Neuro-psychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha bei Drogenabhängigen: Ursachen, Häufigkeit und Therapie

Martin Schäfer

Neuro-Psychiatric Side Effects of Interferon-Alpha in Drug Addicts: Reasons, Frequency, and Therapy

Zusammenfassung

Interferon-alpha (IFN-α) ist die bisher effektivste Wirksubstanz zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC). Mehr als $^{2}/_{3}$ der Patienten mit Drogenabhängigkeit sind chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Erschwerend für eine Therapie bei Suchtpatienten ist die Tatsache, dass häufig anzutreffende psychiatrische Zusatzerkrankungen oder die Drogenabhängigkeit selbst eine relative Kontraindikation für eine Behandlung mit IFN-α darstellt. Grund dafür ist das möglicherweise erhöhte Risiko, schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen und Rückfälle in den intravenösen Drogenmissbrauch mit Reinfektionsgefahr zu entwickeln. In dieser Arbeit werden neuropsychiatrische Nebenwirkungen von IFN-α bei Suchtpatienten und spezifische Behandlungsmöglichkeiten dargestellt. Psychiatrische Komorbiditäten bei Suchtpatienten sollten bei interdisziplinärer Zusammenarbeit keine Kontraindikation gegen eine Behandlung der cHC sein.

Schlüsselwörter

Drogen · Hepatitis C · Interferon-alpha · psychiatrische Nebenwirkungen

Abstract

Interferon-alpha (IFN-α) is the only effective treatment for chronic hepatitis C (HCV). Over 2/3 of patients with drug addiction suffer from chronic hepatitis C but a history of psychiatric disorders or drug addiction is still seen as a contraindication for IFN-α because of a possible increased risk of severe psychiatric side effects such as depression and suicide attempts. Because of the similarity between somatic and psychiatric side affects of IFN-α and withdrawal symptoms, the risk of drug or alcohol relapse is increased during HCV treatment. In this paper, special problems and therapeutic strategies to manage psychiatric side effects during IFN-α treatment in patients with drug addiction are discussed. In an interdisciplinary setting, psychiatric comorbidities in drug addicts should not prevent patients from interferon-alpha treatment.

Key words

Drugs · Hepatitic C · Interferon-alpha · Psychiatric side effects

Die Betreuung von Suchtpatienten in oder außerhalb von Substitutionsprogrammen zielt zunehmend auf einen mehrjährigen Behandlungszeitraum ab. Insbesondere in Substitutionsprogrammen führen kurze Behandlungsdauern zu erhöhten Rückfallquoten. Auch die psychosoziale Stabilisierung und der Rückgang des Beigebrauches korrelieren positiv mit der Substitutionsdauer [1,2]. Aus der Überlegung heraus, dass die Substitution verstärkt als Langzeittherapie durchgeführt wird, müsste bei entsprechender Indikation auch die Behandlung der cHC zunehmend parallel verlaufen. Prognostisch scheint die Gruppe der Süchtigen allgemein ein günstiges Profil zu haben mit Überwiegen des Virus-Genotyps 3, geringer Viruslast und Alter zumeist unter 40 Jahren [3].

Patienten mit Suchtkrankheiten haben jedoch eine hohe psychiatrische Komorbiditätsrate. Drogenpsychosen, Depressionen oder Angsterkrankungen dominieren neben Persönlichkeitsstörungen (narzisstisch, antisozial, borderline) [4,5]. Insbesondere

Institutsangaben
Psychiatrische Klinik und Poliklinik Charité, Humboldt-Universität, Berlin (Direktor: Prof. Dr. R. Uebelhack)

Korrespondenzadresse
Dr. med. Martin Schäfer · Psychiatrische Klinik und Poliklinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin · Schumannstraße 20/21 · 10117 Berlin · E-mail: martin.schaefer@charite.de

Bibliografie
Suchttherapie Supplement 2002; 3: S72–S77 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Patienten mit antisozialen Persönlichkeitsstörungen haben aufgrund gesundheitsgefährdender Verhaltensweisen wie Nadeltausch ein erhöhtes Infektionsrisiko für Hepatitis C und HIV [6,7]. Persönlichkeitsstörungen erschweren die Führbarkeit der Patienten während einer Hepatitis-Therapie. Sie beinhalten eine schlechte Compliance, fehlende soziale Wahrnehmungsfähigkeit, häufiges Missachten von Abmachungen und Regeln, Stimmungsinstabilität mit oft gereiztem Verhalten und die Neigung zum Agieren. Zudem ist in dieser Patientengruppe Suizidalität ein häufig anzutreffendes Problem [8].

