

Akut kann es beispielsweise zum Auftreten einer grippeähnlichen Symptomatik mit Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen kommen, welche etwa 30 -120 Minuten nach IFN-Gabe auftreten kann und etwa 4 - 8 Stunden andauert (Kirkwood et al., 2002; Quesada et al., 1986). Aber auch die Symptomatik einer Hypo- oder Hypertension, Tachykardie oder Kopfschmerzen werden zu den akuten Nebenwirkungen gezählt. Diese sind mittels Paracetamol oder ähnlicher Wirkstoffe im Allgemeinen wirkungsvoll zu behandeln (Borden & Parkinson, 1998).

### **1.4.2. Psychiatrische Nebenwirkungen**

Im Verlauf einer IFN- $\alpha$  Therapie kann es neben verschiedenen somatischen Nebenwirkungen (Hancock et al., 2004; Vial & Descotes, 1994) bei bis zu 80 % der Patienten auch zu Komplikationen auf psychiatrischer Ebene kommen (Dieperink et al., 2000; Hancock et al., 2000; Trask et al., 2000).

Das Spektrum der psychiatrischen Nebenwirkungs-Symptomatik reicht von leichten Formen der Depression, Motivationslosigkeit und Schlafstörungen über Reizbarkeit, Appetitlosigkeit und kognitive Störungen mit Konzentrationsschwäche bis hin zu schwereren Störungen, wie manifesten Depressionen mit Suizidgedanken oder paranoiden Psychosen (Tabelle 1.4., (Janssen et al., 1994; Rifflet et al., 1998; Schaefer & Schwaiger, 2003; Valentine et al., 1998; Wichers & Maes, 2002).

Ebenso wurde in Einzelfällen über das Auftreten von manischen Psychosen berichtet (Greenberg et al., 2000; Malek-Ahmadi, 2001; Smith et al., 1994). Eine Manie kann sich unter anderem durch erhöhte Impulsivitäts- und Reizbarkeitswerte ausdrücken, welche

noch Jahre nach Beendigung der IFN- $\alpha$  Therapie manifest werden können (Strite et al., 1997).

**Tabelle 1.4.: Psychiatrische Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  (Schaefer et al., 2003)**

<p><b>Anorexie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtsabnahme</li> </ul> <p><b>Angst</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unruhe</li> <li>- Panikattacken</li> </ul> <p><b>Schlafstörungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insomnie</li> <li>- Müdigkeit</li> <li>- Antriebsstörungen</li> <li>- Leistungsverlust</li> </ul> <p><b>Reizbarkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aggressivität</li> <li>- Suchtdruck (Drogen oder Alkohol)</li> </ul> <p><b>Psychosen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- formale Denkstörungen</li> <li>- Paranoia</li> <li>- Halluzinationen</li> </ul>	<p><b>Leichte Depression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spontanes Weinen</li> <li>- Stimmungsinstabilitäten</li> <li>- reduziertes Selbstbewusstsein</li> <li>- Interessenverlust</li> <li>- Gedankenkreisen</li> <li>- Ambivalenz</li> </ul> <p><b>Depression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sozialer Rückzug</li> <li>- emotionale Gleichgültigkeit</li> <li>- Affektstarre</li> <li>- Hoffnungslosigkeit</li> <li>- Suizidgedanken, Suizidversuch</li> </ul> <p><b>Delir</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gedächtnisstörung</li> <li>- Konzentrationsstörungen</li> <li>- psychomotorische Verlangsamung</li> <li>- Desorientierung</li> <li>- Wesensänderung</li> </ul>
--	---

Daher ist eine psychiatrische Mitbetreuung der Melanompatienten, welche eine Beratung bezüglich eventueller Risikofaktoren, Kontraindikationen und therapeutischer Möglichkeiten bei neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließt, von besonderer Bedeutung.

Psychiatrische Komplikationen im Rahmen einer IFN- $\alpha$  Therapie entwickeln sich zumeist in den ersten 2-3 Therapiemonaten (Schaefer et al., 2002b).

Im Allgemeinen sind sämtliche Symptome der psychiatrischen Nebenwirkungen innerhalb von 2-3 Wochen nach Absetzen der Therapie reversibel (Bocci, 1988; Schaefer et al., 2003). Renault und Mitarbeiter beschrieben sogar eine Reversibilität der Symptomatik innerhalb von 3-4 Tagen nach Absetzen der Therapie (Renault et al., 1987). Jedoch gibt es Anhalte dafür, dass in Ausnahmefällen Patienten noch Monate bis Jahre nach Abbruch der Behandlung an persistierenden neuropsychologischen oder psychiatrischen Symptomen leiden können (Meyers et al. 1991).

### 1.4.3. Depression

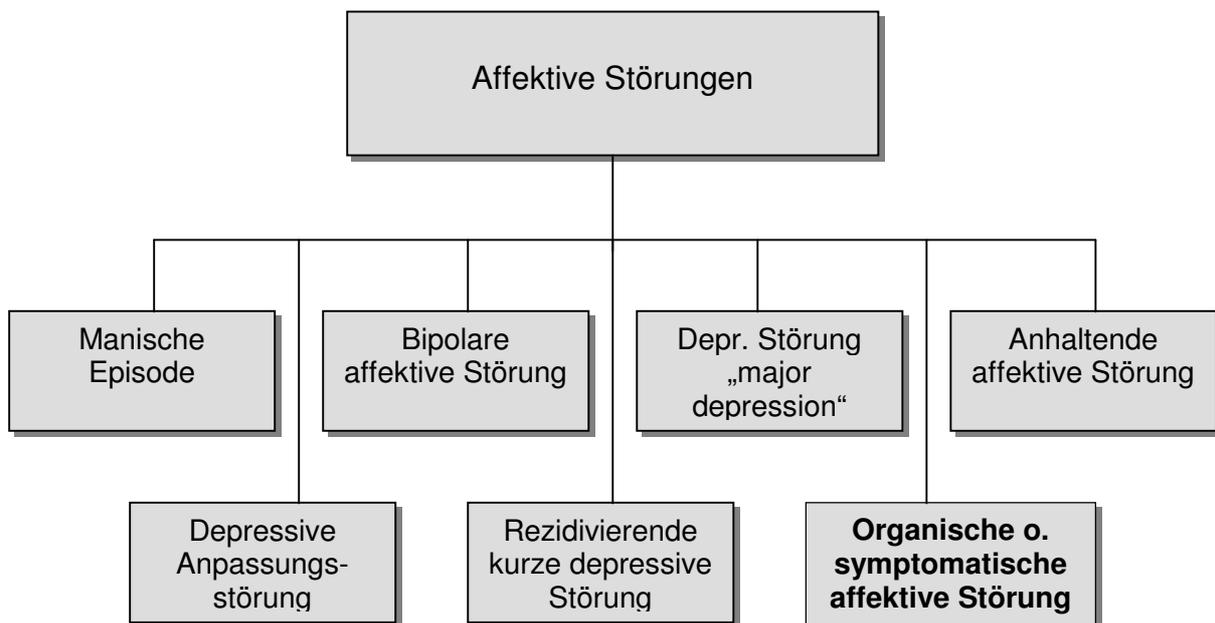
Die möglichen psychiatrischen Nebenwirkungen bei Gabe von IFN- $\alpha$  verdeutlichen die Rolle der Entstehung von Depressionen im Rahmen der adjuvanten Melanomtherapie.

#### Definition und klinische Bedeutung

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen. Die durch Medikamente ausgelöste Depression wird als organische oder symptomatische affektive Störung bezeichnet (Abb. 1.2. (Möller et al., 2001)).

Man geht davon aus, dass in Deutschland etwa 8 - 20% der Gesamtbevölkerung im Laufe ihres Lebens an einer manifesten Depression (durch Pathogenesen verschiedener Ursachen) erkranken (Möller et al., 2001). Damit gehört die Depression zu den häufigsten psychischen Störungen. Tabelle 1.5. ist die Häufigkeit verschiedener Symptome der Depression zu entnehmen.

Abb. 1.2.: Einteilung affektiver Störungen



**Tabelle 1.5.: Häufigkeit typischer Symptome bei Depressionen (Winokur et al., 1969)**

Symptome	%
Insomnie	100
Traurige Verstimmung	100
Weinerlichkeit	94
Schlechte Konzentration	91
Suizidgedanken	82
Müdigkeit	76
Reizbarkeit	76
Psychomotorische Verlangsamung	76
Appetitmangel	66
Tagesschwankungen	64
Hoffnungslosigkeit	51
Gedächtnisstörungen	35
Wahnideen	33
Suizidversuche	15
Akustische Halluzinationen	6

International wird die ICD-10 Klassifikation der WHO (International Classification of Diseases, z.Zt. 10. Fassung) zur klinischen Einteilung von Depressionen verwendet:

**Tabelle 1.6.: ICD-10 Klassifikation von affektiven Störungen**

<b>Manische Episode (F 30)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypomanie (F 30.0)</li> <li>▪ Manie ohne psychotische Symptome (F 30.1)</li> <li>▪ Manie mit psychotischen Symptomen (F 30.2)</li> </ul>
<b>Bipolare affektive Störung (F 31)</b>	Unterteilung nach: - Episode (depressiv/manisch/gemischt) - Schweregrad - Verlauf (remittiert)
<b>Depressive Episode (F 32)</b>	Unterteilung nach: - Schweregrad - ± psychotische Symptome - ± somatische Symptome
<b>Rezidiv. depressive Störungen (F 33)</b>	Unterteilung nach: - Schweregrad - ± psychotische Symptome - ±somatische Symptome - Verlauf remittiert
<b>Anhaltende affektive Störungen (F 34)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zylothymia (F 34.0)</li> <li>▪ Dysthymia (F 34.1)</li> </ul>
<b>Andere affektive Störungen (F 38)</b>	

## Diagnostik der Depression

Die Diagnose einer Depression wird primär klinisch auf der Basis des erhobenen psychopathologischen Befundes (spontan vom Patienten geschilderte Beschwerden, Interviews durch den Psychiater, Selbst- und Fremdratingskalen), der gezielten Anamnese, des Verlaufes sowie unter Berücksichtigung ätiologischer Faktoren, wie beispielsweise Konflikten, familiärer Häufung, organischen Erkrankungen oder der Einnahme von Medikamenten (Tabelle 1.7.), gestellt.

**Tabelle 1.7.: Beispiele für pharmakogen ausgelöste Depressionen (Berger & al., 2004)**

<b>Antihypertensiva</b>	<b>Antibiotika, Zytostatika</b>
- Reserpin	- Vinblastin, Vincristin
- Betablocker	- Gyrasehemmer
- Alpha-Methyl-Dopa	- Isoniazid
<b>Steroidhormone</b>	<b>Psychotrope Substanzen</b>
- Glukokortikoide	- Amphetamin-Entzug
- orale Kontrazeptiva	- Benzodiazepine
- ACTH	- Chlorpromazin
<b>Analgetika</b>	<b>Sonstige</b>
- Ibuprofen	- Interferon
- Opiate	- Cholesterinsynthesehemmer

Im Rahmen des diagnostischen Prozedere sollte nun eine internistische und neurologische Untersuchung, die Überprüfung der Laborparameter (z.B. Blutbild, Elektrolyte, Schilddrüsenparameter) sowie ein EEG und gegebenenfalls eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT) durchgeführt werden (Möller et al., 2001).

Depressionsspezifische Ratingskalen helfen, eine Depression zu diagnostizieren, bzw. deren Schweregrad zu evaluieren. Neben Fremdbeurteilungsskalen (z.B.: die Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale oder die Hamilton Depressionsskala (HAMD)), welche vom Psychiater ausgefüllt werden, gibt es auch Selbstratingskalen, bei denen der Patient einen Fragebogen zur Stimmungslage allein ausfüllt (z.B.: das Beck Depression Inventory, die Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) oder die Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)). Das in dieser Studie verwendete Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961) hat sich in der Vergangenheit als ein allgemein

anerkanntes Messinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik gezeigt (Hautzinger et al., 1995).

#### **1.4.4. Risikofaktoren**

Risikofaktoren für das Auftreten von psychiatrischen Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$  Gabe sind bisher nur vage definiert worden. So gelten vorbestehende depressive Zustände als Risikofaktor für das Auftreten von schweren Depressionen oder psychiatrischer Morbidität (Capuron & Ravaud, 1999b; Fontana et al., 2002; Hauser et al., 2002). Entgegen bisherigen Annahmen, welche einen Zusammenhang zwischen früheren oder vorbestehenden psychiatrischen Störungen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen sehen (Valentine et al., 1998), scheint es nach heutigem Kenntnisstand jedoch keine gesicherte Verbindung zwischen diesen Faktoren zu geben (Pariante et al., 2002; Pariante et al., 1999; Schaefer et al., 2003).

Eine intramuskuläre oder intravenöse Applikation, höhere Dosismengen (Hochdosistherapie) sowie die Häufigkeit der Injektionen scheinen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, an IFN- $\alpha$  induzierten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen zu leiden (Capuron et al., 1999b; Kirkwood et al., 2002; Merimsky & Chaitchik, 1992; Weiss, 1998). Ebenso ein höheres Erkrankungsrisiko haben Patienten mit Drogen- oder Alkoholabusus, sowie HIV-Infizierte (Schaefer et al., 2002a). Bei positiver Drogen- oder Alkoholanamnese in der Vergangenheit, jedoch aktueller Abstinenz scheint das Risiko für die Entwicklung von psychiatrischen Nebenwirkungen nicht erhöht zu sein (Hauser et al., 2002; Kraus et al., 2003).

Einige psychiatrische Komplikationen treten mit höherer Intensität und häufiger bei längerer Therapiedauer auf (Kirkwood et al., 2002; Schaefer et al., 2002a). Merimsky und Mitarbeiter hingegen beschrieben, dass die Dauer der IFN- $\alpha$  Therapie nicht streng mit der Toxizität korreliere (Merimsky et al., 1992).

Obwohl Frauen typischerweise empfänglicher für affektive Störungen sind, gibt es Studien, welche das Geschlecht als einen Risikofaktor für die Entstehung von psychiatrischen Nebenwirkungen sehen (Gohier et al., 2003; Koskinas et al., 2002) sowie Studien, die kein erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht evaluieren konnten (Bonaccorso et al., 2002a; Kraus et al., 2003). Ähnlich divergent sieht die

Studienlage zum Risikofaktor „Alter“ aus, wobei sich insgesamt das Alter als konsistenter Risikofaktor nicht durchgesetzt hat (Raison et al., 2005). Zuletzt sei noch erwähnt, dass Patienten mit präorbider Persönlichkeit (z. B. Typus melancholicus oder Zylothymie) einem höheren Risiko unterstehen, psychiatrische Nebenwirkungen zu entwickeln (Schaefer et al., 2002a). Hierbei spielen vorbestehende Hormonungleichgewichte, beispielsweise für die Entstehung von Depressionen, eine wichtige Rolle.

#### **1.4.5. Biologische Mechanismen IFN- $\alpha$ induzierter psychiatrischer Komplikationen**

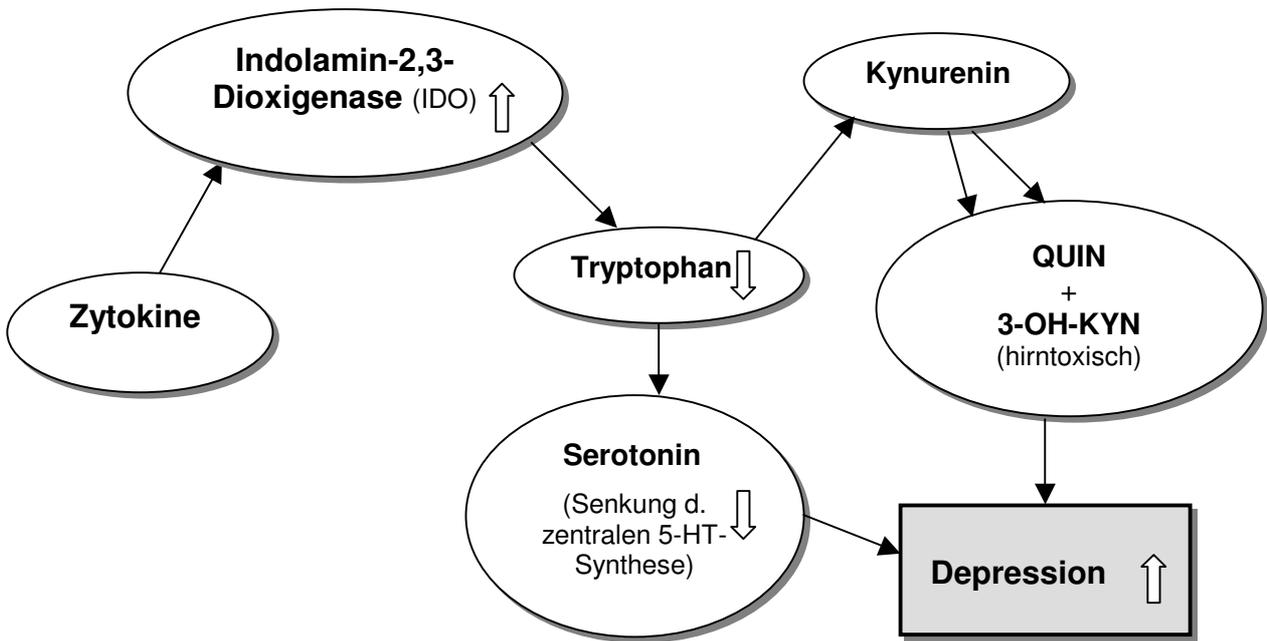
##### **Die „Zytokin-Hypothese“ der Depression**

Die „Zytokin-Hypothese“ impliziert, dass proinflammatorische Zytokine den Schlüsselfaktor der zentralen Steuerung der neuroendokrinen und neurochemischen Verhaltensmerkmale bei psychiatrischen Störungen einnehmen, indem sie als Neuromodulatoren agieren (Schiepers et al., 2005). So wurden diverse Krankheiten beschrieben, welche mit einer chronischen Immunantwort einhergehen. Bei der rheumatoide Arthritis beispielsweise kann es begleitend zu einer depressiven Symptomatik kommen. Ebenso kann eine depressive Symptomatik unter therapeutischer Gabe von proinflammatorischen Zytokinen, z.B. bei adjuvanter IFN- $\alpha$  Therapie des malignen Melanoms, induziert werden (Menkes & Mac Donald, 2000). Bei der Entstehung von Depressionen unter IFN-Gabe spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle (Abb. 1.3.).

Zum einen wird durch Zytokine (IFN- $\alpha$  etc.) die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) aktiviert. Es handelt sich dabei um ein Enzym, welches den Abbau von Tryptophan zu Kynurenin bzw. Quinolinsäure (QUIN) und 3-Hydroxy-kynurenin (3-OH-KYN) aktiviert. Diese Stoffe wirken hirntoxisch, indem sie eine Hippocampusatrophie induzieren, welche mit dem Auftreten von Depressionen assoziiert ist (Wichers et al., 2002; Wichers & Maes, 2004).

Darüberhinaus wird durch die Abnahme der Tryptophankonzentration die zentrale Synthese von Serotonin (5-HT) eingeschränkt. Durch den Mangel an Serotonin kann es ebenfalls zu Depressionen kommen (Bonaccorso et al., 2002b; Van West & Maes, 1999).

**Abb. 1.3.: Entstehung von Depressionen unter IFN- $\alpha$  Therapie über Veränderungen der Indolamin-2,3-Dioxigenase (IDO)**



Weiterhin kommt es durch IFN- $\alpha$  Gabe zu einer Hyperaktivität der adrenergen Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA), da das negative Feedback der zirkulierenden Kortikosteroide auf der HH-Achse gestört wird (Schiepers et al., 2005; Wichers et al., 2002).

Ferner wird die Aktivität der Serumdipeptidylpeptidase IV (DPP IV) im Rahmen einer Langzeittherapie mit IFN- $\alpha$  unterdrückt, was mit der Entwicklung von Depressionen in Verbindung zu scheinen steht (Maes et al., 2001).

#### **1.4.6. Therapie- und Präventionsmöglichkeiten IFN- $\alpha$ induzierter psychiatrischer Nebenwirkungen**

Eine eventuell auftretende psychiatrische Nebenwirkungssymptomatik unter IFN- $\alpha$  ist therapierbar. Im Allgemeinen sind die psychiatrischen Komplikationen wie endogene Psychosen zu behandeln. In Fällen moderater psychiatrischer Belastung kann eine Dosisminderung versucht werden (Van Gool et al., 2003).

Bezüglich der Fragestellung spezieller Medikationen gibt es bislang einzelne Kasuistiken sowie kleinere offene Studien zu diesem Thema: So können Antidepressiva bei IFN- $\alpha$  induzierten Depressionen verschrieben werden. Hierbei scheinen Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer (SSRI) auf Grund des oben beschriebenen serotonergen Defizits am geeignetsten zu sein (Capuron et al., 2002; Kraus et al., 2002; Musselman et al., 2001). Gabapentin kann als Stimmungsstabilisator bei IFN- $\alpha$  induzierten bipolaren Syndromen, Naltrexon zur Anhebung der Stimmung und bei Reizbarkeit gegeben werden (Van Gool et al., 2003).

Ebenso möglich ist die prophylaktische Gabe von Antidepressiva bei Patienten mit besonders hohem Risiko, eine depressive Symptomatik unter IFN-  $\alpha$  Therapie zu entwickeln (Asnis & De La Garza, 2005; Kraus et al., 2002; Musselman et al., 2001; Schaefer et al., 2005).

Bei Wirkungslosigkeit sämtlicher therapeutischer Interventionen sollte ein Therapieabbruch erwogen werden (Raison et al., 2005; Schaefer et al., 2002a). Insgesamt konnte jedoch bewiesen werden, dass durch eine umfassende Aufklärung des Patienten durch einen Psychiater sowie ein qualitativ hochwertiges Therapiemanagement die Compliance der Patienten verbessert und somit die Anzahl der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche vermindert werden kann (Schaefer et al., 2003).

## **1.5. Fazit für die Fragestellung**

Wie beschrieben, kann es bei vielen Melanompatienten unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen kommen, welche dann zu einer Einschränkung des allgemeinen Befindens sowie zu Therapieabbrüchen führen können. Allerdings ist die Studienlage zum Thema der psychischen Belastung unter Interferon-Therapie zur Zeit sehr divergent. Verschiedene Studien der letzten Jahre, häufig mit kleinen Patientenkollektiven, weisen große Unterschiede bezüglich der Anzahl betroffener Patienten sowie der Art und Intensität der Nebenwirkungen auf (siehe auch Abschnitt 1.4.)

Daher gilt es, weiterhin im Rahmen von möglichst großen kontrollierten randomisierten Studien das subjektive Befinden der Patienten mit malignem Melanom unter IFN- $\alpha$  Therapie zu evaluieren.

Hierzu wurde in dieser von der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) geleiteten Multicenterstudie ein Patientenkollektiv von 850 Melanompatienten eingeschlossen. Den Probanden wurden unter anderem vor Beginn der Interferon-Therapie und im weiteren Verlauf der Therapie psychiatrische Fragebögen vorgelegt. Mit Hilfe von Selbstratingkalen sollten die subjektive Belastung (SCL 90-R) und der Depressivität (Beck Depression Inventory) der Patienten erfasst werden.

Insbesondere folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Dissertation beantwortet werden:

### 1. Depressivitätsentwicklung

- a) Wie häufig und mit welcher Intensität entwickeln Patienten unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  eine depressive Symptomatik im Rahmen von Erfassungen durch Selbstratingfragebögen?
- b) Gibt es einen Zeitpunkt des maximalen Depressivitätsanstieges im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie?
- c) Gibt es einzelne Symptome, welche besonders zur Verschlechterung der depressiven Symptomatik beitragen (bspw. Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Hoffnungslosigkeit)?

### 2. Subjektives Befinden

- a) Wie groß ist die subjektive Belastung der Patienten unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  im Rahmen von Erfassungen durch Selbstratingfragebögen?
- b) Gibt es einen Zeitpunkt des maximalen Belastungsanstieges im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie?
- c) Gibt es Symptomgruppen, welche besonders zur Verschlechterung des subjektiven Befindens beitragen (bspw. Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Angst, paranoides Denken, Psychozitismus)?

### 3. Geschlechtsunterschiede

Gibt es Unterschiede in der Ausprägung der Nebenwirkungen zwischen Frauen und Männern bzw. stellt das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für die adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  dar?

#### 4. Risikofaktoren

Haben vorbestehende depressive Zustände bzw. Symptombelastungen eine Wertigkeit als Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen unter IFN- $\alpha$  Behandlung?

## 2. Methoden

### 2.1. Rahmen der Studie

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine randomisierte, multizentrische, therapieoptimierende Prüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit einer adjuvanten Behandlung mit Interferon- $\alpha$  2a über 60 Monate versus 18 Monate bei Patienten mit primären kutanen Melanomen mit einer Tumordicke von  $\geq 1,5$  mm.

Das Hauptziel der Studie ist es zu prüfen, ob bei dieser Patientengruppe eine längere adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  2a zu einer Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit führt.

Weitere Ziele der Untersuchung sind zum einen eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate bzw. Heilungsrate, zum anderen die Evaluierung der Nebenwirkungen, also der Toxizität der Therapie auf Grundlage der WHO-Kriterien, insbesondere auch unter dem Aspekt einer Lebensqualitätsanalyse in Anlehnung an die Evaluierungsbögen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Im Rahmen dieser Dissertation wurden innerhalb der Studie speziell die psychiatrischen Nebenwirkungen, wie Depressionen sowie die subjektive Symptombelastung, mit dem Fokus auf den Verlauf in den ersten 12 Monaten der IFN- $\alpha$  Therapie, untersucht. Dieser Part der Studie steht unter der wissenschaftlichen Leitung von PD Dr. med. Martin Schäfer aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin.

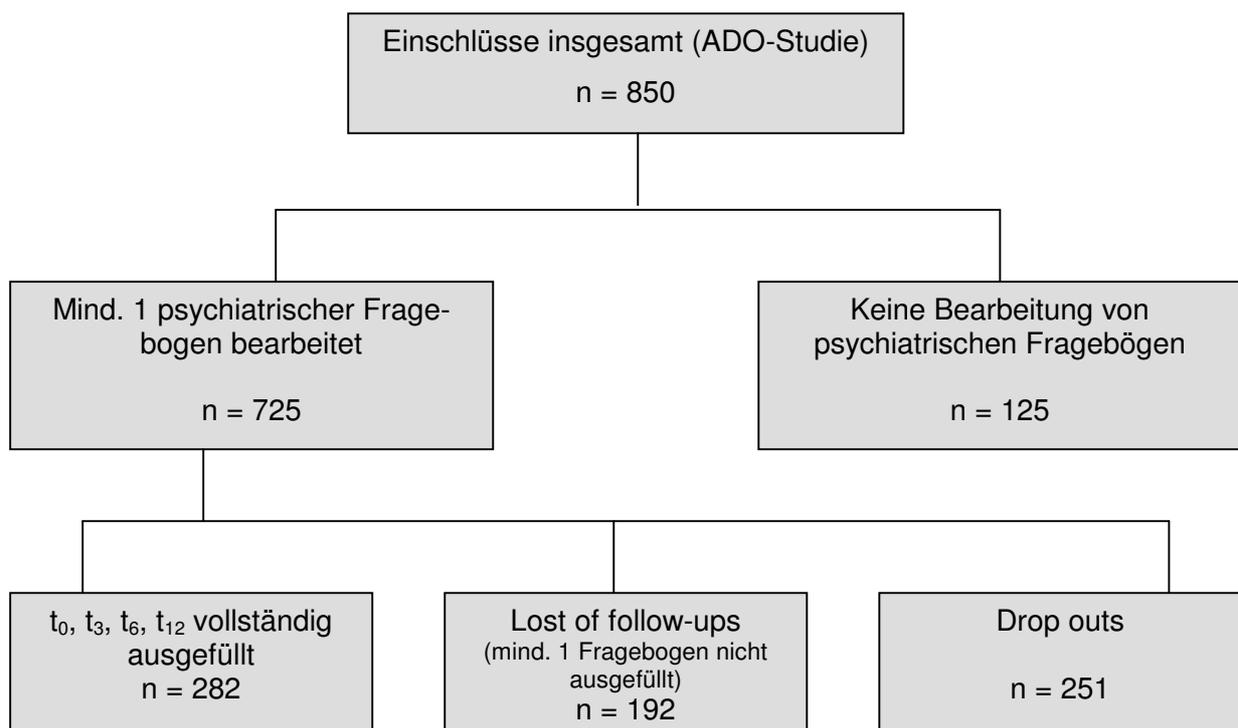
Durchgeführt wird diese Studie von der ADO (Arbeitsgruppe Dermatologische Onkologie) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Axel Hauschild von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Christian-Albrechts-Universität in Kiel sowie Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilian Universität München.

Das Therapieoptimierungsprotokoll ist der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Christian-Albrechts-Universität Kiel zur Begutachtung vorgelegt worden und hat ein positives Votum erhalten.

Die multizentrische Studie wurde an insgesamt 41 Zentren in Deutschland und im deutschsprachigen Ausland (Österreich und Italien (Südtirol)) durchgeführt.

Vom 17.02.2001 bis zum 16.06.2004 wurden insgesamt 850 Patienten eingeschlossen, welche am Therapieoptimierungsprotokoll teilgenommen haben. Von diesen haben 725 Patienten die freiwillige Teilnahme zur Beantwortung der psychiatrischen Fragebögen bejaht und jeweils mindestens einen ausgefüllten Fragebogen zur Auswertung abgegeben. Insgesamt haben 474 von 725 Patienten die Studie protokollgerecht durchlaufen. Als „drop out Patienten“ wurden innerhalb dieser Studie diejenigen Teilnehmer bezeichnet, welche entweder auf eigenen Wunsch (bspw. bei Auftreten von Nebenwirkungen) oder auf Grund von festgelegten Ausschlusskriterien (bspw. Entwicklung von Metastasen) nicht weiter die Therapie mit IFN-  $\alpha$  erhalten haben und somit auch nicht mehr an der Beantwortung der psychiatrischen Fragebögen teilgenommen haben. Die „drop out“ Rate der an den psychiatrischen Fragebögen teilnehmenden Patienten lag demnach mit 251 Patienten bei 34,6% (Abb. 2.1.) .

**Abb. 2.1.: Häufigkeit der Teilnahme an der Studie**



n = Anzahl der Stichprobe

t<sub>n</sub> = Zeitpunkt des Ausfüllens in Monaten nach Therapiebeginn

## **2.2. Dermatologisches Studiendesign**

Die teilnehmenden Patienten wurden vor Beginn der Behandlung ausführlich über Inhalte und Nutzen der Therapie sowie Untersuchungen aufgeklärt. Nach schriftlicher Erklärung des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie wurden die Patienten mit einer Zufallstabelle randomisiert und einem der beiden Behandlungsarme A oder B zugewiesen. Die Zuordnung zu Arm A implizierte eine Gabe von IFN- $\alpha$  2a (Roferon A<sup>®</sup>) 3 Mio. IE s.c. 3 Mal pro Woche über eine Gesamtdauer von 18 Monaten. Probanden des Behandlungsarmes B bekamen die gleiche Dosis Roferon A<sup>®</sup> über eine Gesamtdauer von 60 Monaten dargereicht. Die Dosierung entspricht derjenigen, in welcher das Präparat IFN- $\alpha$  2a (Roferon A<sup>®</sup>) auf dem deutschen Arzneimittelmarkt für die Indikation der adjuvanten Therapie von Patienten mit malignem Melanom mit  $\geq 1,5$  mm Tumordicke zugelassen ist.

