

CHRONICKÁ HEPATITÍDA C A DEPRESIA – OBÁVANÁ DVOJKOMBINÁCIA?

MUDr. Mária Belovičová, PhD.¹, dipl. s. Andrea Jašková¹, MUDr. Slávka Lenerová²

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie SZU, Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Bratislava

²Centrum pre liečbu drogových závislostí, Bratislava

Chronická hepatitída C predstavuje jednu z najzávažnejších príčin vzniku chronických chorôb pečene vrátane cirhózy a hepatocelulárneho karcinómu. Aktuálna štandardná liečba chronickej hepatitídy C (CHC) je založená na súčasnom podávaní pegylovaného interferónu alfa a ribavirínu. Klinický výskum poukázal na skutočnosť, že mnohé s interferónom asociované psychiatrické nežiaduce účinky sú liečiteľné, ale je potrebná presná a včasná intervencia. Moderné antidepresíva, predovšetkým selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) predstavujú najdôležitejší prostriedok liečby alebo prevencie depresie počas protívirusovej liečby chronickej hepatitídy C. V priebehu liečby CHC u pacientov s prejavmi depresie sú veľmi účinné psychoedukačné programy, podporná liečba a behaviorálna alebo kognitívna terapia. Psychiatrická komorbidita u pacienta s CHC pri jej starostlivom monitoringu nie je absolútnou kontraindikáciou liečby CHC. Vytvorenie interdisciplinárneho tímu (psychiater, psychológ, praktický lekár, atď.) prispeje k poklesu a manažovaniu psychiatrických nežiadúcich účinkov liečby CHC a k ďalšiemu zvýšeniu efektívnosti liečby CHC.

Kľúčové slová: chronická hepatitída C, depresia, monitoring depresie – škály depresie, antidepresíva, interdisciplinárny tím starostlivosti o pacienta s CHC.

CHRONIC HEPATITIS C AND DEPRESSION – REDOUBTABLE COMBINATION?

Chronic hepatitis C (CHC) is a major cause of chronic liver diseases including liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Actual standard treatment of CHC consists of combination antiviral therapy with pegylated interferon alfa and ribavirin. Clinical research has shown that many interferon-associated psychiatric adverse effects are treatable but need subsequent and early intervention. Modern antidepressants, especially SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors), are the most important tool for treating or preventing depression during antiviral treatment of CHC. The most effective psychotherapeutic treatment options for patients experiencing depressive symptoms during HCV therapy are psychoeducational programs, supportive treatment and behavioral or cognitive therapy. Psychiatric comorbidity among patients with CHC is not an absolute contraindication of treatment of CHC but carefully monitoring of depression and other psychiatric disorders is necessary. Interdisciplinary approaches should be offered to reduce and manage psychiatric adverse events and thereby increase the efficacy of interferon-based therapy for chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis, depression, monitoring of depression – depression scales, antidepressants, interdisciplinary team for treatment of patients with CHC.

Psychiatr. prax; 2008; 9 (6): 282–284

Úvod

Chronická hepatitída C predstavuje jednu z najzávažnejších príčin vzniku chronických chorôb pečene vrátane cirhózy a hepatocelulárneho karcinómu. Je najčastejšou indikáciou na transplantáciu pečene. Celosvetovo sa odhaduje asi 200 miliónov infikovaných HCV (vírus hepatitídy C), v Európe je to asi 8 miliónov osôb, pričom prevalencia a incidencia ochorenia narastá (1, 2).

Aktuálna štandardná liečba chronickej hepatitídy C je založená na súčasnom podávaní pegylovaného interferónu alfa a ribavirínu (3). V závislosti od kmeňa vírusu HCV (genotypu) trvá liečba CHC buď 24 týždňov (genotyp 2 a 3) alebo 48 týždňov (genotyp 1 a 4). Pravdepodobnosť dosiahnutia trvalej virologickej odpovede má taktiež súvislosť s genotypom: pri genotypu 1 a 4 je 42–52%, pri genotypu 2 a 3 76–84% (3, 4, 5). Liečba pegylovaným interferónom alfa a ribavirínom je u časti pacientov komplikovaná neznášanlivosťou plnej terapeutickej dávky a kratším trvaním liečby vzhľadom na výraznú cytopéniu, únavu alebo iné nežiaduce účinky.