Psychische Erkrankungen gelten weiterhin als Kontraindikation für die Behandlung mit Interferonen. Die Literatur deutet aber eher darauf hin, dass nur der aktuelle affektive Zustand bei Therapiebeginn mit auftretenden unerwünschten psychiatrischen Zuständen korreliert [9]. Schon Renault und Mitarbeiter [10] konnten eine eigene oder familiäre Vorgeschichte nicht als Risikofaktor für die Entwicklung psychiatrischer Komplikationen während einer Interferontherapie identifizieren. Zwei aktuelle Arbeiten zeigen ebenfalls, dass psychiatrische Erkrankungen per se eine Therapie mit Interferonen nicht verhindern müssen [11,12]. Auch Langzeiterfahrungen mit Interferon-β-1b weisen eher auf eine Besserung depressiver Symptome zumindest bei Patienten mit multipler Sklerose innerhalb einer ein- bis zweijährigen Therapiedauer hin [13].

Neuro-psychiatrische Symptome bei chronisch HCV-Infizierten

Auch ohne IFN-Therapie sind bei über 30% HCV-infizierter Patienten neuropsychiatrische Auffälligkeiten zu finden [14]. 35–60% klagen über ständige Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Bei 11% wurden schwerere neuro-psychiatrische Syndrome, darunter Somnolenz und Verwirrtheit, beschrieben. Bei 13–47% fand sich eine psychomotorische Verlangsamung [10,15]. Je nach Kollektiv können in 2–30% depressive Syndrome diagnostiziert werden, von denen ca. 25% eine Indikation zur antidepressiven Behandlung hätten [16,17]. Auch bei drogenabhängigen Patienten mit Hepatitis C kommen Depressionen ca. 10% häufiger vor als bei Nicht-Infizierten [18].

Psychiatrische Nebenwirkungen von IFN-α

Die am häufigsten auftretenden psychiatrischen unerwünschten Wirkungen von Interferon-alpha sind in Tab. **1** aufgeführt. Leistungsminderung von 10–30%, erhöhte Erschöpfbarkeit und Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Antriebs- und Lustlosigkeit sowie Schlafstörungen entwickeln sich schon während der ersten Wochen. Ängste, innere Unruhe, Gereiztheit, Interessenverlust und sozialer Rückzug, Depression und Suizidalität sowie Paranoia bis hin zu psychotischen Reaktionen treten seltener und zumeist später auf [19–21].

Psychische Nebenwirkungen von IFN-α werden in ihrer Häufigkeit und Bedeutung für die therapeutische Compliance oft unterschätzt. Die Prävalenz wird in bisherigen Studien mit 10–20% angegeben. In Dosisfindungsstudien stellten sie mit 13% die zweithäufigste Ursache für vorzeitige Therapieabbrüche dar [22]. Psychiatrisch kontrollierte Daten zeigen jedoch, dass die Häufigkeit psychischer unerwünschter Wirkungen wesentlich höher einzuschätzen ist [23]. Die psychischen Nebenwirkungen sind nicht zeitgebunden. Seltener treten sie in den ersten drei bis vier Therapiewochen auf. Zumeist entwickeln sich psychische Syndrome erst nach zwei bis drei Therapiemonaten, gelegentlich aber auch für alle Beteiligten unerwartet nach fünf bis sechs Monaten. Insbesondere hirnorganische Wesensänderungen, organische Psychosen und Delire zeigen sich oft erst spät während einer niedrig dosierten Behandlung mit IFN-α.

Tab. **1** Psychiatrische unerwünschte Wirkungen von IFN-α

Anorexie
– Gewichtsabnahme
Angst
– Unruhe
– Panikattacken
Schlafstörungen
– Insomnie
– Hypersomnie
Psychovegetative Störungen
– Müdigkeit
– Antriebsstörungen
– Leistungsverlust
Reizbarkeit
– Aggressivität
– Suchtdruck (Drogen und Alkohol)
Psychosen
– formale Denkstörungen
– Paranoia
– Halluzinationen
Depression (leicht):
– spontanes Weinen
– Stimmungsinstabilitäten
– reduziertes Selbstbewusstsein
– Interessenverlust
– Gedankenkreisen
– Ambivalenz
Depression (schwer):
– sozialer Rückzug
– emotionale Gleichgültigkeit
– Affektstarre
– Hoffnungslosigkeit
– Suizidgedanken
– Suizidversuch
Delir
– Gedächtnisstörung
– Konzentrationsstörungen
– psychomotorische Verlangsamung
– Desorientierung
– Wesensänderung