Bei schweren Nebenwirkungen lag es im Ermessen des behandelnden Arztes, die Therapie für einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen zu unterbrechen und/oder eine Dosisreduktion von bis zu 50% durchzuführen.

Gezielte Nachsorgeuntersuchungen mittels Inspektion und Palpation gemäß den Nachsorgeempfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Orfanos et al., 1994) wurden alle 3 Monate durchgeführt. Alle 12 Monate fanden die von der DDG empfohlenen apparativen Untersuchungen statt (Röntgen- Untersuchung des Thorax, Sonographie des gesamten Abdomens, gegebenenfalls Computertomographie (CT-), Magnetresonanztomographie (MRT-) oder Positronenemissionstomographie (PET-)).

### **2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien begrenzten die Auswahl der Studienteilnehmer: Es wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einem Karnofsky-Index von  $> 70\%$  eingeschlossen (Tabelle 2.1., schraffierter Bereich), welche an einem histologisch gesicherten, kutanen primären malignen Melanom mit einem maximalen vertikalen Tumordurchmesser von  $\geq 1,5$  mm erkrankt sind. Dabei musste der Sentinelnode negativ sein oder durfte höchstens von Mikrometastasen befallen sein. Weiterhin war ein Nachweis der klinischen Tumorfreiheit, das heißt kein Hinweis auf lokoregionäre und/oder viszerale Metastasen klinisch, sonographisch oder radiologisch, erforderlich. Bei den weiblichen Probandinnen musste ein sicherer Konzeptionsschutz gewährleistet

sein. Nach schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten musste mit der IFN- $\alpha$  2a Therapie innerhalb von 12 Wochen nach Entfernung des Primärtumors begonnen werden.

**Tabelle 2.1. Karnofsky-Index**

100 %	normale Aktivität ohne Symptome
90 %	normale Aktivität, geringe Symptome
80 %	normale Aktivität nur mit Anstrengung
70 %	nur verminderte Aktivität möglich
60 %	gelegentlich fremde Hilfe erforderlich
50 %	häufige fremde Hilfe erforderlich
40 %	überwiegend bettlägerig
30 %	geschulte Pflege erforderlich
20 %	schwerkrank, supportive Therapie
10 %	moribund

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Patienten mit Schleimhautmelanomen oder okulären Melanomen wurden nicht berücksichtigt. Ebenso zum Ausschluss führte das Vorhandensein von Satelliten-, Intransit-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen, welche durch klinische oder apparative Diagnostik nachgewiesen wurden, oder ein positiver Befund bei der 'Sentinel Node Biopsie' oder der elektiven Lymphknotendissektion im Sinne von Makrometastasen. Weiterhin wurden Patienten mit einer ernsthaften Begleiterkrankung, welche in keinem Zusammenhang mit der neoplastischen Erkrankung standen, sowie Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, einer manifesten Angina pectoris, dekompensierter Herz- und/oder Lungenerkrankung oder Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung von der Studie ausgeschlossen.

Funktionsstörungen der Niere (Kreatinin > 2-fach der oberen Norm), Lebererkrankungen (Bilirubin und/oder Transaminasen > 2-fach der oberen Norm), Erkrankungen des Blutsystems, wie Leukopenie (< 3.000/  $\mu$ l), Thrombozytopenie (< 100.000/  $\mu$ l) oder Anämie (Hämoglobin < 10 mg/ dl) führten ebenso zum Ausschluss wie das Vorliegen einer psychischen Erkrankung, wie zum Beispiel eine Depression oder Psychose sowie eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Interferone und Humanserumalbumin. Weitere Ausschlusskriterien waren Zweitmalignome – ausgenommen epitheliale Hauttumoren, Zweitmelanome < 1,5 mm Tumordicke, Carcinoma in situ der Cervix und

Tumoren mit mehr als 5 Jahren Rezidivfreiheit – oder vorangegangene Chemo- oder IFN-Therapie (z. B. bei Vorliegen einer Hepatitis) in den letzten 6 Monaten.

Auch Patienten mit einer nicht suffizient behandelten Schilddrüsendysfunktion oder einem nicht suffizient behandelten Diabetes mellitus durften nicht an der Studie teilnehmen, ebenso wie schwangere oder stillende Patientinnen.

Das Ende der Therapie wurde entweder zum vorgegebenen Zeitpunkt (nach 18 oder 60 Monaten), bei Progression der Erkrankung (Metastasierung des Primärtumors), bei schwerer Unverträglichkeit der Medikation, infolge von Nichterscheinen des Patienten bei den Nachuntersuchungen oder auf Wunsch des Patienten veranlasst.

### **2.3. Psychiatrisches Studiendesign**

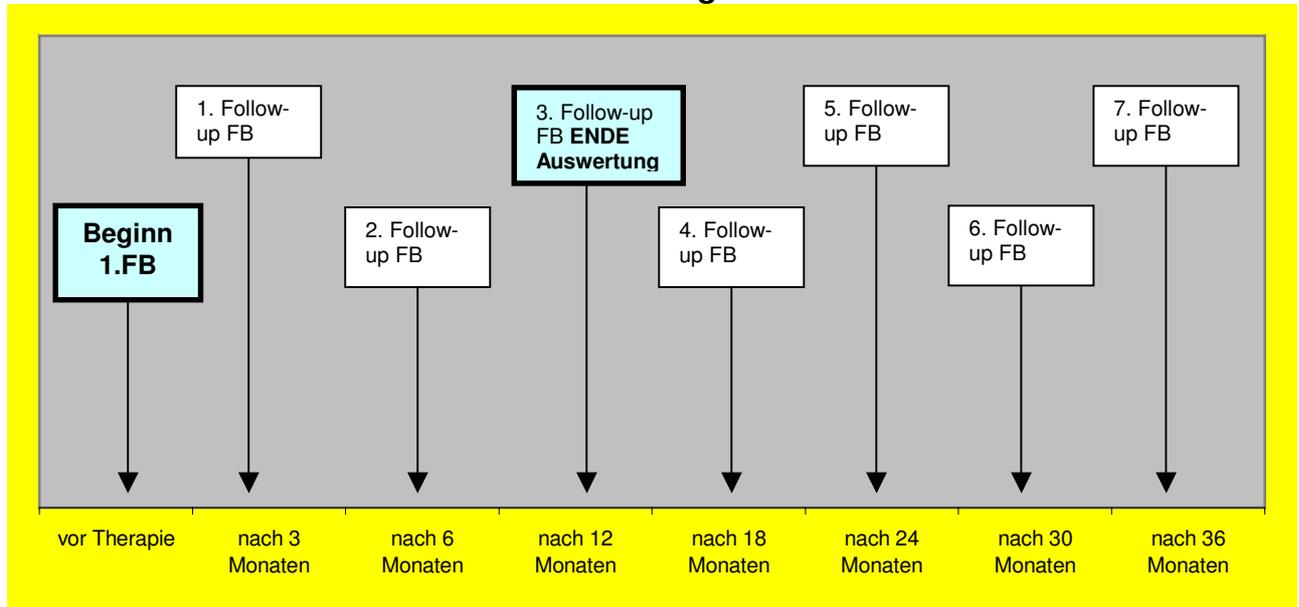
Im Rahmen dieser Dissertation sollen die depressive Symptomatik sowie die psychische Symptombelastung im Verlauf der ersten 12 Monate der IFN- $\alpha$  Therapie untersucht werden. Hierzu wurden den Patienten vor Beginn der Medikation, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr Selbstratingfragebögen zur Evaluierung der Nebenwirkungen auf psychiatrischer Ebene vorgelegt und von den Patienten ausgefüllt (Abb. 2.2.). Weitere Untersuchungen durch einen Psychiater oder die Zuhilfenahme von Fremdratingskalen waren nicht vorgesehen.

Nach Ausschluss von Kontraindikationen für die Behandlung mit IFN- $\alpha$  sowie nach Prüfung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien der Basisstudie wurden die Patienten vor Therapiebeginn von den jeweiligen dermatologischen Prüfarzten ausführlich über den Studieninhalt und -ablauf aufgeklärt. Die Teilnahme an der Beantwortung der Selbstratingskalen erfolgte jeweils freiwillig. Die ersten beiden Fragebögen (BDI und SCL 90-R vor Therapiebeginn) wurden den Patienten ausgehändigt sowie erläutert und nach dem Ausfüllen in die Studienzentrale nach Kiel versendet, von wo aus die Koordination der Follow-up Fragebögen erfolgte. Die Ausgabe der folgenden Fragebögen fand dann in den jeweiligen dermatologischen Zentren zu den gegebenen Zeitpunkten während der Kontrolluntersuchungen statt.

Sämtliche ausgefüllte Fragebögen wurden nach deren Registrierung von Kiel aus zur Eingabe und Auswertung der Daten nach Berlin zu PD Dr. med. Martin Schäfer

geschickt. Die Erfassung der Daten erfolgte sodann über eine selbstverfasste Maske des Statistikprogramms SPSS 12.0.

**Abb. 2.2.: Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung**



Folgende Messinstrumente wurden in der vorliegenden Dissertation zur Erfassung psychiatrischer Nebenwirkungen unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  verwendet:

Das BDI (Beck Depression Inventory) von Beck et al. (Beck et al., 1961) dient der Untersuchung zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik. Die SCL-90R (Symptom-Check-List-90-R) nach Derogatis (Derogatis & Cleary, 1977) und Franke (Franke, 1995) gilt als Selbstbeurteilungsfragebogen, welche die subjektive Belastung durch psychische oder physische Symptomatik erfasst.

Weitere Untersuchungen bezüglich der gesundheitlichen Verfassung (EORTC QLQ-C30) und der Lebensqualität im Alltag (AL) unter IFN- $\alpha$  Therapie innerhalb dieser Studie wurden parallel im Rahmen der Dissertation von Susanne Rötzer, Humboldt Universität zu Berlin, unter der Leitung von PD Dr. med. Martin Schäfer, ausgewertet.

Die Resultate dieser Studie beziehen sich allein auf die Ergebnisse der Selbstratingskalen. Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen durch den Psychiater vorgenommen und es fanden keine psychiatrischen Screenings statt. Zudem wurde zu keinem Zeitpunkt die Diagnose Depression nach ICD-10 Kriterien ergänzt.

### 2.3.1. BDI (Beck Depression Inventory)

Das Beck-Depressions-Inventar ist das weltweit am häufigsten verwendete Verfahren zur Erfassung depressiver Symptomatik in Klinik und Forschung (Richter et al., 1998). Das BDI „... ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik“ (Beck et al., 1961).

Die Originalversion des BDI's wurde 1961 von Beck et al. entwickelt. Sie entstand unabhängig von einer speziellen Depressionstheorie infolge von klinischen Beobachtungen sowie Beschwerden, die von depressiven Patienten geäußert wurden. Hierbei wurde die Depression als ein Symptomenkomplex verstanden, welcher affektive, somatische, behavioriale, kognitive und motivationale Komponenten umfasst.

Die Paper-Pencil-Fassung des BDI-21 besteht aus 21 Items, welche das charakteristische Verhalten sowie typische Symptome der Depression messen.

Die Items sind mit Buchstaben von A bis U gekennzeichnet und enthalten jeweils 4 Aussagen, welche auf die Intensität eines bestimmten depressiven Symptoms eingehen. Es werden hierbei die depressiven Symptome in aufsteigendem Schweregrad bzw. zunehmender Beeinträchtigung von 0= nicht vorhanden, über 1= leichte Ausprägung, 2= mäßige Ausprägung bis hin zu 3= starke Ausprägung beschrieben.

Die Beantwortung der Fragen erfolgt durch Auswahl der Aussage, die am ehesten auf den gegenwärtigen Zustand (letzte Woche einschließlich heute) zutrifft.

Folgende Items werden eingeschlossen:

A: Dysphorie	B: Hoffnungslosigkeit	C: Versagensgefühle
D: Objektbezugsstörung	E: Schuldgefühle	F: Strafbedürfnis
G: Selbsthass	H: Selbstvorwürfe	I: Suizidalität
J: Weinen	K: Reizbarkeit	L: Kontaktstörung
M: Entschlussunfähigkeit	N: Neg. Selbstvorstellungen	O: Arbeitsunfähigkeit
P: Schlafstörungen	Q: Ermüdbarkeit	R: Appetitverlust
S: Gewichtsverlust	T: Hypochondrie	U: Libidoverlust

Bei der Durchführung des Tests liest der Patient zunächst eine kurze Instruktion des Tests, welche ihm wahlweise auch vom Untersucher vorgelesen werden kann. Die Beantwortung der Fragen wird vom Probanden selbst vorgenommen und erfolgt

schriftlich. In Einzelfällen ist auch eine mündliche Beantwortung möglich.

Die Durchführung des Tests beträgt etwa 10 Minuten, wobei für ein adäquates Verständnis der Fragen eine Lesereife erforderlich ist, welche etwa in der 5.- 6. Schulstufe erreicht ist (Groth-Marnat & Schumaker, 1989).

Zur Auswertung wird ein Summenwert der 21 Items von 0 – 63 gebildet, welcher die Schwere der depressiven Symptomatik angibt.

Die Auswertung des BDI's ist nicht einheitlich geregelt (Beck et al., 1961; Groth-Marnat, 1990; Hautzinger et al., 1995). In der vorliegenden Studie werden Werte von unter 10 als normal gewertet. Ein Summenwert von 10 – 17 Punkten zeigt eine leichte bis mäßige Depression. Werte zwischen 18 und 29 weisen auf eine mäßige bis schwere Depression hin, wohingegen Summen von 30 – 63 bei schweren Depressionen gemessen werden.

Es wird nun auf die statistischen Besonderheiten des BDI's eingegangen und es werden jeweils vor Darstellung der Werte die wichtigsten statistischen Fachtermini kurz erläutert.

Die Objektivität eines Tests beschreibt die Unabhängigkeit des Testergebnisses von den an der Auswertung beteiligten Personen. Eine hohe Durchführungsobjektivität wird beim BDI durch die standardisierten Instruktionen erreicht. Durch die Art der Formulierungen der verschiedenen Items sowie die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten und die standardisierte Auswertung wird eine hohe Auswertungs- und Interpretationsobjektivität geschaffen (Brickenkamp, 1997).

Die Reliabilität macht eine Aussage über die Zuverlässigkeit bzw. Stabilität der Ergebnisse bei der Wiederholung eines Tests. Der BDI zeigt je nach untersuchtem Patientenkollektiv eine hohe innere Konsistenz zwischen 0,74 (gesunde Kontrollpersonen) und 0,92 (jüngere depressive Patienten). Der durchschnittliche Wert (Cronbach's alpha) für psychiatrische Patienten erreicht den sehr zufriedenstellenden Koeffizienten von 0,86 (Beck et al., 1988).

Die Validität prüft, ob ein Test wirklich das misst, was er vorgibt zu messen. Dabei liegt die Korrelation (Spearman-Brown Koeffizient) zu anderen Selbstbeurteilungs-Fragebögen, beispielsweise zum SDS (Zung Self-Rating Depression Scale), der Beschwerdenliste (von Zerssen, 1976) oder ADS (Allgemeine Depressions-Skala), mit bis zu 0,89 beim ADS verhältnismäßig hoch. Die mittlere Korrelation zu Fremdbeurteilungsskalen liegt nach Untersuchungen (Steer, Beck, Brown, & Berchick,

1987) mit 0,54 beim HAMD (Hamilton-Depressionsskala) oder mit 0,72 (Beck et al., 1988) niedriger. Auch der Korrelationskoeffizient des IDS (Inventory of Depressive Symptoms) liegt mit 0,61 unter dem diverser Selbstbeurteilungsfragebögen.

Insgesamt erweist sich das BDI als ein valides, konsistentes, sensibles und zuverlässiges Messinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik und deren Veränderungen durch geeignete Therapiemaßnahmen.

### **2.3.2. SCL 90-R (Symptom Check List 90-R)**

Die Symptom Check List 90-R ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch psychische und physische Symptome.

Der Test wurde in den siebziger Jahren in Nordamerika mit dem Zweck entwickelt, Effekte psychotherapeutischer oder psychopharmakologischer Interventionen zu erkennen und zu erfassen. Der in unseren Untersuchungen verwendeten deutschen Fassung des psychometrischen Fragebogens liegt die revidierte Form (Derogatis et al., 1977) zugrunde.

Hessel et al. bestätigen, dass der SCL 90-R geeignet ist, die psychische Symptombelastung eines Probanden zuverlässig und valide zu eruieren (Hessel et al., 2001).

Der Fragebogen SCL 90-R besteht aus 90 Items, welche 9 Subskalen zugeordnet sind. Jede dieser Skalen bewegt sich zwischen „normaler“, alltäglicher Symptombelastung und psychopathologisch relevanter Symptomatik.

Folgende Subskalen sind zu erläutern:

Die Subskala 1 (Somatisierung, somatization) mit zwölf Items dokumentiert Distress, der dadurch entsteht, dass man körperliche Dysfunktionen an sich wahrnimmt. Eine nachweisbare hohe Prävalenz besteht bei Störungen mit funktioneller Ätiologie (Ausprägung: einfache körperliche Belastungen bis hin zu funktionellen Störungen).

Die zehn Items der Subskala 2 (Zwanghaftigkeit, obsessive-compulsive) beschreiben Gedanken, Impulse und Handlungen, die vom Befragten als konstant vorhanden und nicht variierbar wahrgenommen werden. Gleichzeitig werden sie zudem als ich-fremd und ungewollt empfunden (leichte Konzentrations- und Arbeitsstörungen bis hin zur ausgeprägten Zwanghaftigkeit).

Unter der Subskala 3 (Unsicherheit im Sozialkontakt, interpersonal sensitivity) werden

mit neun Items Gefühle persönlicher Unzulänglichkeit, Selbstunsicherheit und Minderwertigkeit, vor allem auch im Vergleich zu anderen Menschen, dargestellt (leichte soziale Unsicherheit bis hin zum Gefühl völliger persönlicher Unzulänglichkeit).

Der Symptomenkomplex der Subskala 4 umfasst Depressivität (depression). Dreizehn Items dienen der Fokussierung auf die Bandbreite der sich manifestierenden Symptome depressiver Zustände. Es wird dabei auf die typische Symptomatik dysphorischer Stimmung, wie beispielsweise Hoffnungslosigkeit, Motivationsverlust oder Suizidgedanken eingegangen (von Traurigkeit bis hin zu schwerer Depression).

Subskala 5 (Ängstlichkeit, anxiety) beschreibt über zehn Items manifeste Angst mit Nervosität, Gefühle von Besorgnis und Furcht sowie Panikattacken und somatische Korrelate der Angst, wie zum Beispiel Herzjagen oder starke Ruhelosigkeit, die einem das Stillsitzen unmöglich macht (körperlich spürbare Nervosität bis hin zu tiefer Angst).

Die sechs Items der Subskala 6 (Aggressivität/Feindseligkeit, anger/hostility) umfassen Gedanken, Gefühle und Handlungen, die den Gefühlszustand Ärger charakterisieren und fokussieren auf Aggression, Irritierbarkeit, Zorn sowie Verstimmungen (von Reizbarkeit und Unausgeglichenheit bis hin zu starker Aggressivität mit feindseligen Aspekten).

Unter der Subskala 7 (Phobische Angst, phobic anxiety) werden in sieben Items die Aspekte einer exzessiven inadäquaten Furcht als Reaktion auf ein bestimmtes Objekt oder eine Person, auf Menschenansammlungen oder charakteristische Situationen skizziert, die als Folge zu Vermeidungs- oder Fluchtverhalten, aber auch zu Suizidalität führen kann (leichtes Gefühl der Bedrohung bis hin zur massiven phobischen Angst).

Die Subskala 8 (Paranoides Denken, paranoid ideation) befasst sich unter Verwendung von sechs Items mit der Symptomatik paranoiden Verhaltens, welches hier grundsätzlich als Denkstörung verstanden wird. Die Skala berücksichtigt hierbei primär Feindseligkeit, Argwohn, Grandiosität, Gedankenprojektion, Einengung, Angst vor Autonomieverlust sowie wahnhaftige Täuschungen (von Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühlen bis hin zu starkem paranoiden Denken).

Das Kontinuum der Subskala 9 (Psychotizismus, psychotizism) mit den sechs dazugehörigen Items reicht von verzerrtem, isolierten, schizoiden Lebensstil bis zur Primärsymptomatik der Schizophrenie mit Halluzinationen und Gedankenzerfall (Ausprägung: vom milden Gefühl der Isolation und Entfremdung bis hin zur dramatischen Evidenz psychotischer Episoden).

Weiterhin gibt es noch sieben sogenannte Zusatzitems, welche keiner Subskala

zugeordnet werden und die – bei Bedarf – separat auszuwerten sind .

Die Testdurchführungszeit beträgt in etwa 10 – 15 Minuten. Dabei liest sich der Proband zunächst die Instruktionen des Fragebogens durch und kann sogleich mit der selbständigen Beantwortung der Items beginnen. Das Zeitfenster des vom Patienten zu betrachtenden Zeitraumes umfasst die letzten sieben Tage bis zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens.

Der Proband gibt auf einer fünfstufigen Skala (Likert-Skala) an, wie intensiv er in der letzten Woche an dem unter dem jeweiligen Item genannten Symptom gelitten hat. Es kann dazu eine Abstufung von überhaupt nicht (0), über ein wenig (1), ziemlich (2), stark (3) bis hin zu sehr stark (4) (Satzger- Harsch) vorgenommen werden.

Zur Auswertung des SCL 90-R werden zunächst die einzelnen Items den verschiedenen Subskalen zugeordnet. Danach wird zu jeder Subskala ein Summenwert  $S_n$  gebildet, welcher sich aus der Addition der jeweiligen Items ergibt ( $S_n =$  Summe der Itemwerte von Skala  $n$ ). Des Weiteren werden der Skalenwert  $G_n$ , welchen man durch die Division des Summenwertes  $S_n$  durch die Anzahl der Items der entsprechenden Subskala erhält ( $G_n = S_n /$  Anzahl der Items von Skala  $n$ ), sowie die Belastungstendenz je Skala  $P_n$  bestimmt.  $P_n$  errechnet sich aus dem einfachen Auszählen der Items pro Subskala, bei welcher der Patient eine Belastung angegeben hat ( $P_n =$  Anzahl der Items von Subskala  $n$  mit einem Itemwert größer Null).

Die Testung wird in Form von drei globalen Kennwerten, nämlich dem GSI (global severity index), dem PST (positive symptom total) und dem PSDI (positive symptom distress index), zusammengefasst, welche über das Antwortverhalten auf alle Items Auskunft geben. Dazu wird zunächst der GS, also die Gesamtsumme aller Items, ermittelt ( $GS =$  Summe der Summenwerte  $S_1$  bis  $S_{10}$ ).

Um nun den globalen Kennwert GSI, welcher die grundsätzliche psychische Belastung misst, zu bestimmen, muss der GS durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert werden ( $GSI = GS / 90 -$  Anzahl missing data).

Der zweite globale Kennwert PST hingegen dokumentiert die Belastungstendenz des gesamten Tests und ergibt sich aus Addition der einzelnen Belastungstendenzen je Subskala ( $PST =$  Summe der Belastungstendenzen  $P_1$  bis  $P_{10}$ ).

Der globale Kennwert PSDI beschreibt das arithmetische Mittel der Itemantworten, bei welchen Beschwerden angegeben werden- misst also die Intensität der Antworten. Er

wird aus der Gesamtsumme aller beantworteten Items, geteilt durch die Summe der Belastungstendenzen, ermittelt ( $PSDI = GS / PST$ ).

Für die noch tolerierbare Anzahl von fehlenden Items je Subskala gibt es eine vom Originalautor festgelegte und im Testhandbuch dokumentierte Maximalgrenze.

Beachtenswert ist zudem der Hinweis, dass auch der „normal gesunde“ Patient, der sich selbst nicht als belastet oder krank einstufen würde, zumindest eine leichte symptomatische Belastung angibt (durchschnittlich 23 positive Antworten bei 90 Items (Franke, 1995)). Erst eine deutliche Abweichung dieser „Normalbelastung“ sollte daher Anlass zu einer aufmerksamen Interpretation geben.

Die Auswertung kann wie in dieser Studie per Hand über einen standardisierten Auswertungsbogen oder computergestützt mit Hilfe eines speziellen Auswertungsprogrammes (Franke & Baethke-Franke, 2002) erfolgen.

Nach Empfehlung von Franke et al. (1995) werden nun die Rohwerte mit Hilfe von Normdaten zu T-Werten transformiert, um Ergebnisse mit adäquater Aussagekraft zu erhalten. Per definitionem zeigen 2/3 der Normstichprobe einen T-Wert zwischen 40 und 60, mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Man kann also sagen, dass T-Werte >60 auf eine erhöhte psychische Belastung hinweisen.

Insgesamt kann die Symptom-Checkliste 90-R als ein valides, reliables und ökonomisches Instrument im Bereich der klinischen Diagnostik, als Screeningmethode für psychiatrische Erkrankungen oder bei psychologischen Veränderungen im Rahmen von Studien, bezeichnet werden (Hessel et al., 2001).

## **2.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Die Erfassung der Grunddaten der vier Fragebögen sowie die inferenzstatistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, Version 11.5.. Das Signifikanzniveau lag konventionsgemäß bei  $\alpha = 0.05$ .

Zunächst erfolgte die Prüfung aller erhobenen Daten auf Normalverteilung. Da nur für das Alter normalverteilte Daten vorlagen, wurde dieses mit dem T-Test für unabhängige Stichproben zwischen Männern und Frauen auf Signifikanz geprüft.

Häufigkeitsunterschiede zwischen den Gruppen wurden mit  $\chi^2$ -Tests auf Überzufälligkeit untersucht.

Die nicht-parametrischen Fragebogenscores wurden bei between-group-Vergleichen zwischen zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Überzufälligkeit geprüft.

Bei mehr als zwei Gruppen kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz, gefolgt von U-Tests im Sinne von post-hoc-Vergleichen.

Within-group-Vergleiche für die Verläufe der Fragebogenscores über die Messzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test auf Signifikanz überprüft. Bei signifikanten Unterschieden über den Messzeitraum hinweg folgten im Sinne von Einfachkontrasten Vergleiche einzelner Messzeitpunkte mit dem Ausgangswert. Diese wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Bei multiplen Testen wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni auf  $\alpha = 0.0125$  korrigiert.

## 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen zum persönlichen Status des psychischen Befindens im Rahmen des Therapieoptimierungsprotokolls der ADO-Studie vorgestellt. Den Auswertungen wird eine kurze Analyse der Stichprobenstruktur vorangestellt. Es folgen die Ergebnisse der Untersuchungen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik mittels des Beck Depressions Inventars (BDI) sowie die Darstellung der Resultate der Symptom Checkliste (SCL 90-R) über die Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch psychische und physische Symptome.

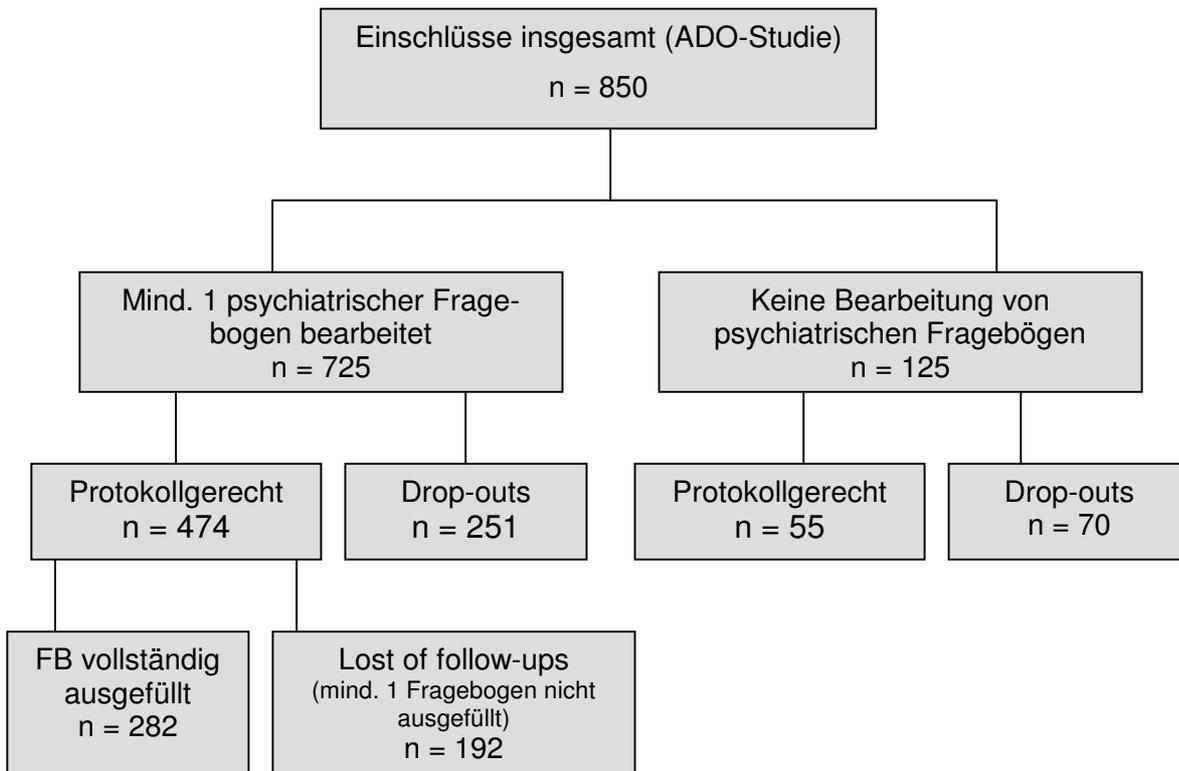
### 3.1. Stichprobe

Es nahmen insgesamt 850 Patienten am Therapieoptimierungsprotokoll der ADO-Studie an 41 Zentren teil. Von diesen durchliefen 529 Probanden die Studie protokollgerecht, wohingegen 321 Patienten aus verschiedenen Gründen früher aus der Studie ausschieden (37.7% der Drop-outs).

725 Personen partizipierten an der freiwilligen Bearbeitung der psychiatrischen Fragebögen. Von diesen beendeten 251 Patienten (34.6%) die Therapie zu einem Zeitpunkt innerhalb des ersten Jahres. 474 Patienten (= 65.6 %) aus der Stichprobe der Fragebogen-Teilnehmer durchliefen die Studie protokollgerecht (Abb. 3.1. - Abb. 3.3.).