Modifikácia dávky liečiv z týchto príčin sa vyskytuje u 35–42% liečených pacientov a približne jedna tretina kvôli nežiaducim účinkom liečbu preruší (6).

Liečba chronickej hepatitídy C pegylovaným interferónom, ako aj chronická hepatitída C samotná, môže byť spojená s niektorými zmenami v centrálnom nervovom systéme (CNS): výraznou únavou, anhedóniou, depresiou, podráždenosťou, psychotickými symptómami, syndrómom delíria, relapsom v užívaní alkoholu alebo drog alebo pokusmi o samovraždu (7, 8). Psychiatrické nežiaduce účinky môžu viesť k redukcii dávok užívaných liekov a k prerušeniu liečby, čo sa prejaví aj v zmenšení pravdepodobnosti dosiahnutia trvalej virologickej odpovede.

Je známe, že v minulosti bola liečba CHC pacientom s mentálnym postihnutím odopieraná z obavy pred zhoršením psychiatrického ochorenia v dôsledku liečby interferónom (štandardný/pegylovaný) (9).

Uvedený článok poukazuje na skutočnosť, že psychiatrická komorbidita u pacienta s CHC pri jej starostlivom monitoringu nie je absolútnou kontraindikáciou liečby CHC.

Potrebná je však dobrá spolupráca medzi hepatológom (gastroenterológom, infektológom) a psychiatrom.

V poslednom období záujem zo strany medicínskej verejnosti o problematiku zmien nálad, ktoré sú spojené s liečbou interferónom u pacientov s CHC, výrazne vzrástol. Pokiaľ v rokoch 1991–1995 bolo v databáze PubMedu dostupných len 11 článkov s problematikou hepatitída C/interferón/depresia, v rokoch 1996–2000 to bolo už 35 článkov, v rokoch 2001–2006 149 a v období rokov 2001–2006 bolo publikovaných viac ako 360 článkov s problematikou interferón/depresia (10).

Prevalencia depresie u pacientov s CHC je zvýšená v porovnaní so všeobecnou populáciou. Rizikovou skupinu predstavujú najmä pacienti s CHC, ktorým bola liečba predtým odopieraná a ktorí mali málo možností liečby, pacienti s abúзом drog v minulosti, s HIV koinfekciou, u ktorých je dlhšia anamnéza trvania infekcie.

Zaznamenaná prevalencia vzniku depresie v skupine pacientov s CHC sa udáva v rozmedzí od

24% do 70% verus 6–10% vo všeobecnej populácii (11). Tento široký rozptyl vo výskyte depresie súvisí s odlišnými metodikami, ktoré sa používajú pri hodnotení depresie. Dostupné skriningové metódy sa dajú rozdeliť na tie, ktoré vyplňa lekár a na seba-posudzujúce (pacient sám seba spätne hodnotí za uplynulé obdobie).

Hamiltonova škála depresie (*Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D*) pozostáva zo 17 položiek a používa sa lekármi najčastejšie na zhodnotenie závažnosti depresie v klinických štúdiách. **Montgomeryho-Åsbergova škála depresie** (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*) pozostáva z 10 položiek a používa sa často v štúdiách s antidepresívami. Obidve škály umožňujú hodnotiť závažnosť depresívnych symptómov.

Medzi tri hlavné sebahodnotiace/sebaposudzujúce škály patria: **Škála depresie Centra pre epidemiologické štúdie** (*Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D*), **Zungova škála depresie** (*Zung Depression Rating Scale, Z-SDS*), **Beckova sebahodnotujúca škála depresie** (*Beck Depression Inventory, BDI*). CES-D pozostáva z 20 položiek a používa sa často v hepatológii, ale podobne ako ostatné škály depresie, nebola validovaná pre chronickú hepatitídu C. Zungova škála depresie pozostáva z 20 položiek, Beckova škála obsahuje 21 položiek so 4 možnosťami odpovedí.

Sebahodnotiace škály sa primárne používajú na monitorovanie závažnosti zmien depresívnych symptómov. U osôb, ktoré získajú pri skriningovom vyšetrení zvýšené skóre bodov, sa musí diagnóza depresie potvrdiť pri diagnostickom rozhovore s pacientom. Do úvahy sa musia zobrať kritériá MKCH-10 pre depresiú (Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia) a trvanie symptómov (minimálne 14 dní). Sebahodnotiace škály sú senzitivnejšie pre identifikáciu zmien nálady počas liečby HCV, ale odporúča sa kombinácia sebahodnotiacej škály s HAM-D alebo MADRS. Zmeny v získanom skóre sú dôležité pre hodnotenie zmien v pacientovej nálade a vykonania rozhodnutí o zmene v liečbe HCV. Včasná farmakologická intervencia (v spolupráci s psychiatrom) môže zabrániť rozvoju závažnej depresie (12).