Häufigkeit von psychiatrischen Nebenwirkungen bei der Hepatitis-Behandlung

Miyaoka und Mitarbeiter [24] diagnostizierten unter 66 Patienten bei 4,5% eine Depression vor Beginn der Interferontherapie. Nach 4 Wochen waren 21,9%, nach 12 Wochen 38,3% und nach 24 Wochen 27,1% der behandelten Patienten depressiv. Suizidale

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Syndrome traten bei 3,0% der Patienten auf. Drop-outs wegen schwerer Depressionen wurden bei 6,0% berichtet. Wir fanden bei ca. 12% der Patienten ohne psychiatrische Erkrankungen Depressionen unter Interferontherapien im Vergleich zu 24% bei Methadonsubstituierten und 29% bei ehemals drogenabhängigen Patienten [23]. Suizidgedanken traten bei 5% der Patienten unabhängig von einer Drogenanamnese auf. Viel häufiger wurden Müdigkeit, Schlafstörungen, Reizbarkeit und Konzentrationsstörungen angegeben (60–80%). Ehemals Drogenabhängige brachen signifikant häufiger als Methadonsubstituierte und gesunde Kontrollen die HCV-Therapie mit IFN-α ab und scheinen bezüglich ihrer Suchterkrankung unter der Therapie instabiler zu werden als methadonsubstituierte Patienten. Psychiatrisch geführte Studien und Daten zur genauen Einschätzung von Häufigkeiten, Art und Schwere neuropsychiatrischer Nebenwirkungen unter pegylierten Interferonen liegen bisher noch nicht vor. Daten aus Zulassungsstudien weisen bisher nicht auf eine deutlich reduzierte Häufigkeit von Depressionen unter der wöchentlichen Einmalgabe von pegylierten Interferonen im Vergleich zur dreimaligen Gabe hin (Tab. **2**).

Tab. **2** Häufigkeit unerwünschter psychiatrischer Nebenwirkungen von pegyliertem Interferon-alpha 2b (PegIntron®) [46]

	PegIntron® 1,5 µg/kg	***PegIntron® 0,5 µg/kg***	***IntronA® 3 × 3 MU***
Depression	31%	29%	34%
Schlafstörungen	40%	40%	41%
Reizbarkeit	35%	34%	34%
Konzentration	17%	16%	21%
Anorexia	32%	29%	27%
Müdigkeit	64%	62%	60%

Die Unterschiede sind nicht signifikant. Als Infektionsgrund wird bei 21% Transfusionen und bei 64% ein i.v. Drogenkonsum angegeben. Bei 15% ist die Infektionsursache unbekannt. Somit besteht das behandelte Kollektiv weitgehend aus ehemaligen Konsumenten illegaler Drogen.

Spezielle Nebenwirkungen bei Süchtigen

Ein besonderes Problem bei Drogensüchtigen stellt die Ähnlichkeit somatischer Nebenwirkungen (Fieberkrämpfe, Zittern, Muskelkrämpfe, Unruhe, Schlaflosigkeit) mit Entzugserscheinungen dar. Dieses führt zu einem erhöhten Rückfallrisiko in der Fehlannahme, durch Drogenkonsum die Beschwerden bessern zu können. Aber auch die oft gesehene Zunahme von Reizbarkeit bis hin zu Aggressivität kann den Umgang mit schon primär impulskontrollgestörten Suchtpatienten erschweren.

Renault et al. [10] suchten Prädiktoren für psychiatrische Nebenwirkungen unter IFN-α. Sie fanden bei Patienten mit vorbekannter zerebraler Vorschädigung, bei Patienten mit Zirrhose und milden hirnorganischen Psychosyndromen sowie bei Drogen- oder Alkoholabusus erhöhte Risiken. Besonders seien Suchtpatienten gefährdet, die unter Interferon außer gehäuften Ängsten und Schlaflosigkeit auch zunehmend Rückfälle in die Sucht zeigten, selbst nach jahrelanger Abstinenz.

