

3 Eigene Untersuchungen zu Risikofaktoren und Therapie-möglichkeiten IFN- α assoziierter Depressionen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C

3.1 Haltequote und psychische Nebenwirkung während einer Hepatitis C Behandlung mit Interferon- α und Ribavirin bei psychiatrischen Risikogruppen: eine prospektive kontrollierte Studie (Schäfer et al., 2003a)

Rationale und Fragestellung: Die höchste Rate an HCV-Neuinfektionen findet man derzeit bei intravenös Drogenabhängigen. Angaben über Prävalenzen schwanken zwischen 36 und 95% je nach Land und Kollektiv, wobei realistische Angaben in Deutschland eher zwischen 75 und 85% liegen (Backmund *et al.*, 2001; Diamantis *et al.*, 1997; Galeazzi *et al.*, 1995). Trotz der schon geschilderten massiven therapeutischen Fortschritte in den 90iger Jahren wurden und werden immer noch Patienten mit Drogenabhängigkeit ebenso wie Patienten mit psychischen Erkrankungen sehr häufig von der Therapie mit IFN- α ausgeschlossen. Als Gründe hierfür gelten eine postulierte höhere Nebenwirkungsrate, eine schlechtere Haltequote und Zuverlässigkeit („Compliance“), höhere Abbruchraten, Drogenrückfälle und ein erhöhtes Risiko, schwere Depressionen und suizidale Syndrome zu entwickeln (Capuron und Ravaud, 1999; Miyaoka *et al.*, 1999; Renault *et al.*, 1987). Solche allerdings kaum auf kontrollierten klinischen Studien beruhenden Annahmen haben dazu geführt, daß Drogenkonsum und psychische Erkrankungen zu Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit IFN- α wurden (EASL, 1999; NIH, 1997). Die Folge war, daß ca. 50% behandlungsbedürftiger Patienten mit einer chronischen Hepatitis C aufgrund psychiatrischer bzw. suchtmedizinischer Störungen gar nicht erst behandelt wurden (Shad *et al.*, 2000; Taruschio *et al.*, 1996). Bedenkt man aber die hohe Rate an depressiven Störungen in der Allgemeinbevölkerung und zudem die häufig undiagnostizierte Komorbidität (affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen, psychotische Störungen) bei (ehemals) drogenabhängigen Patienten, so ist anzunehmen, daß trotz dieser Kontraindikationen viele dieser Patienten ohne entsprechende

Hintergrundinformationen und adäquater interdisziplinärer Betreuung aufgrund ihrer chronischen Hepatitis C behandelt werden (Ho *et al.*, 2001; Lynch *et al.*, 1998; Shad *et al.*, 2000; Taruschio *et al.*, 1996). Die vorliegende Studie wurde initiiert, um erstmals im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten Studie aus psychiatrischer Sicht zu evaluieren, ob und inwieweit psychiatrische Risikogruppen wie Patienten mit aktueller oder früherer Suchterkrankung sowie Patienten mit psychischen Störungen wirklich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Nebenwirkungen, insbesondere Depressionen und suizidale Syndrome haben. Verglichen wurden Patienten mit einer psychischen Erkrankung, methadonsubstituierte Patienten und Patienten mit einer früheren Drogenabhängigkeit gegenüber einer Gruppe HCV-infizierter Patienten, die keine Suchterkrankung oder psychische Störung hatten (Schäfer *et al.*, 2003a).

Methode: Insgesamt wurden 93 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C zwischen 1998 und 2000 evaluiert. Als Einschlusskriterien galten eine positive HCV-RNA mittels PCR-Messung (AMPLICOR[®], Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) über einen Zeitraum von 6 Monaten und erhöhte Transaminasen (ALT > 30 U/L bei normalen Werten bis zu <24 U/L). Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein anderer Lebererkrankungen, eine Leberzirrhose im Stadium Child B oder C, schwere kardiale oder neurologische Erkrankungen, eine Koinfektion mit dem Hepatitis B Virus oder eine HIV-Infektion, ein hepatozelluläres Karzinom (Untersuchung mittels Ultraschall und Alpha-Fetoproteinbestimmung), Autoimmunerkrankungen, eine Neutropenie unter 1500/mm³ und Thrombozytenwerte unter 75000/mm³.

Die Patienten wurden nach Einwilligung in die Studie in vier Gruppen aufgeteilt (siehe **Tabelle 3-1**, Seite 62). Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, bei denen psychische Störungen sowie eine Suchterkrankung ausgeschlossen wurden. Die psychiatrische Gruppe bestand aus HCV-infizierten Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden psychischen Störungen. Eine weitere Gruppe bestand aus methadonsubstituierten Patienten und in der vierten Gruppe wurden Patienten mit einer früherer Drogenabhängigkeit behandelt, die mindestens drei Monate keinen Alkohol- oder Drogenkonsum mehr hatten. Aktuelle oder frühere affektive und psychotische Störungen wurden bei den Suchtpatienten ausgeschlossen. Die psychiatrische Vorgeschichte wurde mittels strukturiertem Interview (SCID) gemäß DSM-IV-Diagnosen (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed;

American Psychiatric Association, 1994) durch einen erfahrenen Psychiater evaluiert. Ein eventueller Drogen- oder Alkoholkonsum wurde mittels engmaschiger Kontrollen für 3 Monate vor Therapiebeginn ausgeschlossen. Auch während der Therapie wurden Drogen- und Alkoholkontrollen durchgeführt. Eine Leberbiopsie wurde empfohlen, war aber keine Bedingung für die Behandlung. Letztendlich entschieden sich 47% der Patienten für eine Leberbiopsie. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München überprüft und positiv bewertet.