Asociácia medzi CHC a depresiou je komplexná a mechanizmy vzniku nie sú zatiaľ úplne preskúmané. Predpokladá sa, že existujú vzájomné interakcie medzi vlastnosťami vírusu hepatitídy C (vírusová nálož, genotyp, zavzatie CNS), pacienta (pohlavie, čas, ktorý uplynul od stanovenia diagnózy, komorbidity, vek) a „inými faktormi“ (ako sú napr. možnosti liečby, sociálna podpora, atď.)

Boli popísané **tri modely vzniku depresie** u pacientov s CHC: a) koncentrácia vyššej prevalencie depresie cestou selekcie (13): depresívne choroby môžu viesť k správaniu, ktoré je spojené s vyšším rizikom

prenosu infekcie CHC (napr. intravenózne užívanie drog, nechránené sexuálne praktiky); b) psychologický distres (14) u pacientov s CHC, ako je pocit zníženej kvality života alebo obava zo stigmatizácie, ktoré môžu viesť k „reaktívnej depresii“; c) potenciálne kauzálny vzťah medzi pôsobením vírusu a depresívnymi symptómami. Hoci sa tento kauzálny vzťah zatiaľ nedokázal úplne, túto teóriu podporujú aj výsledky iných štúdií, ktoré demonštrovali priamy vplyv HCV infekcie na vznik únavy a neurokognitívnych symptómov (15, 16). Chronická hepatitída C, podobne ako iné chronické infekcie a choroby, vedie k vzostupu proinflammatorych cytokínov, ako sú interleukín 6 a 8 (IL-6, IL-8) a poklesu antiinflammatorych IL-10. Zmeny v koncentrácii cytokínov v mozgu môžu mať negatívny vplyv na noradrenergnú a serotonergnú neurotransmisiu v CNS a viesť k depresívnym symptómom (17).

Výsledky klinických štúdií demonštrujú morfológické a funkčné alterácie CNS u pacientov s CHC v porovnaní s neinfikovanými kontrolami. Medzi najvýznamnejšie poznatky patria poznatky o tzv. metabolických (18) abnormalitách (napr. nárast koncentrácie cholínu a pokles N-acetylaspartátu v pomere k hladine kreatínu v mozgu HCV infikovaných pacientov), zmeny na elektroencefalogramoch a abnormality v monoaminergnej (19) neurotransmisii (patologický serotonínový a dopamínový transport).

Zistilo sa, že klinicky významné depresívne symptómy vznikajú u významného percenta pacientov najčastejšie počas prvých 3 mesiacov liečby CHC (11, 20). Najvyššia incidencia je počas prvých 4–8 týždňov liečby a prevalencia pokračuje nárastom počas prvých 6 mesiacov terapie. Prítomnosť symptómov depresie už pred začiatkom liečby je kľúčovým rizikovým faktorom pre vznik depresie počas liečby CHC. V niektorých prípadoch sa môže depresia spontánne zlepšiť v priebehu niekoľkých týždňov. Vo väčšine prípadov je však potrebná farmakologická liečba antidepresívami. Pretrvávanie depresívnych symptómov závisí od typu podávaného interferónu: pri užívaní štandardného interferónu nežiaduce účinky odznegli počas 3 týždňov od skončenia terapie. Pri dlhodoboučinkujúcom pegylovanom interferóne psychiatrické nežiaduce účinky typu depresie pretrvávajú počas niekoľkých mesiacov. V individuálnych prípadoch boli depresívne symptómy zaznamenané dokonca 6–12 mesiacov po skončení protívirusovej liečby (21).

Pacient by mal byť dôkladne poučený o možných psychických zmenách v dôsledku liečby CHC pred začatím liečby CHC. Už pred začatím liečby chronickej hepatitídy C by sa mal vykonať skriningový test na záchyt depresie. Podľa jeho výsledku sa môže ošetrojúci lekár rozhodnúť (v spolupráci s psychiatrom), či sa: a) začne liečba CHC a bude sa starostlivo monitorovať prípadný rozvoj depresie; b) či sa začne súčasne liečba CHC a farmakologická liečba depresie;

c) či sa pred začatím liečby CHC začne najprv liečba antidepresívami.