Folgende Abbildung soll die Aufgliederung in verschiedene Subpopulationen nach drop out bzw. protokollgerechter Durchführung der Therapie sowie nach Bearbeitung keiner, einzelner bzw. aller Fragebögen verdeutlichen:

**Abb. 3.1.: Aufgliederung der Studienteilnehmer nach verschiedenen Subpopulationen**



n = Anzahl der Stichprobe  
FB = Fragebögen

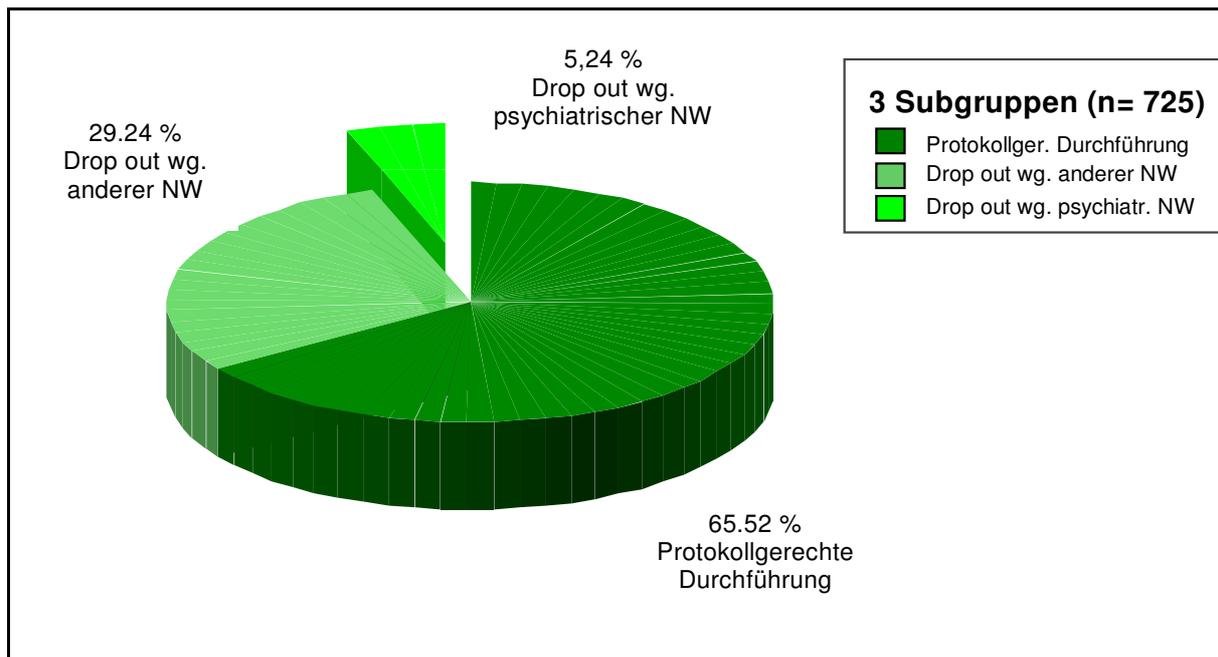
Es wurden vor allem diejenigen Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die alle 4 Fragebögen (vor Beginn der Therapie, nach 3, 6 und 12 Monaten) vollständig ausgefüllt haben (n = 282).

### 3.1.1. Drop out Gründe

Bei 11 der Patienten (4.4%, die Prozentzahlen beziehen sich auf die Zahl der drop out Patienten (= 100%)) der drop out Gruppe ist der Grund für die Nichtbeendigung der Studie unbekannt. 86 Patienten (34.3% der Drop-outs) wurden von der Studie in deren Verlauf ausgeschlossen, da sich bei ihnen eine Progression des Malignen Melanoms ereignet hatte, also eine Metastasierung des Primärtumors. Auf Grund von somatischen Nebenwirkungen durchliefen 82 Patienten (32.7% der Drop-outs) die Studie nicht protokollgerecht. Am häufigsten unter den genannten somatischen

Nebenwirkungen waren Grippale-Infekt-Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost oder Müdigkeit (34 Patienten, 13.5%) sowie Erhöhungen der Leberwerte (13 Patienten, 5.2%) und die Entstehung eines Hyperthyreoidismus (14 Patienten, 5.6%).

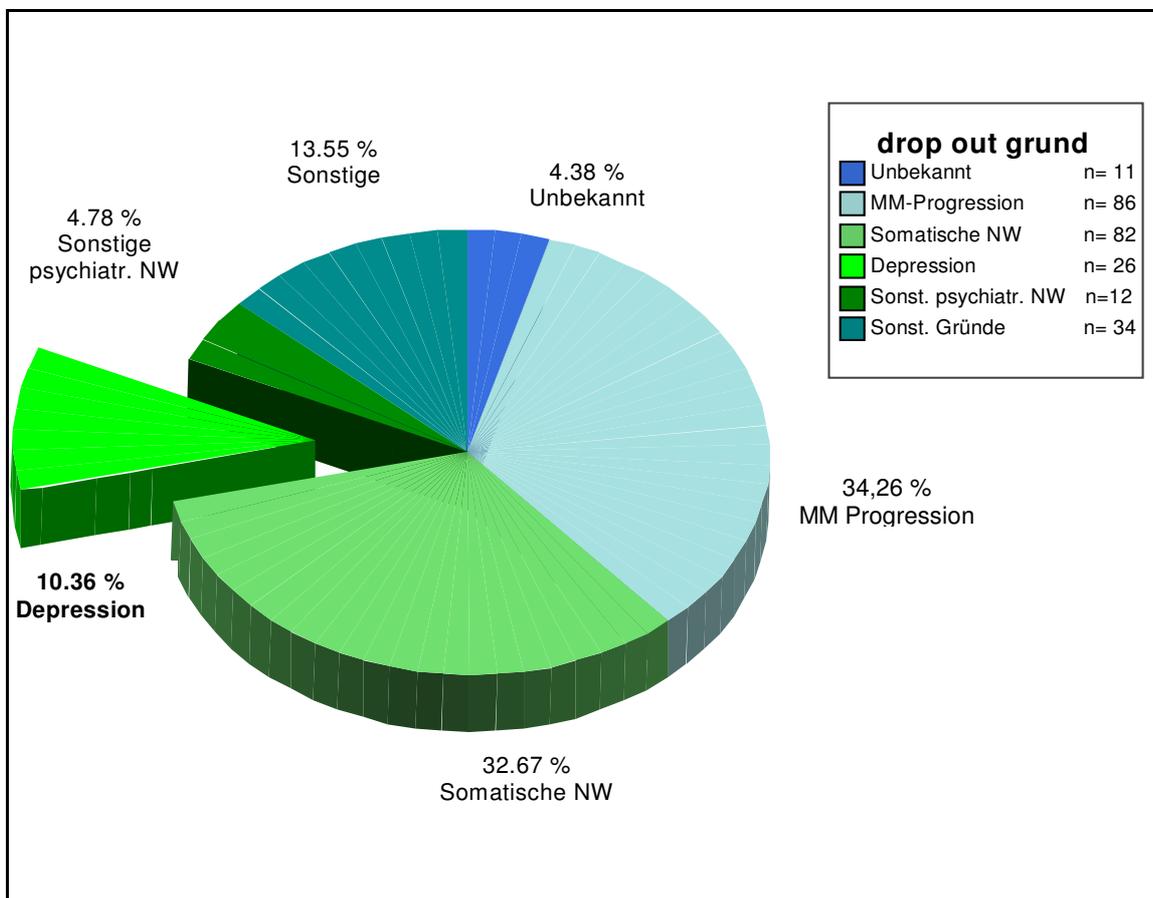
**Abb. 3.2.: Aufteilung der Fragebogen-Ausfüller (n=725) nach Studienteilnehmern mit protokollgerechter Durchführung und mit drop out Patienten**



Psychische bzw. psychiatrische Nebenwirkungen waren bei 38 Patienten (15.1% der drop out Patienten) der Grund für einen Abbruch der Studie (Abb. 3.3.). Hiervon gaben 26 Patienten (10.4%) an, an depressiven Zuständen zu leiden. Bei 2 Patienten (0.3%) wurde ein psychotisches Syndrom diagnostiziert. Bei den übrigen 10 Patienten (1.4%) wurden Aggressionen, Angstzustände, paranoid-wahnhaftige Störungen oder nicht weiter definierte Belastungen auf psychischer Ebene als „drop out“ Gründe angegeben. Bei 34 Patienten (13.6%) führten andere Ursachen zum Ausschluss von der Studie: Dazu gehörten die Entwicklung eines weiteren Karzinoms (Mamma-Ca, Rectum-Ca, Adeno-Ca im Sigma, Prostata-Ca; 5 Patienten (0.7%)) oder andere Erkrankungen des Patienten, unabhängig von der Entwicklung des malignen Melanoms oder der Wirkung von IFN- $\alpha$  (Augenverletzung, Armschmerzen, Entwicklung eines Diabetes Mellitus, Herpes Zoster, Legionellenpneumonie, Myokardinfarkt, Hashimoto-Thyreoiditis, Unfalltod: 12 Patienten (1.7%)). „Drop outs auf Grund von anderen Ursachen“ waren

Mangel an Compliance (4 Patienten (0.6%)) bzw. auf Wunsch des Patienten, bspw. wegen einer Spritzenphobie oder Angst vor eventuell auftretenden Nebenwirkungen (12 Patienten (1.7%)). 3 Patientinnen (0.4%) brachen die IFN- $\alpha$  2a Therapie vorzeitig ab, da sie einen Kinderwunsch hatten oder schwanger wurden. Eine Revision der anfänglich gestellten Diagnose, wie zum Beispiel eine zu geringe Tumordicke, ein Spitznävus oder ein Malignes Melanom im Stadium IV führte noch vor Beginn der Medikamenteneinnahme bei 12 Patienten (1.7%) zum Ausschluss.

**Abb. 3.3.: Gründe der drop outs in der Stichprobe der drop out Patienten (n = 251) in Prozenten**



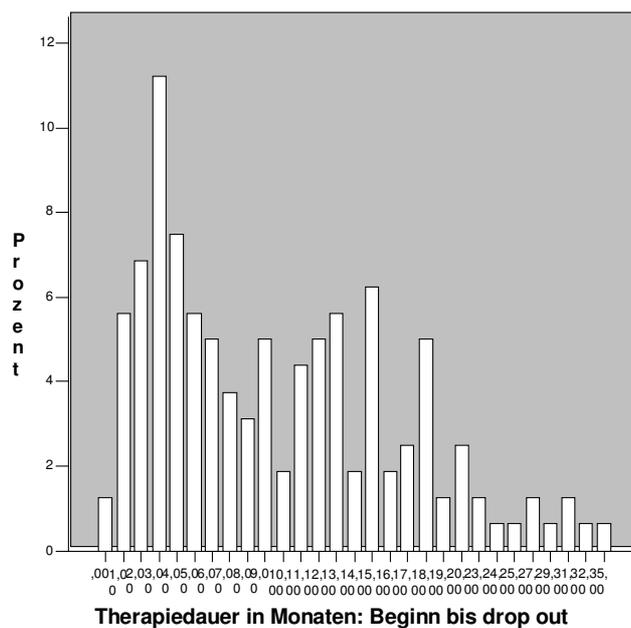
MM = Malignes Melanom  
 NW = Nebenwirkungen

Ein Vergleich der drop out Gründe mit dem Geschlecht ergab einen marginal signifikanten Unterschied zwischen den der weiblichen und der männlichen Subpopulation ( $\chi^2 = 10.72$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.057$ ), welcher auf eine größere Anzahl von Männern mit Progression des malignen Melanoms in der Stichprobe zurückzuführen ist (42.4% vs.

25.6%; standardisierte Residuen:  $\pm 1.6$ ). Sämtliche andere drop out Gründe waren ähnlich verteilt zwischen den Geschlechtern.

Bei 160 Patienten konnte der genaue Zeitpunkt des drop outs registriert werden. Gemessen wurde der Zeitraum in Monaten ab Beginn der IFN-Therapie bis zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie (Abb. 3.4.).

**Abb. 3.4.: Therapiedauer in Monaten: Beginn bis drop out (n = 160 Patienten)**



### 3.1.2. Soziodemographische Daten

Die Angaben zum Geschlecht sind bei 722 Fragebogen-Ausfüllern bekannt. Es nahmen 361 weibliche Patientinnen (50%) und 361 männliche Patienten (50%) an der Studie teil. Die Lage- und Streuungsmaße für das Alter sind getrennt nach Geschlecht in der folgenden Tabelle dargestellt:

**Tabelle 3.1: Stichprobe nach Alter und Geschlecht**

Alter nach Geschlecht	M $\pm$ SD	Min. / Max.
Frauen	50.8 $\pm$ 13.66	20 / 76
Männer	54.3 $\pm$ 11.87	19 / 76
Gesamt (n= 722)	52.5 $\pm$ 12.92	19 / 76

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug  $52.5 \pm 12.92$  Jahre, wobei jeweils das Alter bei Ausfüllen des ersten Fragebogens vor Beginn der IFN- $\alpha$  Therapie maßgebend war.

Für die Subpopulation der Patienten, welche an allen psychiatrischen Fragebögen innerhalb des ersten Jahres der adjuvanten IFN- $\alpha$  2a Therapie teilnahmen, ändern sich die Geschlechts- und Altersdaten nur geringfügig (Tabelle 3.2.). So partizipierten 135 Frauen (47.9%) und 147 Männer (52.1%) an den Fragebögen. Die Anzahl von weiblichen und männlichen Studienteilnehmern unterscheiden sich nicht signifikant.

**Tabelle 3.2.: Stichprobe der Fragebogen-Ausfüller nach Alter und Geschlecht**

<b>Alter nach Geschlecht</b>	<b>M <math>\pm</math> SD</b>	<b>Min. / Max.</b>
<b>Frauen (n = 135)</b>	49.2 $\pm$ 13.36	20 / 76
<b>Männer (n = 147)</b>	54.5 $\pm$ 11.29	26 / 75
<b>Gesamt (n = 282)</b>	52 $\pm$ 12.58	20 / 76

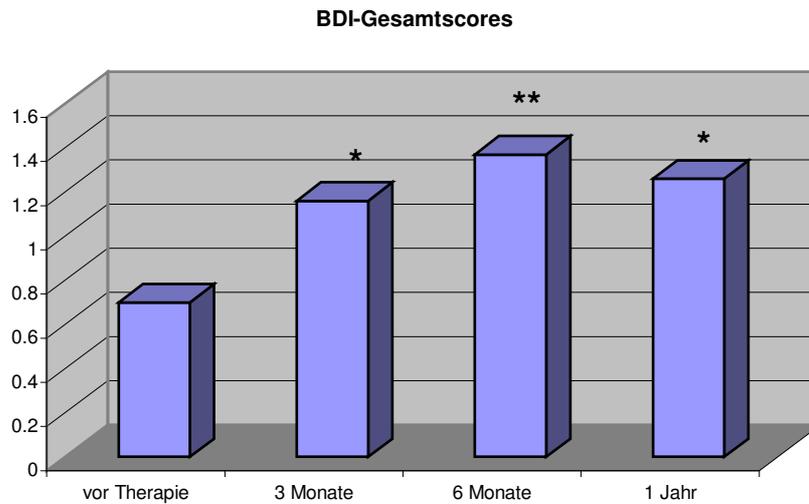
## **3.2. Auswertung des Beck Depression Inventory**

### **3.2.1. BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie**

Nachstehend werden die Ergebnisse des BDI's derjenigen Patienten dargestellt, die zu allen Zeitpunkten den Test bearbeitet haben (n= 282).

Insgesamt zeigten die BDI-Gesamtscores vor Beginn der Therapie sehr niedrige Werte (Abb. 3.5.). Im Gesamtverlauf demonstrierten die BDI-Scores einen hochsignifikanten Anstieg über den Zeitraum des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie hinweg (Tabelle 3.3.). Bis zum Zeitpunkt nach 6 Monaten stiegen die Depressivitätswerte hochsignifikant an ( $Z = - 4.14$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ) und fielen in den folgenden Monaten wieder leicht, jedoch nicht signifikant, ab. Sie blieben gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = - 2.71$ ,  $p = 0.02$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = - 3.21$ ,  $p = 0.01^*$ ).

**Abb. 3.5.: BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**



Das Signifikanzniveau wurde bei den multiplen Tests auf Vergleiche von verschiedenen Messpunkten mit dem Ausgangswert nach Bonferroni auf  $\alpha = 0.0125$  korrigiert.

Erst ab der 90. Perzentile zeigten sich nennenswerte Veränderungen der BDI-Gesamtscores im Verlauf der Therapie. Aus Tabelle 3.4. mit den Perzentilen ergibt sich, dass sich nur bei etwa 10% der Patienten die Werte relevant veränderten.

**Tabelle 3.3.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Min./Max. der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n=282)**

BDI-Gesamtscores	M $\pm$ SD	Median	Min/Max	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.70 $\pm$ 1.66	0.00	0/12	23.15	3	$\leq 0.001^{**}$
3 Monate	1.16 $\pm$ 3.34	0.00	0/34			
6 Monate	1.37 $\pm$ 3.25	0.00	0/28			
1 Jahr	1.26 $\pm$ 3.33	0.00	0/32			

Wesentliche Veränderungen der Gesamtscores lassen sich demnach vor allem auf die Bewertungen derjenigen 10% der Patienten zurückführen, welche die höchsten Werte angaben. Bei etwa 75% der Fragebogen-Ausfüller betragen die Werte der BDI-Gesamtscores vor und während des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie nur 0 oder einen Punkt.

**Tabelle 3.4.: Quartilen, 90. und 95. Perzentile der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n=282)**

Perzentilen	25.	50.	75.	90.	95.
vor Therapie	0.00	0.00	1.00	2.00	4.00
3 Monate	0.00	0.00	1.00	2.00	7.00
6 Monate	0.00	0.00	1.00	4.00	6.85
1 Jahr	0.00	0.00	1.00	3.00	6.00

Die nachfolgende Tabelle gibt nochmals detailliert Aufschluss über die Häufigkeiten verschiedener Gesamtscores im Verlauf der IFN-Therapie.

**Tabelle 3.5.: Inzidenzen verschiedener BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN-  $\alpha$  Therapie (n= 282)**

BDI-Scores	< 5	5 - 9	10 - 17	18 - 29	> 30
vor Therapie	270 (95,4%)	10 (3,9%)	2 (0,7%)	- (0%)	- (0%)
3 Monate	262 (92,6%)	13 (4,9%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)
6 Monate	257 (91,6%)	16 (6,1%)	6 (2,2%)	3 (1,1%)	- (0%)
1 Jahr	260 (92,1%)	13 (4,9%)	7 (2,5%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Gesamt (kumuliert)	278 (98,6%)	35 (12,4%)	12 (4,3%)	3 (1,1%)	2 (0,7%)

Zu jedem Messzeitpunkt zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation (Kendall's tau) zwischen der von BDI und SCL 90-R gemessenen Depressivität (tau zwischen 0.318 und 0.514,  $p \leq 0.001^{**}$ ). Dies kann als Zeichen konvergenter Validität der Skalen aufgefasst werden.

### 3.2.2. Einzelne Symptomverläufe des BDI's

Es stellte sich sodann die Frage nach den Verläufen der mittels einzelner Items gemessenen Konstrukte im ersten Jahr der Behandlung. Die Tabelle 3.6. zeigt sämtliche Verläufe depressiver Symptome (Einzelitems) nach dem BDI unter IFN- $\alpha$  Therapie. Die Abbildungen unter 3.6. verdeutlichen die Veränderungen der signifikanten Verläufe im ersten Therapiejahr.

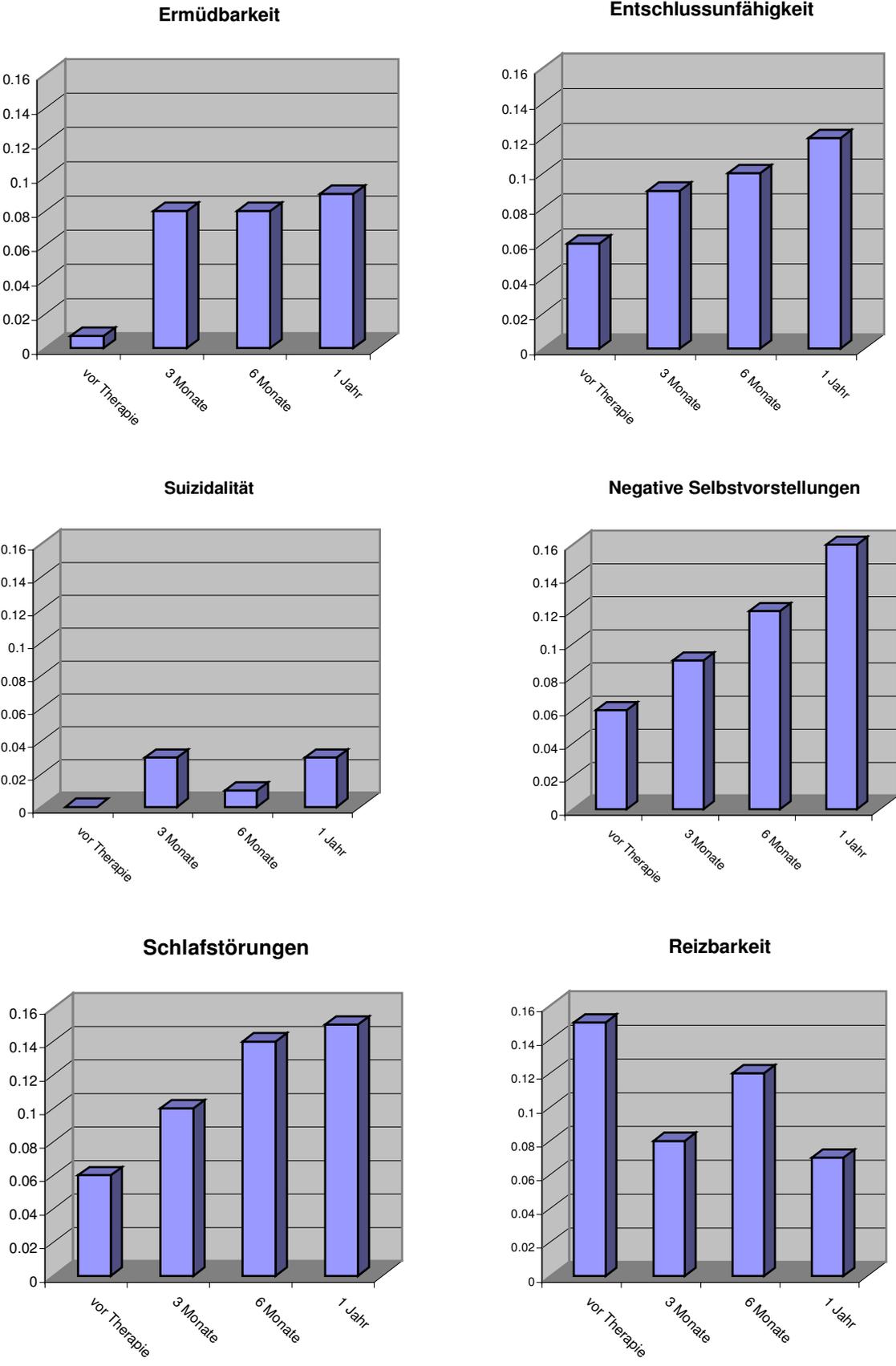
**Tabelle 3.6.: Mittelwerte der BDI-Einzelitems im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie ( n = 282)**

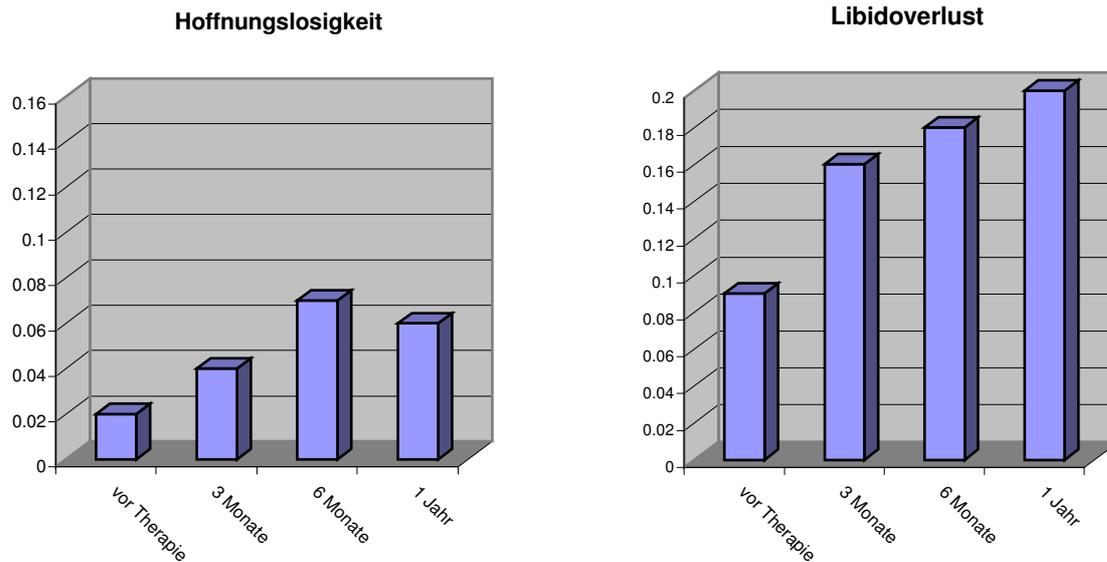
			<b>M <math>\pm</math> SD</b>	$\chi^2$	df	p-Wert
<b>A</b>	<b>Dysphorie</b>	vor Ther.	0.02 $\pm$ 0.18	5.15	3	0.16
		3 Monate	0.06 $\pm$ 0.27			
		6 Monate	0.05 $\pm$ 0.23			
		1 Jahr	0.04 $\pm$ 0.22			
<b>B</b>	<b>Hoffnungslosigkeit</b>	vor Ther.	0.02 $\pm$ 0.18	10.30	3	0.01*
		3 Monate	0.04 $\pm$ 0.24			
		6 Monate	0.07 $\pm$ 0.23			
		1 Jahr	0.06 $\pm$ 0.22			
<b>C</b>	<b>Versagensgefühle</b>	vor Ther.	0.03 $\pm$ 0.17	1.54	3	0.67
		3 Monate	0.03 $\pm$ 0.17			
		6 Monate	0.02 $\pm$ 0.14			
		1 Jahr	0.03 $\pm$ 0.18			
<b>D</b>	<b>Objektbezugsstörung</b>	vor Ther.	0.004 $\pm$ 0.06	7.76	3	0.05*
		3 Monate	0.04 $\pm$ 0.24			
		6 Monate	0.04 $\pm$ 0.25			
		1 Jahr	0.04 $\pm$ 0.22			
<b>E</b>	<b>Schuldgefühle</b>	vor Ther.	0.004 $\pm$ 0.06	4.79	3	0.2
		3 Monate	0.01 $\pm$ 0.15			
		6 Monate	0.02 $\pm$ 0.17			
		1 Jahr	0.02 $\pm$ 0.18			
<b>F</b>	<b>Strafbedürfnis</b>	vor Ther.	0.01 $\pm$ 0.13	3.67	3	0.3
		3 Monate	0.0 $\pm$ 0.0			
		6 Monate	0.07 $\pm$ 0.12			
		1 Jahr	0.0 $\pm$ 0.0			
<b>G</b>	<b>Selbsthass</b>	vor Ther.	0.007 $\pm$ 0.08	5.61	3	0.13
		3 Monate	0.03 $\pm$ 0.21			
		6 Monate	0.02 $\pm$ 0.20			
		1 Jahr	0.04 $\pm$ 0.20			
<b>H</b>	<b>Selbstvorwürfe</b>	vor Ther.	0.007 $\pm$ 0.08	9.00	3	0.03*
		3 Monate	0.03 $\pm$ 0.20			
		6 Monate	0.05 $\pm$ 0.28			
		1 Jahr	0.04 $\pm$ 0.26			
<b>I</b>	<b>Suizidalität</b>	vor Ther.	0.0 $\pm$ 0.00	8.67	3	0.03*
		3 Monate	0.03 $\pm$ 0.24			
		6 Monate	0.01 $\pm$ 0.10			
		1 Jahr	0.03 $\pm$ 0.24			
<b>J</b>	<b>Weinen</b>	vor Ther.	0.007 $\pm$ 0.12	5.97	3	0.1
		3 Monate	0.03 $\pm$ 0.22			
		6 Monate	0.05 $\pm$ 0.30			
		1 Jahr	0.03 $\pm$ 0.22			
<b>K</b>	<b>Reizbarkeit</b>	vor Ther.	0.15 $\pm$ 0.51	6.19	3	0.1
		3 Monate	0.08 $\pm$ 0.36			
		6 Monate	0.12 $\pm$ 0.44			
		1 Jahr	0.07 $\pm$ 0.35			

<b>L</b>	<b>Kontaktstörung</b>	vor Ther.	0.004 ± 0.06	7.72	3	0.05*
		3 Monate	0.03 ± 0.19			
		6 Monate	0.02 ± 0.17			
		1 Jahr	0.01 ± 0.15			
<b>M</b>	<b>Entschlussunfähigkeit</b>	vor Ther.	0.06 ± 0.25	10.93	3	0.01*
		3 Monate	0.09 ± 0.34			
		6 Monate	0.10 ± 0.32			
		1 Jahr	0.12 ± 0.36			
<b>N</b>	<b>Neg. Selbstvorstell.</b>	vor Ther.	0.06 ± 0.27	10.48	3	0.01*
		3 Monate	0.09 ± 0.31			
		6 Monate	0.12 ± 0.34			
		1 Jahr	0.07 ± 0.27			
<b>O</b>	<b>Arbeitsunfähigkeit</b>	vor Ther.	0.05 ± 0.28	15.06	3	0.002*
		3 Monate	0.09 ± 0.35			
		6 Monate	0.12 ± 0.36			
		1 Jahr	0.76 ± 0.30			
<b>P</b>	<b>Schlafstörungen</b>	vor Ther.	0.06 ± 0.30	14.07	3	0.003*
		3 Monate	0.10 ± 0.35			
		6 Monate	0.14 ± 0.44			
		1 Jahr	0.15 ± 0.44			
<b>Q</b>	<b>Ermüdbarkeit</b>	vor Ther.	0.007 ± 0.08	24.37	3	≤ 0.001**
		3 Monate	0.08 ± 0.31			
		6 Monate	0.08 ± 0.29			
		1 Jahr	0.09 ± 0.34			
<b>R</b>	<b>Appetitverlust</b>	vor Ther.	0.007 ± 0.08	8.59	3	0.03*
		3 Monate	0.03 ± 0.18			
		6 Monate	0.04 ± 0.23			
		1 Jahr	0.04 ± 0.20			
<b>S</b>	<b>Gewichtsverlust</b>	vor Ther.	0.01 ± 0.13	9.87	3	0.02*
		3 Monate	0.03 ± 0.22			
		6 Monate	0.05 ± 0.25			
		1 Jahr	0.04 ± 0.23			
<b>T</b>	<b>Hypochondrie</b>	vor Ther.	0.06 ± 0.24	3.06	3	0.4
		3 Monate	0.09 ± 0.29			
		6 Monate	0.07 ± 0.27			
		1 Jahr	0.06 ± 0.25			
<b>U</b>	<b>Libidoverlust</b>	vor Ther.	0.09 ± 0.35	21.49	3	≤ 0.001**
		3 Monate	0.16 ± 0.48			
		6 Monate	0.18 ± 0.51			
		1 Jahr	0.20 ± 0.49			

Signifikante Unterschiede über den Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie fanden sich für die Items Ermüdbarkeit, Entschlussunfähigkeit, Suizidalität, negative Selbstvorstellungen, Schlafstörungen, Hoffnungslosigkeit, Libidoverlust, Objektbezugsstörung, Arbeitsunfähigkeit, Selbstvorwürfe, Kontaktstörungen, Appetitverlust und Gewichtsverlust.

