

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

DISSERTATION

Escitalopram zur Prävention Interferon-alpha-induzierter  
Depressionen bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-  
Infektion:

Wirksamkeit, Sicherheit und geschlechtsspezifische  
Unterschiede

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Loni Maria Brants

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

*Für meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Abstrakt (deutsch)	1
1.2 Abstract (englisch)	3
1.3 Einleitung und Fragestellung	4
1.4 Hepatitis C	5
1.4.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	5
1.4.2 Symptome, Verlauf und Folgeerscheinungen einer HCV- Infektion	6
1.5 Therapie und Medikation	8
1.5.1 Interferon-alpha	9
1.5.2 Unerwünschte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Interferon-alpha	10
1.5.2.1 Internistische Nebenwirkungen	10
1.5.2.2 Psychiatrische Nebenwirkungen	11
1.5.2.3 Theorieansätze zur Entstehung psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon-alpha	14
1.5.3 Ribavirin	18
1.5.4 Psychopharmaka während einer Interferon-alpha Therapie	18
1.5.4.1 Wirkung und Verwendung von Escitalopram	22
1.6 Depressionen	26
1.6.1 Die Zytokin-Hypothese	26
<b>2 Fragestellungen</b>	<b>29</b>
<b>3 Methode</b>	<b>30</b>
3.1 Patientenkollektiv und Randomisierung	30
3.2 Einschlusskriterien	31
3.3 Ausschlusskriterien	31
3.4 Studienablauf	33
3.5 Psychiatrische Ratings, Skalen und kognitive Testungen	34
3.6 Laborkontrollen	36

3.7 Medikation	37
3.7.1 Dosisanpassungen	37
3.7.2 Therapieabbrüche und vorzeitige Therapiebeendigung	39
3.7.3 Begleitmedikationen und Begleitbehandlungen	40
3.8 Statistische Auswertung	41
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>42</b>
4.1 Deskriptive Darstellung der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns	42
4.2 Deskriptive Darstellung der MADRS- und BDI-Werte des Patientenkollektivs im Studienverlauf	44
4.3 Inzidenzen von Interferon-alpha induzierten Depressionen in der Placebo- und Verumgruppe: MADRS und BDI	46
4.4 Inzidenzen von Interferon-alpha induzierten Depressionen im Geschlechtervergleich: MADRS und BDI	48
4.5 Mehrfaktorielle Analysen zum zeitlichen Verlauf von MADRS- und BDI-Werten im Gruppen- und Geschlechtervergleich	55
4.6 Therapieansprechen und Therapieausgänge im Gruppenvergleich	60
4.7 Nebenwirkungen, Co-Medikation und Laborparameter im Gruppenvergleich	62
<b>5 Diskussion</b>	<b>68</b>
5.1 Inzidenz und Verlauf depressiver Nebenwirkungen in der Placebo- und Verumgruppe: Interpretation der MADRS- und BDI-Depressionsskalenwerte	68
5.2 Interpretation geschlechtsspezifischer Unterschiede im Auftreten von depressiven Nebenwirkungen	72
5.3 Interpretation der Drop Out- Raten und Therapieausgänge in der Placebo- und Verumgruppe	77
5.4 Interpretation der Nebenwirkungsraten und Laborparameterveränderungen in der Placebo- und Verumgruppe	80
5.5 Kritische Untersuchung des Studienaufbaus und der Methoden	83
<b>6 Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>86</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>102</b>
7.1 Abkürzungsverzeichnis	102

7.2 Tabellenverzeichnis	<b>104</b>
7.3 Verzeichnis der Abbildungen und Grafiken	<b>107</b>
7.4 Eidesstattliche Versicherung	<b>109</b>
7.5 Danksagung	<b>111</b>
7.6 Lebenslauf	<b>112</b>
7.7 Publikationsverzeichnis	<b>115</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Abstrakt

Ein wesentliches Problem der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin bei chronischer Hepatitis C bilden neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Die wohl wichtigste psychiatrische unerwünschte Nebenwirkung ist die Induktion depressiver Episoden, die bei bis zu 40-50% der Patienten auftritt (Schaefer A et al., 2007). Um die depressiven Symptome mindern oder verhindern zu können, wurde eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie (n=208) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zur Sicherheit und Wirksamkeit einer antidepressiven Vorbehandlung und kontinuierlichen Begleittherapie mit dem Serotoninwiederaufnahmehemmer Escitalopram initiiert.

In der 12-wöchigen Vorbeobachtungsphase kam es zum Drop Out von 27 Patienten, sodass die ausgewertete Gesamtstichprobe 181 Studienteilnehmer beinhaltete. Diese unterteilte sich in die „Placebogruppe“ (N=91), die neben der antiviralen Medikation ein Placebo erhielt, und die „Verumgruppe“ (N=90), die parallel zur antiviralen Medikation mit Escitalopram (10mg/d) behandelt wurde. Die antivirale Kombinationstherapie bestand aus Peg-Interferon-alpha-2a und Ribavirin und dauerte 24 Wochen (bei HCV-Genotyp 2 und 3) bzw. 48 Wochen (HCV-Genotyp 1 und 4). Eine „Follow-up“-Nachbeobachtungsuntersuchung beendete 24 Wochen nach Therapieende (d.h. dem Absetzen der antiviralen- und der Studien-Medikation) den Studienablauf. Zu sechs Messzeitpunkten vor, während und nach der antiviralen Therapie wurden mittels der psychiatrischen Testmethoden Montgomery-Asberg Depression Scale und Beck Depression Inventory Depressionssymptome erfasst und analysiert.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine Vor- und Dauertherapie mit Escitalopram bei Patienten ohne psychiatrische Risikofaktoren das Auftreten und die Schwere depressiver Syndrome signifikant reduziert, ohne das virale Ansprechen negativ zu beeinflussen. Insbesondere bei den weiblichen Studienteilnehmern konnte die Häufigkeit depressiver Nebenwirkungen signifikant gesenkt werden. Während in der Placebogruppe deutlich mehr weibliche als männliche Studienteilnehmer depressive Symptome zeigten, wurden in der mit Escitalopram behandelten Gruppe keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen. Die Gesamtverträglichkeit war sehr gut.

Diese Ergebnisse zeigen die positive Wirkung einer präventiven Escitalopram-Medikation während der antiviralen HCV-Therapie, in besonderem Maße bei Patienten des weiblichen Geschlechts. Weitere Studien mit noch größeren Fallzahlen sind allerdings notwendig, um sichere Antworten zu ermöglichen und die präventive Gabe von Escitalopram während einer Therapie mit Interferon-alpha als Standardtherapie etablieren zu können.

## 1.2 Abstract

Neuropsychiatric symptoms are a major complication during treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection with interferon-alpha. Especially the induction of depression is considered to be one of the most important psychiatric side effects, which occurs in 40-50% (Schaefer A et al., 2007).

In order to examine whether preemptive antidepressant treatment with escitalopram can decrease the incidence or severity of depression associated with pegylated Interferon-alpha in HCV-infected patients, a randomized, multicenter, double-blind, prospective, placebo controlled, parallel-group trial (N=208) was initiated. 27 patients dropped out from the trial during a pre-observation period of 12 weeks. Therefore the evaluation sample included 181 patients. 91 patients received placebo ("placebo group"), and 90 patients escitalopram, 10 mg/d ("verum group"), respectively. After 2 weeks of antidepressant pretreatment, all patients began receiving antiviral therapy with pegylated Interferon-alpha 2a plus ribavirin with continuous concomitant administration of escitalopram or placebo. The antiviral therapy lasted 24 weeks (HCV-genotype 2 or 3) or 48 weeks (HCV-genotype 1 or 4). 24 weeks after the discontinuation of the antiviral and study medication the trial was completed with a follow-up examination. Psychiatric assessments (Montgomery-Asberg Depression Scale und Beck Depression Inventory) were performed and analysed at six points in time during the preobservation period, during drug therapy and after the follow-up period.

In conclusion our results showed that prophylactic antidepressant treatment with escitalopram was effective in reducing the incidence and severity of Interferon-alpha associated depression in HCV-infected patients without negative impact on viral response, tolerability or safety. Especially the incidence of depressive side effects in female patients was decreased significantly. Within the placebo group more female than male patients showed depressive symptoms. Within the verum group there were no gender specific differences found. Further clinical trials with larger numbers of patients are required to establish preemptive treatment with escitalopram during antiviral therapy for chronic HCV patients as standard therapy.



### 1.3 Einleitung und Fragestellung

Es wird davon ausgegangen, dass momentan 150 Millionen Menschen weltweit unter einer chronifizierten Form der Hepatitis C leiden (Robert Koch Institut, 2012). Ungefähr 10-20% der HCV-infizierten Patienten erkranken im Verlauf von 10-30 Jahren an einer Leberzirrhose, wobei wiederum 1-5% der Zirrhose-Patienten jährlich ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickeln. Die HCV-bedingte Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom bilden zusammen die Hauptindikation für Lebertransplantationen in Europa und den USA (Terrault NA und Berenguer M, 2006; Kuo A und Terrault NA, 2006; Margusino Framiñán L et al., 2008). Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C bestand in den letzten Jahren aus einer Kombination aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin. Als wesentliches Problem dieser Therapie gelten psychiatrische Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Müdigkeit, erhöhte Reizbarkeit, manische Symptome, Anhedonie, Depressionen, suizidale Gedanken und auch Suizidversuche, die den Erfolg einer antiviralen Therapie erheblich gefährden. Die wohl wichtigste psychiatrische unerwünschte Nebenwirkung ist die Induktion depressiver Episoden, die bei bis zu 40-50% der Patienten beschrieben wurde (siehe Übersicht bei Schaefer A et al., 2007). Um die depressiven Symptome mindern oder ganz verhindern zu können und die Therapieeffizienz für Patienten während der antiviralen Kombinationstherapie zu erhöhen, wurde eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie (n=208) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zur Sicherheit und Wirksamkeit einer antidepressiven Vorbehandlung und kontinuierlichen Begleittherapie mit dem Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram initiiert (Schaefer M et al., 2012b). Im Rahmen dieser Promotionsschrift sollte untersucht und gezeigt werden, ob eine prophylaktische Vorbehandlung und kontinuierliche Begleittherapie mit Escitalopram bei der antiviralen Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon-alpha und Ribavirin eine präventive Wirksamkeit zeigt, und die Depressionsrate und –schwere gesenkt werden können. Außerdem sollte überprüft werden, ob die zusätzliche Behandlung mit Escitalopram einen negativen Einfluss auf die Sicherheit der antiviralen Behandlung, d.h. auf die internistische Nebenwirkungsrate und das Auftreten pathologischer Laborparameter hat. Zudem galt es herauszufinden, ob geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf die Zusatztherapie mit Escitalopram eruiert und als Folge dessen entsprechende Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können.

## 1.4 Hepatitis C

### 1.4.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Es wird angenommen, dass sich jährlich etwa 3-4 Millionen Menschen neu mit dem Hepatitis C Virus infizieren. Weltweit ist daher heute von ca.150 Millionen chronisch infizierter Patienten auszugehen (Robert Koch Institut, 2012). Große Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von HCV-Antikörpern allein in der deutschen Bevölkerung bei 0,4– 0,7 % liegt. Ungefähr 85 % der HCV-Infektionen nehmen einen chronischen Verlauf (Robert Koch Institut 2013). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 ergab eine spontane Ausheilungsrate von 26% (Micallef JM et al., 2006).

Aufgrund der Tatsache, dass Hepatitis-C-Infektionen selten in der Akutphase diagnostiziert werden, und es bei der chronischen Hepatitis C über einen langen Zeitraum hinweg zu symptomarmen Verläufen kommen kann, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Diese Annahme wird auch dadurch untermauert, dass ein chronischer Verlauf häufig mit normalen Transaminasewerten einhergeht, sodass eine frühzeitige Diagnosestellung erschwert wird.

Es ist bekannt, dass seit dem späten 20. Jahrhundert die Ausbreitung der Hepatitis C verstärkt zugenommen hat. So erfolgte eine parenterale Übertragung in nichtindustrialisierten Ländern vor allem über die, zu dieser Zeit zunehmende Verwendung von oft unsterilem Injektionsmaterial. In industrialisierten Ländern kam es größtenteils durch injizierten Drogenkonsum zu Infektionen mit dem Virus (Armstrong GL, 2003).

Seit Blutkonserven vor dem klinischen Gebrauch einem PCR-Screening unterzogen werden, ist das Risiko einer Übertragung durch Bluttransfusionen in den westlichen Ländern nahezu inexistent (Wiegand J et al., 2008) und der intravenöse Drogenmissbrauch zum wichtigsten Risikofaktor einer Hepatitis-C-Neuinfektion geworden (Esteban JI et al., 2008.)

**Tabelle 1.1:**

**HCV-Durchseuchungsraten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Deutschland**, Robert-Koch-Institut 2003 (Schreier E et al. (Hrs.), 2003)

<b>Bevölkerungsgruppe</b>	<b>HCV-Durchseuchung (Antikörper-positiv)</b>
Menschen mit Hämophilie, die vor 1987 Blutgerinnungsfaktoren erhielten	80-90%
Drogenkonsumenten (intravenös injizierend)	60-80%
Menschen mit Organtransplantationen	5-15 %
Dialyse-Patienten	4-10%
Kinder, deren Mütter zur Zeit der Schwangerschaft/Entbindung HCV-infiziert waren	3-5 %
Allgemeinbevölkerung (Erwachsenenalter)	0,5-0,7 %

#### **1.4.2 Symptome, Verlauf und Folgeerscheinungen einer HCV-Infektion**

Der Hepatitis-C Virus ist ein RNA-Virus (Flavi-Virus). Heute lassen sich durch Sequenzanalysen mindestens sechs Genotypen unterscheiden, wobei innerhalb dieser sechs Genotypen zudem zahlreiche Subtypen auftreten können (Einteilung bei Simmonds P, 1995). In Deutschland sind die Genotypen 1a und 1b am häufigsten zu finden, gefolgt von den Genotypen 2 und 3 (Palitzsch KD et al., 1999). Die Genotypen 4, 5 und 6 finden in Ländern wie Ägypten (Genotyp 4), Südafrika (Genotyp 5) und Südost-Asien (Genotyp 6) (vgl. Nguyen MH und Keeffe EB, 2005) eine deutlich stärkere Verbreitung.

Der Genotyp kann als Prädiktor für das Ansprechen einer antiviralen Behandlung und somit als entscheidender Faktor bei therapeutischen Entscheidungen gesehen werden (Poynard T et al., 1998; McHutchison JG et al., 1998). Während die Typen 2 und 3 gut auf eine Therapie mit Interferon ansprechen, respondieren Patienten mit anderen Genotypen meist erheblich schlechter (Herrine SK et al., 2006).

Die chronische HCV-Infektion ist definiert durch eine nachweisbare HCV-RNA in einem Zeitraum über mindestens 6 Monate. Bei einem Großteil der Patienten kommt es zunächst lediglich zu einer unspezifischen Transaminasenerhöhung, 30% der Pat. zeigen trotz chronischer Infektion keine Erhöhung der Leberwerte.

Die akute HCV-Infektion verläuft bei einem Großteil der Pat. asymptomatisch und anikterisch. Allgemeine grippale Symptome wie Temperaturerhöhung, Müdigkeit, Leistungsminderung und leichte gastrointestinale Symptome wie Appetitminderung, Nausea, Oberbauchschmerz und seltener Diarrhoe können auftreten. Maximal 25% der Pat. entwickeln in dieser Phase einen sichtbaren Ikterus (Haeussinger D und Niederau C, 2001). Auch die chronische Form der Hepatitis C verläuft über Jahre bis Jahrzehnte asymptomatisch und wird daher häufig erst spät diagnostiziert. Müdigkeit und Leistungsminderung sind die meist beklagten Symptome. Bei einem Großteil der Patienten kommt es zunächst lediglich zu einer unspezifischen Transaminasenerhöhung, 30% der Pat. zeigen trotz chronischer Infektion keine Erhöhung der Leberwerte. Nur 5% der Patienten entwickeln klinische Symptome. Asymptomatische Verläufe sind somit häufig und erschweren eine frühzeitige Diagnosestellung (Manns MP et al., 2009). 10-30% der Patienten klagen über unspezifische Symptome wie milden Abdominalschmerz, leichtes Fieber, Unwohlsein, Myalgien oder Arthralgien (Czepiel J et al., 2008). Zusätzlich kommt es häufig zu Hepato- und Splenomegalien und entsprechenden abdominellen Beschwerden mit Schmerzen, Appetit- und Gewichtsverlust, teils mit anikterischem, teils mit ikterischem Verlauf.

Als Komplikationen einer Hepatitis-C-Erkrankung sind die cholestatische Verlaufsform, protrahierend verlaufende, rezidivierende Hepatitiden, seltener die fulminante Hepatitis, extrahepatische Manifestationen (zum Beispiel das Auftreten einer Kryoglobulinämie oder die Entwicklung von Arthralgien, Pruritus, Purpura, Neuropathien, Glomerulonephritiden u.a.), eine anhaltende Viruspersistenz und das primäre Leberzellkarzinom zu sehen. Mit Langzeitkomplikationen wie Aszitesbildung, Ösophagusvarizenblutungen, einer hepatischen Enzephalopathie, Leberzirrhose und Leberversagen ist meist erst nach einer langjährigen HCV-Infektion zu rechnen (Haeussinger D und Niederau C, 2001). Von der viralen Infektion bis zu Komplikationen wie einer Leberzirrhose können 30 Jahre vergehen (Lauer GM und Walker BD, 2001).

Die Laborwerte bei HCV- infizierten Patienten variieren beträchtlich. So schwankt die Aktivität der Transaminasen beispielweise zwischen dem 1,5- und 10fachen der Norm. Intermittierend können die Enzyme auch über einen langen Zeitraum hinweg im Normbereich liegen (bei circa einem Drittel der Fälle, vgl. Maier KP, 2000).

Man nimmt an, dass weltweit 27% der Leberzirrhosen und 25% der hepatozellulären Karzinome Folgeerkrankungen einer chronischen Hepatitis C sind (Robert Koch Institut

2013). Die HCV-bedingte Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom bilden zusammen die Hauptindikation für Lebertransplantationen in Europa und den USA (Terrault NA und Berenguer M, 2006; Kuo A und Terrault NA, 2006; Margusino Framiñán L et al., 2008). Obwohl die Todesfolge durch Langzeitkomplikationen bei vermutlich weniger als 30% der HCV-infizierten Patienten eintritt, ist von einer weltweiten Mortalitätsrate mit jährlich 350000 Todesfällen auszugehen (De Bruijne J et al., 2008).

## **1.5 Therapie und Medikation**

Das Erreichen einer völligen Ausheilung der HCV-Infektion, d.h. der fehlende Nachweis spezifischer HCV-RNA im Serum 24 Wochen nach Therapie-Ende (Sustained Virological Response, SVR) (NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C, 2002) und eine Verbesserung des Allgemeinzustands, bzw. eine Verbesserung der durch extrahepatische Manifestationen verursachten Symptome, sind heute die Hauptziele der Therapie chronischer Hepatitis C. Die Standardtherapie bestand in den letzten Jahren aus einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin. Randomisierte kontrollierte Studien zeigten, dass Patienten, die mit pegyliertem Interferon-alpha behandelt wurden, sowohl in der Mono- als auch in der dualen Therapie höhere SVR-Raten erreichten als Patienten, die mit nicht-pegyliertem Interferon behandelt wurden (Shepherd J et al., 2004).

Neben der oben genannten SVR kann es unter der antiviralen Therapie auch zu einer sog. „Non-Response“, einem „Breakthrough“ oder einem „Relapse“ kommen. Die „Nonresponse“ ist gekennzeichnet durch die, zu allen Messzeitpunkten während der Therapie und nach Therapieende mittels einer qualitativen PCR-Testung nachgewiesene, HCV-RNA. Der „Breakthrough“ ist definiert durch ein Wiederauftreten der HCV-RNA zu einem beliebigen Therapiezeitpunkt, nachdem vorher mittels qualitativer PCR-Bestimmung keine HCV-RNA mehr bestimmt werden konnte. Den „Relapse“ kennzeichnet ein Wiederauftreten von HCV-RNA 24 Wochen nach dem Ende der Therapie, unter der qualitativ keine HCV-RNA mehr nachzuweisen war.

Der wichtigste virale Faktor, der mit einer Non-SVR in Verbindung gebracht wird, ist eine Infektion mit den HCV-Genotypen 1 oder 4, aber auch eine initial hohe Viruslast

scheint das Risiko einer Non-Response nach Therapieende zu vergrößern (Dienstag JL und McHutchison JG, 2006; De Bruijne J et al., 2008). Während nur 41-52% der Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 nach einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon-alpha und Ribavirin eine SVR erreichen, sind es bei Patienten mit dem Genotyp 4 etwa 77%. Bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 und 3 scheinen Therapien mit einer Dauer von 24 und 48 Wochen annähernd dieselben SVR-Raten zu erlangen (79-93% versus 76 –88%) (Übersicht bei: De Bruijne J et al., 2008).

Seit der Zulassung von Boceprevir und Telaprevir hat die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon-alpha, Ribavirin und einem der Proteaseinhibitoren die vorherige Dualtherapie vielerorts abgelöst, und gilt in verschiedenen Ländern bereits als Standardtherapie für die Behandlung von Hepatitis-C-Patienten des HCV-Genotyps 1 (Welsch C et al., 2012). Neue Medikamente wie Daclatasvir und Asunaprevir zeigten in der Behandlung bei Patienten des Genotyps 1 erfolgsversprechende Resultate (Kumada H et al., 2014). Es ist anzunehmen, dass Kombinationsbehandlungen neuer Medikamente wie Daclatasvir und Sofosbuvir die Therapie der chronischen Hepatitis C zukünftig maßgeblich verändern werden (Sulkowski MS et al., 2014).

### **1.5.1 Interferon-alpha**

Seit 9 Jahren ist pegyliertes Interferon alfa-2b (12 kD PEG) in Deutschland als Medikament zugelassen, seit Juni 2002 PEG-Interferon alfa-2a (40 kD PEG). Pegylierte Interferone sind Polyethylenglycol-Interferon-Formulierungen, die durch deutlich längere Plasma-Halbwertszeiten eine verlängerte Wirksamkeit und damit eine einmal wöchentliche Gabe ermöglichen. Daher können inzwischen abhängig von verschiedenen Prognosefaktoren langfristige Heilungsraten von zwischen 54-80% erreicht werden (Manns MP et al., 2001).

Die Dosierung und die Zeitspanne der Medikation ist abhängig vom Interferon- und HCV-Geno-Typ. Das pegylierte Interferon-alpha-2a wird gewichtsunabhängig mit 180µg und das pegylierte Interferon-alpha-2b gewichtsabhängig zwischen 80 und 150µg dosiert und einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 oder 4 sollten über 48 Wochen medikamentös behandelt werden, bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 reicht gewöhnlich eine 24-wöchige Therapiedauer (Czepiel J et al., 2008).

Obwohl der genaue Wirkmechanismus von Interferon-alpha bisher noch nicht vollständig geklärt ist, konnte eine stark antivirale Wirkung des Zytokins in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Interferon-alpha induziert die Expression einer Reihe antiviral wirksamer Proteine wie zum Beispiel der 2',5'-Oligo-Adenylat Synthetase, der Doppelstrang- RNA-aktivierten Proteinkinase und der Myxovirus Proteine (Chevaliez S und Pawlotsky JM, 2007).

Zusätzlich zu seiner direkten antiviralen Wirkung besitzt Interferon-alpha immunmodulierende Fähigkeiten, welche die antivirale Wirkung des Zytokins unterstützen, indem an der Immunantwort beteiligte Zellen und Moleküle des infizierten Organismus aktiviert werden. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Interferon-alpha einen stimulierenden Effekt auf natürliche Killerzellen, zytotoxische T-Lymphozyten, Makrophagen und die Expression von MHC-Molekülen der Klasse 1 und 2 hat. Außerdem scheint es die Induktion der Immunglobulinsynthese durch B-Zellen und die Proliferation von Gedächtnis -T – Zellen zu fördern (Zeuzem S, 2008; Chevaliez S und Pawlotsky JM, 2007).

## **1.5.2 Unerwünschte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Interferon-alpha**

### **1.5.2.1 Internistische Nebenwirkungen**

Die Therapie mit Interferon-alpha wird durch klinisch relevante internistische, dermatologische und neuropsychiatrische Nebenwirkungen verkompliziert. Häufig sind thyreoidale Dysfunktionen, Anämien und Flu-like-Symptoms mit Fieber, Arthralgien, Myalgien und Müdigkeit (Van Gool AR et al., 2003). Außerdem kann es zu Leuko- und Thrombozytopenien und Haarausfall kommen (Czepiel J et al., 2008). Weitere Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1.2 aufgeführt.

**Tabelle 1.2:**

**Internistische Neben- und Wechselwirkungen bei der Therapie mit Interferon-alpha** (nach Merthens TH et al., 2004)

<b>Akute Nebenwirkungen nach der Applikation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit</li><li>• Beschwerden nehmen meist nach einigen Tagen der Therapie ab.</li></ul>
<b>Chronische Nebenwirkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anhaltende, starke Müdigkeit, Haarausfall, Tinnitus, Sehstörungen, Leukopenie, Thrombozytopenie</li><li>• in der Regel reversibel nach Therapieende</li></ul>
<b>Wechselwirkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Betäubungsmitteln, Schlafmitteln, Sedativa oder myelosuppressiven Medikamenten</li><li>• Interferon-alpha kann zu einem verlangsamten Abbau von Xanthinderivaten (Theophyllin, Aminophyllin) führen</li></ul>

**1.5.2.2 Psychiatrische Nebenwirkungen**

Schlafstörungen, Müdigkeit, erhöhte Reizbarkeit, manische Symptome, Anhedonie, Depressionen, kognitive Einschränkungen, suizidale Gedanken und auch Suizidversuche wurden während Therapien mit Interferon-alpha beobachtet. Die wohl wichtigste psychiatrische unerwünschte Nebenwirkung ist die Induktion depressiver Episoden, die bei bis zu 40-50% der Patienten beschrieben wurde (siehe Übersicht bei Schaefer A et al., 2007)

Auch der Review von Loftis JM und Kollegen 2004 bestätigte vorherige Beobachtungen über die hohe Prävalenz depressiver Symptome bei einer Verabreichung von Interferon (0-40,7% der Probanden) (Loftis JM et al., 2004). Aus anderen Studien sind Angaben über das Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen in 30-80% der Fälle bekannt (Schaefer M und Schwaiger M, 2003).

In der ersten 2-4 Wochen nach dem Beginn einer Behandlung mit Interferon-alpha treten oftmals grippeähnliche Symptome („flu-like symptoms“) auf, die bereits einen negativen Einfluss auf die psychische Verfassung der Patienten haben können. Müdigkeit folgt häufig als weiteres Symptom und kann mitunter bis Therapieende bestehen bleiben. Depressionen treten zumeist im 2. bis 3. Behandlungsmonat auf,



steuern dann ihrem Höhepunkt entgegen und bilden sich gewöhnlich bis zum Therapieende langsam zurück. Bei der Gabe von pegyliertem Interferon können psychische Symptome bis zu 12 Wochen nach dem Ende der medikamentösen Behandlung andauern (Schaefer M, 2006).

Weitere neuropsychiatrische Nebenwirkungen werden zusammenfassend in der Tabelle 1.3 aufgeführt.

