

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

DISSERTATION

**Prävention und Therapie Interferon-induzierter  
Depressionen bei psychiatrischen Patienten mit oder ohne  
Suchterkrankungen während einer Therapie der  
chronischen Hepatitis C**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Sibylla Garkisch

aus Berlin

---

Gutachter:           1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Schäfer  
                          2. Prof. Dr. med. R. Hellweg  
                          3. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Bauer

Datum der Promotion: 17.01.2008

---

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion	1
1.1.1	Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C	1
1.1.2	Verlaufsbestimmende Faktoren	3
1.1.3	Infektionswege und Risikofaktoren mit Schwerpunkt psychiatrische Erkrankungen und Drogenabhängigkeit	4
1.1.4	Diagnostik der HCV-Infektion	6
1.1.5	Hepatitis C-Virus Genotypen	8
1.2	Therapie der chronischen Hepatitis C	8
1.2.1	Therapieindikationen und Therapieentscheidung (Therapie-Determinanten)	8
1.2.2	Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C	9
1.2.3	Allgemeine Nebenwirkungen der Interferontherapie	10
1.2.4	Psychiatrische Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$	11
1.2.5	Risikofaktoren für IFN- $\alpha$ -induzierte neuropsychiatrische Nebenwirkungen	14
1.2.6	Ursachen psychiatrischer Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$	15
1.2.7	Kontraindikationen der Interferontherapie bei chronischer Hepatitis C	16
1.3	Spezielle Probleme der Hepatitis C – Therapie bei psychiatrischen Patienten und bei Suchtpatienten	18
1.3.1	Spezielle Probleme bei der Therapie psychiatrischer Patienten	18
1.3.2	Spezielle Probleme bei der Therapie von Suchtpatienten	18
1.4	Therapie und Prävention psychiatrischer Nebenwirkungen	20
1.4.1	Therapie	20
1.4.2	Prävention	22
2	Fragestellung	23
3	Material und Methode	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.1.1	Psychiatrische Vordiagnosen	26
3.1.2	Alkohol, Drogen und Medikamente während der Therapie	27

---

3.1.3	Behandlung	27
3.2	Psychiatrische Skalen	28
3.3	Internistische Parameter	32
3.4	Statistische Methode	32
4	Ergebnisse	34
4.1	Inzidenz und Prävention IFN- $\alpha$ -induzierter Depressionen	34
4.1.1	Inzidenz IFN- $\alpha$ -induzierter Depressionen	34
4.1.2	Mehrfaktorielle Analysen	41
4.2	Einfluß der antidepressiven Therapie auf den Behandlungsverlauf	43
4.2.1	Responserates	43
4.2.2	Verlauf der Depressionswerte unter antidepressiver Therapie	44
4.3	Behandlungserfolg gemessen an der ETR und der SVR	47
4.3.1	ETR und SVR in den Subgruppen	47
4.3.2	ETR und SVR anhand der Genotypen	48
4.3.3	Depression und Response	49
4.4	Leberwerte im Therapieverlauf	51
5	Diskussion der Ergebnisse	52
5.1	Effizienz einer antidepressiv-prophylaktischen Vorbehandlung im Rahmen der IFN- $\alpha$ -Therapie von Hepatitis C	52
5.2	Therapeutische Begleittherapie mit Antidepressiva	56
5.3	Viruslast und Response auf die IFN- $\alpha$ -Therapie	57
5.4	Internistische Parameter im Zusammenhang mit der Gabe therapiebegleitender SSRI unter IFN- $\alpha$ -Therapie	58
6	Zusammenfassung und Ausblick	60
	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung	77
	Lebenslauf	78
	Eidesstattliche Erklärung	80

---

## Abkürzungsverzeichnis

IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AD	Antidepressivum
Ak	Antikörper
i.v.	Intravenös
HCV	Hepatitis C-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis B-Virus
IDU	Intravenöser Drogenkonsum
ASAT	Aspartatamino-Transferase
ALAT	Alaninamino-Transferase
TPZ	Thromboplastinzeit
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
RNA	Ribonucleinsäure
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
PEG	Polyethylenglycol
ETR	End-Of-Treatment Response
SVR	Sustained Virological Response
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen

# 1 Einleitung

Der vermehrte Einsatz von Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) zur Therapie verschiedener Erkrankungen - eingeschlossen der Hepatitis C - resultierte in der Identifikation und zunehmenden Sorge um neuropsychiatrische Nebenwirkungen, die während der Behandlung entstehen können. Eine der wichtigsten Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  während der Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion ist die Induktion depressiver Episoden. In solchen Fällen musste früher die Behandlung häufig abgebrochen oder die Interferondosis zumindest reduziert werden. Zudem wurde angenommen, dass durch IFN- $\alpha$  vorbestehende affektive oder schizophrene Störungen verschlechtert werden können. Das führte zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit psychiatrischen Störungen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung schwerwiegender neuropsychiatrischer Komplikationen unter IFN- $\alpha$ -Therapie haben und daher nicht therapiert werden sollten. Neuere Untersuchungen erbrachten Hinweise darauf, dass neben hormonalen Veränderungen und Zytokinveränderungen eine verminderte serotonerge Neurotransmission in die Pathoätiologie IFN-assoziiierter depressiver Verstimmungen involviert sein könnte. So erscheint die Gabe von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI's) eine logische therapeutische Strategie zur Akuttherapie oder Prävention von Interferon-assoziierten Depressionen. Daher untersuchten wir in einer offenen, prospektiven und kontrollierten Studie ob eine Vorbehandlung mit dem SSRI Citalopram Depressionen während der Therapie mit pegyliertem IFN- $\alpha$ -2b bei HCV-infizierten psychiatrischen Patienten mit oder ohne Abhängigkeitserkrankungen vorbeugen kann und ob die Gabe des SSRI Citalopram beim Auftreten von Interferon-induzierten Depressionen wirksam ist.

## 1.1 Epidemiologie der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion

### 1.1.1 Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C

Weltweit sind schätzungsweise 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert, das entspricht einer Prävalenz von etwa 3% (WHO Consultation, 1999). Dieses Virus ist damit fünfmal häufiger verbreitet als das Human Immunodeficiency Virus Typ 1 (HIV-1, vgl. Lauer und Walker, 2001). In Deutschland rechnet man mit circa 0,5 bis 1 Million Virusträgern bei einer HCV-Ak-Prävalenz von 0,2-0,4% (Wiegand et al., 2006). Pro Jahr kommt es hier zu circa 5.000 Neuinfektionen (Robert-Koch-Institut, 2002). Da bei der chronischen Hepatitis C Verläufe mit persistierend normalen Transaminasen vorkommen, existiert vermutlich eine hohe Dunkelziffer.

In Westeuropa sind die meisten HCV-Infizierten zwischen 30 und 50 Jahre alt, korrespondierend mit einer Infektion vor 10-30 Jahren (Wasley und Alter, 2000). Eine häufige Infektionsquelle ist hier der i.v.-Drogenabusus. In Südeuropa sind die infizierten Personen wegen einer meist länger zurückliegenden Infektion älter (Wasley und Alter, 2000). In den Industrieländern ist eine Steigerung der Inzidenz zwischen den späten 1960er und den frühen 1980er Jahren zu verzeichnen, parallel zu der zunehmenden Gabe von kontaminierten Blutprodukten (Mele et al., 2000). Die Inzidenz hat während der 90er Jahre aufgrund besserer Möglichkeiten der HCV-Testung der Blutprodukte abgenommen (Armstrong et al., 2000; Mele et al., 2000). Seit Ende der 1990er Jahre sind die meisten Neuinfektionen bei Patienten mit i.v.-Drogenkonsum zu verzeichnen (Abraham et al., 1999; Touzet et al., 2000).

Das Hepatitis C-Virus wird selten während der akuten Phase der Infektion diagnostiziert, da auch in den wenigen Fällen, die enzymserologisch und histologisch das Bild einer akuten Hepatitis C entwickeln, der Ikterus meist fehlt. Unbehandelt verläuft die HCV-Infektion in 80 bis 85% der Fälle chronisch (Monto und Wright, 2001). Der typische Patient mit chronischer Hepatitis C hat wenige Symptome. Wenn solche überhaupt auftreten, so sind sie unspezifisch, oft nur intermittierend vorhanden und in der Regel mild. Leitsymptome sind allgemeine Müdigkeit und eine Minderung der Leistungsfähigkeit. Gelegentlich werden Beschwerden im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz angegeben. Als klinische Befunde imponieren eine Hepato- und Splenomegalie, Ikterus ist sehr selten (Tabelle 1.1). Die Transaminasen schwanken beträchtlich. Ihre Aktivitäten variieren in der Regel zwischen dem 1,5- und 10fachen der Norm. Intermittierend können die Enzyme, manchmal über lange Zeit, normal sein (bei circa einem Drittel der Fälle, vgl. Maier, 2000). Geringgradige histologische Leberveränderungen sind bei etwa der Hälfte der Infizierten zu finden, während ein Viertel histologisch eine hohe entzündliche Aktivität aufweist und bei einem weiteren Viertel keine wesentliche Aktivität nachzuweisen ist (Alberti et al., 1999; Conry-Cantilena et al., 1996). Komplikationen nach langjähriger HCV-Infektion sind Aszitesbildung, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Leberzirrhose und Leberversagen (Häussinger und Niederau, 2001). Langzeitbeobachtungen zeigen, dass bei circa 20-30% der Patienten mit der Entwicklung einer Leberzirrhose zu rechnen ist. Von der Infektion mit dem Virus bis zum Auftreten einer Leberzirrhose können 30 Jahre vergehen (Lauer und Walker, 2001). Der Anteil der Patienten, die wegen einer HCV-induzierten, dekompensierten Leberzirrhose transplantiert werden müssen, liegt zwischen 15-30%. Ist die chronische Hepatitis C in eine Leberzirrhose übergegangen, so besteht zusätzlich ein hohes Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC, vgl. Monto und Wright, 2001).

**Tabelle 1.1: Symptome und Befunde bei chronischer HCV-Infektion (nach Tong et al., 1995)**

<b>Symptome und Befunde</b>	Patienten insgesamt  (n = 131) %	Chronische Hepatitis  (n = 27) %	Chronisch aktive Hepatitis  (n = 30) %	Zirrhose  (n = 67) %	HCC  (n = 7) %
<b>Symptom</b>					
Müdigkeit	67	52	57	75	100
abd. Beschwerden	19	15	10	24	43
Anorexie	14	11	13	13	43
Gewichtsverlust	6	4	-	6	43
Ikterus	-	-	-	3	-
<b>Befund</b>					
Hepatomegalie	68	56	60	75	86
Splenomegalie	21	4	-	37	29

Neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie ständige Müdigkeit und Abgeschlagenheit, psychomotorische Verlangsamung sowie Somnolenz und Verwirrtheit sind bei circa 30% der HCV-infizierten Patienten zu finden (Renault et al., 1987; Pariente et al., 1999; Yovtcheva et al., 2001). Depressive Syndrome können je nach Kollektiv bei 2-30% diagnostiziert werden (Malaguarrera, 1998; Singh, 1997; Davis et al., 1989; Hunt et al., 1997; Otsubo et al., 1997; Pariente et al., 1999). Bei drogenabhängigen Patienten mit Hepatitis C kommen Depressionen circa 10% häufiger vor als bei Nicht-Infizierten (Johnson, 1998).

### 1.1.2 Verlaufsbestimmende Faktoren

In einer Studie von Poynard und Kollegen (Poynard et al., 1997) wurde in Biopsieproben von 420 Patienten der Fibrosegrad der Leber semiquantitativ bestimmt und dem klinischen Verlauf zugeordnet. Ebenso wurde die Synthesekapazität der Leber (Albuminsynthese) im Verlauf gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass Fibrosegrad und Syntheseleistung der Leber die entscheidenden unabhängigen Prädiktoren für hepatische Komplikationen einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion dar-

stellen. Nur bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder bereits manifester Zirrhose ist mit Komplikationen der Erkrankung zu rechnen (Poynard et al., 1997; Niederau et al., 1998).

Da der Verlauf einer HCV-Infektion von Patient zu Patient sehr verschieden ist, werden Zusatzfaktoren schon seit langem als verlaufsdeterminierend angesehen. Zu diesen Faktoren gehören virale Faktoren (Viruslast, Genotyp), wirtsspezifische Faktoren (Alter und Geschlecht des Patienten, Infektionsdauer), Koinfektionen (HBV, HIV) sowie exogene Faktoren wie Alkohol- und Nikotinabusus, Medikamenteneinnahme, Adipositas, etc. (Reichard et al., 1998; Häussinger und Niederau, 2001).

Prognostisch eher ungünstig für den Verlauf sind ein höheres Alter zum Infektionszeitpunkt, Alkohol- und Nikotinabusus, gehäuftes Auftreten viraler Infektionen, Leberfibrose und männliches Geschlecht (Poynard et al., 1997). Die höchste Response weisen Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 und einer Viruslast unter 800 000 U/l auf (McHutchison et al., 2002). Noch immer fehlen verlässliche prognostische Faktoren, mit denen individuell der natürliche Verlauf der HCV-Infektion vorhergesagt werden kann.

### 1.1.3 Infektionswege und Risikofaktoren mit Schwerpunkt psychiatrische Erkrankungen und Drogenabhängigkeit

Das Hepatitis C-Virus wird parenteral übertragen. Häufigster Infektionsweg ist ein parenteraler Kontakt über Blut oder Blutprodukte sowie durch „needle-sharing“ bei Drogenabhängigen. Daneben kann das Virus perinatal, durch Nadelstichverletzungen (2%) oder sexuell (bis 6%) übertragen werden (Heintges und Wands, 1997). In bis zu 50% aller Fälle kann man jedoch keinen erkennbaren Übertragungsweg finden (Van Damme et al., 1998).

#### 1.1.3.1 Übertragung über infiziertes Blut

Bevor es zur gesetzlich vorgeschriebenen HCV-Testung von Blutprodukten kam, war die Übertragung des Virus durch Transfusionen häufigste Ursache einer HCV-Infektion. Durch die Einführung der Routine-Testung kam es in den westlichen Ländern in den letzten Jahren zu einem Wechsel bezüglich der Infektionsquelle für das Hepatitis C-Virus. Personen mit intravenösem Drogenkonsum (IDU) haben in den letzten Jahren die höchste Rate an Neuinfektionen, da i.v.-Drogenabhängige oftmals dieselbe Nadel und dieselbe Spritze für eine oder auch mehrere Injektionen bei verschiedenen Personen verwenden („needle sharing“). Mittlerweile werden etwa 60% aller neuen HCV-Infektionen und 20-50% aller chronischen HCV-Infektionen durch intravenösen Drogenkonsum verursacht (Mathei et al., 2002; Memon und Memon, 2002). In Europa liegt die Seroprävalenz für HCV bei Patienten mit Drogenabhängigkeit zwischen 62-98%, weltweit lassen sich Prävalenzen von 31-98% finden

(Abraham et al., 1999; Backmund et al., 2001; Broers et al., 1998; Crofts et al., 1997a+b; Hagan und Des, 2000; Roy et al., 2002; Thorpe et al., 2002; Van Ameijden et al., 1993). In der Gruppe der in Substitutionsprogrammen behandelten Drogensüchtigen können zwischen 63% und 67% mit dem Hepatitis C-Virus infiziert sein (Patti et al., 1993; Guadagnino et al., 1995; Crofts et al., 1997b). Da die Inzidenz an Neuinfektionen auch unter Substitution relativ hoch ist, muss davon ausgegangen werden, dass trotz Substitutionsbehandlung i.v.-Rückfälle stattfinden. Bei Drogenabhängigen mit oral oder nasal zugeführte Rauschmitteln liegt die HCV-AK-Prävalenz mit 5% deutlich niedriger (Woodfield et al., 1993).

Auch bei hämophilen Patienten ist eine sehr hohe HCV-Prävalenz vorzufinden. Zur Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren werden gepoolte Seren verwendet. In der Vergangenheit wurden die Seren von mehr als tausend Spendern gemischt, um eine Einzeldosis von Gerinnungsfaktoren herzustellen (Wang et al., 1992). Diese Praxis sowie unzulängliche Aufbereitungsverfahren zur Virusinaktivierung führten dazu, dass die HCV-Ak-Prävalenz zwischen 84% und 100% lag (Mauser-Bunschoten et al., 1995; Morfini et al., 1994).

In den Entwicklungsländern spielt die unsachgemäße Verwendung von Injektionsmaterial durch ineffektive Sterilisierung oder den mehrfache Gebrauch von Einwegmaterial auch heute noch eine erhebliche Rolle bei der Verbreitung der HCV-Infektion (Simonsen et al., 1999). Nach Schätzungen kommt es hierdurch zu 2,3-4,5 Mio. HCV-Infektionen jährlich (Kane et al., 1999).

### *1.1.3.2 Koinfektion mit HIV*

Ein weiterer Risikofaktor für eine HCV-Infektion ist eine gleichzeitige HIV-Erkrankung. Eine Koinfektion kann die HCV-Virämie und damit die Infektiosität der Patienten für HCV erhöhen (Beld et al., 1998), was wahrscheinlich auf einer eingeschränkten HCV-Clearance beruht. Auch wird über einen schnelleren Progress der HIV-Infektion bei gleichzeitiger HCV-Infektion berichtet (Piroth et al., 2000), wohingegen die HCV-Infektion bei Koinfizierten vergleichsweise mild verlaufen kann (Dorrucchi et al., 1995; Haydon et al., 1998). In Europa sind rund 30% der HIV-positiven Patienten mit Hepatitis C infiziert; 50–90% der Patienten, bei denen das HI-Virus durch intravenösen Drogenkonsum übertragen wurde, sind HCV koinfiziert (Tossing, 2005).

### *1.1.3.3 Sexuelle Übertragung*

Die sexuelle Übertragung spielt, anders als bei der Hepatitis B, bei der Hepatitis C nur eine untergeordnete Rolle. Eine Ansteckung über sexuellen Kontakt ist zwar möglich, in monogamen Beziehungen jedoch relativ selten (0-6% nach langjährigen Beziehungen, vgl. Leifeld et al., 2000). Andere Studien zeigten, dass sich weder im Sperma noch in Vaginalsekreten, Speichel und anderen Körperflüssigkeiten das Virus nachweisen lässt (Van Damme et al., 1998).

#### *1.1.3.4 Alkohol als Risikofaktor*

Überraschenderweise wurden hohe HCV-Infektionsraten bei Patienten mit Alkoholabusus gefunden. Bei Patienten mit Alkoholabusus liegt die Prävalenz für HCV bei 6% bis 18%. Bei Patienten mit einer Alkoholanamnese und Leberschaden erhöht sich die Rate der HCV-Ak auf das Doppelte (Younossi und McHutchison, 1996; Gonzalez Quintela et al., 1995).

#### *1.1.3.5 Psychiatrische Erkrankungen als Risikofaktor*

Das Vorhandensein einer psychischen Erkrankung erhöht das Risiko einer HCV-Infektion gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich: In einer großen retrospektiven italienischen Studie waren 6,7% der Patienten, die aufgrund von geistiger Behinderung, Psychosen und Demenz stationär behandelt wurden, mit HCV infiziert (Cividini et al., 1997). Unter diesen Diagnosen war die Psychose der wichtigste unabhängige Risikofaktor für eine Hepatitis C-Infektion. In einer chinesischen Studie war die HCV-Prävalenz bei psychiatrischen Patienten mit 6,8% ebenfalls deutlich erhöht. Auch stieg die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit zunehmender Krankheits- und stationärer Behandlungsdauer (Chang et al., 1993). In einer amerikanischen Studie wurde bei psychiatrischen Patienten eine Hepatitis C-Virusprävalenz von 8,5% nachgewiesen (Dinwiddie et al., 2003). Patienten männlichen Geschlechts, Patienten mit höherem Lebensalter sowie Patienten mit einer Vorgeschichte für den Missbrauch psychoaktiver Substanzen waren besonders gefährdet. Umgekehrt ist die Prävalenz von psychiatrischen Krankheiten, eingeschlossen Substanzmißbrauch (36%) und Stimmungsschwankungen (28%), höher bei Patienten mit HCV als in der Allgemeinbevölkerung (Yates und Gleason, 1998). Nach einer italienischen Studie litten 36,7% der untersuchten Hepatitis C-Patienten an psychiatrischen Störungen (Taruschio et al., 1996). In einer Studie von Hunt et al. (1997) lag die Prävalenz von Depressionen bei psychiatrischen Patienten mit Hepatitis C zwischen 11 und 30%.