**Abb. 3.6.: Signifikante Symptomverläufe nach BDI unter IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**





Bei den Werten des Items zur Entschlussunfähigkeit fiel der kontinuierliche Anstieg der Durchschnittswerte bis zum Zeitpunkt nach 1 Jahr auf. So unterschied sich der Wert nach einem Jahr hochsignifikant vom Ausgangswert (1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -3.286$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

Die Ermüdbarkeit wies hochsignifikante Unterschiede im Therapieverlauf auf. Die subjektiv empfundene Ermüdbarkeit erhöhte sich hin zum 3. Therapiemonat hochsignifikant (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.87$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ). Danach veränderte sie sich bis hin zum Zeitpunkt nach 1 Jahr kaum, sodass auch der post-Wert hochsignifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht blieb (1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -3.96$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

Die Werte der Hoffnungslosigkeit präsentierten einen signifikanten Anstieg der Werte bis hin zum 6. Therapiemonat (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.52$ ,  $p = 0.01^*$ ). Im nächsten halben Jahr der Therapie fielen die Durchschnittswerte leicht. Sie unterschieden sich zum Zeitpunkt nach 1 Jahr noch signifikant vom Ausgangswert (1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -1.97$ ,  $p = 0.04^*$ ).

Die Libido der Studienteilnehmer fiel über den Therapiezeitraum kontinuierlich ab. So unterschied sich der Ausgangswert jeweils signifikant vom 3-Monats, 6-Monats und 1-Jahres-Wert (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.74$ ,  $p = 0.006^*$ ; 6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.47$ ,  $p = 0.001^*$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -3.99$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

Das Symptom der negativen Selbstvorstellungen wies ebenfalls signifikante Unterschiede im Therapieverlauf auf. Bis zum Zeitpunkt nach 6 Monaten stiegen die

Werte der negativen Selbstvorstellungen kontinuierlich signifikant an (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.81$ ,  $p = 0.01^*$ ) und fielen danach wieder leicht, jedoch nicht signifikant, ab.

Ein ganz anderes Verlaufsmuster zeigte das Symptom der Reizbarkeit. Hier fanden sich die höchsten durchschnittlichen Werte vor Beginn der IFN- $\alpha$  Therapie, die im weiteren Verlauf zunächst fielen, sich dann wieder etwas erhöhten und zum 12. Therapiemonat erneut sanken. So stieg die Reizbarkeit im Verlauf der Therapie subjektiv empfunden nicht an, sondern fiel signifikant ab (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.31$ ,  $p = 0.02^*$ , 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.44$ ,  $p = 0.02^*$ ).

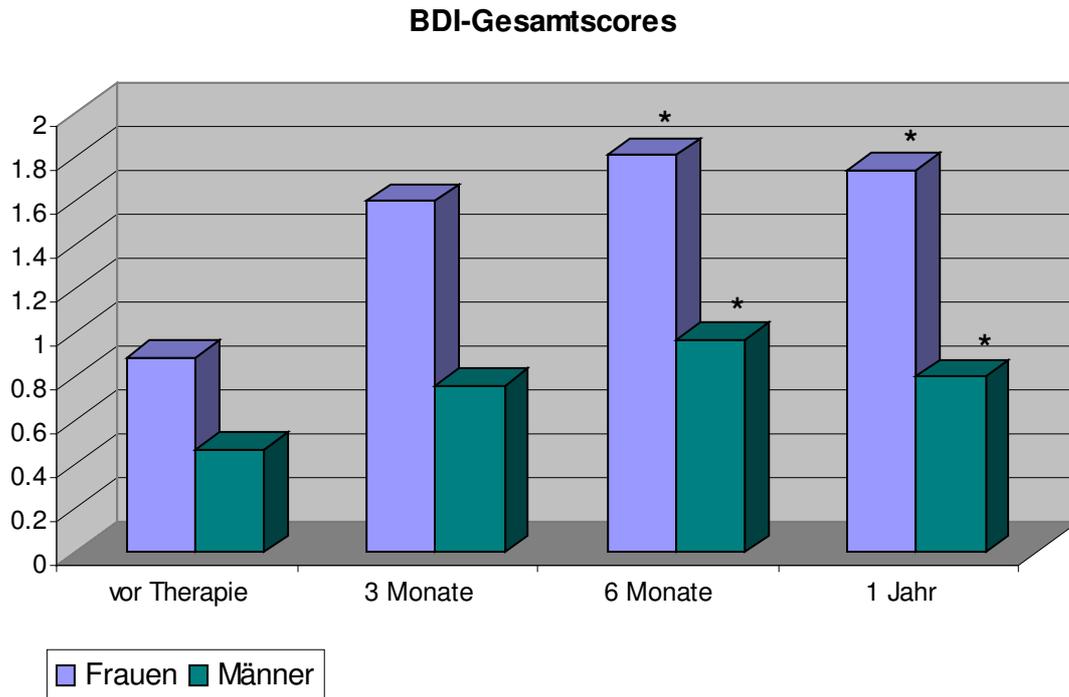
Das Einzelitem mit dem Symptom Schlafstörungen ließ ebenfalls signifikante Veränderungen im Verlauf der Behandlung erkennen. Die Studienteilnehmer dokumentierten dabei kontinuierlich stärker werdende Schlafstörungen über den Therapieverlauf, wobei der 1-Jahres-Wert hochsignifikant oberhalb des Ausgangswertes lag (1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -3.26$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

Die Werte des Items Suizidalität stiegen von vor Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt nach 3 Monaten signifikant an (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.12$ ,  $p = 0.03^*$ ), fielen in den folgenden 3 Monaten wieder leicht ab und stiegen bis zum Messzeitpunkt nach 1 Jahr erneut an, wobei die Werte gegenüber den Ausgangswerten erhöht blieben (1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.12$ ,  $p = 0.03^*$ ).

### **3.2.3. BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie nach Geschlecht**

Der Vergleich der Depressivitätswerte zwischen Frauen und Männern zeigte höhere durchschnittliche BDI-Werte bei den weiblichen Patientinnen (Abb. 3.7.). Schon der Ausgangswert vor Therapiebeginn war bei den Frauen höher als bei den Männern (Tabelle 3.7. u. 3.8.). Insgesamt unterschieden sich die Werte zwischen den Geschlechtern zu allen Messzeitpunkten signifikant in dieser Richtung (vor Therapie:  $Z = -1.93$ ,  $p = 0.05^*$ ; 3 Monate:  $Z = -2.19$ ,  $p = 0.03^*$ ; 6 Monate:  $Z = -2.09$ ,  $p = 0.03^*$ ; 1 Jahr:  $Z = -2.86$ ,  $p = 0.04^*$ ).

**Abb. 3.7.: BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie im Vergleich: Frauen (n = 135) vs. Männer (n = 147)**



Ebenso wie bei der Gesamtpopulation zeigten die Depressivitätswerte sowohl bei den weiblichen, als auch bei den männlichen Studienteilnehmern einen signifikanten Verlauf, wobei die Varianz der Depressivitätswerte der Frauen vor allem ab dem 3. Therapiemonat deutlich höher als die der Männer war.

Der BDI-Score erhöhte sich vom Zeitpunkt vor der IFN- $\alpha$  Therapie bis zum 6. Therapiemonat signifikant (Frauen: 6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.95$ ,  $p = 0.003^*$ ; Männer: 6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.97$ ,  $p = 0.001^*$ ).

**Tabelle 3.7.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Frauen (n = 135)**

Zeitpunkt	Frauen M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max	$\chi^2$	Df	p-Wert
vor Therapie	0.89 $\pm$ 1.88	0.00	5.20	0 / 12	9.53	3	0.02*
3 Monate	1.60 $\pm$ 4.37	0.00	9.60	0 / 34			
6 Monate	1.81 $\pm$ 4.08	0.00	9.40	0 / 28			
1 Jahr	1.74 $\pm$ 4.38	0.00	8.60	0 / 32			

**Tabelle 3.8.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Männer (n = 147)**

Zeitpunkt	Männer M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.47 $\pm$ 1.43	0.00	3.00	0 / 11	14.37	3	0.002*
3 Monate	0.76 $\pm$ 1.92	0.00	6.20	0 / 13			
6 Monate	0.97 $\pm$ 2.18	0.00	5.60	0 / 13			
1 Jahr	0.80 $\pm$ 1.81	0.00	3.60	0 / 12			

Nach dem 6. Therapiemonat bis hin zu einem Jahr sanken die BDI-Werte der Frauen und Männer leicht hinab, jedoch nicht signifikant. Sie blieben bei den männlichen Patienten gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht (Frauen: 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.45$ ,  $p = 0.014^*$ ; Männer: 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.21$ ,  $p = 0.012^*$ ).

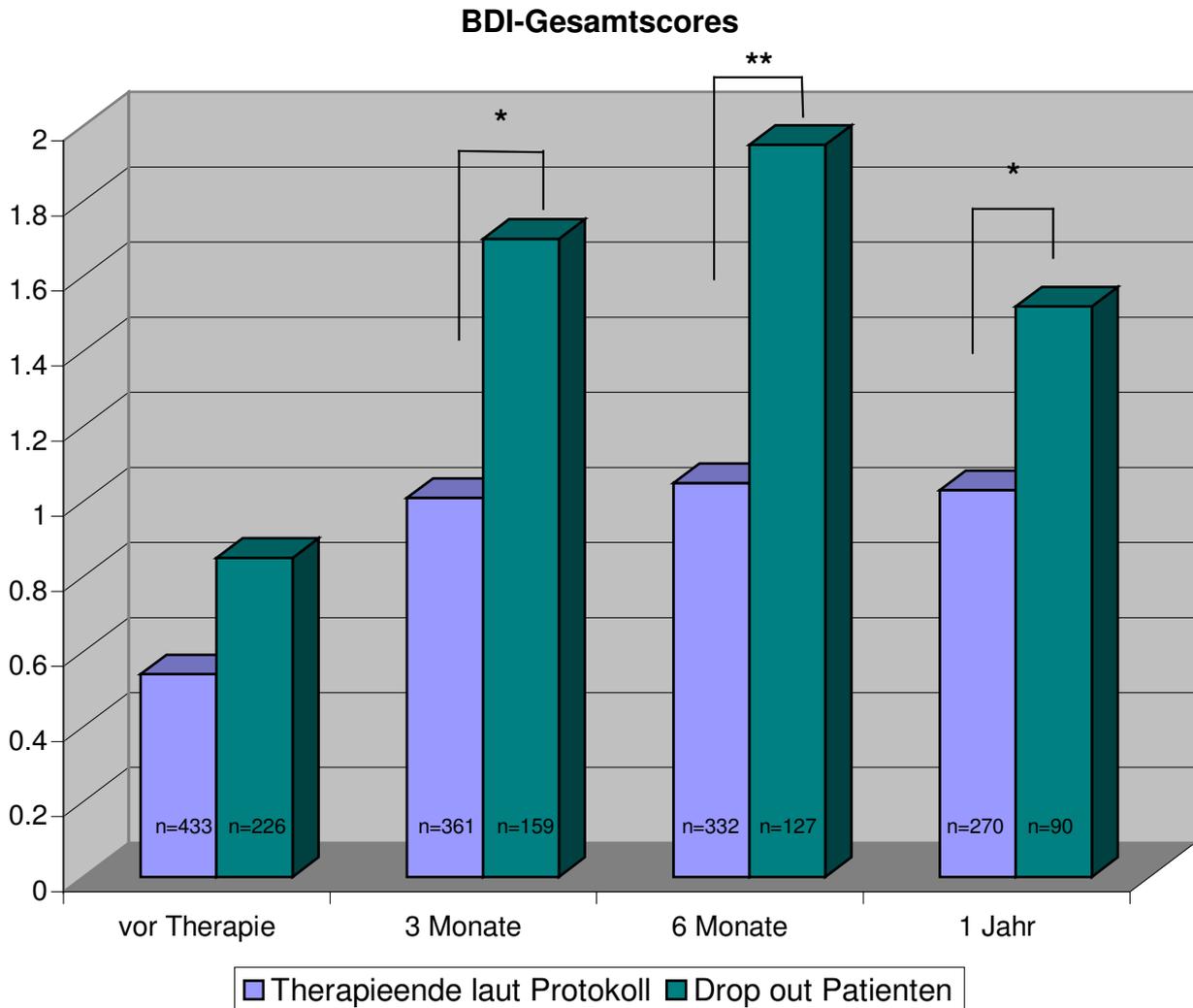
#### **3.2.4. BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie nach drop out Subpopulationen**

Der Vergleich der durchschnittlichen BDI-Gesamtscores derjenigen Patienten, welche die Therapie laut Protokoll durchgeführt haben ( $n = 475$ ), mit denen der drop out Patienten ( $n = 251$ ) unter den Fragebogen-Ausfüllern zeigte höhere Mittelwerte in der Gruppe der Therapieabbrecher (Abb. 3.8.). Die genaue Verteilung der Fragebogen-Ausfüller dieser Subpopulationen ( $n$ ) lässt sich den nachfolgenden Tabellen 3.9. und 3.10. entnehmen.

In beiden Subpopulationen fanden sich signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Depressivität über den Messzeitraum.

In der Gruppe der Patienten, welche die IFN- $\alpha$  Therapie laut Protokoll durchliefen, erhöhte sich der BDI-Gesamtscore von vor Therapiebeginn bis nach 6 Monaten hochsignifikant (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.7$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -4.15$ ,  $p = \leq 0.001^{**}$ ) und fiel im nächsten halben Jahr leicht, jedoch nicht signifikant, wieder ab. Dabei war der 12-Monats-Therapiewert signifikant oberhalb des Ausgangswertes (1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.9$ ,  $p = 0.004^*$ ).

**Abb. 3.8.: BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie im Vergleich: Patienten mit protokollgerechter Durchführung vs. drop out Patienten (gesamt: n = 725)**



Bei den drop out Patienten stiegen die Depressivitätswerte von vor Behandlungsbeginn bis nach 6 Monaten signifikant an. Es folgte ein nichtsignifikanter Abfall der BDI-Werte bis nach 1 Jahr, welcher im Vergleich zum Ausgangswert nicht mehr signifikant erhöht war (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.82$ ,  $p = 0.005^*$ ; 6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.82$ ,  $p = p \leq 0.001^{**}$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.02$ ,  $p = 0.054$ ). Die Depressivitätswerte im Verlauf der Therapie lagen bei den drop out Patienten zu allen Messzeitpunkten innerhalb des ersten Behandlungsjahres durchschnittlich signifikant höher als bei den Patienten, welche die Therapie protokollgerecht durchliefen (Ausgangswert:  $Z = -1.88$ ,  $p = 0.06$ ; 3 Monate:  $Z = -2.19$ ,  $p = 0.03^*$ ; 6 Monate:  $Z = -3.59$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 1 Jahr:  $Z = -2.28$ ,  $p = 0.02^*$ ).

**Tabelle 3.9.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Patienten mit protokollgerechter Durchführung**

Zeitpunkt	n	Protokollger. Durchführung M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	433	0.54 $\pm$ 1.33	0.00	3.00	0 / 12
3 Monate	361	1.01 $\pm$ 2.90	0.00	5.00	0 / 34
6 Monate	332	1.05 $\pm$ 2.84	0.00	5.35	0 / 28
1 Jahr	270	1.03 $\pm$ 3.13	0.00	5.00	0 / 32

**Tabelle 3.10.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Drop out Patienten**

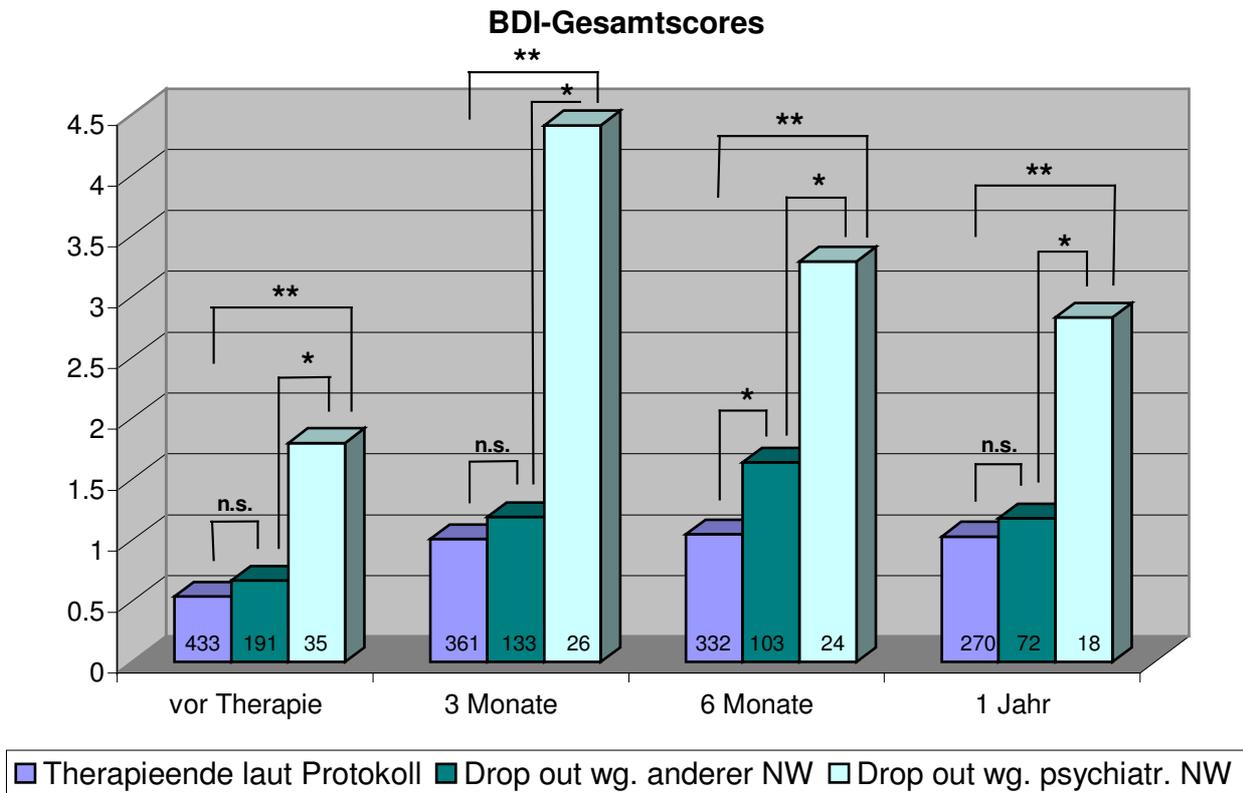
Zeitpunkt	n	Drop out Patienten M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	226	0.85 $\pm$ 1.91	0.00	5.65	0 / 12
3 Monate	159	1.70 $\pm$ 3.57	0.00	9.00	0 / 19
6 Monate	127	1.95 $\pm$ 3.66	0.00	12.00	0 / 17
1 Jahr	90	1.52 $\pm$ 2.73	0.00	7.00	0 / 16

Teilt man die Abbrecher in Subgruppen mit psychiatrischen und anderen Nebenwirkungen, zeigt sich, dass die Gesamtscores der Subgruppe mit anderen, also nichtpsychiatrischen, Nebenwirkungen ähnlich derjenigen der Nichtabbrecher ausfielen (Abb.3.9.).

Somit ist der oben dargestellte Unterschied in der Ausprägung der Depressivität zwischen den Patienten, welche die Therapie protokollgerecht durchgeführt haben und den drop out Patienten auf die Abbrecher-Subgruppe der Patienten mit psychiatrischen Nebenwirkungen zurückzuführen (Tabellen 3.11. – 3.13., gesamt: n = 725).

Insgesamt zeigten 20% der auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschiedenen Patienten Werte für eine milde bis moderate Depression. Nur 1 Patient lag in seiner Beurteilung über dem cut-off Wert von 18 für eine schwere depressive Symptomatik.

**Abb. 3.9.: BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie im Vergleich verschiedener Subpopulationen (gesamt: n = 725)**



**Tabelle 3.11.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Patienten mit protokollgerechter Durchführung**

Zeitpunkt	n	Protokollger. Durchführung M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	433	0.54 $\pm$ 1.33	0.00	3.00	0 / 12
3 Monate	361	1.01 $\pm$ 2.90	0.00	5.00	0 / 34
6 Monate	332	1.05 $\pm$ 2.84	0.00	5.35	0 / 28
1 Jahr	270	1.03 $\pm$ 3.13	0.00	5.00	0 / 32

**Tabelle 3.12.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Drop out Patienten wegen anderer Nebenwirkungen**

Zeitpunkt	n	Drop out- andere NW	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	191	0.67 $\pm$ 1.63	0.00	3.40	0 / 12
3 Monate	133	1.19 $\pm$ 2.64	0.00	7.30	0 / 18
6 Monate	103	1.64 $\pm$ 3.30	0.00	11.00	0 / 17
1 Jahr	72	1.18 $\pm$ 2.04	0.00	6.35	0 / 10

**Tabelle 3.13.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Drop out Patienten wegen psychiatr. Nebenwirkungen**

Zeitpunkt	n	Drop out- psychiatr. NW	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	35	1.80 $\pm$ 2.86	0.00	8.20	0 / 9
3 Monate	26	4.41 $\pm$ 5.91	0.00	18.30	0 / 19
6 Monate	24	3.29 $\pm$ 4.77	0.00	15.00	0 / 16
1 Jahr	18	2.83 $\pm$ 4.41	0.00	16.00	0 / 16

Alle 3 Stichproben unterschieden sich im BDI zu jedem Messpunkt hochsignifikant voneinander (Tabelle 3.14.). Der Vergleich der einzelnen Subgruppen untereinander zeigte zwischen den Patienten mit protokollgerechter Durchführung und den auf Grund von anderen Nebenwirkungen aus der Studie ausscheidenden Patienten nur zum Zeitpunkt nach 6 Monaten einen signifikant höheren Wert in der Gruppe der drop out Patienten ( $Z = 2.83$ ,  $p = 0.005^*$ ).

**Tabelle 3.14.: Untersuchung der BDI-Gesamtscores verschiedener Stichproben (Protokollgerechte Durchführung, Drop out wg. anderer NW, Drop out wg. psychiatr. NW) im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie auf signifikante Unterschiede**

Zeitpunkt	Z	df	p
vor Therapie	9.33	2	0.009*
3 Monate	13.77	2	0.001*
6 Monate	14.85	2	0.001*
1 Jahr	10.12	2	0.006*

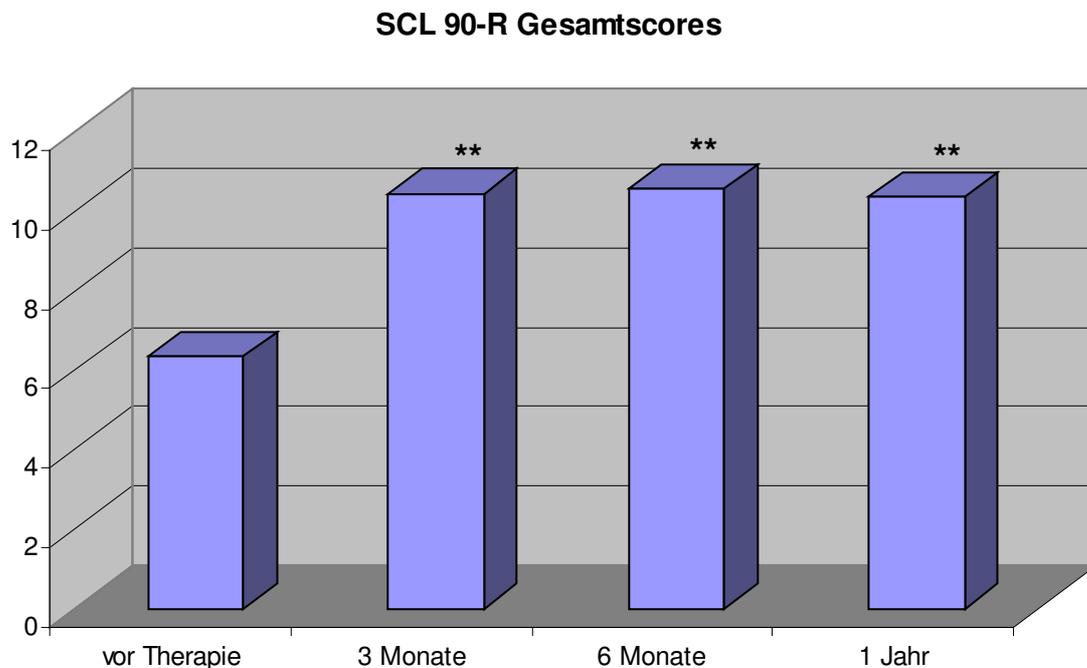
Der Vergleich der beiden Abbrecher-Subgruppen miteinander legte Folgendes dar: Die Subpopulation der drop out Patienten auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen wies bezüglich der BDI-Gesamtscores zum Zeitpunkt vor Therapie, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten sowie nach 1 Jahr signifikant höhere Werte auf als diejenigen Patienten, welche die Therapie auf Grund von anderen Nebenwirkungen beendeten.

### 3.3. Auswertung des SCL 90-R

#### 3.3.1. SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie

Im Folgenden werden die Ergebnisse des SCL 90-R (Symptom Checklist 90-R) derjenigen Patienten dargestellt, die zu allen Zeitpunkten an der Beantwortung des Fragebogens teilgenommen haben (n= 282). Es folgt dann ein Vergleich der SCL 90-R-Werte nach Geschlechtern sowie die Darstellung der Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Subgruppe der „drop out Patienten“ mit den Patienten, welche die Studie protokollgerecht beendeten.

**Abb. 3.10.: SCL 90-R-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**



Es wurde überprüft, inwieweit sich die SCL 90-R Gesamtscores im Rahmen des ersten Jahres der adjuvanten IFN- $\alpha$  Therapie entwickelten. Insgesamt zeigten die SCL 90-R-Gesamtscores eine hochsignifikante Veränderung im Verlauf des ersten Jahres der Therapie (Abb. 3.10., Tabelle 3.15.).

Vom Ausgangswert bis hin zum Zeitpunkt nach 3 Monaten stiegen die Gesamtscores hochsignifikant an ( $Z = - 4.13$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ) und blieben in den folgenden Monaten auf nahezu gleichem Niveau hochsignifikant erhöht (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = - 4.12$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = - 4.43$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

**Tabelle 3.15.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

SCL 90-R Gesamtscore	M $\pm$ SD	Median	Min./Max.	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	6.36 $\pm$ 16.44	1	0 / 165	22.15	3	$\leq 0.001^{**}$
3 Monate	10.45 $\pm$ 24.04	2	0 / 189			
6 Monate	10.56 $\pm$ 25.13	2	0 / 216			
1 Jahr	10.36 $\pm$ 23.42	2	0 / 202			

Nennenswerte Veränderungen der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der Therapie stellten sich ab der 75. Perzentile dar (Tabelle 3.16.).

**Tabelle 3.16.: Quartilen und 95. Perzentile der Gesamtscores des SCL 90-R im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n=282)**

Perzentilen	25.	50.	75.	95.
vor Therapie	0.00	1.00	4.00	32.70
3 Monate	0.00	2.00	9.00	53.70
6 Monate	0.00	2.00	9.00	52.70
1 Jahr	0.00	2.00	10.00	44.85

Die nachfolgende Tabelle gibt nochmals detailliert Aufschluss über die Häufigkeiten verschiedener SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie.

**Tabelle 3.17.: Inzidenzen verschiedener SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN-  $\alpha$  Therapie (n= 282)**

SCL 90-R Scores	0-59	$\geq 60$
vor Therapie	279 (98,9%)	3 (1,1%)
3 Monate	270 (95,8%)	12 (4,2%)
6 Monate	272 (96,5%)	10 (3,5%)
1 Jahr	271 (96,1%)	11 (3,9%)

Bei der Auswertung der Globalen Kennwerte GSI, PST und PSDI (siehe auch Methoden: 2.2.), welche über das Antwortverhalten auf alle Items Auskunft geben, zeigten alle drei Werte eine signifikante Veränderung im Verlauf des ersten Jahres der

IFN- $\alpha$  Therapie. Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass sich die Patienten bezüglich der Symptomschwere (GSI), der Belastungstendenz (PST) und der Intensität der Antworten (PSDI) im Behandlungsverlauf deutlich von den Anfangswerten unterscheiden (Tabelle 3.18.).