Die Behandlung erfolgte bei allen Patienten gleich. Sie erhielten 3 Millionen Einheiten IFN- α -2a (Hoffmann La Roche) 3 x pro Woche und gewichtsadaptiert zusätzlich zwischen 1000 und 1200mg Ribavirin pro Tag (1000mg bei unter 75 kg KG, MEDUNA GmbH, Hannover). Bei jenen Patienten, die nach 6 Monaten noch keine Response auf die Behandlung in Form einer negativen HCV-PCR entwickelt hatten, wurde die Therapie beendet. Im Falle einer Response nach 6 Monaten wurden die verbliebenen Patienten randomisiert und entweder mit Interferon plus Ribavirin oder mit Interferon und Plazebo behandelt. Die Ribavirindosis wurde bei auftretenden Nebenwirkungen (wie z.B. eine Anämie) bis auf eine minimale Dosis von 600mg/Tag angepasst. Die Patienten erhielten eine kurze Schulung zur subkutanen Selbstinjektion von IFN- α . Alle Patienten, die die Therapie aufgrund somatischer bzw. psychiatrischer Symptome oder aufgrund fehlender Zuverlässigkeit (Compliance) abbrechen mussten, wurden als Therapieabbruch („Drop-out“) gewertet.

Die Patienten wurden zweiwöchentlich von Hepatologen und Psychiatern während der ersten 8 Therapiewochen ambulant gesehen. Der psychopathologische Status und die psychiatrischen Diagnosen wurden nach DSM-IV-Kriterien erfasst. Depressionen wurden vor und während der Behandlung diagnostiziert, um die Rate der während der Behandlung neu entstandenen depressiven Episoden ermitteln zu können. Die Depressionen wurden je nach Intensität und Anzahl der ermittelten Symptome als leicht, mittel oder schwer klassifiziert. Als weitere Symptome wurden suizidale Gedanken, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen und Suchtdruck gegenüber illegalen Drogen oder Alkohol („Craving“) bei jeder Visite erfragt. Im Falle von depressiven Symptomen bzw. auf Wunsch des Patienten

konnten Antidepressiva gegeben werden. Eine bestehende psychiatrische Medikation wurde beibehalten. Im Falle einer psychischen Dekompensation oder eines Alkohol- bzw. Drogenrückfalls wurde den Patienten eine stationäre Stabilisierung angeboten, um Therapieabbrüche zu vermeiden. Die Behandlung erfolgte dann nach klinischer Notwendigkeit.

Statistik: Nicht-parametrische Daten wurden mittels dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. ANOVA oder T-Test (zweiseitig) wurden zur Analyse parametrischer Daten verwendet. Es erfolgte eine „post-hoc“ Analyse mittels Bonferroni-Korrektur. Für kategorisierte Daten wurde der χ^2 -test bzw. der Fisher Exact Test verwendet (2x2). Die Daten wurden auf einer „intend-to treat (ITT)“ bzw. auf einer „per protocol“ Basis analysiert. Die Daten der „Drop-outs“ wurden als LOCF („last observation carried forward“) weitergeführt. Der Einfluß von Alkohol vor und während der Behandlung auf die Leberwerte (ALT) wurde mittels „multiway tables“ nach dem „log-linear“ Model berechnet. P-Werte <0.05 wurden als signifikant angenommen.

Ergebnisse: Von 93 evaluierten Patienten erfüllten 81 die Einschlußbedingungen. Acht Patienten hatten keine erhöhten Leberenzyme, 4 Patienten (2 Kontrollen, 1 psychiatrischer Patient und 1 Patient mit früherer Drogenabhängigkeit) lehnten eine Teilnahme an der Studie ab. In die Kontrollgruppe wurden 23 Patienten eingeschlossen, 16 in die psychiatrische Gruppe, 21 in die Gruppe der methadonsubstituierten Patienten und 21 in die Gruppe der Patienten mit früherer Drogenabhängigkeit. In der psychiatrischen Gruppe hatten 6 Patienten eine rezidivierende depressive Störung, 1 Patient eine generalisierte Angststörung, 2 Patienten eine schizoaffektive und 4 eine schizophrene Störung. Bei 3 Patienten wurde eine Borderline-Persönlichkeitsstörung diagnostiziert. 5 Patienten dieser Gruppe hatten eine positive Drogenvorgeschichte und 2 der schizophrenen Patienten erhielten sogar eine Methadonsubstitutionstherapie.