#### *1.1.3.6 Weitere Risikofaktoren*

Weitere Risikofaktoren für eine Infektion sind Akupunktur, das Stechen von Ohrlöchern, Tätowierungen, Körper-Piercings, Sexualpraktiken, häufige Partnerwechsel, Gefängnisaufenthalte (Leung, 2002; Kiyosawa et al., 1994; Mele et al., 1995). Eher ungewöhnliche Übertragungswege stellen Rasiermesser von Barbieren, Schönheitsoperationen oder Stechvorrichtungen zur Gewinnung von Kapillarblut dar (Mele et al., 1995).

### 1.1.4 Diagnostik der HCV-Infektion

Die Beschwerdesymptomatik HCV-infizierter Patienten ist häufig unspezifisch und führt daher selten zu einer spezifischen HCV-Diagnostik. Daher sollte bei früheren Transmissionsrisiken (i.v.-Drogen-

abusus, Gabe von Blutprodukten etc.) zur Abklärung erhöhter Transaminasen (ALAT, ASAT) oder erniedrigter Lebersyntheseparameter (TPZ) bzw. zur Abklärung einer unklaren chronischen Lebererkrankung eine HCV- Diagnostik eingeleitet werden.

Klassischer Suchtest auf das Vorliegen einer Hepatitis C ist der Antikörpertest (anti-HCV). Neben serologischen Antikörpertests werden auch molekulare Tests zum qualitativen (PCR, Ligase-Kettenreaktion, NASBA) bzw. quantitativem (qPCR, Amplicor Monitor, Lightcycler, Branched-DNA-Technologie) HCV-RNA-Nachweis herangezogen (Häussinger und Niederau, 2001).

Der gebräuchlichste serologische Suchtest zum Nachweis einer HCV-Infektion ist der ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay), der mittlerweile in der 3. Generation vorliegt. Die Weiterentwicklung des HCV-Antikörpertests erbrachte eine deutliche Verbesserung der Sensitivität und der Spezifität. Serologische Tests der 3. Generation erfassen Antikörper gegen Antigene aus Kapsid- und Nichtstrukturproteinregionen des Virus. Antikörper erscheinen vier bis spätestens sechs Wochen nach der Infektion (Courouce et al., 1994; Goffin et al., 1994; Vernelen et al., 1994).

Zur Verlaufskontrolle der viralen Antwort bei antiviraler Behandlung hat sich in den letzten Jahren der Cobas Amplicor HCV Monitor Test, Version 2.0 (La Roche), durchgesetzt. Dieser quantitative Test misst die Änderung des HCV-RNA-Titers im Serum oder Plasma (Gerken et al., 2000).

In der Zeit vor dem Auftreten der Antikörper kann eine Virämie nur durch die Bestimmung der HCV-RNA mittels PCR-Amplifikation festgestellt werden. Die HCV-RNA lässt sich meist innerhalb der ersten Woche *post infectionem* nachweisen und zeigt die aktive Virusreplikation bei anti-HCV-positiven Patienten an (Farci et al., 1991). Daher ist nun in Deutschland eine Testung von Blutkonserven auf HCV-RNA gesetzlich vorgeschrieben. Ist eine Virämie nachzuweisen, ist der Patient als potentiell infektiös anzusehen.

Kostengünstiger, aber weniger sensitiv als der RNA-Nachweis durch Polymerase-Kettenreaktion ist der quantitative Nachweis der RNA durch „Branched“-DNA-Technologie. Diese Methode ist für die Therapieverlaufskontrolle sehr nützlich (Leifeld et al., 2000).

Zur HCV-Diagnostik gehören neben serologischen und molekularen Tests zum Nachweis von Viruspartikeln auch bildgebende Verfahren. So kann die Ultraschalluntersuchung der Leber Hinweise auf das Vorliegen einer Leberzirrhose geben und stellt ferner eine sensitive Methode zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms dar. Das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen („Grading“) und der Umbaureaktionen („Staging“) innerhalb der Leber ist auf der Grundlage einer Leberbiopsie histologisch erfassbar (Häussinger und Niederau, 2001).

Die Bestimmung der Leberenzymaktivitäten (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT) im Serum ist besonders sinnvoll zur Überwachung des Krankheitsverlaufs. Die Transaminasen reflektieren nicht den aktuellen

Stand der Leberbeschädigung; normale Transaminasenaktivitäten über einen längeren Zeitraum sprechen allerdings für einen milden Verlauf (Benhamou et al., 1999; Marcellin et al, 2002).

### 1.1.5 Hepatitis C-Virus Genotypen

Das Hepatitis C-Virus zeigt eine beachtliche Heterogenität. Durch Sequenzanalyse lassen sich mittlerweile mindestens sechs verschiedene Genotypen unterscheiden mit Sequenzhomologien von weniger als 72%. Innerhalb dieser Genotypen können mehrere Subtypen mit einer Sequenzhomologie zwischen 72-86% unterschieden werden (Einteilung bei Simmonds, 1995). Die Prävalenz der Genotypen zeigt eine deutliche geographische Variabilität. In Westeuropa und Amerika findet man am häufigsten die Genotypen 1a und 1b, gefolgt von den Genotypen 2 und 3 (Palitzsch et al., 1999). Die anderen Genotypen treten hier kaum auf, sind aber verbreitet in Ägypten (Genotyp 4), Südafrika (Genotyp 5) und Südost-Asien (Genotyp 6, vgl. Nguyen und Keefee, 2005). Die Kenntnis des Genotyps ist als Prädiktor für das Ansprechen der antiviralen Behandlung von großer Bedeutung (Poynard, 1998; McHutchison, 1998). Während der Genotyp 1 schlechter auf die Interferontherapie anspricht, zeigen die Typen 2 und 3 diesbezüglich ein wesentlich besseres Ansprechen. Ein ebenfalls schlechteres Ansprechen auf Interferon zeigt der Genotyp 4 (Farci, 1999; Herrine et al., 2006).

Bei intravenös drogenabhängigen Patienten gibt es Hinweise, dass die Genotypen 2 und 3 überwiegen (Backmund et al., 2001, 2003; Crofts et al., 1997a+b; Diamantis et al., 1997; Galeazzi, 1995; Silini et al., 1995).

Die HCV-Genotypisierung kann molekularbiologisch mittels Genotyp-spezifischer Proben, direkter Sequenzierung der HCV-Isolate oder mittels serologischer Testung von Patientenantikörpern gegen Genotyp-spezifische HCV-Antigene vorgenommen werden (Huber et al., 1996; Haushofer et al., 2003).

## 1.2 Therapie der chronischen Hepatitis C

### 1.2.1 Therapieindikationen und Therapieentscheidung (Therapie-Determinanten)

Die neuesten deutschen Leitlinien für die Therapie der chronischen HCV-Infektion datieren von 2004. Danach sind grundsätzlich alle Patienten mit einer Hepatitis C-Infektion potentielle Kandidaten für eine spezifische antivirale Behandlung. Als Kontraindikationen für eine antivirale Therapie werden eine

ausgeprägte Thrombo- und Leukopenie, aktuelle Depression, aktuelle i.v.-Drogen- und Kokainabhängigkeit, aktueller Alkoholabusus, dekompensierte Leberzirrhose, nicht therapiertes/therapierbares HCC oder extrahepatisches Malignom sowie Zustand nach Herz- oder Nierentransplantation gesehen. Die Indikation hängt weiterhin von verschiedenen Faktoren ab, die teils unterschiedlich gewertet werden. So ist bekannt, dass es prognostisch ungünstige Parameter bei der chronischen Hepatitis C gibt, darunter eine hohe Viruslast ( $>2$  Mio Kop./ml oder  $>800\,000$  IE/ml), Alter über 40 Jahre, HCV-Genotyp 1 oder 4, männliches Geschlecht, schlechte Compliance, höhergradige Fibrose (Fleig et al., 2004). Amerikanische Hepatologen sehen als weitere Therapievoraussetzung erhöhte Transaminasen im Serum, den positiven Nachweis von HCV-RNA sowie aus der Leberhistologie ersichtliche septale Fibrosen und/oder mäßige bis schwere chronische Hepatitis an (McHutchison, 2002; McHutchison und Fried, 2003). Zur Absicherung der Diagnose und zur Einteilung des Fibrosegrades empfehlen einige Hepatologen vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie (Perrillo, 1997). Keine unbedingte Therapieempfehlung wird gegeben bei Patienten mit histologisch kaum nachweisbarer Erkrankung, Patienten mit kompensierter Zirrhose, Patienten unter 18 Jahren oder über 60 Jahren (NIH, 2002) sowie bei Patienten mit Komorbiditäten und extrahepatischen Syndromen (Leung, 2002).

### 1.2.2 Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C

Primäres Behandlungsziel der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C ist eine anhaltende Viruselimination. Von einer langfristigen Elimination spricht man, wenn sechs Monate nach Therapieende keine HCV-spezifische RNA im Serum nachweisbar ist (sustained virological response). Eine Normalisierung der Transaminasen bezeichnet ein biochemisches Ansprechen der Therapie. Weitere Ziele können die Behandlung extrahepatischer Manifestationen sowie in Einzelfällen die Beseitigung der Infektiosität sowie die Verbesserung der Lebensqualität sein (Fleig et al., 2004).

Die bislang einzig wirksame Substanz zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ist IFN- $\alpha$ . Bisher sind zwei rekombinant hergestellte  $\alpha$ -Interferone, IFN- $\alpha$ -2a (Roferon<sup>®</sup>-A, Hoffmann-La Roche) und IFN- $\alpha$ -2b (Intron A<sup>®</sup>, Essex Pharma), für die subkutane Applikation zugelassen. IFN- $\alpha$  kann als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin (einem Virustatikum) verabreicht werden. Mit der Kombinationstherapie aus konventionellem Interferon und Ribavirin kann eine dauerhafte Viruselimination bei 40-60% aller behandelten Patienten im Vergleich zu 10-25% bei Interferon-Monotherapie erreicht werden (McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998).

Seit 2000 ist in Deutschland pegyliertes IFN- $\alpha$ -2b (PegIntron<sup>®</sup>, Essex Pharma) zugelassen, seit Juni 2002 pegyliertes IFN- $\alpha$ -2a (PEGASYS<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche). Bei pegylierten Interferonen

handelt es sich um Polyethylenglycole (PEG), die an Interferonmoleküle gekoppelt sind. Durch diese Kopplung kann die Halbwertszeit des Interferons wesentlich verlängert werden, so dass eine einmalige Injektion pro Woche ausreicht, um gleichmäßige und effiziente Wirkspiegel in diesem Zeitraum zu erzielen. Durch die weitgehend gleichmäßigen Wirkspiegel wird eine konstantere Inhibition der Virusreplikation und dadurch eine verbesserte Ansprechrate im Vergleich zu konventionellem Interferon erreicht. Die Kombinationstherapie PEG-IFN und Ribavirin ist der neue Therapiestandard zur Behandlung von HCV-Patienten. Die langfristigen Heilungsraten liegen mittlerweile zwischen 55-80% (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). Die empfohlene Dosis von PEG-IFN- $\alpha$ -2a liegt gewichtsunabhängig bei 180  $\mu$ g pro Woche, die von PEG-IFN- $\alpha$ -2b gewichtsabhängig bei 1,0 bis 1,5  $\mu$ g/kg Körpergewicht pro Woche. Die Behandlungsdauer hängt vom Virus-Genotyp ab. Patienten mit dem Genotyp 1 oder 4 sollten 48 Wochen, Patienten mit Genotyp 2 oder 3 24 Wochen behandelt werden. Die Ansprechraten liegen bei den Genotypen 1 und 4 zwischen 42% und 46%, bei den Genotypen 2 und 3 zwischen 76% und 82% (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001; Hadziyannis et al., 2004).

Die am Ende einer Therapie ermittelten Ansprechraten werden als „end-of-treatment response“ bezeichnet, ein dauerhaftes virologisches Ansprechen sechs Monate nach Therapieende wird als „sustained virological response“ bezeichnet (gemäß Konsensuskonferenz des National Institutes of Health, 1997). In einer Intent-to-Treat Analyse mit 453 Patienten konnte gezeigt werden, dass HCV-Genotyp 1-Patienten, deren HCV-RNS im Vergleich zur Ausgangsvirämie nach 3-monatiger Therapie mit PEG-IFN- $\alpha$ -2a plus Ribavirin nicht mindestens um 2-Log Stufen abgefallen ist, nur noch eine Chance von 3% hatten, eine „sustained response“ zu erzielen. Patienten, die nach 12 Wochen ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, erreichten in 65% der Fälle ein langandauerndes virologisches Therapieansprechen (Fried et al., 2002).

### 1.2.3 Allgemeine Nebenwirkungen der Interferontherapie

Allgemeine Nebenwirkungen der Interferontherapie treten sowohl initial, nach Verabreichen der Medikation und verzögert, nach wiederholter Darreichung, auf. Zu den Initialreaktionen der Medikation, die circa 30-120 Minuten nach der Interferongabe auftreten, gehören Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Übelkeit und Brechreiz (Quesada et al., 1986). Bei Fortsetzung der Therapie treten grippeähnliche Symptome (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Myalgie), gastrointestinale Nebenwirkungen (Anorexie, Diarrhoe, Erbrechen), depressive Symptome (Anhedonie, Konzentrations-schwierigkeiten, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Angst, vgl. Weinrieb et al., 2003) sowie Blutbildveränderungen (milde Leukopenie und Thrombozytopenie, vgl. Levenson et al., 1993) auf. Die Mehrheit dieser Nebeneffekte tritt bei älteren Patienten auf und scheint dosisabhängig zu sein

(Kirkwood et al., 1991; Weiss, 1998). Bei Absetzen der Interferontherapie remittieren diese Nebenwirkungen meist innerhalb von 2-3 Wochen (Meyers et al., 1991b). Tabelle 1.2 gibt einen Überblick der einzelnen Inzidenzraten:

**Tabelle 1.2: Interferonnebenwirkungen (nach Maier, 2000)**

<b>Art</b>	<b>Inzidenz (%)</b>
grippeähnliches Syndrom („flu-like“)	> 90
Fieber	> 90
Leukopenie	69
Thrombopenie	42
Schüttelfrost	60
Myalgien	50
Kopfschmerzen	40
Arthralgien	15
Hypo-/Hypertonie	5-15
Übelkeit/Erbrechen	20

Zu den Nebenwirkungen von Ribavirin zählen Husten, Kurzatmigkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Schlaflosigkeit sowie hämolytische Anämien.

#### 1.2.4 Psychiatrische Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$

Die Häufigkeit und Bedeutung psychiatrischer Nebenwirkungen für die therapeutische Compliance wird noch immer unterschätzt. In bisherigen Studien wird eine Prävalenz von 10-20% angegeben. In Dosisfindungsstudien stellen sie mit 13% die zweithäufigste Ursache für Therapieabbrüche dar (Haria und Benfield, 1995). Psychiatrisch kontrollierte Daten zeigen jedoch, dass die Häufigkeit psychischer unerwünschter Wirkungen viel höher einzuschätzen ist: Sie liegt in Abhängigkeit von der jeweiligen Studie und den psychiatrischen Nebenwirkungen bei bis zu 70% (Weiss, 1998; Miller et al., 1989; McDonald et al., 1987; Merimsky et Chaitchik, 1992; Valentine et al., 1995; Trask et al., 2000). Die am häufigsten vorkommenden psychiatrischen Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$  sind in Tabelle 1.3 aufgeführt.

**Tabelle 1.3: Psychiatrische IFN- $\alpha$ -assoziierte unerwünschte Wirkungen (Schäfer et al., 2002; Schäfer und Schwaiger, 2003)**

<b>Psychiatrische Effekte durch IFN-<math>\alpha</math></b>	
<b>Anorexie</b>	<b>leichte Depression</b>
➤ Gewichtsabnahme	➤ spontanes Weinen
<b>Angst</b>	➤ Stimmungsinstabilitäten
➤ Unruhe	➤ reduziertes Selbstbewußtsein
➤ Panikattacken	➤ Interessenverlust
<b>Schlafstörungen</b>	➤ Gedankenkreisen
➤ Insomnie	➤ Ambivalenz
➤ Müdigkeit	<b>Depression</b>
➤ Antriebsstörungen	➤ sozialer Rückzug
➤ Leistungsverlust	➤ emotionale Gleichgültigkeit
<b>Reizbarkeit</b>	➤ Affektstarre
➤ Aggressivität	➤ Hoffnungslosigkeit
➤ Suchtdruck (Drogen und Alkohol)	➤ Suizidgedanken bzw. Suizidversuch
<b>Psychosen</b>	<b>Delir</b>
➤ formale Denkstörungen	➤ Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
➤ Paranoia	➤ psychomotorische Verlangsamung
➤ Halluzinationen	➤ Desorientierung
	➤ Wesensänderung

Psychiatrische Nebenwirkungen treten nicht zeitgebunden auf. In den ersten Therapiewochen treten sie seltener auf, zumeist entwickeln sie sich erst nach zwei bis drei, gelegentlich aber auch erst nach fünf bis sechs Therapiemonaten (Schäfer et al., 2002; Hauser et al., 2002). In den ersten Therapiewochen treten zumeist Leistungsminderung, erhöhte Erschöpfbarkeit und Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Antriebs- und Lustlosigkeit sowie Schlafstörungen auf. Innere Unruhe, Gereiztheit, Interessenverlust, Ängste und sozialer Rückzug, Depressionen und Suizidalität sowie Paranoia bis hin zu psychotischen Reaktionen treten seltener und zumeist später auf (Renault et al., 1989; Schäfer et al., 2000a; Valentine et al., 1998). Eine Schätzung der Häufigkeit für psychiatrische Nebenwirkungen

(aus psychiatrischer Sicht) ist in Tabelle 1.4 wiedergegeben.