**Tabelle 3.18.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Lagemaße der Globalen Kennwerte des SCL 90-R im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Globale Kennwerte nach SCL 90-R	GSI	PST	PSDI
<b>vor Therapie</b>	0.07 $\pm$ 0.18	4.17 $\pm$ 8.48	0.71 $\pm$ 0.71
<b>3 Monate</b>	0.116 $\pm$ 0.27	6.66 $\pm$ 12.47	0.84 $\pm$ 0.72
<b>6 Monate</b>	0.117 $\pm$ 0.28	6.72 $\pm$ 12.48	0.81 $\pm$ 0.70
<b>1 Jahr</b>	0.115 $\pm$ 0.26	6.85 $\pm$ 12.31	0.81 $\pm$ 0.74
$\chi^2$	22.15	24.65	12.93
Df	3	3	3
p-Wert	$\leq 0.001^{**}$	$\leq 0.001^{**}$	0.005*

Im Einzelnen stieg der GSI (global severity index) vom Zeitpunkt vor Therapie bis nach 3 Monaten hochsignifikant an (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -4.13$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ). Er blieb im weiteren Verlauf auf ähnlich hohem Niveau, sodass er sich vom Ausgangswert weiterhin hochsignifikant unterschied (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -4.12$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -4.43$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

Ähnlich verhielten sich die Werte des PST (positive symptom total), welcher den deutlichsten Anstieg vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis hin nach 3 Monaten zu verzeichnen hatte (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -4.60$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -4.40$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -4.65$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

Auch der PSDI (positive symptom distress index) zeigte einen signifikanten Anstieg von vor Behandlungsbeginn bis hin zu 3 Monaten (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.15$ ,  $p = 0.002^*$ ). Die Werte blieben im weiteren Verlauf relativ konstant, wobei sich nur der 6-Monats-Wert signifikant vom Ausgangswert unterschied (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -2.71$ ,  $p = 0.007^*$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.31$ ,  $p = 0.02$ ). Die Signifikanz des Vergleichs „6-Monats-Wert zum Ausgangswert“, verglichen mit dem nichtsignifikanten

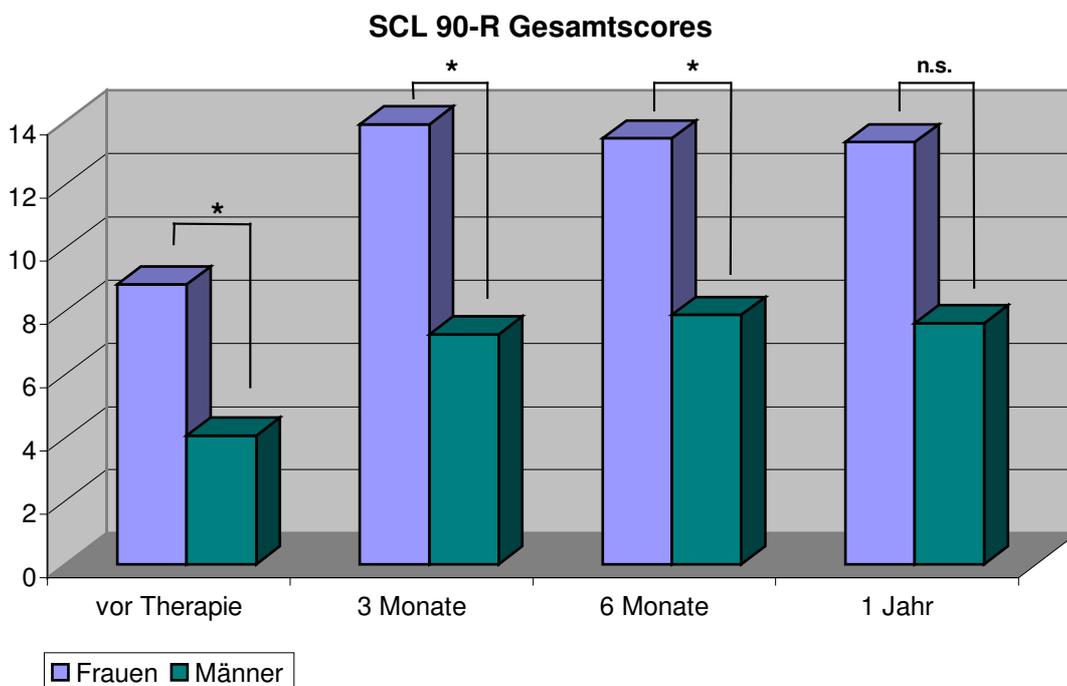
Vergleich „1-Jahres-Wert zum Ausgangswert“, gründete auf weniger negativen Rängen des 6-Monats-Vergleichs.

Insgesamt zeigte sich, dass alle wesentlichen Veränderungen der SCL-Scores in den ersten 3 Monaten der IFN- $\alpha$  Therapie auftraten und im weiteren Verlauf konstant blieben.

### 3.3.2. SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie nach Geschlecht

Beim Vergleich der Gesamtscores des SCL 90-R von Frauen und Männern fanden sich höhere Durchschnittswerte bei den weiblichen Patienten (Abb. 3.11.). Schon der Ausgangswert vor Therapiebeginn war bei den Frauen höher als bei den Männern (Tabellen 3.19. u. 3.20.). Insgesamt ist der Unterschied der SCL 90-R Werte bezüglich der Geschlechter in dieser Richtung zu den Zeitpunkten vor Therapie, nach 3 Monaten sowie nach 6 Monaten signifikant (vor Therapie:  $Z = -2.80$ ,  $p = 0.005^*$ ; 3 Monate:  $Z = -2.09$ ,  $p = 0.03^*$ ; 6 Monate:  $Z = -1.79$ ,  $p = 0.04^*$ ).

**Abb. 3.11.: SCL 90-R-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie im Vergleich: Frauen (n = 135) vs. Männer (n = 147)**



Ebenso wie in der Gesamtpopulation veränderten sich die Werte der psychischen Symptombelastung bei den Männern hochsignifikant über den Therapiezeitraum, während die weibliche Subpopulation keine signifikanten Unterschiede aufwies (Tabellen 3.19. u. 3.20.). Dies ist vor allem auf die große Varianz der Mittelwerte der Frauen zurückzuführen.

**Tabelle 3.19.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Frauen (n= 135)**

Zeitpunkt	Frauen M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	8.85 $\pm$ 21.48	1.00	31.00	0 / 165	3.80	3	0.28
3 Monate	13.91 $\pm$ 29.92	3.00	52.00	0 / 189			
6 Monate	13.47 $\pm$ 31.25	3.00	51.00	0 / 216			
1 Jahr	13.35 $\pm$ 29.36	3.00	44.00	0 / 202			

**Tabelle 3.20.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Männer (n= 147)**

Zeitpunkt	Männer M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	4.07 $\pm$ 9.26	0.00	40.00	0 / 60	23.1	3	$\leq$ 0.001**
3 Monate	7.27 $\pm$ 16.44	1.00	54.00	0 / 102			
6 Monate	7.88 $\pm$ 17.44	1.00	55.00	0 / 120			
1 Jahr	7.62 $\pm$ 15.77	1.00	49.00	0 / 102			

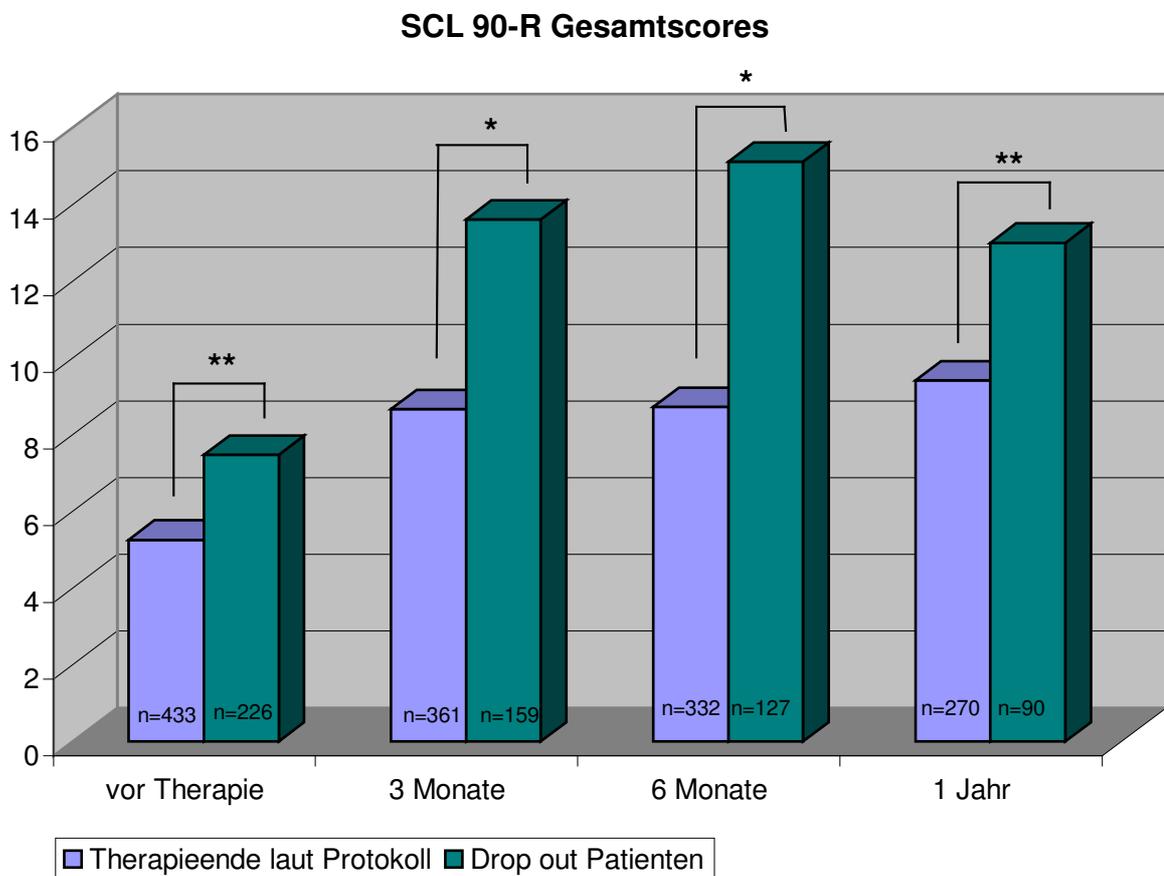
Der SCL 90-R Score erhöhte sich vom Zeitpunkt vor IFN- $\alpha$  Therapie bis zu 3 Monaten bei den Frauen signifikant (3 Monate – Ausgangswert: Z = -2.48, p = 0.01\*; 6 Monate – Ausgangswert: Z = -2.20, p = 0.03; 1 Jahr – Ausgangswert: Z = -2.13, p = 0.03). Bei den männlichen Patienten war die Steigerung der Werte vom Ausgangswert bis hin zum 3-, 6- und 12-Monatswert sogar hochsignifikant (3 Monate – Ausgangswert: Z = -3.50, p  $\leq$  0.001\*\*, 6 Monate – Ausgangswert: Z = -3.79, p  $\leq$  0.001\*\*; 1 Jahr – Ausgangswert: Z = -4.41, p  $\leq$  0.001\*\*).

### 3.3.3. SCL 90-R Gesamtscores nach drop out Subpopulationen

Betrachtet man die Gruppe derjenigen Patienten, welche die IFN- $\alpha$  Therapie protokollgerecht durchführten, so fällt der Anstieg von vor Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt nach 3 Monaten auf, welcher bis zum Zeitpunkt nach einem Jahr in etwa konstant blieb (Abb. 3.12.; Tabellen 3.21. u. 3.22., gesamt: n = 725).

Insgesamt veränderten sich die Werte über den Verlauf hochsignifikant ( $\chi^2 = 18.31$ , df = 3,  $p \leq 0.001^{**}$ ). Die SCL 90-R Gesamtscores stiegen von vor Behandlungsbeginn bis nach 3 Monaten hochsignifikant an (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -4.66$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ). Im weiteren Verlauf stiegen sie leicht an, jedoch nicht signifikant, sodass die Werte im Vergleich mit dem Ausgangswert weiterhin hochsignifikant blieben (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -5.04$ ,  $p = p \leq 0.001^{**}$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -4.63$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

**Abb. 3.12.: BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie im Vergleich: Patienten mit protokollgerechter Durchführung vs. drop out Patienten (gesamt: n = 725)**



Die Ausgangswerte sowie die SCL 90-R Werte im Verlauf der Therapie lagen bei den drop out Patienten zu allen Messzeitpunkten innerhalb des ersten Behandlungsjahres durchschnittlich signifikant höher als bei den Patienten, welche die Therapie protokollgerecht durchliefen (Ausgangswert:  $Z = -3.22$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ; 3 Monate:  $Z = -2.41$ ,  $p = 0.02^*$ ; 6 Monate:  $Z = -2.30$ ,  $p = 0.02^*$ ; 1 Jahr:  $Z = -3.46$ ,  $p \leq 0.001^{**}$ ).

**Tabelle 3.21.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Patienten mit protokollgerechter Durchführung**

Zeitpunkt	N	Protokollgerechte Durchführung M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	433	5.26 $\pm$ 13.82	1.00	27.25	0 / 165
3 Monate	361	8.66 $\pm$ 20.23	1.00	45.80	0 / 189
6 Monate	332	8.72 $\pm$ 21.73	2.00	41.35	0 / 216
1 Jahr	270	9.42 $\pm$ 22.70	1.00	44.45	0 / 202

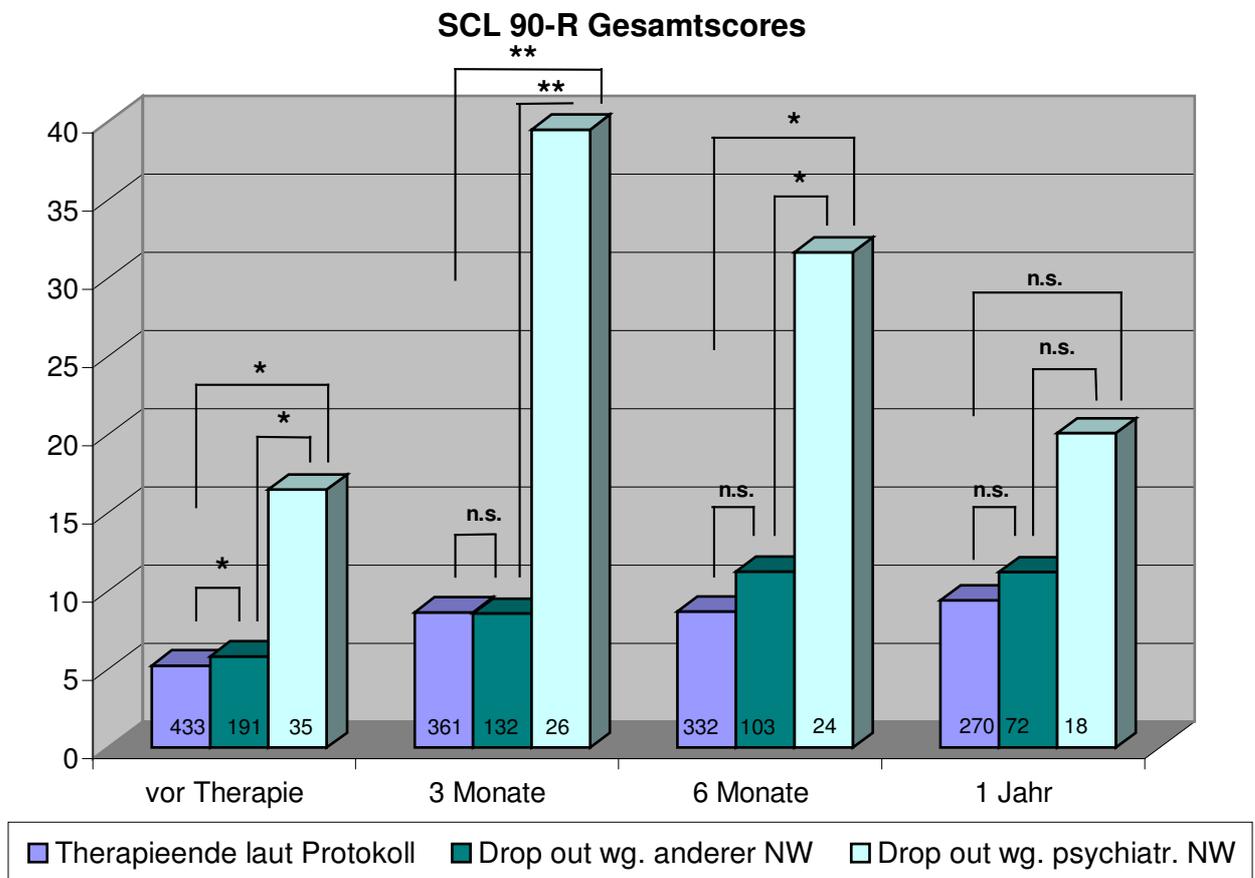
**Tabelle 3.22.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Drop out Patienten**

Zeitpunkt	N	Drop out Patienten M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	226	7.47 $\pm$ 14.41	2.00	41.55	0 / 96
3 Monate	159	13.60 $\pm$ 26.43	3.00	91.85	0 / 128
6 Monate	127	15.12 $\pm$ 27.97	3.00	84.80	0 / 149
1 Jahr	90	13.00 $\pm$ 18.51	5.00	49.95	0 / 94

Zwar veränderten sich die SCL 90-R Werte im Therapieverlauf insgesamt nicht signifikant ( $\chi^2 = 6.06$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.11$ ), dennoch stiegen die Werte in der Gruppe der Therapie-Abbrecher vom Zeitpunkt vor Therapie bis hin zum 3. Therapiemonat signifikant an (3 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.12$ ,  $p = 0.002^*$ ). Im weiteren Verlauf zeigten die Werte einen weiteren minimalen Anstieg bis zum 6. Monat der Therapie.

Nach 1 Jahr fand sich ein durchschnittlicher SCL 90-R Wert in dieser Subgruppe, welcher leicht unter den Werten von nach 6 Monaten lag. Insgesamt blieben alle Werte unter IFN- $\alpha$  Therapie signifikant vom Ausgangswert erhöht (6 Monate – Ausgangswert:  $Z = -3.49$ ,  $p = 0.001^*$ ; 1 Jahr – Ausgangswert:  $Z = -2.71$ ,  $p = 0.007^*$ ).

**Abb. 3.13.: SCL 90-R Gesamtscores verschiedener Subpopulationen: Nicht-Therapieabbrecher vs. Subgruppen von Drop out Patienten (gesamt: n = 725)**



Teilt man die Abbrecher in Subgruppen mit psychiatrischen und anderen Nebenwirkungen, zeigt sich, dass die Gesamtscores der Subgruppe mit nicht psychiatrischen Nebenwirkungen ähnlich derjenigen der Nichtabbrecher ausfielen (Tabellen 3.23. - 3.25.; gesamt: n = 725).

Somit ist der oben dargestellte Unterschied in der Ausprägung der subjektiven Beeinträchtigung durch psychische und physische Symptome zwischen den Patienten, welche die Therapie protokollgerecht durchgeführt haben, und den drop out Patienten auf die Abbrecher-Subgruppe der Patienten mit psychiatrischen Nebenwirkungen zurückzuführen (Abb.3.13.).

Insgesamt zeigten 29% der auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschiedenen Patienten Werte oberhalb des cut-offs von  $\geq 60$ . In den Subpopulationen „protokollgerechte Durchführung“ und „drop out wegen anderer

Nebenwirkungen“ gaben nur 3,7% bzw. 4,0% der Patienten Werte oberhalb des cut-off Wertes an.

**Tabelle 3.23.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Protokollgerechte Durchführung**

Lagemaße nach drop out Gründen	n	Protokollgerechte Durchführung M $\pm$ SD	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	433	5.26 $\pm$ 13.82	1.00	27.25	0 / 165
3 Monate	361	8.66 $\pm$ 20.23	1.00	45.80	0 / 189
6 Monate	332	8.72 $\pm$ 21.73	2.00	41.35	0 / 216
1 Jahr	270	9.42 $\pm$ 22.70	1.00	44.45	0 / 202

**Tabelle 3.24.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie: Drop out Patienten wg. anderer Nebenwirkungen**

Lagemaße nach drop out Gründen	n	Drop out wg. anderer NW	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	191	5.84 $\pm$ 10.47	2.00	25.30	0/75
3 Monate	132	8.57 $\pm$ 17.48	3.00	42.75	0/128
6 Monate	103	11.26 $\pm$ 22.99	3.00	54.00	0/149
1 Jahr	72	11.22 $\pm$ 16.04	5.00	40.75	0/94

**Tabelle 3.25.: Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN-  $\alpha$  Therapie: Drop out Patienten wegen psychiatr. Nebenwirkungen**

Lagemaße nach drop out Gründen	n	Drop out wg. psychiatr. NW	Median	95. Perzentile	Min/Max
vor Therapie	35	16.51 $\pm$ 25.83	1.00	95.20	0/96
3 Monate	26	39.50 $\pm$ 44.56	19.00	118.85	0/122
6 Monate	24	31.67 $\pm$ 39.70	9.00	123.50	0/130
1 Jahr	18	20.11 $\pm$ 25.56	11.00	78.00	0/78

### 3.3.4. Einzelne Symptomverläufe des SCL 90-R

Es stellte sich die Frage nach den Verläufen bzw. den Unterschieden der von den einzelnen Subskalen des SCL 90-R erhobenen Werte. Betrachtet wurden hierzu für jede Subskala die Mittelwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten, das  $\chi^2$ , sowie

die p-Werte, welche die Signifikanz bezüglich eines Unterschieds der Ergebniswerte im Verlauf der Behandlung messen (Tabellen 3.26. – 3.34.).

Hierbei zeigten sich signifikante Verläufe in den Skalen Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Aggressivität sowie paranoides Denken:

Die Subskalen „Somatisierung“ und „Unsicherheit im Sozialkontakt“ wiesen jeweils hochsignifikante Unterschiede im Therapieverlauf auf. Die subjektiv empfundene Somatisierung als auch die Unsicherheit im Sozialkontakt erhöhten sich hin zum 3. Therapiemonat hochsignifikant. Danach veränderten sie sich bis hin zum Zeitpunkt nach 1 Jahr kaum, sodass auch die post-Werte hochsignifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht blieben.

Ähnlich verhielt es sich mit der Subskala „Depressivität“, welche von vor Therapiebeginn bis nach 3 Monaten signifikant anstieg, um dann im nächsten halben Jahr leicht, jedoch nicht signifikant, zu fallen. Der 12-Monats-Therapiewert lag nicht signifikant höher als der Wert nach 6 Monaten. Insgesamt waren alle Werte im ersten Jahr der IFN- $\alpha$  Therapie signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Die Werte der Subskala „Aggressivität“ präsentierten einen signifikanten Anstieg der Werte bis hin zum 6. Therapiemonat. Im nächsten halben Jahr der Therapie fielen die Durchschnittswerte leicht. Sie unterschieden sich zum Zeitpunkt nach 1 Jahr nicht mehr signifikant vom Ausgangswert.

Die Subskala „paranoides Denken“ wies ebenfalls signifikante Unterschiede im Therapieverlauf auf. Bis zum Zeitpunkt nach 6 Monaten stiegen die Werte des subjektiv empfundenen paranoiden Denkens kontinuierlich an und fielen danach wieder leicht ab. Die Unterschiede in den Einzelvergleichen zwischen den jeweiligen Zeitpunkten blieben hierbei nicht signifikant.

**Tabelle 3.26.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Somatisierung“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Somatisierung	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.88 $\pm$ 2.79	0.00	88.73	3	1) $\leq 0.001^{**}$
3 Monate	2.41 $\pm$ 4.32	0.00			
6 Monate	2.38 $\pm$ 4.40	0.00			
1 Jahr	2.49 $\pm$ 5.15	0.00			

3 Monate – Ausgangswert: Z = -7.87, p  $\leq$  0.001\*\*

6 Monate – Ausgangswert: Z = -7.76, p  $\leq$  0.001\*\*

1 Jahr – Ausgangswert: Z = -7.88, p  $\leq$  0.001\*\*

**Tabelle 3.27.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Zwanghaftigkeit“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Zwanghaftigkeit	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.89 $\pm$ 2.09	0.00	2.62	3	1)
3 Monate	1.34 $\pm$ 3.54	0.00			0.45
6 Monate	1.37 $\pm$ 3.56	0.00			
1 Jahr	1.49 $\pm$ 3.51	0.00			

1) 1 Jahr – Ausgangswert: Z = -3.06, p = 0.002\*

**Tabelle 3.28.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Unsicherheit im Sozialkontakt“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n= 282)**

Unsicherheit im Sozialkontakt	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.42 $\pm$ 1.90	0.00	20.40	3	1)
3 Monate	0.78 $\pm$ 2.54	0.00			$\leq$ 0.001**
6 Monate	0.79 $\pm$ 2.68	0.00			
1 Jahr	0.77 $\pm$ 2.63	0.00			

1) 3 Monate – Ausgangswert: Z = -3.74, p  $\leq$  0.001\*\*  
 6 Monate – Ausgangswert: Z = -3.91, p  $\leq$  0.001\*\*  
 1 Jahr – Ausgangswert: Z = -3.43, p  $\leq$  0.001\*\*

**Tabelle 3.29.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Depressivität“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Depressivität	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	1.18 $\pm$ 3.19	0.00	20.44	3	1)
3 Monate	1.84 $\pm$ 4.49	0.00			$\leq$ 0.001**
6 Monate	1.72 $\pm$ 4.33	0.00			
1 Jahr	1.81 $\pm$ 4.26	0.00			

1) 3 Monate – Ausgangswert: Z = -2.62, p = 0.009\*  
 6 Monate – Ausgangswert: Z = -2.54, p = 0.01\*  
 1 Jahr – Ausgangswert: Z = -3.15, p = 0.002\*

**Tabelle 3.30.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Ängstlichkeit“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Ängstlichkeit	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.78 $\pm$ 2.11	0.00	0.65	3	1)
3 Monate	0.97 $\pm$ 2.79	0.00			0.89
6 Monate	1.04 $\pm$ 3.04	0.00			
1 Jahr	0.94 $\pm$ 2.70	0.00			

1) Einzelvergleiche n.s.

**Tabelle 3.31.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Aggressivität“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Aggressivität	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.37 $\pm$ 1.20	0.00	14.44	3	0.002* <sup>1)</sup>
3 Monate	0.60 $\pm$ 1.72	0.00			
6 Monate	0.62 $\pm$ 1.76	0.00			
1 Jahr	0.54 $\pm$ 1.50	0.00			

1) 3 Monate – Ausgangswert: Z = -2.88, p = 0.004\*  
6 Monate – Ausgangswert: Z = -2.98, p = 0.003\*

**Tabelle 3.32.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Phobische Angst“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Phobische Angst	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.24 $\pm$ 1.03	0.00	1.89	3	0.6 <sup>1)</sup>
3 Monate	0.41 $\pm$ 1.63	0.00			
6 Monate	0.41 $\pm$ 1.77	0.00			
1 Jahr	0.39 $\pm$ 1.62	0.00			

1) Einzelvergleiche n.s.

**Tabelle 3.33.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Paranoides Denken“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Paranoides Denken	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.26 $\pm$ 1.13	0.00	9.41	3	0.02* <sup>1)</sup>
3 Monate	0.40 $\pm$ 1.53	0.00			
6 Monate	0.41 $\pm$ 1.76	0.00			
1 Jahr	0.40 $\pm$ 1.44	0.00			

1) Einzelvergleiche n.s.

**Tabelle 3.34.: Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Psychotizismus“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)**

Psychotizismus	M $\pm$ SD	Median	$\chi^2$	df	p-Wert
vor Therapie	0.59 $\pm$ 2.05	0.00	5.64	3	0.13 <sup>1)</sup>
3 Monate	0.65 $\pm$ 2.32	0.00			
6 Monate	0.72 $\pm$ 2.75	0.00			
1 Jahr	0.53 $\pm$ 2.29	0.00			

1) Einzelvergleiche n.s.

## 4. Diskussion und Schlussfolgerungen

Es werden im Folgenden die im Kapitel „Fazit zur Fragestellung“ entwickelten Fragen interpretiert und beantwortet. Dabei sollen jeweils zunächst die Ergebnisse des Beck Depression Inventory (BDI) und sodann die des Symptom Checklist 90-Revised (SCL 90-R) diskutiert und den Prävalenzdaten anderer Studien der vergangenen Jahre gegenüber gestellt werden. Des Weiteren werden die Ergebnisse in Hinblick auf Unterschiede bezüglich des Geschlechts sowie auf Differenzen der verschiedenen drop out Subgruppen erörtert. Nach der kritischen Betrachtung der Methoden werden abschließend Schlussfolgerungen für die psychiatrische Behandlung von Patienten mit malignem Melanom unter IFN- $\alpha$  Therapie gezogen.

### 4.1. Interpretation der Ergebnisse des Beck Depression Inventory

#### 4.1.1. Interpretation der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores

→ Wie häufig und mit welcher Intensität entwickeln Patienten unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  eine depressive Symptomatik im Rahmen von Erfassungen durch Selbstratingfragebögen? Gibt es einen Zeitpunkt des maximalen Depressivitätsanstieges im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie?

Die in dieser Studie gefundenen Depressivitätswerte waren insgesamt niedriger als erwartet (bei einem Cut-off Wert auf der BDI-Skala von 10 für milde bis moderate Depression). Besonders der äußerst niedrige Mittelwert der BDI-Gesamtscores von vor Beginn der IFN-Behandlung mit einem Wert von 0.7 fällt auf. Aber auch die Werte im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie blieben mit Scores von unter 1.4 weit unter dem Cut-off Wert.

Obwohl die meisten Patienten also unter der adjuvanten Therapie mit IFN- $\alpha$  im ersten Jahr bei direkter Betrachtung der Skalenwerte nur subklinische depressive Symptome entwickelten, so war insgesamt dennoch ein signifikanter Anstieg der

Depressivitätsscores von vor Beginn der Therapie bis über den Verlauf der Behandlung festzustellen.

Insgesamt zeigt die hier vorgestellte Studie bezüglich der Inzidenz von klinisch messbarer depressiver Symptomatik unter Niedrigdosistherapie mit 5% (14 Pat.) von den Patienten, die innerhalb des ersten Jahres alle Fragebögen ausgefüllt haben, eher zu niedrige Werte. Nur 4 Patienten (1,4% von 282 Pat.) erreichten BDI-Werte von  $\geq 18$ , welche für eine schwere depressive Symptomatik sprechen. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bisherige Cut-off Werte auf unser Kollektiv nicht anwendbar scheinen, da die Patienten zu niedrige Werte angaben. Zu niedrige Werte ( $< 4$ ) bedeuten Werte unter sogenannten gesunden Normalkollektiven und können auf eine Art „Verdrängung“ jeglicher psychischer Symptome hinweisen (Groth-Marnat et al., 1990).

Der Grund hierfür ist also unter anderem im Copingverhalten der Patienten zu suchen, welches Bewältigungsstrategien von (schwer) kranken Patienten beschreibt. Die Patienten setzen sich nach Diagnosestellung mit ihrer Krebserkrankung unter Zuhilfenahme von bestimmten Copingstrategien auseinander. So kann man die psychischen Reaktionen von schwer kranken Patienten nach Kübler-Ross in 5 Phasen einteilen (Kübler-Ross, 1969):

- 1.) Nicht- Wahr- Haben- Wollen
- 2.) Ablehnung und Verdrängung
- 3.) Verhandeln
- 4.) Depression
- 5.) Annehmen

Da mit der IFN- $\alpha$  Therapie bereits kurz nach Diagnosestellung begonnen wurde, kann die Tatsache, dass sich viele der Patienten zu der Zeit im Stadium des Nicht-Wahrhaben-Wollens und der Verdrängung befanden, eine Rolle bezüglich der niedrigen angegebenen Werte spielen. So fanden auch Flatten und Kollegen in ihrer Studie zu „Traumatischen und psychosozialen Belastungen bei Patienten mit akuter Tumorerkrankung“, dass die betroffenen Patienten in der Akutphase die psychosoziale Belastung hinsichtlich der meisten Belastungsfaktoren als niedrig einstufte (Flatten et al., 2003).

Weitere mögliche Gründe für die in dieser Studie gefundenen relativ niedrigen Depressivitätswerte werden aus Gründen der Übersichtlichkeit im Abschnitt „Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden“ erläutert.

Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit denen der aktuellen Literatur sticht vor allem die breite Varianz bezüglich der Prävalenz des Auftretens von Depressionen im Rahmen einer IFN- $\alpha$  Therapie zwischen den einzelnen Studien hervor (Raison et al., 2005; Wichers et al., 2002). Die tatsächliche Inzidenz depressiver Symptomatik ist unter anderem deshalb schwierig festzulegen, da die verschiedenen Forschungsgruppen unterschiedliche Kriterien und Methoden zur Depressionsbestimmung verwendet haben (Trask et al., 2000). Für die uneinheitliche Studienlage sind jedoch noch weitere Faktoren ursächlich:

Zum einen können unterschiedliche Dosierungen von Bedeutung sein. So kommt es unter einer Hochdosistherapie mit IFN- $\alpha$  häufiger zum Auftreten von psychiatrischen Nebenwirkungen als unter einer Niedrigdosistherapie, wie sie in dieser Studie verabreicht wurde (Kirkwood et al., 2002).