**Tabelle 1.3: Neurologische und psychiatrische unerwünschte Nebenwirkungen der Interferon-alpha-Therapie (nach Schaefer M und Schwaiger M, 2003; Schaefer M 2004)**

<b>Psychiatrische Effekte durch Interferon-alpha</b>	
<p style="text-align: center;"><b><u>Anorexie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsabnahme</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Angst</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unruhe</li> <li>• Panikattacken</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Schlafstörungen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnie</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Antriebsstörungen</li> <li>• Leistungsverlust</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Reizbarkeit</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggressivität</li> <li>• Suchtdruck (Drogen und Alkohol)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Psychosen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• formale Denkstörungen</li> <li>• Paranoia</li> <li>• Halluzinationen</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><u>Leichte Depression</u></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 style="text-align: center;"><b><u>Depression</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sozialer Rückzug</li> <li>• emotionale Gleichgültigkeit</li> <li>• Affektstarre</li> <li>• Hoffnungslosigkeit</li> <li>• Suizidgedanken</li> <li>• Suizidversuch</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Delir</u></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>
<b>Neurologische Effekte durch Interferon-alpha</b>	
<p style="text-align: center;"><b><u>Bewußtseinsstörungen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargie</li> <li>• Somnolenz</li> <li>• Koma</li> <li>• Katatoner Stupor</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Epileptische Anfälle</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalisiert tonisch-klonisch</li> <li>• Status Epilepticus</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Polyneuropathien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sensibel</li> <li>• motorisch</li> <li>• Geschmacksstörungen</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Extrapyramidale Syndrome</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parkinson</li> <li>• Akathisie</li> <li>• Tremor</li> <li>• Tardive Dyskinesien</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><u>Kleinhirn</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxie</li> <li>• Apraxie</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Gangstörungen</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Motorik</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reversible Okulomotoriusparese</li> <li>• Muskelkrämpfe</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Kortex</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukenzephalopathien</li> <li>• Kortikale Blindheit</li> <li>• Autoimmunvaskulitiden</li> <li>• Demenz</li> <li>• Hirnatrophie</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Hirnstamm</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wernicke-Korsakoff-Enzephalopathie</li> <li>• Spastische Paraplegie</li> </ul>

### 1.5.2.3 Theorieansätze zur Entstehung psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon-alpha

Obwohl zu diesem Zeitpunkt die pathophysiologischen Mechanismen, die zu Depressionen während der Therapie mit Interferon-alpha führen, noch nicht eindeutig geklärt sind, gibt es verschiedene theoretische Ansätze, die im Folgenden zusammengefasst werden sollen (Übersicht bei Schaefer M et al., 2012a):

Die Behandlung mit Interferon-alpha induziert Veränderungen in den Serum- Zytokinen, besonders hervorzuheben sind dabei IL-6 und IL-10. Diese Veränderungen scheinen mit Symptomen der Angst und Depressionen zu korrelieren (Bonaccorso S et al., 2001). Ungeklärt bleibt dabei, ob Interferon-alpha als direkter Messenger fungiert, oder ob es sich bei dem Zytokin nur um einen Faktor handelt, der ganze Netzwerke oder Kaskaden von anderen Zytokinen beeinflusst (Van Gool AR et al., 2003).

Seit längerem befasst sich die Wissenschaft mit der Frage, wie ein großes hydrophiles Molekül wie Interferon-alpha die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, d.h. ob und wie es Signale in das zentrale Nervensystem weitergibt. In einem Review aus dem Jahr 2003 fassen Van Gool AR und Kollegen verschiedene Erklärungsmodelle der letzten Jahre folgendermaßen zusammen: Zum einen könnte eine inflammatorische Antwort zu einer Beschädigung der Blut-Hirn-Schranke und somit zu einer erhöhten Durchlässigkeit derselben führen. Auch wurde die Hypothese aufgestellt, dass es einen aktiven Transport über die Schranke gebe, bzw. dass es über diffusionsfähige Substanzen wie Prostaglandine zu einer sekundären Zytokinsynthese im ZNS als Antwort auf eine Zytokinstimulation im peripheren Nervensystem kommen könne (Übersicht bei: Van Gool AR et al., 2003).

Die wohl wichtigste These besagt, dass es unter der Therapie mit Interferon-alpha direkt und/oder indirekt zu einem erhöhten Tryptophanabbau, einer Unterdrückung der Serotoninsynthese, einer Stimulation der Serotonintransporter-Transkription, einer veränderten Serotoninrezeptor-Expression, einer erhöhten Serotoninwiederaufnahme und somit in Folge zu einer verringerten Menge an freiem Serotonin im synaptischen Spalt kommt, was als eine der Ursachen für die Entstehung depressiver Symptome gesehen wird (siehe Übersichtsarbeiten von: Schaefer et al., 2003; Wichers M und Maes M, 2004; Schaefer M, 2004; Loftis JM, Hauser P, 2004). Diese Theorie deckt sich

mit der Zytokin-Hypothese zur Entstehung von Depressionen im Allgemeinen (siehe auch: *1.6 Depressionen: 1.6.1 Die Zytokin-Hypothese*).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass eine langfristige Gabe von Interferon-alpha zu einer Aktivitätsminderung der Serumdipeptidylpeptidase IV führt, was wiederum mit dem Auftreten depressiver Symptome in Verbindung zu stehen scheint (Heinze S, 2008; Maes et al., 2001). Wie bereits erwähnt, scheint Interferon-alpha einen direkten Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion zu haben. Dies könnte ein hormoneller Faktor in der Entstehung depressiver Symptome sein. Es ist bekannt, dass viele Neurotransmitter oder Hormone durch Interferone beeinflusst werden können. Eine große Anzahl von lokal und systemisch wirksamen Hormonen und Neurotransmittern (bzw. deren Rezeptoren oder Transportern) wie Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, Opioide, Prostaglandine und die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Adrenalin-Achse können in den Kreis eingeschlossen werden (Trask PC et al., 2000; Dieperink E et al., 2000).

Interferon-alpha hat nicht nur eine zell- und gewebewachstumshemmende und das Immunsystem modulierende Wirkung, es beeinflusst auch den Stoffwechsel und die spezifische Weiterentwicklung von Zellen (Schaefer M und Schwaiger M., 2003). Neben der Major Depression gilt auch die Hypothyreose als typische Nebenwirkung bei der Behandlung von Hepatitis C mit Interferon-alpha. Die Entwicklung thyreoidaler Dysfunktionen unter einer Interferon-alpha-Therapie wurde von Bini EJ und Kollegen 2004 mit Inzidenzraten von 2,5% bis 34,3% zusammengefasst (Übersicht in: Bini EJ und Mehandru S, 2004). In der Literatur wurde mehrfach auf eine Verbindung zwischen einer reduzierten Schilddrüsenfunktion und einer verringerten 5-HT Konzentration hingewiesen. Ebenfalls konnte bewiesen werden, dass eine Steigerung des Serotoninspiegels nach einer „Thyroid Replacement Therapy“ zu verzeichnen war (Kuehner C, 2003). Dies zeigt, dass die Schilddrüsenfunktionsstörung nicht nur als Differentialdiagnose möglich auftretender depressiver Nebenwirkungen während der Interferontherapie betrachtet werden sollte, sondern auch in einem direkten Zusammenhang mit denselben stehen könnte.

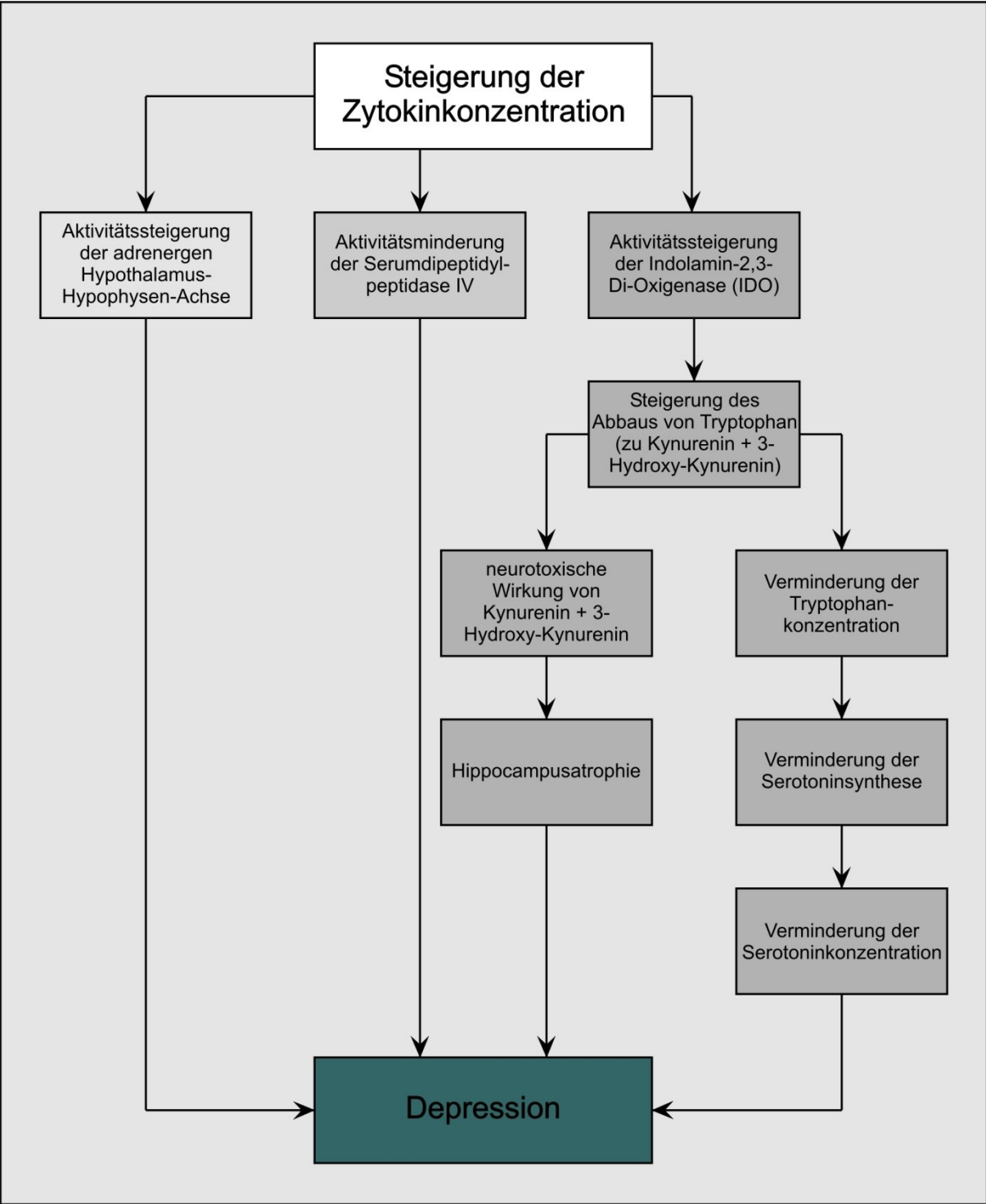
Einige Studien favorisieren die Vorstellung eines Feedback-Mechanismus' zwischen dem serotonergen und dem Hypothalamic-Pituitary-Phyroid System (HPT), da eine langfristige Interferon-alpha-Gabe eine Überstimulierung der Hypothalamus-

Hypophysen-Achse zur Folge zu haben scheint (Übersicht bei: Schiepers et al., 2005; Wichers M und Maes M, 2002).

Diese These wird vor allem durch den Tatbestand gestützt, dass ein erniedrigter Serotoninspiegel des Gehirns stimulierend auf das HPT-System wirkt und zu einer Zunahme der TSH-Sekretion und somit zu einer Steigerung der thyreoidalen Hormone führt. Speziell TSH scheint unter einer konstanten Hemmung durch Serotonin zu stehen. Wie bereits beschrieben, hat Interferon sowohl direkten als auch indirekten Einfluss auf die thyreoidalen Zellen; beispielsweise induziert es die Produktion verschiedener Zytokine, die eine regulierende Wirkung auf die Schilddrüse und unterschiedliche neuropsychiatrische Funktionen aufweisen wie IL-2, IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$ . Dies könnte erklären, warum neben psychiatrischen Symptomen ebenfalls thyreoidale Dysfunktion als Nebenwirkung bei der Interferontherapie auftreten (Loftis JM et al., 2004).

Eine letzte, alles vereinende Theorie besagt, dass Interferon-alpha das sogenannte "Sickness Behaviour" induziert. Sickness Behaviour gilt als eine Verhaltensreaktion, die, ausgelöst durch Infektion oder Entzündung, einen evolutionären Vorteil brachte. Ein Tier, das Sickness Behaviour zeigt, ist in der Regel weniger aktiv, zeigt ein erhöhtes Schlafbedürfnis, reduziert die Nahrungsaufnahme, ist weniger sozial und zeigt weniger sexuelle Aktivität. Dieses Verhalten soll die Überlebenschancen im Falle einer viralen oder bakteriellen Infektion des Tieres vergrößert haben, kann aber auch als Erklärungsmodell für depressives Verhalten beim Menschen betrachtet werden (Van Gool AR et al., 2003; Übersicht bei Capuron L und Miller AH, 2011).

Abbildung 1.1: Die Zytokin-Hypothese



(eigene Abbildung basierend auf Angaben von Dang Y et al., 2000; Maes et al., 2001; Wichers M und Maes M, 2002; Wichers M und Maes M 2004, Schiepers et al., 2005; Übersicht und Abbildung nach: Heinze S, 2008)

### **1.5.3 Ribavirin**

In Vivo hat Ribavirin nur eine minimal antivirale Wirkung auf den Hepatitis-C-Virus. Trotzdem zeigt sich, dass es in Kombination mit Interferon-alpha die HCV-RNA-Konzentration senkt und die SVR-Raten erhöht. Obwohl es weiterer Untersuchungen zur Bestätigung des genauen Mechanismus bedarf, scheint Ribavirin neue Infektionen zu verhindern (Bacon BR und McHutchison JG, 2007). Man geht zudem davon aus, dass Ribavirin immunmodulatorische Fähigkeiten besitzt und die Infektiösität der produzierten Kopien des Hepatitis-C-Virus verringert (Pawlotsky JM, 2005). Immunmodulierende Eigenschaften des Ribavirins, die Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase, die direkte Hemmung der HCV-kodierten NS5B RNA-Polymerase, die Induktion einer letalen Mutagenese oder die Modulation der interferonstimulierten Genexpression werden weiterhin diskutiert (Hofmann WP et al., 2008).

Durch zahlreiche Nebenwirkungen wie hämolytische Anämie, bronchiale und pulmonale Beschwerden, trockenen Husten, Dyspnoe, Pruritus, Nasennebenhöhlen-beschwerden, Exantheme, Gicht, Übelkeit und Brechreiz, Diarrhoe und Teratogenität (Bacon BR und McHutchison JG, 2007; Dienstag JL und McHutchison JG, 2006) kommt es (meist aufgrund von Anämien) zu einer Limitierung der Ribavirindosis. Teilweise muss die Dosis auch entsprechend gesenkt werden. Als weitere Nebenwirkungen können Herzrhythmusstörungen und eine Verminderung der Herzfunktion, teilweise auch eine Beeinträchtigung der Leberfunktion auftreten (Merthens TH et al., 2004). Durch den Hämoglobinabfall kommt es häufig zu Müdigkeit, eigenständige psychiatrische Nebenwirkungen sind jedoch bisher nicht klar nachgewiesen worden.

### **1.5.4 Psychopharmaka während einer Interferon-alpha Therapie**

Wie bereits beschrieben sind depressionsassoziierte Symptome wie Fatigue, Insomnie, Reizbarkeit, Appetitverlust und kognitive Einschränkungen bei der Therapie mit Interferon-alpha häufig und limitieren die therapeutischen Möglichkeiten. Vorzeitige Therapieabbrüche waren daher in der Vergangenheit häufig unumgänglich (Malek-Ahmadi P, 2001; Loftis JM et al., 2004).

Studien der vergangenen Jahre führten zu der Annahme, dass neben Veränderungen im Hormon- und Zytokinhaushalt, eine verminderte serotonerge Neurotransmission ein wichtiger Bestandteil in der Pathoätiologie der Interferon-alpha-assoziierten Depression

sei. Das Auftreten einer Depression unter antiviraler Therapie wurde mit einem verminderten Tryptophan Spiegel, einer gesteigerten Aktivität der Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und einer herabgesetzten Aktivität der Serum Peptidasen in Verbindung gebracht (Capuron L et al., 2002; Maes M und Bonaccorso S, 2004; Schaefer M et al., 2005). Die zusätzliche Gabe eines SSRIs während einer Therapie mit Interferon-alpha scheint daher eine der vielversprechendsten Strategien zur Senkung depressiver Nebenwirkungen zu sein (Schaefer M et al., 2005). In einer Studie mit Interferon-alpha induzierter Anhedonie bei Ratten zeigte sich eine positive Verhaltensänderung nach zweiwöchiger Behandlung mit Fluoxetin und Desipramin (Sammut S et al., 2002). Eine weitere Studie zeigte Erfolg in der Prävention Interferon-alpha bedingter Immobilität durch eine vorzeitige Therapie mit Naloxon (Makino M et al., 2000). Bereits 1993 wurde in einer Studie zu Interferon-alpha induzierter Depression beim Menschen ein Erfolg durch die Behandlung mit Fluoxetin verzeichnet, wodurch eine planmäßige Beendigung der Zytokintherapie ermöglicht wurde (Levenson JL und Fallon HJ, 1993).

Eine prophylaktische medikamentöse Therapie mit Antidepressiva zur Prävention depressiver Nebenwirkungen bei einer hoch dosierten Therapie mit Interferon-alpha zeigte auch in der Vorbeugung kognitiver Störungen und Schmerzen vielversprechende Ergebnisse (Musselman DL et al., 2001; Capuron L et al., 2002).

Ähnlich positive Ergebnisse erbrachten weitere Studien mit Paroxetin, Citalopram, Fluoxetin, Bupropion und Sertalin aus den Jahren 2000-2003. Die an den Studien teilnehmenden Hepatitis-C-Patienten zeigten eine Abnahme depressiver Symptome und konnten zu einem Großteil die Therapie mit Interferon-alpha planmäßig abschließen (Schramm TM et al., 2000; Kraus MR et al., 2002; Hauser P et al., 2002; Dieperink E et al., 2003).

Verschiedene andere psychopharmakologische Strategien wurden getestet: Gabapentin wurde als stabilisierendes Medikament bei Interferon-induzierten bipolaren Störungen eingesetzt, unter der Behandlung mit Sertralin, Paroxetin und Imipramin kam es zu einer Abnahme depressiver Symptome, und auch Naltrexon und Methylphenidat führten zu einer Verbesserung der Stimmungslage, einer Minderung des Energieverlusts und einer Abnahme der Reizbarkeit (Greenberg DB et al., 2000; Schwartz AL et al., 2002; Gleason OC und Yates WR, 1999; Valentine AD et al., 1995; Renault PF und Hoofnagle JH, 1989). Der häufig auftretende Substanzmittelmissbrauch



in der Vorgeschichte von Hepatitis-C-Patienten schränkt die Anwendung von Psychostimulantien allerdings ein (Loftis JM et al., 2004).

Die in den letzten Jahren durchgeführten und veröffentlichten Studien zur präventiven medikamentösen Therapie mit Antidepressiva vor und während einer Behandlung mit Interferon-alpha erbrachten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Diese konnten nur zu einem Teil durch die geringen Fallzahlen eingeschlossener Probandinnen und Probanden erklärt werden. Eine eindeutige Antwort, ob eine präventive antidepressive medikamentöse Therapie bei Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen als sinnvoll oder gar notwendig angesehen werden kann, ließ sich daraus kaum ableiten.

So veröffentlichten Schaefer M et al. 2005 im Journal of Hepatology Ergebnisse einer Studie zur prophylaktischen Gabe von Citalopram unter der antiviralen Therapie von Hepatitis-C-infizierten Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen. 14 Hepatitis-C-Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung erhielten zusätzlich zur antiviralen Therapie eine prophylaktische Therapie mit Citalopram. Das Auftreten einer Major Depression wurde verglichen mit 22 Hepatitis-C-Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen, die ebenfalls mit Interferon-alpha behandelt wurden. Während der 6-monatigen Behandlungsperiode mit Interferon-alpha erfüllten insgesamt 42% der Patienten die Kriterien einer Major Depression. Während die Inzidenzen einer Major Depression zwischen der antidepressiv-unbehandelten Gruppe von Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen mit 64% und der Kontrollgruppe mit 55% keinen signifikanten Unterschied ergaben, entwickelten in der mit Citalopram vorbehandelten Patientengruppe mit psychiatrischen Vorerkrankungen nur 14% der Patienten eine Major Depression (Schaefer M et al., 2005).

Kraus MR et al. veröffentlichten 2005 eine Studie zur prophylaktischen Therapie mit Serotoninwiederaufnahmehemmern bei Hepatitis-C-Patienten während der Therapie mit Interferon-alpha. Insgesamt wurden 17 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen ein Therapieversuch mit Interferon und Ribavirin im Vorfeld erfolglos geblieben war. Die Verumgruppe, die mit Paroxetin oder Citalopram behandelt wurde, bestand aus acht Teilnehmern, die während einer früheren Behandlung depressive Symptome gezeigt hatten. Die Referenzgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die unter einer früheren antiviralen Behandlung keine interferon-assoziierte Depression entwickelt hatten und nun erneut einer antiviralen Therapie ohne SSRI-Prophylaxe unterzogen wurden (N=9). Keiner der mit einem SSRI behandelten Teilnehmer musste die Therapie

aufgrund psychiatrischer Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen. In der Verumgruppe zeigte sich eine deutlich verminderte Ausprägung depressiver Symptome verglichen mit den Werten der Vorbehandlung. Eine prophylaktische antidepressive Behandlung sollte daher bei Patienten mit Interferon-assoziiierter Depression in der Vorgeschichte bei einer weiteren antiviralen Behandlung mit Interferon und Ribavirin dringend erwogen werden (Kraus MR et al., 2005).

Gleason et al. untersuchten in ihrer 2007 veröffentlichten Studie, ob Hepatitis-C-Patienten mit einer depressiven Vorerkrankung unter der präventiven Therapie mit Escitalopram eine geringeres Wiederauftreten depressiver Symptome und somit eine geringere Abbruchrate der antiviralen Therapie aufweisen würden. Weder ein signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Skalenwerte des Hamilton Depression Scale noch ein Abbruch der Therapie aufgrund depressiver Nebenwirkungen konnten beobachtet werden. 9 von 10 Studienteilnehmern entwickelten keine neuen depressiven Symptome. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine Vor- und Zusatzbehandlung mit Escitalopram bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung in der Vorgeschichte zur Prävention von depressiven Nebenwirkungen unter der Therapie mit Interferon und Ribavirin in der Zukunft erwogen werden sollte (Gleason et al., 2007).

Raison CL et al. veröffentlichten 2007 die Ergebnisse einer Studie zur Prävention depressiver Nebenwirkungen von Interferon-alpha und Ribavirin bei Hepatitis-C-Patienten durch die prophylaktische Gabe von Paroxetin. Die Inzidenzrate von Depressionen lag bei Raison CL und Kollegen bei 17% (13% in der Verumgruppe versus 20,7% in der Placebogruppe). Signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Placebo- und Verumgruppe konnten nicht ermittelt werden, obwohl es im Gruppenvergleich zu deutlich höheren MADRS-Werten in der Placebogruppe und zu schwereren Symptomen kam (Raison CL et al., 2007).

Auch Morasco BJ et al. konnten in ihrer ebenfalls 2007 veröffentlichten Studie zur Prävention depressiver Nebenwirkungen unter Interferon-alpha durch die prophylaktische Gabe von Paroxetin keine signifikanten Gruppenunterschiede ermitteln. Insgesamt entwickelten 33,3% der Teilnehmer eine Major Depression (35,7% in der Paroxetingruppe versus 31,6% in der Placebogruppe). Die Autoren sahen daher eine prophylaktische Therapie interferon-alpha-induzierter Depressionen mit Paroxetin als nicht indiziert an (Morasco BJ et al., 2007)

In der 2010 von Morasco BJ et al. veröffentlichten Studie zur prophylaktischen Gabe von Citalopram bei der Therapie von HCV-Patienten mit Interferon-alpha zeigten

insgesamt nur 15,4% der 39 Studienteilnehmer depressive Symptome. In der Placebogruppe lag die Depressionsrate bei 20%, während die mit Citalopram behandelten Patienten zu 10,5% depressive Nebenwirkungen zeigten. Der Unterschied erreichte jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau. Die Autoren sprachen sich daher erneut gegen eine prophylaktische Therapie zur Prävention depressiver Symptome unter der Therapie mit Interferon-alpha aus (Morasco BJ et al., 2010).

De Knecht RJ et al. konnten mit ihrer 2011 veröffentlichten Studie einen Erfolg einer präventiven antidepressiven Therapie zeigen: In einer randomisierten klinischen Studie wurden 40 Patienten mit prophylaktischer Escitaloprambehandlung mit 39 Patienten ohne antidepressive Medikation während der Therapie mit Interferon-alpha verglichen. 12,5% der Patienten der Escitalopramgruppe entwickelten eine Depression. In der Placebogruppe kam es bei 35,9% der Patienten zu einer depressiven Symptomatik. So schlussfolgern die Autoren, dass aufgrund der starken Reduzierung psychiatrischer Nebenwirkungen bei zugleich guter Medikamentenverträglichkeit, eine prophylaktische Kombinationstherapie mit Escitalopram zukünftig erwogen werden sollte (de Knecht RJ et al., 2011).

Auch Diez-Quevedo C et al. veröffentlichten 2011 die Ergebnisse ihrer Prophylaxestudie mit Escitalopram: Von den 133 eingeschlossenen HCV-Patienten wurden 67 Patienten zusätzlich zur antiviralen Therapie über 14 Wochen (inklusive zwei Wochen Vorbehandlung) täglich mit 15mg Escitalopram behandelt, 66 Patienten erhielten ein Placebopräparat. Insgesamt entwickelten nur 5,4% der Patienten innerhalb dieser Zeitspanne eine Major Depression, statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Menge depressiver Patienten in der Placebogruppe (3,2%) und der Anzahl depressiver Teilnehmer in der, mit Escitalopram behandelten, Gruppe (7,6%) waren nicht zu ermitteln (Diez-Quevedo C et al., 2011).

#### 1.5.4.1 Wirkung und Verwendung von Escitalopram

Bei dem, in der hier dargestellten Studie verwendeten, Antidepressivum Escitalopram handelt es sich um das aktive Enantiomer des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram. Escitalopram ist der selektivste unter den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Owens MJ et al., 2001). In Deutschland erfolgte die Zulassung im September 2003. Die Effektivität des Medikaments konnte sowohl in der Primärversorgung als auch im fachärztlichen Rahmen demonstriert werden (Bielski RJ

et al., 2004; Burke WJ et al., 2002; Lepola UM et al., 2003; Wade A et al., 2002; Kennedy SH et al., 2006).

Das S-Enantiomer des Escitaloprams bindet ungefähr 30 Mal stärker an den zentralen Serotonintransporter als das R-Enantiomer des Citaloprams (Burke WJ, 2002), daher kommt man in der Regel mit einer therapeutischen Dosis von 10 mg/Tag (anstelle von 20 mg/Tag wie beim Citalopram) aus (Masilamani S und Ruppelt SC, 2003). Neben der hohen Selektivität hat Escitalopram auch ein 6-mal geringeres Potential an Histamin H1- und Muskarin-Rezeptoren zu binden (Bareggi SR et al., 2007). Eine Meta-Analyse im Lancet aus dem Jahr 2009 beschreibt Escitalopram und Sertralin als die Medikamente mit der besten Wirkungs-Nebenwirkungs-Ratio (Cipriani A et al., 2009).

Bereits in Tierversuchen (bei forcierten Schwimmtests bei Ratten und dem Zufügen von chronischem, milden Stress und stress-induzierter Ultraschall Vokalisierung) hat sich gezeigt, dass Escitalopram im Vergleich zu Citalopram oder anderen SSRIs eine deutlich erhöhte Fähigkeit besitzt, die Serotoninwiederaufnahme zu hemmen und so antidepressive Effekte zu erzielen (Fabre V und Hamon M, 2003). Unter chronischem Stress konnte anhand der Versuchstiere die schnelle Wirksamkeit des Medikaments gezeigt werden, die in späteren Studien auch beim Menschen bestätigt wurde. Während andere SSRIs ihre volle Wirksamkeit erst nach 3-4 Wochen erreichten, konnte man unter einer Therapie mit Escitalopram schon nach 1-2 Wochen eine signifikante Reduzierung von MADRS-Werten depressiver Patienten messen (Fabre V und Hamon M, 2003).

In vitro zeigte Escitalopram nur unwesentlichen Einfluss auf die, an der Medikamentenmetabolisierung beteiligten Cytochrom-P450 Enzyme und das P-Glykoprotein, ein Tatbestand, der bereits vor der Zulassung des Medikaments auf ein niedriges Potential für Medikamenteninteraktionen schließen ließ (Burke WJ, 2002). Seine biologische Verfügbarkeit liegt bei 80% und bleibt von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst. Da es zudem durch drei CYP-Isozyme metabolisiert wird (CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4), scheint es unwahrscheinlich, dass eine Abnahme der Aktivität eines Isozyms mit einem signifikanten Effekt auf die metabolische Clearance einhergehen würde (Bareggi SR et al., 2007).

Erwachsene und ältere Patienten oder Patienten mit einer Leberschädigung, die mit Escitalopram behandelt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zu jungen, gesunden Erwachsenen. Auch Ritonavir, ein starker CYP3A4-Inhibitor, zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung (Gutierrez

MM et al., 2003; Rao N, 2007). Die Gabe von 20 mg Escitalopram zusammen mit einer dauerhaften Einnahme von Cimetidin oder Omeprazol führte zu einem Anstieg der Escitalopramaufnahme von 72% bzw. 51%, allerdings wurden diese Veränderungen als klinisch irrelevant beurteilt (Rao N, 2007). Bareggi SR et al. äußerten Bedenken, wenn Escitalopram zusammen mit Medikamenten eingenommen wird, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie z.B. Metoprolol, oder wenn es an ältere Patienten oder Patienten mit schweren hepatischen oder renalen Funktionsstörungen verabreicht wird (Bareggi SR et al., 2007).