Die Basisdaten sind in der **Tabelle 3-1** (Seite 62) aufgeführt. Das mittlere Alter lag bei 40 ± 12 Jahren. 49 Männer und 32 Frauen wurden eingeschlossen. Patienten mit einer Drogenvorgeschichte waren signifikant jünger verglichen mit der Kontrollgruppe ($p < 0.01$). In der psychiatrischen Gruppe war der Frauenanteil höher als in den Suchtgruppen ($p < 0.05$). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bezüglich der

Häufigkeit einer Interferonvorbehandlung, bezüglich der Ausgangswerte für die ALT und die Viruslast, bezüglich des Anteils einer histologisch gesicherten Zirrhose, bezüglich des Körpergewichtes ($73.3 \text{ kg KG} \pm 12.2$) und der Durchschnittsgröße der Patienten in den vier Gruppen ($173.6 \text{ cm} \pm 8.1$).

Am häufigsten fanden wir die Hepatitis-C-Virus-Genotypen 1 und 3 gegenüber 2 und 4. Die Kontrollgruppe und die psychiatrischen Patienten hatten dabei den höchsten Anteil am Virus-Genotyp 1, wogegen die meisten Drogenpatienten mit dem Genotyp 3 infiziert waren.

Therapieansprechen („Response“): In der “intention to treat” Analyse waren nach Beendigung der Behandlung 47% aller Patienten HCV PCR negativ (= Virologische Response): 34% mit dem Genotyp 1, 71% mit dem Genotyp 2, 60% mit dem Genotyp 3 und 33% mit dem Genotyp 4 (**Tabelle 3-2**, Seite 63). In dem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach Therapieende erlitten 10% einen sogenannten “Relapse”, d.h. einen erneuten Anstieg und Nachweis der Viruslast, wobei dies nur bei Patienten mit dem Genotyp 1 und 3 beobachtet wurde. 37% aller Patienten sprachen langfristig auf die Behandlung an (“sustained virological response”), darunter 35% der Kontrollen ohne psychische Erkrankungen, 38% der psychiatrischen Patienten, 48% der Methadonpatienten und 28% der früher Abhängigen. Zu beachten ist hierbei die unterschiedliche Genotypverteilung in den Gruppen. Nur 22% der Patienten mit dem Virus-Genotyp 1 und 33% mit dem Genotyp 4 waren 6 Monate nach Therapieende noch virusfrei. Dagegen blieben 71% der Patienten mit Genotyp 2 und 50% mit dem Genotyp 3 virusfrei.

“Drop-outs“: Die Therapie wurde bei 22% der Patienten vor Ablauf der geplanten Therapiedauer beendet. Bei 5% waren somatische Nebenwirkungen und bei 2% psychiatrische Nebenwirkungen für den Therapieabbruch verantwortlich. Bei 2% musste die Therapie wegen eines nicht behandelbaren Rückfalles in Drogen- oder Alkoholmissbrauch abgebrochen werden, während bei 13% Probleme mit der Einhaltung der Therapiebedingungen („Compliance“) zu einer frühzeitigen Beendigung der Therapie führte. Die Therapieabbrüche verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Gruppen: 13% bei der Kontrollgruppe, 14% in der methadonsubstituierten Gruppe und 18% in der psychiatrischen Gruppe.

Demgegenüber beendeten signifikant mehr Patienten aus der Gruppe der ehemals Drogenabhängigen die Therapie vorzeitig (43%, $p < 0.01$). In dieser Gruppe lagen die häufigsten Abbruchgründe in einer fehlenden Zuverlässigkeit („Non-Compliance“, 13%), Drogen- oder Alkoholorückfällen (10%), somatischen Nebenwirkungen (19%) und Suizidgedanken (5%). Die meisten Therapieabbrüche wurden in den ersten 2 Monaten der HCV-Behandlung beobachtet.

Depressionen und psychiatrische Nebenwirkungen: Die Inzidenz von Depressionen vor und während der Behandlung ist in der **Tabelle 3-3** (Seite 64) dargestellt. Vor Beginn der Studie war die Rate an bestehenden Depressionen in der psychiatrischen Gruppe signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p < 0.001$). Letztendlich hatten während der Therapie in der Gruppe der psychiatrischen Patienten 6% mehr eine Depression als vor der Therapie. Die Depressionszunachsrare unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Patienten mit früherer Drogenabhängigkeit entwickelten während der Interferonbehandlung am häufigsten Depressionen, die aber eher nur mild bis mittelschwer ausgeprägt waren, während die psychiatrischen und Kontrollpatienten eher zu schwereren Depressionen neigten. Suizidgedanken wurden in 4-6% der Behandlungsfälle über alle Gruppen gleichmäßig verteilt berichtet. Insgesamt waren nur bei 3% der Patienten Depressionen oder Suizidgedanken für eine vorzeitige Beendigung der Therapie verantwortlich. Allerdings erfolgte bei diesen Patienten der Therapieabbruch auf eigenen Wunsch, da aus psychiatrischer Sicht die Nebenwirkungen behandelbar gewesen wären. Depressionen hatten in unserer Studie keinen signifikanten Einfluß auf das Therapieansprechen („sustained response“) oder auf die Abbruchrate. Interessanterweise hatten sogar Patienten mit Depressionen einen geringeren Alkoholmißbrauch während der Therapie ($p = 0.046$).