Kirkwood et al. beispielsweise behandelten ihre Patienten (n= 287) mit Hoch-Risiko-Melanom im Rahmen der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1684 Studie mit einer Hochdosistherapie von 20 MIU/m<sup>2</sup> i.v. an 5 Tagen pro Woche über den Zeitraum von 4 Wochen, gefolgt von einer IFN- $\alpha$  Therapie von 10 MIU/m<sup>2</sup> i.v. dreimal pro Woche über einen Zeitraum von 48 Wochen (Kirkwood et al., 1996). Hierbei wurde im Rahmen der nichtpsychiatrischen Erfassung von unerwünschten Ereignissen bei 40% der Patienten eine depressive Symptomatik festgestellt. Bei 2- 10% der Probanden war eine psychiatrische Intervention oder eine Dosisminderung auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen nötig (Kirkwood et al., 1997).

Auch in der Arbeit von Musselmann und Mitarbeitern lag die Inzidenz derjenigen Patienten mit malignem Melanom unter Hochdosistherapie, bei welchen die psychiatrischen diagnostischen Kriterien einer „major depression“ nach DSM-IV zutrafen, bei 45% während der dreimonatigen Behandlungsdauer (Musselman et al., 2001). Die gemessenen Inzidenzen von einzelnen depressiven Symptomen waren mit 60% für depressive Stimmung und 80% für Müdigkeit während der IFN- $\alpha$  Therapie sogar noch höher (Capuron et al., 2002).

Diverse Studien unter Niedrigdosistherapie hingegen beschreiben geringere Inzidenzen von psychiatrischen Nebenwirkungen im Allgemeinen oder Depressionen im Speziellen (Van Gool et al., 2003).

So untersuchten Caraceni und Mitarbeiter in einer prospektiven kontrollierten Studie die Neurotoxizität von IFN- $\alpha$  in der adjuvanten Melanomtherapie. Dabei konnten innerhalb des einjährigen Beobachtungszeitraumes keine psychiatrischen Symptome bzw. neuropsychiatrischen Beeinträchtigungen unter Niedrigdosistherapie evaluiert werden (n= 113). Die Müdigkeits- und Angstwerte stiegen im Therapieverlauf zwar signifikant an, jedoch blieb ein messbarer Effekt auf eine eventuell geminderte Lebensqualität aus (Caraceni et al., 1998).

In der Studie von Grob und Kollegen wurde die Wirksamkeit einer Niedrigdosistherapie mit IFN- $\alpha$  2a bei 248 Hochrisiko-Melanompatienten über den Zeitraum von 18 Monaten untersucht. Bezüglich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen gaben 16% der Patienten an, unter einer durch IFN- $\alpha$  induzierten depressiven Symptomatik zu leiden. 4% (9 Patienten) brachen die Behandlung auf Grund dessen vorzeitig ab. 8 Patienten von diesen beendeten die Therapie bei einem WHO-Toxizitätsgrad von 1-2. Leider wurde die Art der psychiatrischen Evaluierung in der Studie nicht näher spezifiziert (Grob et al., 1998).

Pehamberger und sein Team prüften in einer ähnlich konzipierten Studie die Effektivität einer adjuvanten Therapie mit IFN- $\alpha$  2a bei 154 Patienten über den Zeitraum von einem Jahr. In dieser Studie brachen 5 Patienten (3%) die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen ab, wobei keines der Symptome notwendigerweise mit der Einnahme von IFN- $\alpha$  zusammenhing. Bei keinem dieser Patienten waren psychiatrische Nebenwirkungen ausschlaggebend (Pehamberger et al., 1998).

In der Untersuchung von Cascinelli (Cascinelli et al., 2001; Cascinelli et al., 1994) wurde 225 Melanom-Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen eine Niedrigdosistherapie mit 3 MIU von IFN- $\alpha$  2a über den Verlauf von 3 Jahren verabreicht. Innerhalb dieser Zeitspanne litt auch hier keiner der Patienten an psychiatrischen Nebenwirkungen oder neuropsychologischen Beeinträchtigungen. Im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe waren zwar die Symptome Müdigkeit und Ängstlichkeit häufiger in der IFN-Gruppe, jedoch zeigte sich kein messbarer Effekt in Hinblick auf die Lebensqualität (Caraceni et al., 1998). Ein möglicher Grund für die unterdurchschnittliche psychische Belastung könnte der alleinige Fokus auf die Wirksamkeit von IFN- $\alpha$  sein und nicht auf die Nebenwirkungen. Zudem wurde in der

Arbeit nicht näher definiert, inwieweit die Patienten bezüglich psychiatrischer Nebenwirkungen aufgeklärt wurden.

Als weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien zu den psychiatrischen Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$  Therapie sind die unterschiedlichen Definitionen von „Depression“ nennen. In früheren Studien tendierte man eher dazu, „Depression“ als ein Syndrom ohne psychiatrische Kontrolle zu definieren, welches auf einer Selbsteinschätzung des Patienten basierte (siehe auch Raison et al., 2005). Hierbei waren die Depressionsraten unter IFN- $\alpha$  Therapie eher niedrig. Zum Beispiel konnten Davis und Kollegen in einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie zeigen, dass nur 9% der Patienten, welche wöchentlich 3 MU IFN- $\alpha$  über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten, an einer Depression litten. Diese Werte waren nicht signifikant höher als die Depressionsrate der Kontrollgruppe mit 8% (Davis et al., 1989). Im Gegensatz hierzu weisen Studien, welche „Depression“ als ein Syndrom von zusammenhängenden Symptomen definieren und/oder depressionsspezifische vom Psychiater beim Patienten angewandte Skalen zur Evaluierung nutzen, tendenziell höhere Depressionswerte auf.

So zeigte die Studie von Schaefer und Kollegen, in welcher 45 Melanom-Patienten über den Zeitraum von 6 Monaten mit IFN- $\alpha$  (3x 3MU/ Woche) behandelt wurden, etwas höhere Depressivitätswerte. Von diesen erfüllten 31% die Kriterien einer „major depression“ (Zung Self-Rating Depression Scale > 50). Ein weiterer möglicher Grund für die relativ hohen Depressionswerte in dieser Studie könnte sein, dass keiner der evaluierten Patienten während der Studie Antidepressiva oder andere Psychopharmaka einnahm (Schaefer et al., 2004).

Ebenso zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Ausprägungen von psychiatrischen Nebenwirkungen unter adjuvanter IFN- $\alpha$  Therapie kann es beim Vergleich der Werte von Melanompatienten mit denen von Hepatitis C Patienten kommen, da Depressivität bei Hepatitis C ein Symptom der Erkrankung sein kann (Dieperink et al., 2000). So sind die durchschnittlichen Depressionsraten bei Patienten mit chronischer Hepatitis etwas höher als diejenigen der Melanompatienten, die BDI-Durchschnittswerte jedoch massiv höher. Hierbei spielt die subjektiv empfundene Belastung, auf welche Selbstrating-Fragebögen den Fokus setzen, eine große Rolle. So erreichten in einer Studie mit 38 chronischen Hepatitis Patienten von Lieb und

Kollegen nach einer 12-wöchigen Behandlung mit IFN- $\alpha$  ca. 20% der Patienten depressive BDI-Scores (Lieb et al., 2006).

Vergleichsgruppen sind in den vorgestellten Studien wie in der vorliegenden Doktorarbeit kaum erhoben worden, da ein Vergleich der Werte mit denen von Patienten mit bereits metastasiertem malignen Melanom auf Grund der völlig anderen psychosozialen Belastung bei schlechterer Prognose und geringerer Gesamtüberlebenszeit nicht sinnvoll wären (Blum et al., 2003).

Die oben erwähnten unterschiedlichen Studienmodelle demonstrieren nochmals eindrücklich, dass ein sinnvoller Vergleich der Ergebnisse untereinander nur dann möglich ist, wenn das Studiendesign ähnlich konzipiert ist.

Für die in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse, welche eine relativ niedrige psychische Belastung unter IFN- $\alpha$  Therapie widerspiegeln, können weitere Erklärungen für die niedrigen Mittelwerte der verwendeten Skalen herangezogen werden:

Zum einen konnten nicht alle Patienten mit auffälligen Werten erfasst werden, da diese häufig auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen die adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  vorzeitig abbrechen (drop outs). Somit fehlen in den ausgewerteten Gesamtscores beispielsweise die Daten von etwa 5% der Patienten (38 Pat.), deren Ausfüllen der Fragebögen eventuell zu höheren Prävalenzdaten in der Gesamtstichprobe geführt hätten.

Zum anderen wurden einige derjenigen Patienten, welche an einer Depression oder unter einer starken subjektiven Belastung litten, mit Antidepressiva und anderen Therapiealternativen (Gesprächstherapie etc.) im Rahmen der psychiatrischen Betreuung behandelt. Somit entsprechen deren Werte nicht mehr der tatsächlichen psychischen Belastung durch die IFN- $\alpha$  Therapie.

Weitere Einzelheiten zum Studienaufbau und dessen Interpretation in Bezug auf die in dieser Studie erhobenen Prävalenzdaten sind im Abschnitt 4.3. („Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden“) zu finden.

#### **4.1.2. Interpretation der Ergebnisse einzelner Symptomverläufe des BDI**

→ Gibt es einzelne Symptome, welche besonders zur Verschlechterung der depressiven Symptomatik beitragen?

Besonders auffällig ist der hochsignifikante Anstieg des Items „Ermüdbarkeit“ innerhalb der ersten 3 Therapiemonate der IFN- $\alpha$  Therapie. Im Verlauf des ersten Behandlungsjahres blieb das Symptom „Ermüdbarkeit“ auf ähnlich hohem Niveau bestehen.

Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen anderer Studien, in welchen die Patienten unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  vor allem an Müdigkeit litten. Caraceni und Mitarbeiter beispielsweise fanden in ihrer Studie zur neurologischen Toxizität unter Niedrigdosistherapie bei 21.6% der Patienten (n= 37) einen signifikanten Anstieg der Müdigkeit (Caraceni et al., 1998).

Unter Hochdosistherapie lag die Anzahl der betroffenen Patienten mit 96% in der ECOG 1684 Studie sogar noch deutlich höher (Kirkwood et al., 1996). So scheint der häufigste dosislimitierende Faktor bei diesem Therapiekonzept das Symptom Müdigkeit zu sein (Dalakas et al., 1998).

Interessant ist, dass in der Untersuchung von Trask und Kollegen die Werte des BDI im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie unter Hochdosistherapie signifikant anstiegen, wohingegen die Scores des BSI (Brief Symptom Inventory) keine signifikanten Veränderungen zeigten, obwohl beide Selbstratingskalen depressive Zustände evaluieren. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass nur der BDI somatische Symptome, wie zum Beispiel die Ermüdbarkeit, einschließt (Trask et al., 2004). Obwohl „Müdigkeit“ bzw. „Ermüdbarkeit“ ein häufiges Symptom der Depression ist, könnte sie auch als Folge der Krebserkrankung oder durch differente Mechanismen im Rahmen der IFN- $\alpha$  Therapie, z.B. durch Hypothyreoidismus oder Hirnmetastasen, entstehen (Schaefer et al., 2002a; Vial et al., 1994). Weiss stellt in ihrer Untersuchung zum Sicherheitsprofil der IFN- $\alpha$  Therapie sogar fest, dass die Tests zum psychiatrischen Zustand der Patienten eventuell nicht direkt eine durch IFN entstandene Depression evaluieren, sondern dass das Symptom der Lethargie als solche missverstanden werden könne (Weiss, 1998). Auch Raison und Mitarbeiter halten es für möglich, dass das Symptom „Müdigkeit“ nicht der Ausdruck von Depressivität ist, sondern vielmehr ein Symptom des Nebenwirkungskomplexes „Grippales-Infekt-Syndrom“ im Rahmen einer inflammatorischen Immunantwort (Raison et al., 2005).

Ebenso können auch die in dieser Studie signifikant erhöhten Symptome „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“ und „Gewichtsverlust“ sowohl als Symptom der Depression als auch als Zeichen des „Grippalen-Infekt-Syndromes“ gedeutet werden (Van Gool et al., 2003).

Des Weiteren ist das Item „Libidoverlust“ im ersten Jahr der Behandlung mit IFN- $\alpha$  kontinuierlich und hochsignifikant angestiegen. Dies korreliert mit der aktuellen Literatur. So beschrieben Schäfer und Mitarbeiter in ihrem Review zu psychiatrischen Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$  Therapie die verminderte Libido als ein häufiges Symptom einer eventuell auftretenden depressiven Episode (Schaefer et al., 2002a). Insgesamt sollte bei der psychiatrischen Untersuchung der Patienten auf diese oben beschriebenen Symptome mit besonderem Augenmerk geachtet werden, da sie durch einen signifikanten Anstieg früh über eine etwaige Depressivität Aufschluss geben könnten.

## **4.2. Interpretation der Ergebnisse der Symptom Checklist 90-R**

→ Wie groß ist die subjektive Belastung der Patienten unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  im Rahmen von Erfassungen durch Selbstratingfragebögen? Gibt es einen Zeitpunkt des maximalen Belastungsanstieges im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie?

### **4.2.1. Interpretation der Ergebnisse der SCL 90-R-Gesamtscores**

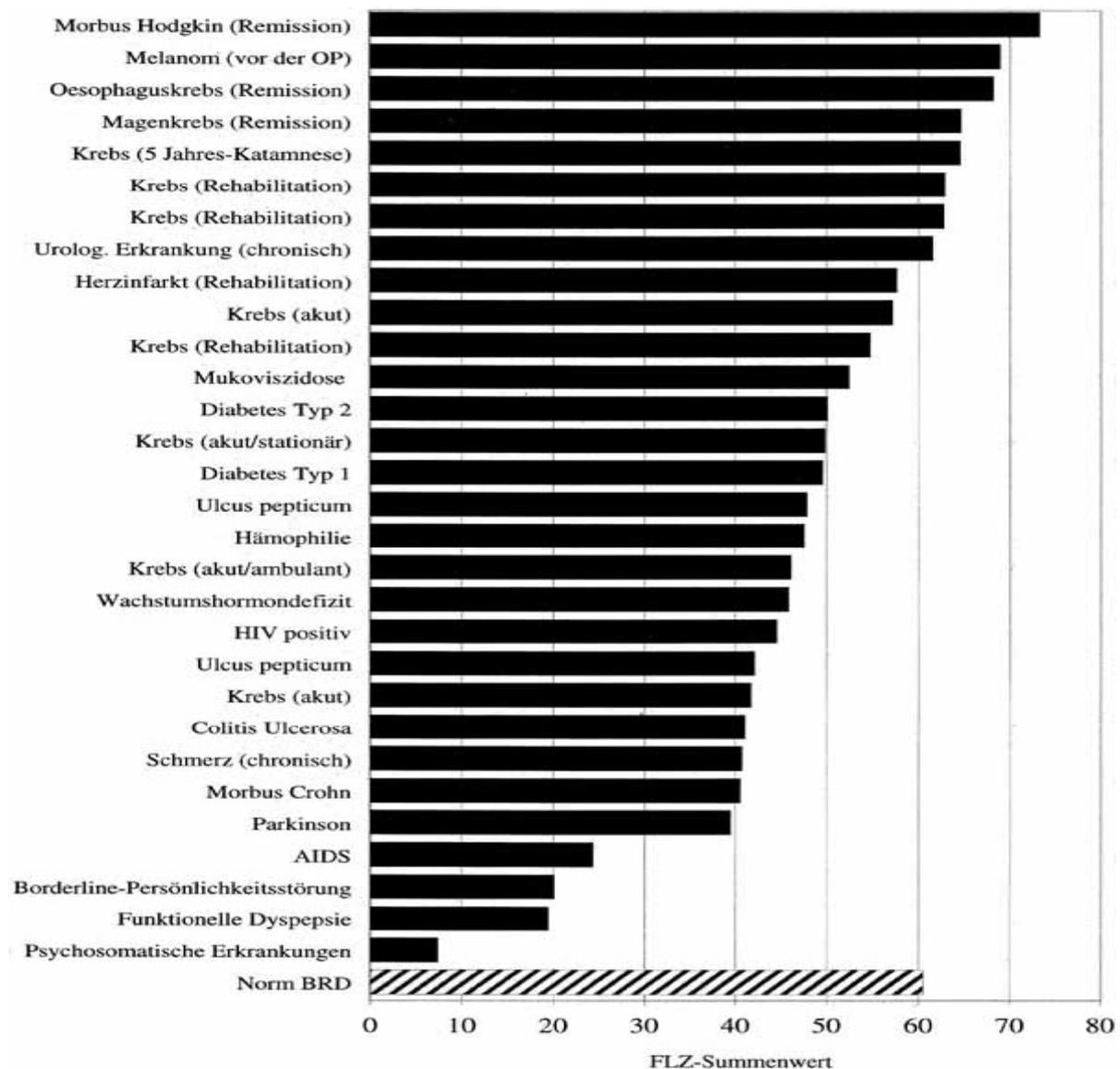
Ähnlich wie die niedrigen Werte des BDI haben auch die im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie nur mäßig erhöhten Gesamtscores des SCL 90-R, welcher weitere psychische und somatische Symptome eruieren sollte, überrascht.

Zwar sind auch die Scores des SCL 90-R unter Interferon-Therapie signifikant angestiegen, die Durchschnittswerte lagen jedoch mit 10.45 ( $\pm$  24.04) nach 3 Therapiemonaten weit unter dem cut-off Wert von  $\geq$  60 Punkten, der eine psychopathologisch relevante Symptomatik anzeigen soll. Mit etwas niedrigeren Mittelwerten nach 6 und 12 Monaten lagen die Gesamtscores sogar erneut unter den Werten der Normstichprobe (siehe auch Abschnitt 2.3.). Das deutet auch bei den SCL 90-R Werten auf einen vorhandenen Coping-Mechanismus der Vermeidung und Verdrängung hin, wie es auch schon bei den BDI Werten diskutiert wurde.

Lagen vor Beginn der Therapie gerade 1,2% (3 Pat.) der Patienten über dem Cut-off Score von 60, so waren es nach 3 Monaten 4,3% (12 Pat.), nach 6 Monaten 3,6% (10

Pat.) und nach einem Jahr 3,9% (11 Pat.). Alle wesentlichen Veränderungen traten also in den ersten 3 Therapiemonaten auf und blieben im weiteren Verlauf konstant. Insgesamt gaben nur 6,0% (17 Pat.) derjenigen Patienten an, welche innerhalb des ersten Jahres der Therapie die psychiatrischen Fragebögen ausgefüllt haben, zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb des ersten Therapiejahres von einer psychopathologisch relevanten Symptomatik betroffen gewesen zu sein.

**Abb. 4.1.: Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen und der deutschen Norm; n = 10712 (Herschbach, 2002)**



Dieses Ergebnis ist zunächst erstaunlich, wenn man bedenkt, dass sämtliche Probanden unlängst mit der Diagnose „Hautkrebs“ konfrontiert wurden. Es gibt jedoch

in der Psychologie Ansätze, welche die in dieser Studie gefundene niedrige Symptombelastung der Melanompatienten unter IFN- $\alpha$  zu erklären versuchen:

Ein Grund für die in dieser Studie vorgestellten relativ niedrigen Depressions- und SCL 90-R-Werte kann in einem empirischen Phänomen zu finden sein, dem „Zufriedenheitsparadox“. Dieser Begriff beschreibt, dass sich objektiv negative Lebensumstände, wie beispielsweise eine Tumorerkrankung, in nur relativ geringem Maße auf die subjektive Lebensqualität auswirken. Abbildung 4.1. zeigt den Summenwert des allgemeinen Moduls der FLZ<sup>M</sup> (Questions on Life Satisfaction, Fragebogen zur Lebensqualitäts-Messung) als Ausdruck der subjektiv empfundenen Lebensqualität verschiedener Diagnosegruppen (Henrich & Herschbach, 2000).

Dabei fällt auf, dass Krebs-Patienten in Rehabilitation oder Remission die besten Werte angaben. Die Werte der Melanompatienten (vor OP) lagen hierbei sogar über den Werten der Durchschnittsbevölkerung.

Da das Konstrukt Lebensqualität subjektive Einschätzungen zum Befinden einer Person beschreibt, ist es nicht verwunderlich, dass Melanompatienten mit überdurchschnittlicher Lebensqualität umgekehrt niedrige Werte im SCL 90-R angeben, welcher die subjektive Belastung eruiert.

#### **4.2.2. Einordnung und Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu Referenzgruppen**

Bisher gibt es nur wenige Studien, die den SCL 90-R für Untersuchungen zum subjektiven Befinden unter IFN- $\alpha$  Therapie verwendet haben, obwohl die Skala ursprünglich entwickelt wurde, um unter anderem Effekte psychopharmakologischer Interventionen zu erkennen und zu erfassen. Eine Möglichkeit, die in dieser Studie erhobenen Daten mit anderen Populationen zu vergleichen und somit einordnen zu können, ist die Gegenüberstellung zu Referenzwerten.

Hierbei wurden die gemessenen SCL 90-R Werte der Patienten mit malignem Melanom unter IFN- $\alpha$  Therapie mit den Referenzwerten des SCL 90-R von Franke (1977) verglichen. Sämtliche Mittelwerte der Subskalen, die Subskala für „Paranoides Denken“ ausgenommen, lagen schon vor Beginn der IFN- $\alpha$  Therapie, jedoch nach Diagnosestellung, höher als die gemessenen Norm-Referenzwerte für Gesunde. Besonders deutlich war der Unterschied der Depressions-Subskala zu den Normwerten (Tabelle 4.1.). Allerdings lagen die Werte insgesamt noch deutlich unter dem Cut-off

Wert von 60 für alle Subskalen zusammen. Insgesamt sind unsere Werte von vor Therapiebeginn am ehesten mit den Werten einer Referenzgruppe von HIV-positiven Patienten zu vergleichen.

Im Verlauf der IFN- $\alpha$  Behandlung wurde der Unterschied zwischen den von Franke gemessenen Normwerten für Gesunde und den Werten unter Therapie größer. Dabei lagen die Werte der Subskalen für „Somatisierung“ und „Depressivität“ zum Therapiezeitpunkt nach 3, 6 und 12 Monaten sogar signifikant höher als die Normwerte für die Gruppe der an Schizophrenie leidenden Patienten, welche unter den Referenzgruppen die höchsten Werte zeigt.

Die im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Therapie evaluierten Werte der verschiedenen Subskalen korrelierten auch hier am ehesten mit den Werten, welche in der Referenzgruppe der HIV-Infizierten gemessen wurden.

**Tabelle 4.1.: Referenzwerte der Skalenwerte nach Franke für Normal Gesunde (n = 1006), HIV infizierte (n = 568), substanzabhängige (n = 24) und schizophrene Patienten (n = 47) im Vergleich zu Pat. mit malignem Melanom vor und während der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282; Mittelwerte der Zeitpunkte: 3, 6 u. 12 Monate)**

Skalenwerte nach SCL 90-R	Norm	HIV	Substanz abh.	Schiz.	Vor IFN $\alpha$ -Ther. (M)	Während IFN $\alpha$ -Ther. (M)
<b>Somatisierung</b>	0.35 $\pm$ 0.3	0.79 $\pm$ 0.7	0.74 $\pm$ 0.8	1.19 $\pm$ 0.9	0.92 $\pm$ 2.85	2.43 $\pm$ 4.62
<b>Zwanghaftigkeit</b>	0.47 $\pm$ 0.4	0.85 $\pm$ 0.7	1.15 $\pm$ 0.9	1.47 $\pm$ 0.9	0.89 $\pm$ 2.09	1.40 $\pm$ 3.54
<b>Unsich. im Sozialk.</b>	0.41 $\pm$ 0.4	0.72 $\pm$ 0.7	0.86 $\pm$ 0.6	1.31 $\pm$ 0.9	0.42 $\pm$ 1.90	0.78 $\pm$ 2.62
<b>Depressivität</b>	0.40 $\pm$ 0.4	1.00 $\pm$ 0.7	1.23 $\pm$ 0.8	1.51 $\pm$ 0.8	1.20 $\pm$ 3.20	1.79 $\pm$ 4.36
<b>Ängstlichkeit</b>	0.29 $\pm$ 0.3	0.78 $\pm$ 0.7	0.13 $\pm$ 1.0	1.49 $\pm$ 1.0	0.78 $\pm$ 2.11	0.98 $\pm$ 2.84
<b>Aggressivität</b>	0.31 $\pm$ 0.3	0.60 $\pm$ 0.6	0.61 $\pm$ 0.5	1.05 $\pm$ 1.0	0.37 $\pm$ 1.20	0.58 $\pm$ 1.66
<b>Phobische Angst</b>	0.14 $\pm$ 0.2	0.46 $\pm$ 0.6	0.75 $\pm$ 0.8	1.22 $\pm$ 1.1	0.24 $\pm$ 1.03	0.40 $\pm$ 1.67
<b>Paranoides Denken</b>	0.35 $\pm$ 0.4	0.65 $\pm$ 0.7	0.69 $\pm$ 0.6	1.49 $\pm$ 1.0	0.26 $\pm$ 1.13	0.40 $\pm$ 1.58
<b>Psychotizismus</b>	0.18 $\pm$ 0.2	0.59 $\pm$ 0.5	0.57 $\pm$ 0.5	1.23 $\pm$ 1.0	0.58 $\pm$ 2.04	0.63 $\pm$ 2.42

(M) = Patienten mit malignem Melanom

Die 3 globalen Kennwerte des SCL 90-R, welche über das Antwortverhalten auf alle Items Auskunft geben (siehe auch Abschnitt 2.2.), lassen sich am ehesten mit denen der Norm-Referenzgruppe vergleichen, wobei deren Werte jeweils höher liegen als diejenigen der Patienten der Studie (Tabelle 4.2.).

Die Werte des PST (Belastungstendenz, positiv symptom total) liegen in allen Referenzgruppen signifikant höher als bei den Werten der Patienten unter IFN- $\alpha$

Therapie. Dies bedeutet, dass innerhalb der Studienpopulation durchschnittlich weniger Items mit einem Wert von  $> 0$  angegeben wurden.

**Tabelle 4.2.: Referenzwerte der globalen Kennwerte nach Franke für Normal Gesunde (n = 1006), HIV infizierte (n = 568), substanzabhängige (n = 24) und schizophrene Patienten (n = 47) im Vergleich zu Pat. mit malignem Melanom vor und während der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282, Mittelwerte der Zeitpunkte: 3, 6 u. 12 Monate)**

Globale KW nach SCL 90-R	Norm	HIV	Substanz abh.	Schiz.	Vor IFN- $\alpha$ Ther. (M)	Während IFN- $\alpha$ Ther. (M)
<b>GSI</b>	0.33 $\pm$ 0.3	0.76 $\pm$ 0.6	0.91 $\pm$ 0.6	1.34 $\pm$ 0.8	0.10 $\pm$ 0.4	0.12 $\pm$ 0.27
<b>PST</b>	23.10 $\pm$ 13.6	39.48 $\pm$ 20.1	-	52.36 $\pm$ 23.8	4.10 $\pm$ 8.5	6.81 $\pm$ 12.42
<b>PSDI</b>	1.22 $\pm$ 0.3	1.58 $\pm$ 0.5	-	2.20 $\pm$ 0.7	0.73 $\pm$ 0.9	0.82 $\pm$ 0.72

(M) = Patienten mit malignem Melanom  
KW = Kennwerte

Dass die Gesamtscores jedoch insgesamt höher als die der Normgruppe waren, lässt auf ein Antwortverhalten schließen, das eine geringe Anzahl von Items überdurchschnittlich hoch bewertete. Es konnte in dieser Studie im Rahmen der SCL 90-R-Auswertung jedoch kein einzelnes Item gefunden werden, welches innerhalb der jeweiligen Subskala stets besonders hoch gepunktet wurde.

Insgesamt lässt sich keine deutliche Korrelation zwischen den Patienten mit malignem Melanom und einer der von Franke untersuchten Referenzgruppen finden.

#### 4.2.3. Interpretation der Ergebnisse einzelner Symptomgruppen

→ Gibt es Symptomgruppen, welche besonders zur Verschlechterung des subjektiven Befindens beitragen?

Bei Betrachtung der einzelnen Subskalen des SCL 90-R fällt auf, dass auch hier die wesentlichen Veränderungen in den ersten 3 Monaten der Therapie statt fanden, um dann im weiteren Verlauf der Behandlung auf relativ konstantem Niveau zu bleiben. Dies korreliert mit den Ergebnissen von Yokoyama und Mitarbeitern, die in Ihrer Studie zu psychiatrischen Nebenwirkungen von Interferonen fanden, dass 90 % der Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$  in den ersten 3 Therapiemonaten auftreten (Yokoyama et al., 1996).

In der prospektiven Studie zur kognitiven Beeinträchtigung bei Patienten mit chronischer Hepatitis unter Niedrigdosistherapie mit IFN- $\alpha$  von Lieb und Kollegen zeigen 3 Subskalen des SCL 90-R signifikante Veränderungen während der Interferon-Behandlung: „Somatisierung“ stieg an, „Unsicherheit im Sozialkontakt“ und „paranoides Denken“ offenbarten niedrigere Werte im Verlauf (Lieb et al., 2006).

In der hier vorgestellten Studie legten die Subskalen Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt, Aggressivität, paranoides Denken und Depression signifikante Anstiege über den Zeitraum des ersten Jahres der Therapie dar. Hierbei zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen der von BDI und SCL 90-R gemessenen Depressivität (siehe auch Abschnitt 3.2.1.).

### **4.3. Interpretation der Ergebnisse nach Geschlecht**

→ Gibt es Unterschiede in der Ausprägung der Nebenwirkungen zwischen Frauen und Männern bzw. stellt das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für die adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  dar?

#### **4.3.1. Interpretation der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores nach Geschlecht**

Bei dem Vergleich der Geschlechter zeigt sich, dass die Frauen im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$  Behandlung signifikant depressivere Werte angaben als die Männer. Dieses Ergebnis entspricht der Geschlechterverteilung, wie sie auch in der Literatur allgemein für die Anfälligkeit von affektiven Störungen und Angststörungen beschrieben wird (Raison et al., 2005).

Die Werte der weiblichen Studienteilnehmer waren bereits vor Beginn der Therapie nahezu doppelt so hoch wie die der Männer und verdoppelten sich bis hin zum 3. Therapiemonat nochmals. Dahingegen stiegen die BDI-Werte der männlichen Subpopulation nur um etwa die Hälfte des Anfangswertes bis hin zum Zeitpunkt nach 3 Monaten. Die höchsten Werte wurden bei beiden Geschlechtern nach 6 Monaten erreicht.