Das Wirkungsprofil des Escitaloprams ist dasselbe wie beim Citalopram, wobei die Nebenwirkungsrate verringert scheint. Die Effektivität des Escitaloprams bei Patienten mit Major Depression konnte in zahlreichen kurzzeitigen wie auch 36-Wochen-dauernden placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen werden. In diesen Studien zeigte Escitalopram seine gute Wirksamkeit sowohl bei Depressionen wie auch bei der Behandlung generalisierter Angst- und Panikstörungen oder soziophobischer Angststörungen. Placebo-kontrollierte Studien mit Citalopram als aktivem Vergleichswirkstoff haben bei Patienten mit schwereren Depressionen die Überlegenheit des Escitaloprams gegenüber des Vorgängers gezeigt (Auquier P et al., 2003; Kennedy SH et al., 2006). In einem Review von Pelissolo A aus dem Jahr 2008 weist der Autor ebenfalls auf die Überlegenheit des Medikaments hin:

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während klinischer Studien in einem höheren Maße als bei einem Placebo auftraten waren Übelkeit, Schlaflosigkeit, Ejakulationsstörungen, Durchfall, Mundtrockenheit und Somnolenz. Allein Übelkeit trat bei >10% der Patienten auf (Burke WJ, 2002). Auch Hansen RA et al. führen in einer Übersicht aus dem Jahr 2008 Übelkeit, Kraft-/Energieverlust und Schwäche, vermehrtes Schwitzen, Somnolenz, Ejakulationsstörungen und Libidoverlust als Nebenwirkungen auf (siehe zusammenfassend Tabelle 1.4).

Damit scheint Escitalopram eine noch wirksamere und nebenwirkungsärmere Weiterentwicklung von Citalopram darzustellen. Die Auswertung zahlreicher klinischer wie pharmaköonomischer Studien hat dazu geführt, dass die Verabreichung von Escitalopram von nun an als First-Line Therapie bei Depressionen angesehen wird (Croom KF und Plosker GL, 2004).

**Tabelle 1.4: Unerwünschte Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Escitalopram (nach Burke WJ, 2002; Hansen R et al., 2008)**

<b>Unerwünschte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Escitalopram</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Übelkeit und Durchfall</li><li>• Vermehrtes Schwitzen</li><li>• Mundtrockenheit</li><li>• Kraft- /Energieverlust</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Schwäche</li><li>• Somnolenz</li><li>• Ejakulationsstörungen und Libidoverlust</li><li>• Schlafstörungen</li></ul>

## **1.6 Depressionen**

Depressive Erkrankungen zählen mit einer Lebenszeitprävalenz von 10-18% und einer Punktprävalenz von bis zu 7% zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (Rudolf S et al., 2006). Epidemiologische Studien aus verschiedenen Ländern und innerhalb unterschiedlicher ethnischer Gruppen zeigten bei Frauen (mit 21,3%) eine fast doppelt so hohe Lebenszeit-Prävalenz eine Major Depression zu entwickeln wie bei Männern (mit 12,7%) (Noble, RE 2005; Kessler RC et al., 1993, Weissman MM et al., 1996). Personen, die in ihrem Leben schon einmal an einer Major Depression erkrankt sind, haben in der Zukunft ein erhöhtes Risiko, an weiteren depressiven Episoden zu erkranken, wobei das Risiko mit jeder weiteren depressiven Episode signifikant ansteigt (Mueller TI et al., 1999).

Es wird vorausgesetzt, dass dem Leser die Symptome und Entstehungstheorien der Major Depression bekannt sind, daher werden diese hier nicht noch einmal im Detail aufgeführt. Für das Verständnis und die Interpretation der Studienergebnisse kann aber eine kurze Darstellung der Zytokinhypothese depressiver Erkrankungen von Interesse sein.

### **1.6.1 Die Zytokin-Hypothese**

In den letzten Jahren hat sich die Wissenschaft intensiver mit der Frage beschäftigt, inwieweit es eine Verbindung zwischen dem Immunsystem eines Menschen, dem Stress, dem er ausgesetzt ist und der Depression als vermeintliche Folgeerkrankung geben könnte. Myint und Kim fassen in ihrer Übersichtsarbeit 2003 die Forschungsergebnisse und Thesen der letzten Jahre zusammen. So scheint der Körper in Zeiten vermehrten Stresses eine höhere Menge an Serotonin zu benötigen. Um den Stress zu bewältigen, setzt daher eine kompensatorische Hoch-Regulation der Serotonin-Rezeptoren ein, die wiederum eine Dysfunktion des Serotonin-Umsatzes zur Folge haben könnte. Eine These besagt, dass diese Dysfunktion verantwortlich für die Entstehung einer langfristigen Melancholie sei, welche wiederum in eine Major Depression übergehen kann (Übersicht bei Myint AM und Kim YK, 2003).

Zur Entstehung der beschriebenen serotonergen Dysfunktion wird in der Literatur häufig die Zytokin-Hypothese herangezogen. Im peripheren Blut von Patienten mit der

Diagnose einer Major Depression wurde bereits 1999 eine Aktivierung des IRS (Inflammatory Response System) und ein Anstieg proinflammatorischer Zytokine beobachtet (Maes M, 1999). In einer 2011 von Krueger C et al. veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die Behandlung von Hepatitis-C- Patienten mit Interferon-alpha zu einer Expression persistierender pro-inflammatorischer Zytokine kommt, die mit dem Auftreten interferoninduzierter Depressionen in engem Zusammenhang zu stehen scheint (Krueger C et al., 2011). In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass Zytokine wie Interferon-alpha, Interferon-gamma, TNF $\alpha$  und IL-1, eine reduzierende Wirkung auf die Serotonin-Produktion haben, indem sie die Aktivität der Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) stimulieren (Babcock TA und Carlin JM, 2000). IDO wandelt Tryptophan, den Precursor des Serotonins, zu Kynurenin um. Durch die Metabolisierung des Kynurenin zu Quinolinsäure und Kynureninsäure entstehen nun zwei Stoffe, die einerseits eine excitotoxische, sowie eine agonistische Wirkung auf NMDA-Rezeptoren und andererseits eine antagonistische Wirkung auf ionotrope excitatorische Aminosäurerezeptoren aufzuweisen scheinen (Übersicht bei Dang Y et al., 2000; Schwarcz R et al., 1983; Perkins MN und Stone TW, 1982). Die neurotoxische Wirkung dieser Stoffe kann eine Atrophie des Hippocampus verursachen, die in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten der Depression zu sein scheint (Heinze S, 2008; Wichers M und Maes M, 2002; Wichers M und Maes M, 2004).

Schon seit langer Zeit zeigen Studien, dass die Tryptophankonzentration bei depressiven Patienten teilweise signifikant verringert ist (Coppen A, 1967). Auch wurde festgestellt, dass eine tryptophanfreie Diät Gefühle der Niedergeschlagenheit verursachen kann, während eine gezielte Tryptophanverabreichung einen antidepressiven Effekt zeigt (Shopsin B, 1978; Young SN et al, 1985). Daher ist anzunehmen, dass eine durch inflammatorische Zytokine und die Aktivierung von IDO resultierende Abbausteigerung des Tryptophans und eine folglich verminderte Konzentration von Serotonin zur Ausbildung einer Depression führen können.

Weiterhin wird vermutet, dass es sich bei der Major Depression um eine Folge einer Dysregulation verschiedener Immunmediatoren handelt. Ein Anstieg von IL6, löslichem IL-6R, IL2 und löslichem IL-2R wurde in diesem Zusammenhang diskutiert (Maes M et al, 1993; Sluzewska A et al., 1996).

IL 12, ein anderes proinflammatorisches Zytokin, dem eine große Bedeutung bei der T-Helfer-Zell-Antwort und somit auch in der zell-vermittelten Immunität zugewiesen wird



(Stern AS et al., 1996), kann durch die Gabe von bestimmten Antidepressiva supprimiert werden (Lee KM und Kim YK, 2006). Da IL12 zu Beginn einer Infektion oder Entzündung produziert wird, schafft es die Voraussetzung für darauffolgende Immunantworten. Angesichts dieser Rolle, die IL12 in der Zytokin-Regulation-Kaskade einnimmt, stützt es die These, dass eine Dysregulation von pro-inflammatorischen Zytokinen während einer Major Depression vorliegen (Lee KM und Kim YK, 2006), bzw. eine Hypersekretion von Zytokinen einer der Gründe für die Ausbildung depressiver Symptome sein könnte (Leonard BE, 2001).

Die Autoren Myint und Kim folgern in ihrer Übersichtsarbeit, dass chronischer mentaler wie auch physischer Stress demnach eine Tryptophan Depletion zur Folge haben können (Myint AM und Kim YK, 2003). Dieser Tatbestand wird anfangs durch die Modifikation der Serotoninsynthese und die Expression verschiedener Serotonin-Rezeptoren ausgeglichen. Dauert der Stress und somit die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aber weiter an, könnte „Sickness behaviour“ als Folgeerscheinung der proinflammatorischen Zytokine auftreten, genau wie die Aktivierung vonIDO, welche wiederum zu der Bildung von neurodegenerativem Quinolinat führte. Wenn durch zuviel Stress nun dieses Gleichgewicht gestört und die Neurodegeneration sich stärker als die Neuroprotektion auswirkte, kann Depression als Folgeerscheinung neurogener Degeneration gesehen werden (Übersicht bei: Myint AM und Kim YK, 2003).

## 2 Fragestellungen

Im Rahmen dieser Promotionsschrift sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

- Es soll gezeigt werden, dass eine prophylaktische Vorbehandlung und kontinuierliche Begleittherapie mit dem Antidepressivum Escitalopram bei der antiviralen Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon-alpha und Ribavirin eine präventive Wirksamkeit zeigt, und die Depressionsrate und –schwere in der Antidepressiva-Gruppe (Verumgruppe) gesenkt werden können.
- Zudem soll die These bestätigt werden, dass die zusätzliche Behandlung mit Escitalopram keinen negativen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit der antiviralen Behandlung hat.
- Es soll gezeigt werden, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Entwicklung und Prävention depressiver Syndrome zu verzeichnen sind, d.h. dass es unter den weiblichen Studienteilnehmern analog zur Allgemeinbevölkerung zu einer höheren Rate an Depressionen kommt. Außerdem soll untersucht werden, in wie weit diese durch die prophylaktische Therapie mit Escitalopram gesenkt werden kann.

## 3 Methode

### 3.1 Patientenkollektiv und Randomisierung

Von 300 Patienten, die an einem Eingangsscreening teilnahmen, wurden zwischen August 2004 und September 2008 insgesamt 208 Personen in die Studie eingeschlossen (Schaefer M et al., 2012b). Alle Patienten wiesen die gesicherte Diagnose einer chronischen Hepatitis-C-Infektion auf. Die Probanden wurden unter der Leitung von Prof. Dr. Martin Schaefer von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Thomas Berg von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Charité, Campus Charité-Mitte und Campus Virchow- Klinikum, sowie Mitarbeitern hepatologischer Ambulanzen aus über 40 deutschen Kliniken und internistischen Praxen rekrutiert.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt.

Die Gesamtstichprobe wurde in zwei Subgruppen unterteilt: Eine Gruppe mit Kontrollpatienten, die neben der antiviralen Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin ein Placebo bekam und eine Gruppe, die 2 Wochen vor dem Beginn der antiviralen Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin mit Escitalopram behandelt wurde.

- **Gruppe 1 (Placebogruppe):** gesicherte Diagnose einer chronischen Hepatitis-C-Infektion, antivirale Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin plus Placebo.

- **Gruppe 2 (Verumgruppe):** gesicherte Diagnose einer chronischen Hepatitis-C-Infektion, antivirale Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin plus Escitalopram.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Gruppen randomisiert. Zusätzlich erfolgte eine Stratifizierung nach Alter, Geschlecht und HCV-Genotyp.

### 3.2 Einschlusskriterien

<b>Tabelle 3.1: Einschlusskriterien</b>
Patienten des weiblichen und männlichen Geschlechts über 18 Jahren.
Patienten mit einer bislang unbehandelten chronischen Hepatitis C
Die Indikation zu einer antiviralen Kombinationstherapie mit PegInterferon-alpha-2a (Pegasys) nach Einschätzung des behandelnden Arztes und entsprechend der Leitlinien sowie unter Beachtung der Kontraindikationen
Serologischer Nachweis einer chronischen Hepatitis-C-Infektion mit positivem anti-HCV-Test und Serum HCV-RNA > 1000 IU/ml mittels quantitativem HCV-RNA- Testverfahren (Roche Amplicor™ HCV Monitor Test, v2.0 oder Bayer Versant bDNA 3.0)
Bei gebärfähigen Frauen ein negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis Medikation
Während der Medikationseinnahme und während der ersten 24 Wochen nach Absetzen der Medikamente müssen zwei anerkannte Kontrazeptionsmethoden angewandt werden, eine davon mit Barriere-Effekt (Kondom).
Die Bereitschaft zur schriftlichen Einverständniserklärung nach Aufklärung, eine datenschutzrechtliche Einwilligung und die Bereitschaft der Teilnahme an der Prüfung und zur Einhaltung der Studienbedingungen

### 3.3 Ausschlusskriterien

<b>Tabelle 3.2: Ausschlusskriterien</b>
Eine Vorbehandlung mit Peg-Interferonen und Ribavirin
Eine Vorbehandlung mit Antidepressiva während der letzten drei Jahre
Chronische oder akute psychiatrische Erkrankungen: affektive Störungen, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, Essstörungen, akute Suizidalität oder frühere Suizidversuche, dementielle Erkrankungen gemäß DSM-IV-Kriterien
Drogen- und /oder Alkoholabhängigkeit innerhalb des letzten Jahres vor Therapiebeginn
Schwangere und stillende Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva verwenden
Männliche Partner schwangerer Frauen
Behandlung mit systemischer anti-neoplastischer oder immunmodulatorischer Medikation (einschließlich supraphysiologischer Dosen von Steroiden oder Bestrahlung) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn und während der gesamten Dauer der Prüfung
Immunsupprimierte Patienten
Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten drei Monate

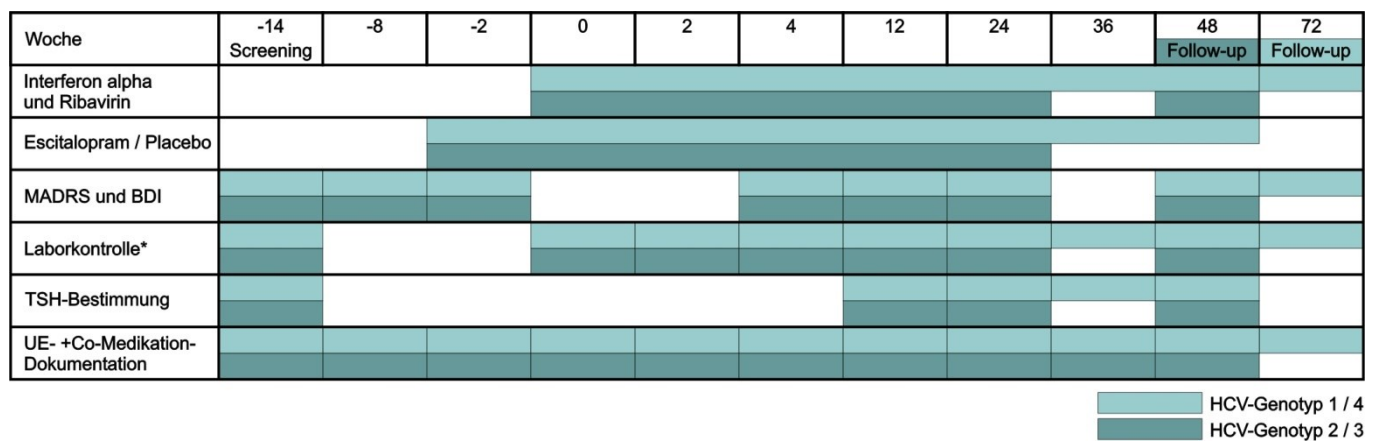
Positiver Nachweis von HbsAG, HIV-Antikörpern in der Screeningphase
Nicht Hepatitis-C-Virus bedingte chronische Hepatitis (z.B. Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, metabolische oder alkoholbedingte Lebererkrankung)
Dekompensierte Leberzirrhose oder Lebererkrankung Child-Pugh Grad B oder C oder grenzwertig kompensierte Lebererkrankung
Zeichen eines hepatozellulären Karzinoms innerhalb von 2 Monaten vor der Randomisierung bei Vorliegen einer Zirrhose oder Übergang zur Zirrhose
Ösophagusvarizenblutung in der Anamnese
Hämoglobin < 12g/dl bei Frauen und <13 bei Männern in der Screeningphase
Patienten mit erhöhtem Anämierisiko (z.B. Thalassämie, Sphärozytose, Vorgeschichte einer gastrointestinalen Blutung, etc.) oder Patienten, für die eine Anämie ein besonderes medizinisches Risiko bedeuten würde
Neutropenie <1500 / $\mu$ l oder Thrombozytopenie <90 000 / $\mu$ l in der Screeningphase
Serumkreatinin > 1,5 mg/dl in der Screeningphase
Epilepsie
Autoimmunerkrankungen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Lupus erythematoses, Sklerodermie, schwere Psoriasis, rheumatoide Arthritis, usw.)
Chronische Lungenerkrankungen mit funktioneller Einschränkung
schwere kardiale Vorerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, behandlungsbedürftige ventrikuläre Tachyarrhythmien, instabile Angina pectoris, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung oder andere signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen)
Organtransplantation
Krebserkrankung oder jede andere schwere Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellt
Hinweis auf schwere Retinopathie (z.B. CMV- Retinitis oder Makuladegeneration)
Patient ist bereits einmal in die Studie aufgenommen worden
Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur schriftlichen Einverständniserklärung nach Aufklärung, fehlende datenschutzrechtliche Einwilligung oder fehlende Bereitschaft der Teilnahme an der Prüfung oder zur Einhaltung der Studienbedingungen

### 3.4 Studienablauf

Nach der Randomisierung erfolgte eine Beobachtungsphase über 12 Wochen, in der spontan entstehende Depressionen ohne Interferontherapie erfasst werden sollten. An die Beobachtungsphase schloss sich eine 2-wöchige Phase an, in der die Studienmedikation mit Escitalopram bzw. dem Placebo begonnen wurde (Vorbehandlung). Im Anschluss begann zusätzlich zur Gabe der Studienmedikation die antivirale Kombinationstherapie mit Peg- Interferon-alpha- 2a und Ribavirin, die bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 oder 4 48 Wochen und bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 oder 3 entsprechend 24 Wochen andauerte. Bei Therapieende (=Absetzen der antiviralen- und der Studien-Medikation) erfolgte eine Abschlussuntersuchung in Woche 24 bzw. 48., an die sich eine 24-wöchige Beobachtungszeit anschloss, die erst mit einer „Follow-up“-Nachbeobachtungsuntersuchung beendet war. Der genaue Studienverlauf inklusive der durchgeführten psychologischen Testungen (MADRS und BDI) und Laboruntersuchungen ist in der folgenden Grafik zusammengefasst:

**Abbildung 3.1: Studienverlauf mit den verschiedenen Mess- bzw.**

**Visitezeitpunkten:**



Die Laborkontrollen beinhalteten die Bestimmung von ALAT, ASAT, Gamma-GT, Kreatinin, Hämoglobin, der neutrophilen Granulozyten-, der Erythrozyten- und der Thrombozytenzahl.

### 3.5 Psychiatrische Ratings, Skalen und Kognitive Testungen

Die Entscheidung, ob ein Patient in die Studie eingeschlossen werden durfte, erfolgte zunächst durch die Anamneseerhebung und Untersuchung eines internistischen Prüfarztes. Diese erste Untersuchung und Befragung beinhaltete eine psychiatrisch orientierte Anamnese, die Fragen nach Suchterkrankungen und Depressionen in der momentanen Lebenssituation sowie der Vorgeschichte des Patienten einschloss. Wenn der Internist den Patienten für die Teilnahme an der Studie geeignet befand, wurde dieser noch einmal 14 Wochen vor Beginn der Studie eingehend von einem Psychiater befragt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte auch ein Psychiatrisches Rating mittels des M.I.N.I. (Mini internationales Neuropsychiatrisches Interview, Version 5.0.0, nach Sheehan & Lecrubier 1998, deutsche Version Ackenheil, Stotz, Dieter-Bauer & Vossen) und einer abgewandelten Form des M.I.N.I., um die wichtigsten psychiatrischen Erkrankungen (mittels dem ICD-10 oder DSM-IV-Diagnosesystem) zur Zeit des Tests, in der Vorgeschichte des Patienten und innerhalb der letzten drei Monate auszuschließen. Manifeste psychische Erkrankungen wie eine rezidivierende depressive Störung, eine aktuell behandlungsbedürftige Major Depression, eine Störung aus dem schizophrenen Formenkreis, eine therapiebedürftige Form der Suchterkrankung innerhalb des letzten Jahres, eine Demenz oder eine andere schwerwiegende, therapiebedürftige neuropsychiatrische Erkrankung waren Ausschlusskriterien.

Bei Einschluss in die Studie erfolgten weitere psychiatrische Untersuchungen vor Beginn der Interferontherapie zu den Zeitpunkten –14 Wochen, -8 Wochen und –2 Wochen und nach Therapiebeginn in den Wochen 4, 12, 24, 48 und 72 (HCV-Genotyp 1 bzw. 4) mit folgenden Psychiatrischen Testmethoden:

- **Montgomery-Asberg Depression Scale** („MADRS“, Fremdratingskala zur Erfassung von Depressivität),
- **Beck Depression Inventory** („BDI“, Selbstratingskala zur Erfassung von Depressionen)

In der vorliegenden Studie wurden die Summenwerte des MADRS Tests (Montgomery SA und Asberg M, 1979) entsprechend ihrer Höhe als Kennzeichen verschiedener Ausprägungen einer depressiven Symptomatik gesehen. MADRS-Summenwerte  $\geq 10$  wurden als Hinweis auf eine leichte depressive Episode, Werte  $\geq 13$  als Anzeichen einer klinisch relevanten leichten bis mäßig schweren depressive Episode, Werte  $\geq 15$  als Hinweise auf eine mittelschwere Depression, Werte  $\geq 20$  als Anzeichen einer mäßig schweren bis schweren Depression und Werte  $\geq 25$  als klaren Hinweis einer schweren Depression gewertet.

Bei der Auswertung des Selbstratingtests BDI (Beck AT et al., 1961) wurde ein Summenwert von  $\geq 10$  Punkten als Hinweis auf eine leichte bis mäßig schwere Depression gesehen. Werte zwischen  $\geq 17$  wiesen auf eine mäßige bis schwere Depression und Summen von  $\geq 30$  auf eine schwere Depression hin. Bereits in früheren Studien zur Untersuchung von psychiatrischen Nebenwirkungen bei HCV-Patienten hat sich der BDI als ein adäquater Test zum Ausschluss depressiver Nebenwirkungen bewährt (Dieperink E et al., 2003). Die gewählten Cut-Offs orientieren sich an Studien wie der von Holtzheimer PE et al. aus dem Jahr 2010, in der eine schwere Depression durch einen BDI-Score ab 30 Punkte, eine mittelschwere Depression entsprechend 21 bis 30 Punkten und eine leichte Depression durch 11 bis 20 Punkte definiert wurde.



### 3.6 Laborkontrollen

Zu Beginn der Studie, 12 bzw. 14 Wochen vor Therapiebeginn, erfolgten bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese und Untersuchung durch den Prüfarzt, eine HCV-Genotypisierung zur Sicherstellung der angemessenen Therapie, eine qualitative und quantitative HCV-RNA-Bestimmung zur Verlaufsbestimmung, eine HbsAg-, Anti-HCV-Ak- und Anti-HIV-Ak-Testung, um eine mögliche Co-Infektion auszuschließen und die Hepatitis-C-Infektion zu sichern und eine hämatologische Untersuchung mit Differential-Blutbild. Eine Leberbiopsie war optional, ein negativer Schwangerschaftstest musste vor Therapiebeginn bei allen fertilen Studienteilnehmerinnen vorliegen, zudem verpflichteten sich diese zur Benutzung von sicheren Kontrazeptiva. Die Durchführung weiterer Schwangerschaftstests während der Studie wurde den Teilnehmerinnen dringend empfohlen.

Eine Blutabnahme und Überprüfung der Laborparameter ALT, AST,  $\gamma$ -GT und Kreatinin wurde bei den Patienten mit Genotyp 1 oder 4 vor Therapiebeginn und in den Wochen 24 und 48 der Behandlung durchgeführt, bei Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 vor Therapiebeginn und in der 24. Woche.

ALT, AST,  $\gamma$ -GT und Kreatinin wurde bei den Patienten mit Genotyp 1 und 4 zu Beginn der Interferontherapie, in den Wochen 2, 4, 12, 36 und bei der Abschlussuntersuchung in Woche 72 durchgeführt, bei Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 zu Beginn der Interferontherapie und in den Wochen 2, 4, 12 und 48.

TSH zum Ausschluss Interferon-induzierter thyreoidaler Dysfunktionen wurde bei Patienten mit dem Genotyp 1 oder 4 vor Therapiebeginn und in den Wochen 12, 24, 36 und 48, bei Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 vor Therapiebeginn und in den Wochen 12 und 24 bestimmt. Eine hämatologische Untersuchung mit Differential-Blutbild erfolgte bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Eingangsscreenings und zu allen Visitezeitpunkten ab Woche 0, d.h. ab dem Beginn der antiviralen Therapie.

Um das virologische Ansprechen auf die Therapie überprüfen zu können, wurden qualitative HCV-RNA-Bestimmungen bei den Patienten mit Genotyp 1 oder 4 in den Wochen 12, 24, 48 und 72 und quantitative HCV-RNA-Bestimmungen zu Therapiebeginn und in den Wochen 4 und 12 durchgeführt. Bei Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 fanden die qualitativen Messungen in den Wochen 24 und 48, quantitative Messungen zu Therapiebeginn und in der 4. Woche statt.

## **3.7 Medikation**

Die Standardmedikation bestand aus PEG-Interferon-alpha- 2a und Ribavirin.

Die für PEG-Interferon-alpha- 2a gewählte Dosis entsprach mit 180 µg subkutan einmal pro Woche injiziert der zur Therapie erwachsener Patienten mit histologisch nachgewiesener Hepatitis C und HCV-RNA-positivem Serum zugelassenen Dosierung. Die PEG-Interferon-alpha- 2a 180 µg/ 0,5 ml-Fertigspritzen wurden im Kühlschrank bei 2°-8° C gelagert.

Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 oder 4 wurden gewichtsadaptiert mit 1000 mg Ribavirin pro Tag bei einem Körpergewicht kleiner als 75 kg bzw. 1200 mg Ribavirin pro Tag bei einem Körpergewicht von größer gleich 75 kg therapiert.

Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden körperlsgewichtsunabhängig mit 800 mg Ribavirin pro Tag therapiert. Die Filmlabletten zu 200 mg wurden bei 15°-30° C gelagert.

Studienmedikation: Die Dosierung der Escitalopram lag bei 10 mg/Tag als einmalige Einnahme am Morgen. Das Placebo wurde von dem pharmazeutischen Unternehmen Lundbeck GmbH hergestellt und unterschied sich äußerlich nicht von den Originaltabletten.

### **3.7.1 Dosisanpassungen**

Dosisreduktionen sollten aufgrund der möglichen Auswirkung auf den Therapieerfolg nur bei schwerwiegenden Nebenwirkungen und möglichst nach Rücksprache mit dem Prüfarzt und dem Leiter der klinischen Prüfung erfolgen.

Anleitungen zur Dosisreduktion sind in Tabelle 3.3. dargestellt. Bei schweren anhaltenden Nebenwirkungen wurde die Studienmedikation aus- oder abgesetzt.