Samozrejmosťou je monitorovanie depresie počas liečby CHC prostredníctvom škál depresie. V Národnom referenčnom centre pre liečbu chronických hepatitíd používame na monitorovanie depresie Beckovu sebahodnotujúcu škálu depresie (22). Pacienti vyplňajú BDI-II počas každej vizity, t. j. 1 x mesačne, v prípade potreby samozrejme aj skôr. Prostredníctvom retrospektívnej analýzy (január 2007 – december 2007) sme hodnotili výsledky BDI-II u 26 pacientov. U 8 pacientov (30,7%) sme zistili mierne, stredne až závažné prejavy subjektívne vnímanej depresívnej symptomatiky v priebehu prvej polovice liečby (4.–24. týždeň). U 2 pacientov (z 8) sme indikovali začatie antidepresívnej terapie s následnou úpravou stavu (v minulosti anamnéza drogovej závislosti), u 1 pacientky (z 8) sme zmenili antidepresívnu liečbu počas terapie CHC po konzultácii s psychiatrom (v minulosti už užívala antidepresíva).

Liečba emergentnej depresie môže redukovať komplianciu s liečbou a môže byť spojená s poklesom virologickej odpovede. „Agresívna“ liečba depresie, ktorá vzniká počas liečby CHC, môže zlepšiť výsledky liečby CHC.

Medzi najviac používané liečivá v terapii depresie u pacientov s HCV infekciou patria selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Väčšina SSRI je charakterizovaná dobrou znášanlivosťou, žiadnou alebo nízkou hepatotoxicitou, minimálnym vplyvom na cytochróm P 450, čo pripieva k malému množstvu liekových interakcií. Citalopram, escitalopram a sertralín majú najlepší profil nežiaducich účinkov bez významnej interakcie s cytochrómom P450. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky SSRI počas liečby CHC patria gastrointestinálna a sexuálna dysfunkcia, bolesti hlavy (23).

Iné moderné antidepresíva, ako sú mirtrazapín alebo venlafaxín a klasické antidepresíva typu nortriptylínu, sa môžu tiež efektívne použiť v liečbe HCV indukovanej depresie (12). Tricyklické antidepresíva by sa mali používať ako liečba druhej voľby (po SSRI). Ich farmakologické interakcie a anticholinergické nežiaduce účinky môžu viesť k vyššiemu riziku vzniku delíria, môžu ovplyvniť negatívne funkciu srdca, pečene, podieľajú sa na vzniku interakcií s inými liekmi. V záujme redukcie nežiaducich účinkov a zvýšenia adherencie, liečbu antidepresívami začíname nízkou dávkou. Zvýšenie dávky sa riadi účinnosťou a znášanlivosťou liečby. Vo všeobecnosti sa účinok antidepresív dá očakávať až po 8–14 dňoch ich užívania. Ak symptómy nereagujú na liečbu, treba zistiť spoluprácu pacienta, zvýšiť dávku antidepresíva a monitorovať hladinu liečiva pred jeho zamenou na iný druh (12).

Na základe klinických skúseností sa predpokladá, že liečba CHC môže byť spojená so zvýše-

ným rizikom vzniku samovražedných myšlienok, pokusov o samovraždu aj dokonanej suicídie (24). Špecifické rizikové faktory pre vznik suicídie počas liečby CHC však nie sú známe. V prípade vzniku pokusu o samovraždu alebo delíria by mal byť pacient hospitalizovaný a intenzívne sledovaný psychiatrom.

V priebehu liečby CHC u pacientov s prejavmi depresie sú veľmi účinné psychoedukačné programy, podporná liečba a behaviorálna alebo kognitívna terapia (25). Psychoedukačné programy by mali zahŕňať aj členov rodiny, priateľov. Veľmi užitočná je distribúcia osvetovej literatúry pre pacientov, ich príbuzných a priateľov.

Zatiaľ nie sú dostupné žiadne kontrolované štúdie, ktoré by hodnotili optimálne trvanie antidepresívnej liečby. Odporúča sa, aby sa v liečbe antidepresívami pokračovalo aspoň 3–6 mesiacov po ukončení liečby CHC. U niektorých pacientov s ťažkou depre-

siou alebo poruchami osobnosti je vhodné pokračovať v liečbe antidepresívami 6–12 mesiacov (26).