Insgesamt waren 57% der Patienten, welche eine depressive Symptomatik angaben, Frauen. Von einer schweren depressiven Symptomatik ( $BDI \geq 18$ ) waren jedoch ausschließlich Frauen betroffen. Dies korreliert mit der oben beschriebenen stärkeren depressiven Belastung der weiblichen Subpopulation.

Bis heute gibt es keine verfügbare Studie, die sich explizit mit der Geschlechterverteilung bei der Entstehung von Depressionen unter IFN- $\alpha$  Therapie bei Melanompatienten beschäftigt. Eingehender untersucht wurde diese Fragestellung bisher bei Patienten mit chronischer Hepatitis unter IFN- $\alpha$  Behandlung. Allerdings ist hierbei die Studienlage bezüglich des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor für die Entstehung von depressiven Episoden unter IFN- $\alpha$  Therapie äußerst divergent. Zwar konnte das weibliche Geschlecht als Risikofaktor bereits mehrfach bestätigt werden (Fontana et al., 2002; Gohier et al., 2003; Koskinas et al., 2002), andererseits widersprechen andere Arbeiten zu diesem Thema diesen Ergebnissen (Bonaccorso et al., 2002a; Kraus et al., 2003; Miyaoka et al., 1999).

Die in dieser Studie erhobenen Werte sprechen also für eine durchschnittlich häufigere und höhere depressivere Belastung innerhalb der weiblichen Subpopulation. Das weibliche Geschlecht kann demnach zumindest in unserer Studie als Risikofaktor für die Entstehung von depressiver Symptomatik im Rahmen einer IFN- $\alpha$  Therapie bei Patienten mit malignem Melanom gesehen werden.

#### **4.3.2. Interpretation der Ergebnisse der SCL 90-R-Gesamtscores nach Geschlecht**

Ähnlich wie bei den Ergebnissen des BDI fanden sich auch bei der Auswertung der Gesamtscores des SCL 90-R deutlich höhere Werte bei den weiblichen Studienteilnehmer. Ebenso lagen die Prävalenzdaten zur subjektiven Belastung bereits vor Beginn der Therapie bei den Frauen mehr als doppelt so hoch wie bei den Männern. Die eindrucklichste Veränderung zeigten sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Probanden die Werte von vor Therapiebeginn bis hin zum 3. Therapie-monat. Danach blieben die Werte jeweils in etwa auf konstantem Niveau. Etwa 53% der Patienten, welche eine psychische oder somatische Symptombelastung angaben, waren Frauen.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass das weibliche Geschlecht zwar nur wenig häufiger an subjektiver Belastung leidet, dafür jedoch mit höherer Intensität. Somit kann

die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht als Risikofaktor für die Entstehung einer stärkeren subjektiven Belastung unter IFN- $\alpha$  Therapie gewertet werden. Da die mittels psychometrischen Fragebogens ermittelte, subjektiv empfundene Belastung der Patienten mit deren Lebensqualität korreliert (Herschbach, 2002), sind Einbußen in Hinsicht auf die Lebensqualität vor allem beim weiblichen Geschlecht zu vermuten. Engmaschige, therapiebegleitende Kontrollen sollten die Folge sein, um einer eventuellen Situationsverschlimmerung schnell und kompetent zu begegnen und so einen möglichen Therapieabbruch verhindern zu können.

Unseres Wissens nach fehlen derzeit Studien, die sich mit den Geschlechterunterschieden bezüglich der subjektiven Belastung (eruiert mittels des SCL 90-R) unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  beschäftigt haben, sodass an dieser Stelle unsere Ergebnisse nicht mit der aktuellen Literatur verglichen werden können.

#### **4.4. Interpretation der Ergebnisse nach drop out Subpopulationen**

→ Haben vorbestehende depressive Zustände bzw. Symptombelastungen eine Wertigkeit als Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen unter IFN- $\alpha$  Behandlung?

##### **4.4.1. Interpretation der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores nach drop out Subpopulationen**

Bei Betrachtung der verschiedenen drop out Subpopulationen fallen zum einen die ähnlichen BDI-Gesamtscores der protokollgerechten Patienten und derjenigen Patienten auf, welche auf Grund von anderen Nebenwirkungen die Studie vorzeitig beendet haben. Zum anderen stechen die hochsignifikant höheren BDI-Gesamtscores bei den Patienten hervor, die wegen des Auftretens von psychiatrischen Nebenwirkungen die Therapie mit IFN- $\alpha$  vorzeitig beendeten. Von diesen zeigten 20% (7 Pat.) Werte für eine milde bis moderate Depression oberhalb des cut-offs von  $\geq 10$ . Nur 1 Patient hatte einen BDI-Score von  $\geq 18$  und ist somit als schwer depressiv einzustufen. Insgesamt überraschte das Ergebnis, dass selbst Therapie-Abbrecher auf

Grund von „Depressionen“ im Mittel relativ niedrige BDI-Werte zeigten, die in etwa 80% der Fälle unter dem cut-off Wert für mäßige Depression lagen. Wie bereits im Abschnitt 4.1.1. erwähnt, scheinen bisherige cut-offs auf unser Patientenkollektiv nicht anwendbar zu sein. Die Bildung neuer BDI-cut-off Werte für Melanompatienten ist jedoch aus unseren Daten nicht möglich. Wenn man nämlich den gemittelten relativ niedrigen BDI-Gesamtwert der wegen Depression aus der Studie ausgeschiedenen Patienten als sicheren Wert für eine klinisch relevante Depression annehmen würde, so würden auch bisher psychiatrisch unauffällige Patienten oberhalb des cut-offs liegen.

Trask und Kollegen untersuchten in ihrer Studie den Verlauf von Depression, Müdigkeit sowie die Lebensqualität bei malignen Melanompatienten im Rahmen einer Hochdosistherapie mit IFN- $\alpha$  bei 16 Patienten. Es konnte zwar eine signifikante Erhöhung aller untersuchten Parameter im Verlauf der Therapie gezeigt werden, jedoch erreichten auch in dieser Studie die mittleren Werte der Depressionsskalen (BDI und BSI) nicht die Grenzwerte für eine klinisch signifikante Depression (Trask et al., 2004). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass nicht die Präsenz einer klinischen Depression zu Dosisminderungen oder Therapieabbrüchen führt, sondern vielmehr die erlebten subjektiven Unterschiede im Vergleich zu den Anfangswerten vor Beginn der IFN- $\alpha$  Therapie.

Die meisten der drop out Patienten beendeten die IFN- $\alpha$  Behandlung auf Grund von Nebenwirkungen innerhalb der ersten 3 Monate der Therapie. Dies korreliert insofern mit der Meinung der aktuellen Literatur, als dass ein Großteil der psychiatrischen Nebenwirkungen innerhalb der ersten 3 Monate der adjuvanten IFN- $\alpha$  Therapie auftritt (Schaefer et al., 2002b; Yokoyama et al., 1996). Diese Ergebnisse sind auch vergleichbar mit den Erkenntnissen aus der HCV-Therapie (Mauss et al. 2005; Schäfer et al. 2003; Schäfer et al. 2004).

Insgesamt waren die BDI-Gesamtscores derjenigen Patienten, welche die Therapie auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen beendet haben, bereits vor Beginn der Therapie signifikant höher als die Scores der protokollgerecht teilnehmenden Patienten oder der wegen anderer Nebenwirkungen ausgeschiedenen Patienten. Nach unseren Ergebnissen haben demnach vorbestehende depressive Zustände eine Wertigkeit als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression unter IFN- $\alpha$  bzw. für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie.

So bestätigte auch Capuron in ihrer Untersuchung von allerdings nur 10 Hoch-Risiko-Melanompatienten unter Hochdosistherapie mit IFN- $\alpha$  mittels der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), dass die nebenwirkungsbedingten Effekte von IFN- $\alpha$  auf die Stimmungslage vom initialen affektiven Status der Patienten abhängig sein können (Capuron et al., 1999b).

Schäfer und Mitarbeiter hingegen fanden in ihrer Studie mit 45 Melanompatienten unter Niedrigdosistherapie mit IFN- $\alpha$  keinen Anhalt dafür, dass Patienten mit hohen Depressionswerten vor Beginn der Behandlung generell einem größeren Risiko unterliegen, depressive Episoden während der IFN- $\alpha$  Therapie zu entwickeln (Schaefer et al., 2004).

Unsere Ergebnisse weisen abschließend darauf hin, wie wichtig ein interdisziplinäres Management in der Betreuung der Melanompatienten ist, besonders in den ersten Therapiemonaten. Etwaige Änderungen der Stimmungslage können so schnell erkannt und gegebenenfalls suffizient behandelt werden

#### **4.4.2. Interpretation der Ergebnisse der SCL 90-R-Gesamtscores nach drop out Subpopulationen**

Die Ergebnisse der SCL 90-R Auswertung innerhalb der drop out Subpopulationen verhielten sich in etwa analog der Ergebnisse der BDI-Gesamtscores. Die drop out Patienten zeigten zu allen Zeitpunkten der Befragungen im Mittel signifikant höhere Werte als diejenigen Patienten, welche die Therapie protokollgerecht durchführten. Dabei fielen in allen drop out Subpopulationen vor allem in den ersten 3 Monaten signifikante Anstiege in der Ausprägung der subjektiv erlebten Beeinträchtigung auf.

Insgesamt zeigten rund ein Drittel der wegen psychiatrischer Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschiedenen Patienten (29%) Werte oberhalb des cut-offs von  $\geq 60$  für eine psychopathologisch relevante, subjektiv gefühlte Belastung. Dahingegen wiesen nur 3,7% bzw. 4,0% der Patienten, welche die IFN- $\alpha$  Behandlung auf Grund von anderen Nebenwirkungen abbrachen bzw. die Studie protokollgerecht durchführten, Werte oberhalb des cut-offs auf.

Bei Aufspaltung der drop out Gruppe nach Ursache der Therapie-Abbrüche wurde also deutlich, dass die Gruppe derjenigen Melanompatienten, welche auf Grund von psychiatrischen Nebenwirkungen die IFN- $\alpha$  Behandlung vorzeitig beendete, für den

signifikanten Anstieg der SCL 90-R-Werte innerhalb der drop out Gruppe verantwortlich ist.

Höhere Gesamtscores vor Beginn der Therapie korrelierten positiv mit einer größeren subjektiven Belastung im ersten Jahr der Therapie. Somit können vorbestehende subjektiv empfundene Beeinträchtigungen, auch wenn sie unterhalb des eigentlichen cut-off Wertes liegen, als Risikofaktor für die Entstehung von klinisch signifikanten und therapiebedürftigen subjektiven Belastungen unter IFN- $\alpha$  Therapie gewertet werden.

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Studie die erste, welche sich explizit mit der subjektiven Belastung von Melanompatienten unter Niedrigdosis-IFN-Therapie, gemessen mittels SCL 90-R, befasst, sodass keine uns verfügbaren Studien für eine Untermauerung unserer These vorliegen.

## **4.5. Kritische Betrachtung des Studienaufbaus und der Methoden**

### **4.5.1. Kritische Betrachtung des Studienaufbaus**

Besonders positiv hervorzuheben ist das große Patientenkollektiv von 850 Probanden, auf welches in dieser Studie zugegriffen werden kann. Auch die Anzahl der während des ersten Therapiejahres durchgehend befragten Patienten (n= 282) ist im Vergleich zu vielen anderen Studien überdurchschnittlich hoch (Caraceni et al., 1998; Rataj et al., 2005; Trask et al., 2004). Hierdurch sind zuverlässige Aussagen bezüglich der vorgenommenen Messungen möglich.

Ebenso von Vorteil sind die breite Altersspanne sowie die gleichmäßige Geschlechterverteilung der Patienten, da so bei der Gesamtauswertung der Daten soziodemographische Faktoren eine untergeordnete Rolle spielen.

Als nachteilig zu bewerten hingegen ist die Tatsache, dass bei der Datenerhebung keine weiteren soziodemographischen Daten wie Familienstand, Berufsstand, Herkunft usw. erfasst wurden, sodass in der anschließenden Auswertung nur das Alter und das Geschlecht der Probanden berücksichtigt werden konnten.

Bei kritischer Betrachtung des Studienaufbaus fällt zudem auf, dass durch die strengen Ein- und Ausschlusskriterien eine Vorselektion der Patienten stattgefunden hat, welche die Werte sowohl des BDI´s als auch des SCL 90-R´s beeinflusst haben könnte.

So wurden beispielsweise Patienten mit vorbestehenden psychiatrischen Erkrankungen nicht berücksichtigt, da dies eine Kontraindikation für die Behandlung mit IFN- $\alpha$  darstellt (Roche, 2006). Andere Studien, an welchen auch Patienten mit psychischer oder physischer Prämorbidität teilnahmen, zeigten tendenziell höhere Werte in den verwendeten psychiatrischen Fragebögen (Dieperink et al., 2000; Evans et al., 1999; Schaefer et al., 2002a).

Des Weiteren wurden nur Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium und guter Prognose (bis Stadium IIa, siehe 1.6.) eingeschlossen. Außerdem mussten die Probanden mit einem Karnofsky-Index von mehr als 70% durch einen Fremdbeurteiler (behandelnder Arzt) eingestuft werden. Nur diejenigen Patienten, die zumindest mit Anstrengung eine normale Leistungsfähigkeit erreichen (entspricht einem Karnofsky-Index von 80%), durften an den psychiatrischen Befragungen teilnehmen. Patienten, die auf Grund der Krankheit arbeitsunfähig sind oder fremde Hilfe zur Alltagsbewältigung benötigen, wurden ausgeschlossen.

Dass vor allem Patienten mit gutem psychischen Befinden in die Studie eingeschlossen wurden und die Risikofaktoren für die Entstehung von schweren psychiatrischen Nebenwirkungen minimiert wurden, könnte eine Erklärung für die niedrigen Werte der BDI- und SCL 90-R-Scores darstellen.

Nachteilig in dieser Studie ist zu bewerten, dass eine unbehandelte Kontrollgruppe fehlt. Das Erstellen jener ist jedoch ethisch nicht möglich, da jedem Melanompatienten „mit erhöhtem Metastasierungsrisiko“ laut Deutscher Leitlinie für die Therapie des malignen Melanoms eine Therapie mit IFN- $\alpha$  angeboten werden muss (Garbe et al., 2005). Der Vergleich zu einer Patientenpopulation mit malignem Melanom in fortgeschrittenerem Stadium erscheint deshalb nicht als sinnvoll, da auf Grund der schlechteren Diagnose andere Ausgangsbedingungen bezüglich der subjektiven Belastung und der Stimmungslage zugrunde liegen (Brown et al., 2000). Somit ist eine klare Aussage zur tatsächlichen ursächlichen Beteiligung von IFN- $\alpha$  an der Entstehung einer depressiven Symptomatik nicht zu treffen. Depressionen auf Grund von anderen Ursachen sowie eine Anpassungsstörung im Rahmen der akuten Tumorerkrankung sind demnach nicht auszuschließen.

Vor der Erfassung möglicher Veränderungen des Affektes bzw. des subjektiven Befindens von Melanompatienten unter IFN- $\alpha$  Therapie ist es daher wichtig, den psychischen Zustand der Patienten vor Beginn der Therapie zu evaluieren. Nur so wird man durch IFN- $\alpha$  bedingte Einflüsse deuten bzw. von vorbestehenden Einflüssen abgrenzen können. Somit wurden in der hier vorgestellten Studie die Daten des ersten Jahres unter IFN- $\alpha$  Therapie mit den Werten von vor Beginn der Therapie verglichen.

#### **4.5.2. Kritische Betrachtung der Methoden**

Eine Einschränkung von komplexen prospektiven Studien wie der vorliegenden sind die relativ großen Mengen an fehlenden Daten durch drop outs und somit nicht ausgefüllten Fragebögen. Bei der Auswertung der Patientendaten konnten jedoch auf Grund der zu verwendenden statistischen Tests (Friedman und Wilcoxon) nur diejenigen Patienten im Verlauf beobachtet werden, die alle Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten ausgefüllt hatten (n= 282). Um eine Verfälschung der Daten zu vermeiden, wurde auf eine Auffüllung der fehlenden Daten zu den nachfolgenden Befragungszeitpunkten verzichtet („last observation carried forward“), was als Vorteil anzusehen ist.

Patienten, die aus verschiedenen Gründen, also auch aus psychischen Gründen, die Studie nicht beendet haben, konnten somit nicht ausgewertet werden. Hierbei muss beachtet werden, dass vor allem Patienten mit gravierenden Nebenwirkungen die adjuvante Therapie vorzeitig beendeten. Folglich fehlen die Werte derjenigen Patienten in der Gesamtauswertung, deren Leidensdruck durch die psychiatrischen Nebenwirkungen besonders groß war.

Um dennoch die psychiatrische Belastung der drop out Patienten evaluieren zu können, wurden die Daten der gedroppten Patienten im Rahmen dieser Dissertation gesondert ausgewertet (siehe 3.2.3. und 3.3.4.).

Der in dieser Studie verwendete Selbstbeurteilungsfragebogen BDI ist prinzipiell zur Depressivitätsmessung geeignet. Studien zur differentiellen Validität des BDI's zeigen ein gutes Diskriminanzvermögen zwischen depressiven und nicht depressiven Probanden (Grässlin, 2004).

Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass der BDI auch somatische Symptome der Depression einschließt, welche auch bei diversen nicht psychiatrischen Krankheiten vorkommen können und somit unter Umständen das Ergebnis nach oben hin

verfälschen können (Trask et al., 2000). Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Fluktuationen bezüglich der gemessenen Symptome nicht in Beziehung zur IFN- $\alpha$  Therapie stehen.

Zusätzliche psychiatrische Untersuchungen oder Fremdrating-Skalen kamen in dieser Studie nicht zum Einsatz. Diese wären hilfreich gewesen, um klinisch zu überprüfen, ob unter den Patienten mit relativ niedrigen BDI-Werten objektivierbare, klinisch signifikante depressive Symptome zu finden sind bzw. ob diese also höhere Werte gezeigt hätten. Dieses Vorgehen war aber logistisch und finanziell nicht durchführbar.

Der Vorteil von Selbstbeurteilungsverfahren ist, dass es im Rahmen einer psychiatrischen Diagnostik viele Merkmale gibt, die nur vom Patienten selbst adäquat eingeschätzt werden können. Nur der Patient hat Zugriff auf die Gesamtheit seiner Erfahrungen und kann tatsächlich Auskunft über seine Stimmungen und Gefühle geben, wohingegen der Beobachter nur einen kleinen Teil des Verhaltens beurteilen kann (Goodwin & Jamison, 1990).

Allerdings gibt es Grenzen für den Einsatz von Selbstratingskalen. So erlaubt die Fremdeinschätzung durch den erfahrenen Diagnostiker eine bessere Differenzierung zwischen Teilbereichen, die mittels Selbsteinschätzung kaum getroffen werden können, etwa die Unterscheidung zwischen Angst und Depression (Möller, 1991). Des Weiteren muss der Patient für die Bearbeitung eines Selbstratings bestimmte kognitive Voraussetzungen erfüllen (Faustregel IQ >80) und zudem ein Mindestmaß an Introspektions- und Selbstreflexionsfähigkeit besitzen. Außerdem wird die Bereitschaft des Patienten zur Mitarbeit wesentlich durch die Beziehung zum behandelnden Arzt und die Information über den Sinn und Zweck der Untersuchung beeinflusst (Grässlin, 2004).

Bei der Beurteilung von Selbstrating-Depressionsskalen ist zu beachten, dass sich Patienten in der Regel selbst als depressiver einstufen im Vergleich zu Fremdbeurteilungsskalen. Beck erklärte dieses Phänomen damit, dass depressive Erkrankungen charakteristischerweise mit einer negativen und verzerrten Wahrnehmung des Selbst, der Umwelt und der Zukunft einhergehen („Kognitive Triade“, (Beck et al., 1999)).

Im Rahmen dieser Studie haben wir aber einen genau gegenteiligen Effekt mit pathologisch niedriger Einstufung bemerkt. So hat nur ein Bruchteil der Probanden eine depressive Symptomatik entwickelt und es zeigte sich eine Beeinflussung der Werte bei den Tumorpatienten durch Verdrängungsmechanismen. Diese führten demnach in der

vorliegenden Studie bei der Bearbeitung der Selbstrating-Skalen vermutlich zu „falsch“ niedriger Einschätzung der Symptomatik.

#### **4.6. Schlussfolgerungen**

Die in der vorliegenden Studie evaluierten und besprochenen Ergebnisse weisen darauf hin, wie wichtig die Balance zwischen wirkungsvoller Dosierung von IFN- $\alpha$  und vertretbaren Nebenwirkungen ist. Um auch in Zukunft bei optimaler Dosierung Behandlungsabbrüche auf Grund von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen weitestgehend zu vermeiden, ist eine interdisziplinäre Aufklärung zwischen Dermatologen, Onkologen und Psychiatern essentiell.

Vor Behandlungsbeginn mit IFN- $\alpha$  ist es sinnvoll, das psychiatrische Risikoprofil des Patienten einzuschätzen. Im ärztlichen Gespräch sollten hierbei besonders die psychiatrische Anamnese, der emotionale Status und zur Verfügung stehende Ressourcen (wie zum Beispiel Copingstrategien) sowie die psychosoziale Situation (Familienstand, Schulden, Kontaktpersonen etc.) in die routinemäßige Evaluation integriert werden.

Das Gespräch sollte gleichzeitig zum Kennenlernen des Patienten und zum Aufbau eines wichtigen Vertrauensverhältnisses genutzt werden. Ebenso könnte das Gespräch dazu dienen, die Patienten frühzeitig über das mögliche Auftreten von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  und deren Therapie aufzuklären (Schaefer et al., 2005). In der vorliegenden Studie erfolgte das ärztliche Gespräch jeweils durch den behandelnden Dermatologen. Für die Zukunft ist zu überlegen, ob vor Therapiebeginn mit IFN- $\alpha$  das Hinzuziehen eines psychiatrischen Konsiliars zur Abschätzung des psychiatrischen Risikoprofils der Melanompatienten sinnvoller wäre.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es scheinbar nur selten offensichtlich bzw. ohne fachkundige Exploration erfassbare Depressionen gibt, dass aber vorbestehende höhere Werte in den Selbstrating-Skalen auf eine besondere Notwendigkeit der Mitbehandlung hinweisen.

Die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht stellt unseren Ergebnissen zufolge einen Risikofaktor bezüglich der Entwicklung depressiver Symptomatik und subjektiv empfundener Belastung dar. Auch eine symptomatische psychiatrische Belastung der Patienten vor Beginn der adjuvanten Therapie mit IFN- $\alpha$  korreliert in vielen Fällen mit einer erhöhten psychischen Belastung während der Behandlung.

Es sollte daher allen Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entstehung von psychiatrischen Nebenwirkungen während der gesamten Behandlungsdauer eine Betreuung durch einen Psychiater angeboten werden.

Dies schließt beispielsweise wiederholte Schulungen der Patienten zu Nebenwirkungen oder routinemäßige Untersuchungen zum psychischen Zustand ein. Dabei ist besonders das Wissen des Psychiaters um die mögliche Verdrängung und Unterbewertung der angegebenen Symptome wichtig. Bei Bedarf sollten die Patienten durch psychotherapeutische Gespräche (bspw. Gesprächstherapie nach Rogers, Psychoedukation etc.) unterstützend begleitet werden (Abb.4.2.,(Raison et al., 2005)).

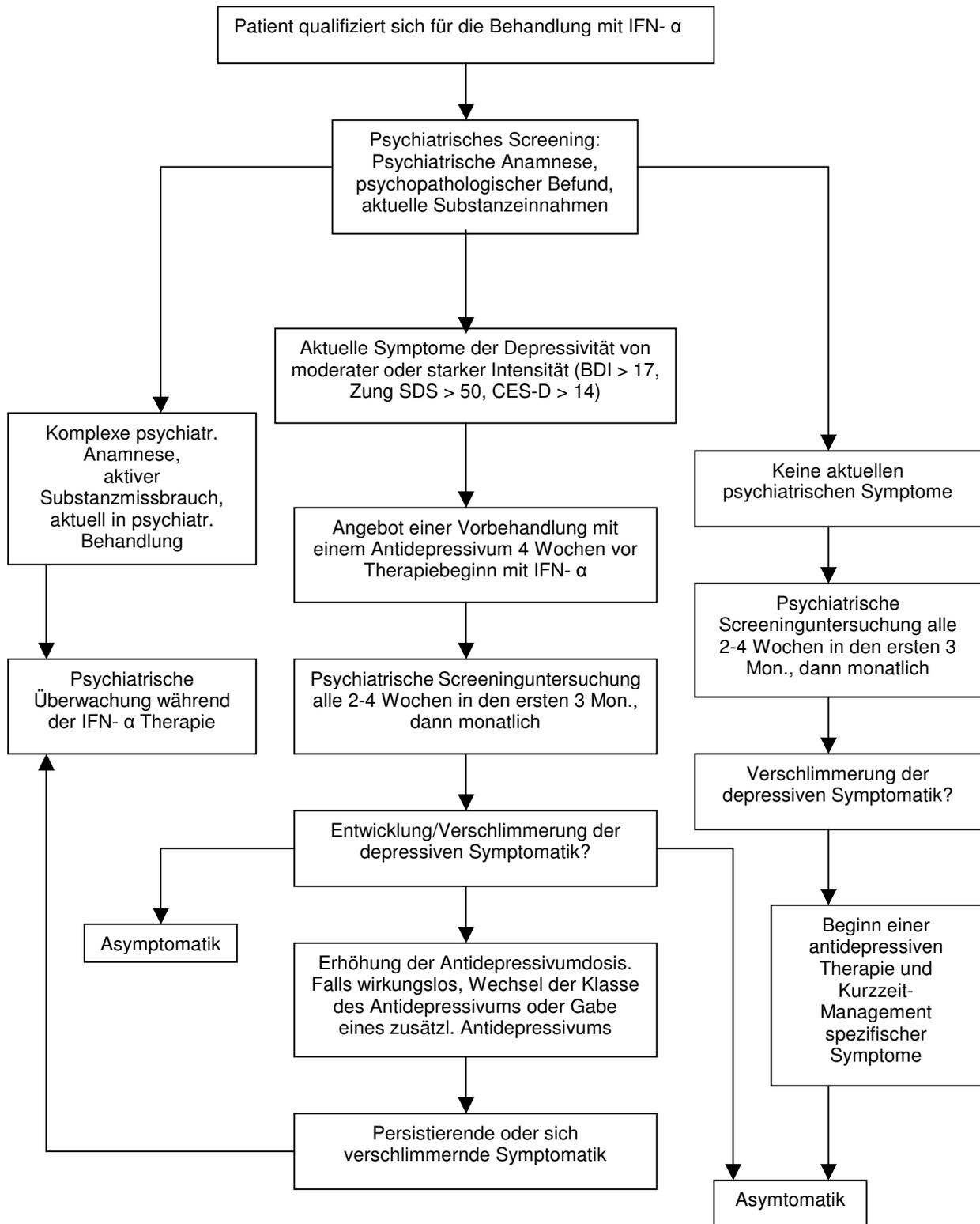
Für das pharmakologische Management von Depressionen werden derzeit zwei Modelle diskutiert: Zum einen ist eine Substitution von Psychopharmaka erst bei Auftreten von Depressionen denkbar (Raison et al., 2005), zum anderen kann eine prophylaktische Gabe von Antidepressiva erwogen werden.

Eine derartige Vorbehandlung ist derzeit vor allem bei Patienten mit positivem Risikoprofil, also beispielsweise mit vorbestehender psychischer Belastung, von Nutzen (Kraus et al., 2005).

So halten auch Musselman und Mitarbeiter die Vorbehandlung mit Paroxetin für eine effektive Strategie, um durch IFN- $\alpha$  induzierte depressive Symptomatiken zu minimieren (Musselman et al., 2001).

Zur Behandlung des Müdigkeitssyndroms, welches vermutlich durch einen Mangel an Serotonin und Tryptophan entsteht, stehen als medikamentöse Therapieoption antriebssteigernde Antidepressiva wie SSRI oder SNRI zur Verfügung (Schaefer et al., 2005).

**Abb. 4.2.: Algorithmus für die pharmakologische Behandlung von Interferon alpha-induzierter Depression (nach: (Raison et al., 2005))**



BDI = Beck Depression Inventory  
 Zung SDS = Zung Self Rating Depression Rating Scale  
 CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Rating Scale

Dennoch ist es wichtig, auch weiterhin im Rahmen von möglichst großen randomisierten kontrollierten Studien das Auftreten und den Verlauf von psychiatrischen Nebenwirkungen unter adjuvanter Therapie mit IFN- $\alpha$  bei Hochrisiko-Melanompatienten zu untersuchen. So kann durch ein gezieltes Nebenwirkungsmanagement die adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  in Zukunft weiterhin optimiert und nebenwirkungsbedingte Dosisminderungen, Therapieunterbrechungen oder Therapieabbrüche könnten weitgehend vermieden werden.

## 5. Zusammenfassung

Interferone mit ihren antiviralen, immunmodulatorischen und antiproliferativen Eigenschaften haben sich in den letzten Jahren zunehmend in der Behandlung verschiedenster Erkrankungen etabliert. Der Subtyp Interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) wird vor allem in der Therapie der chronischen Hepatitis sowie bei der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms eingesetzt. So kann IFN- $\alpha$  bei Melanompatienten zu einer Verlängerung der rezidivfreien Zeit sowie der Gesamtüberlebenszeit führen. Allerdings kommt es unter IFN- $\alpha$  Therapie häufig zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, welche einen der häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung darstellen.

Bis heute wurde jedoch nur unzureichend erforscht, wie viele Patienten tatsächlich an neuropsychiatrischen Nebenwirkungen leiden bzw. mit welcher Intensität.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb anhand eines überdurchschnittlich großen Patientenkollektivs ( $n= 725$ ) untersucht, inwieweit Melanompatienten mit einer Tumordicke von  $\geq 1,5$  mm im ersten Jahr der adjuvanten Therapie unter IFN- $\alpha$  von Nebenwirkungen auf neuropsychiatrischer Ebene betroffen sind. Hierzu wurden den Patienten vor Behandlungsbeginn und im Verlauf des ersten Therapiejahres (nach 3, 6 und 12 Monaten) psychiatrische Fragebögen zur Evaluation vorgelegt. Es sollten der Depressionszustand (mittels des Beck Depression Inventory (BDI)) und die subjektive Belastung (mittels der Symptom Checklist 90-R (SCL 90-R)) erfasst werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl die subjektiv empfundene Depressivität als auch die subjektive Symptombelastung im ersten Jahr unter IFN- $\alpha$  Niedrigdosis-Therapie in der Gesamtpopulation der Melanompatienten im Vergleich zu vor Beginn der Behandlung signifikant steigen. Dabei traten alle wesentlichen Veränderungen der Werte in den ersten 3 Therapiemonaten auf und blieben im weiteren Verlauf weitgehend konstant. Auch die gemessenen Werte zum Zeitpunkt nach 12 Monaten lagen signifikant über den Werten von vor Beginn der Therapie. Dennoch blieb das Gros der Patienten im subklinischen Bereich der depressiven Symptomatik (95%) sowie ohne eindeutige subjektive Belastung (93.6%). Der signifikante Anstieg der Prävalenzdaten im ersten Behandlungsjahr ist daher vor allem auf einzelne Patienten mit hoher Belastungsintensität zurückzuführen. Copingstrategien (Verdrängung, Nicht-

Wahrhaben-Wollen) oder das „Zufriedenheitsparadox“ könnten Erklärungsansätze für die eher zu niedrigen Durchschnittswerte der BDI-Skalen liefern.