**Tabelle 3.3: Empfohlene Dosisanpassungen beim Auftreten unerwünschter Ereignisse**

<b>Empfohlene Dosisanpassungen beim Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>					
	Ribavirin reduzieren auf 600mg	Ribavirin absetzen	PEG-Interferon-alpha- 2a Dosis auf 135/90/45 µg reduzieren	PEG-Interferon-alpha- 2a absetzen	Abbruch der Kombinations-therapie
Absoluter Neutrophilenwert			< 750/ mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	
Thrombozytenzahl			< 50000/mm <sup>3</sup> > 25000/mm <sup>3</sup>		< 25000/mm <sup>3</sup>
Hämoglobin (ohne Herzerkrankungen)	< 10 g/dl und ≥8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hämoglobin (bei bestehender, stabiler Herzerkrankung)	Abnahme um ≥ 2 g/dl während 4 Wochen	< 12 g/dl trotz reduzierter Dosierung über 4 Wochen			

### **3.7.2 Therapieabbrüche und vorzeitige Therapiebeendigung**

Die gesamte Therapie (d.h. die antivirale Therapie und die Studienmedikation) dauerte 26 bzw. 50 Wochen in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp des Patienten. Nach Therapieende schloss sich eine 24-wöchige Beobachtungszeit an, die erst mit einer „Follow-up“-Nachbeobachtungsuntersuchung beendet war. Die Therapie konnte auf Wunsch des Patienten jederzeit abgebrochen oder nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Unverträglichkeiten reduziert, pausiert, abgebrochen oder wieder aufgenommen werden. Bei dem Verdacht des Wiederauftretens der Virämie während der Behandlung musste das positive HCV-RNA-PCR-Ergebnis durch eine zweite Bestimmung aus einer zweiten Serumprobe bestätigt werden. Erst danach sollte die Therapie beendet werden.

Entwickelte ein Patient unter der Therapie eine behandlungsbedürftige Depression, sodass aus Sicht des behandelnden Prüfarztes eine Reduktion der Dosierung oder ein Therapieabbruch nötig wurde, wurde die Studienmedikation (Escitalopram) weitergeführt und es erfolgte keine Entblindung. Die Depression konnte mittels Mirtazapin (30-60mg/d, beginnend mit 15mg am Abend) behandelt werden, um es dem Patienten zu ermöglichen, die Therapie gegen die Hepatitis C mit der Unterstützung des Hepatologen und Psychiaters weiter fortzusetzen. Zusätzlich konnten zu Beginn der Escitalopramtherapie leichte Schlafmittel (Zopiclon oder Zolpidem) verabreicht werden. Bei einem Therapieabbruch erfolgte eine Abschlussuntersuchung und 24 Wochen später eine Nachbeobachtungsuntersuchung bezüglich der Virusfreiheit. Die Wirksamkeit der Therapie wurde weiterhin von einem Psychiater mittels MADRS und vom Patienten selbst durch den BDI kontrolliert. Bei einem Misserfolg der Therapie, d.h. bei anhaltenden, behandlungsbedürftigen depressiven Symptomen oder bei einer Verschlechterung des Zustands, mussten die Prüfarzte entscheiden, ob eine stationäre Betreuung, eine andere intensivere psychiatrische Therapie oder eine Reduzierung bzw. ein Absetzen der Interferon-alpha-Medikation notwendig war. Natürlich konnte die Therapie bei jeglicher Form von schweren Nebenwirkungen oder Komplikationen jederzeit abgebrochen werden. Dosisänderungen, Co-Medikationen, Medikamentenumstellungen, leichte und schwere Nebenwirkungen sowie vorzeitige Therapiebeendigungen oder Therapieabbrüche mussten von den Prüfarzten sorgfältig dokumentiert werden.

### 3.7.3 Begleitmedikationen und Begleitbehandlungen

Systemische antivirale, antineoplastische oder immunmodulierende Behandlungen, einschließlich Steroiden oder Bestrahlungstherapien, waren während der Studie nicht zugelassen. Wurden diese Medikamente trotzdem eingenommen oder musste eine dieser Therapien dennoch durchgeführt werden, so führte dies zum Ausschluss der Studie (siehe: 3.3 *Ausschlusskriterien*).

Andere Präparate (andere Prüfmedikamente, pflanzliche Präparate o.ä.), die mögliche Wirkungen auf die Hepatitis-C-Infektion hatten, durften während der Studiendauer nicht eingenommen werden. Steroidgaben, die allein zur physiologischen Substitution verabreicht wurden, waren möglich. Bei Schlafstörungen war die Gabe von Zopiclon oder Zolpidem zugelassen. Leichte Schmerzmittel durften ebenfalls bei Bedarf verabreicht werden, allerdings sollte die tägliche Gesamtdosis von Paracetamol 3g nicht überschreiten.

### 3.8 Statistische Auswertung

Die Erfassung der Studiendaten sowie die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS PASW, Version 18.0. Das Signifikanzniveau lag konventionsgemäß bei  $\alpha = 0,05$ . Nach Ausschluss der Drop Outs vor Therapiebeginn bestand das dargestellte Patientenkollektiv aus 181 Patienten (91 Teilnehmer in der Placebogruppe und 90 Teilnehmer in der Escitalopram-/Verumgruppe). Chi-Quadrat-Tests wurden benutzt, um kategoriale Variablen wie Geschlecht oder Genotyp zu Studienbeginn und Häufigkeiten überschrittener MADRS- und BDI-Cut-Off-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten innerhalb der Gruppen und geschlechtsspezifisch zu vergleichen. Durchschnittswerte vor Beginn der medikamentösen Therapie wie MADRS oder HCV wurden mittels zweiseitigem T-Test analysiert.

Die Unterschiede von MADRS- und BDI-Werten im zeitlichen Verlauf zwischen der Placebo- und der Verumgruppe sowie der Einfluss des Geschlechts, geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Depressionen im Studienverlauf und Interaktionseffekte wurden mittels zwei- und dreifaktoriellen Varianzanalysen mit Messwiederholung berechnet, wobei als Faktoren die Messzeitpunkte, die Gruppenzugehörigkeit und das Geschlecht gewählt und Drop Outs ausgeschlossen wurden. Die Zeitpunkte, zu denen sich signifikante Unterschiede zeigten, und die entsprechenden Werte wurden im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells durch EMmeans unter Bonferroni-Anpassung ermittelt.

Zur Analyse von Laborparameterveränderungen während des Studienverlaufs und zwischen den Gruppen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen angewandt, wobei die Messzeitpunkte und die Gruppenzugehörigkeit als Faktoren eingesetzt wurden. Fehlende Werte wurden durch die Erstellung von Mittelwerten zum jeweiligen Zeitpunkt und innerhalb der jeweiligen Gruppe ermittelt und gegebenenfalls eingefügt.

Häufigkeitsunterschiede zwischen den Gruppen im Auftreten anderer Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schlafstörungen, im Drop Out Verhalten und hinsichtlich der Therapieausgänge wurden mit Chi-Quadrat-Tests auf Überzufälligkeit untersucht.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Darstellung der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

Zwischen August 2004 und September 2008 wurden von 300 gesehenen Patienten 208 Patienten randomisiert und in die Studie eingeschlossen; 100 Patienten in die Placebogruppe und 108 Patienten in die Verumgruppe. Da bereits in der Vorbeobachtungszeit 27 Probanden ausgeschlossen wurden, belief sich die Probandenanzahl zu Beginn der medikamentösen Therapie auf insgesamt 181 Teilnehmer (91 Patienten in der Placebogruppe und 90 Patienten in der Escitalopram-/Verumgruppe). Bezüglich der ermittelten MADRS- und BDI-Eingangswerte unterschieden sich die Gruppen weder zum Zeitpunkt des Eingangsscreenings in Woche -14 noch zu Beginn der medikamentösen Therapie signifikant voneinander (siehe Tabelle 4.1). Bezüglich des Geschlechts, des Durchschnittsalters, des BMIs, der Verteilung der HCV-Genotypen und der durchschnittlichen Viruslast konnten bei Studienbeginn wie auch zu Beginn der medikamentösen Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden (siehe auch Tabelle 4.2).

**Tabelle 4.1: MADRS- und BDI-Mittelwerte zum Zeitpunkt des Eingangsscreenings**

<b>MADRS und BDI-Werte zum Zeitpunkt des Eingangsscreenings</b>			
	<b>Placebogruppe (N=100)</b>	<b>Verumgruppe (N=108)</b>	<b>p</b>
<b>MADRS-Mittelwert (SD)</b>	2,9 (4,0)	1,9 (2,2)	0,067
<b>BDI-Mittelwert (SD)</b>	5,3 (4,7)	3,6 (3,8)	0,076

Datenanalyse: Effenberger S, 2010a

**Tabelle 4.2: Deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs vor Therapiebeginn**

Deskriptive Darstellung der Studienpatienten vor Therapiebeginn (Schaefer M et al., 2012b)				
	Placebogruppe (N=91)	Drop Outs der Placebo- gruppe vor Therapie- beginn (N=9)	Verumgruppe (N=90)	Drop Outs der Verum- gruppe vor Therapie- beginn (N=18)
<b>Männliches Geschlecht – Anzahl (%)</b>	48 (53)	4 (44)	48 (54)	7 (39)
<b>Alter der Studienpatienten</b>				
Durchschnittsalter in Jahren (SD)	48,5 (11)	43,9 (13)	46,2 (11)	48,1 (13)
Minimal- und Maximalalter in Jahren	21-71	26-65	22-74	29-74
≤40 Jahre –Anzahl (%)	22(24)	3 (33)	25 (28)	6 (33)
<b>Weiße Ethnizität (%)</b>	80 (88)	6 (67)	81 (90)	13 (72)
<b>BMI</b>				
Durchschnitts-BMI	25,8 (8)	25,4 (4)	24,8 (3)	27,8 (6)
Minimal- und Maximal-BMI	17-39	20-29	19-38	20-34
BMI >27 -Anzahl (%)	17(19)	2 (22)	17 (19)	3 (17)
BMI >30 -Anzahl (%)	9 (10)	0	8 (9)	3 (17)
<b>Gemessene HCV-RNA</b>				
Durchschnittliche Virenlast – IU/ml x 10 <sup>6</sup>	5,8 (0,6)	5,6 (0,5)	5,6 (0,8)	5,6 (0,5)
HCV>800.000 IU/ml – Anzahl (%)	26 (28)	1 (11)	20 (22)	2 (11)
<b>HCV-Genotypen</b>				
Genotyp 1 Anzahl(%)	59 (65)	5 (56)	54 (60))	8 (44)
Genotyp 2 Anzahl (%)	5 (5)	1 (11)	9 (10)	3 (17)
Genotyp 3 Anzahl(%)	21 (23)	1 (11)	19 (21)	5 (28)
Genotyp 4 Anzahl(%)	6 (7)	2 (22)	8 (9)	2 (11)
<b>Gemessene MADRS-Werte</b>				
Mittelwerte in Punkten (SD)	2,7 (3,9)	1,5 (2,3)	2,1 (2,6)	2,5 (2,7)
Minimal-Maximalwerte in Punkten	0-16	0-6	0-12	0-8



## 4.2 Deskriptive Darstellung der MADRS- und BDI-Werte des Patientenkollektivs im Studienverlauf

Die Auswertung der, durch den MADRS sowie durch den BDI ermittelten, Minimal-, Maximal- und Mittelwerte (*definiert in Abschnitt 3.5 Psychiatrische Ratings, Skalen und Kognitive Testungen, S. 34-35*) während des gesamten Studienverlaufs, machte einen klaren Anstieg depressiver Symptome ab Woche 4 der antiviralen Therapie deutlich. Beide Tests zeigten besonders hohe Werte in der 12. und 24. Woche, wobei das Peak der gemessenen Mittelwerte beim MADRS wie auch beim BDI in Woche 12, der höchste gemessene Einzelsummenwert beim MADRS-Wert mit 36 Punkten und der höchste gemessene Einzelsummenwert beim BDI mit 35 Punkten in den Wochen 4 und 12 zu verzeichnen waren. Bei der Follow-up-Untersuchung 24 Wochen nach Therapieende zeigte sich bei beiden Testverfahren eine, dem Anfangswert wieder angenäherte, Summe an Punkten, auch wenn die Ausgangswerte beim MADRS leicht über den Eingangswerten lagen.

**Tabelle 4.3: Deskriptive Darstellung der gemessenen MADRS-Werte des Patientenkollektivs (N= 181) zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

	Minimumwert	Maximumwert	Mittelwert	Standardabweichung
<b>MADRS-Wert Woche -14</b>	0	16	2,41	3,36
<b>MADRS-Wert Woche -2</b>	0	24	2,26	3,69
<b>MADRS-Wert Woche 4</b>	0	36	5,99	5,26
<b>MADRS-Wert Woche 12</b>	0	33	7,58	6,63
<b>MADRS-Wert Woche 24</b>	0	30	7,47	6,33
<b>MADRS-Wert Follow-up</b>	0	22	3,38	3,71

**Tabelle 4.4: Deskriptive Darstellung der gemessenen BDI-Werte des Patientenkollektivs (N=181) zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>BDI-Wert Woche -14</b>	0	20	4,69	4,56
<b>BDI-Wert Woche -2</b>	0	22	3,36	4,12
<b>BDI-Wert Woche 4</b>	0	30	5,81	5,37
<b>BDI-Wert Woche 12</b>	0	35	7,24	5,91
<b>BDI-Wert Woche 24</b>	0	23	6,87	5,31
<b>BDI-Wert Follow-up</b>	0	22	3,89	4,55

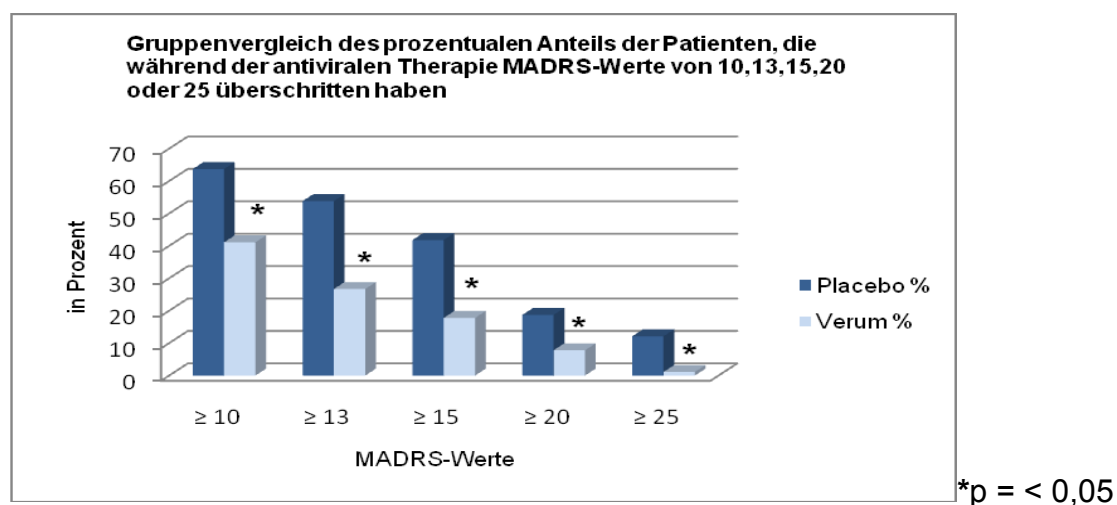
### 4.3 Inzidenzen von Interferon-alpha induzierten Depressionen in der Placebo- und Verumgruppe: MADRS und BDI

Sowohl im Vergleich der Depressionssummenwerte der MADRS- als auch der BDI-Testungen zeigte sich, dass eine präventive Vor- bzw. Parallelbehandlung mit Escitalopram zu einer signifikanten Abnahme leichter, mittelschwerer und schwerer Depressionen in der mit Escitalopram behandelten Teilnehmergruppe (Verumgruppe) führte (siehe Tabellen 4.5 und 4.6 und Grafiken 4.1 und 4.2).

**Tabelle 4.5: Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben.**

Gemessene MADRS-Werte	Placebo Anzahl (%)	Verum Anzahl (%)	Gesamt Anzahl (%)	P	$\chi^2$	Df
MADRS-Werte $\geq 10$	58 (63,7)	37 (41,1)	95 (52,5)	<b>0,002</b>	9,288	1
MADRS-Werte $\geq 13$	49 (53,8)	24 (26,7)	73 (40,3)	<b>0,000</b>	13,890	1
MADRS-Werte $\geq 15$	38 (41,8)	16 (17,8)	54 (29,8)	<b>0,000</b>	12,430	1
MADRS-Werte $\geq 20$	17 (18,7)	7 (7,8)	24 (13,3)	<b>0,031</b>	4,677	1
MADRS-Werte $\geq 25$	11 (12,1)	1 (1,1)	12 (6,6)	<b>0,003</b>	8,807	1

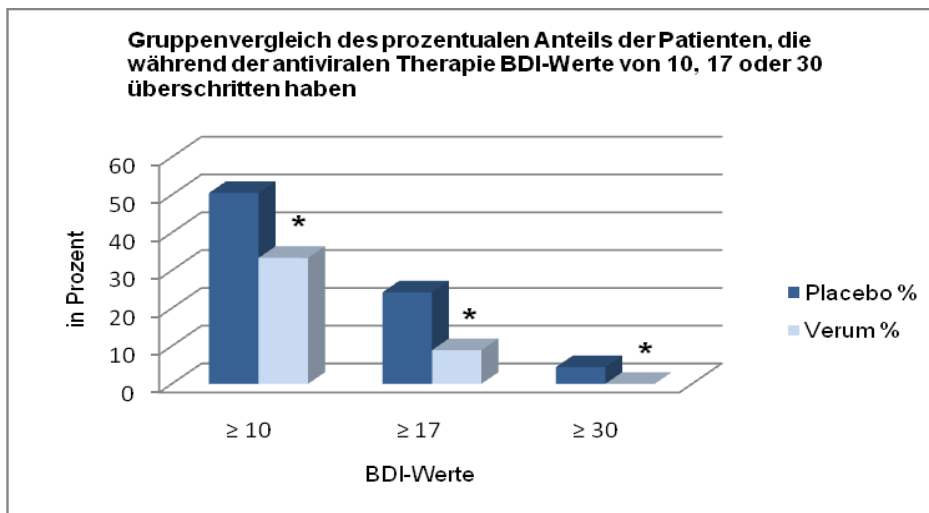
**Grafik 4.1 Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10, 13, 15, 20 oder 25 überschritten haben**



**Tabelle 4.6: Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben**

Gemessene BDI-Werte	Placebo Anzahl (%)	Verum Anzahl (%)	Gesamt Anzahl (%)	P	X <sup>2</sup>	Df
BDI-Werte ≥ 10	46 (50,5)	30 (33,3)	76 (42,0)	<b>0,019</b>	5,506	1
BDI-Werte ≥ 17	22 (24,2)	8 (8,9)	30 (16,6)	<b>0,006</b>	7,647	1
BDI-Werte ≥ 30	4 (4,4)	0 (0,0)	4 (2,2)	<b>0,044</b>	4,045	1

**Grafik 4.2: Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben.**



\*p ≤ 0,05

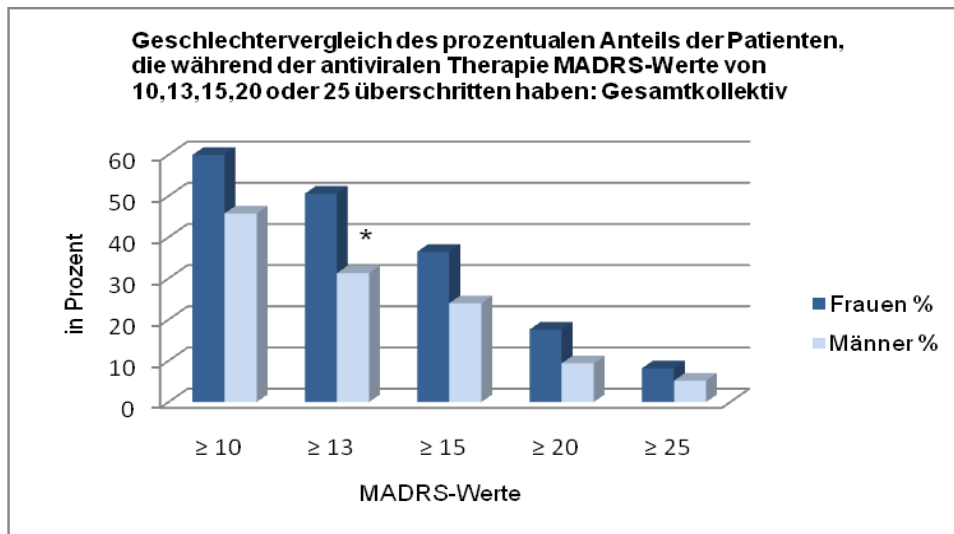
#### 4.4 Inzidenzen von Interferon-alpha induzierten Depressionen im Geschlechtervergleich: MADRS und BDI

Die Auswertung der mittels MADRS ermittelten Depressionswerte zeigte im Geschlechtervergleich des gesamten Patientenkollektivs deutliche Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere depressiver Symptome. 50,6% der weiblichen Patienten zeigten MADRS-Werte  $\geq 13$  als Hinweis auf eine mittelschwere Depression, während dies im Gesamtkollektiv nur auf 31,3% der männlichen Studienteilnehmer zutraf ( $p=0,008$ ). Nicht statistisch signifikant, aber dennoch deutlich wurden auch die genderspezifischen Unterschiede im Gesamtkollektiv hinsichtlich der Häufigkeit überschrittener MADRS-Werte  $\geq 10$ , 15, 20 und 25 ( $\geq 10$  entsprechend einer leichten depressiven Episode,  $\geq 15$  einer mäßigen Depression,  $\geq 20$  einer mittelschweren bis schweren Depression und  $\geq 25$  als klarer Hinweis auf eine schwere Depression) wie in der Tabelle 4.7 und der grafischen Darstellung 4.3 ersichtlich.

**Tabelle 4.7: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Gesamtkollektiv (N= 181)**

Gemessene MADRS-Werte	Frauen n (%)	Männer n (%)	Gesamt n (%)	P	$\chi^2$	Df
MADRS-Werten $\geq 10$	51 (60,0)	44 (45,8)	95 (52,5)	0,057	3,628	1
MADRS-Werten $\geq 13$	43 (50,6)	30 (31,3)	73 (40,3)	<b>0,008</b>	7,006	1
MADRS-Werten $\geq 15$	31 (36,5)	23 (24,0)	54 (29,8)	0,066	3,372	1
MADRS-Werten $\geq 20$	15 (17,6)	9 (9,4)	24 (13,3)	0,101	2,682	1
MADRS-Werten $\geq 25$	7 (8,2)	5 (5,2)	12 (6,6)	0,414	0,667	1

**Grafik 4.3: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Gesamtkollektiv (N=181)**



\*p = < 0,05

Um eine Aussage über eine überzufällige Häufung von Depressionen beim weiblichen Geschlecht in der Placebo- und in der mit Escitalopram behandelten Gruppe (Verumgruppe) machen zu können, wurden die Häufigkeiten überschrittener MADRS-Werte noch einmal in den entsprechenden Patientengruppen ermittelt. Diese Methode zeigte eine klare Häufung leichter bis mäßig schwerer Depressionen entsprechend MADRS-Werten  $\geq 10$  und  $\geq 13$  bei den weiblichen Teilnehmern der Placebogruppe (mit  $P=0,015$  und  $P=0,041$ ). Sowohl in der Verum- als auch der Placebogruppe wurden MADRS-Werte  $\geq 10$ ,  $\geq 13$ ,  $\geq 15$  und  $\geq 20$  von den weiblichen Studienteilnehmern häufiger überschritten als von den männlichen Studienteilnehmern, die Unterschiede wurden aber statistisch nicht signifikant (siehe Tabellen 4.8 und 4.9 und Grafiken 4.4 und 4.5).

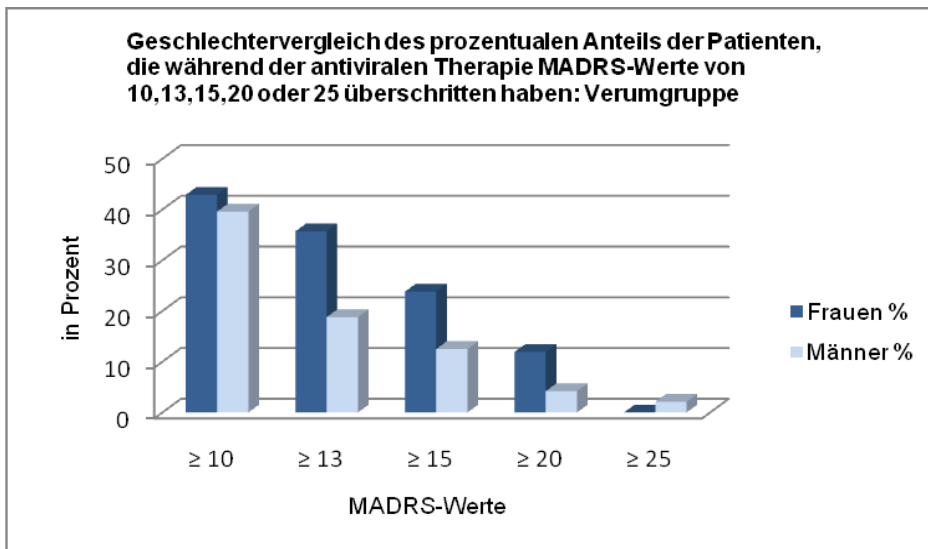
**Tabelle 4.8: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Verumgruppe (N=90)**

<b>MADRS-Werte in der Verumgruppe</b>	<b>Frauen n (%)</b>	<b>Männer n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>P</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>df</b>
MADRS-Werte ≥ 10	18 (42,9)	19 (39,6)	37 (41,1)	0,753	0,099	1
MADRS-Werte ≥ 13	15 (35,7)	9 (18,8)	24 (26,7)	0,069	3,296	1
MADRS-Werte ≥ 15	10 (23,8)	6 (12,5)	16 (17,8)	0,162	1,960	1
MADRS-Werte ≥ 20	5 (11,9)	2 (4,2)	7 (7,8)	0,171	1,870	1
MADRS-Werte ≥ 25	0 (0)	1 (2,1)	1 (1,1)	0,347	0,885	1

**Tabelle 4.9: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Placebogruppe (N=91)**

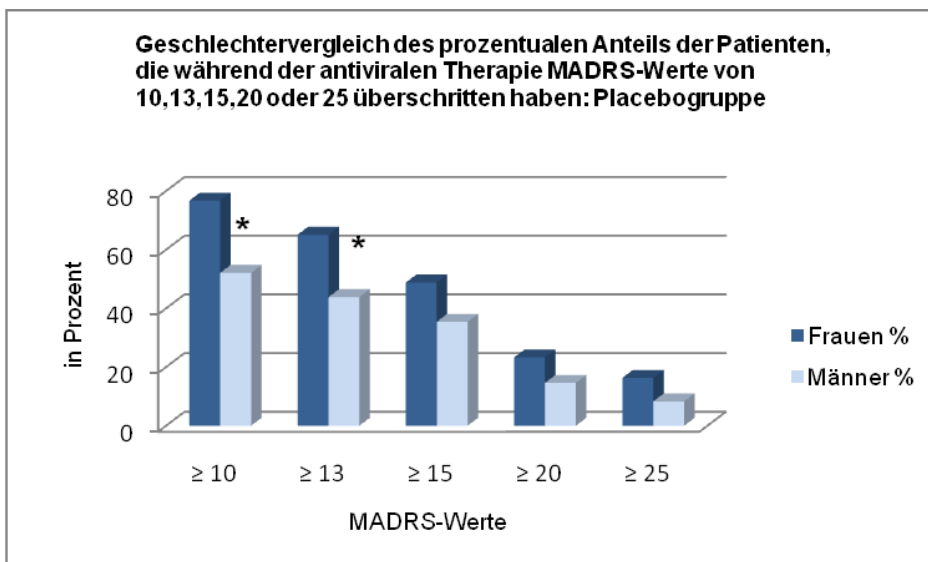
<b>MADRS-Werte in der Placebogruppe</b>	<b>Frauen n (%)</b>	<b>Männer n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>P</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>df</b>
MADRS-Werte ≥ 10	33 (76,7)	25 (52,1)	58 (63,7)	<b>0,015</b>	5,968	1
MADRS-Werte ≥ 13	28 (65,1)	21 (43,8)	49 (53,8)	<b>0,041</b>	4,166	1
MADRS-Werte ≥ 15	21 (48,8)	17 (35,4)	38 (41,8)	0,195	1,680	1
MADRS-Werte ≥ 20	10 (23,3)	7 (14,6)	17 (18,7)	0,289	1,123	1
MADRS-Werte ≥ 25	7 (16,3)	4 (8,3)	11 (12,1)	0,246	1,348	1

**Grafik 4.4: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Verumgruppe**



\*p = < 0,05

**Grafik 4.5: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Placebogruppe**



\*p = < 0,05

Die geschlechtsspezifische Analyse überschrittener BDI-Summenwerte innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und innerhalb der Placebo- und Verumgruppen zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Analyse der überschrittenen MADRS-Werte.



Signifikant wurde der geschlechtsspezifische Unterschied im Gesamtkollektiv bei der mäßig schweren Depression gemäß eines überschrittenen BDI-Werts  $\geq 17$ : Während nur 11,5% der männlichen Teilnehmer  $>17$  Punkte erreichte, waren es bei den weiblichen Studienteilnehmern 22,4% ( $p=0,049$ ).