**Tabelle 1.4: Häufigkeit von psychiatrischen Nebenwirkungen unter Einbeziehung aller Patientengruppen: Patienten ohne psychiatrische Vorgeschichte sowie Patienten mit psychischen Störungen und/oder Abhängigkeitserkrankungen (Schäfer und Schwaiger, 2003)**

<b>Depressionen:</b>	
• Leicht	50-60 %
• Mittel	20-40 %
• Schwer	15-30 %
<b>andere Nebenwirkungen:</b>	
• Suizidale Syndrome	5-6 %
• Reizbarkeit	60-85 %
• Schlafstörungen	45-65 %
• Störung Konzentration + Gedächtnis	45-60 %
• Müdigkeit und Antriebsstörung	70-80 %
• Suchtdruck bei positiver Suchtanamnese	0-80 %

Depressionen fallen unter den psychiatrischen Nebenwirkungen eine besondere Bedeutung zu, da sie mit einer Inzidenz bis zu 60% sehr häufig auftreten und da ihr Auftreten sehr oft eine Dosisreduktion oder gar einen Therapieabbruch zur Folge hat (Dieperink et al., 2000). Dabei ist es nicht immer leicht, zwischen einer einfachen Depression und einer Interferon-induzierten Depression zu unterscheiden. Depressionen, die während einer Interferonbehandlung auftreten, ähneln am ehesten Substanz-induzierten Stimmungsschwankungen mit depressiven Anteilen (Asnis und De La Garza, 2006). In einem Review zeigten Zdilar et al., dass die Häufigkeit von IFN- $\alpha$ -induzierten Depressionen stark variiert, je nach Behandlungsschema, nach Studienkohorten und nach sensitiven und spezifischen Testverfahren, welche Depressionen erfassen sollen (Zdilar et al., 2000). Auch treten Depressionen zeitlich variabel auf. So diagnostizierten Miyaoka und Mitarbeiter (Miyaoka et al. 1999) vor Beginn einer Interferontherapie eine Depression bei 4,5% der Patienten, nach vier Wochen waren es 21,9%, nach 12 Wochen 38,3% und nach 24 Wochen 27,1%. Therapieabbrüche wegen schweren Depressionen erfolgten bei 6%, während suizidale Syndrome bei 3% der Patienten auftraten. Auch

von Suizidversuchen während einer Interferontherapie wird in verschiedenen Studien berichtet (Janssen et al., 1994; Fukunishi et al., 1998). So beobachteten Janssen und Kollegen, dass Suizidversuchen meist emotionale Instabilität, Depressionen und Apathie vorausgehen und suizidale Absichten nach Beendigung der Therapie durchweg verschwinden. Interessanterweise hatte in dieser Studie keiner der Patienten eine psychiatrische Vorgeschichte aufzuweisen.

### 1.2.5 Risikofaktoren für IFN- $\alpha$ -induzierte neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Bislang sind die Risikofaktoren für IFN- $\alpha$ -induzierte Nebenwirkungen kaum zuverlässig definiert. Man nimmt jedoch an, dass besonders Therapiedauer und Interferondosis Einfluss auf die Therapie haben (Renault et al., 1987; Valentine et al., 1998; Musselman et al., 2001; Hauser et al., 2002).

Verschiedene Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und chronische Erkrankungen haben wahrscheinlich ebenfalls Einfluss auf die Schwere der Nebenwirkungen. Jüngere Patienten, Patienten in einem besseren Allgemeinzustand und Patienten, die niedrigere Interferondosen erhalten, zeigten weniger Nebenwirkungen (Borden und Parkinson, 1998).

Daneben gelten vorherige oder aktuelle neurologische bzw. psychiatrische Erkrankungen, hirnorganische Vorschädigung (Atrophie, Traumata, Metastasen), frühere kraniale Strahlentherapie, Drogen- und Alkoholabhängigkeit, HIV-Infektion bzw. AIDS als Risikofaktoren für das Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen (Renault et al., 1987; Miyaoka, 1999; McDonald, 1987; Capuron und Ravaud, 1999). Hohes Alter und hirnorganische Vorschädigungen wie Mikroangiopathie oder AIDS-Enzephalitis gelten als Risikofaktoren für Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie delirante Zustände. Vorbestehende Depressionen werden als Risikofaktoren für schwere Depressionen diskutiert (Capuron und Ravaud, 1999).

Dass auch der IFN-Typ mitverantwortlicher Risikofaktor sein könnte, zeigten Malaguarnera und Kollegen (Malaguarnera et al., 2001). Nozaki und Kollegen konnten dies nicht bestätigen. Ebenso fanden sie keinen Zusammenhang zwischen psychiatrischen oder psychosozialen Risikofaktoren und dem Auftreten organischer Depressionen, deliranter Zustände oder psychotischer Störungen (Nozaki et al., 1997).

Obwohl einige Risikofaktoren für das Auftreten von Interferonnebenwirkungen ausfindig gemacht werden konnten, kann man noch immer nicht mit ausreichender Sicherheit prognostizieren, welcher Patient Interferonnebenwirkungen entwickeln wird und welcher nicht.

### 1.2.6 Ursachen psychiatrischer Nebenwirkungen von IFN- $\alpha$

Auch bei psychiatrischen Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$  sind noch immer nicht die genauen Hintergründe der Entwicklung dieser Nebenwirkungen aufgeklärt. Es ist möglich, dass einige Risikofaktoren wie Substanzabusus, spezifische Grunderkrankung und Alter oder aber die Interferondosis für die Entwicklung solcher Symptome verantwortlich sind. Der Umstand aber, dass psychiatrische Nebenwirkungen bei einer Vielzahl von Grunderkrankungen und bei verschiedenen Dosierungen sowie bei Patienten jeden Alters und bei Patienten mit oder ohne vorhergehendem Substanzmissbrauch auftreten können, lässt vermuten, dass der spezielle Mechanismus weder krankheits- oder dosisabhängig noch psychodynamisch ist (Trask et al., 2000). Wahrscheinlicher ist es, dass die Entwicklung psychiatrischer Nebeneffekte aus der Interferonwirkung auf verschiedene biologische Mechanismen resultiert.

Basierend auf Tierversuchen und Falldarstellungen werden verschiedene zentrale und periphere, neurochemische und endokrine Effekte für Interferon Nebenwirkungen verantwortlich gemacht (Goldman, 1994; Valentine et al., 1995; Levenson und Fallon, 1993). So wird beispielsweise angenommen, dass eine Abnahme des Serotonin- und Norepinephrinspiegels, Induktion sekundärer Zytokine und des TNF- $\alpha$ , Veränderungen der physiologischen, auf Stress respondierenden HPA-Achse (Hypothalamus-Pituitaria-Adrenal-Achse), genetische Faktoren, Opiat-Dopamin-Veränderungen sowie Schilddrüsenveränderungen eine erhebliche Rolle bei der Entstehung depressiver Symptomatik unter IFN- $\alpha$ -Therapie spielen (Capuron et al., 2003; Gochee et al., 2004; Abe et al., 1999; Schäfer et al., 2003b; Asnis und De La Garza, 2006). Die wichtigsten Hypothesen sollen nachfolgend kurz beschrieben werden.

#### *1.2.6.1 Abnahme des Serotoninspiegels*

Es gilt mittlerweile als gesichert, dass eine Serotoninabnahme Depressionen zur Folge haben kann. Abnahmen des Serum-Tryptophanspiegels nach Interferongabe ließen einige Forscher vermuten, dass erniedrigte Serotoninspiegel daher auch für die psychiatrischen Nebeneffekte des Interferons verantwortlich sein könnten (Trask et al., 2000; Capuron et al., 2003a). Eine Aktivierung des Immunsystems durch Interferone beeinflusst die Metabolisierung von Tryptophan (einer Vorstufe von 5-HT) durch Induktion der Expression von Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), dem Enzym, das Tryptophan zu N-Formylkynurenin umwandelt (Fujigaki et al., 2001; Wichers und Maes, 2004). Dadurch wird Tryptophan vom 5-HT-Weg zum Kynurenin-Weg überführt, was zu einer Abnahme der 5-HT-Spiegel führt. Eine Interferonbehandlung von chronischen Hepatitis C-Patienten zieht also eine Abnahme des Serum-Tryptophanspiegels und einen Anstieg des Serum-Kynureninspiegels nach sich (Bonaccorso et al., 2002a).

### 1.2.6.2 Induktion von Zytokinen

IFN- $\alpha$  aktiviert eine komplexe Kaskade von sekundären Zytokinen, peripher als auch zentral. Die Produktion der verschiedenen Zytokine wird dabei induziert oder inhibiert (Übersicht bei Taylor und Grossberg, 1998). Für das Auftreten von Depressionen könnte die Immunstimulation und Induktion proinflammatorischer Zytokine verantwortlich sein, insbesondere ein Anstieg des Interleukin-6 (IL-6) (Dentino et al., 1999; Leonard und Song, 1996; Leonard, 2001a+b; Maes, 1995; Maes, 1999; Sluzewska et al., 1996; Song et al., 1998; van West und Maes, 1999; Wichers und Maes, 2002). Aufgrund ihrer zentraltoxischen Wirkung können Zytokine Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bzw. hirnrorganische Veränderungen zur Folge haben, Zytokinanstiege werden aber auch mit der Entstehung des Grippekomplexes, bestehend aus Fieber, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit, in Zusammenhang gebracht (Dantzer, 2001; Reichenberg et al., 2001).

### 1.2.6.3 Veränderungen der Schilddrüsenfunktion

Bei der Behandlung mit IFN- $\alpha$  werden sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosen beobachtet (Vassilopoulou, 1994; Sachithanandan et al., 1997; Dalgard et al., 2002). Hypothyreoidismus kann zu Depressionen und Müdigkeit führen. Bei psychiatrischen Veränderungen sollten daher auch immer die Schilddrüsenparameter abgeklärt werden.

### 1.2.6.4 Interferonwirkung an Opiatrezeptoren

Diverse Amphetaminstudien haben gezeigt, dass Interferone an Opiatrezeptoren agonistisch wirken und über diese Rezeptoren zentrale serotonerge, dopaminerge und glutamerge Veränderungen bewirken können (Ho et al., 1992; Valentine et al., 1998).

Veränderungen im glutamergen System führen ebenso wie direkte Wirkungen an Opiatrezeptoren vor allem bei Suchtpatienten zu entzugsähnlichen Symptomen oder erhöhtem Suchtdruck. Daneben können durch Aktivierung des glutamergen sowie des dopaminergen Systems psychotische Symptome ausgelöst werden.

Zusammenfassend wurden bisher mehrere Hypothesen über die Ursachen der Interferon-nebenwirkungen aufgestellt. Ausgehend davon wurden bis dato verschiedene Therapieansätze entwickelt und erprobt, um diese Nebenwirkungen zu therapieren.

## 1.2.7 Kontraindikationen der Interferontherapie bei chronischer Hepatitis

### C

Die Kontraindikationen für eine Therapie mit IFN- $\alpha$  sind in Tabelle 1.5 aufgeführt. Aus dieser Tabelle wird deutlich, dass die Kontraindikationen ein großes Versorgungsproblem für Patienten mit

psychischen Erkrankungen sowie für Patienten mit Substanzabhängigkeit darstellen. Aktuell bestehende Depressionen und Psychosen sowie aktueller Drogen- und Alkoholabusus gelten als absolute Kontraindikation für eine Interferontherapie (Schmiegel, 2004; NIH, 1997 und 2002; Fleig et al., 2004). Depressionen in der Anamnese sind relative Kontraindikationen. Für eine Therapie mit Ribavirin spielt eine psychiatrische Anamnese keine Rolle.

**Tabelle 1.5: Kontraindikationen für eine Therapie mit IFN- $\alpha$  (Schäfer und Berg, 2005)**

<b>absolute Kontraindikationen</b>	<b>relative Kontraindikationen</b>
Leberzirrhose Child-C	Leberzirrhose Child-B
aktueller intravenöser Drogenabusus	höheres Alter (über 65 Jahre)
Alkoholabusus	fragwürdige Motivation
Schwangerschaft	Hyper-/Hypothyreose
Depression/ Psychosen/ zerebrales Anfallsleiden	in der Vorgeschichte Depressionen
schwere Allgemeinerkrankungen, AIDS	reduzierter Allgemeinzustand
Autoimmunerkrankungen	Vorhandensein weiterer Erkrankungen
funktionierendes Nierentransplantat	chronische Niereninsuffizienz
Leukopenie < 1,5/nl	Leukozyten 1,5/nl bis 2,0/nl
Thrombopenie < 50/nl	Thrombozyten zwischen 50/nl bis 100/nl
	Methadonsubstitution

### **1.3 Spezielle Probleme der Hepatitis C – Therapie bei psychiatrischen Patienten und bei Suchtpatienten**

Die Rückfallgefahr in den intravenösen Drogenkonsum mit entsprechendem Reinfektionsrisiko zusammen mit den bis vor wenigen Jahren noch schlechten Behandlungsergebnissen (Heilungschancen bis 1998 noch meist unter 30%) führten in der Vergangenheit zu der Ansicht, dass psychiatrisch Erkrankte sowie aktive Drogenkonsumenten und Methadonsubstituierte von einer IFN-Behandlung ausgeschlossen werden sollten. Weitere Argumente gegen eine Behandlung sind die schlechte Compliance dieser Patientengruppe und das möglicherweise erhöhte Risiko für die Entwicklung psychischer Nebenwirkungen durch IFN- $\alpha$ . Diese Kontraindikationen wurden schon 1997 in den Behandlungsleitlinien der chronischen Hepatitis C vom National Institute of Health (NIH) und auch 1999 in der Europäischen Konsensus Konferenz (EASL) aufgeführt (NIH, 1997 und 2002; EASL, 1999). Aktiver unkontrollierter Drogenmissbrauch stellt für eine antivirale Therapie der Hepatitis C laut deutschen Leitlinien eine wichtige Kontraindikation dar (Fleig et al., 2004); nach den Behandlungsleitlinien des National Institute of Health ist sie jedoch bei Patienten mit kontrolliertem aktiven Drogenkonsum und stabiler sozialer Situation möglich (NIH, 2002).

#### **1.3.1 Spezielle Probleme bei der Therapie psychiatrischer Patienten**

Bei Patienten mit Drogenabhängigkeit ist eine erhöhte Komorbiditätsrate mit psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Dazu gehören Persönlichkeitsstörungen (narzistisch, antisozial, borderline), Drogenpsychosen, Depressionen und Angsterkrankungen (Busto et al., 1996; Decker und Ries, 1993; Galeazzi et al., 1995; Rounsaville et al., 1982). Zudem treten durch Traumatisierungserfahrungen in Kindheit und Adoleszenz gehäuft Suizidversuche auf. Einige Studien zeigten jedoch, dass diese Patienten nicht von einer Interferontherapie ausgeschlossen werden sollten, da bezüglich der Compliance, Abbruchrate und Nebenwirkungshäufigkeit keine Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe bestanden (Übersicht bei Schäfer et al., 2004).

#### **1.3.2 Spezielle Probleme bei der Therapie von Suchtpatienten**

In Deutschland beträgt die Zahl der Konsumenten harter Drogen etwa 250.000 bis 300.000. Die Anzahl der Konsumenten mit i.v.-Drogenkonsum wird dabei auf circa 100.000 bis 150.000 geschätzt

(Bundesministerium für Gesundheit und Soziales, 2003). Ein besonderes Problem der Interferontherapie bei Drogensüchtigen stellt die Ähnlichkeit mancher Interferonnebenwirkungen (Fieberkrämpfe, Muskelkrämpfe, Unruhe, Zittern, Schlaflosigkeit) mit Entzugserscheinungen dar. Diese Nebenwirkungen führen zu einem erhöhten Rückfallrisiko in der Fehlannahme, durch Drogenkonsum die Beschwerden zu minimieren (Renault et al., 1987).

Im Jahre 1995 wurden etwa 15.000 Opiatabhängige substituiert (Verthein et al., 1996), 2002 lag die Anzahl der Substituierten schon bei 46.200 (DHS, 2003), für 2004 wird die Anzahl auf etwa 60.000 geschätzt (COBRA, 2005). Etwa 42.000 Opiatabhängige leiden unter einer chronischen HCV-Infektion, etwa 6.000 unter einer HIV-Infektion. Etwa 4.000 Abhängige sind HIV/HCV koinfiziert. Etwa 40.000 Patienten mit IVDU und chronischer Hepatitis C sind an Versorgungszentren angegliedert, wobei circa 25% davon behandlungsbedürftig sind. Derzeit finden pro Jahr circa 500 HCV-Therapien statt (5%, vgl. COBRA, 2005).

Die Substitutionsbehandlung mit Methadon wurde 1965 von Dole und Nyswander in den Niederlanden begründet. Erst 1988 wurden Substitutionsprogramme auch in der Bundesrepublik Deutschland eingeführt. Die Rahmenbedingungen und Zielsetzungen dieser Programme sind innerhalb der einzelnen Bundesländer unterschiedlich und haben sich zudem häufig geändert. Generell zielt die Substitutionsbehandlung auf einen mehrjährigen Behandlungszeitraum ab (Schäfer et al., 2000a). Aus internistischer Sicht werden methadonsubstituierte Patienten als noch drogenabhängig und damit als nicht-therapiegeeignet angesehen. Aus suchttherapeutischer Sicht muss diese Position differenzierter betrachtet werden. Nach den Konsensusrichtlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) sollte eine antivirale Therapie der chronischen HCV-Infektion bei Drogenkonsumenten nach Möglichkeit während einer Substitutionstherapie angeboten werden, da hier in der Regel eine besonders intensive suchtmedizinische Anbindung besteht. Im Rahmen der täglichen Methadonabgabe werden regelmäßig Alkohol- und Drogenkontrollen durchgeführt, so dass die Stabilität der Patienten leichter beurteilt werden kann. Ebenso erfolgreich können Drogenabhängige, bei denen während oder kurz nach der Entzugsbehandlung mit der HCV-Therapie begonnen worden ist, behandelt werden (Backmund et al., 2001). In den aktuellen deutschen und amerikanischen Behandlungsleitlinien wird eine Interferontherapie unter Methadonsubstitution nicht mehr als Kontraindikation angesehen (Fleig et al., 2004; NIH, 2002).

## 1.4 Therapie und Prävention psychiatrischer Nebenwirkungen

### 1.4.1 Therapie

Beim Auftreten von psychiatrischen Nebenwirkungen wird oft eine Dosisreduktion empfohlen, beim Auftreten von suizidalen Gedanken wird die Therapie meist abgebrochen (Renault, 1987; McDonald, 1987; Valentine et al., 1998). In der Vergangenheit konnte ein Abbruch der Therapie aufgrund der erhöhten Rückfallrate (Relapse) nach Therapieende noch toleriert werden, die Kombinationstherapie mit Ribavirin hat die Prognose aber deutlich verbessert, so dass ein Therapieabbruch, wenn möglich, umgangen werden sollte.

Um einen Therapieabbruch zu vermeiden, wurden zur Behandlung von Interferonnebenwirkungen, ausgehend von den bisherigen Kenntnissen über die Wirkungsweise des IFN- $\alpha$  (siehe Kapitel 1.4.2), verschiedene Therapieansätze erprobt. So konnten klinische Studien und Forschungsergebnisse zeigen, dass es möglich ist, IFN- $\alpha$ -Toxizität zu lindern (Valentine und Meyers, 1995; Valentine et al., 1995 und 1998). Medikamente hierfür sind Antidepressiva, Psychostimulantien und Opioid-Antagonisten (Valentine et al., 1998).

#### 1.4.1.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Unter den Antidepressiva fällt bei der Behandlung von IFN-induzierten Depressionen den Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) eine besondere Rolle zu. SSRI sind in den letzten Jahren zur Standardtherapie bei Depressionen geworden, besonders aufgrund ihrer einfachen Handhabung (Gabe 1x/d), dem Fehlen aktiver Metabolite (beschränkte Interaktion mit Cytochrom P450), der linearen Pharmakokinetik, ihrem vertretbaren Nebenwirkungsprofil und ihrer geringeren Kardiotoxizität gegenüber trizyklischen Antidepressiva.

In einer ersten Fallstudie berichteten Levenson und Fallon 1993 über eine erfolgreiche Behandlung der IFN- $\alpha$  Depressionen mit Fluoxetin: Depressionen nahmen ab und nach Beendigung der Interferontherapie konnte auch die antidepressive Medikation eingestellt werden. Durch die antidepressive Therapie besserten sich bei dem Patienten dieser Studie ebenfalls die anhaltende Müdigkeit sowie die grippeähnlichen Symptome.

Kraus und Kollegen (2002) behandelten in ihrer Studie Patienten, bei denen IFN- $\alpha$ -induzierte Depressionen auftraten, mit dem SSRI Paroxetin. In 79% der Fälle war die Behandlung erfolgreich, die Patienten konnten ihre IFN- $\alpha$ -Therapie beenden. Die restlichen 21% schieden aufgrund von epileptischen Anfällen bzw. Paroxetin-induzierter Übelkeit aus der Behandlung aus.