Záver

Chronická hepatitída C predstavuje závažný medicínsky, ekonomický, sociálny aj etický problém. Zistilo sa, že aj u pacientov bez evidentnej depresívnej symptomatiky sa môže v priebehu terapie CHC depresia vyskytnúť. Preto je dôležité pôsobiť preventívne a aj u doteraz neliečených pacientov s CHC monitorovať výskyt depresívnych symptómov (aspoň 1–2x ročne). Monitoring sa dá uskutočniť prostredníctvom sebahodnotiacich/sebapodhodnocujúcich škál depresie, ktoré sú ľahko použiteľné a spĺňajú všetky nevyhnutné kritériá pre potreby použitia v bežnej klinickej praxi. Liečba interferénom (štandardný/pegylovaný) je často spojená so vznikom depresívnej symptomatiky a iných psychiatrických zmien. Klinický výskum poukázal na skutočnosť, že mnohé

s interferénom asociované psychiatrické nežiaduce účinky sú liečiteľné, ale je potrebná presná a včasná intervencia. Moderné antidepresíva (predovšetkým SSRI) predstavujú najdôležitejší prostriedok liečby alebo prevencie depresie počas protivirusovej liečby chronickej hepatitídy C. Cieľom starostlivosti o pacienta s CHC by malo byť vytvorenie interdisciplinárneho tímu (psychiatra, psychológa, praktického lekára, atď.), ktorý by spoločne prispel k zvýšeniu efektívnosti liečby CHC (vrátane psychoterapeutických intervencií a podporných skupín), zníženiu počtu nespokojných pacientov a prerušení liečby v dôsledku závažných psychiatrických problémov.



MUDr. Mária Belovičová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie SZU Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid Limbová 12, 833 03 Bratislava
e-mail: maria.belovicova@szu.sk

Literatúra

- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45: 529–538.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 558–567.
- Hadziyannis DJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Int Med.* 2004; 140: 346–355.
- Dienstag JL, McHutchinson JG. AGA technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231–264.
- Schiffman ML, Suter BR, Bacor, et al. Peginterferon alf-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2007; 357: 124–134.
- Holomáň J, Belovičová M. Aktuálne trendy v liečbe chronickej hepatitídy C. *Interná medicína* 2008; 8 (6): 335–338.
- Asnis GM, De La Garza R 2nd. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 322–335.
- Lang CA, Conrad S, garret L, et al. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 31: 335–344.
- Fireman M, Indest DW, Blackwell A, Whitehead AJ, Hauser P. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *CID* 2005; 40: 286–291.
- Schäfer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C: a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2007; 16: 186–201.
- Constant A, Castera L, Dantzer R, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 1050–1057.
- Shaefer M. Strategies for preventing, diagnosing and managing depression in patients receiving HCV therapy. www.clinicaloptions.com/depression 21.05.2007
- Angelino AF, Treisman GJ. Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *Int Rev Psychiatry.* 2005; 17: 471–476.
- Schäfer A, Scheurlen M, Felten M, Kraus MR. Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 1387–1394.
- McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology.* 2005; 41: 801–808.
- Saunders JC. Neuropsychiatric symptoms of hepatitis C. *Issues Ment Health Nurs* 2008; 29: 209–220.
- Bonaccorso S, Puzella A, Marino V et al. Immunotherapy with interferon-alfa in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res.* 2001; 105: 45–55.
- Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* 2004; 41: 845–851.
- Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut.* 2006; 55: 1624–1630.
- Dan AA, Martin LM, Crone C, et al. Depression, anaemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006; 44: 491–498.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 867–876.
- Belovičová, M., Jašková, A., Lenerová, S., Tóth, M., Holomáň, J. Monitorovanie depresie u pacientov s chronickou hepatitídou C – výsledky 1-ročnej analýzy. *Táto 22. 05. – 24. 05. 2008. Zborník abstraktov str. 26–27.*
- Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alfa: recognition and management. *CNS Drugs.* 2005; 19: 105–123.
- Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alfa2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004; 26: 237–240.
- Reimer J, Backmund M, Haasen C. New psychiatric and psychological aspects of diagnosis and treatment of hepatitis C and relevance for opiate dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2005; 18: 678–683.
- Nickel T, Sonntag A, Backmund M, Pollmacher T. Depression during therapy with interferon-alfa – how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry.* 2005; 38: 102–104.