Auch in der geschlechtsspezifischen Auswertung innerhalb der Gruppen zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der entsprechenden Auswertung der MADRS-Werte: Während in der mit Escitalopram behandelten Teilnehmergruppe (Verumgruppe) wenig bis gar keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zu verzeichnen waren, kam es bei den weiblichen Teilnehmern der Placebogruppe signifikant häufiger zu mäßig schweren Depressionen (siehe Tabellen 4.10, 4.11 und 4.12 und Grafiken 4.6, 4.7 und 4.8).

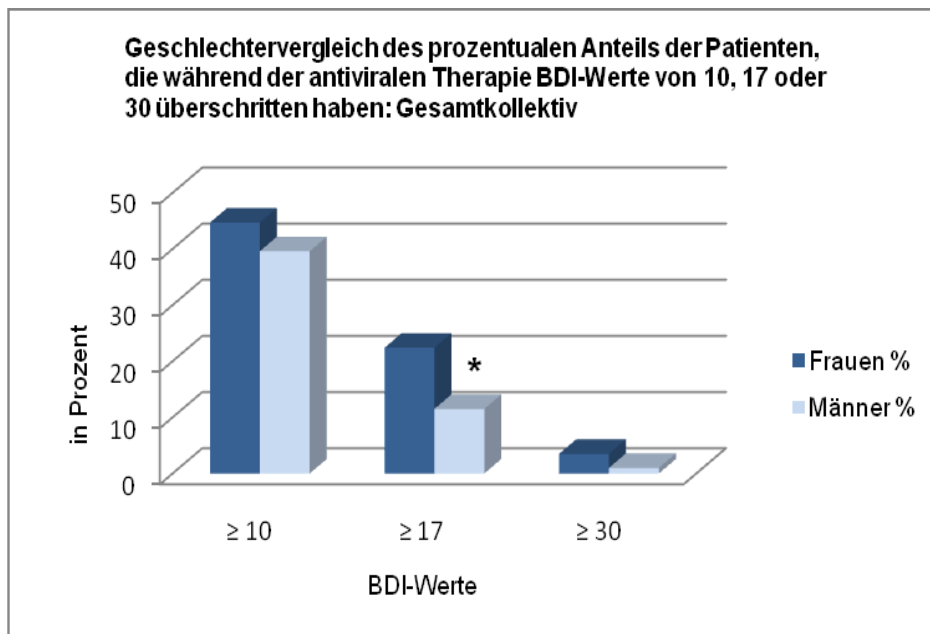
**Tabellen 4.10, 4.11 und 4.12: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben: Gesamtkollektiv (N=181), Verumgruppe (N=90) und Placebogruppe (N=91)**

<b>überschrittene BDI-Werte im Gesamtkollektiv</b>	<b>Frauen n (%)</b>	<b>Männer n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>P</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>Df</b>
BDI-Werte $\geq 10$	38 (44,7)	38 (39,6)	76 (42,0)	0,486	0,486	1
BDI-Werte $\geq 17$	19 (22,4)	11 (11,5)	30 (16,6)	<b>0,049</b>	3,870	1
BDI-Werte $\geq 30$	3 (3,5)	1 (1,0)	4 (2,2)	0,256	1,291	1

<b>Überschrittene BDI-Werte in der Verumgruppe</b>	<b>Frauen n (%)</b>	<b>Männer n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>P</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>Df</b>
BDI-Werte $\geq 10$	13 (31,0)	17 (35,4)	30 (33,3)	0,654	0,201	1
BDI-Werte $\geq 17$	4 (9,5)	4 (8,3)	8 (8,9)	0,843	0,39	1
BDI-Werte $\geq 30$	0 (0)	0 (0)	0(0)	---	---	---

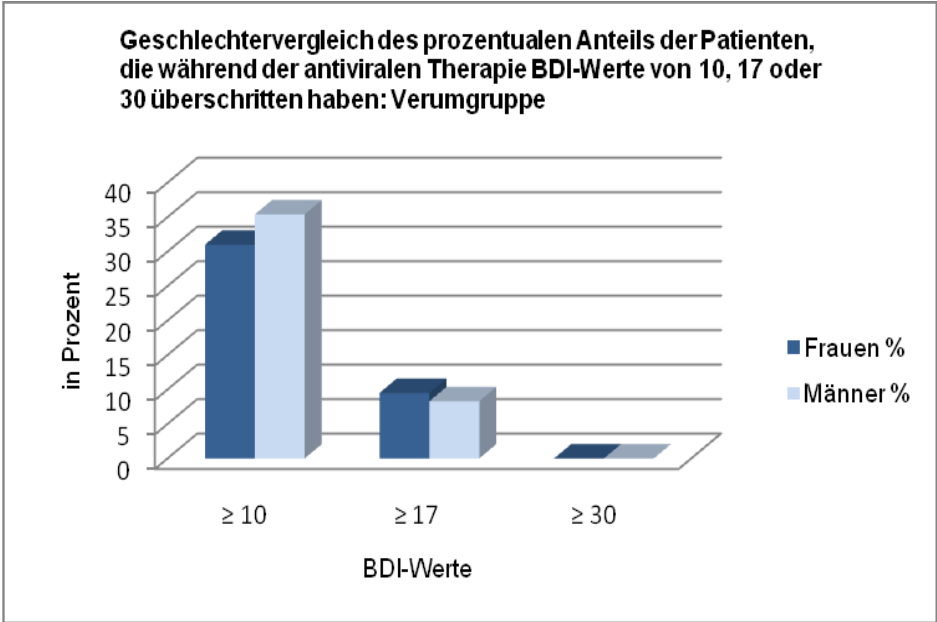
Überschrittene BDI-Werte in der Placebogruppe	Frauen n (%)	Männer n (%)	Gesamt n (%)	P	$\chi^2$	Df
BDI-Werte $\geq 10$	25 (58,1)	21 (43,8)	46 (50,5)	0,170	1,879	1
BDI-Werte $\geq 17$	15 (34,9)	7 (14,6)	22 (24,2)	<b>0,024</b>	5,099	1
BDI-Werte $\geq 30$	3 (3,3)	1 (1,1)	4 (4,4)	0,256	1,292	1

**Grafik 4.6: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 13 oder 30 überschritten haben: Gesamtkollektiv**



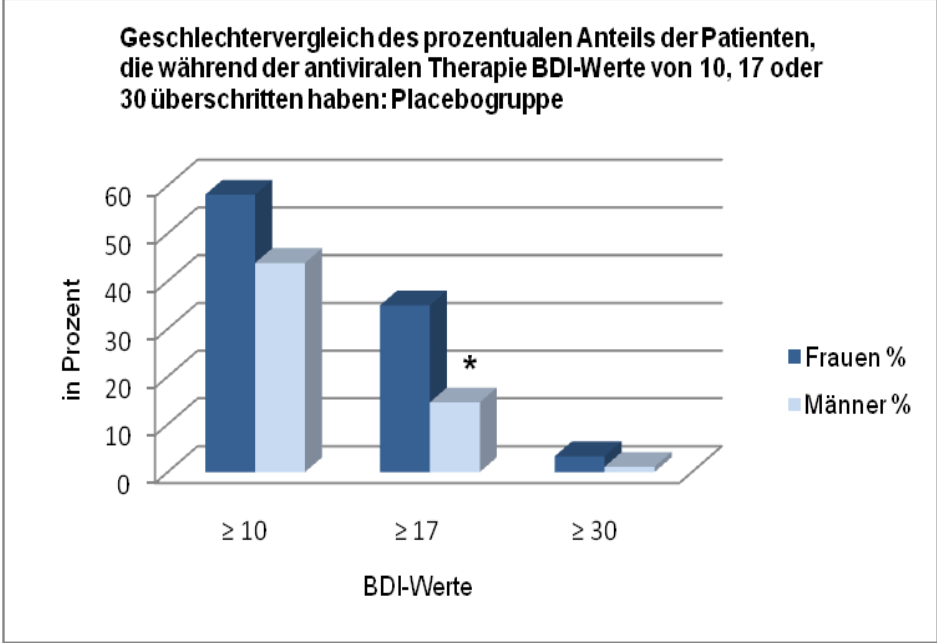
\*p = < 0,05

**Grafik 4.7: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 13 oder 30 überschritten haben: Verumgruppe**



\*p = < 0,05

**Grafik 4.8: Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 13 oder 30 überschritten haben: Placebogruppe**



\*p = < 0,05

## 4.5 Mehrfaktorielle Analysen zum zeitlichen Verlauf von MADRS- und BDI-Werten im Gruppen- und Geschlechtervergleich

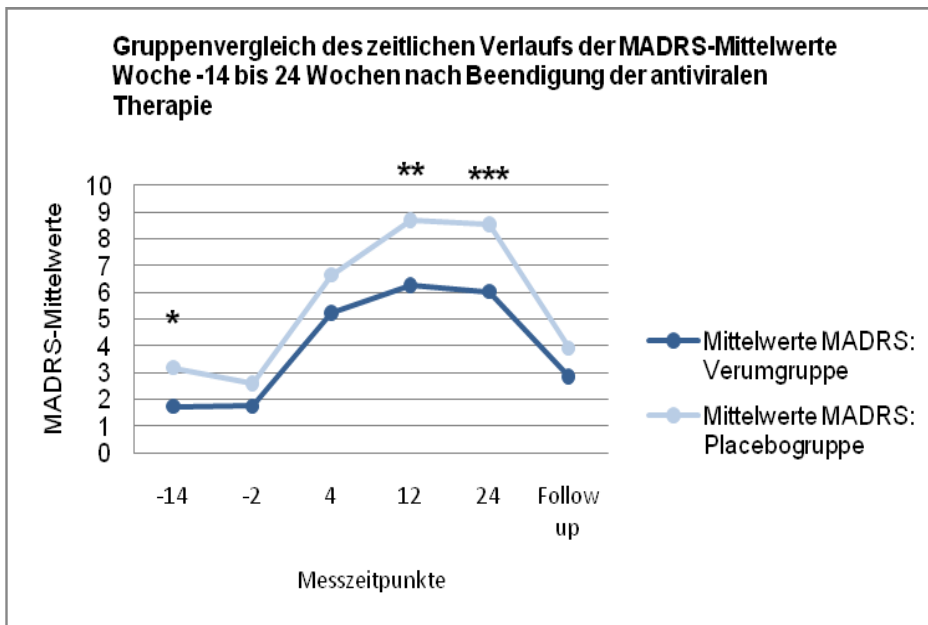
Die Ergebnisse des Allgemeinen Linearen Modells (ALM), welches dazu diente, die gemessenen MADRS-Mittelwerte der Studienteilnehmer im Studienverlauf zu vergleichen, ergaben signifikante Unterschiede des Innersubjekteffekts, d.h. im zeitlichen Verlauf, sowie der Zwischensubjekteffekte, d.h. zwischen der Placebo- und Verumgruppe, zwischen den Geschlechtern des Gesamtkollektivs wie auch zwischen den Geschlechtern innerhalb der Placebo- und Verumgruppe. Die weitere Analyse ergab, dass sich insbesondere zu den Messzeitpunkten Woche -14, 12 und 24 die MADRS- Mittelwerte der Placebo- und Verumgruppe signifikant unterschieden (siehe Tabelle 4.13. und Grafik 4.9.).

Die geschlechtsspezifische Analyse zeigte signifikante Unterschiede innerhalb der Placebogruppe zu den Zeitpunkten -14, 12, 24 und zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung 24 Wochen nach Therapieende, während in der Verumgruppe wenig bis gar keine Unterschiede zu verzeichnen waren (Siehe Grafiken 4.10. und 4.11.)

<b>Tabelle 4.13:</b>					
<b>ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der MADRS-Mittelwerte (Wo -14 - Wo72)</b>					
<i>Quelle der Varianz</i>	<i>Df</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Partielles Eta-Quadrat</i>	<i>Beobacht. Schärfe</i>
<i>Innersubjekteffekte</i>					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	4,008	61,931	<b>0,000</b>	0,277	1,000
<i>Zwischensubjekteffekte</i>					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	11,265	<b>0,001</b>	0,065	0,916
<b>Geschlecht</b>	1,000	8,758	<b>0,004</b>	0,051	0,837
<b>Placebo/Verumgruppe * Geschlecht</b>	1,000	3,993	<b>0,047</b>	0,024	0,511

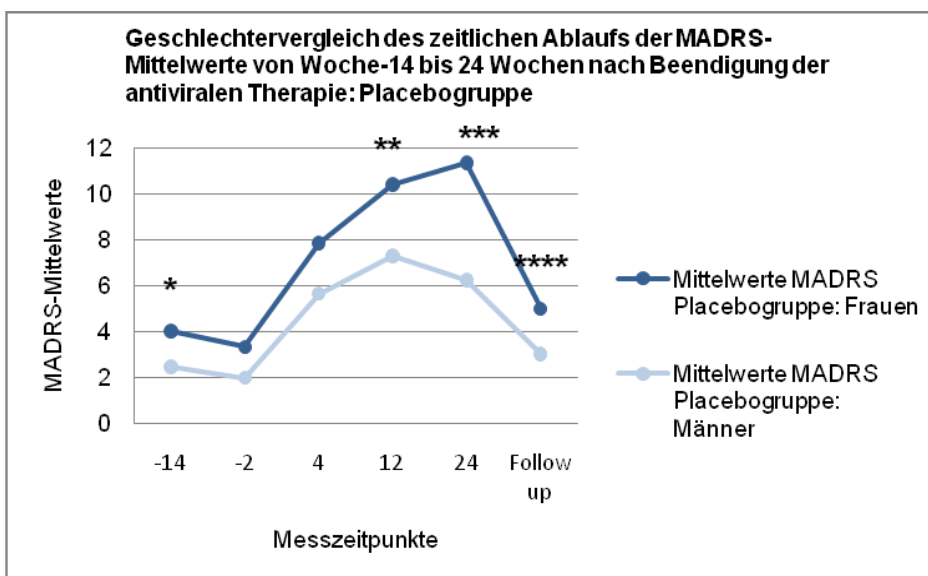
N=166

**Grafik 4.9: Gruppenvergleich des zeitlichen Verlaufs der MADRS-Mittelwerte  
Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen  
Therapie**



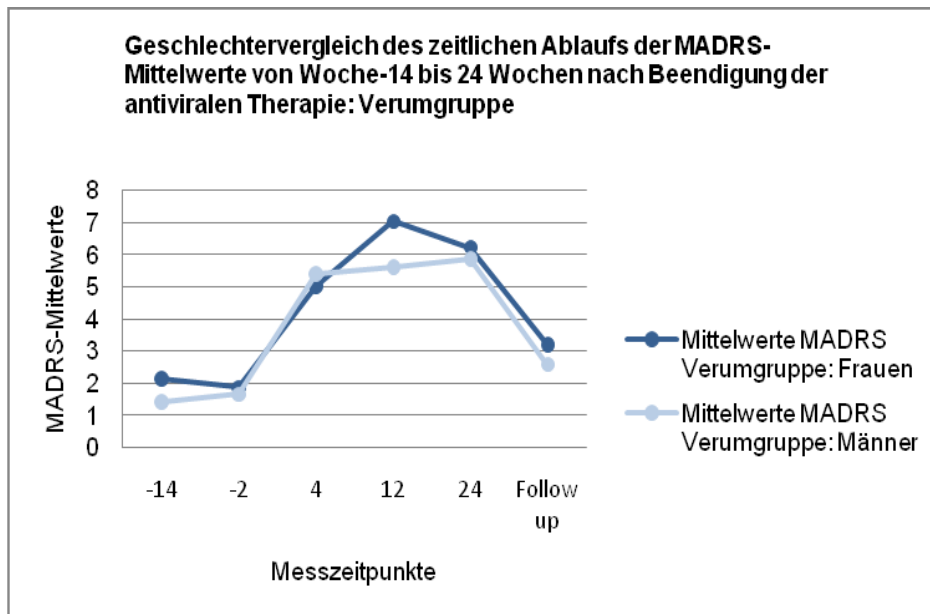
\*p = 0,007, \*\*p=0,015, \*\*\*p= 0,012

**Grafik 4.10: Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der MADRS-  
Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der  
antiviralen Therapie: Placebogruppe.**



\*p= 0,038, \*\*p= 0,028, \*\*\*p= 0,000, \*\*\*\*p= 0,019

**Grafik 4.11: Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der MADRS-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie: Verumgruppe.**



Die Ergebnisse des Allgemeinen Linearen Modells, welches zum Vergleich der gemessenen BDI-Mittelwerte im Studienverlauf eingesetzt wurde, zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten, zwischen den Gruppen und zwischen den Geschlechtern des Gesamtkollektivs. Insbesondere zu den Messzeitpunkten Woche -14 und 12 unterschieden sich die BDI- Mittelwerte der Placebo- und Verumgruppe signifikant voneinander (siehe Tabelle 4.14 und Grafik 4.12).

Die geschlechtsspezifische Analyse zeigte ähnlich wie beim Vergleich der MADRS-Mittelwerte signifikante Unterschiede innerhalb der Placebogruppe zu den Zeitpunkten 12, 24 und zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung 24 Wochen nach Therapieende. Auch hier erreichten die Unterschiede innerhalb der mit Escitalopram behandelten Probandengruppe (Verumgruppe) nicht das Signifikanzniveau (Siehe Grafiken 4.13 und 4.14).

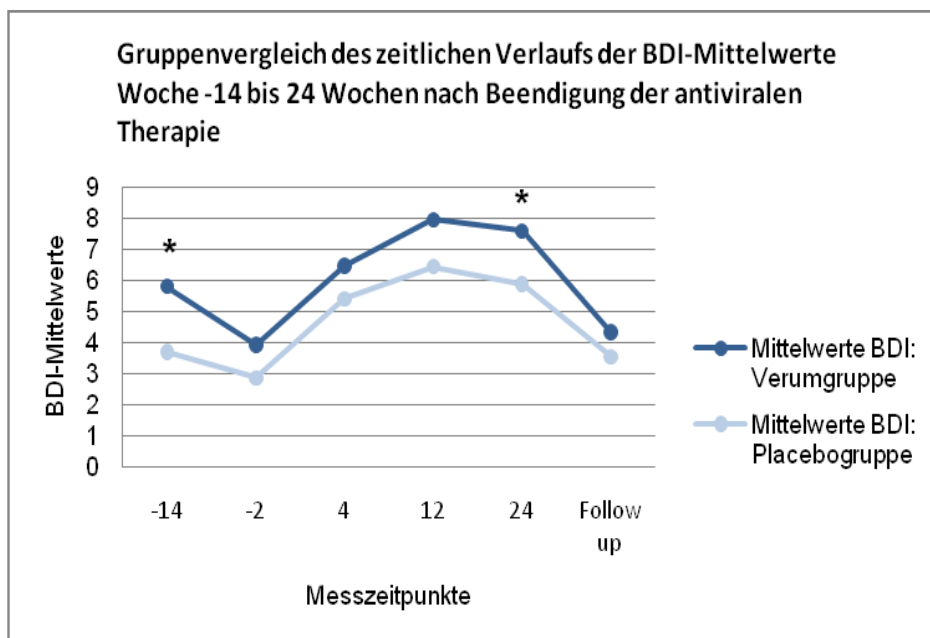
**Tabelle 4.14:**

**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der BDI-Mittelwerte (Wo -14 - Wo72)**

Quelle der Varianz	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat	Beobacht. Schärfe
<i>Innersubjekteffekte</i>					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	4,465	31,703	<b>0,000</b>	0,164	1,000
<i>Zwischensubjekteffekte</i>					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1	5,910	<b>0,016</b>	0,035	0,676
<b>Geschlecht</b>	1	5,724	<b>0,018</b>	0,034	0,662
<b>Placebo/Verumgruppe*Geschlecht</b>	1	2,117	0,148	0,013	0,304

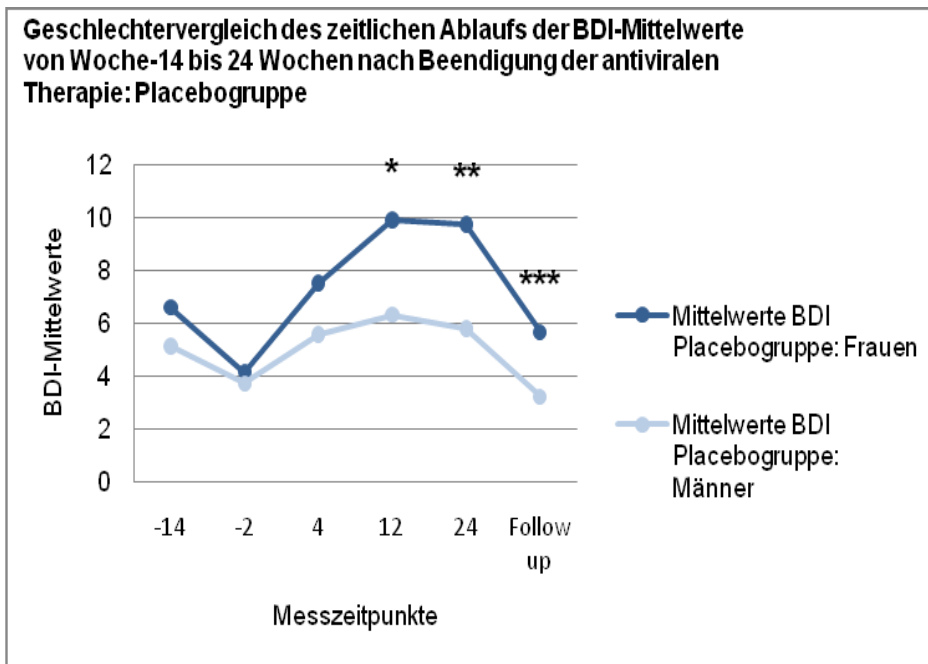
N=166

**Grafik 4.12: Gruppenvergleich des zeitlichen Verlaufs der BDI-Mittelwerte  
Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen  
Therapie**



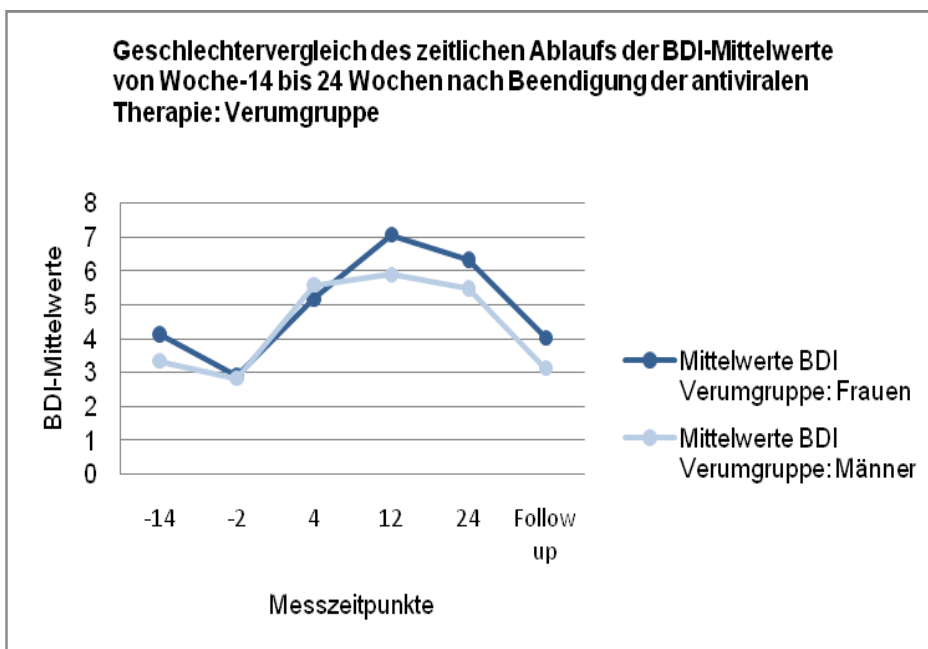
\*p = 0,004, \*\*p = 0,043

**Grafik 4.13: Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der BDI-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie: Placebogruppe**



\*p = 0,005, \*\*p = 0,001, \*\*\*p = 0,018

**Grafik 4.14: Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der BDI-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie: Verumgruppe**



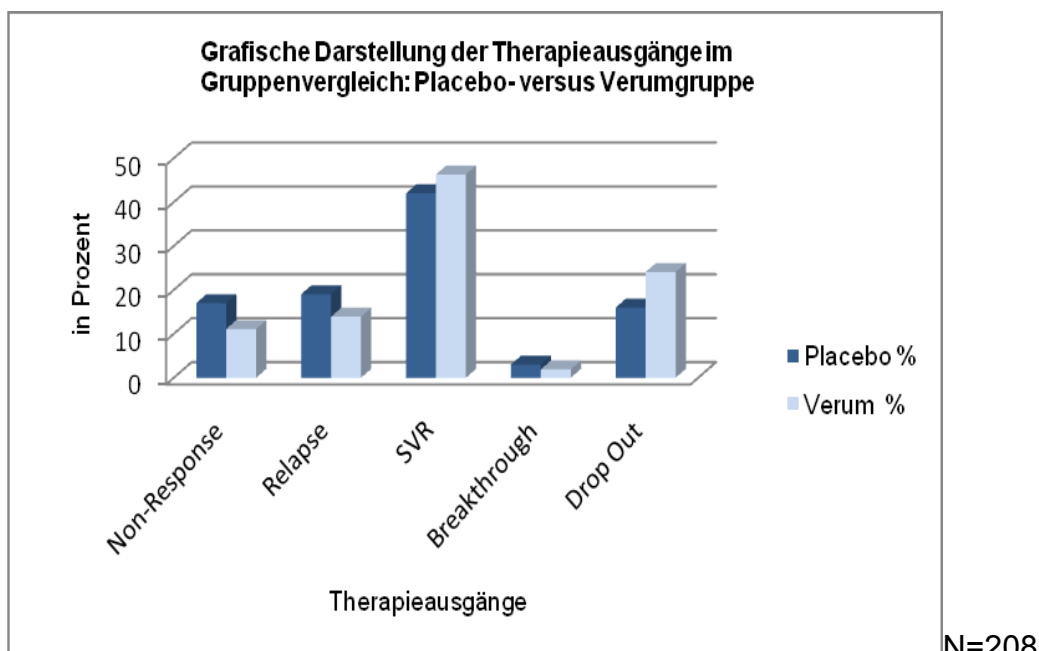


## 4.6 Therapieansprechen und Therapieausgänge im Gruppenvergleich

Im Ansprechen auf die antivirale Therapie (SVR-Rate) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. In der Placebogruppe erreichten 42% der Patienten eine langfristige Virusresponse: In der Verumgruppe waren es dagegen 46,3% der mit Escitalopram behandelten Teilnehmer. Während in der Placebogruppe 17% Patienten gar nicht auf die Therapie ansprachen (Non-Response), bei 19% Patienten ein Relapse und bei 3% der Patienten ein Breakthrough auftraten, kam es in der Verumgruppe bei 11,1% Patienten zu einer Non-Response, bei 13,9 % der Patienten zu einem Relapse und bei 1,9% der Patienten zu einem Breakthrough (Siehe Grafik 4.15).

Eine Dosisminderung von Peg-Interferon-alpha 2a war bei 19% der Patienten in beiden Gruppen notwendig. Die tägliche Ribavirindosierung musste bei 29% der Patienten der Placebogruppe und für 24% der Patienten der Verumgruppe angepasst entsprechend werden. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant.

**Grafik 4.15: Grafische Darstellung der Therapieausgänge im Gruppenvergleich: Placebo- versus Verumgruppe.**



Auch die Abbruchraten und Abbruchgründe unterschieden sich nur unwesentlich zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe (siehe Tabelle 4.15).