Andere Nebenwirkungen: Alkohol- oder Drogenverlangen („Craving“) trat wie zu erwarten am häufigsten in der Gruppe der früheren Drogenabhängigen sowie der methadonsubstituierten Patienten auf ($p < 0.001$ gegenüber Kontrollen). Die häufigste psychiatrische Nebenwirkung war die Reizbarkeit. Die Häufigkeit von Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen und Reizbarkeit unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen (**Tabelle 3-3**, Seite 64). Schlafstörungen konnten im allgemeinen durch die kurzzeitige Gabe von Benzodiazepinderivaten mit

geringerem Abhängigkeitspotential (Zolpidem oder Zopiclon) behandelt werden. Eine stationäre Aufnahme war letztendlich bei 3 psychiatrischen Patienten und bei 2 Suchtpatienten, aber bei keinem Kontrollpatienten während der Interferonbehandlung notwendig. Allerdings waren nicht Interferon-assoziierte Nebenwirkungen für die Aufnahmen verantwortlich.

Antidepressivabehandlung: 4 der 81 Patienten (5%) erhielten vor der Therapie Antidepressiva gegenüber 13 (16%) während der Interferonbehandlung (**Tabelle 3-3**, Seite 64). Bei 6 psychiatrischen Patienten wurde frühzeitig nach zwei Therapiewochen auf deren Wunsch wegen schon bestehenden Depressionen eine Antidepressivabehandlung eingeleitet. Wir verwendeten Citalopram (10x), Mirtazapin (3x), Nefazodon (1x), Paroxetin (2x), Fluoxetin (1x) und Amitriptylin (1x). Der Anteil der mit Antidepressiva behandelten Patienten war in der psychiatrischen Gruppe vor der Therapie ($p=0.0322$) und während der Therapie ($p<0.0001$) signifikant höher. Die Leberwerte der mit Antidepressiva behandelten Patienten unterschieden sich nicht signifikant im Vergleich zu der Antidepressiva-freien Gruppe. Auch die Rate an Patienten, bei denen nach Therapieende erneut Viren nachzuweisen waren, war unabhängig von der Verwendung von Antidepressiva.

Alkohol: 7 der 23 Kontrollpatienten (30%), 4 der 16 psychiatrischen Patienten (25%), 8 der 21 Patienten unter Methadonsubstitution (38%) und 7 der 21 Patienten mit früherer Drogenabhängigkeit (33%) gaben an, vor der HCV-Therapie Alkohol getrunken zu haben. Während der Behandlung tranken immer noch 3 der Kontrollpatienten, 3 der psychiatrischen Gruppe, 6 der Methadonpatienten und 9 der früher Abhängigen Alkohol. 2 Patienten der Methadongruppe und 4 der ehemals abhängigen Patienten erhielten aufgrund eines Alkoholmißbrauchs während der Therapie eine Behandlung. Nur ein Patient der früher Abhängigen beendete die Therapie frühzeitig wegen unkontrollierbarer Alkoholprobleme und zu hohem Suchtdruck. Ein Alkoholgebrauch vor der HCV-Therapie war signifikant mit erhöhten Leberwerten nach 6 ($p=0.038$) und 12 Monaten Therapie assoziiert ($p=0.039$), hatte aber keinen Einfluß mehr auf die durchschnittlichen ALT-Werte 6 Monate nach Therapieende ($p=0.302$). Es konnten diesbezüglich auch keine Gruppenunterschiede gefunden werden.

Ein Alkoholgebrauch während der Behandlung hatte keinen direkten Einfluss auf die durchschnittlichen ALT-Werte vor Therapie ($p=0.226$), nach 6 Monaten Behandlung ($p=0.147$) sowie auf die Werte 6 Monate nach Behandlungsende ($p=0.151$). Ebenfalls unterschieden sich die Patienten mit gelegentlichem Alkoholkonsum nicht bezüglich des langfristigen virologischen Ansprechens. Somit unterschieden sich die Gruppen nicht bezüglich des Alkoholkonsums, der auch keinen Einfluss auf die Leberwerte und auf das Therapieansprechen hatte.

Suchtdauer und Methadongabe während der HCV-Therapie: Die Patienten mit früherer Drogenabhängigkeit waren durchschnittlich 8,9 Jahre (11 Monate bis 22 Jahre) und die Methadonpatienten im Durchschnitt 11,6 Jahre (7 Monate bis 24 Jahre) abhängig. Die Substitutionsdauer betrug im Mittel 3,4 Jahre (5 Monate bis 13 Jahre). Die durchschnittliche Methadonmenge lag vor der Therapie bei 57 mg/Tag (6-160 mg/Tag) und stieg minimal und nicht signifikant auf 59 mg/Tag (0-170mg/Tag) bis zum Ende der HCV-Therapie. Bei 8 der 21 Patienten (38%) blieb die tägliche verabreichte Methadonmenge unverändert. Bei 38% wurde die Dosis erhöht und bei 24% erniedrigt.