McDonald et al. [25] wiesen auf die besonderen Gefahren der Interferontherapie vor allem bei HIV-positiven Patienten hin. Unter der Therapie wurden 63% der Patienten psychiatrisch behandlungsbedürftig. Es fand sich eine allerdings nicht signifikante Tendenz zu erhöhten Risiken für HIV-positive Patienten. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren, dass IFN-α die psychiatrische Morbidität signifikant steigert, die Nebenwirkungen nach Abbruch der Therapie aber rückgängig sind. Es fanden sich hauptsächlich Angststörungen, Depressionen und Verschlimmerungen vorbestehender neurotischer Konflikte. Nach unseren Erfahrungen neigen Patienten mit Polytoxikomanie wahrscheinlich aufgrund der substanzinduzierten zentralen Vorschädigung vermehrt zu psychotischen Reaktionen unter IFN-α [20].

Neurologische Nebenwirkungen

Akute neurotoxische Nebenwirkungen wurden eher nach hoch dosierten intravenösen, intramuskulären oder sogar intrathekalen Therapien mit IFN-α berichtet [26,27]. Mögliche neurologische Nebenwirkungen von Interferonen sind in Tab. **3** aufgelistet. Alle schwerwiegenderen zentralen Störungen sollten bis zur Klärung der wahrscheinlichen Ursache zum Absetzen von IFN-α

Tab. **3** Neurologische unerwünschte Wirkungen von IFN-α

Bewusstseinsstörungen
– Lethargie
– Somnolenz
– Koma (sehr selten)
– katatoner Stupor (intrathekal)
Epileptische Anfälle
– generalisiert tonisch-klonisch
– Status epilepticus
Kleinhirnsymptome
– Ataxie
– Apraxie
– Schwindel
– Gangstörungen
– Hirnstammsymptome
– Wernicke-Korsakoff-Enzephalopathie
– spastische Paraplegie
Cortex
– Leukenzephalopathien
– kortikale Blindheit
– Autoimmunvaskulitiden
– Demenz
– Hirnatrophie
Extrapyramidale Syndrome
– Parkinson
– Akathisie
– Tremor
– tardive Dyskinesien
Motorische Veränderungen
– reversible Okulomotoriusparese
– Muskelkrämpfe
Polyneuropathien
– sensibel u./o. motorisch
– Geschmacksstörungen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

führen. Wegen der erhöhten klinischen Relevanz bei Suchtpatienten soll hier kurz auf zerebrale Anfälle und Polyneuropathien unter Interferonen eingegangen werden.

Epileptische Anfälle treten in ca. 1 % der behandelten Patienten abhängig von Dosis und Art der Applikation auf. Beschrieben sind generalisiert tonisch-klonische Anfälle bis hin zum Status epilepticus. Das allgemeine Prozedere besteht im Absetzen der Behandlung, in der Dosisreduktion oder in kontinuierlich parallel verlaufender antikonvulsiver Therapie unter Berücksichtigung der möglichen Hepatotoxizität [28,29]. Bei den Polyneuropathien können sensibles und motorisches System betroffen sein. Zumeist kommt es nur zu einer partiellen Rückbildung bei Dosisreduktion. Eine Readministration von IFN-α kann zum Wiederauftreten der polyneuropatischen Beschwerden führen. Ein erhöhtes Risiko muss bei Vorbehandlung mit neurotoxischen Medikamenten und Alkoholmissbrauch angenommen werden [30,31].

Ursachen psychiatrischer Nebenwirkungen von IFN-α

Eine toxische Hyper- oder Hypothyreose unter IFN-α sollte bei psychiatrischen Veränderungen abgeklärt und behandelt werden. Interferon induziert auch andere Zytokine, die aufgrund zentraltoxischer Wirkungen Konzentrations- und Gedächtnisstörungen oder hirnorganischen Veränderungen zur Folge haben können. Inwieweit Interferone die Bluthirnschranke passieren können, ist weitgehend unklar. Bei chronischen Infektionen kann jedoch die Barrierefunktion der Bluthirnschranke gestört sein. Interferone beeinflussen verschiedene Neurotransmittersysteme. Sie wirken agonistisch an Opiatrezeptoren und können über diese zentrale serotonerge, dopaminerge und glutamaterge Veränderungen bewirken [21]. Ein zentraler Tryptophan- bzw. Serotoninmangel scheint an der Entstehung von Depressionen ursächlich beteiligt zu sein und würde die gute therapeutische Wirksamkeit von Serotoninwiederaufnahmehemmern erklären. Veränderungen im glutamatergen System führen ebenso wie direkte Wirkungen an Opiatrezeptoren vor allem bei Suchtpatienten zu entzugsähnlichen Symptomen oder erhöhtem Suchtdruck. Psychotische Symptome können durch Aktivierung des glutamatergen und dopaminergen Systems ausgelöst werden. Als Risikofaktoren für das Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen gelten Dosis und Art der Applikation (intrathekal > i.v. > i.m. > s.c), höheres Alter, hirnorganische Vorschädigung (Atrophie, Traumata, Metastasen), Drogen- und Alkoholabhängigkeit, HIV-Infektion oder AIDS und eine vorbestehende depressive Symptomatik [10,24,25,32,33].