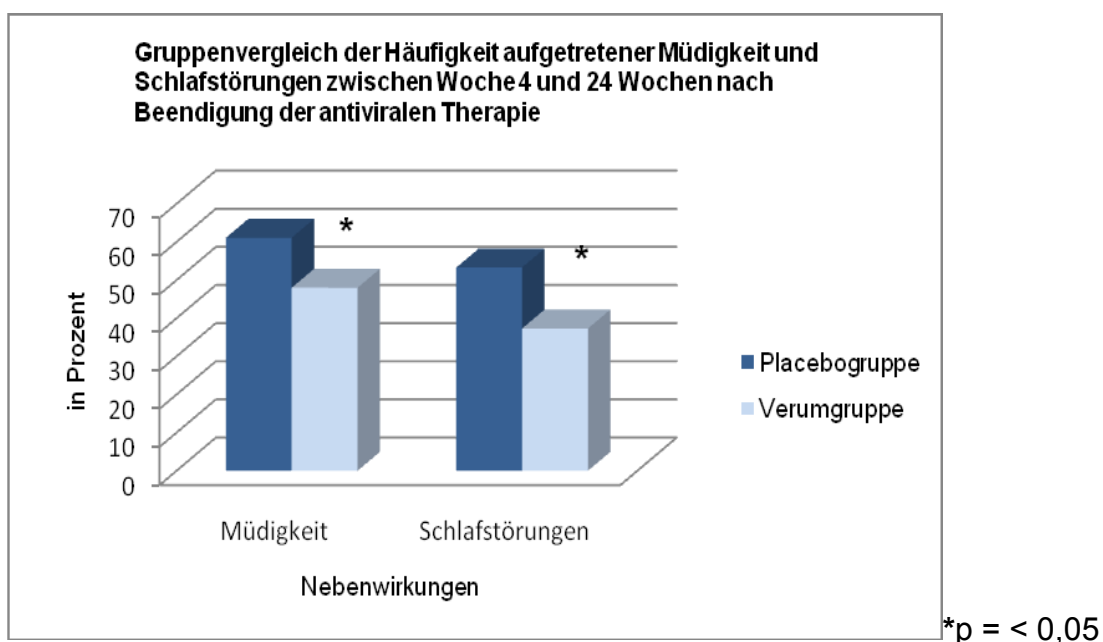
**Tabelle 4.15: Tabellarische Darstellung der Drop Out-Zeitpunkte und –Gründe im Gruppenvergleich: Placebo versus Verum**

<b>Drop Out Zeitpunkte und Gründe: Placebogruppe (N=100) versus Verumgruppe (N=108)</b>						
<b>Drop Out</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Verum n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>P</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>Df</b>
Kein Drop Out	84 (84)	82 (75,9)	166 (79,8)	0,147	2,100	1
Drop Out von Woche -14 bis -2	9(9)	18 (16,7)	27 (13,0)	0,100	2,702	1
Drop Out von Woche –2 bis 0	1 (1)	2 (1,9)	3 (1,4)	0,607	0,265	1
Drop Out von Woche 0 bis 48/72	6 (6)	6 (5,6)	12(5,8)	0,891	0,019	1
<b>Drop Out Grund</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Verum n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>P</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>df</b>
Internistische UE	1 (1)	3 (2,8)	4 (1,9)	0,351	0,870	1
Psychiatrische UE	0 (0)	1 (0,9)	1(0,5)	0,335	0,930	1
Mangelnde Compliance	0 (0)	2 (1,9)	2 (1,0)	0,171	1,870	1
Private Gründe	1 (1)	2 (1,9)	3 (1,4)	0,607	0,265	1
Ohne Angabe von Gründen	9 (9)	12 (11,1)	21 (10,1)	0,614	0,255	1
Tod (studienunabhängig)	2 (2)	1 (0,9)	3 (1,4)	0,516	0,421	1
Schwere UE	1 (1)	3 (2,8)	4 (1,9)	0,351	0,870	1

## 4.7 Nebenwirkungen, Co-Medikation und Laborparameter im Gruppenvergleich

Bei der Analyse der aufgetretenen Nebenwirkungen stellte sich heraus, dass es bei einer Escitaloprambehandlung zusätzlich zur antiviralen Therapie zu signifikant niedrigeren Werten im Auftreten von Symptomen wie Müdigkeit und Schlafstörungen kam. Während 61,1% der Patienten der Placebogruppe über Müdigkeit klagten, waren es in der mit Escitalopram behandelten Teilnehmergruppe (Verumgruppe) 48% ( $p = 0,040$ ). Schlafstörungen wurden in der Placebogruppe von 53,3% der Patienten angegeben, in der Verumgruppe hingegen lediglich von 37,7% ( $p = 0,015$ ) (siehe Grafik 4.16 und Tabelle 4.16)). In der Placebogruppe wurden auch Nebenwirkungen wie Irritabilität, grippale Symptome, Appetitverlust, Übelkeit, dermatologische Hautreaktionen, Husten, Luftnot und neurologische Symptome häufiger angegeben, während in der Verumgruppe nur Kopfschmerzen und Schwindel vermehrt auftraten. Keiner der genannten Unterschiede erreichte statistische Signifikanz. Alle anderen Symptome waren in beiden Gruppen in ähnlicher Menge vorhanden und erreichten ebenfalls nicht das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 4.16)

**Grafik 4.16: Gruppenvergleich der Häufigkeit aufgetretener Müdigkeit und Schlafstörungen zwischen Woche 4 und 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie**



**Tabelle 4.16: Tabellarische Darstellung unerwünschter Nebenwirkungen, die zwischen Woche 4 und 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie in der Placebo- und Verumgruppe aufgetreten sind**

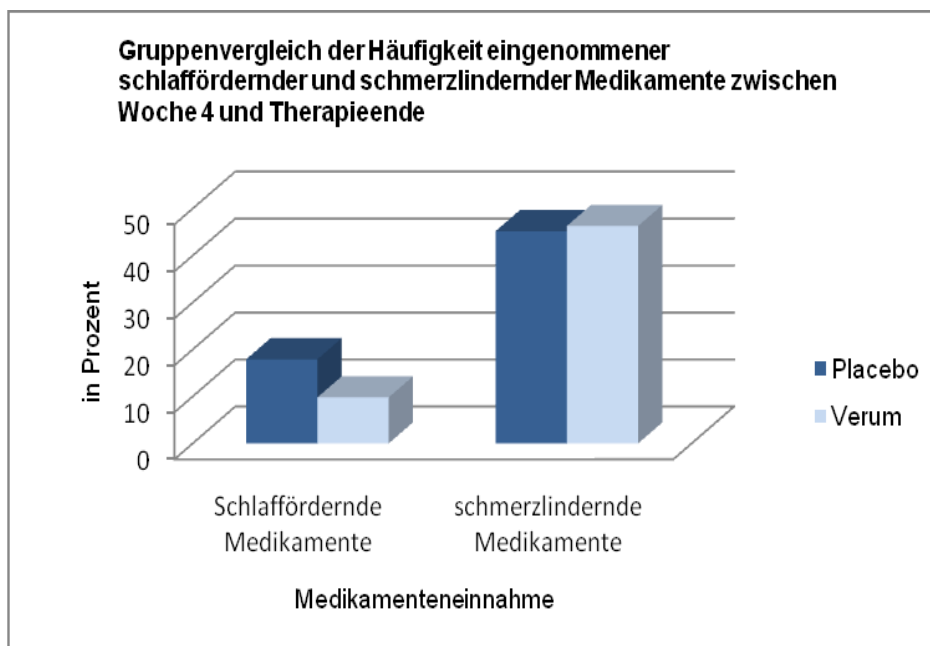
<b>Unerwünschte Nebenwirkungen</b>	<b>Placebo</b>	<b>Verum</b>
	<i>Anzahl der Patienten (%)</i>	
Schwere UE	5 (5,5)	6 (6,6)
<b>Müdigkeit*</b>	55 (61,1)	44(48)
<b>Schlafstörungen**</b>	48 (53,3)	34(37,7)
Irritabilität	12 (13,3)	6(6,6)
Manie	1 (1,1)	0(0)
Sexuelle Dysfunktionen	2 (2,2)	4(4,4)
Kognitive Dysfunktion (Konzentration)	5 (5,5)	4(4,4)
Kognitive Dysfunktion (Gedächtnis)	0 (0)	1(1,1)
Grippale Symptome	40 (44,4)	33 (36,6)
Nervosität	6 (6,6)	4 (4,4)
Appetitverlust	17 (18,8)	10 (11,1)
Gewichtsverlust	4 (4,4)	5 (5,5)
Übelkeit	35 (38,8)	28 (31,1)
Durchfall	14 (15,5)	22 (24,2)
Kopfschmerzen	33 (36,6)	31 (34,4)
Skelett- /Muskelschmerzen	42 (46,6)	40 (44,4)
Schwindel	12 (13, 3)	21 (23,3)
Allergische Reaktion	2 (2,2)	3 (3,3)
Dermatologische Hautreaktionen	44 (48,8)	37 (41,1)
Pruritus	23 (25,5)	22 (24,4)
Husten	20 (22,2)	15 (16,6)
Andere studienunabhängige Symptome	45 (50)	42 (46,6)
Alopezie	21 (23,3)	21 (23,3)
Luftnot	23 (25,5)	15 (16,6)
Kardiale Symptome	7 (7,7)	4 (4,4)
Neurologische Symptome	15 (16,6)	9 (9,9)
Andere psychiatrische Symptome	7 (7,7)	8 (8,8)

\* p = 0,040, \*\* p = 0,015

Datenanalyse: Effenberger S, 2010b

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Placebo- und Verumgruppe bezüglich der Einnahme nebenwirkungssenkender Medikamente wie z.B. schmerzlindernden Medikamenten wie Paracetamol, oder schlaffördernden Medikamenten wie Zolpidem, ließen sich nicht eruieren (Siehe Grafik 4.17).

**Grafik 4.17: Gruppenvergleich der Häufigkeit eingenommener schlaffördernder und schmerzstillender Medikamente zwischen Woche 4 und Therapieende**



N=181

Bei der Auswertung der Laborwerte zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe waren während der virostatistischen Therapie verminderte Hämoglobinwerte, ein Absinken der Anzahl Neutrophiler Granulozyten und eine verminderte Thrombozytenzahl zu verzeichnen. Eine Senkung der Transaminasenwerte war im Verlauf der Therapie ebenfalls bei beiden Gruppen gleichermaßen zu messen, wobei die Mittelwerte des GGT in der Verumgruppe leicht über denen der Placebogruppe lagen. Ein leichter Abfall des Kreatinins, wie auch ein Anstieg der TSH-Werte waren bei der Placebo- wie bei der Verumgruppe zu beobachten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht zu eruieren (Siehe Tabellen 4.17- 4.24)

**Tabelle 4.17:**  
**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der Hämoglobin-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)**

<i>Quelle der Varianz</i>	<i>Df</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Partielles Eta-Quadrat</i>	<i>Beobacht. Schärfe</i>
<i>Innersubjekteffekte</i>					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	3,198	422,246	<b>0,000</b>	0,720	1,000
<i>Zwischensubjekteffekte</i>					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	1,319	0,252	0,008	0,208

N= 166

**Tabelle 4.18:**  
**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der neutrophilen Granulozyten-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )**

<i>Quelle der Varianz</i>	<i>Df</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Partielles Eta-Quadrat</i>	<i>Beobacht. Schärfe</i>
<i>Innersubjekteffekte</i>					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	3,198	422,246	<b>0,000</b>	0,720	1,000
<i>Zwischensubjekteffekte</i>					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	1,319	0,252	0,008	0,208

N= 166

**Tabelle 4.19:**  
**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der Thrombozyten-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )**

<i>Quelle der Varianz</i>	<i>Df</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Partielles Eta-Quadrat</i>	<i>Beobacht. Schärfe</i>
<i>Innersubjekteffekte</i>					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	2,852	195,165	<b>0,000</b>	0,543	1,000
<i>Zwischensubjekteffekte</i>					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	0,055	0,815	0,000	0,056

N= 166

**Tabelle 4.20:**  
**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der ALAT-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )**

Quelle der Varianz	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat	Beobacht. Schärfe
Innersubjekteffekte					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	2,362	56,918	<b>0,000</b>	0,258	1,000
Zwischensubjekteffekte					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	0,001	0,977	0,000	0,050

N= 166

**Tabelle 4.21:**  
**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der ASAT-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )**

Quelle der Varianz	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat	Beobacht. Schärfe
Innersubjekteffekte					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	2,798	29,251	<b>0,000</b>	0,151	1,000
Zwischensubjekteffekte					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	0,137	0,712	0,001	0,066

N= 166

**Tabelle 4.22:**  
**ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der GGT-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)**

Quelle der Varianz	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat	Beobacht. Schärfe
Innersubjekteffekte					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	3,880	9,978	<b>0,000</b>	0,057	1,000
Zwischensubjekteffekte					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	1,908	0,169	0,012	0,279

N= 166

**Tabelle 4.23:****ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der Kreatinin-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)**

Quelle der Varianz	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat	Beobacht. Schärfe
Innersubjekteffekte					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	1,210	3,644	<b>0,050</b>	0,022	0,523
Zwischensubjekteffekte					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	0,559	0,456	0,003	0,115

N= 166

**Tabelle 4.24:****ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der TSH-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)**

Quelle der Varianz	Df	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat	Beobacht. Schärfe
Innersubjekteffekte					
<b>Visitenzeitpunkte</b>	1,010	6,151	<b>0,014</b>	0,036	0,696
Zwischensubjekteffekte					
<b>Placebo-/Verumgruppe</b>	1,000	0,263	0,609	0,263	0,080

N= 166



## **5 Diskussion**

### **5.1 Inzidenz und Verlauf depressiver Nebenwirkungen in der Placebo- und Verumgruppe: Interpretation der MADRS- und BDI- Depressionsskalenwerte**

Die Inzidenzrate von leichten bis mäßig schweren Depressionen entsprechend eines MADRS-Wertes  $\geq 13$  lag bei der Placebogruppe unserer Studie bei 53,8% (versus 26,7% in der Verumgruppe), bei milden bis mittelschweren Symptomen entsprechend eines MADRS-Wertes  $\geq 15$  bei 41,8% (versus 17,8% in der Verumgruppe) und bei mittelschweren bis schweren depressiven Symptomen entsprechend eines MADRS-Wertes  $\geq 20$  bei 18,7% (versus 7,8% in der Verumgruppe).

Diese Zahlen entsprechen den Angaben in der Literatur, in der das Auftreten von depressiven Symptomen als Nebenwirkung einer Interferon-alpha Therapie bei Hepatitis-C-Patienten mit einem Prozentsatz von bis zu 40-50% angegeben wird (Schaefer A et al., 2007). Wie aus den genannten Zahlen gut abzulesen ist, zeigte sich in unserer Studie ein deutlich niedrigerer Prozentsatz depressiver Patienten in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe.

Bei der Auswertung der, im Ergebnisteil erläuterten, MADRS-Cut-offs zeigten sich bei den leichten bis hin zu den schweren depressiven Nebenwirkungen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Placebogruppe ergab sich eine signifikant höhere Anzahl von Patienten, die mit MADRS-Summenwerten  $\geq 10$ ,  $\geq 13$  und  $\geq 15$  leichte bis mittelschwere Symptome sowie schwere Verläufe mit einem MADRS-Cut off  $\geq 25$  Punkten aufwiesen. Auch bei der Analyse der mittelschweren Verläufe mit MADRS  $\geq 20$  konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden. Betrachtet man die MADRS-Werte im gesamten Studienverlauf, so fallen in der Placebogruppe besonders die höheren MADRS-Mittelwerte ab Woche 12 auf. Der Zeitpunkt des Auftretens von Depressionen entspricht den Untersuchungen von Schaefer M und Kollegen aus dem Jahr 2005, die in einer Studie zur Prävention depressiver Nebenwirkungen bei Hepatitis-C-Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen signifikante Gruppenunterschiede ab der 16. Woche und bis über die 24. Woche hinaus verzeichnen konnten (Schaefer M et al., 2005).

Bei der Interpretation der durch den Selbstratingtest BDI ermittelten Summenwerte zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der Auswertung der MADRS-Werte:

BDI-Werte  $\geq 10$ , 17 und 30 konnten im Gruppenvergleich bei einem signifikant höheren Prozentsatz der Patienten der Placebogruppe gemessen werden. Ähnlich wie beim Verlauf der MADRS-Werte waren die BDI-Mittelwerte der Placebogruppe aber bereits zu Beginn der Studie höher als die Mittelwerte der mit Escitalopram behandelten Gruppe (Verumgruppe). Nach einer Annäherung der Werte beider Gruppen in den Wochen -2 und 4 zeigte sich aber ab Woche 12 wieder ein deutlicher Anstieg der Depressionswerte bei den Patienten der Placebogruppe auf signifikant höhere Depressionsmittelwerte im Vergleich zu der Verumgruppe.

Die genannten Zahlen decken sich nur teilweise mit den Ergebnissen durchgeführter Studien zu derselben Thematik:

In einer 2001 von Musselman DL und Kollegen veröffentlichten Studie zur Prävention von Depressionen induziert durch hoch dosiertes Interferon-alpha-2b bei der Behandlung des malignen Melanoms (n=40) entwickelten in den ersten 12 Wochen der antiviralen Therapie 11% der Patienten der Verumgruppe und 45% der Patienten der Placebogruppe eine Depression. Da die Studiendauer nur 14 Wochen (inklusive der Vorbehandlungszeit) betrug und sich Dosis und Wirkstoffe der antiviralen und antidepressiven Medikamente deutlich unterschieden, lassen sich leider keine endgültigen Aussagen zu der Wirksamkeit von Escitalopram im Vergleich zu Paroxetin machen. Das unterschiedliche Patientenkollektiv und die divergenten Studienbedingungen erschweren den Vergleich zusätzlich.

Während der 6-monatigen Behandlungsperiode mit Interferon-alpha von Schaefer M et al. 2005 erfüllten insgesamt 42% der Patienten die Kriterien einer Major Depression. Während die Inzidenzen einer Major Depression zwischen der antidepressiv-unbehandelten Gruppe von Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen mit 64% und der Kontrollgruppe mit 55% keinen signifikanten Unterschied ergaben, entwickelten in der mit Citalopram vorbehandelten Patientengruppe mit psychiatrischen Vorerkrankungen nur 14% der Patienten eine Major Depression. Die Diagnosestellung erfolgte anhand klinischer Kriterien (DSM-IV), sodass diese Werte nicht direkt auf MADRS Cut-offs zu übertragen sind. Die Studie zeigte allerdings eine deutlich geringere Fallzahl (N=36) und schloss bei zwei Gruppen Patienten ein, die eine psychiatrische Vorerkrankung (Sucht, Depression) hatten.

Raison CL et al. veröffentlichte 2007 die Ergebnisse einer Studie zur Prävention depressiver Nebenwirkungen von Interferon-alpha und Ribavirin bei Hepatitis-C-Patienten durch die prophylaktische Gabe von Paroxetin. Die Inzidenzrate von Depressionen lag bei Raison bei lediglich 17% (13% in der Verumgruppe versus 20,7% in der Placebogruppe). Signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Placebo- und Verumgruppe konnten nicht ermittelt werden, obwohl es im Gruppenvergleich zu deutlich höheren MADRS-Werten in der Placebogruppe und auch schwereren Symptomen kam. Im Vergleich zu unserer Studie lag eine deutlich geringere Fallzahl (n=61) vor, es gab es keine Vorbeobachtung und Nachevaluation, und Paroxetin wurde als Antidepressivum verwendet.

In der von Morasco BJ et al. 2007 veröffentlichten Studie zur Prävention depressiver Nebenwirkungen unter Interferon-alpha durch die prophylaktische Gabe von Paroxetin bei Hepatitis-C-Patienten (N=33) entwickelten insgesamt 33,3% der Teilnehmer eine Major Depression (35,7% in der Paroxetingruppe versus 31,6% in der Placebogruppe), signifikante Gruppenunterschiede konnten nicht ermittelt werden (Morasco BJ et al., 2007).

Im Jahr 2010 veröffentlichten Morasco BJ et al. die Ergebnisse einer weiteren Studie zur prophylaktischen Gabe eines Antidepressivums bei der Therapie von HCV-Patienten mit Interferon-alpha. Insgesamt zeigten nur 15,4% der Studienteilnehmer depressive Symptome. In der Placebogruppe lag die Depressionsrate bei 20%, während die mit Citalopram behandelten Patienten zu 10,5% depressive Nebenwirkungen zeigten. Die geringe Fallzahl mit insgesamt nur 39 Patienten kann als ein Grund dafür gesehen werden, weshalb es zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden kam. Außerdem entschieden sich die Autoren für einen BDI Cut-Off  $\geq 15$ , um die Diagnose einer Depression zu stellen. Eine mäßige bis schwere Depression wurde von Morasco et al bei einem Überschreiten eines BDI Cut-Offs von  $\geq 21$  oder eines MADRS-Wertes von  $\geq 25$  definiert. Diese hoch angesetzten Cut-offs erklären sowohl die insgesamt sehr niedrige Depressionsrate während der antiviralen Therapie, als auch die niedrige Depressionsrate innerhalb der Placebogruppe (Morasco BJ et al., 2010).

Die kurze Dauer der nach unserer Studie bisher zweitgrößten publizierten Prophylaxestudie mit 133 eingeschlossenen Patienten (Diez-Quevedo C et al. 2011), in der HCV-Patienten zusätzlich zur antiviralen Therapie über 14 Wochen (inklusive zwei Wochen Vorbehandlung) täglich mit 15mg Escitalopram behandelt wurden, war

vermutlich der Hauptgrund für die sehr geringe Depressionshäufigkeit: Insgesamt entwickelten nur 5,4% der Patienten innerhalb dieser Zeitspanne eine Major Depression. Die geringe Anzahl an depressiv erkrankten Teilnehmern kann u.a. als eine Erklärung dafür gesehen werden, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Menge depressiver Patienten in der Placebogruppe (3,2%) und der Anzahl depressiver Teilnehmer in der mit Escitalopram behandelten Gruppe (7,6%) zu ermitteln waren.

Dagegen werden unsere Ergebnisse durch die ebenfalls 2011 von De Knecht und Kollegen veröffentlichten Studie zur präventiven Behandlung von HCV-Patienten während der antiviralen Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin mit Escitalopram gestützt. So konnte gezeigt werden, dass es bei einer Behandlung mit 10mg Escitalopram täglich über eine Dauer von 26 Wochen (inklusive Vorbehandlung) in der Escitalopramgruppe zu einer Depressionsrate von 12,5% und in der Placebogruppe zu 35,9% kam ( $P= 0,015$ ). Neben den Wochen 4 und 12 kam es in der Escitalopramgruppe besonders in Woche 24 zu signifikant niedrigeren MADRS-Werten (De Knecht RJ et al., 2011).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der bisher publizierten prospektiv kontrollierten Studien als sehr widersprüchlich zu bezeichnen. Insgesamt kann unsere als bis zum jetzigen Zeitpunkt größte und einzige ausreichend gepowerte Studie daher nochmals die tatsächliche Wirksamkeit einer antidepressiven Vorbehandlung verdeutlichen. Zudem zeigt unsere Studie erstmals im Vergleich zur bisherigen Literatur, dass die antidepressive Vorbehandlung auch bei Patienten ohne psychiatrische Vorerkrankungen und Risikofaktoren wirksam und somit breit einsetzbar ist (Schaefer M et al., 2012b).

## **5.2 Interpretation geschlechtsspezifischer Unterschiede im Auftreten von depressiven Nebenwirkungen**

Unter einer Therapie mit Interferon-alpha kommt es statistisch bei bis zu 40-50% der Patienten zu depressiven Nebenwirkungen (Schaefer A et al., 2007). Eine kulturübergreifende Analyse der WHO primary care data zeigte in der Allgemeinbevölkerung eine Häufung von Depressionen beim weiblichen im Vergleich zum männlichen Geschlecht mit einer durchschnittlichen Ratio von 2:1 (Kuehner C, 2003). Wir beobachteten ebenfalls signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Inzidenz, Intensität und Verlauf der depressiven Nebenwirkungen.

Bei der Analyse unserer Resultate zeigte sich eine signifikante Häufung von Depressionen unter den weiblichen Teilnehmern der Studie (siehe: Tabelle 4.7). Die Aufschlüsselung der MADRS-Werte in Placebo- und Verumgruppe erbrachte eine signifikante Häufung von leichten bis mittelschweren Depressionen entsprechend MADRS-Werten  $\geq 10$  und  $\geq 13$  unter den weiblichen Teilnehmern der Placebogruppe, während sich in der mit Escitalopram behandelten Gruppe (Verumgruppe) keine signifikanten Unterschiede fanden (siehe Tabellen 4.8 und 4.9). Auch bei der Analyse überschrittener Cut-offs bei den BDI-Messungen wurden die Unterschiede bei BDI-Werten  $\geq 17$  in der Placebogruppe deutlich, während in der Verumgruppe keine signifikanten Unterschiede messbar wurden (siehe Tabellen 4.11 und 4.12). Betrachtet man den Verlauf depressiver Nebenwirkungen, zeigt die Auswertung des Allgemeinen Linearen Modells ebenfalls signifikant höhere MADRS- und BDI-Mittelwerte beim weiblichen Geschlecht innerhalb der Placebogruppe, nicht aber in der Verumgruppe (siehe Tabelle 4.13 und 4.14 und Grafiken 4.9 - 4.14).

Obwohl die, für die Auswertung notwendige Aufschlüsselung in Verum- und Placebogruppe und in die geschlechtsspezifischen Untergruppen, die Fallzahlen teilweise stark reduzierte und somit negative Auswirkungen auf die statistische Auswertbarkeit und Signifikanz der Ergebnisse hatte, legen die Resultate dennoch folgende Schlussfolgerungen nahe:

1. Nach den Ergebnissen dieser Studie scheint das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für depressive Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Interferon-alpha darzustellen.

2. scheint die prophylaktische antidepressive Therapie besonders bei Frauen während einer Behandlung von Hepatitis C mit Interferon-alpha und Ribavirin wirksam zu sein und ist in der Lage, geschlechtsspezifische Unterschiede auszugleichen.

Bis heute gibt es kaum qualitativ hochwertige Studien, die sich explizit mit der Fragestellung der Geschlechtsunterschiede im Auftreten depressiver Nebenwirkungen bei der antiviralen Behandlung der Hepatitis C auseinander gesetzt haben, und die Studien, die sich mit dieser Thematik befassten, erzielten keine einheitlichen Resultate. In der Übersicht von Smith KJ wird dargestellt, dass das weibliche Geschlecht bei einigen Studien zwar als Risikofaktor galt (Gohier B et al., 2003; Su KP et al., 2010; Übersicht bei Smith KJ et al., 2011), bei anderen diese Aussage jedoch widerlegt wurde (Bonaccorso S et al., 2002; Castera L et al., 2006; Hauser P et al., 2002; Kraus M et al., 2003; Lotrich FE et al., 2007; Martin-Santos R et al., 2008; Miyaoka H et al., 1999; Raison CL et al., 2005; Übersicht bei Smith KJ et al., 2011). Auch in der Studie von Schaefer M et al. 2005 zur Prävention depressiver Nebenwirkungen bei Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen wurden keine Unterschiede hinsichtlich genderspezifischen Depressionsraten beschrieben. Bei den meisten der oben genannten Studien sind allerdings die Fallzahlen, insbesondere die der geschlechtsspezifischen Untergruppen klein, oder der weibliche Probandenanteil im Vergleich zum Anteil der männlichen Teilnehmer prozentual geringer ausgefallen. Beispielsweise lag der Anteil männlicher Probanden bei den Studien von Schaefer M et al., 2005 bei 61%, bei Morasco BJ et al., 2010 bei 92,3%, bei De Knecht RJ et al., 2011 bei 78,5% und bei Morasco BJ et al., 2007 sogar bei 100%. In der Studie von Raison CL et al., 2007 dominierte zwar der männliche Anteil der Studienteilnehmer mit 57,4% weniger, allerdings kam es zu einer unterschiedlichen Verteilung der Geschlechter zwischen den Gruppen: Der Anteil der Männer in der Verumgruppe lag bei 53,6%, während die Placebogruppe 60,6% männliche Teilnehmer beinhaltete.

Die insgesamt kleinen Fallzahlen, insbesondere in den geschlechtsspezifischen Untergruppen, wie auch der geringe Anteil weiblicher Teilnehmer in nahezu allen Studien könnte somit Einfluss auf die Depressionswerte, die statistische Signifikanz und damit auch auf die Ergebnisse zur Auswertung der Risikofaktoren gehabt haben.

Die in dieser Promotionsschrift dargestellten Ergebnisse hinsichtlich der höheren Depressionsraten weiblicher Studienteilnehmer der Placebogruppe lassen

verschiedene Schlussfolgerungen zu: Da das Risiko, an einer Depression zu erkranken, bei Frauen im Vergleich zu Männern deutlich erhöht ist, könnten die erhöhten Depressionsraten innerhalb der Placebogruppe die Normalverteilung von Depressionen in der Allgemeinbevölkerung widerspiegeln. Eine weitere Möglichkeit, die höhere Depressionsrate unter den weiblichen Studienteilnehmern zu interpretieren, ist der unterschiedliche Umgang mit Krankheit, speziell mit Depressionen. Delisle VC et al. 2012 fassten folgende, in der Vergangenheit viel diskutierte Thesen zu den Ursachen geschlechtsspezifischer Unterschiede der Depression zusammen: Genderspezifische Unterschiede könnten mit höheren vorausgehenden Ängsten zusammenhängen, die unter Frauen häufiger zu finden sind (Breslau N, 1995). Aber auch Faktoren wie die Tendenz, bereitwilliger depressive Symptome zu offenbaren, diese weniger schnell zu vergessen (Angst J und Dobler-Mikola A, 1984; Young MA et al., 1990), oder über Probleme in einem höheren Maße nachzugrübeln als das männliche Geschlecht (Nolen-Hoeksema S, 1990), höhere Stresslevel bei einem verminderten Grad an Erfüllung aufgrund der traditionellen Rollenverteilung (Barnett RC et al., 1987) und nicht zuletzt die hormonellen Veränderungen während der Pubertät (Angold A et al., 1999) werden genannt. Ginge man entsprechend dieser Thesen von einer größeren Sensibilität unter den weiblichen Studienteilnehmern aus, so könnte eine höhere Dosis, ein spezifischerer antidepressiver Wirkstoff oder eine stärkere psychotherapeutische Einbindung bei weiblichen Studienteilnehmern auch in der Zukunft noch wichtige zu untersuchende Fragestellungen in der Prävention von Interferon induzierten Depressionen beim weiblichen Geschlecht sein.