Somatische Nebenwirkungen: Die Häufigkeit der erfassten Nebenwirkungen ist in **Tabelle 3-4** (Seite 65) gezeigt. Die Ribavirindosis musste aufgrund somatischer Nebenwirkungen in 38% der Fälle reduziert werden. Durchfälle wurden häufiger in der Methadongruppe als bei früher Drogenabhängigen ($p=0.011$) und bei Kontrollen berichtet ($p<0.001$). Während bei den früher Drogenabhängigen signifikant seltener ein Juckreiz berichtet wurde ($p=0.002$ im Vergleich zu Kontrollen), trat ein Husten häufiger auf ($p=0.002$ vs. Kontrollen und $p=0.001$ vs. psychiatrischen Patienten). Die Müdigkeit unterschied sich nur zwischen Methadonpatienten und früher Drogenabhängigen ($p=0.004$). Hyperthyreosen traten bei zwei psychiatrischen Patienten auf.

Tabelle 3-1: Patientencharakteristika

<i>Patienten N (%) oder N ± SD</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>Psychiatrisch</i>	<i>Methadon</i>	<i>Früher Drogenabhängige</i>	<i>P Wert</i>
	81	23	16	21	21	
Männlich	49 (61)	14 (61)	5 (31)*	14 (67)	16 (76)	0.042*
Alter in Jahren	40 ± 12	48 ± 13	41 ± 13	34 ± 9 **	36 ± 7 **	<0.001**
Unvorbehandelt	68 (84)	19 (83)	13 (81)	18 (86)	18 (86)	n.s.
Relapser	3 (4)	1 (4)	0	1 (5)	1 (5)	
Non-Responder	10 (12)	3 (13)	3 (19)	2 (10)	2 (10)	
ALT vor Behandlung (U/l)	74.0 ± 49.1	63.5 ± 42.3	60.3 ± 41.6	78.9 ± 52.2	91.2 ± 55.1	n.s.
HCV-RNA (mio IU/ml)	3.3 ± 6.3	2.4 ± 3.5	1.7 ± 2.5	5.9 ± 9.6	2.9 ± 6.1	n.s.
HCV-Genotyp 1	41 (50)	15 (66)	11 (69)	6 (28)#	9 (43)#	0.049#
2	7 (9)	3 (13)	0	2 (10)	2 (10)	
3	30 (37)	4 (17)	4 (25)	13 (62)#	9 (43)#	
4	3 (4)	1 (4)	1 (6)	0	1 (4)	
Zirrhose (Child A)	13 (16)	3 (13)	5 (31)	2 (10)	3 (14)	n.s.
Unbekannt ^a	43 (53)	13 (43)	9 (56)	11 (52)	10 (48)	
Infektionsursache:						< 0.001
- Transfusion	11 (14)	7 (30)	4 (25)	0 (0)	0 (0)	
- IVDU ^b	43 (53)	0 (0)	7 (44)	16 (76)	20 (95)	
- Andere	8 (10)	4 (17)	2 (13)	2 (10)	0 (0)	
- unbekannt	19 (23)	12 (52)	3 (18)	3 (14)	1 (5)	

^a Patienten lehnten Leberpunktion ab

^b intravenöser Drogenkonsum

* signifikant gegenüber Methadongruppe und früher Drogenabhängigen

** signifikant gegenüber Kontrollen

signifikant gegenüber Kontrollen und psychiatrischen Patienten

Tabelle 3-2: Biochemische und virlogische Response (“intention to treat”)

<i>N (%) . oder Wert ± SD.</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>Psychiatrisch</i>	<i>Methadon</i>	<i>Früher Drogenabhängig</i>	<i>P Wert</i>
	81	23	16	21	21	
<u>ALT (U/l) bei Therapieende</u>	24.2 ± 24.0	24.3 ± 21.9	20.3 ± 17.2	23.0 ± 23.6	28.5 ± 31.0	n.s.
<u>ALT (U/l) 6 Monate nach Therapie</u>	24.8 ± 23.9	22.5 ± 20.8	23.6 ± 19.6	23.2 ± 23.3	30.0 ± 30.7	n.s.
<u>Virologische Response bei Therapieende</u>	38 (47)	9 (39)	8 (50)	13 (62)	8 (38)	n.s.
Genotyp 1	14 (34) ^c	4 (31) ^c	4 (36) ^c	3 (50) ^c	3 (33) ^c	
Genotyp 2	5 (71)	2 (67)		1 (50)	2 (100)	
Genotyp 3	18 (60)	3 (75)	3 (75)	9 (69)	3 (33)	
Genotyp 4	1 (33)	0	1		0	
<u>Langfristiges Therapieansprechen (PCR negativ 6 Monate nach Therapieende)</u>	30 (37)	8 (35)	6 (38)	10 (48)	6 (28)	n.s.
Genotyp 1	9 (22) ^c	4 (31) ^c	2 (18) ^c	0 (0) ^c	3 (33) ^c	
Genotyp 2	5 (71)	2 (67)		1 (50)	2 (100)	
Genotyp 3	15 (50)	2 (50)	3 (75)	9 (69)	1 (11)	
Genotyp 4	1 (33)	0	1		0	
<u>Rückfall mit Virusnachweis (“Relapse”)</u>	8 (10)	1 (4)	2 (12)	3 (14)	2 (10)	n.s.
<u>Therapieabbrecher</u>	18 (22)	3 (13)	3 (18)	3 (14)	9 (43)*	0.04*
- Somatische NW	4 (5)	1 (4)	2 (12)		2 (10)	
- Psychiatrische NW	2 (2)				2 (10)	
- fehlende Compliance	10 (13)	2 (9)	1 (6)	3 (14)	3 (13)	
- Drogen Rückfall	2 (2)				2 (10)	
<u>Ribavirin Dosisreduktion</u>	31 (38)	9 (39)	7 (44)	8 (38)	7 (33)	n.s.