Auch Citalopram ist ein vielfach angewendeter SSRI. Dieses Antidepressivum hat nur wenige

metabolische Nebenwirkungen (Tan und Levin, 1999). Es wurde gezeigt, dass Citalopram die depressiven Symptome, die im Zuge einer Interferontherapie auftreten können, wie depressive Stimmung, Melancholie, Schlafstörungen, Angst, Konzentrationsstörungen und psychomotorische Verlangsamung sehr effektiv verbessern kann. Zudem zeigte es eher antriebssteigernde Wirkung und fehlende sedative Effekte. Wirksame Dosen lagen zwischen 10 und 20 mg/Tag.

Wegen der Sorge um einen verminderten Metabolismus und eine herabgesetzte Clearance wird die antidepressive Therapie bei Patienten mit Lebererkrankungen häufig mit einer niedrigeren Dosis begonnen. In einer Studie von Gleason und Kollegen (Gleason et al., 2004) wurden bei 15 Patienten mit Hepatitis C und Majorer Depression die Plasmaspiegel während einer 8-wöchigen Behandlung untersucht. Die Tendenz ging dahin, dass Patienten, die mit IFN- $\alpha$  behandelt wurden, niedrigere Plasmaspiegel hatten. Citalopram wurde von allen gut vertragen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Majorer Depression und Hepatitis C, aber ohne den Nachweis einer schweren Lebererkrankung, die gewöhnlich empfohlene Dosis von Citalopram gut vertragen. Schon in einer vorherigen Studie zeigten Gleason et al. (2002), dass Citalopram sich nicht ungünstig auf die Leberfunktion auswirkt. Die untersuchten Leberparameter ASAT, ALAT und  $\gamma$ -GT änderten sich nicht signifikant.

**Tabelle 1.6: Unerwünschte Nebenwirkungen nach Citalopramgabe bei Patienten mit Hepatitis C und Majorer Depression (Gleason et al., 2004)**

unerwünschte Nebenwirkung	n	%
Gastrointestinale Störung	7	38,9
• Übelkeit	5	27,8
• Verstopfung	1	5,6
• Durchfall	1	5,6
Sexuelle Dysfunktion	7	38,9
• Anorgasmie	5	27,8
• verzögerte Ejakulation	1	5,6
• unspezifisch	1	5,6
Kopfschmerzen	4	22,2
Schlaflosigkeit	3	16,7
Somnolenz	3	16,7
Angst	3	16,7
Vermehrte Transpiration	3	16,7
Mundtrockenheit	2	11,1
Gähnen	2	11,1

#### 1.4.1.2 Opioid-Antagonisten

Valentine und Kollegen behandelten einige ihrer Studienpatienten in einer offenen, unkontrollierten Studie, die während der Therapie ihrer hämatologischen Erkrankungen an Interferonnebenwirkungen litten, mit Naltrexon, einem Opioid-Antagonisten. Die Patienten, die die Nebenwirkungen des Naltrexon tolerierten, zeigten daraufhin eine wesentliche Besserung ihrer neurotoxischen Interferonnebenwirkungen (Valentine et al., 1995).

#### 1.4.2 Prävention

Wie aus der Literatur ersichtlich wird, können bei mehr oder weniger jedem Patienten psychiatrische Interferonnebenwirkungen wie Depressionen auftreten. Konsequenterweise stellt sich nun die Frage, ob nicht eine pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung besonders bei Patienten aus Risikogruppen präventiv sein könnte. Bis dato liegen noch keine kontrollierten Daten zur prophylaktisch-antidepressiven Behandlung einer möglichen Interferondepression bei Hepatitis C-Patienten vor. Zurzeit liegt erst eine prospektive und kontrollierte Fallstudie bei Melanompatienten vor, die die Wirksamkeit einer antidepressiven Vorbehandlung für die Prävention von IFN- $\alpha$ -induzierten Depressionen ohne psychiatrische Komorbidität untersuchte. Musselman und Kollegen konnten tatsächlich zeigen, dass eine Vorbehandlung mit dem Antidepressivum Paroxetin die Inzidenz von Depressionen signifikant reduzierte (Musselman et al., 2001).

## 2 Fragestellung

Die bisherigen Ausführungen zeigen, dass die HCV-Therapie mit IFN- $\alpha$  sehr effektiv geworden ist, jedoch die Effektivität unter anderem stark durch psychiatrische Nebenwirkungen, insbesondere depressiven Stimmungsschwankungen bis hin zur manifesten Depression, während der Therapie eingeschränkt wird. Um die Lebensqualität und Therapieeffizienz für Patienten während einer HCV-Therapie deutlich zu erhöhen, sollte in der im Folgenden dargestellten kontrollierten Pilotstudie bei psychiatrischen Patienten mit oder ohne Suchterkrankung die Wirksamkeit einer antidepressiven Vorbehandlung mit dem SSRI Citalopram untersucht werden.

Insbesondere war es Ziel der Arbeit zu untersuchen, ob

- eine prophylaktische Vorbehandlung mit dem Antidepressivum Citalopram bei der medikamentösen Therapie der chronischen Hepatitis C mit IFN- $\alpha$  eine präventive Wirksamkeit zeigt und somit auch psychiatrisch vorbelastete Patienten erfolgreich behandelt werden können,
- die Gabe des SSRI Citalopram beim Auftreten von IFN-induzierten Depressionen wirksam ist,
- sich psychiatrisch vorerkrankte und präventiv vorbehandelte Patienten in der Response auf eine Therapie mit IFN- $\alpha$  von der Kontrollgruppe unterscheiden.

### 3 Material und Methode

#### 3.1 Patientenkollektiv

45 Hepatitis C-erkrankte Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren - von 26 bis 65 Jahren - wurden in die Studie aufgenommen, davon 30 (66,7%) männliche und 15 (33,3%) weibliche Personen. Alle Patienten wurden von der Psychiatrischen Klinik der Charité Berlin in Zusammenarbeit mit der gastroenterologischen Ambulanz des Virchow-Klinikums und mehreren internistischen Praxen in Berlin rekrutiert. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité -Campus Mitte, geprüft und genehmigt.

Als Einschlusskriterien für unsere Studie galten:

- eine Indikation zur antiviralen Kombinationstherapie mit Peginterferon-alpha-2b plus Ribavirin,
- der serologische Nachweis einer chronischen Hepatitis C-Infektion mit positivem anti-HCV Test und Serum HCV-RNA > 1000 IU/ml mittels quantitativem HCV-RNA-Testverfahren (AMPLICOR<sup>®</sup>, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ),
- ein negativer Urin- oder Serum- Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen innerhalb 24 Stunden vor Einnahme der ersten Medikamentendosis,
- zwei anerkannte Kontrazeptionsmethoden, die während der Einnahme der Medikation und während der 24 Wochen nach Absetzen angewandt werden mußten.

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt :

- aktueller Alkoholkonsum oder i.v.-Drogenmißbrauch,
- antidepressive Therapie in den drei Monaten vor Beginn der Interferonbehandlung,
- Prophylaxe oder Langzeitmedikation mit Antidepressiva, Mood-Stabilizern oder Antipsychotika,
- Behandlung mit systemischer anti-neoplastischer oder immunmodulatorischer Medikation (einschließlich supraphysiologischer Dosen von Steroiden oder Bestrahlung) innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn und während der gesamten Dauer der Prüfung,
- immunsupprimierte Patienten,
- nicht Hepatitis C-Virus bedingte chronische Hepatitis (z.B. Hämochromatose, Autoimmunhepatitis,

metabolische oder alkoholbedingte Lebererkrankung),

- Zeichen eines hepatozellulären Karzinoms innerhalb von 2 Monaten vor der Randomisierung bei Vorliegen einer Zirrhose oder Übergang zu einer Zirrhose,
- dekompensierte Leberzirrhose oder Lebererkrankung (Child Pugh Grad B oder C) oder grenzwertig kompensierte Lebererkrankung,
- Ösophagusvarizenblutung in der Anamnese,
- Hämoglobin < 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern,
- 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 < 1.500/ $\mu$ l oder Thrombozytopenie < 90.000/ $\mu$ l,
- Serumkreatinin < 1,5 mg/dl,
- Epilepsie,
- Autoimmunerkrankungen (z. B. chronisch entzündliche Darm-Erkrankungen, idiopathische thrombozytische Purpura, Lupus erythematodes, Sklerodermie, schwache Psoriasis, rheumatoide Arthritis etc.),
- chronische Lungenerkrankung 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, zebrovaskuläre Durchblutungsstörung oder andere signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen),
- Organtransplantation,
- Krebserkrankung oder jede andere schwere Erkrankung, die ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellt,
- Hinweis auf schwere Retinopathie (z.B. CMV-Retinitis oder Makuladegeneration),
- fehlende Bereitschaft des Patienten.

Die Gesamtstichprobe wurde in drei Subgruppen zu je 15 Patienten unterteilt: Zwei Experimentalgruppen mit psychiatrischer Vorerkrankung, von denen eine vor IFN- $\alpha$ -Therapie mit Citalopram vorbehandelt wurde (Gruppe 1) und die andere nicht (Gruppe 2). Als Kontrollgruppe (Gruppe 3) fungierten nicht-psychiatrisch vorerkrankte Patienten, die auch nicht mit dem SSRI Citalopram vorbehandelt wurden.

Auswahlkriterium für die depressionsprophylaktische Vorbehandlung war das Bestehen leichter depressiver Symptome vor Therapiebeginn. Die drei Gruppen bestanden jeweils aus 10 männlichen

und 5 weiblichen Patienten. Die Kontrollgruppe unterschied sich im Alter von den beiden übrigen Gruppen, wobei sich diese Differenz zufällig ergab und nicht mit dem gewählten Studiendesign zusammenhing.

**Tabelle 3.1: Summarische Darstellung des Patientenkollektivs**

	<b>Gesamt (n = 45)</b>	<b>psych. Erkr. m. AD (n = 15)</b>	<b>psych. Erkr. o. AD (n = 15)</b>	<b>Kontrolle (n = 15)</b>	<b>F</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
<b>Alter</b>	45,1 ± 11,03	40 ± 5,75	40,2 ± 10,70	55 ± 8,75	14,87	2	≤ 0,001
<b>männliches Geschlecht (%)</b>	30 (66,7)	10 (66,7)	10 (66,7)	10 (66,7)			n.s.
<b>Genotyp (%)</b>							n.s.
<b>1</b>	33 (73,3)	10 (66,7)	9 (60)	14 (93,3)			
<b>2</b>	1 (2,2)	-	1 (6,7)	-			
<b>3</b>	10 (22,2)	4 (26,7)	5 (33,3)	1 (6,7)			
<b>4</b>	1 (2,2)	1 (6,7)	-	-			

**AD = Antidepressivum; n = Anzahl der Patienten**

### 3.1.1 Psychiatrische Vordiagnosen

Vor Studienbeginn untersuchte ein erfahrener Psychiater alle Patienten nach den Kriterien der DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994). In der Gruppe 1 wiesen fünf Patienten eine affektive Störung, acht Patienten eine Persönlichkeitsstörung und zwei Patienten eine schizoaffektive Störung auf. Neun Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapie in Substitution. In Gruppe 2 wiesen sieben Patienten eine affektive Störung, sieben Patienten eine Persönlichkeitsstörung und ein Patient eine schizoaffektive Störung auf. Hier waren ebenfalls neun Patienten in Substitution. Die psychiatrischen Patienten erhielten während der Interferontherapie keine Psychopharmaka außer der antidepressiven Studienmedikation. Bei der Kontrollgruppe (Gruppe 3) wurden in der psychiatrischen Exploration keine Hinweise auf vorbestehende psychiatrische Erkrankungen oder aktuelle psychische Auffälligkeiten gefunden (vgl. Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2: Psychiatrische Vordiagnosen der Patienten aus Gruppe 1 und 2 nach DSM-IV Kriterien**

<b>Psychiatrische Vordiagnosen</b>	<b>Gruppe 1 (n = 15)</b>	<b>Gruppe 2 (n = 15)</b>
<b>affektive Störung</b>	3 (20%)	2 (13,3%)
<b>affektive Störung und Methadon</b>	2 (13,3%)	5 (33,3%)
<b>Persönlichkeitsstörung</b>	2 (13,3%)	4 (26,7%)
<b>Persönlichkeitsstörung und Methadon</b>	6 (40%)	3 (20%)
<b>schizoaffektive Störung</b>	1 (6,7%)	
<b>schizoaffektive Störung und Methadon</b>	1 (6,7%)	1 (6,7%)

**Gruppe 1: Patienten mit Citalopram-Vorbehandlung; Gruppe 2: Patienten ohne Citalopram-Vorbehandlung**

### 3.1.2 Alkohol, Drogen und Medikamente während der Therapie

Während der Interferontherapie wurden speziell bei den Substitutionspatienten zur Überprüfung der Compliance regelmäßige Urintests durchgeführt. Vor Therapiebeginn wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass sowohl bei Alkoholkonsum als auch bei Rückfall in den i.v.-Drogenkonsum die IFN-Therapie beendet werden könnte. Der Beigebrauch von Cannabis war allgemein verbreitet. Da dies nach bisherigen Erkenntnissen keinen Einfluss auf die IFN-Therapie hat, wurde es in Maßen toleriert.

### 3.1.3 Behandlung

Alle in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten eine Standardtherapie mit pegyliertem IFN- $\alpha$ -2b (1,5  $\mu$ g/kg/Woche s.c.) und Ribavirin (800-1200 mg/Tag, gewichtsadaptiert), für 48 Wochen bei den Genotypen 1/4 oder 24 Wochen bei den Genotypen 2/3. Bei den Patienten, welche nach drei Monaten noch keine Response auf die Behandlung in Form einer negativen HCV-PCR entwickelt hatten, wurde die Therapie abgebrochen.

Die 15 Patienten der Gruppe 1 bekamen zwei Wochen vor Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie 20 mg Citalopram pro Tag. Bei auftretender Übelkeit oder Magen-Darm-Problemen wurde die Dosis von 20 mg Citalopram auf 2 Gaben morgens und mittags verteilt. Diese Nebenwirkungen traten meistens in den ersten Tagen vorübergehend auf. Eine Dosisreduktion erfolgte nur bei schwerwiegenden Nebenwirkungen und soweit diese der Studienmedikation zuzuschreiben waren. Alle anderen Patienten begannen die IFN- $\alpha$ -Therapie ohne antidepressive Vorbehandlung, erhielten aber im Falle des Auftretens einer depressiven Symptomatik unter IFN- $\alpha$  ebenfalls eine antidepressive Behandlung mit 20 mg/d Citalopram. Patienten der Gruppe 1 wurden im Falle einer Depression trotz Citalopram-Prophylaxe zusätzlich mit dem Antidepressivum Mirtazapin 30-60 mg/d behandelt, da dieses ein von Citalopram verschiedenes Rezepturprofil aufweist.

Patienten mit Suchtvorerkrankung erhielten eine Substitutionstherapie mit Methadon oder Polamidon. Hier war die Dosis variabel und variierte individuell, je nach Substitutionsdauer und Schwere der Abhängigkeit.

Das Interferon wurde von den Patienten nach ausführlicher Anleitung selbst subkutan injiziert. Alle zwei Wochen stellten sie sich bei dem behandelnden Hepatologen und - je nach Bedarf - monatlich bzw. wöchentlich in der psychiatrischen Ambulanz vor. Der psychopathologische Status wurde von einem erfahrenen Psychiater nach DSM-IV-Kriterien erhoben. Depressivität wurde darüberhinaus mittels Selbst- und Fremdratingskalen (siehe Punkt 3.2) vor und während der Behandlung erhoben. Als weitere Symptome wurden Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, suizidale Gedanken und Suchtdruck gegenüber illegalen Drogen und Alkohol über die gesamte Therapiezeit erfragt. Alle Patienten, die die Therapie aufgrund somatischer oder psychiatrischer Symptomatik abbrechen mussten, wurden als Therapieabbruch („Drop-out“) gewertet.

### 3.2 Psychiatrische Skalen

Um eine depressive Symptomatik vor und während der IFN- $\alpha$ -Therapie zu erfassen, verwendeten wir drei Depressionsskalen: Zwei Fremdratingskalen und eine Selbstratingskala. Als Fremdrating wurden die MADRS (Montgomery-Asperg-Depression-Scale, Montgomery & Asperg, 1979) sowie die HAMD (Hamilton-Depression-Scale, Hamilton, 1960) eingesetzt.

Die Montgomery Asperg Depression Rating Scale ist eine kurze, 10 Items umfassende Fremdbeurteilungsskala, die zur Quantifizierung depressiver Störungen im Erwachsenenalter dient. Die 10 Items umfassen die häufigsten Symptome bei Depression: (1) Sichtbare Traurigkeit, (2) berichtete Traurigkeit, (3) innere Spannung, (4) Schlaflosigkeit, (5) Appetitverlust, (6) Konzentrationsschwierigkeiten, (7) Untätigkeit, (8) Gefühllosigkeit, (9) pessimistische Gedanken und

(10) Selbstmordgedanken. Die Skala dokumentiert vor allem die psychische Seite der Depression (Übersicht bei Gerlicher, 2002).

Jedes der Items wird auf einer 7-stufigen Skala von 0 bis 6 gemäß des Schweregrades der Auswertung bewertet. Die Summe aller Items variiert zwischen 0 und 60 und gibt Aufschluss über den Schweregrad der Symptomatik.

Da Montgomery und Asperg keine Richtlinien zur Einteilung der Summenscores in Schweregrade vorgaben, wird bei der Auswertung der vorliegenden Studie nach Snaith et al. (1986) vorgegangen.

**Tabelle 3.3: Gradeinteilung des MADRS nach Snaith et al. (1986)**

<b>Grad der Depression</b>	<b>Summenscore</b>	<b>Notwendigkeit einer Behandlung</b>
schwer	35 - 60	sicher
mäßig	20 - 34	möglich
leicht	7 - 19	möglich
gesund	0 - 6	keine

Die Hamilton Depression Scale wurde 1959 von M. Hamilton entwickelt. Der Fragebogen dient als Hilfsmittel zur Untersuchung des Grades einer depressiven Störung. Es handelt sich um eine Fremdbeurteilungsskala mit ursprünglich 17 Items und einer starken Betonung von psychomotorischen Symptomen und Somatisierung (Gerlicher, 2002). Später wurde sie auf 21 Items erweitert. Der Test evaluiert verschiedene Symptome, die mit einer Depression assoziiert sind (Stimmungsänderungen, suizidale Tendenzen, Interessensverlust, gastrointestinale Beschwerden, Migräne, Angst, Schlafstörungen, Hypochondrie und Gewichtsverlust). Die jeweils mehrstufigen Skalen beschreiben ein Symptom in ansteigender Intensität. Aus den einzelnen Skalen wird ein Summenscore gebildet. Bei der von uns verwendeten Skala mit 21 Items konnte ein maximaler Punktwert von 65 erreicht werden. Ähnlich wie bei der MADRS gab auch Hamilton keine Einteilung des Schweregrades der depressiven Symptomatik anhand von Summenscores vor. Mowbray (1972) verwendete in seiner Studie eine Einteilung in die fünf Stufen „gesund“, „leicht“, „mäßig“, „schwer“, „sehr schwer“. Um die Vergleichbarkeit zur MADRS zu gewährleisten, wurde entsprechend Snaith et al. (1986) eine 4-stufige Einteilung vorgenommen. Der maximale Punktwert beträgt 65; bei einem Punktwert über 19 wird von einer Depression ausgegangen.