Da die geschlechtsspezifischen Unterschiede durch die Gabe von Escitalopram fast vollständig aufgehoben, d.h. die bei den weiblichen Teilnehmern gemessenen Werte auf fast dieselben Werte wie beim männlichen Geschlecht reduziert werden konnten, könnte man diese positive Wirkung des Escitaloprams beim weiblichen Geschlecht als weiteres Beispiel divergenter geschlechtsspezifischer serotonerger Reaktionen sehen, wie es bereits in der Studie von Bagdy G 1998 unter der Gabe eines Serotonin-Rezeptor-Agonisten beobachtet wurde. Young EA und Kollegen veröffentlichten 2009 die Ergebnisse ihrer im Rahmen des „Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression“ („STAR\*D“) Forschungsprojekts durchgeführten Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede im Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung mit Citalopram. 2876 Patienten, bei denen die Diagnose einer Major Depression gestellt worden war, wurden über 12-14 Wochen mit Citalopram behandelt.

Es zeigte sich, dass es unter fester Citaloprimeinnahme bei den weiblichen Studienteilnehmern im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern zu einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Remission depressiver Symptome kam (29,4% versus 24,1%) (Young EA et al., 2009). In ihrer Übersicht von 2009 führen Young EA et al. auf, dass es in einer früheren Studie von Kornstein SG et al. aus dem Jahr 2000 zu genderspezifischen Unterschieden im Ansprechen auf antidepressive Medikation bei chronischen Depressionen, bereits Hinweise darauf gab, dass Frauen eher auf SSRIs respondierten, während Männer besser auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva ansprachen. Leider gab es aber in diesem Fall keine direkte Gegenüberstellung von Frauen und Männern bezüglich der Wirkung von SSRIs (Kornstein SG et al., 2000). Auch in anderen Studien zeigte sich ein besseres Ansprechen von weiblichen Teilnehmern auf eine Behandlung mit SSRIs (Khan A et al., 2005), während wieder andere Studien geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von SSRIs nicht bestätigen konnten (Quitkin FM et al., 2002; Hildebrandt MG et al., 2003).

Primaten-Studien (Übersicht bei Bethea CL et al., 2002) zeigten einen Einfluss von Östrogen auf das serotonerge System: Östrogene aktivierten dabei die Tryptophan-Hydroxylase und verringerten die Bindung an die 5HT<sub>1a</sub>-Autorezeptoren, was zu einem Anstieg der Serotoninkonzentration an der Synapse und zu einem modulierenden Effekt auf die Serotonintransporter führte. Dies wiederum könnte zu einer gesteigerten Transporter Expression im Hypothalamus führen (Bethea CL et al., 2002; Young EA et al., 2009). Diese Erkenntnisse untermauern die Hypothese hormonell bedingter Unterschiede hinsichtlich der serotonergen Reaktion bei Männern und Frauen beim Auftreten von Depressionen wie auch in der medikamentösen Response auf Antidepressiva.

Eine weitere Erklärung der erhöhten Depressionsrate unter Frauen jenseits einer Therapie mit Interferon-alpha bezieht sich auf die Definition depressiver Symptome. Depressionen werden nach ihren Symptomen definiert, die in vielen Punkten eher dem weiblichen Geschlecht zugesprochen werden wie Grübeln, vermehrtes Weinen, Traurigkeit etc. Man kann argumentieren, dass Männer sich mit dieser Symptomatik schwerer identifizieren können und Schamgefühle, Sprachlosigkeit oder Wut die Folge sein könnten. Die „männliche“ Depression würde sich nach dieser Hypothese in „männlicheren“ Symptomen äußern, die durch heutige Diagnostikskalen nicht vollständig erfasst



würden. Isolation, sowie aggressives Verhalten und eine Zunahme an Suchtmittelkonsum könnten als Reaktionen folgen (Danielsson U und Johansson EE, 2005) und das typische Bild der Depression überlagern. Diese These wird von Studien wie der von Poutanen O et al. 2009 gestützt, in der 436 depressive und nicht-depressive Patienten mittels des „Depression Scale“ und der „Present State Examination“ untersucht wurden, wobei die männlichen Teilnehmer der Studie deutlich niedrigere Punktwerte erreichten (Poutanen O et al., 2009). Danielsson U und Johansson EE weisen in ihrer Veröffentlichung 2005 darauf hin, dass geschlechtsspezifische Muster und Verhaltensweisen dazu führen können, dass die „weibliche Depression“ in der Praxis schneller wahrgenommen wird, während die Depression bei Männern eher übersehen werden kann. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass Frauen emotionale Symptome der Depression wie Scham- oder Schuldgefühle eher verbalisieren konnten, während Männer vermehrt über physische Veränderungen wie kardiale Symptome sprachen. Auch der Umgang mit Symptomen war unterschiedlich: Während die männlichen Studienteilnehmer auf Symptome wie Unsicherheit mit einem Hervorheben oder auch Übertreiben der früheren Kompetenz reagierten, zogen sich die weiblichen Teilnehmer zurück. Während Frauen besonders Symptome wie starke Erschöpfung oder emotionale Entfremdung angaben, beschrieben Männer ihren Zustand eher als gereizt-aufbrausend bis aggressiv (Danielsson U und Johansson EE, 2005).

Sowohl aggressiv-impulsives Verhalten wie auch der verstärkte Konsum von Suchtmitteln hätten bei unserer Studie vermutlich zu einer schlechteren Compliance bzw. zum Ausschluss geführt. Demnach könnte man argumentieren, dass es hinsichtlich des Auftretens von Depressionen keine genderspezifischen Unterschiede gebe, sondern, dass aufgrund unterschiedlicher Verläufe und Bewältigungsstrategien der weibliche Anteil nur besser eruierbar und somit vermeintlich höher war.

### **5.3 Interpretation der Drop Out- Raten und Therapieausgänge in der Placebo- und Verumgruppe**

Obwohl es in unserer Studie mit 16% in der Placebogruppe und 24% in der mit Escitalopram behandelten Gruppe (Verumgruppe) zu einem recht hohen Drop Out Anteil kam (zu einem Großteil noch vor Beginn der Therapie, siehe dazu: *Tabelle 4.15*), erreichten die Unterschiede weder hinsichtlich des Zeitpunkts noch hinsichtlich der Gründe statistische Signifikanz.

Bei der Studie von Musselman DL et al., 2001 musste die Studie aufgrund schwerer Depressionen bei 5% der Patienten der Verumgruppe und 35% der Patienten der Placebogruppe abgebrochen werden. Bei Schaefer M et al., 2005 musste die Behandlung bei 4 Patienten (11,1%) aufgrund von somatischen Nebenwirkungen und persönlichen Gründen abgebrochen werden. Keiner der Patienten musste die Studie aufgrund psychiatrischer Nebenwirkungen abbrechen. In der Studie von Raison CL et al., 2007 brachen 9 Patienten die Studie vor dem Beginn der antiviralen Therapie ab, weitere 20 Studienteilnehmer beendeten die Studie nach dem Beginn der antiviralen Therapie aber vor dem geplanten Studienende in Woche 26. In der Studie von Diez-Quevedo C et al., 2011 kam es aufgrund von Nebenwirkungen oder Datenverlust zu einem Ausscheiden von insgesamt 12 Teilnehmern, 6, d.h. 9,5% in der Placebo- und 6, d.h. 9,1% in der Escitalopramgruppe. Keiner der Teilnehmer brach die Studie aufgrund von depressiven Nebenwirkungen ab. In der Studie von de Knecht RJ et al., 2011 kam es während des Studienverlaufs zu einem Ausscheiden von insgesamt 17 Patienten (21,5%), 12 aus der Gruppe der mit Escitalopram behandelten Patienten und 5 aus der Placebogruppe. Der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $P=0,1$ ). Die Gründe für das Ausscheiden waren nicht tolerierbare Nebenwirkungen, virale Nonresponse, Datenverlust oder den Autoren unbekannt.

Die geringere Menge an Drop Outs in den Studien von Schaefer M et al., 2005 und Raison CL et al., 2007 kann nur zum Teil mit den deutlich kleineren Gesamtfallzahlen beider Vergleichsstudien erklärt werden. Dass in der Studie von Raison CL der Großteil der Patienten nach Beginn der antiviralen und antidepressiven Therapie abbrach, während in unserer Studie der größere Anteil der Drop Outs vor dem Beginn der antiviralen Therapie stattfand, lässt verschiedene Interpretationsmöglichkeiten zu. Die Patienten der, in dieser Promotionsschrift dargestellten Studie, könnten sich zum

Beispiel nach einer ausführlichen Aufklärung hinsichtlich psychiatrischer Nebenwirkungen gegen die Studienbedingungen und stattdessen nach Rücksprache mit ihrem Hausarzt oder ambulanten Internisten für eine sofortige prophylaktisch antidepressive Therapie neben der antiviralen Medikation entschieden haben. Dies wäre eine Erklärung für die hohe Drop Out Rate in unserer Studie noch vor Therapiebeginn, besonders da es in den anderen beschriebenen Studien keine entsprechende Vorbeobachtungsphase gab, in der die Patienten hätten abbrechen können. Diese Interpretation wird gestützt durch die ebenfalls hohe Drop-Out-Rate in der Studie von Morasco BJ et al., 2010: Von den 72 Patienten, die als passende Studienteilnehmer ausgewählt wurden, entschieden sich 31 Patienten gegen die Studie, weil sie früher mit der antiviralen Therapie beginnen wollten oder sich an den Studienbedingungen störten (Doppelblinde Studie, Forschungsbedingungen, Aversion gegen weitere Medikamente, der Wunsch nach antidepressiver Medikation ohne das Risiko des Placebos etc.). Von den 41 Personen schieden schließlich noch zwei weitere vor Beginn der Therapie aus, sodass von den vor Studienbeginn gesehenen 263 Patienten letztlich nur 39 an der Studie teilnahmen (Morasco BJ et al., 2010).

Da ein großer Prozentsatz an Patienten, die sich in unserer Studie für ein vorzeitiges Studienende entschieden, keine Gründe angeben wollten, und die angegebenen Gründe der anderen Drop Out Patienten ansonsten keine gruppenspezifischen Unterschiede erkennen ließen, kann die Frage nach der höheren Drop Out Rate zu Studienbeginn zum jetzigen Zeitpunkt nur so erklärt werden.

Im Verlauf unserer Studie erreichten insgesamt 42% der Patienten der Placebogruppe und 46,3% der mit Escitalopram behandelten Patienten eine Sustained Virological Response (SVR). Auch bezüglich der Early Response-, Non-Response- und Relapse-Raten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben der anderen Studien: Bei der Studie von Schaefer M et al. 2005 erreichten 50% der Patienten eine SVR, Gruppenunterschiede blieben unter dem Signifikanzniveau.

In der Studie von de Knecht RJ und Kollegen 2011, kam es zu ähnlichen SVR-Raten zwischen den Gruppen: So betrug die SVR-Rate der Patienten mit HCV Genotyp 1 in der Escitalopramgruppe 46% und in der Placebogruppe 50%. Bei Patienten mit dem Genotyp 2 erreichten 83% der Patienten der Escitalopram- und 80% der Patienten der Placebogruppe eine SVR, bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 3 waren es 73% in der

Escitalopram- und 86% in der Placebogruppe. Bei keinem der fünf Studienteilnehmer mit dem HCV-Genotyp 4 konnte eine lang anhaltende Virusfreiheit nachgewiesen werden.

In der Veröffentlichung ihrer Studienergebnisse aus dem Jahr 2007 weisen Morasco BJ et al. auf eine höhere Wahrscheinlichkeit innerhalb der Verumgruppe hin, eine langanhaltende Virusfreiheit zu erzielen: 50% der Pat. aus der mit Paroxetin behandelten Gruppe erzielten eine SVR (versus 10,5% der Teilnehmer der Placebogruppe). Durchschnittlich kam es bei 27,3% der Teilnehmer zu einer SVR (Morasco BJ et al. 2007). In der 2010 von Morasco BJ et al. veröffentlichten Studie zur prophylaktischen Behandlung mit Citalopram kam es bei 84,2% der Verumgruppe und bei 75% der Placebogruppe zu einer SVR, der Unterschied wurde statistisch jedoch nicht relevant ( $P=0,70$ ) (Morasco BJ et al., 2010).

In der Studie von Diez-Quevedo et al. von 2011 kam es bei 67,9% der Teilnehmer der Escitalopramgruppe und bei 70,4% der Teilnehmer der Placebogruppe zu einer langanhaltenden Virusfreiheit. Die Autoren weisen jedoch in ihren veröffentlichten Ergebnissen auf eine leicht niedrigere antivirale Wirksamkeit innerhalb der mit Escitalopram behandelten Patientengruppe mit dem HCV-Genotyp 1 hin.

Im Gegensatz dazu unterstützen die Ergebnisse unserer Studie eher die Annahme eines besseren, als eines schlechteren Therapieansprechens. Eine bessere Verträglichkeit und die von Song C und Wang H 2010 beschriebenen immunmodulatorischen Wirkungen von Antidepressiva könnten in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Die Auswirkungen dieser Effekte sind bei der HCV-Therapie bisher noch nicht ausreichend geklärt.

Es ist derzeit nicht abzusehen, inwiefern sich die Therapie der chronischen Hepatitis C in den kommenden Jahren verändern wird. Neue Therapiemöglichkeiten durch neu entwickelte Medikamente wie Boceprevir, Telaprevir, Daclatasvir, Asunaprevir und Sofosbuvir zeigten in kürzlich publizierten Studien erfolgsversprechend hohe SVR-Raten (Welsch C et al., 2012; Kumada H et al., 2014; Sulkowski MS et al., 2014). Es ist möglich, dass entsprechende Kombinationsbehandlungen die Therapie der chronischen Hepatitis C zukünftig deutlich verändern werden, wobei noch fehlende Langzeiterfahrungen wie auch ökonomische Aspekte sicher zu berücksichtigen sein werden.

## **5.4 Interpretation der Nebenwirkungsraten und Laborparameterveränderungen in der Placebo- und Verumgruppe**

Hinsichtlich der therapie- und krankheitsbedingten Laborparameterveränderungen sowie der Einnahme schmerzlindernder oder schlaffördernder Medikamente zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei der Analyse aufgetretener Nebenwirkungen jedoch stellte sich heraus, dass es in der Gruppe mit Escitalopram behandelter Teilnehmer (Verumgruppe) zu signifikant weniger Symptomen wie Müdigkeit und Schlafstörungen kam. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von de Knecht et al., 2011, die bei der Subanalyse der Unterpunkte benutzter psychodiagnostischer Skalen in der vierten Woche signifikante Unterschiede bezüglich des Schlafverhaltens zugunsten der mit Escitalopram behandelten Patienten ermittelten. Obwohl es in der Studie zu drei schwerwiegenden Nebenwirkungen (eine Thrombozytopenie, eine bilaterale Lungenembolie und eine neue Episode dekompensierter Lebererkrankung mit Aszites) kam und diese ausschließlich Teilnehmer der Escitalopramgruppe betrafen, gab es keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Escitaloprammedikation. Auch hatte die zusätzliche Gabe des Antidepressivums keinen Einfluss auf die hämatologischen oder biochemischen Parameter (Leberenzyme).

Diez-Quevedo und Kollegen nannten in dem 2011 veröffentlichten Artikel über die präventive Gabe von Escitalopram eine signifikant niedrigere Anzahl von Patienten mit Muskel- oder Gelenkschmerzen innerhalb der Gruppe, der mit Escitalopram behandelten Patienten. So kam es innerhalb dieser Gruppe auch zu einer geringeren Menge an zusätzlich eingenommenem Paracetamol (Diez-Quevedo et al., 2011). Auch bei Schaefer M et al. 2005 und Morasco BJ et al. 2010 wurden im Vergleich der Gruppen keine gehäuften Nebenwirkungen beschrieben, die mit dem Antidepressivum in Verbindung gebracht werden konnten. Bei Musselman DL et al. 2001 gab es ebenfalls keine deutlichen Gruppenunterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen. Nach 12 Wochen antiviraler Therapie kam es bei zwei Patienten zu reversiblen und bei einem Patienten zu irreversiblen retinalen Haemorrhagien. Alle drei Patienten waren Teil der Verumgruppe, hatten aber auch diverse studienunabhängige Risikofaktoren, die Ursache für die Blutungen gewesen sein können.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während anderer klinischer Studien unter der Einnahme von Escitalopram in einem höheren Maß als bei dem Placebo aufgetreten sind, waren Übelkeit, Schlaflosigkeit, Ejakulationsstörungen, Durchfall, Mundtrockenheit und Somnolenz. Nur Übelkeit wurde bei >10% der Patienten verzeichnet (Burke WJ, 2002). Es ist davon auszugehen, dass die bei uns deutlich höhere Anzahl von Nebenwirkungen im Vergleich zu Burke WJ. 2002 auf der Grunderkrankung der Teilnehmer und der antiviralen Medikation beruht. Bereits während der HCV-Erkrankung treten bei 10-30% der Patienten unspezifische Symptome wie milder Abdominalschmerz, leichtes Fieber, Unwohlsein, Myalgien oder Arthralgien auf (Czepiel J et al., 2008). Müdigkeit und die Einschränkung der allgemeinen Leistungsfähigkeit gelten nach wie vor als Leitsymptome der Hepatitis C. Auch Diarrhoen, Nausea und Exantheme können vorkommen. Neben diversen psychiatrischen Symptomen werden als sehr häufige Nebenwirkungen der antiviralen Therapie grippale Symptome, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Thrombozytopenie, Induktion von Auto-Antikörpern, Hämolyse und Übelkeit angegeben (Siehe Einleitung: 1.4.2 Symptome, Verlauf und Folgeerscheinungen einer HCV-Infektion). Aufgrund der hohen Symptombelastung der Grunderkrankung und der antiviralen Therapie, lassen sich aufgetretene Nebenwirkungen wie grippale Symptome, Übelkeit u. ä. während unserer Studie gut erklären.

Bemerkenswerterweise zählten Schlaflosigkeit und Somnolenz zu den häufigsten Nebenwirkungen klinischer Studien zur Verträglichkeit von Escitalopram (Burke WJ, 2002). Beide Symptome konnten bei unserer Studie unter der Gabe von Escitalopram signifikant verbessert werden. Man kann davon ausgehen, dass es sich bei der Schlaflosigkeit und allgemeinen Müdigkeit um Teilaspekte der Interferon-alpha-induzierten Depression handelte, und diese somit durch die Gabe der antidepressiven Medikation ebenfalls gut behandelt werden konnten. Daher lässt sich folgern, dass die prophylaktische Gabe von Escitalopram unter der antiviralen Therapie von HCV-Patienten nicht mit in früheren Studien beschriebenen Nebenwirkungen auf das Schlafverhalten oder den Erschöpfungszustand der Patienten verbunden sein muss, sondern im Gegenteil eine positive Wirkung auf dieselben hat.

In vorherigen Studien zeigten Erwachsene und ältere Patienten oder Patienten mit einer Leberschädigung, die mit Escitalopram behandelt wurden, keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zu jungen, gesunden Erwachsenen. Escitalopram wird durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2D6 und

CYP3A4 metabolisiert. Ritonavir, ein starker CYP3A4-Inhibitor, zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung (Gutierrez MM et al., 2003; Rao N, 2007). Bei der Studie von Musselman DL et al. 2001 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich erhöhter Leberenzyme, Leukopenien, Neutropenien, Thrombozytopenien oder Anämien festgestellt werden. Bei der Auswertung der Laborwerte der, in dieser Promotionsschrift dargelegten Studie zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine Senkung der Transaminasenwerte war im Verlauf der Therapie ebenfalls bei beiden Gruppen gleichermaßen zu messen. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe waren während der virostatistischen Therapie verminderte Hämoglobinwerte, ein Absinken der Anzahl Neutrophiler Granulozyten und eine verminderte Thrombozytenzahl zu verzeichnen. Ein leichter Abfall des Kreatinins, wie auch ein Anstieg der TSH-Werte waren bei der Placebo- wie bei der Verumgruppe zu beobachten. Durch die mehrfachen Kontrollen des TSH-Werts während des Studienverlaufs konnten Hyper- und Hypothyreosen zum Großteil ausgeschlossen werden, sodass es zu keinen falsch-positiven Ergebnissen bei den psychologischen Testungen kommen konnte. Die genannten Veränderungen sind als therapieentsprechende Verläufe in der Literatur gut bekannt. Da es zu keinen gruppenspezifischen Unterschieden kam, kann man davon ausgehen, dass Escitalopram als Zusatzmedikation zur prophylaktischen Behandlung depressiver Nebenwirkungen bei der antiviralen Therapie von Hepatitis-C-Patienten kein erhöhtes Risiko mit sich bringt.

Laut Rao N 2007 führte eine Gabe von 20 mg Escitalopram zusammen mit einer dauerhaften Einnahme von Medikamenten wie Cimetidin oder Omeprazol zu einem Anstieg der Escitalopramaufnahme von 72% bzw. 51%, allerdings wurden diese Veränderungen als klinisch irrelevant beurteilt (Rao N, 2007). Weitere Auswertungen unserer Daten müssen noch erfolgen, um diese Aussage bestätigen zu können. Dennoch spielen Co-Medikationen eine wesentliche Rolle bei der Verträglichkeit und Metabolisierung von Medikamenten. Wie in jeder klinischen Studie mussten auch wir uns auf die Compliance und Ehrlichkeit der Studienteilnehmer hinsichtlich eingenommener Medikamente verlassen und können nicht mit letzter Gewissheit sagen, ob es nicht doch zu der Einnahme von Co-Medikamenten gekommen ist, die uns einzelne Studienteilnehmer verschwiegen oder Ärzte besseren Wissens verschrieben haben.

## 5.5 Kritische Untersuchung des Studienaufbaus und der Methoden

Im Vergleich zu anderen Studien dieser Thematik zeichnete sich die dargestellte Studie unter anderem durch ihre große Teilnehmerzahl aus. In einer 2001 von Musselman DL et al. veröffentlichten Studie zur Prävention von Depressionen induziert durch hoch dosiertes Interferon-alpha bei der Behandlung des malignen Melanoms wurden lediglich 40 Patienten eingeschlossen. Schaefer M et al. veröffentlichten 2005 im Journal of Hepatology Ergebnisse einer Studie zur prophylaktischen Gabe von Citalopram unter der antiviralen Therapie von Hepatitis-C-infizierten Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen. Insgesamt belief sich die Fallzahl auf 36 Studienteilnehmer (Schaefer M et al., 2005). 2007 schlossen Morasco BJ et al. 33 Pat. in ihre Studie zur prophylaktischen Behandlung von Hepatitis-C-Patienten mit Paroxetin ein (Morasco BJ et al., 2007). Raison CL et al. führten eine Studie zur Prävention depressiver Nebenwirkungen mit Paroxetin mit 61 HCV- Patienten durch (Raison CL et al., 2007). Bei einer Studie zur präventiven Gabe von Citalopram bei antiviraler Therapie schlossen Morasco BJ und Kollegen 2010 39 HCV-Patienten ein (Morasco BJ et al., 2010). De Knecht RJ et al. schlossen insgesamt 79 Patienten in ihre Studie ein (De Knecht et al., 2011). Die Fallzahl der 2011 veröffentlichten Studie von Diez-Quevedo C et al. belief sich zwar auf insgesamt 133 Patienten, 67 Patienten in der Verumgruppe und 66 in der Placebogruppe, kann aufgrund ihrer kurzen Laufzeit aber nur begrenzt zum Vergleich herangezogen werden.

Bei der dargestellten Studie handelte es sich um eine multizentrische Studie, in deren Verlauf 208 Patienten eingeschlossen wurden. Dadurch konnten wir eine breite Varianz an Patienten einschließen und durch die große Fallzahl statistisch sicherere Ergebnisse erzielen. Während bei den meisten Vergleichsstudien aufgrund der geringeren Fallzahlen und der örtlichen Situation vermutlich weniger Studienärzte die Patientengespräche führten, waren bei unserer Studie zwangsläufig viele verschiedene Kliniken und Arztpraxen und somit auch unterschiedliche Prüfarzte beteiligt, was sicherlich zu weniger einseitig gefärbten psychiatrischen oder internistischen Einschätzungen geführt hat. Andererseits könnte dieser Umstand das Risiko von Untersuchereinflüssen und Zentrumseffekten unter Umständen auch erhöhen, was jedoch nicht gezeigt werden konnte.



Des Weiteren positiv hervorzuheben sind die kurzen Visitenabstände und die lange Studienlaufzeit. Da depressive Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Interferon häufig erst nach der 12. Woche ihren Höhepunkt erreichen, war uns eine möglichst lange Studienlaufzeit sehr wichtig. Während Diez-Quevedo C et al., 2011 die Studie nach 14 Wochen (inkl. zwei Wochen Vorbehandlung), de Knecht RJ et al., 2011 nach 26 Wochen (inkl. zwei Wochen Vorbehandlung), Raison CL et al., 2007 nach 26 Wochen (inkl. zwei Wochen Vorbehandlung) und Morasco BJ et al., 2010 nach 26 Wochen (inkl. zwei Wochen Vorbehandlung) beendeten, konnten wir sicher gehen, langfristige und anhaltende Symptome auch noch 24 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie zu diagnostizieren.

Erschwert wurde der direkte Vergleich mit anderen Studien zu einer ähnlichen Thematik durch die gewählten MADRS- und BDI-Cut Offs. Während wir leichte bis schwere depressive Verläufe entsprechend MADRS-Werten  $\geq 10$  bis  $\geq 25$  und BDI-Werten  $\geq 10$  bis  $\geq 30$  einteilten, entschieden sich zum Beispiel Morasco BJ et al. zur Diagnosestellung einer mittelschweren bis schweren Depression für MADRS-Werte  $\geq 25$  und BDI-Werte  $\geq 21$ . Zimmerman M. et al. veröffentlichten in einem Review aus dem Jahr 2004 MADRS-Cut-Off-Werte Werte von  $\leq 4$  bis maximal  $\leq 9$ , um eine vollständige Remission d.h. ein Fehlen klinisch signifikanter Symptome zu definieren (Zimmerman M et al., 2004a,b) . Die unterschiedlichen Einteilungen und zum Teil auch unterschiedlichen Depressionstestungen erschweren explizite Aussagen zur Wirksamkeit unterschiedlicher Antidepressiva.

Positiv hervorzuheben ist der Einsatz von sowohl MADRS als auch BDI zu denselben Visitezeitpunkten. Da es sich bei dem MADRS um einen Fremdrating- und beim BDI um einen Selbstratingtest handelt, konnten das subjektive und das durch den Kliniker eingeschätzte Bild eines Patienten objektiviert, gemessen und verglichen werden. Auch aufgrund der Untersuchung von depressiven wie internistischen Nebenwirkungen und den entsprechenden schmerzlindernden und schlaffördernden Medikamenteneinnahmen zu den jeweiligen Zeitpunkten konnte mittels präziser Dokumentation und Auswertung ein gesamtheitliches Bild geschaffen und die verschiedenen Aspekte depressiver Nebenwirkungen und ihrer Folgen abgeglichen und analysiert werden.