^aVirologisches Ansprechen = negative HCV RNA

^cProzentsatz der Therapieansprecher in Abhängigkeit zur Zahl der Patienten mit dem entsprechenden Genotyp (siehe Tabelle 3.1).

*signifikant gegenüber Kontrollen, Psychiatrischen Patienten und Methadon Substituierten

Tabelle 3-3: Psychiatrische Vorgeschichte und psychiatrische Nebenwirkungen

<i>Patienten N (%)</i>	<i>Gesamt 81</i>	<i>Kontrollen 23</i>	<i>Psychiatrisch 16</i>	<i>Methadon 21</i>	<i>Früher Drogenabhängige 21</i>	<i>P Wert</i>
Früher Depressionen	13 (16)	0	12 (75)*	0	1 (5)	< 0.001
Depression bei Therapiebeginn	8 (10)	0	6 (38)*	2 (10)	0	< 0.001
Neue depressive Episode	13 (16)	3 (12)	1 (6)	3 (14)	6 (29)	n.s.
Depression während Behandlung ^a	21 (26)	3 (12)	7 (44)	5 (24)	6 (29)	n.s.
- leicht	11 (15)	1 (4)	4 (25)	3 (14)	3 (14)	n.s.
- mittel	6 (7)	1 (4)	1 (6)	2 (10)	2 (10)	n.s.
- schwer	4 (5)	1 (4)	2 (13)		1 (5)	n.s.
AD ^b vor Therapie	4 (5)	0	3 (19)*	1 (5)	0	<0.05
AD ^b während Therapie	13 (16)	1 (4)	10 (62)*	5 (24)	2 (10)	< 0.0001
Suizidgedanken	4 (5)	1 (4)	1 (6)	1 (5)	1 (5)	n.s.
Schlafstörung	55 (68)	16 (70)	11 (69)	14 (67)	14 (67)	n.s.
Schlafmedikation	23 (28)	4 (17)	6 (38)	9 (43)	4 (19)	n.s.
Reizbarkeit	62 (77)	15 (65)	13 (81)	18 (86)	16 (76)	n.s.
Konzentrationsstörungen	46 (57)	12 (52)	12 (75)	11 (52)	11 (52)	n.s.
Suchtdruck ("Craving")	35 (43)	0 **	6 (38) ***	16 (76)	13 (62)	< 0.001

^a DSM-IV Kriterien, ^b Antidepressiva

* signifikant gegenüber Kontrollen, Methadon Patienten und früher Drogenabhängigen

** signifikant gegenüber psychiatrischen Patienten, Methadon Patienten und früher Drogenabhängigen

*** signifikant gegenüber Methadon Gruppe

Tabelle 3-4: Somatische Nebenwirkungen

<i>Patienten</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>Psychiatrisch</i>	<i>Methadon</i>	<i>Früher Drogenabhängig</i>	<i>P Wert</i>
<i>N (%)</i>	81	23	16	21	21	
Diarrhoe	25 (31)	2 (13)	5 (31)	13 (62)*	4 (19)	< 0.01*
Juckreiz	24 (30)	11 (48)	4 (25)	8 (38)	1 (5)**	0.013**
Husten	19 (23)	2 (9)	1 (6)	5 (24)	11 (53)***	< 0.001***
Müdigkeit	53 (65)	16 (69)	11 (69)	18 (86)	8 (38)§	0.012 §
Dyspnoe	56 (69)	15 (65)	11 (69)	19 (90)	11 (53)	n.s.
Gewichtsverlust	30 (37)	4 (17)	6 (38)	12 (57)	8 (38)	n.s.

*signifikant gegenüber Kontrollen und früher Drogenabhängigen

** signifikant gegenüber Kontrollen

*** signifikant gegenüber Kontrollen und psychiatrischen Patienten

§ signifikant gegenüber der Methadon Gruppe

3.2 Therapie und Prävention depressiver Episoden während einer Hepatitis C Behandlung mit Interferon-alpha: eine prospektive Studie