Von den Einzelitems des BDI trugen vor allem „Schlafstörungen“, „negative Selbstvorstellungen“ und „Libidoverlust“ zu den im Verlauf der Therapie erhöhten Gesamtscores bei. Als das Symptom mit dem deutlichsten Anstieg ist die Ermüdbarkeit zu nennen, welche allerdings auch als somatische Nebenwirkung von IFN- $\alpha$  im Rahmen des „Grippalen-Infekt-Syndroms“ gewertet werden könnte.

Bei der Auswertung des SCL 90-R zeigten die Subskalen für „Somatisierung“ und „Depressivität“ die mit Abstand höchsten Werte unter der Therapie mit IFN- $\alpha$ .

Bezüglich der Frage nach einem Geschlechterunterschied in der Ausprägung der depressiven Symptomatik beziehungsweise der subjektiven Belastung unter IFN- $\alpha$  Therapie zeigt die vorgestellte Arbeit deutlich, dass das weibliche Geschlecht mit wesentlich höherer Intensität betroffen ist. Auch die Werte von vor Beginn der Therapie waren bei den Frauen bereits signifikant höher als beim männlichen Geschlecht. Dies bedeutet, dass die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht als Risikofaktor gewertet werden kann. Engmaschige therapiebegleitende Kontrollen zum psychischen Zustand der Patientinnen durch den Psychiater sollten die Folge sein.

Darüber hinaus bestätigen unsere Ergebnisse die Wertigkeit vorbestehender Depressionen als Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen unter IFN- $\alpha$ . Höhere Werte vor Beginn der Therapie waren signifikant mit einer ausgeprägteren Intensität depressiver Symptome während der Behandlung korreliert. Somit können erhöhte vorbestehende Depressionswerte, selbst wenn sie im subklinischen Bereich liegen, als Risikofaktor für eine erhöhte Symptombelastung während der Therapie gewertet werden. Ebenso von einem größeren Risiko für die Entstehung einer subjektiven Belastungssituation während der IFN- $\alpha$  Therapie waren diejenigen Patienten betroffen, welche vor Behandlungsbeginn die höheren SCL 90-R Werte angaben.

Die in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse sollen dazu beitragen, in Zukunft die adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  durch ein qualifiziertes und interdisziplinäres Nebenwirkungsmanagement weiter zu optimieren.

## 6. Literaturangaben

- Agarwala, S. & Kirkwood, J. (1998). Adjuvant interferon treatment for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* **12**, 823-833.
- Allen, T., Moeller, F., Rhoades, H. et al. (1997). Subjects with a history of drug dependence are more aggressive than subjects with no drug use history. *Drug Alcohol Depend* **46**, 95-103.
- Armstrong, B. & Krickler, A. (1994). Cutaneous melanoma. *Cancer Survey* **19-20**, 219-240.
- Asnis, G. & De La Garza, R. (2005). Interferon-induced depression: strategies in treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **29**, 808-814.
- Augustin, M., Amon, U., Bullinger, M. et al. (2000). Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom/ Dermatologie Psychosomatik* **2000** **1**, 76-82.
- Beck, A., Rush, A., Shaw, B. et al. (1999). Kognitive Therapie der Depression.
- Beck, A., Steer, R. & Garbin, M. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychol Rev* **Vol 8(1)**, 77-100.
- Beck, A., Ward, C., Mendelson, M. et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* **4**, 561-71.
- Bergenmar, M., Nilsson, B., Hansson, J. et al. (2004). Anxiety and depressive symptoms measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale as predictors of time to recurrence in localized cutaneous melanoma. *Acta Oncol* **43**, 161-8.
- Berger, M. et al. (2004). *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. München: Elsevier.
- Blum, A., Blum, D., Stroebel, W. et al. (2003). Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge. *Psychother Psych Med* **53**, 258-66.
- Bocci, V. (1988). Central nervous system toxicity of interferon and other cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents* **3**, 107-118.
- Bonaccorso, S., Marino, V., Biondi, M. et al. (2002a). Depression induced by treatment with interferon alfa in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* **72**, 237-41.

- Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A. et al. (2002b). Increased Depressive Ratings in Patients With Hepatitis C Receiving Interferon-[alpha]-Based Immunotherapy Are Related to Interferon-[alpha]-Induced Changes in the Serotonergic System. *J Clin Psychopharmacol.* **22(1)**, 86-90.
- Borden, E. & Parkinson, D. (1998). A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon alfa. *Semin Oncol.* **25**, 3-8.
- Brandberg, Y., Bolund, C. & Sigurdadottir, V. (1992). Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. *J Psychol Oncol.* **i**, 71-78.
- Brassard, D., Grace, M. & Bordens, R. (2002). Interferon-Alpha As an Immunotherapeutic Protein. *J Leukoc Biol* **71**, 565-581.
- Breslow, A. (1970). Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* **172**, 902-8.
- Brickenkamp, R. (1997). *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*. Göttingen: Hogrefe.
- Brown, J., Brown, R., Miller, R. et al. (2000). Coping with metastatic melanoma: the last year of life. *Psychooncology* **9(4)**, 283-292.
- Cameron, D., Cornbleet, M., MacKie, R. et al. (2001). Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* **84**, 1146-49.
- Capuron, L., Goodall, G., Dantzer, R. et al. (1999a). Different mood and cognitive changes induced by alpha-interferon and/or interleukin-2 in treatment of cancer patients. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* **18**, 585a.
- Capuron, L., Gumnick, J., Musselman, D. et al. (2002). Neurobehavioural effects of interferon alpha in cancer patients; phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* **26**, 643-652.
- Capuron, L. & Ravaud, A. (1999b). Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* **340(17)**, 1370.
- Caraceni, A., Gangeri, L., Martini, C. et al. (1998). Neurotoxicity of interferon-alpha in melanoma therapy: Results from a randomized controlled trial. *Cancer* **83**, 482-489.
- Cascinelli, N., Belli, F., MacKie, R. et al. (2001). Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional lymph node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* **358**, 866-69.

- Cascinelli, N., Bufalino, R., Morabito, A. et al. (1994). Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* **343**, 913-14.
- Cirelli, R. & Tyring, S. (1995). Major therapeutic uses of interferons. *Clin. Immunother.* **3**, 27-87.
- Clark, W., From, L., Bernardino, E. et al. (1969). The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* **29**, 705-27.
- Dalakas, M., Mock, V. & Hawkins, M. (1998). Fatigue: Definitions, mechanisms, and paradigms for study. *Semin Oncol.* **25**, 48-53.
- Davis, G., Balart, L., Schiff, E. et al. (1989). Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* **321(22)**.
- De Andrea, M., Ravera, M., Gioia, M. et al. (2002). The Interferon System: An overview. *Eur J Paediatr Neurol* **6**, A41-A46.
- Derogatis, L. & Cleary, P. (1977). Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *Br J Soc Clin Psychol* **16**, 347-56.
- Dieperink, E., Willenbrink, M. & Ho, S. (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* **157**, 867-876.
- DiMatteo, M., Lepper, H. & Croghan, T. (2000). Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment. *Arch Intern Med* **160**, 2101-2107.
- Dusheiko, G. (1997). Side effects of alpha interferon in hepatitis C. *Hepatology* **26**, 112-121.
- Eggermont, A., Keilholz, U., Testori, A. et al. (2001). The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* **8**, 38S-40S.
- Eggermont, A. & Punt, C. (2003). Does adjuvant systemic therapy with interferon-alpha for stage II-III melanoma prolong survival? *Am J Clin Dermatol.* **4(8)**, 531-536.
- Evans, D., Staab, J., Petitto, J. et al. (1999). Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment interactions. *J Clin Psychiatry* **60**, 40-55.
- Flatten, G., Jünger, S., Gunkel, S. et al. (2003). Traumatische und psychosoziale Belastungen bei Patienten mit akuter Tumorerkrankung. *Psychother Psych Med* **53**, 191-201.

- Fontana, R., Schwartz, S., Gebremariam, A. et al. (2002). Emotional distress during interferon alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* **43**, 378-85.
- Foster, G. & Finter, N. (1998). Are all type I human interferons equivalent? *J Viral Hepatitis* **5**, 143-152.
- Franke, G. (1995). *SCL-90-R: Die Symptom-Checkliste von Derogatis- Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Franke, G. & Baethke-Franke, R. (2002). WinSCL 4.0. Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG.
- Garbe, C. & Blum, A. (2001). Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* **14**.
- Garbe, C., Hauschild, A., Volkenandt, M. et al. (2005). Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom.
- Garbe, C., Hauschild, A., Volkenandt, M. et al. (2006). Kurzleitlinie: Malignes Melanom der Haut. *Journal of the German Society of Dermatology* **4**, 344-49.
- Garbe, C., Kaufmann, R., Tilgen, W. et al. (2001). Malignes Melanom der Haut. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Tübingen.
- Garbe, C. & Krasagakis, K. (1993). Effects of interferons and cytokines on melanoma cells. *J Invest Dermatol* **100**, 239-244.
- Gilbertini, M., Reintgen, D. & Baile, W. (1992). Psychosocial effects of melanoma. *Ann Plast Surg* **28**, 17-21.
- Gohier, B., Goeb, J., Rannou-Dubas, K. et al. (2003). Hepatitis C, alfa interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* **4**, 115-18.
- Goodwin, F. & Jamison, K. (1990). Manic-depressive Illness. *Oxford University Press*.
- Grässlin, Y. (2004). Validierung der deutschen Version des Inventory of Depressive Symptoms (IDS) in einem Selbstbeurteilungsverfahren., *Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik* (pp. 92). Freiburg: Albert-Ludwigs-Universität.
- Greenberg, D., Jonasch, E., Gadd, M. et al. (2000). Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer* **89(2)**, 356-362.

- Grin-Jorgensen, C., Rigel, D. & Friedman, R. (1992). *The worldwide incidence of malignant melanoma*. Cutaneous melanoma. Philadelphia: Lippincott, J. B.
- Grob, J., Dreno, B., De La Salmoniere, P. et al. (1998). Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* **351**, 1905-10.
- Grob, J., Dreno, B., Delaunay, M. et al. (1997). Long term results on adjuvant therapy with low doses IFN-alfa 2a in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. *Melanoma Res.* **7**, S29.
- Groth-Marnat, G. (1990). *The handbook of psychological assessment (2nd ed.)*. New York.
- Groth-Marnat, G. & Schumaker, J. (1989). Computer-based psychological testing: issues and guidelines. *Am J Orthopsychiatry* **59**, 257-63.
- Hancock, B., Wheatley, K., Harris, S. et al. (2004). Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol.* **22**, 53-61.
- Hancock, B. W., Harris, S., Wheatley, K. et al. (2000). Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: current status. *Cancer Treat Rev* **26**, 81-9.
- Hauschild, A., Dummer, R., Garbe, C. et al. (1998). [Adjuvant interferon-alpha therapy of malignant melanoma. Position of the Dermatologic Oncology Working Group]. *Hautarzt* **49**, 167-9.
- Hauschild, A., Volkenandt, M. & Garbe, C. (2000). Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. Aktueller Wissensstand und derzeitige Multicenterstudien in den deutschsprachigen Ländern. *Dtsch Med WochenschrDWW* **42**, 1272-78.
- Hauser, P., Khosla, J., Aurora, H. et al. (2002). A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* **9**, 942-47.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. et al. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. *Testhandbuch der deutschen Ausgabe*. Bern: Huber.
- Henrich, G. & Herschbach, P. (2000). Questions on Life Satisfaction (FLZ M) - A short questionnaire for assessing subjective quality of life. *Eur J Psychol Assessment* **2000** **16**, 150-59.

- Herschbach, P. (2002). Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung. *Psychother Psych Med* **52**, 141-51.
- Hessel, A., Geyer, M. & Brahler, E. (2001). [Psychiatric problems in the elderly--standardization of the Symptom Check List SCL-90-R in patients over 60 years of age]. *Z Gerontol Geriatr* **34**, 498-508.
- Hessel, A., Geyer, M., Schumacher, J. et al. (2001). Symptomcheckliste SCL-90-R: Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica* **47** (1), 27-39.
- Isaacs, A. & Lindenmann, J. (1957). Virus interference. I. The Interferon. *Proc Roy Soc* **B147**, 258-267.
- Janssen, H., Brouwer, J. & Van Der Mast, R. (1994). Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* **21**, 241-43.
- Jonasch, E. & Haluska, F. (2001). Interferon in Oncological Practic: Review of Interferon- Biology, Clinical Applications, and Toxicities. *The Oncologist* **6**, 34-55.
- Kaufmann, R., Proebstle, T. & Sterry, W. (1995). Malignes Melanom. (Hrsg) *Onkologie*.
- Kelly, B., Smithers, M., Swanson, C. et al. (1995). Psychosocial responses to malignant melanoma: AN investigation of traumatic stress reactions to life-threatening illness. *Gen Hosp Psychiatr.* **17**, 126-134.
- Kirkwood, J. (1991). Studies of interferons in the therapy of melanoma. *Semin Oncol.* **18(Suppl 7)**, 83-90.
- Kirkwood, J., Bender, C., Agarwala, S. et al. (2002). Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol.* **20**, 3703-18.
- Kirkwood, J., Ibrahim, J., Sosman, J. et al. (2001). High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of Intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol.* **19**, 2379-80.
- Kirkwood, J., Resnick, G. & Cole, B. (1997). Efficacy, safety and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. *Semin Oncol.* **24(1 Suppl 4)**, 16-23.
- Kirkwood, J., Strawderman, M., Ernstorff, M. et al. (1996). Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Psychol* **14**, 7-17.

- Koskinas, J., Merkouraki, P., Manesis, E. et al. (2002). Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Diss* **20**, 284-88.
- Kotenko, S., Gallagher, G., Baurin, V. et al. (2003). IFN-lambda's mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.* **4**, 69-77.
- Kraus, A., Schaefer, A., Faller, H. et al. (2002). Paroxetine for the treatment of interferon alpha induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol* **16**, 1091-99.
- Kraus, M., Schaefer, A., Al-Taie, O. et al. (2005). Prophylactic SSRI during interferon-  $\alpha$  re- therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon- induced depression. *J Viral Hepatol.* **12**, 96-100.
- Kraus, M., Schaefer, A., Faller, H. et al. (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alpha-2B therapy. *J Clin Psychiatry* **64**, 708-14.
- Kraus, M. & Wilms, K. (2000). Interferon-alpha: Wirkung, Indikationen, Therapieüberwachung und Nebenwirkungen. *Der Internist* **41**, 1399-1406.
- Kronfol, Z. & Remick, D. (2000). Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. *Am J Psychiatry* **157**, 683-684.
- Kübler-Ross, W. (1969). On Death and Dying. *Tavistock Publications*.
- Lehto, U., Ojanen, M. & Kellokumpu-Lehtinen, P. (2005). Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol.* **16**, 805-16.
- Lieb, K., Engelbrecht, M., Gut, O. et al. (2006). Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFN $\alpha$ ): results from a prospective study. *Eur Psychiatry* **21**, 204-10.
- Maes, M., Bonaccorso, S., Marino, V. et al. (2001). Treatment with interferon-alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune action. *Mol Psychiatry* **6(4)**, 475-480.
- Malek-Ahmadi, P. (2001). Mood disorders associated with interferon treatment: theoretical and practical considerations. *Ann Pharmacother* **35(4)**, 489-495.
- Menkes, D. & Mac Donald, J. (2000). Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychological Medicine* **30**, 259-268.
- Merimsky, O. & Chaitchik, S. (1992). Neurotoxicity of interferon-alpha. *Anticancer Drugs* **3(6)**, 567-570.

- Meyers, C., Scheibel, R. & Forman, A. (1991). Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. *Neurology* **41**, 672-676.
- Miyaoka, H., Otsubo, T., Kamijima, K. et al. (1999). Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* **156**, 1120.
- Möller, H. (1991). Outcome Criteria in Antidepressant Drug Trials: Self-Rating versus Observer-Rating Scales. *Pharmacopsychiatry* **24**, 71-75.
- Möller, H., Laux, G. & Deister, A. (2001). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Musselman, D., Lawson, D., Gumnick, J. et al. (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* **344**, 961-966.
- Orfanos, C., Jung, E., Rassner, G. et al. (1994). [Position and recommendations of the Malignant Melanoma Committee of the German Society of Dermatology on diagnosis, treatment and after-care of malignant melanoma of the skin. Status 1993/94]. *Hautarzt* **45**, 285-91.
- Pariante, C., Landau, S. & Carpiniello, B. (2002). Interferon-alpha-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med* **347(2)**, 148-149.
- Pariante, C., Orru, M., Baita, A. et al. (1999). Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* **10**, 131-132.
- Pehamberger, H., Soyer, H., Steiner, A. et al. (1998). Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* **16**, 1425-9.
- Pfeffer, L., Dinarello, C., Herberman, R. et al. (1998). Biological properties of recombinant alpha-interferons: 40th anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res.* **58**, 2489-2499.
- Quesada, J., Talpaz, M. & Rios, A. (1986). Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol.* **4**, 234-243.
- Raison, C., Demetrashvili, M., Capuron, L. et al. (2005). Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon alpha: Recognition and Management. *CNS Drugs* **19**, 105-123.
- Rataj, D., Krajewska-Kulak, E., Jankowiak, B. et al. (2005). Quality-of-Life Evaluation in an Interferon Therapy After Radical Surgery in Cutaneous Melanoma Patients. *Cancer Nursing* **28**, 172-178.

- Renault, P., Hoofnagle, J., Park, Y. et al. (1987). Psychiatric complications of long-term interferon-alpha therapy. *Arch Intern Med* **147(9)**, 1577-1580.
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A. et al. (1998). On the Validity of the Beck Depression Inventory. A Review. *Psychopathology* **31**, 160-68.
- Rifflet, H., Vuillemin, E., Oberti, F. et al. (1998). Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C treated by alpha interferon. *Gastroen Clin Biol* **22**, 353-357.
- Robert-Koch-Institut: Bertz, J., Hentschel, S., Stabenow, R. et al. (2006). Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends (pp. 1-110). Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. u. Robert-Koch-Institut.
- Roche. (2006). Fachinfo Roferon-A® der Roche Pharma AG.
- Satzger- Harsch, U. Zehn Jahre Therapieerfahrungen mit Interferon beta. *Der Nervenarzt* **74**, Beilage.
- Schaefer, M. et al. (2005). Therapie psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon-  $\alpha$ . Malignes Melanom: Ein klinischer Leitfaden. *Essex Pharma, Broschüre*.
- Schaefer, M., Engelbrecht, M., Gut, O. et al. (2002a). Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26**, 731-46.
- Schaefer, M., Schmidt, F., Horn, M. et al. (2004). Depression during treatment with interferon alpha. *Psychosomatics* **45**, 176.
- Schaefer, M., Schmidt, F., Neumer, R. et al. (2002b). Interferon-alpha, cytokines and possible implications for mood disorders. *Bipolar Disorders* **4(suppl. 1)**, 111-113.
- Schaefer, M. & Schwaiger, M. (2003). Interferon-alpha-assoziierte psychische Nebenwirkungen. *Fortschr Neurol Psychiat* **71**, 469-76.
- Schiepers, O., Wichers, M. & Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **29(4)**, 637-638.
- Schultz, E. & Schuler, G. (2005). Malignant Melanoma: Diagnosis and Therapy. *HNO* **53**, 928-39.
- Sebastian, G. & Stein, A. (2000). *Das maligne Melanom der Haut* (1. ed.). Bremen: Uni-Med Verlag AG.
- Smith, M., Mouawad, R., Vuillemin, E. et al. (1994). Psychological side effects induced by interleukin-2/alpha interferon treatment. *Psycho-Oncology* **3**, 289-298.

- Steer, R., Beck, A., Brown, G. et al. (1987). Self-reported depressive symptoms differentiating recurrent-episode major-depression from dysthymic disorders. *J Clin Psychol* **43**, 246-50.
- Strite, D., Valentine, A. & Meyers, C. (1997). Manic episodes in two patients treated with interferon-alpha. *Journal Neuropsychiatry Clin Neurosci* **9**, 273-276.
- Taylor, J. & Grossberg, S. (1998). The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Semin Oncol* **25(1 Suppl 1)**, 23-29.
- Theofilopoulos, A., Baccala, R., Beutler, B. et al. (2005). Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* **23**, 307-335.
- Trask, P., Esper, P., Riba, M. et al. (2000). Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence proposed mechanisms and future directions. *J Clin Oncol* **18**, 2316-2326.
- Trask, P., Paterson, A., Esper, P. et al. (2004). Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psycho-Oncology* **13**, 526-536.
- Trask, P., Paterson, A., Hayasaka, S. et al. (2001). Psychosocial characteristics of individuals with non-stage melanoma. *J Clin Oncol.* **19**, 2844-2850.
- Valentine, A., Meyers, C., Kling, M. et al. (1998). Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol.* **25(1 Suppl 1)**, 39-47.
- Van Gool, A., Kruit, W., Engels, F. et al. (2003). Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci.* **25**, 11-20.
- Van West, D. & Maes, M. (1999). Activation of the inflammatory response system: A new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuro Endocrinol Lett.* **20 (1-2)**, 11-17.
- Vial, T. & Descotes, J. (1994). Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf.* **10(2)**, 115-150.
- Weiss, J., Herbst, R. & Kapp, A. (2000). Malignant melanoma of the skin. Pathogenesis, clinical aspects and prognosis. *Versicherungsmedizin* **52(1)**, 7-12.
- Weiss, K. (1998). Safety profile of interferon alfa therapy. *Semin Oncol.* **25**, 9-13.
- Wichers, M. & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* **5(4)**, 375-388.

Wichers, M. & Maes, M. (2004). The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha induced depression. *J Psychiatry Neurosci.* **29(1)**, 11-17.

Winokur, G., Clayton, P. & Reich, T. (1969). *Manic Depressive Illness*. Mosby, St.Louis.

Yokoyama, A., Kimura, Y. & Shigemura, J. (1996). Psychiatric side effects of interferon. *J Toxicol Sci* **21**, 93-96.

# 7. Anhang

## 7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.	Stadieneinteilung des malignen Melanoms
Tabelle 1.2.	Behandlungsschemata für die adjuvante IFN- $\alpha$ Therapie beim malignen Melanom
Tabelle 1.3.	Klassifikation und Eigenschaften der Interferone
Tabelle 1.4.	Psychiatrische Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$
Tabelle 1.5.	Häufigkeit typischer Symptome bei Depressionen
Tabelle 1.6.	ICD-10 Klassifikation von affektiven Störungen
Tabelle 1.7.	Beispiele für pharmakogen ausgelöste Depressionen
Tabelle 2.1.	Karnofsky-Index
Tabelle 3.1.	Stichprobe nach Alter und Geschlecht
Tabelle 3.2.	Stichprobe der Fragebogen-Ausfüller nach Alter und Geschlecht
Tabelle 3.3.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Min./Max. der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n=282)
Tabelle 3.4.	Quartilen, 90. und 95. Perzentile der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n=282)
Tabelle 3.5.	Tabelle 3.5.: Inzidenzen der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n= 282)
Tabelle 3.6.	Mittelwerte der BDI-Einzelitems im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie ( n = 282)
Tabelle 3.7.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Frauen (n = 135)
Tabelle 3.8.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Männer (n = 147)
Tabelle 3.9.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Patienten mit protokollgerechte Durchführung
Tabelle 3.10.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Drop out Patienten
Tabelle 3.11.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Patienten mit protokollgerechter Durchführung
Tabelle 3.12.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Drop out Patienten wegen anderer Nebenwirkungen
Tabelle 3.13.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Drop out Patienten wegen psychiatr. Nebenwirkungen
Tabelle 3.14.	Untersuchung der BDI-Gesamtscores verschiedener Stichproben im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie auf signifikante Unterschiede

Tabelle 3.15.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.16.	Quartilen und 95. Perzentile der Gesamtscores des SCL-90-R im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n=282)
Tabelle 3.17.	Inzidenzen der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n= 282)
Tabelle 3.18.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Lagemaße der Globalen Kennwerte des SCL 90-R im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.19.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Frauen (n= 135)
Tabelle 3.20.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Männer (n= 147)
Tabelle 3.21.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Patienten mit protokollgerechter Durchführung
Tabelle 3.22.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Drop out Patienten
Tabelle 3.23.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Patienten mit protokollgerechter Durchführung
Tabelle 3.24.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Drop out Patienten wg. anderer Nebenwirkungen
Tabelle 3.25.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, 95. Perzentilen u. Min/Max der SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie: Drop out Patienten wegen psychiatr. Nebenwirkungen
Tabelle 3.26.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Somatisierung“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.27.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Zwanghaftigkeit“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.28.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Unsicherheit im Sozialkontakt“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n= 282)
Tabelle 3.29.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Depressivität“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.30.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Ängstlichkeit“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.31.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Aggressivität“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.32.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Phobische Angst“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Tabelle 3.33.	Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Paranoides Denken“ im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)

- Tabelle 3.34. Mittelwerte und Standardabweichungen der SCL 90-R Subskala „Psychotizismus“ im Verlauf der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282)
- Tabelle 4.1.: Referenzwerte der Skalenwerte nach Franke für Normal Gesunde (n = 1006), HIV infizierte (n = 568), substanzabhängige (n = 24) und schizophrene Patienten (n = 47) im Vergleich zu Pat. mit malignem Melanom vor und während der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282; Mittelwerte der Zeitpunkte: 3, 6 u. 12 Monate)
- Tabelle 4.2.: Referenzwerte der globalen Kennwerte nach Franke für Normal Gesunde (n = 1006), HIV infizierte (n = 568), substanzabhängige (n = 24) und schizophrene Patienten (n = 47) im Vergleich zu Pat. mit malignem Melanom vor und während der IFN- $\alpha$  Therapie (n = 282, Mittelwerte der Zeitpunkte: 3, 6 u. 12 Monate)

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.	Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland von 1970-2000 (Männer und Frauen)
Abbildung 1.2.	Einteilung affektiver Störungen
Abbildung 1.3.	Entstehung von Depressionen unter IFN- $\alpha$ Therapie über Veränderungen der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)
Abbildung 2.1.	Häufigkeit der Teilnahme an der Studie
Abbildung 2.2.	Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung
Abbildung 3.1.	Aufgliederung der Studienteilnehmer nach verschiedenen Subpopulationen
Abbildung 3.2.	Aufteilung der Fragebogen-Ausfüller (n=725) nach Studienteilnehmern mit protokollgerechter Durchführung und mit drop out-Patienten
Abbildung 3.3.	Gründe der drop outs in der Stichprobe der drop out-Patienten (n = 251) in Prozenten
Abbildung 3.4.	Therapiedauer in Monaten: Beginn bis drop out (n = 160 Patienten)
Abbildung 3.5.	BDI-Gesamtscores im Verlauf des ersten Jahres der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Abbildung 3.6.	Symptomverläufe nach BDI unter IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Abbildung 3.7.	BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie im Vergleich: Frauen (n = 135) vs. Männer (n = 147)
Abbildung 3.8.	BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie im Vergleich: Patienten mit protokollgerechter Durchführung vs. drop out Patienten (gesamt: n = 725)
Abbildung 3.9.	BDI-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie im Vergleich verschiedener Subpopulationen (gesamt: n = 725)
Abbildung 3.10.	SCL 90-R-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie (n = 282)
Abbildung 3.11.	SCL 90-R-Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie im Vergleich: Frauen (n = 135) vs. Männer (n = 147)
Abbildung 3.12.	SCL 90-R Gesamtscores im Verlauf der IFN- $\alpha$ Therapie im Vergleich: Patienten mit protokollgerechter Durchführung vs. drop out Patienten (gesamt: n = 725)
Abbildung 3.13.	SCL 90-R Gesamtscores verschiedener Subpopulationen: Patienten mit protokollgerechter Durchführung vs. Subgruppen von Drop out Patienten (gesamt: n = 725)
Abbildung 4.1.	Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen und der deutschen Norm; n = 10712 (Herschbach, 2002)
Abbildung 4.2.	Algorithmus für die pharmakologische Behandlung von IFN- $\alpha$ -induzierter Depression

### 7.3. Verzeichnis der gebrauchten Abkürzungen

ADO	Arbeitsgruppe dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee of Cancer
AL	Fragebogen Alltagsleben
BDI	Beck Depression Inventory
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GSI	global severity index
HAMD	Hamilton Depression Scale
HCV	Hepatitis C Virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
JÜR	Jahresüberlebensrate
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MM	Malignes Melanom
MIU	million international units
n	Stichprobengröße
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzniveau
PSDI	positive symptom distress index
PST	positive symptom total
QLQ-C-30	Lebensqualitätsfragebogen
SCL 90-R	Symptom Checklist 90-Revised
s.c.	subcutan
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organization

## **7.4. Erklärung**

Ich, Sarah Valeria Heinze, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Psychiatrische Symptombelastung vor und während adjuvanter Therapie mit Interferon alpha 2a bei malignen Melanom Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 08.01.2008

Sarah Valeria Heinze

## 7.5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Hier ist zuerst mein Doktorvater PD Dr. med. Martin Schäfer zu nennen, welchem ich für die Anregung zur Durchführung dieser Arbeit, für die Anleitung und Unterstützung sowie für die vielen wertvollen Impulse und Diskussionen danken möchte. Mit Rat und Tat stand er mir bei sämtlichen Schwierigkeiten zur Seite.

Für die Unterstützung der statistischen Auswertung dieser Studie danke ich Gesa Janssen, die mit mir so manch schönen Sommertag im Büro vor dem Bildschirm verbracht hat und mir tatsächlich gezeigt hat, dass Statistik auch Spaß machen kann.

Zusätzlich danke ich Axel Hinzpeter für sein fachmännisches Wissen und sein allzeit offenes Ohr für „Doktorarbeits-Probleme“ jeglicher Art.

Ebenso möchte ich meinen Freunden Susi Rötzer, Mimi Schwieger, Timo Jerichow und Anja Gruber für ihre fortwährende Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Motivation danken.

Besonderer Dank kommt allerdings meinem Verlobten Peer zu, der durch seine motivierenden Worte, lange Gespräche und konstruktive Kritik viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Er hat mich auch in schwierigen Phasen stets unterstützt und mir gezeigt, dass es für jedes Problem eine Lösung gibt.

Mein Extradank gilt meiner ganzen Familie für das immerwährende Vertrauen und die Unterstützung in meinem gesamten Leben. Besonders meiner Mutter möchte ich für ihr fortwährendes Interesse an meiner Arbeit und ihre immer hilfreiche Unterstützung und Motivation danken, meinem Bruder für sein semantisches Know-How und meinem Vater dafür, dass er mir die Medizin nahe gebracht hat und mir immer ein Vorbild war, wie viel Freude der ärztliche Beruf macht.

## **7.6 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mitveröffentlicht.