Als leider unvermeidliche Einschränkung von komplexen prospektiven Studien wie der in dieser Promotionsschrift dargestellten sind die relativ großen Mengen an fehlenden Daten durch Drop Outs oder nur teilweise ausgefüllte Fragebögen zu sehen. Um

verfälschte Ergebnisse zu vermeiden, wurde auf eine Auffüllung der fehlenden Daten zu den jeweils folgenden Messzeitpunkten („last observation carried forward“) abgesehen, was als Vorteil anzusehen ist. Um den Verlauf der MADRS- und BDI-Mittelwerte aber dennoch sinnvoll mittels eines Allgemeinen Linearen Modells analysieren zu können, mussten die Missing Values durch gruppen- und zeitpunktspezifische Mittelwerte ersetzt werden. Auch auf die Auswertung des Messzeitpunkts der 48. Woche, an dem nur ein Teil der Patienten teilgenommen hat, musste aus statistischen Gründen verzichtet werden. Mehrfache paarweise T-Tests wären als Alternative zum Allgemeinen Linearen Modell in Frage gekommen, allerdings hätte der Einsatz derartig vieler T-Tests, der durch die Messwiederholungen nötig geworden wäre, die Gefahr einer Alpha-Fehler-Kumulierung mit sich gebracht und eine Anpassung des Signifikanzniveaus notwendig gemacht. Auf diese Variante der wiederholten T-Testungen wurde somit verzichtet, da es sehr umständlich und statistisch deutlich fragwürdiger gewesen wäre. Trotz der überdurchschnittlich hohen Gesamtfallzahl unserer Studie wäre ein noch größeres Patientenkollektiv wünschenswert gewesen, da es insbesondere bei den Subanalysen der Geschlechtsunterschiede innerhalb der Gruppen teilweise zu kleineren Fallzahlen kam, was gegebenenfalls Auswirkungen auf die statistische Signifikanz gehabt haben könnte. Wie bei wohl allen großen, prospektiven Studien mussten wir uns im Bezug einiger Aspekte allein auf die Aussagen der Patienten und die Dokumentation der Prüfarzte verlassen. Da die Nebenwirkungen vom Patienten selbstständig erfasst und vom Prüfarzt danach in den Studienordnern dokumentiert wurden, müssen wir uns darauf verlassen, dass internistische wie psychiatrische Prüfarzte ihrer Sorgfaltspflicht entsprechend nachgekommen sind. Bessere standardisierte Dokumentationsinstrumente bezüglich eventuell aufgetretener Nebenwirkungen wären für die Studienteilnehmer sicher von Vorteil gewesen, da zwischen den Visiten teilweise mehrere Monate verstreichen konnten, und Patienten aufgetretene Nebenwirkungen von kürzerer Dauer als vermeintlich unwichtig abgetan oder schlichtweg vergessen haben könnten. Auf diese Weise hätten besonders im Punkt der Nebenwirkungen und Einnahme von Co-Medikationen eventuell nicht immer der Realität entsprechende Ergebnisse vermieden werden können.

## 6 Literatur- und Quellenverzeichnis

Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CW. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med.* 1999;29:1043–1053.

Angst J, Dobler-Mikola A. Do the diagnostic criteria determine the sex ratio in depression? *J Affect Disord.* 1984;7(3-4):189-98.

Auquier P, Robitail S, Llorca PM, et al. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003;7 (4):259-68.

Armstrong GL. Commentary: Modelling the epidemiology of hepatitis C and its complications. *Int J Epidemiol.* Oct 2003;32(5):725-726.

Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine.* Jun 2000;12(6):588-594.

Bacon BR, McHutchison JG. Into the light: strategies for battling hepatitis C. *Am J Manag Care.* Dec 2007;13 Suppl 12:S319-326.

Bagdy G. Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci.* Jun 30 1998;851:357-363.

Bareggi SR, Mundo E, Dell'Osso B, Altamura AC. The use of escitalopram beyond major depression: pharmacological aspects, efficacy and tolerability in anxiety disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* Oct 2007;3(5):741-753.

Barnett RC, Biener GK, Baruch GK. Gender and Stress. New York: *The Free Press*; 1987.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* Jun 1961;4:561-571.

Bethea CL, Lu NZ, Gundlah C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol.* Jan 2002;23(1):41-100.

Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. Sep 2004;65(9):1190-1196.

Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. Nov 22 2004;164(21):2371-2376.

Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. Immunotherapy with interferon-alpha 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*. Dec 15 2001;105(1-2):45-55.

Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord*. 2002 Dec;72(3):237-41.

Breslau N. Sex differences in depression: A role for preexisting anxiety. *Psychiatry Res*. 1995;58:1-12.

Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. Apr 2002;63(4):331-336.

Burke WJ. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs*. Oct 2002;11(10):1477-1486.

Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. May 2002;26(5):643-652.

Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011 May; 130 (2): 226-238.

Castera L, Constant A, Henry C, et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1223-1230.

Chevaliez S, Pawlotsky JM. Interferon-based therapy of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev.* Oct 10 2007;59(12):1222-1241.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* Feb 28 2009;373(9665):746-758.

Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry.* Nov 1967;113(504):1237-1264.

Croom KF, Plosker GL. Spotlight on the pharmacoeconomics of escitalopram in depression. *CNS Drugs.* 2004;18(7):469-473.

Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Dec;118(12):734-40.

Dang Y, Dale WE, Brown OR. Comparative effects of oxygen on indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase of the kynurenine pathway. *Free Radic Biol Med.* Feb 15 2000;28(4):615-624.

Danielsson U, Johansson EE. Beyond weeping and crying: a gender analysis of expressions of depression. *Scand J Prim Health Care.* 2005 Sep;23(3):171-7.

de Bruijne J, Buster EH, Gelderblom HC, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med.* Jul-Aug 2008;66(7):311-322.

de Knecht RJ, Bezemer G, Van Gool AR, Drenth JP, Hansen BE, Droogleever Fortuyn HA et al. Randomised clinical trial: escitalopram for the prevention of psychiatric adverse events during treatment with peginterferon-alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1306-17.

Delisle VC, Beck AT, Dobson KS, Dozois DJ, Thombs BD. Revisiting gender differences in somatic symptoms of depression: much ado about nothing? *PLoS One.* 2012;7(2):e32490. Epub 2012 Feb 24.

Dienstag JL, McHutchison JG (2006a). American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology.* Jan 2006;130(1):225-230.

Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry*. Jun 2000;157(6):867-876.

Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. Mar-Apr 2003;44(2):104-112.

Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellvi P, Gimenez D, Morillas RM et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:522-28.

Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. Jan 2008;48(1):148-162.

Effenberger S. Baseline Analysis (Unveröffentlichte Daten im Rahmen der CIPPAD-Studie). Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin. 2010a.

Effenberger S. Adverse Events (Unveröffentlichte Daten im Rahmen der CIPPAD-Studie). Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin. 2010b.

Fabre V, Hamon M. [Mechanisms of action of antidepressants: new data from Escitalopram]. *Encephale*. May-Jun 2003;29(3 Pt 1):259-265.

Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, Lok AS, Moyer CA. Emotional distress during interferon-alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 2002 Sep-Oct;43(5):378-85.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. Sep 26 2002;347(13):975-982.

Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics*. Nov-Dec 1999;40(6):510-512.

Gleason OC, Fucci JC, Yates WR, Philipsen MA. Preventing relapse of

- major depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C—A pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2557-63.
- Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry*. 2003 Jul;4(3):115-8.
- Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer*. Jul 15 2000;89(2):356-362.
- Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Ther*. Apr 2003;25(4):1200-1210.
- Haeussinger D, Niederau C (Hrsg.). Hepatitis C. Ex Libris (Roche) Bd. 8. 2. Aufl. Berlin/Wien: *Blackwell Wissenschafts-Verlag* 2001.
- Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, Moore CG, Tiwari R, Lohr KN. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. May 2008;23(3):170-179.
- Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-947.
- Heinze S. Psychiatrische Symptombelastung vor und während adjuvanter Therapie mit Interferon alpha 2a bei malignen Melanom Patienten. Med. Promotionsschrift, Charité – Universitätsmedizin Berlin 2008.
- Herrine SK, Rossi S, Navarro VJ. Management of patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Exp Med*. Mar 2006;6(1):20-26.
- Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry*. Sep 2003;160(9):1643-1650.

Hofmann WP, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int.* Dec 2008;28(10):1332-1343.

Holtzheimer PE, Veitengruber J, Wang CC, et al. Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. *Gen Hosp Psychiatry.* Jul-Aug 2010;32(4):426-432.

Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* Mar 2006;31(2):122-131.

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. 1: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord.* 1993; 29:85-96.

Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol.* Aug 2005;25(4):318-324.

Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* Sep 2000;157(9):1445-1452.

Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis.* 2002;20(3-4):284-8

Kraus MR, Schafer A, Scheurlen M. Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *N Engl J Med.* Aug 2 2001;345(5):375-376.

Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 2002;16(6):1091-1099.

Kraus M, Schaefer A, Faller H et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alpha-2B therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 708-14.



Kraus MR, Schaefer A, Al-Taie O, Scheurlen M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat.* 2005;12:96-100.

Krueger C, Hawkins K, Wong S, Enns MW, Minuk G, Rempel JD. Persistent pro-inflammatory cytokines following the initiation of pegylated IFN therapy in hepatitis C infection is associated with treatment-induced depression. *Journal of Viral Hepatitis*, 2011,18, e284-e291.

Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand.* Sep 2003;108(3):163-174.

Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014 Mar 6. doi: 10.1002/hep.27113.

Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* Mar 2006;6(3):449-458.

Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* Jul 5 2001;345(1):41-52.

Lee KM, Kim YK. The role of IL-12 and TGF-beta1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int Immunopharmacol.* Aug 2006;6(8):1298-1304.

Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* May 2001;25(4):767-780.

Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* Jul 2003;18(4):211-217.

Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. *Am J Gastroenterol.* May 1993;88(5):760-761.

Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord*. Oct 15 2004;82(2):175-190.

Lotrich FE, Rabinovitz M, Gironde P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res*. 2007;63(2):131-135.

Maes M, Bonaccorso S, Marino V, et al. 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* ; 2001 6(4): 475-480.

Maes M, Bonaccorso S. Lower activities of serum peptidases predict higher depressive and anxiety levels following interferon-alpha-based immunotherapy in patients with hepatitis C. *Acta Psychiatr Scand*. Feb 2004;109(2):126-131.

Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:25-46.

Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry*. Aug 1993;150(8):1189-1193.

Maier KP. Hepatitis-Hepatitisfolgen. Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. *Georg Thieme Verlag*; 2000: 154-208.

Makino M, Kitano Y, Komiyama C, et al. Human interferon-alpha induces immobility in the mouse forced swimming test: involvement of the opioid system. *Brain Res*. Jan 10 2000;852(2):482-484.

Malek-Ahmadi P. Mood disorders associated with interferon treatment: theoretical and practical considerations. *Ann Pharmacother*. Apr 2001;35(4):489-495.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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*. Sep 22 2001;358(9286):958-965.

Manns MP, Wedemeyer H, Wiegand J. Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie. 3. Aufl. Bremen: *UNI-MED Verlag*; 2009: 41ff.

Margusino Framinan L, Suarez Lopez F, Martin Herranz I. The prophylaxis and treatment of c virus liver disease in the liver transplantation setting. Narrative review. *Fam Hosp*. Mar-Apr 2008;32(2):102-112.

Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3): 257–265.

Masilamani S, Ruppelt SC. Escitalopram (Lexapro) for depression. *Am Fam Physician*. Dec 1 2003;68(11):2235-2236.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. Nov 19 1998;339(21):1485-1492.

Mertens TH, Haller O, Klenk H-D. Diagnostik und Therapie von Viruserkrankungen. Leitlinien der Gesellschaft für Virologie. *Urban & Fischer Verlag München* 2004: 104-114.

Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006; 13:34–41.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. Apr 1979;134:382-389.

Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord*. 2007;103:83-90.

Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, et al. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatics*. Sep-Oct 2010;51(5):401-408.

Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. Jul 1999;156(7):1000-1006.

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. Mar 29 2001;344(13):961-966.

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 Jul;156(7):1120

Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses*. Nov-Dec 2003;61(5-6):519-525.

Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oct 2005;3(10 Suppl 2):S97-S101.

NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements*. Jun 10-12 2002;19(3):1-46.

Noble RE. Depression in women. *Metabolism*. May 2005;54(5 Suppl 1):49-52.

Nolen-Hoeksema S. Sex Differences in Depression. Palo Alto: *Stanford University Press*; 1990.

Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry*. Sep 1 2001;50(5):345-350.

Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Nov 1999;11(11):1215-1220.

Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liver Dis*. Feb 2005;25(1):72-83.

Pelissolo A. Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. *Encephale*. 2008 Sep;34(4):400-8. Epub 2008 Aug 15.

Perkins MN, Stone TW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res.* Sep 9 1982;247(1):184-187.

Poutanen O, Koivisto AM, Mattila A, Joukamaa M, Salokangas RK. Gender differences in the symptoms of major depression and in the level of social functioning in public primary care patients. *Eur J Gen Pract.* 2009;15(3):161-7.

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* Oct 31 1998;352(9138):1426-1432.

Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry.* Nov 2002;159(11):1848-1854.

Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(1): 41-48.

Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, Borisov AS, Weinreib R, Staab JP, Zajecka JM, Bruno CJ, Henderson MA, Reinus JF, Evans DL, Asnis GM, Miller AH. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 May 15;25(10):1163-74.

Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(4):281-290.

Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis.* Nov 1989;9(4):273-277.

Robert Koch Institut (Hrsg.). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. *Epidemiologisches Bulletin* 2009; 20: 189-199.

Robert Koch Institut (Hrsg.). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. *Epidemiologisches Bulletin* 2012; 38: 371-385.

Robert Koch Institut (Hrsg.). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahr 2012. *Epidemiologisches Bulletin* 2013; 30: 273-280.

Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Haerter M. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(25): 1754-62.

Sammut S, Bethus I, Goodall G, Muscat R. Antidepressant reversal of interferon-alpha-induced anhedonia. *Physiol Behav.* Apr 15 2002;75(5):765-772.

Schaefer 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.

Schaefer M. Häufigkeit, Ursachen, Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten Interferon-alpha assoziierter Depressionen. Med. Habilitationsschrift, Charité – Universitätsmedizin Berlin 2004.

Schaefer M. Hepatitis –C- Therapie: Management psychiatrischer Risikogruppen und Behandlung psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon alfa. Stuttgart, New York: *Georg Thieme Verlag* 2006: 3-4.

Schaefer M, Schwaiger M. Incidence, pathoetiology and treatment of interferon-alpha induced neuro-psychiatric side effects. *Fortschr Neurol Psychiatr.* Sep 2003;71(9):469-476.

Schaefer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K und Heinz A. Neurotransmitter Changes by Interferon-Alpha and Therapeutic Implications. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (3): 203-206.

Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* Jun 2005;42(6):793-798.

Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariente CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *Journal of Hepatology* 2012a; vol. 57 j 1379–1390.

Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, Spengler U, Schlaepfer T, Reimer J, Buggisch P, Ockenga J, Link R, Rentrop M, Weidenbach H, Fromm G, Lieb K, Baumert TF, Heinz A, Discher T, Neumann K, Zeuzem S, Berg T. Escitalopram for the Prevention of Peginterferon-2a–Associated Depression in Hepatitis C Virus–Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012b;157:94-103.

Schiepers O, Wichers M, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(4): 637-638.

Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WG. Sertraline treatment of interferon-alfa-induced depressive disorder. *Med J Aust.* Oct 2 2000;173(7):359-361.

Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, *Robert Koch-Institut (Hrsg.)* Berlin Jun 2003; Heft 15.

Schwarcz R, Whetsell WO, Jr., Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science.* Jan 21 1983;219(4582):316-318.

Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum.* Aug 2002;29(7):E85-90.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33. [PMID:9881538]

Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004 Oct;8(39)

Shopsin B. Enhancement of the antidepressant response to L-tryptophan by a liver pyrrolase inhibitor: a rational treatment approach. *Neuropsychobiology*. 1978;4(3):188-192.

Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*. Feb 1995;21(2):570-583.

Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res*. Oct 16 1996;64(3):161-167.

Smith KJ, Norris S, O'Farrelly C, O'Mara SM. Risk factors for the development of depression in patients with hepatitis C taking interferon-  $\alpha$ : Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011; 7.

Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jun 30 2010.

Stern AS, Magram J, Presky DH. Interleukin-12 an integral cytokine in the immune response. *Life Sci*. 1996;58(8):639-654.

Su KP, Huang SY, Peng CY, et al. Phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon-alpha-induced depression by regulating fatty acids levels. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):550–557.

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hiney M, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C and Grasela DM. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:211-221.

Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. Aug 2006;12(8):1192-1204.

Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol*. Jun 2000;18(11):2316-2326.



Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone. *Cancer Invest.* 1995;13(6):561-566.

Van Gool AR, Kruit WH, Engels FK, Stoter G, Bannink M, Eggermont AM. Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci.* Feb 2003;25(1):11-20.

Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* May 2002;17(3):95-102.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293 – 9.

Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut.* 2012 May;61 Suppl 1:i36-46.

Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(4): 375-388.

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

Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother.* Nov 2008;62(5):860-865.

Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, et al. Sex differences in response to citalopram: a STAR\*D report. *J Psychiatr Res.* Feb 2009;43(5):503-511.

Young MA, Fogg LF, Scheftner WA, Keller MB, Fawcett JA. Sex differences in the lifetime prevalence of depression. *J Affect Disord.* 1990;18:187–192.

Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;87(2):173-177.

Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. Nov 2008;5(11):610-622.

Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 (b);19(4):215-220.

Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 (a);19(1):1-7.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

5-HT	=	5-Hydroxytryptamin/ Serotonin
AK	=	Antikörper
ALAT	=	Alanin-Aminotransferase
ALM	=	Allgemeines Lineares Modell
APA	=	American Psychiatric Association
ASAT	=	Aspartat-Aminotransferase
BDI	=	Beck Depressions Inventar
CMV	=	Cytomegalievirus
CYP	=	Cytochrom P 450
Df	=	Degrees of Freedom/ Freiheitsgrade
DNA	=	Desoxyribonukleinsäure
DSM IV	=	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
GGT/ $\gamma$ -GT	=	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	=	Hämoglobin
HbsAG	=	Hepatitis-B Surface Antigen
HCC	=	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	=	Hepatitis-C-Virus
HIV	=	Human Immunodeficiency Virus
HPT	=	Hypothalamic-Pituitary-Phyroid System
ICD-10	=	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
IDO	=	Indoleamin-2,3-Dioxygenase
IE (IU)	=	Internationale Einheiten/ International Units
IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$	=	Interferon -alpha/-beta/ -gamma
IL	=	Interleukin
IRS	=	Inflammatory Response System
i.v.	=	intravenös
MADRS	=	Montgomery Asperg Depression Rating Scale
MHC	=	Major Histocompatibility Complex

M.I.N.I.	=	Mini internationales Neuropsychiatrisches Interview
N	=	Fallzahl
NMDA	=	N-Methyl-D-Aspartat
n.s.	=	nicht signifikant
NYHA	=	New York Heart Association
P	=	P-Wert/Signifikanzwert
PCR	=	Polymerase-Ketten -Reaktion
PEG	=	Polyethylenglykol
RNA	=	Ribonukleinsäure
SD	=	Standartabweichung
SSRI	=	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme- Inhibitoren
SVR	=	Sustained Virological Response
TNF	=	Tumor-Nekrose-Faktor
TSH	=	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	=	Unerwünschtes Ereignis/ Unerwünschte Nebenwirkung
WHO	=	World Health Organization
Wo	=	Woche
$\chi^2$	=	Chi-Quadrat
ZNS	=	Zentrales Nervensystem

## 7.2 Tabellen-Verzeichnis

Tabelle 1.1	HCV-Durchseuchungsraten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Deutschland
Tabelle 1.2	Internistische Neben- und Wechselwirkungen bei der Therapie mit Interferon-alpha
Tabelle 1.3	Neurologische und psychiatrische unerwünschte Nebenwirkungen der Interferon-alpha-Therapie
Tabelle 1.4	Unerwünschte Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Escitalopram
Tabelle 3.1	Einschlusskriterien
Tabelle 3.2	Ausschlusskriterien
Tabelle 3.3	Empfohlene Dosisanpassungen beim Auftreten unerwünschter Ereignisse
Tabelle 4.1	MADRS- und BDI-Mittelwerte zum Zeitpunkt des Eingangsscreenings
Tabelle 4.2	Deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs vor Therapiebeginn
Tabelle 4.3	Deskriptive Darstellung der gemessenen MADRS-Werte des Patientenkollektivs (N=181) zu den verschiedenen Messzeitpunkten
Tabelle 4.4	Deskriptive Darstellung der gemessenen BDI-Werte des Patientenkollektivs (N=181) zu den verschiedenen Messzeitpunkten
Tabelle 4.5	Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben
Tabelle 4.6	Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben
Tabelle 4.7	Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Gesamtkollektiv (N=181)

Tabelle 4.8	Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Verumgruppe (N=90)
Tabelle 4.9	Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Placebogruppe (N=91)
Tabellen 4.10	Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben: Gesamtkollektiv (N=181)
Tabellen 4.11	Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben: Verumgruppe (N=90)
Tabellen 4.12	Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10,17 oder 30 überschritten haben: Placebogruppe (N=91)
Tabelle 4.13	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der MADRS-Mittelwerte (Wo -14 bis Wo 72)
Tabelle 4.14	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der BDI-Mittelwerte (Wo -14 bis Wo 72)
Tabelle 4.15	Tabellarische Darstellung der Drop Out-Zeitpunkte und – Gründe im Gruppenvergleich: Placebo versus Verum
Tabelle 4.16	Tabellarische Darstellung unerwünschter Nebenwirkungen, die zwischen Woche 4 und 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie in der Placebo- und Verumgruppe aufgetreten sind
Tabelle 4.17	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der Hämoglobin-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)
Tabelle 4.18	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der neutrophilen Granulozyten-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)

Tabelle 4.19	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der Thrombozyten-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )
Tabelle 4.20	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der ALAT-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )
Tabelle 4.21	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der ASAT-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up )
Tabelle 4.22	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der GGT-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow-up)
Tabelle 4.23	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der Kreatinin-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)
Tabelle 4.24	ALM: Inner- und Zwischensubjekteffekte bezüglich der TSH-Mittelwerte (Wo -14 bis Follow up)

### 7.3 Verzeichnis der Abbildungen und Grafiken

- Abbildung 1.1 Die Zytokin-Hypothese
- Abbildung 3.1 Studienverlauf mit den verschiedenen Mess- bzw. Visitezeitpunkten
- Grafik 4.1 Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10, 13, 15, 20 oder 25 überschritten haben
- Grafik 4.2 Gruppenvergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 17 oder 30 überschritten haben
- Grafik 4.3 Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10,13,15, 20 oder 25 überschritten haben: Gesamtkollektiv (N=181)
- Grafik 4.4 Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10, 13, 15, 20 oder 25 überschritten haben: Verumgruppe
- Grafik 4.5 Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie MADRS-Werte von 10, 13, 15, 20 oder 25 überschritten haben: Placebogruppe
- Grafik 4.6 Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 13 oder 30 überschritten haben: Gesamtkollektiv
- Grafik 4.7 Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 13 oder 30 überschritten haben: Verumgruppe
- Grafik 4.8 Geschlechtervergleich des prozentualen Anteils der Patienten, die während der antiviralen Therapie BDI-Werte von 10, 13 oder 30 überschritten haben: Placebogruppe
- Grafik 4.9 Gruppenvergleich des zeitlichen Verlaufs der MADRS-Mittelwerte Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie
- Grafik 4.10 Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der MADRS-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der



- antiviralen Therapie: Placebogruppe.
- Grafik 4.11 Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der MADRS-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie: Verumgruppe.
- Grafik 4.12 Gruppenvergleich des zeitlichen Verlaufs der BDI-Mittelwerte Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie
- Grafik 4.13 Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der BDI-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie: Placebogruppe
- Grafik 4.14 Geschlechtervergleich des zeitlichen Ablaufs der BDI-Mittelwerte von Woche -14 bis 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie: Verumgruppe
- Grafik 4.15 Grafische Darstellung der Therapieausgänge im Gruppenvergleich: Placebo- versus Verumgruppe.
- Grafik 4.16 Gruppenvergleich der Häufigkeit aufgetretener Müdigkeit und Schlafstörungen zwischen Woche 4 und 24 Wochen nach Beendigung der antiviralen Therapie
- Grafik 4.17 Gruppenvergleich der Häufigkeit eingenommener schlaffördernder und schmerzstillender Medikamente zwischen Woche 4 und Therapieende

## 7.4 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Loni Brants, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Escitalopram zur Prävention Interferon-alpha-induzierter Depressionen bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion: Wirksamkeit, Sicherheit und geschlechtsspezifische Unterschiede.“. selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Loni Brants hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

#### **Publikation 1:**

Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, **Heinze L**, Spengler U, Schlaepfer T, Reimer J, Buggisch P, Ockenga J, Link R, Rentrop M, Weidenbach H, Fromm G, Lieb K, Baumert TF, Heinz A, Discher T, Neumann K, Zeuzem S, Berg T. Escitalopram for the Prevention of Peginterferon-2a–Associated Depression in Hepatitis C Virus–Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:94-103.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Studiendurchführung, Patientenrekrutierung, Datenerhebung, Dateneingabe, Datenauswertung, Vorbereitung der Publikation.

#### **Publikation 2:**

M. Schaefer, R. Sarkar, V. Weich, S. Effenberger, **L. Heinze**, U. Spengler, T. Schlaepfer, J. Ockenga, P. Buggisch, J. Reimer, R. Link, O. Kummer, K. Lieb, H. Weidenbach, M. Rentrop, T. Discher, G. Fromm, S. Zeuzem, T. Berg. Escitalopram for

the Prevention of PEG-IFN- $\alpha$  and Ribavirin associated Depression in HCV-infected Patients: Final Results from the CIPPAD-Trial. Journal of Hepatology, April 2010 (Vol. 52Supplement 1, Page S125).

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Studiendurchführung, Datenerhebung, Dateneingabe, Datenauswertung, Vorbereitung der Publikation.

**Publikation 3:**

Schaefer, M.; Sarkar, R.; Spengler, U.; Schlaepfer, T.; Ockenga, J.; Friebe, A.; Effenberger, S.; **Heinze, L.**; Buggisch, P.; Reimer, J.; Link, R.; Klein, A.; Hintsche, B.; Weich, V.; van Boemmel, F.; Zeuzem, S.; Berg, T.: Escitalopram for the prevention of PEG-IFN- $\alpha$  and Ribavirin associated depression in HCV-infected patients without psychiatric risk factors (CIPPAD-study). Hepatology 2008; 48 (No. 4 Suppl): p432A

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Studiendurchführung, Patientenrekrutierung, Datenerhebung, Dateneingabe, Datenauswertung, Vorbereitung der Publikation.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin:

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

## **7.5 Danksagung**

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die direkt oder indirekt am Gelingen der Dissertation beteiligt waren. Mein Dank gilt daher zunächst den Patienten, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen und damit diese Dissertation erst möglich machten.

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. M. Schäfer, für die Anregung zur Durchführung dieser Arbeit, die Unterstützung und die zahlreichen inhaltlichen und methodischen Diskussionen im Verlauf. Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere bei Herrn Dr. R. Sarkar und Frau S. Effenberger, für den intensiven Austausch und die engagierte Zusammenarbeit. Des Weiteren möchte ich mich für die Zeit und Geduld von Frau C. Dambacher bedanken, die nicht müde wurde, meine Fragen zu beantworten und mir so half, manche statistische Hürde zu nehmen. Aber auch meinen Eltern, meinem Mann und meinen Freunden, insbesondere P. Ambrugger, C. Behrend, H. Brumm, M. Dinges, J. Hübner, L. Krause und S. Siegel, die durch ihre seelisch-moralische Unterstützung und ihre unvoreingenommenen Sichtweisen maßgeblich zur Fertigstellung und dem Gelingen der Dissertationsschrift beitrugen, möchte ich hier ganz herzlich danken.

## **7.6 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 7.7 Publikationsverzeichnis

Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, **Heinze L**, Spengler U, Schlaepfer T, Reimer J, Buggisch P, Ockenga J, Link R, Rentrop M, Weidenbach H, Fromm G, Lieb K, Baumert TF, Heinz A, Discher T, Neumann K, Zeuzem S, Berg T. Escitalopram for the Prevention of Peginterferon-2a–Associated Depression in Hepatitis C Virus–Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:94-103.

M. Schaefer, R. Sarkar, V. Weich, S. Effenberger, **L. Heinze**, U. Spengler, T. Schlaepfer, J. Ockenga, P. Buggisch, J. Reimer, R. Link, O. Kummer, K. Lieb, H. Weidenbach, M. Rentrop, T. Discher, G. Fromm, S. Zeuzem, T. Berg. Escitalopram for the Prevention of PEG-IFN- $\alpha$  and Ribavirin associated Depression in HCV-infected Patients: Final Results from the CIPPAD-Trial. *Journal of Hepatology*, April 2010 (Vol. 52Supplement 1, Page S125).

Schaefer, M.; Sarkar, R.; Spengler, U.; Schlaepfer, T.; Ockenga, J.; Friebe, A.; Effenberger, S.; **Heinze, L.**; Buggisch, P.; Reimer, J.; Link, R.; Klein, A.; Hintsche, B.; Weich, V.; van Boemmel, F.; Zeuzem, S.; Berg, T.: Es-Citalopram for the prevention of PEG-IFN- $\alpha$  and Ribavirin associated depression in HCV-infected patients without psychiatric risk factors (CIPPAD-study). *Hepatology* 2008; 48 (No. 4 Suppl): p432A