Rationale und Fragestellung: Obwohl kürzlich gezeigt werden konnte, daß psychiatrische Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus haben (Cividini *et al.*, 1997; Dinwiddie *et al.*, 2003), werden die meisten Patienten dieser Gruppe immer noch von der Therapie mit IFN- α ausgeschlossen. Der Grund dafür liegt in Berichten, nach denen eine vorbestehende psychische Erkrankung unter der Therapie mit IFN- α exazerbieren kann. Depressive Symptome stellen die häufigste psychiatrische Nebenwirkungen während der Interferonbehandlung dar. Depressionen gelten zudem als eine der häufigsten Ursachen für frühzeitige Therapieabbrüche oder Dosisreduktionen von IFN- α . Die Beibehaltung der IFN-Therapie in adäquater Dosierung stellt aber eine wesentliche Grundvoraussetzung für eine hohe Ansprechrates mit langfristiger Heilung dar (McHutchison *et al.*, 2002). Damit können schwere Depressionen signifikant den Therapieerfolg gefährden. Musselmann und Mitarbeiter konnten kürzlich zeigen, daß bei der Melanombehandlung mit IFN- α eine Vorbehandlung mit dem Antidepressivum Paroxetin (einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer = SSRI) die Inzidenz von IFN- α assoziierten Depressionen deutlich senken konnte (Musselman *et al.*, 2001a). Damit konnte aber nicht die Frage beantwortet werden, inwieweit auch Hepatitis C-infizierte Patienten von einer solchen prophylaktischen Behandlung mittels Antidepressiva profitieren. Zudem stellte sich die Frage, ob die antidepressive Vorbehandlung auch bei psychiatrischen Patienten mit einem höheren Risiko für Depressionen wirksam ist. Auch führten Musselmann und Mitarbeiter die Therapie mittels nicht-pegylierten Standardinterferonen durch, so daß bisher keine Daten über die Wirksamkeit der derzeit für die Therapie der chronischen Hepatitis C empfohlenen pegylierten Interferone plus Ribavirin existieren.

Wir initiierten daher eine offene, prospektiv-kontrollierte Studie zur Frage, ob eine Vorbehandlung mit dem SSRI Citalopram die Inzidenz von Depressionen während einer Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mittels pegyliertem IFN- α -2b und Ribavirin signifikant reduzieren kann.

Methode: 36 Patienten mit einer behandlungsbedürftigen chronischen Hepatitis C gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und erhielten eine Standardbehandlung mittels pegyliertem IFN- α -2b (1.5 μ g/kg/Woche s.c.) und Ribavirin (800-1200 mg/Tag, angepasst an das Körpergewicht). Internistische Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen denen der zuvor geschilderten Studie.

Vorbestehende psychische Störungen wurden mit einem diagnostischen Interview gemäß den Kriterien der DSM-IV diagnostiziert. 14 Patienten mit der Diagnose einer rezidivierenden affektiven Störung, einer Persönlichkeitsstörung und/ oder einer Suchterkrankung (Gruppe A) erhielten 20mg Citalopram pro Tag, das schon zwei Wochen vor Beginn der antiviralen Therapie verabreicht wurde. 11 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen, Suchterkrankungen und/oder früheren depressiven Episoden, die aber in den letzten 3 Monaten keine depressive Episode entwickelt hatten und bei Studienbeginn auch nicht unter depressiven Syndromen litten, erhielten eine antivirale Kombinationsbehandlung ohne antidepressive Vor- und Begleittherapie (Gruppe B). Beide Gruppen wurden mit einer Kontrollgruppe von HCV-infizierten Patienten verglichen, bei denen in der psychiatrischen Exploration keine Hinweise auf eine vorbestehende psychiatrische Erkrankung oder eine aktuelle psychische Auffälligkeit gefunden werden konnten (Gruppe C). Die psychiatrischen Patienten erhielten während der Behandlung keine Psychopharmaka außer der genannten antidepressiven Studienmedikation mittels Citalopram. Ausschlusskriterien waren Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis und die Notwendigkeit einer psychiatrischen Dauermedikation, insbesondere Neuroleptika, Antidepressiva und sogenannte Stimmungsstabilisierer in den letzten 3 Monaten.

Die Quantifizierung depressiver Symptome wurde mittels der Montgomery Asperg Depressions Skala (MADRS) vorgenommen. Die Diagnose einer Depression wurde zudem nach DSM-IV-Kriterien gesichert. Die Patienten wurden bezüglich der Entwicklung von Depressionen während der ersten 6 Behandlungsmonate beobachtet, unabhängig von der Behandlungsdauer aufgrund des HCV-Genotypes. Im Falle einer Depression während der Interferon-Behandlung erhielten die nicht vorbehandelten Patienten über 3 Wochen eine antidepressive Therapie mit 20mg Citalopram. Patienten der Gruppe A wurden im Falle einer Depression mit dem Antidepressivum Mirtazapin 30-60mg/Tag behandelt.

Statistik: Die Inzidenz der depressiven Episoden während der IFN- α Behandlung in den drei Gruppen wurde mittels dem „log-rank“ Test verglichen. Die Ergebnisse sind als Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Der Kruskal-Wallis Test wurde für nicht-parametrische und die ANOVA für parametrische Datenvergleiche verwendet. Der T-Test (2-seitig) diente zum Vergleich der Depressionsskalen zwischen der Gruppe B und C nach akuter antidepressiver Therapie. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité Campus Mitte lag vor.