**Tabelle 3.4: Gradeinteilung der HAMD-Summenscores**  
(modifiziert nach: Mowbray,1972)

Grad	Summenscore
schwer	45 - 65
mäßig	30 - 44
leicht	15 - 29
gesund	0 - 14

Es muss jedoch betont werden, dass diese Skalen primär der Verlaufsbeobachtung dienen. Das Vorhandensein einer Depression wurde daher klinisch anhand der DSM-IV-Kriterien („Major Depression“) durch einen erfahrenen Psychiater geprüft und entsprechend diagnostisch eingeordnet.

Für Selbstratings diente das BDI (Beck's Depression Inventory, A. Beck et al., 1965). Das BDI ist eine aus 21 Items bestehende Selbstrating-Skala zur Messung der Schwere depressiver Symptomatik. Die Symptome werden jeweils auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden/keine Veränderung gegenüber früher) bis 3 (stark vorhanden/starke Veränderung gegenüber früher) gemessen. Es ergeben sich für jeden Messzeitpunkt Gesamtscores zwischen 0 und 63 Punkten. Während Scores bis einschließlich 10 Punkten als normale Stimmungsschwankungen gelten, zeigen Werte zwischen 11 und 20 Punkten leichte, Werte zwischen 21 und 30 Punkten mittlere und Werte über 30 Punkten schwere Depressivität an. Das BDI eignet sich als Messinstrument zur Verlaufsmessung.

Mit Hilfe dieser Skalen wurden depressive Symptome vor Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie sowie nach einem Monat, nach drei Monaten und nach sechs Monaten Therapie erhoben. Fremdratings erfolgten durch erfahrene Ärzte, während die BDI-Skala von den Patienten selbst ausgefüllt wurde.

Um zu überprüfen, ob die Rating-Skalen die Depressivität ähnlich erfassen, führten wir eine interne und eine externe Validierung durch, indem Korrelationen nach Pearson über die einzelnen Messzeitpunkte für die jeweiligen Skalen miteinander verglichen wurden. Wie Tabelle 3.5 ausweist, ergaben sich für die Fremdratingskalen MADRS und HAMD erwartungsgemäß für alle vier Messzeitpunkte hochsignifikante Korrelationen ( $r =$  zwischen 0,805 und 0,920,  $p \leq 0,001$  für alle Zeitpunkte). Dies spricht dafür, dass beide Skalen Depressivität ähnlich erfassen.

**Tabelle 3.5: Korrelationen der Fremdratings MADRS und HAMD**

	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Zeitpunkt 0</b>	45	0,847***	≤ 0,001
<b>Zeitpunkt 1</b>	45	0,824***	≤ 0,001
<b>Zeitpunkt 2</b>	45	0,920***	≤ 0,001
<b>Zeitpunkt 3</b>	42	0,805***	≤ 0,001

**Abkürzungen:** MADRS = Montgomery Asperg Depression Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Scale; n = Anzahl der Patienten; alle Korrelationen: Pearson (r); Zeitpunkt 0 = Zeitpunkt vor Therapiebeginn; Zeitpunkt 1 = Zeitpunkt nach einem Therapiemonat; Zeitpunkt 2 = Zeitpunkt nach drei Therapiemonaten; Zeitpunkt 3 = Zeitpunkt nach sechs Therapiemonaten

Die Korrelationen für die verschiedenen Messzeitpunkte zwischen Fremd- und Selbstrating (MADRS mit BDI bzw. HAMD mit BDI) fallen hingegen sehr unterschiedlich aus. Während MADRS- und BDI-Scores vor IFN- $\alpha$ -Therapie und nach einem Therapiemonat hochsignifikant korrelieren (r = zwischen 0,516 und 0,506, p zwischen ≤ 0,001 und 0,004), fällt die Korrelation nach drei Monaten Interferontherapie auf r = 0,347 (p = 0,060) ab. Nach sechs Monaten findet sich wiederum ein signifikanter Zusammenhang zwischen MADRS und dem BDI (r = 0,479, p = 0,028), wie Tabelle 3.6 zeigt.

**Tabelle 3.6: Korrelationen der Fremd- und Selbstratings MADRS und BDI**

	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Zeitpunkt 0</b>	44	0,516**	0,001
<b>Zeitpunkt 1</b>	30	0,506**	0,004
<b>Zeitpunkt 2</b>	30	0,347	0,060
<b>Zeitpunkt 3</b>	21	0,479*	0,028

**Abkürzungen:** MADRS = Montgomery Asperg Depression Rating Scale; BDI = Beck's Depression Inventory; n = Anzahl der Patienten; alle Korrelationen: Pearson (r); Zeitpunkt 0 = Zeitpunkt vor Therapiebeginn; Zeitpunkt 1 = Zeitpunkt nach einem Therapiemonat; Zeitpunkt 2 = Zeitpunkt nach drei Therapiemonaten; Zeitpunkt 3 = Zeitpunkt nach sechs Therapiemonaten

Aus Tabelle 3.7 ergibt sich: Der Zusammenhang zwischen den HAMD- und den BDI-Scores ist vor Therapiebeginn sowie nach einem Therapiemonat hoch signifikant (r = zwischen 0,540 und 0,400, p

zwischen 0,002 und 0,007). Nach drei Therapiemonaten korrelieren die Werte noch immer ( $r = 0,415$ ,  $p = 0,020$ ). Hier findet sich nun aber nach sechs Therapiemonaten kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Fremd- und Selbstratings mehr ( $r = 0,204$ ,  $p = 0,376$ ).

**Tabelle 3.7: Korrelationen der Fremd- und Selbstratings HAMD und BDI**

	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Zeitpunkt 0</b>	44	0,400**	0,007
<b>Zeitpunkt 1</b>	30	0,540**	0,002
<b>Zeitpunkt 2</b>	30	0,415*	0,022
<b>Zeitpunkt 3</b>	21	0,204	0,376

**Abkürzungen:** HAMD = Hamilton Depression Scale; BDI = Beck's Depression Inventory; n = Anzahl der Patienten; alle Korrelationen: Pearson (r); Zeitpunkt 0 = Zeitpunkt vor Therapiebeginn; Zeitpunkt 1 = Zeitpunkt nach einem Therapiemonat; Zeitpunkt 2 = Zeitpunkt nach drei Therapiemonaten; Zeitpunkt 3 = Zeitpunkt nach sechs Therapiemonaten

### 3.3 Internistische Parameter

Vor Beginn, nach einem halben Jahr sowie nach Abschluss der IFN- $\alpha$ -Therapie wurden von allen Patienten die  $\gamma$ -GT-, ASAT- und ALAT-Werte und die Viruslast gemessen. Die Verringerung der Viruslast gilt als Indiz für den Therapieerfolg durch IFN- $\alpha$ , während  $\gamma$ -GT, ASAT und ALAT zur Kontrolle der Leberbelastung gelten.

### 3.4 Statistische Methode

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit SPSS 11.5 berechnet. Das Signifikanzniveau wurde konventionell auf 0,05 gesetzt. Normalverteilte Daten gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test wurden mit parametrischen, nicht-normalverteilte Daten mit nonparametrischen Verfahren ausgewertet. Bei angenommenem Intervallskalenniveau sind für normalverteilte Daten die Voraussetzungen des Allgemeinen Linearen Modells erfüllt. Nicht gegebene Fehlervarianzenhomogenität (Levene-Test) und fehlende Sphärizität wurden durch die Korrektur der Freiheitsgrade (Greenhouse-Geisser)

berücksichtigt.

Für die Korrelationsberechnung der Depressionsskalen diente der Pearson-Korrelationskoeffizient. Die Auswertung von within-groups-Vergleichen der Depressivitätswerte (Verlaufsmessungen) erfolgte bei normalverteilten Daten mittels univariaten ANOVAs mit Messwiederholung, denen Einfachkontraste mit dem Prätherapiewert als Referenzkategorie angeschlossen wurden. Im Falle nicht-normalverteilter Daten wurde die Signifikanzprüfung mit dem Friedman-Test bei mehr als zwei Messzeitpunkten (mit Wilcoxon-Test als post-hoc-Verfahren) bzw. dem Wilcoxon-Test bei zwei Messzeitpunkten durchgeführt. Between-groups-Vergleiche parametrischer Daten wurden im Falle von zwei Gruppen mittels T-Test für abhängige Stichproben, im Falle von drei Gruppen mittels univariaten ANOVA's mit anschließendem post-hoc-Test (Tamhane's T2) auf statistische Überzufälligkeit geprüft.

Häufigkeitsunterschiede zwischen den Subgruppen wurden mit  $\chi^2$ -Tests analysiert. Für die Analyse von Genotyp x Response, Genotyp x Gruppe und Gruppe x Response dienten ebenfalls  $\chi^2$ -Tests.

Hinsichtlich der Entwicklung einer manifesten Depression über den Therapieverlauf wurde eine Überlebensfunktion berechnet, wobei die statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede mit dem Log-Rank-Test überprüft wurde. Das Risiko einer depressiven Erkrankung unter Interferon- $\alpha$  auf Grund der Gruppenzugehörigkeit, des Alters, des Geschlechtes und des Wertes vor Therapiebeginn auf den verschiedenen Skalen der Depressionsausprägung erfasste ein binär-logistisches Regressionsmodell mit schrittweisem Einschluß der einzelnen Variablen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Inzidenz und Prävention IFN- $\alpha$ -induzierter Depressionen

Wesentlicher Aspekt der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit der prophylaktischen Vorbehandlung psychiatrisch Erkrankter mit dem Antidepressivum Citalopram im Rahmen einer Therapie mit IFN- $\alpha$  zu überprüfen. Dabei wurde in der vorliegenden kontrollierten Studie zwischen psychiatrisch Erkrankten mit Citalopram-Vorbehandlung (Gruppe 1), psychiatrisch Erkrankten ohne Citalopram-Vorbehandlung (Gruppe 2) sowie der Kontrollgruppe (Gruppe 3) mit Patienten ohne psychiatrische Vorerkrankung und ohne antidepressive Vorbehandlung unterschieden.

Wenn in der vorliegenden Studie von Depression im Zusammenhang mit dem Einsatz der Skalen gesprochen wird, so ist damit keine Diagnose im klinischen Sinne gemeint, sondern lediglich eine Erfassung von depressiven Symptomen mit den Instrumenten des HAMD, MADRS und des BDI. Die Cut-off-Scores für die Fremdratingskalen MADRS und HAMD wurden bei 18 Punkten festgelegt (im Sinne einer mittelschweren Depression), so dass alle Patienten, die diese Punktzahl überschritten hatten, als depressiv eingestuft worden sind und eine antidepressive Therapie erhielten.

#### 4.1.1 Inzidenz IFN- $\alpha$ -induzierter Depressionen

In der Gesamtstichprobe entwickelten 22 der 45 Patienten eine manifeste Depression unter IFN- $\alpha$ . Die Häufigkeit der Interferondepression unterschied sich in der Gesamtstichprobe unwesentlich nach Geschlecht: 46% der Männer und 53% der Frauen wurden unter Interferon depressiv.

Wie aus Tabelle 4.1 ersichtlich, fielen die Personen, die im Verlauf der Interferontherapie eine Depression entwickelten, durch *niedrigere* Depressivitätsausgangswerte und *höhere* Anstiege in allen Depressivitätsskalen auf. Der Unterschied in den Ausgangswerten wurde jedoch nur für die HAMD-Werte signifikant ( $T = 2,28$ ,  $df = 43$ ,  $p = 0,028$ ). Der Anstieg im BDI unterschied sich zwischen Personen mit späterer Interferondepression um 5 Punkte von den Personen, die keine Depression entwickelten; dieser Unterschied wurde signifikant ( $T = - 3,18$ ,  $df = 42$ ,  $p = 0,003$ ). In der MADRS hatten die später depressiv gewordenen Patienten einen um 9,5 Punkte höheren Anstieg ( $T = - 4,29$ ,  $df = 43$ ,  $p < 0,001$ ). In der HAMD betrug dieser Unterschied sogar 11 Punkte ( $T = - 5,29$ ,  $df = 31,82$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 4.1: Deskriptive Unterschiede der Depressivitäts-Ausgangswerte und -Anstiege von Personen mit späterer vs. ohne spätere Interferondepression**

Skala	Interferondepression n = 22	keine Interferondepression n = 23
<b>BDI Ausgangswert</b>	12,76 ± 8,99	13,39 ± 10,75
<b>BDI Anstieg</b>	8,19 ± 6,17	3,17 ± 4,20
<b>MADRS Ausgangswert</b>	7,82 ± 6,22	10,17 ± 5,98
<b>MADRS Anstieg</b>	14,18 ± 9,17	4,61 ± 5,39
<b>HAMD Ausgangswert</b>	6,82 ± 4,62	10,13 ± 5,11
<b>HAMD Anstieg</b>	16,41 ± 8,93	5,04 ± 4,78

**BDI = Beck's Depression Inventory; MADRS = Montgomery Asperg Depression Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Scale; n = Anzahl der Patienten**

Bezogen auf die Subgruppen sahen die Ergebnisse folgendermaßen aus:

### Gruppe 1

In der Gruppe 1 (psychiatrisch Erkrankte, die mit Citalopram vorbehandelt wurden) trat bei zwei (13,3%) von 15 Patienten eine Interferondepression auf - im ersten und im dritten Monat. Diese Gruppe zeigte bereits deskriptiv die niedrigste Depressionsrate unter der IFN- $\alpha$ -Therapie. Ein Patient entwickelte unmittelbar nach der Erstgabe des IFN- $\alpha$  massive Angstzustände. Er wurde zusätzlich mit Mirtazapin und Lormetazepam behandelt. Bei dieser Medikation traten keine weiteren Komplikationen auf, so dass er die Therapie erfolgreich beenden konnte. Der zweite Patient wurde im dritten Therapiemonat depressiv. Nach zusätzlicher Gabe von Mirtazapin konnte auch bei ihm die Therapie erfolgreich beendet werden. Insgesamt zeigte diese Gruppe nahezu gleichbleibende Depressionswerte über die Therapiezeit.

### Gruppe 2

In der Gruppe 2 (psychiatrisch Erkrankte, die vor Therapiebeginn kein Citalopram bekamen) wurde bei insgesamt 80% eine mittelschwere Depression diagnostiziert. Im ersten, zweiten, dritten und vierten Therapiemonat traten bei jeweils 3 Patienten (je 20%) depressive Symptome auf.

Insgesamt lagen die Ausgangswerte für Depressivität in dieser Gruppe niedriger als in derjenigen, die mit Citalopram vorbehandelt wurde. Sie stiegen in den ersten Therapiemonaten deutlich an und fielen nach dem dritten Monat geringfügig wieder ab.

### Gruppe 3

In Gruppe 3 - der Kontrollgruppe ohne psychiatrische Vorerkrankung und ohne antidepressive Vorbehandlung - entwickelten 8 (53,3%) von 15 Patienten eine Depression. Im ersten Monat waren dies 2 Patienten (13,3%), im zweiten Monat 3 Patienten (20%), im dritten, vierten und fünften Monat jeweils 1 Patient (je 6,7%).

Gegenüber den beiden Gruppen der psychiatrischen Patienten zeigten die Patienten der Kontrollgruppe niedrigere Depressionswerte über die Therapiedauer hinweg. Auch hier stiegen die Werte nach Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt von drei Monaten deutlich an und fielen danach leicht ab.

Die deskriptiven Werte der MADRS, der HAMD und des BDI zu den vier Messzeitpunkten sind für die drei Gruppen in Tabelle 4.2 dargestellt.

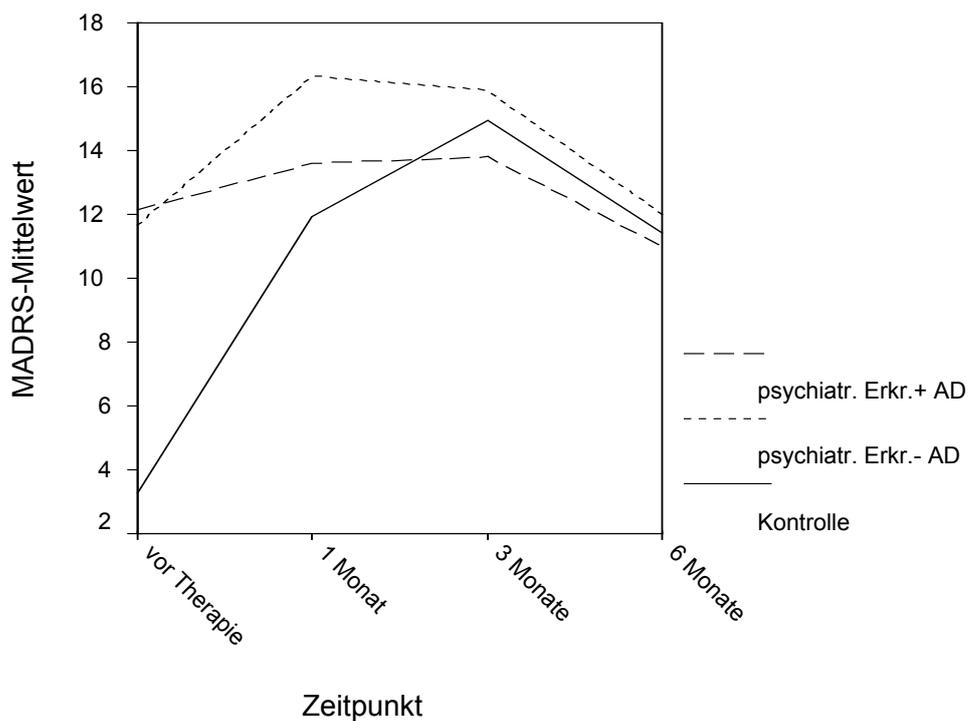
**Tabelle 4.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Depressionswerte vor und während IFN- $\alpha$ -Therapie**

Skala (Zeitpunkt)	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		F	df	p
	n	M $\pm$ SD	n	M $\pm$ SD	n	M $\pm$ SD			
MADRS (0)	15	12,13 $\pm$ 5,84	15	11,67 $\pm$ 4,34	15	3,27 $\pm$ 3,54	16,65	2	$\leq$ 0,001
HAMD (0)	15	11,73 $\pm$ 4,33	15	9,87 $\pm$ 3,87	15	3,93 $\pm$ 3,56	16,13	2	$\leq$ 0,001
BDI (0)	15	15,40 $\pm$ 12,52	14	14,14 $\pm$ 8,32	15	9,40 $\pm$ 8,29			n.s.
MADRS (1)	15	13,60 $\pm$ 5,50	15	16,33 $\pm$ 6,01	15	11,93 $\pm$ 8,14			n.s.
HAMD (1)	15	13,13 $\pm$ 4,15	15	15,53 $\pm$ 7,30	15	13,07 $\pm$ 8,33			n.s.
BDI (1)	9	16,89 $\pm$ 9,20	10	20,00 $\pm$ 10,66	11	12,27 $\pm$ 6,50			n.s.
MADRS (2)	15	13,80 $\pm$ 4,07	15	15,89 $\pm$ 6,94	15	14,93 $\pm$ 8,92			n.s.
HAMD (2)	15	15,00 $\pm$ 4,54	15	17,87 $\pm$ 8,69	15	15,07 $\pm$ 9,24			n.s.
BDI (2)	6	16,50 $\pm$ 13,50	11	18,82 $\pm$ 9,16	13	13,23 $\pm$ 6,70			n.s.
MADRS (3)	15	11,00 $\pm$ 3,20	13	12,00 $\pm$ 4,74	14	11,43 $\pm$ 5,69			n.s.
HAMD (3)	15	13,07 $\pm$ 4,20	13	13,46 $\pm$ 7,50	14	13,00 $\pm$ 6,95			n.s.
BDI (3)	6	18,67 $\pm$ 11,41	5	15,60 $\pm$ 8,88	10	13,10 $\pm$ 6,37			n.s.
MADRS-Anst.	15	4,60 $\pm$ 8,05	15	8,27 $\pm$ 6,81	15	15,00 $\pm$ 8,62	6,74	2	0,003
HAMD-Anst.	15	5,53 $\pm$ 5,78	15	11,06 $\pm$ 9,05	15	15,20 $\pm$ 9,67	5,07	2	0,011
BDI-Anst.	15	3,60 $\pm$ 4,58	14	6,71 $\pm$ 6,59	15	6,47 $\pm$ 5,84			n.s.
MADRS-Max.	15	16,73 $\pm$ 4,99	15	19,93 $\pm$ 6,40	15	18,27 $\pm$ 7,87			n.s.
HAMD-Max.	15	17,27 $\pm$ 3,65	15	20,93 $\pm$ 8,52	15	19,13 $\pm$ 8,63			n.s.
BDI-Max.	15	19,00 $\pm$ 12,52	15	21,47 $\pm$ 9,46	15	15,87 $\pm$ 7,69			n.s.