Verlauf der Nebenwirkungen

Insbesondere bei niedrig dosierten subkutanen Behandlungen sieht man in den allermeisten Fällen spontane Rückbildungen der unerwünschten Wirkungen nach Absetzen von Interferonen. Die Rückbildung erfolgt innerhalb von drei Wochen. Selten persistieren psychische Nebenwirkungen. Hierbei besteht keine klare Dosisabhängigkeit. Das Risiko irreversibler neuropsychiatrischer Störungen scheint von der Applikationsart (intrathekal > i.v. > s.c.) und Häufigkeit (tgl. > 3 × pro Woche) abzuhängen.

Prävention und Therapie psychiatrischer Nebenwirkungen

Als Präventivmaßnahme sollten eine intensive Aufklärung, Beratung und engmaschige Betreuung der Patienten erfolgen. Unerwünschte psychische Wirkungen werden bei intensiver Vorbesprechung besser toleriert und können vom Patienten der medikamentösen Therapie zugeordnet werden. So vermeidet man Situationen, in denen der Patient oder auch Angehörige durch auftretende psychische Veränderungen überrascht werden [34].

Die soziale und die Drogensituation sollten in den letzten 3 bis 6 Monaten vor Interferontherapie weitgehend stabil gewesen sein. Ein fester Wohnsitz ist wünschenswert. Bei vorbestehenden Depressionen sollte zunächst die affektive Stabilisierung erfolgen. Weiterhin muss vor Therapiebeginn eine aktuelle Suizidalität ausgeschlossen werden, eine stabile antidepressive Medikation sollte belassen werden. Ebenso sollten bestehende psychotische Symptome zunächst medikamentös stabilisiert werden. Patienten mit Persönlichkeitsstörungen sollten in mehreren Vorgesprächen auf ihre Motivation und Zuverlässigkeit geprüft werden.

Psychische Verschlechterungen im Zusammenhang mit einer Interferontherapie sollten vor Abwägung eines Therapieabbruches interdisziplinär und symptomorientiert behandelt werden. Ambulant behandelbar sind Patienten, die eine ausreichende Compliance besitzen und Kontrolltermine zuverlässig wahrnehmen. Positiv sind zusätzliche Hilfspersonen (Partner, Verwandte), die die Patienten während dieser Zeit begleiten.

Schlafstörungen: Wichtig ist bei auftretenden Schlafstörungen eine frühzeitige Schlafregulation. Vorteilhaft wegen des geringeren Abhängigkeitsrisikos sind neuere Substanzen wie Zolpidem bei Einschlaf- und Zopiclon bei Durchschlafstörungen. Alternative Einschlafhilfen sind niederpotente Neuroleptika oder Mirtazapin in niedriger Dosierung. Bei kombinierter Gabe mit Interferon-alpha ist mit einer Wirkungsverstärkung aller sedierenden Medikamente zu rechnen. Durch rechtzeitige Verbesserung der Schlafstörungen können Reizbarkeit und Tagesmüdigkeit reduziert und gelegentlich sogar depressive Symptome gelindert werden. Bei Hypersomnie und massiver Tagesmüdigkeit kann ein Versuch mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) gemacht werden.

Ängste: Zunächst können niederpotente Neuroleptika oder klassische Antidepressiva therapeutisch eingesetzt werden. Auch stimmungsstabilisierende Antiepileptika (z.B. Valproinsäure) können innere Unruhe und Ängste vor allem dann wirkungsvoll reduzieren, wenn diese entzugsbedingt sind oder im Rahmen von instabilisierten Persönlichkeitsstörungen auftreten. Bei fehlender Wirksamkeit können Benzodiazepine kurzzeitig unter enger Kontrolle verabreicht werden.

Depressionen: Antidepressiva sollten dem Patienten frühzeitig bei auftretenden depressiven Syndromen angeboten werden. Die meisten Suchtpatienten kennen klassische Antidepressiva wie Doxepin oder Amitriptylin durch Entzugsbehandlungen. Eine Verstärkung der sedierenden Wirkung zusammen mit Interferonen sowie ein erhöhtes Delirrisiko durch anticholinerge Nebenwirkungen der Antidepressiva sind zu beachten. Amitriptylin kann bei Wunsch nach sedierenden Eigenschaften eines Antide-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

pressivums durch Mirtazapin (Remergil®) gut ersetzt werden. Zudem sollten aufgrund der besseren Leberverträglichkeit SSRI bevorzugt eingesetzt werden. Positive Erfahrungen mit SSRI liegen kasuistisch, aber nicht belegt durch kontrollierte Studien vor [35–39]. Die antidepressive Wirkung kann bei allen Substanzen erst nach 6–8 Tagen erwartet werden. Patienten neigen häufig zum Abbruch bei Erfolglosigkeit in den ersten Tagen und sollten über die Wirklatenz aufgeklärt werden. Bei guter Wirkung kann die Medikation während der weiteren Interferonbehandlung belassen werden. Oft sind als Erhaltungstherapie nur geringe Dosierungen notwendig [37]. Daten über mögliche Einflüsse der Antidepressiva auf eine antivirale Therapie liegen aber bisher nicht vor. Antidepressiva scheinen auch präventiv affektive Nebenwirkungen unter IFN-α vermindern zu können. Musselmann und Kollegen [40] zeigten kürzlich, dass unter einer 14-tägigen Vorbehandlung mit Paroxetin bei 40 Patienten mit malignem Melanom vor adjuvanter low-dose IFN-α-Therapie signifikant weniger Depressionen in den ersten 3 Behandlungsmonaten auftraten als in der Kontrollgruppe (11% vs. 45%). Auch die Zahl der Abbrüche aufgrund von Depressionen war mit 5% in der Paroxetin-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (35%). Studien an Patienten mit chronischer Hepatitis C gibt es bisher jedoch nicht.

Reizbarkeit und Suchtdruck: Zunächst sollte ein Behandlungsversuch mit SSRI zur Reduktion der Reizbarkeit erfolgen. Aggressivere Verhaltensweisen sprechen unter kontrollierten Bedingungen eher auf vorübergehende Gaben von niederpotenten Neuroleptika oder Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam oder Diazepam) an. Auch Naltrexon (Nemexin®) als partieller Opiatantagonist scheint einen Teil der über Opiatrezeptoren verursachten Nebenwirkungen zu vermindern. Sowohl bei Konzentrationsstörungen, hohem Suchtdruck, Impulsivität als auch bei Aggressivität wurden Besserungen beschrieben [41].

Bei schwereren Depressionen mit nicht einzuschätzender Suizidalität bzw. Veränderungen der Verhaltensweisen im Sinne einer organischen Wesensänderung sowie bei deliranten Zuständen mit Verwirrtheit sind Dosisreduktion oder Behandlungspausen oft nicht vermeidbar. Stationär-psychiatrische Aufnahmen werden notwendig, wenn aufgrund der Nebenwirkungen schwer kontrollierbare Situationen entstehen und wenn die Fortführung der Therapie mit Interferonen aufgrund der guten internistischen Response allgemein erwünscht ist.

Umgang mit Krisensituationen durch Suchtrückfälle

Alkohol: Alkoholkonsum unter 10 g/Tag scheint bei fehlender Zirrhose nicht grundsätzlich den Therapieerfolg zu gefährden [42]. Alkoholmissbrauch sollte jedoch gerade bei Suchtpatienten zu einer stationären Entgiftung oder zum Teilentzug führen. Der Missbrauch von Alkohol während einer Interferonbehandlung hat einen negativen Einfluss auf die Response und auf den Spontanverlauf (Zirrhose, Leberzell-CA). Es konnten sogar Unterschiede in Subspezies des Hepatitis-C-Virus bei Alkoholikern vs. Nicht-Alkoholikern gefunden werden, die mit einer schlechteren Reaktion auf antivirale Mittel zusammenhängen könnten [43].

Benzodiazepine und Tranquilizer: Auch ein Benzodiazepin-Missbrauch sollte suchttherapeutisch (stationärer oder ambulanter Entzug) behandelt werden. Der kontrollierte Einsatz von Benzodiazepinen ist ansonsten durchaus als Krisenintervention in Einzelfällen bei psychiatrischen Nebenwirkungen von IFN-α gerechtfertigt, da er bei akuten Unruhezuständen eine rasche und zuverlässige Besserung des Allgemeinbefindens bringt. Außer dem Abhängigkeitsrisiko, das im Einzelfall abzuwägen ist, können Benzodiazepine zu einem Anstieg der Transaminasen führen mit möglicher Fehldeutung als „HCV-Relapse“.

Beigebrauch von Cannabis: Der Beigebrauch von Cannabis ist allgemein verbreitet, beeinflusst jedoch suchttherapeutisch die Durch- bzw. Fortführung der Therapie nicht.

Beigebrauch oder Abusus von Heroin: Die bisherige Annahme, dass bei intravenösen vorübergehenden Drogenrückfällen eine weitere Therapie durch ein hohes Reinfektionsrisiko sinnlos und die Interferonbehandlung in jedem Fall zu beenden wäre, konnte in einer kürzlich erschienenen Studie weitgehend widerlegt werden [44]. Somit ist hier im Einzelfall zu entscheiden, ob eine erneute ambulante oder stationäre Entgiftung unter Fortsetzung der Hepatitisbehandlung sinnvoll erscheint.

Fazit

Entscheidend für die Compliance und die erfolgreiche Therapie von Suchtpatienten sind eine hohe Motivation zur Therapie, ein weitgehend stabiles soziales Umfeld, eine regelmäßige qualifizierte suchtmedizinische Betreuung und eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit während der Interferonbehandlung. Bisher zu allgemein aufgeführte Kontraindikationen im psychiatrischen und Suchtbereich müssen neu überdacht und genauer spezifiziert werden [45]. Vorschläge des Verfassers sind in Tab. **4** zusammengefasst. Stabil eingestellte Psychosen und affektive Erkrankungen bei Suchtpatienten stellen aus Sicht des Autors bei qualifizierter psychiatrischer Mitbetreuung keine Kontraindikation für die Behandlung mit Interferonen dar.

Tab. **4** Relative und absolute psychiatrische Kontraindikationen für eine Behandlung mit IFN-α nach Ansicht des Autors

Relative psychiatrische Kontraindikationen
– hoher aktueller Suchtdruck
– oraler oder nasaler Beigebrauch illegaler Drogen
– akute Depressionen mittel bis schwer
– exazerbierte Schizophrenien
– exazerbierte Drogenpsychosen
– exazerbierte Angst- und Panikstörungen
– bekannt schlechte Compliance bei Suchtbehandlung
– kein fester Wohnsitz
Absolute Kontraindikationen
– akute Suizidalität
– exazerbierte Persönlichkeitsstörungen
– fortgesetzter intravenöser Drogenkonsum
– aktueller Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit
– Zustände fehlender Einsichtsfähigkeit in die Therapie
– Verwirrtheitszustände unklarere Ursache
– organische Wesensänderungen
– Demenzen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Literatur