Ergebnisse:

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Durchschnittsalter (**Tabelle 3-5**, Seite 70). Alle Kontrollpatienten waren mit dem Genotyp 1 oder 4 infiziert, während in der Gruppe B 73% und in der Gruppe A 57% diese Genotypen aufwiesen. 57% der Patienten in der Gruppe A und 55% in der Gruppe B hatten eine positive Suchtvorgeschichte mit intravenösem Konsum illegaler Drogen.

Die Werte der MADRS waren vor der Therapie in den psychiatrischen Gruppen höher als in der Kontrollgruppe. Während der 6 Behandlungsmonate wurde insgesamt bei 15 der 36 Patienten (42%) die Diagnose einer neu aufgetretenen Depression gestellt. Während sich die Depressionshäufigkeit zwischen den Gruppen B und C nicht signifikant unterschied (64% vs. 55%), entwickelten die Patienten in der Gruppe A mit Antidepressivavorbehandlung signifikant seltener Depressionen (14%, 95% Konfidenz-Intervall, 0.935 - 1.731; „log-rank“ Test, df=2, p=0.032; **Abbildung 3-1**, Seite 71).

Der Unterschied zwischen der Gruppe A und den Kontrollgruppen wurde bereits nach 4 Monaten signifikant ($\chi^2= 6.417$, $df=2$; $p=0.040$; Kruskal-Wallis Test) und blieb bis zum sechsten Monat signifikant ($\chi^2= 7.052$, $df=2$; $p=0.029$; Kruskal-Wallis Test).

Patienten ohne antidepressive Vorbehandlung, die während der IFN-Behandlung Depressionen entwickelten ($n=13$; 7 in Gruppe B und 6 in Gruppe C), erhielten akut 20mg Citalopram täglich über 3 Wochen. Alle Patienten besserten sich hierunter deutlich mit einer durchschnittlichen Verminderung der HAMD Werte um $53.9\% \pm 17$ (30% bis 86%). Die Hamilton Werte nach 3 Therapiewochen unterschieden sich nicht zwischen der Gruppe B und C (12.43 ± 5.4 vs. 13.33 ± 6.4 ; $T=0.503$, $df=11$, $p=0.787$; T-Test, 2-seitig). Die 2 Patienten in Gruppe A mit Depressionen wurden auf Mirtazapin umgestellt und besserten sich darunter ebenfalls soweit, daß sie die Therapie fortsetzen konnten (30 mg/Tag). Keiner der Patienten musste wegen schwerwiegender psychiatrischer Komplikationen die Therapie abbrechen.

Tabelle 3-5: Ausgangsdaten, MADRS Werte und die Inzidenz depressiver Episoden während einer 6 monatigen Therapie mittels pegyliertem Interferon-alpha-2b und Ribavirin

Daten	Psychiatrische Patienten		Kontrollen	F- bzw. χ^2 Werte	df	P-Wert
	Gruppe A (Citalopram) (N=14)	Gruppe B (kein Citalopram) (N=11)	Gruppe C (kein Citalopram) (N=11)			
Alter	41 ±5.9	40 ±10.5	50 ±8.0	F = 5.893	2	0.060 ¹
Geschlecht (männlich)	64% (9)	64% (7)	55% (6)	$\chi^2 = 0.280$	2	0.869 ²
Vorgeschichte: Drogenmißbrauch	57% (8)	55% (6)	0% (0)	$\chi^2 = 25.207$	2	<0.001 ^{2**}
HCV Genotyp 1 oder 4	57%	73%	100%	$\chi^2 = 5.597$	6	0.061 ²
MADRS vor Therapie	13.8 ±8.5	10.6 ±4.2	4.1 ±5.1	F = 6.819	2	0.003 ^{1*}
MADRS nach 3 Monaten ³	14.7 ±5.9	16.8 ±7.6	12.4 ±9.2	F = 0.960	2	0.393 ^{1*}
MADRS nach 6 Monaten ³	13.8 ±3.5	13.7 ±3.5	13.9 ±7.3	F = 0.006	2	0.994 ^{1*}
Depressionen während der IFN- α Behandlung	14% (n=2)	64% (n=7)	55% (n=6)	$\chi^2 = 7.052$	2	0.029 ^{2**}
MADRS Werte während der IFN- α - induzierten depressiven Episoden	35.0±2.8 (n=2)	26.42±5.1 (n=7)	22.5±4.1 (n=6)	F = 5.701	2	0.018
MADRS Werte nach 3 Wochen akuter Citalopram Behandlung	15.5±4.9 (n=2)	10.8±4.3 (n=7)	12.3±6.2 (n=6)	F = 0.621	2	0.554

Mittelwerte ± Standardabweichung. Abkürzungen: MADRS = Montgomery Asperg Depressions Skala, IFN- α = pegyliertes Interferon- α -2b

¹univariate ANOVA mit Bonferroni post-hoc-Test

²Kruskal-Wallis Test

³inklusive Patienten mit Antidepressivabehandlung während der Studie aufgrund IFN- α assoziierter Depressionen

* zwischen Gruppe A und C

** Gruppe A im Vergleich zu B und C

Abbildung 3-1: Effekt einer antidepressiven Vorbehandlung mit Citalopram auf die Häufigkeit von Depressionen während einer Hepatitis C Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha 2b und Ribavirin bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen