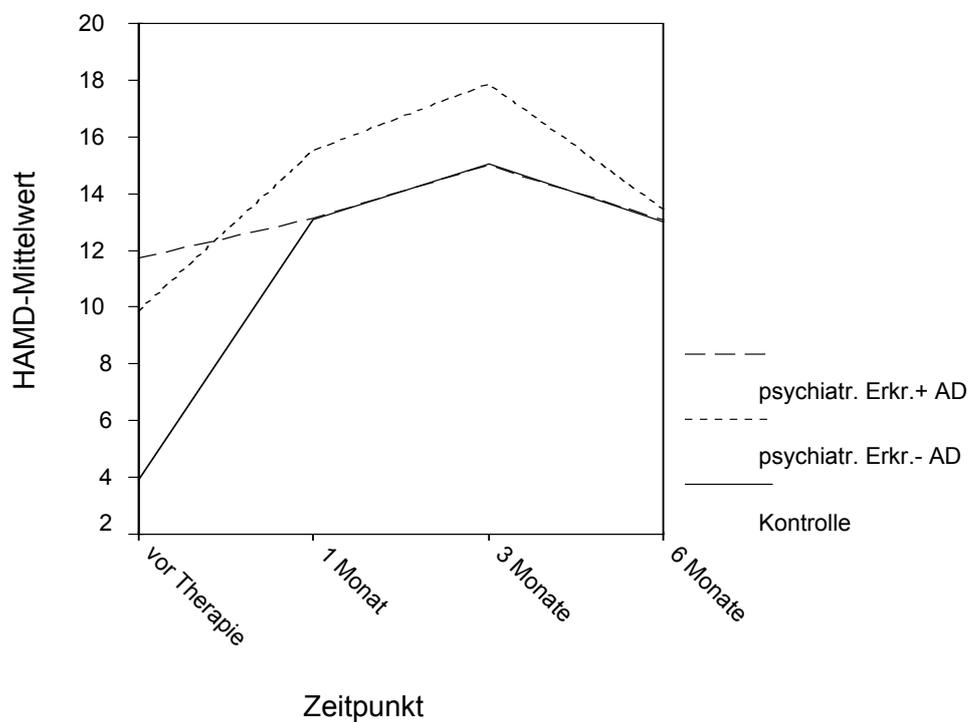
Abkürzungen: MADRS = Montgomery Asperg Depression Rating Scale; HAMD = Hamilton Depression Scale; BDI = Beck's Depression Inventory; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl der Patienten; Zeitpunkt 0 = Zeitpunkt vor Therapiebeginn; Zeitpunkt 1 = Zeitpunkt nach einem Therapiemonat; Zeitpunkt 2 = Zeitpunkt nach drei Therapiemonaten; Zeitpunkt 3 = Zeitpunkt nach sechs Therapiemonaten, MADRS-Anst.= mittlere maximale Abweichung der MADRS-Scores über den Therapieverlauf bezogen auf Zeitpunkt 0; HAMD-Anst. = mittlere maximale Abweichung der HAMD-Scores über den Therapieverlauf bezogen auf Zeitpunkt 0.

Grafiken 4.1-4.3 veranschaulichen die Entwicklung im Therapieverlauf getrennt nach den betrachteten Gruppen:

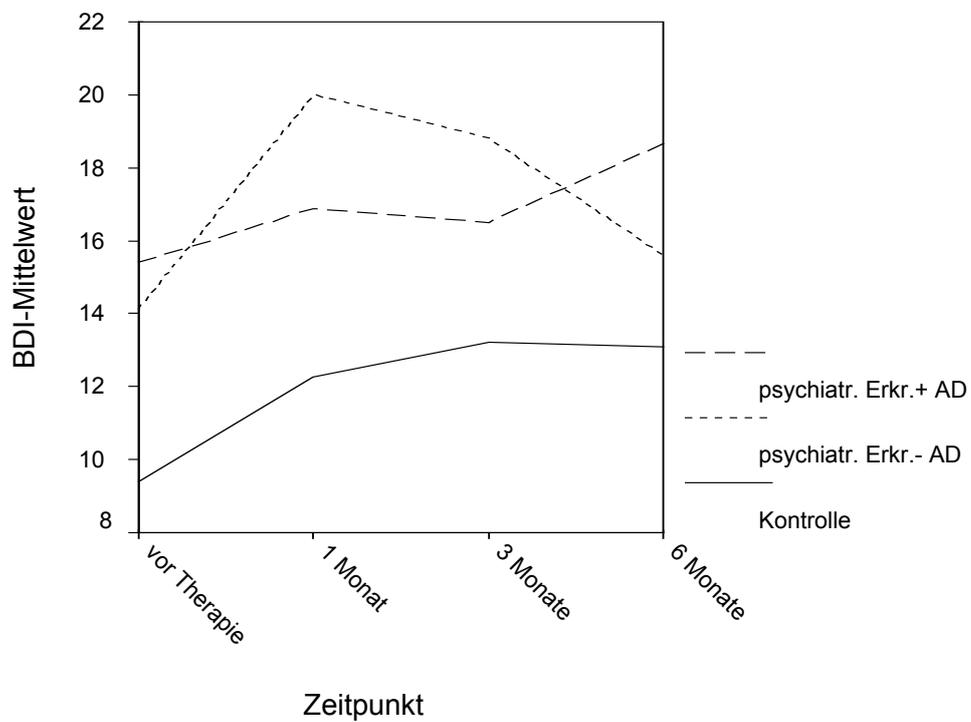
**Grafik 4.1: Verläufe der Depressivität im Therapieverlauf: MADRS-Scores**



**Grafik 4.2: Verläufe der Depressivität im Therapieverlauf: HAMD-Scores**

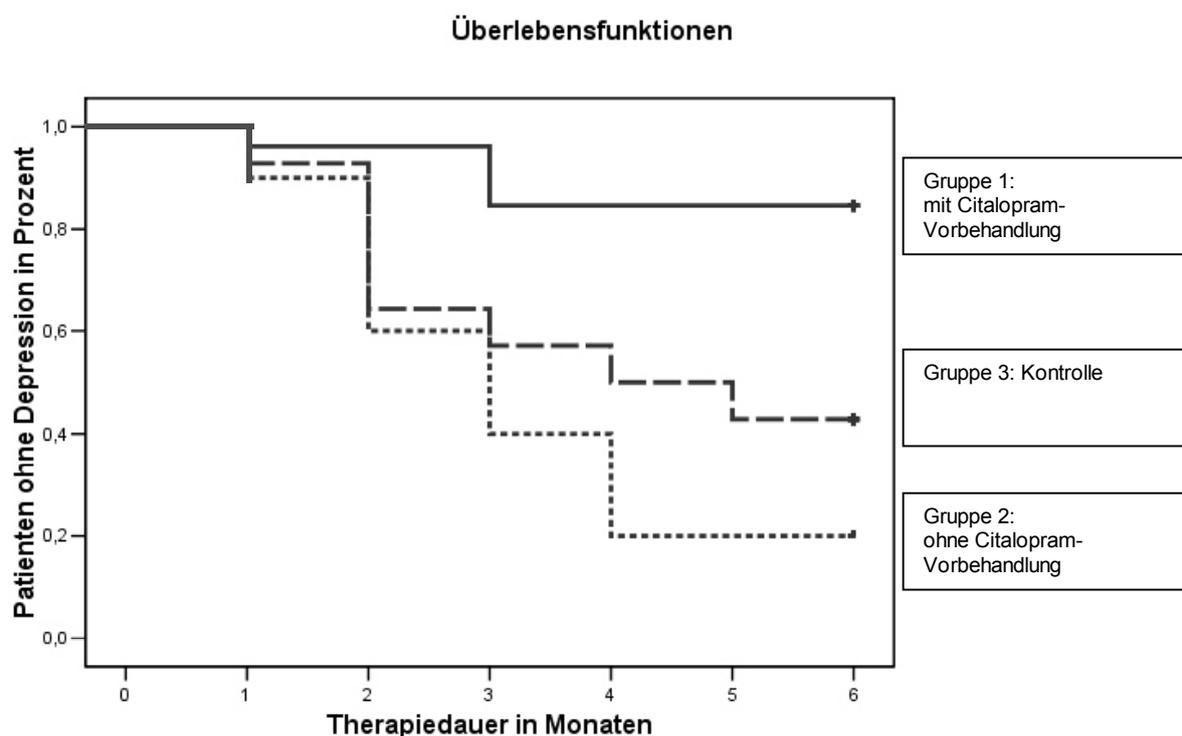


**Grafik 4.3: Verläufe der Depressivität im Therapieverlauf: BDI-Scores**



Die statistische Analyse ergab, dass sich die Auftretensrate (Inzidenz) von Depressivität zwischen den drei Gruppen hochsignifikant unterschied ( $\chi^2 = 13,52$  df = 2,  $p \leq 0,001$ ): Die psychiatrisch Erkrankten mit Citalopram-Vorbehandlung wurden seltener depressiv. In Grafik 4.4 wird die Überlebensfunktion für die drei Gruppen dargestellt, die zeigt, dass die psychiatrisch Erkrankten mit Citalopram-Vorbehandlung im Therapieverlauf signifikant *seltener* depressiv wurden (log-Rank-Test:  $p = 0,006$ ). Fast 87% der Patienten entwickelten keine manifeste Depression, während dessen nur 20% der Patienten ohne Citalopram-Vorbehandlung in dieser Hinsicht beschwerdefrei blieben. In der Kontrollgruppe entwickelten 53% eine mindestens mittelschwere Depression.

**Grafik 4.4: Überlebensfunktionen in den Subgruppen**



Dieses Ergebnis zeigt, dass psychiatrisch Erkrankte zwar unter IFN- $\alpha$ -Therapie ein erhöhtes Depressionsrisiko gegenüber Kontrollpersonen aufwiesen, dass jedoch eine Vorbehandlung mit Citalopram dieses Risiko selbst bei vorhandener psychiatrischer Erkrankung *unter das Risiko der Kontrollpersonen senkte*.

### 4.1.2 Mehrfaktorielle Analysen

In dem nächsten Analyseschritt wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass es signifikante Unterschiede im Alter und den mittleren Anfangswerten der Depression in den einzelnen Gruppen (vgl. Tabelle 3.1) gab. In einer schrittweisen binär-logistischen Regression wurden daher die Anfangsniveaus der HAMD-Skala, das Alter und das Geschlecht sowie die Gruppenzugehörigkeit in das Modell eingeschlossen. Unter statistischer Kontrolle ergab sich, dass sich die Gruppe der Patienten mit Citalopram-Vorbehandlung nicht weiter von der Kontrollgruppe unterscheiden ließ, jedoch nicht mit Citalopram vorbehandelte psychiatrische Patienten ein 19fach höheres Risiko als die Kontrollgruppe hinsichtlich des Auftretens einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression aufwiesen (vgl. Tabelle 4.3).

Das Geschlecht der Patienten und ihr Alter hatte nach statistischer Kontrolle keinen Einfluß auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer IFN- $\alpha$ -induzierten Depression. Entscheidend war somit das Anfangsniveau der Depression vor Therapiebeginn und die Tatsache einer fehlenden Vorbehandlung.

**Tabelle 4.3: Binär-logistische Regression auf die Entwicklung einer manifesten Depression mit HAMD-Anfangswert, Alter, Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit als Prädiktoren**

<i>Variablen in der Gleichung</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>
<b>Gruppen (gesamt)</b>	2	,006	
<b>Gruppe 1 (Referenz: Kontrolle)</b>	1	,692	,636
<b>Gruppe 2 (Referenz: Kontrolle)</b>	1	,019	18,815
<b>HAMD-Anfangswert</b>	1	,033	,783
<b>Konstante</b>	1	,125	3,017

Das gleiche Modell wurde unter Einbeziehung der Anfangswerte der MADRS-Skala geprüft, hier war die Vorbehandlung mit Citalopram von Bedeutung, das anfängliche Niveau der Depression jedoch nicht (vgl. Tabelle 4.4). Auch unter Einbezug der Selbsteinschätzung auf der BDI-Skala blieb das Ergebnis dasselbe: Wesentlich für die Inzidenz einer Depression während der Behandlung mit IFN- $\alpha$  war die Vorbehandlung mit dem SSRI Citalopram oder anders ausgedrückt, das Unterlassen einer depressionsprotektiven Vorbehandlung steigert das Risiko therapieinduzierter Depressionen erheblich.

**Tabelle 4.4: Binär-logistische Regression auf die Entwicklung einer manifesten Depression mit MADRS-Anfangswert, Alter, Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit**

<i>Variablen in der Gleichung</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>
<b>Gruppen (gesamt)</b>	2	,005	
<b>Gruppe 1 (Referenz: Kontrolle)</b>	1	,029	,135
<b>Gruppe 2 (Referenz: Kontrolle)</b>	1	,130	3,500
<b>Konstante</b>	1	,796	1,143

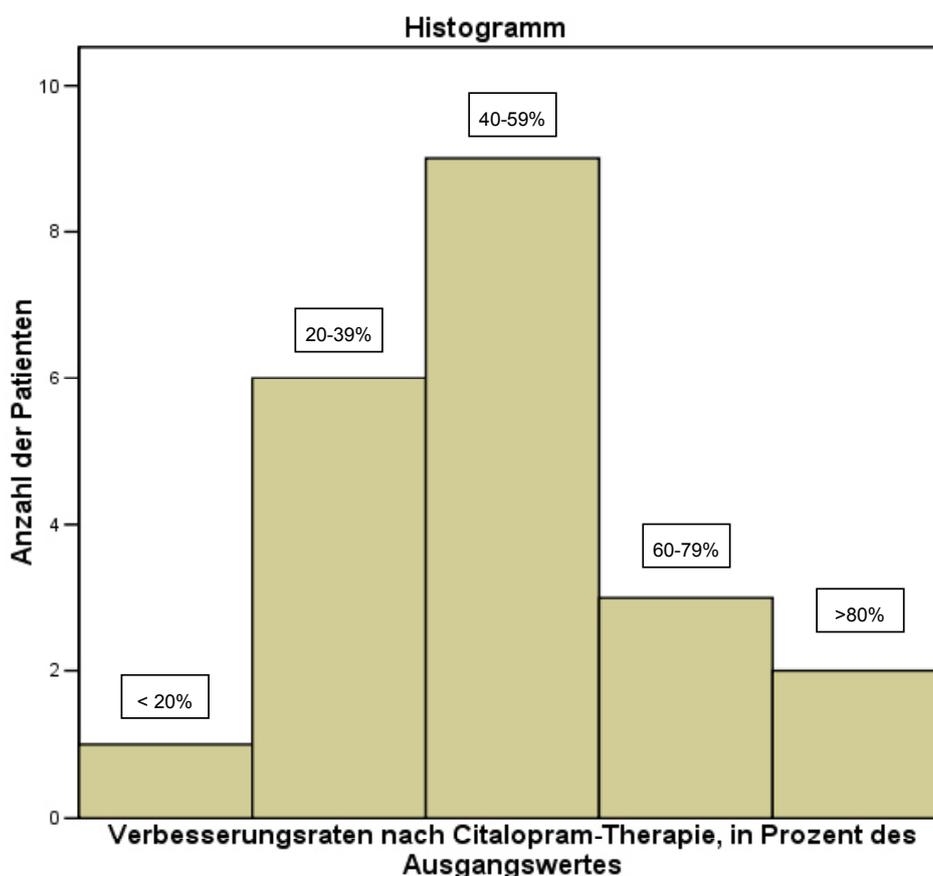
Aus den vorliegenden Analysen ergab sich daher eindeutig ein protektiver Effekt der Behandlung mit dem SSRI Citalopram vor dem Beginn einer IFN-Therapie, um das Risiko einer dadurch induzierten Depression abzumildern und zumindest auf das Niveau psychisch nicht vorbelasteter Patienten zu senken.

## 4.2 Einfluß der antidepressiven Therapie auf den Behandlungsverlauf

### 4.2.1 Responserates

In der bisherigen Literatur wird die Prävalenz von Interferon-induzierten Depressionen mit Werten von bis zu 70% angegeben (siehe Kap. 5.2). Das heißt, dass die Behandlung mit IFN- $\alpha$  zu einem erhöhten Risiko führt, eine Depression im Behandlungsverlauf auszubilden. In der vorliegenden Studie wurden Patienten der Gruppen 2 und 3 im Falle einer manifesten Depression unter IFN- $\alpha$  mit Citalopram therapiebegleitend behandelt. Nachfolgende Grafik 4.5 zeigt das Ansprechen der Citalopram-Behandlung für die Patienten mit Depressionsentwicklung als Folge der IFN- $\alpha$ -Therapie, aus der hervorgeht, dass für die weitaus meisten Patienten eine Verbesserung der Depressionsscores um mindestens 20% und mehr erreicht werden konnte.

**Grafik 4.5: Depressionsentwicklung nach Citalopram-Behandlung**



Die MADRS-Werte aller depressiv gewordenen Patienten wurden sowohl zum Zeitpunkt des Auftretens einer manifesten Depression als auch nach vierwöchiger antidepressiver Behandlung gesondert erhoben. Insgesamt respondierten 67% der Patienten, wobei Response hier als Verbesserung auf der MADRS-Skala um mindestens 40% nach drei- bis vierwöchiger antidepressiver Therapie definiert wurde.<sup>1</sup> Diese Definition entspricht dem üblichen Verfahren der Messung von Responderates.

#### 4.2.2 Verlauf der Depressionswerte unter antidepressiver Therapie

In der Betrachtung des Therapieverlaufes der unter IFN- $\alpha$ -Therapie depressiv gewordenen Patienten auf Grundlage der MADRS zeigte sich insgesamt ein signifikanter Abfall der Depressivität von  $25,95 \pm 5,45$  auf  $12,86 \pm 4,76$  ( $T = 10,25$ ,  $df = 20$ ,  $p \leq 0,001$ ). Gleiches gilt für die HAMD-Skala: Hier sank der entsprechende Wert von  $27,95 \pm 5,85$  signifikant auf  $13,76 \pm 4,93$  ab ( $T = 11,52$ ,  $df = 20$ ,  $p \leq 0,001$ ).

Die MADRS-Werte der Personen, die eine manifeste Depression unter Interferon entwickelten, unterschieden sich zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung nicht in den Subgruppen der psychiatrisch Erkrankten mit antidepressiver Vorbehandlung, ( $33 \pm 5,66$  Skalenpunkte auf der MADRS), den psychiatrisch Erkrankten ohne antidepressive Vorbehandlung ( $26,08 \pm 4,17$ ) und den Kontrollpersonen ( $24,13 \pm 5,94$ ).<sup>2</sup>

Nach vierwöchiger Behandlung mit dem Antidepressivum Citalopram sanken die MADRS-Werte bei psychiatrisch Erkrankten ohne antidepressive Vorbehandlung auf  $12,55 \pm 4,87$ . Dies war statistisch hochsignifikant ( $T = 8,08$ ,  $df = 7$ ,  $p \leq 0,001$ ). Auch in der Kontrollgruppe sank der Depressionswert auf der MADRS-Skala hochsignifikant auf  $13,13 \pm 5,46$  ( $T = 5,79$ ,  $df = 10$ ,  $p = 0,001$ ) ab. In der Gruppe der psychiatrisch Erkrankten mit antidepressiver Vorbehandlung sank der Wert ebenfalls deutlich ab ( $13,15 \pm 2,12$ ), ohne dass die Differenz zum Ausgangswert jedoch signifikant wurde ( $T = 3,55$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,175$ ). Wie auch hinsichtlich ihrer Ausgangswerte unterschieden sich die Subgruppen in ihren MADRS-Werten nach erfolgter antidepressiver Therapie von zwei bis vier Wochen nicht signifikant.

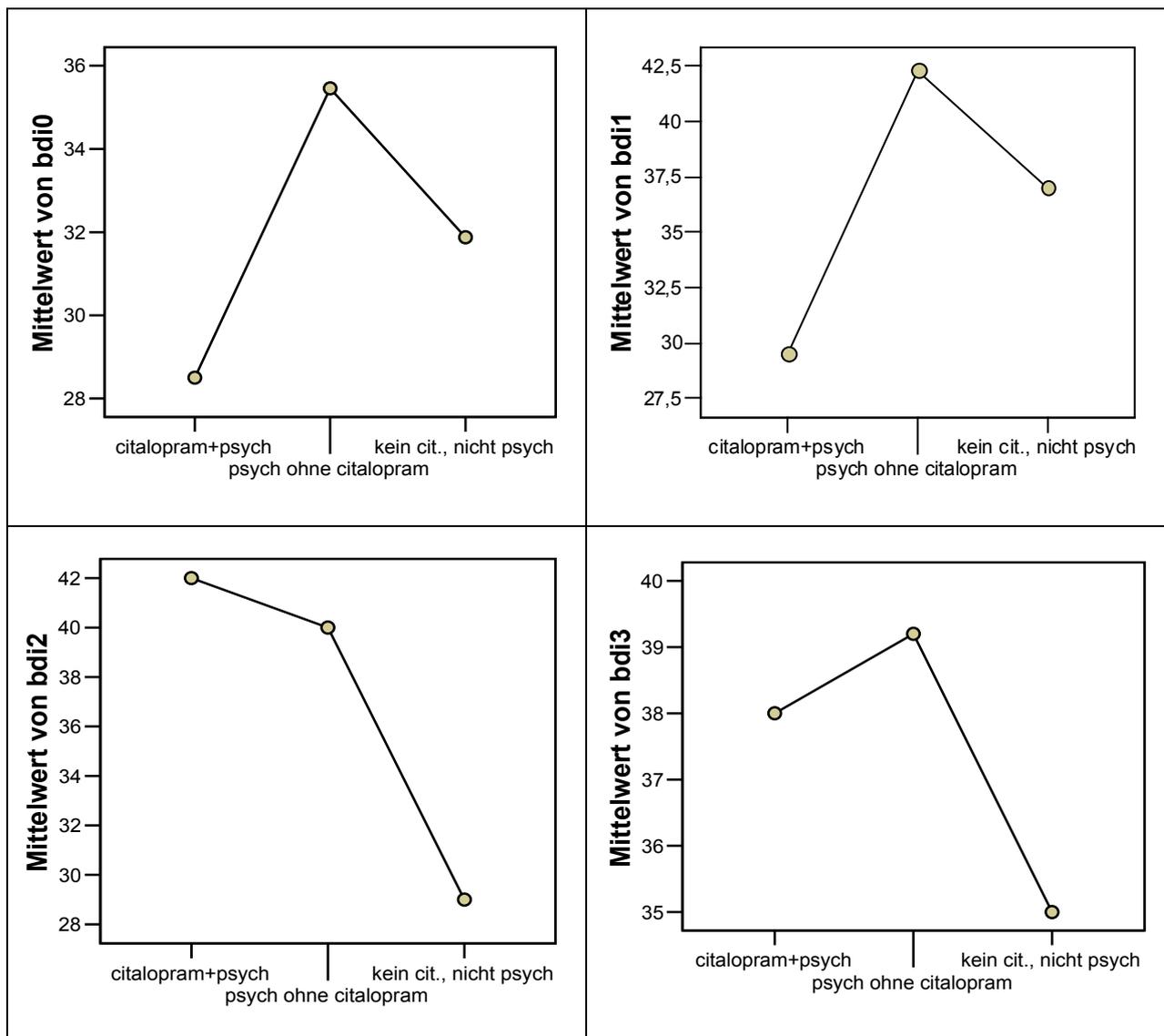
---

<sup>1</sup> Keiner der Patienten musste die Interferontherapie aufgrund psychiatrischer Komplikationen abbrechen oder wegen Suizidgefährdung behandelt werden. Eine Person aus der Gruppe psychiatrisch Erkrankter ohne antidepressive Vorbehandlung wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da der MADRS-Messwert der Depressivität nach Behandlung als zweifelhaft identifiziert wurde (diese Person verbesserte sich lediglich um 16,16% in der MADRS, jedoch um 51% in der HAMD).

<sup>2</sup> Aufgrund der hohen Interkorrelation zwischen MADRS und HAMD wurde auf eine gesonderte Berechnung der Responsivität auf der HAMD-Skala verzichtet.

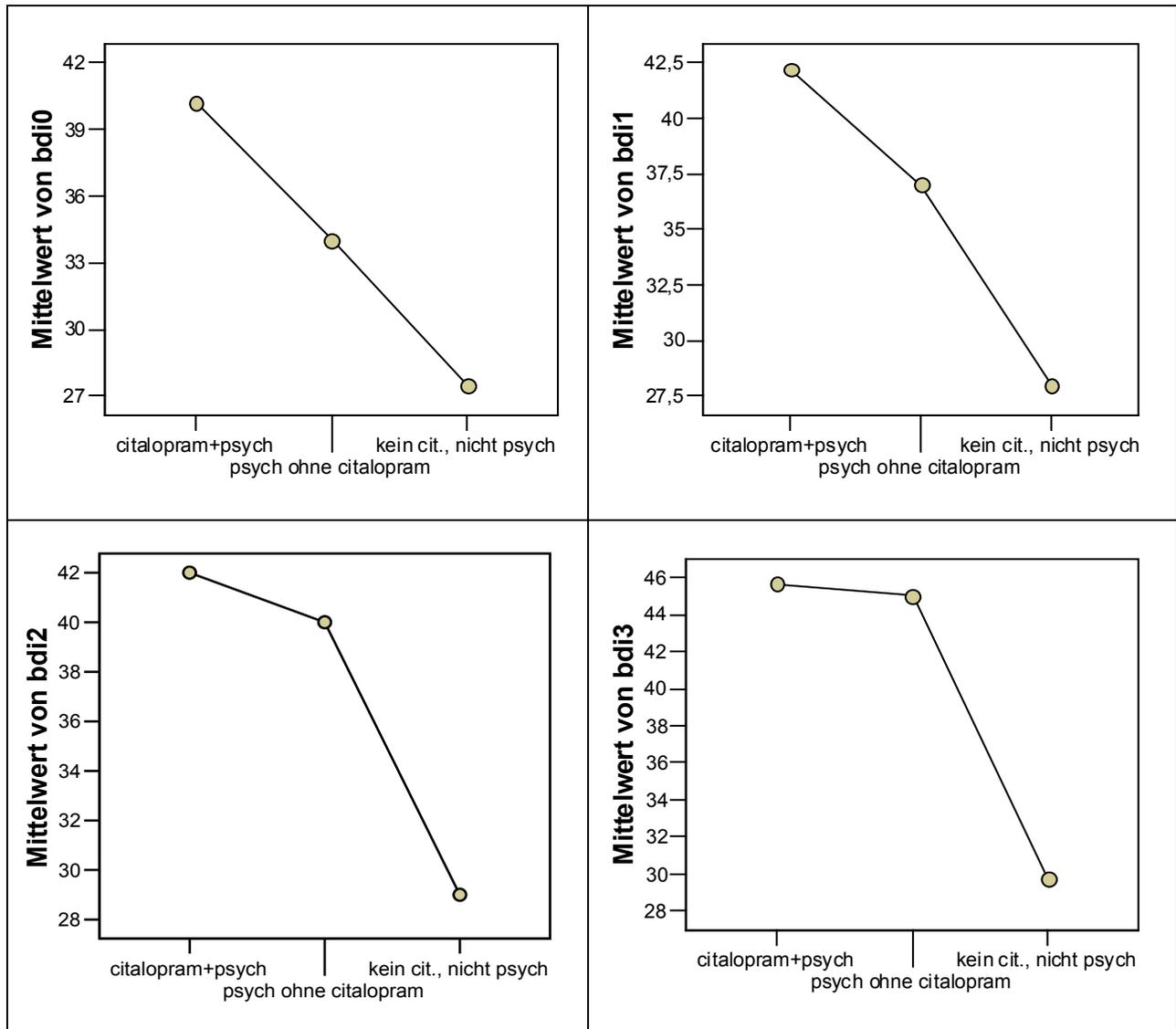
Im Folgenden werden die Depressionsscores der BDI-Skala über den gesamten Therapieverlauf miteinander verglichen. Grafiken 4.6 und 4.7 zeigen die Verläufe der Selbsteinschätzung gemäß BDI-Skala, getrennt nach Patienten mit und ohne manifeste Depression unter IFN- $\alpha$ , da nach Ausbildung einer Depression mit Citalopram behandelt wurde.

**Grafik 4.6: BDI-Scores, manifeste Depressionsausprägung**



Es ergaben sich zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Subgruppen, jedoch zeigten die Verläufe klar, dass mit Citalopram protektiv vorbehandelte Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung konsistent niedrigere Depressionswerte angaben, als dies zumindest bei nicht vorbehandelten Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung der Fall war.

Grafik 4.7: BDI-Scores, keine manifeste Depressionsausprägung



Offensichtlich änderte sich an den Mustern der Depressivitätsentwicklung zwischen den Gruppen im Therapieverlauf relativ wenig: Die psychiatrischen Patienten mit Citalopram-Vorbehandlung blieben trotz Niveauunterschieden zu den einzelnen Zeitpunkten stets vergleichsweise höher depressiv als die beiden anderen Gruppen. Dies galt für alle Messzeitpunkte, obwohl dieser Subgruppenunterschied nur für den Zeitpunkt zu Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie und einen Monat danach statistisch signifikant wurde. Auch hier war der hohe Ausgangswert auf der BDI-Skala bei den psychiatrisch vorerkrankten Patienten augenfällig.

### 4.3 Behandlungserfolg gemessen an der ETR und der SVR

Wie in der Einleitung im Abschnitt 1.2.2 aufgeführt, sind für den Therapieerfolg unter IFN- $\alpha$  die ETR (end-of-treatment response) bzw. die SVR (sustained virological response) entscheidend. Demzufolge werden im folgenden Abschnitt 4.3.1 zunächst die Subgruppen auf ihre Virenlast überprüft, dem sich die Analyse der Responserates anhand der Genotypen anschließt (Abschnitt 4.3.2). Schließlich werden Patienten, die im Verlauf der Therapie eine Depression entwickelten, hinsichtlich ihrer Virenlast mit nicht depressiv gewordenen Patienten verglichen (Abschnitt 4.3.3).

#### 4.3.1 ETR und SVR in den Subgruppen

Nach Beendigung der Therapie (ETR, end-of-treatment response) und zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapieende (SVR, sustained virological response) wurde die Virenlast bei den drei Subgruppen nochmals erhoben. Hierbei zeigten sich höhere Responseraten in der Gruppe der nicht vorbehandelten, jedoch psychiatrisch vorerkrankten Personen, wobei dieser Befund nicht statistisch abgesichert werden konnte. Augenfällig war bei diesen Patienten auch die Stabilität der abgesenkten Virenlast, der Vollresponse, über den betrachteten Zeitraum von sechs Monaten nach Therapieende, wie Tabelle 4.5 zeigt. In den beiden anderen Gruppen sank die Responserate dagegen wieder ab, wobei mit dem SSRI Citalopram vorbehandelte Patienten stets bessere Responseraten aufwiesen als die nicht vorbehandelten und nicht psychiatrisch vorerkrankten Patienten der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis scheint einem Kompositionseffekt geschuldet zu sein, denn in der Kontrollgruppe der nicht vorbehandelten und nicht psychiatrisch vorerkrankten Patienten waren prozentual häufiger Patienten mit Genotyp 1 vertreten. Genotyp 1 weist allgemein schlechtere Ansprechraten auf als Genotyp 2 und 3. Die Analyse der mehrdimensionalen Kreuztabellen ergab, dass Patienten mit Genotyp 1 aus der Gruppe der nicht vorbehandelten, jedoch psychiatrisch vorerkrankten Patienten deutlich besser ansprachen (71% SVR) als Patienten mit Genotyp 1 der beiden anderen Gruppen (jeweils rund 45% SVR). Dieser Befund wurde jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4.5: ETR und SVR in den Gruppen

Subgruppen	Responserate nach Therapieende (ETR)			Responserate 6 Monate danach (SVR)		
	Keine Vollresponse	Vollresponse	Gesamt	Keine Vollresponse	Vollresponse	Gesamt
<b>Citalopram-vorbehandelte psychiatrische Patienten</b>	30,8% (n = 4)	69,2% (n = 9)	100% (n = 13)	38,5% (n = 5)	61,5% (n = 8)	100% (n = 13)
<b>nicht vorbehandelte psychiatrische Patienten</b>	13,3% (n = 2)	86,7% (n = 13)	100% (n = 15)	13,3% (n = 2)	86,7% (n = 13)	100% (n = 15)
<b>nicht psychiatrische und nicht vorbehandelte Patienten</b>	41,7% (n = 5)	58,3% (n = 7)	100% (n = 12)	50,0% (n = 6)	50,0% (n = 6)	100% (n = 12)
<b>Gesamt</b>	27,5% (n = 11)	72,5% (n = 29)	100% (n = 40)	32,5% (n = 13)	67,5% (n = 27)	100% (n = 40)

#### 4.3.2 ETR und SVR anhand der Genotypen

Wie Tabelle 4.6 deutlich macht, respondierten erwartungsgemäß die beiden Genotypen 2 und 3 wesentlich besser als Genotyp 1 (siehe Kapitel 1.1.5). Während rund 60 Prozent der Patienten mit Genotyp 1 auf die Therapie mit IFN- $\alpha$  ansprachen, respondierten die Patienten mit Genotyp 2 und 3 jeweils zu 100 Prozent. Der genotypische Unterschied in der Response auf die IFN-Therapie zu diesem Zeitpunkt war statistisch signifikant ( $p = 0,026$ ).

Auch nach sechs Monaten blieb dieser Befund stabil, wobei Genotyp 1 fallende Responderates aufwies, sich somit die SVR leicht abschwächte. Auch dieses Ergebnis konnte statistisch abgesichert werden ( $p = 0,010$ ).

**Tabelle 4.6: ETR und SVR nach Genotyp**

Genotypen	Responderate nach Therapieende (ETR)			Responderate 6 Monate danach (SVR)		
	Keine Vollresponse	Vollresponse	Gesamt	Keine Vollresponse	Vollresponse	Gesamt
<b>1</b>	40,7% (n = 11)	59,3% (n = 16)	100% (n = 27)	48,1% (n = 13)	51,9% (n = 14)	100% (n = 27)
<b>2</b>	0 (n = 0)	100,0% (n = 1)	100% (n = 1)	0% (n = 0)	100,0% (n = 1)	100% (n = 1)
<b>3</b>	0 (n = 0)	100,0% (n = 12)	100% (n = 12)	0% (n = 0)	100,0% (n = 12)	100% (n = 12)
<b>Gesamt</b>	27,5% (n = 11)	72,5% (n = 29)	100% (n = 40)	32,5% (n = 13)	67,5% (n = 27)	100% (n = 40)

### 4.3.3 Depression und Response

Von den Patienten, die unter der IFN- $\alpha$ -Behandlung eine Depression entwickelten, respondi-erten zum Therapieende 86 Prozent (vgl. Tabelle 4.7). Von den Patienten ohne depressive Symptomatik unter IFN- $\alpha$  respondi-erten lediglich 50 Prozent. Dieser Unterschied wurde signifikant ( $\chi^2 = 4,713$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,030$ ), das heißt *depressive Patienten* respondi-erten statistisch *häufiger*. Dieses Ergebnis blieb über den Zeitraum von sechs Monaten nach Therapieende stabil ( $\chi^2 = 4,569$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,033$ ).

Tabelle 4.7: ETR und SVR nach IFN- $\alpha$ - induzierter Depression

IFN- $\alpha$ -induzierte Depression	Responserate nach Therapieende (ETR)			Responserate 6 Monate danach (SVR)		
	Keine Vollresponse	Vollresponse	Gesamt	Keine Vollresponse	Vollresponse	Gesamt
<b>nein</b>	44,4% (n = 8)	55,6% (n = 10)	100% (n = 18)	50,0% (n = 9)	50,0% (n = 9)	100% (n = 18)
<b>ja</b>	13,6% (n = 3)	86,4% (n = 19)	100% (n = 22)	18,2% (n = 4)	81,8% (n = 18)	100% (n = 22)
<b>Gesamt</b>	27,5% (n = 11)	72,5% (n = 29)	100% (n = 40)	32,5% (n = 13)	67,5% (n = 27)	100% (n = 40)

Dieses Ergebnis wurde zwar beeinflusst durch die höhere Anzahl an Patienten des Genotyps 1 bei Patienten mit manifester Depressionsentwicklung, da Genotyp 1 allgemein schlechter auf die IFN- $\alpha$ -Therapie anspricht als die Genotypen 2 und 3 (SVR). Jedoch sprachen zwei Drittel (67%) der Patienten des Genotypes 1 und manifester Depressionsentwicklung auch noch sechs Monate nach Beendigung der Therapie mit IFN- $\alpha$  an und nur 40 Prozent der Patienten mit Genotyp 1 ohne manifeste Depressionsentwicklung.

#### 4.4 Leberwerte im Therapieverlauf

Gemessen wurden die Leberwerte  $\gamma$ -GT, ALAT und ASAT vor Therapie mit IFN- $\alpha$ , nach Beendigung der Therapie sowie sechs Monate später.

Alle Leberwerte sanken im Verlauf der Therapie bis zu deren Ende ab und stiegen dann bis zum Messzeitpunkt sechs Monate später wieder an (vgl. Tab. 4.8).

**Tabelle 4.8: Leberwerte der Gesamtstichprobe**

Leberwert	vor Therapie	nach Therapie	6 Mon. später	$\chi^2$	df	p
$\gamma$ -GT	58,56 $\pm$ 59,22	45,59 $\pm$ 50,55	57,28 $\pm$ 57,04	9,71	2	0,008
ALAT	45,07 $\pm$ 36,63	23,71 $\pm$ 23,61	30,97 $\pm$ 22,74	18,33	2	< 0,001
ASAT	33,83 $\pm$ 41,29	22,88 $\pm$ 20,08	30,94 $\pm$ 16,41	16,16	2	< 0,001

$\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltranspeptidase; ALAT = Alaninamino-Transferase; ASAT = Aspartat-amino-Transferase

Dabei war sowohl der Abfall aller Leberwerte vom Zeitpunkt vor Therapie bis zum Zeitpunkt nach Therapie signifikant ( $\gamma$ -GT: Z = - 2,21, p = 0,027; ALAT: Z = - 4,39, p < 0,001; ASAT: Z = - 2,63, p < 0,001) als auch der Wiederanstieg bis zum Zeitpunkt sechs Monate später ( $\gamma$ -GT: Z = - 2,08, p = 0,038; ALAT: Z = - 2,76, p = 0,006; ASAT: Z = - 3,06, p = 0,002).