[1] Raschke P. Substitutionstherapie. Ergebnisse langfristiger Behandlung von Opiatabhängigen. Freiburg: Lambertus 1994
[2] Soyka M, Banzer K, Buchberger R, Völkl M, Naber D. Methadon-Substitution Opioidabhängiger – Katamnestische Ergebnisse und klinische Erfahrungen eines 7-jährigen wissenschaftlichen Forschungsprojekts. Nervenheilkunde 1997; 16: 347 – 352
[3] Backmund M, vZielonka M, Meyer K, Stephan E, Eichenlaub D. Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Drogenabhängigen – eine Verlaufsbeobachtung. In: Backmund M, Soyka M (Hrsg). 1. Interdisziplinärer Kongreß für Suchtmedizin. Landsberg: Verlag Moderne Industrie 1999; 43 – 47
[4] Busto UE, Romach MK, Sellers EM. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. J Clin Psychopharmacol 1996; 16: 51 – 57 (1)
[5] Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD, Wilber C. Heterogenity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. Arch Gen Psychiatr 1982; 39: 161 – 166
[6] Rutherford MJ, Alterman AL, Cacciola JS, Snider EC. Gender differences in diagnosing antisocial personality disorder in methadone patients. Am J Psychiatry 1995; 152: 1309 – 1316
[7] Thomasius R. Persönlichkeitsstörungen bei Konsumenten illegaler Drogen. PTT Persönlichkeitsstörungen 1998; 3: 142 – 150
[8] Soyka M. Drogen- und Medikamentenabhängigkeit. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1998
[9] Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. Am J Psychiatry 2000; 157: 867 – 876
[10] Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones B et al. Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. Arch Intern Med 1987; 147: 1577 – 1580
[11] Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, Fagiuoli S, Kania RJ, Caraceni P. Interferon alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. Eur J Gastroent Hepatol 1995; 7: 165 – 168
[12] Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B. Treatment with interferon-α in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. Lancet 1999; 354: 131 – 132
[13] Borras C, Rio J, Porcel J, Barrios M, Tintore M, Montalban X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. Neurology 1999; 5: 1636 – 1639
[14] Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, Van der Linden BJ. Psychiatric Comorbidity Among Hepatitis C-Positive Patients. Psychosomatics 2001; 42: 411 – 415
[15] Merimsky O, Reider-Groswasser I, Inbar M, Chaitchik S. Interferon--related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma. Eur J Cancer 1990; 26: 596 – 600
[16] Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. Neuropsychobiology 1998; 37: 93 – 97
[17] Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. Clin Transplant 1997; 11: 406 – 411
[18] Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. Am J Gastroenterol 1998; 93: 785 – 789
[19] Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. Sem Liver Dis 1989; 9: 273 – 277
[20] Schäfer M, Boetsch T, Laakmann G. Psychosis in a methadone substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C. Addiction 2000; 95: 1101 – 1104
[21] Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. Semin Oncol 1998; 25: 39 – 47
[22] Haria M, Benfield P. Interferon-alpha-2a. Drugs 1995; 50: 873 – 896
[23] Schaefer M, Schmidt F, Martin G, Folwaczny C, Loeschke K. Psychiatric side effects of IFN-alpha during treatment of hepatitis C in psychiatric risk groups. Gastroenterology 2001; 120: A29
[24] Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. Am J Psychiatry 1999; 156: 1120
[25] McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as Mediators of Psychiatric Morbidity. Lancet 1987; 2: 1175 – 1178
[26] Prange HW. Interferon-alpha: Zum Problem der persistierenden Neurotoxizität. Deutsches Ärzteblatt 1994; 91: 3420 – 3427
[27] Merimsky O, Chaitchik S. Neurotoxicity and Interferon-alpha. Anti-Cancer Drugs 1992; 3: 567 – 570
[28] Janssen HL, Berk L, Vermeulen M, Shalm SW. Seizures associated with low-dose alpha-interferon. Lancet 1990; 336: 1580 – 1629
[29] Shakil AO, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Seizures during alpha interferon therapy. J Hepatol 1996; 24: 48 – 51
[30] Irioka T, Yamada M, Yamawaki M, Saito Y, Mizusawa H, Yamada M, Miura H. Acute autonomic and sensory neuropathy after interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 408 – 410
[31] Jaubert D, Hauteville D, Pelissier JF, Muzellec Y. Peripheral neuropathy during interferon alpha therapy. Presse Med 1991; 20: 221 – 222
[32] Capuron L, Ravaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. N Engl J Med 1999; 340: 1370
[33] Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. Drug Saf 1994; 10: 115 – 150
[34] Valentine AD. Managing the neuropsychiatric adverse effects of interferon treatment. Bio Drugs 1999; 11: 229 – 237
[35] Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. Am J Gastroenterol 1993; 88: 760 – 761
[36] Valentine AD, Meyers CA. Successful treatment of interferon-alpha-induced mood disorder with nortriptyline. Psychosomatics 1995; 36: 418 – 419
[37] Schäfer M, Schmidt F, Grunze H, Amann B, Schlösser S, Loeschke K. Adding low dose antidepressants to interferon alpha treatment for chronic hepatitis C improved psychiatric tolerability in a patient with schizoaffective psychosis. Neuropsychobiology 2000; 42 (Suppl 1): 43 – 45
[38] Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WG. Sertraline treatment of interferon-alfa-induced depressive disorder. Med J Aust 2000; 173: 359 – 361
[39] Kraus MR, Schafer A, Scheurlen M. Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. N Engl J Med 2001; 345: 375 – 376
[40] Musselmann DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose Interferon alfa. N Engl J Med 2001; 344: 961 – 966
[41] Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of Interferon-α with Naltrexone. Cancer Invest 1995; 13: 561 – 566
[42] Schiff ER. Hepatitis C and Alcohol. Hepatology 1997; 26 (Suppl 1): 39 – 42
[43] Takahashi K, Takahashi T, Takahashi S, Watanabe K, Boku S, Matsui S et al. Difference in quasispecies of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus between alcoholic and non-alcoholic patients. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 416 – 423
[44] Backmund M, Meyer K, von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. Hepatology 2001; 34: 188 – 193
[45] Schäfer M, Schindlbeck N, Kloth A, Wegner U, Soyka M, Loeschke K. Therapie der chronischen Hepatitis C bei ehemals intravenös Drogenabhängigen und Patienten in Methadonsubstitutionsprogrammen – internistische, suchtmedizinische und psychiatrische Aspekte. Suchtmed 2000; 2: 13 – 21
[46] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958 – 965

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.