Zwischen den Genotypen 1 und 3 fanden sich zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapieende ebenfalls signifikante Unterschiede: Der ASAT-Wert der Personen mit dem Genotyp 3 (21,1  $\pm$  8,48) lag zu diesem Zeitpunkt signifikant niedriger als derjenige der Personen mit dem Genotypen 1 (35,04  $\pm$  17,28; Z = - 2,35, p = 0,018). Gleiches fand sich für den ALAT-Wert (Genotyp 1: 36,17  $\pm$  24,84; Genotyp 3: 18,5  $\pm$  8,58; Z = - 2,08, p = 0,038). Bezüglich des  $\gamma$ -GT-Wertes gab es keine signifikanten Unterschiede. Geschlechtsunterschiede fanden sich lediglich für den ASAT-Wert 6 Monate nach Beendigung der Therapie: Frauen zeigten hier einen signifikant niedrigeren Wert als Männer (Z = - 2,074, p = 0,039).

Die erhobenen Leberwerte ( $\gamma$ -GT, ALAT und ASAT) unterschieden sich vor und nach der Behandlung mit IFN- $\alpha$  sowie sechs Monate später *nicht* zwischen den untersuchten Gruppen mit und ohne psychiatrische Vorerkrankung bzw. der erfolgten Vorbehandlung mit Citalopram.

## 5 Diskussion der Ergebnisse

### 5.1 Effizienz einer antidepressiv-prophylaktischen Vorbehandlung im Rahmen der IFN- $\alpha$ -Therapie von Hepatitis C

Allgemein liegt die Prävalenz von psychiatrischen Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$ -Therapie bei bis zu 70%, abhängig von der jeweiligen Studie und den auftretenden Nebenwirkungen (Weiss, 1998; Miller et al., 1989; McDonald et al., 1987; Merimsky et Chaitchik, 1992; Valentine et al., 1995). Die Variabilität im Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen scheint ein Resultat aus Dosisdifferenzen, psychiatrischer Erkrankung, Diagnosekriterien und Therapiedauer zu sein (Weiss, 1998; McDonald et al., 1987; Renault et al., 1987; Malaguarnera et al., 1998; Pavol et al., 1995; Kirkwood et al., 1996). Die erste randomisierte, kontrollierte Studie zu psychiatrischen Nebenwirkungen unter Interferontherapie wurde erstmals 1987 von Renault und Kollegen vorgelegt. In dieser Studie entwickelten 17% der Patienten psychiatrische Nebenwirkungen; sie waren der häufigste Grund für einen Therapieabbruch.

Unter den psychiatrischen Nebenwirkungen fällt den Depressionen eine besonders gewichtige Rolle zu. In unserer Studie entwickelten 48,9% der Patienten eine mindestens mittelschwere Depression. Auch Dieperink und Kollegen verwendeten in einer prospektiven Studie verschiedene Depressionsskalen zum Erheben depressiver Syndrome (Dieperink et al., 2003). Nach dreimonatiger Therapie erfüllten 36% bis 44% der Patienten die Kriterien einer Majoren Depression. In zwei großen multizentrischen Studien, die die IFN- $\alpha$ -Monotherapie mit der Kombinationstherapie IFN- $\alpha$  plus Ribavirin verglichen, wurden Depressionsraten zwischen 11% und 37% gefunden (Davis et al., 1998; McHutchison et al., 1998). Otsubo und Kollegen diagnostizierten anhand von DSM-III-Kriterien bei 37,3% der Patienten eine Depression (Otsubo et al., 1997). Hauser und Kollegen diagnostizierten in ihrer Studie bei Patienten, die aufgrund einer chronischen Hepatitis C mit IFN- $\alpha$  therapiert worden sind, bei 33% der Patienten eine Depression (Hauser et al., 2002). Basierend auf der Beobachtung, dass eine Therapie mit IFN- $\alpha$  Depressionen induziert und dass eine Behandlung das Risiko ernstzunehmender Komplikationen steigert, sind viele Hepatologen der Ansicht, dass psychiatrische Erkrankungen eine relative Kontraindikation für den Beginn einer Interferontherapie darstellen (Loftis

et al., 2004).<sup>3</sup> Auch in den internationalen Behandlungsrichtlinien werden aktuelle und frühere Depressionen noch immer als zumindest relative Kontraindikation aufgeführt. Dies führt zu erheblichen Einschränkungen in der Behandlung von Patienten mit chronischen psychischen Störungen sowie von Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung, die zumeist psychiatrische Komorbiditäten aufweisen (für eine Übersicht siehe Schäfer et al., 2000a; Schäfer et al., 2002; Schäfer, 2002).

Unsere Studie sollte primär dazu dienen, die Frage zu klären, ob eine prophylaktisch-antidepressive Vorbehandlung besonders bei Patienten aus Risikogruppen zur Prävention von Depressionen unter IFN- $\alpha$ -Therapie sinnvoll sein könnte. Bis dato lagen noch keine kontrollierten Daten zur prophylaktisch-antidepressiven Behandlung einer möglichen Interferondepression bei Hepatitis-C-Patienten vor. Zur Beantwortung dieser Frage wurden in unserem Studiendesign zahlenmäßig gleichbesetzte Patientengruppen gebildet:

1. Patienten mit prophylaktisch-antidepressiver Vorbehandlung mit dem SSRI Citalopram und psychiatrischer Vorerkrankung (Gruppe 1),
2. Patienten ohne prophylaktisch-antidepressive Vorbehandlung aber mit psychiatrischer Vorerkrankung (Gruppe 2),
3. Patienten ohne prophylaktisch-antidepressive Vorbehandlung und ohne psychiatrische Vorerkrankung als Kontrollgruppe (Gruppe 3).

---

<sup>3</sup> Studien, die von Psychiatern durchgeführt worden sind, konnten eine Inzidenz von Depressionen unter Interferontherapie von 30-60% nachweisen, während bei nicht-psychiatrisch basierten Studien die Inzidenz bei 20-30% liegt (Manns et al., 2001; Fried et al., 2002). Eine Erklärung hierfür wäre, dass nicht-psychiatrische Studien nur die schweren Depressionen, die einen Abbruch der Therapie zur Folge haben, erfassen. Eine weitere Variable, die Einfluss auf die Identifikation psychiatrischer Nebenwirkungen hat, ist der spezifische Weg der Depressionsdiagnostik. Zur Einschätzung der Schwere der psychiatrischen Nebenwirkungen werden neben standardisierten Fragebögen klinische psychiatrische Interviews durchgeführt (McDonald et al., 1987; Valentine et al., 1995; Renault et al., 1987; Malaguamera et al., 1998; Pavol et al., 1995; Trask et al., 2000). Hierbei ist die Depression ein Konstrukt, das von verschiedenen Personen verschieden interpretiert wird. Der Terminus hat dabei verschiedene Bedeutungen, angefangen bei „vorübergehender Traurigkeit“ bis hin zu einer Majoren Depression nach DSM-IV (Anhedonie, Müdigkeit, Anorexie, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen). Auch Patienten, die sich vermehrt müde und kränklich fühlen oder über kognitive Veränderungen klagen, beschreiben sich oft als depressiv (Dieperink et al., 2000). Die Diskrepanzen in den so unterschiedlichen Prävalenzen für die Häufigkeit von Depressionen unter Interferontherapie können also auch von verschiedenen Definitionen und Methoden herrühren.

Betrachtet man das Auftreten von Depressionen<sup>4</sup> in den Gruppen der Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung unserer Studie, so fällt die hohe Prävalenz von 80 Prozent bei psychiatrisch vorerkrankten Patienten ohne prophylaktische Citalopram-Behandlung auf. Hingegen entwickelten Patienten unter vorhergehender Behandlung mit dem SSRI Citalopram nur zu rund 13 Prozent eine entsprechende Depression; ein klares Indiz für die Wirksamkeit der erfolgten Vorbehandlung.

In unserer Studie lagen die Depressionsausgangswerte der Patienten mit manifester, das heißt mindestens mittelschwerer Depressionsentwicklung, im Verlauf der Interferontherapie niedriger als bei den Patienten, die keine Depression entwickelten. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Depressionsausgangswerte über eine spätere Depressivitätsentwicklung nicht unbedingt eine Aussage zulassen. Auch Dieperink und Kollegen (Dieperink et al., 2003) zeigten, dass in ihrer Studie die psychiatrischen Patienten mit höheren Ausgangswerten in den verwendeten Ratingskalen keinen höheren Anstieg der Depressionswerte unter IFN- $\alpha$  aufwiesen. Jedoch ist hier die Befundlage eher uneindeutig. In einer Studie von Hauser und andere hatten die Patienten, die eine Interferon-assoziierte Depression entwickelten, höhere BDI-Werte vor Therapiebeginn, als diejenigen Patienten, die keine Depression entwickelten (Hauser et al., 2002). Otsubo und Kollegen hingegen fanden heraus, dass Patienten, die im späteren Verlauf Depressionen entwickelten, vor Therapiebeginn hochgradig depressiver waren sowie häufiger an Schlafproblemen litten als diejenigen, die keine depressive Symptomatik entwickelten (Otsubo et al., 1997). Capuron und Ravaut (1999) wiesen nach, dass die Punktwerte, die auf die Schwere der Depressionen zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn hinweisen (Baseline-Scores), einen prädiktiven Wert für die depressiven Symptome nach vier Wochen Interferontherapie besaßen.

Patienten der Gruppe 2 mit psychiatrischer Vorerkrankung und ohne Citalopram-Prophylaxe wurden in unserer Studie signifikant häufiger depressiv als die Patienten der Kontrollgruppe. Aber auch in der Kontrollgruppe war die Prävalenz von Depressionen mit rund 50 Prozent relativ hoch. Dies war vergleichbar mit anderen Studien, in denen psychiatrische Diagnosekriterien herangezogen wurden (Hauser et al., 2002; Musselman et al., 2001; Schäfer et al., 2003a; Capuron et al., 2003).

Vorhergehende Episoden psychiatrischer Erkrankungen hatten in anderen Studien keinen Einfluß auf die Ausbildung psychiatrischer Nebenwirkungen unter IFN- $\alpha$ . Schon Renault und Mitarbeiter konnten eine eigene oder familiäre Vorgeschichte nicht als Risikofaktor für die Entwicklung psychiatrischer Komplikationen während einer Interferontherapie identifizieren (Renault et al., 1987). Pariante und andere berichteten, dass HCV-infizierte Patienten mit affektiven Störungen oder

---

<sup>4</sup> In unserer Studie wurden bereits mittelschwere Depressionen als manifeste Depression gewertet.

Angststörungen sich im Auftreten und der Ausprägung der depressiven Symptomatik und der Drop-outs nicht von anderen Patienten unterschieden (Pariante et al., 1999; 2002). Auch in einer Studie von Hauser und Kollegen (2002) war das Auftreten einer depressiven Episode bzw. Substanzmissbrauch in der Vergangenheit nicht assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Interferon-induzierte Depressionen. Schäfer et al. (2003a) zeigten, dass Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen oder Drogenabhängigkeit erfolgreich, ohne Exazerbation der Symptomatik, mit einer Kombinationstherapie behandelt werden konnten. Lang und Kollegen postulierten mit ihrer Studie zwar, dass Patienten mit einem vorhergehenden Suizidversuch, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit anfälliger für Depressionen unter Interferontherapie als andere seien, jedoch sahen sie darin keine Kontraindikation, da auch in ihrer Studie 95% der Patienten die Therapie mit IFN- $\alpha$  beenden konnten (Lang et al., 2003).

In unserer Studie stiegen die Werte der Fremdratingskalen MADRS und HAMD innerhalb der ersten drei Therapiemonate insgesamt stetig an und fielen dann unter antidepressiver Therapie zum sechsten Therapiemonat hin ab. Dass Depressionen eher in den ersten drei Therapiemonaten auftreten und die Werte der Depressionsskalen nach sechs Monaten wieder sinken, konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (Schäfer et al., 2002; Malaguarnera et al., 1998). Auch bei Bonaccorso und Kollegen (Bonaccorso et al., 2002) zeigte sich bei 40,7% der Patienten ein signifikanter Anstieg des MADRS-Wertes vom Zeitpunkt vor Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt nach drei Therapiemonaten. Renault et al. (1987) berichteten, dass in ihrer Studie die psychiatrischen Nebenwirkungen nach ein- bis dreimonatiger Therapie auftraten, durch eine Dosisreduktion verbessert werden konnten und nach Therapieabbruch vollständig verschwanden.

Auffällig bezüglich der BDI-Scores war, dass die Werte von Anfang an sehr hoch waren und sich im Therapieverlauf kaum änderten. Dies könnte daher kommen, dass sich die Patienten von Anfang an ziemlich depressiv einschätzten aufgrund des Wissens um ihre Erkrankung sowie aufgrund der ausführlichen anfänglichen Beratungsgespräche, in denen die Patienten über die zu erwartenden psychiatrischen Nebenwirkungen aufgeklärt worden sind.

Die Ätiologie der neurotoxischen Wirkungen des IFN- $\alpha$  ist noch weitgehend ungeklärt. Wie in Kapitel 1.2.6 beschrieben, existieren hierzu verschiedene Hypothesen. Unsere Daten unterstützen aber die Vermutung, dass einem zentralen serotonergen Defizit sowie Veränderungen im Neurotransmittersystem beim Auftreten von Depressionen unter IFN- $\alpha$ -Therapie eine zentrale Bedeutung zukommt (Abe et al., 1999; Morikawa et al., 1998; Schäfer et al., 2003b). Patienten mit antidepressiver Vorbehandlung entwickelten in unserer Studie signifikant seltener Depressionen. Dies spricht dafür, dass eine antidepressive Vorbehandlung vor Interferon-induzierten Depressionen schützt. Auch die Ergebnisse der multivariaten Analysen, die für anfängliche Depressionsscores, das Geschlecht und das Alter der Patienten kontrollieren, zeigen, dass die Vorbehandlung mit dem SSRI Citalopram der

ausschlaggebende Faktor zur Abschwächung bzw. Verhinderung von manifesten Depressionen als Nebenwirkung einer Therapie mit IFN- $\alpha$  ist. Die prophylaktische Wirkung einer antidepressiven Vorbehandlung mit einem SSRI wurde erstmals in einer kontrollierten prospektiven Studie von Musselman und Kollegen dargestellt (Musselman et al., 2001). In dieser Studie wurden Patienten, die auf Grund eines malignen Melanoms eine IFN- $\alpha$ -Therapie erhielten, mit dem SSRI Paroxetin vorbehandelt. Diese doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie lieferte den ersten klinischen Beweis der Effektivität von Antidepressiva als Prophylaxe gegen Depressionen.

Diese Studie und unsere Ergebnisse unterstützen somit die Praxis in den USA, Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen neben einem konsequenten Nebenwirkungsmanagement und bei aktuell depressiven Symptomen vor der Therapie eine Vorbehandlung mit Antidepressiva zu empfehlen (Zdilar et al., 2000). Aktualisierte deutsche bzw. europäische Richtlinien stehen diesbezüglich noch aus.

Die hohe Inzidenz von Depressionen in unserer Kontrollgruppe weist darauf hin, dass eine antidepressive Vorbehandlung für alle Patienten, die mit IFN- $\alpha$  behandelt werden, von großem Nutzen sein kann, unabhängig vom Vorliegen psychiatrischer Risikofaktoren.

Der Frage, ob nicht alle Patienten, die sich einer IFN- $\alpha$ -Therapie unterziehen, eine prophylaktische Antidepressivabehandlung erhalten sollten, wird in einer laufenden Studie nachgegangen.

## 5.2 Therapeutische Begleittherapie mit Antidepressiva

Die erfolgreiche Anwendbarkeit von Antidepressiva zur Behandlung der depressiven Symptomatik wurde bislang in einigen Fallstudien beschrieben (Valentine et al., 1995; Gleason et al., 2002; Schramm et al., 2000; Schäfer et al., 2000b; Goldman, 1994; Hauser et al., 2002; McAllister-Williams et al., 2000; Kraus et al., 2002). Im Jahre 1993 erschien die erste Fallstudie über eine erfolgreiche Medikation mit einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin) bei einem Patienten mit chronischer Hepatitis C (Levenson et al., 1993). Auch andere Studien zeigen, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in der Behandlung von IFN- $\alpha$  assoziierten Depressionen erfolgreich eingesetzt werden können (Kraus et al., 2002; Gleason et al., 2002; Schramm et al., 2000; Yoshida et al., 2003). Kraus und Kollegen (2002) zeigten, dass sich eine Interferon-induzierte Depression bei Patienten mit chronischer Hepatitis C sehr effektiv mit Paroxetin behandeln lässt.

Aus unserer Studie kann ebenfalls gefolgert werden, dass SSRI höchst effektiv bei der

Behandlung dieser Depressionen sein können. Patienten in den Gruppen 2 und 3, die die typischen Symptome einer Depression während der IFN- $\alpha$ -Therapie entwickelten, respondierten hochsignifikant auf eine akut angesetzte antidepressive Therapie mit 20 mg Citalopram. Insgesamt respondierten rund 65 Prozent der Patienten unter IFN- $\alpha$ -Therapie, wobei als Response eine mehr als 40%ige Verbesserung in Hinsicht auf den Verlauf der MADRS-Werte, also der Depressionsscores, definiert wurde. In fast allen Fällen konnte eine Reduzierung der Depressionsscores um mindestens 20% erreicht werden. In unserer Studie gab es im Übrigen keinen Patienten, der aus der Therapie ausschied.

Insofern lässt sich eine IFN- $\alpha$ -Therapie trotz ihrer Nebenwirkungen bei entsprechender Medikation gut in den Griff bekommen, insbesondere wenn dazu eine frühzeitige psychiatrische Begleitung tritt.

Lang und Kollegen (Lang et al., 2003) zeigten, dass eine multidisziplinäre Behandlung in einem Netzwerk aus Psychiatern, Internisten und anderen Fachärzten dazu führte, dass auch Patienten, die eine vorhergehende Therapie auf Grund psychiatrischer Nebenwirkungen abgebrochen hatten, ihre Interferonbehandlung nunmehr erfolgreich beenden konnten. Auch aus unserer Sicht sind eine regelmäßige suchtmmedizinische Betreuung, eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie eine konsequente und frühe Behandlung von therapieassoziierten Nebenwirkungen (insbesondere Depressionen) unbedingt zu fordern und ein signifikanter Teil des langfristigen Therapieerfolges. Generell gilt, dass eine umfangreiche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen der Interferontherapie bei den Patienten sowie deren Angehörigen erfolgen sollte, damit auftretende Beschwerden frühzeitig erkannt und die eventuelle Beteiligung von IFN- $\alpha$  an der Symptomatik untersucht werden kann. Auch eine funktionelle Beeinträchtigung z. B. sozialer Rückzug, Krankschreibung, Verminderung jeglicher körperlicher Aktivitäten, kann in engem Zusammenhang mit der Inzidenz von Depressionen stehen (Quesada et al., 1986) und sollte mit den Patienten ausführlich besprochen werden. Eine psychiatrische Einschätzung mit Hilfe von Fremdratingskalen ist vor und während einer IFN- $\alpha$ -Therapie sinnvoll (Castéra et al., 2002). Auch Selbstratingskalen können zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Bei interdisziplinärer Zusammenarbeit sollten also auch psychiatrische Komorbiditäten keine Kontraindikation für eine Behandlung der chronischen Hepatitis C sein.

### **5.3 Viruslast und Response auf die IFN- $\alpha$ -Therapie**

Ob ein Patient auf eine Interferontherapie angesprochen hat oder nicht, zeigt sich anhand der ETR (end-of-treatment response, keine nachweisbare HCV-RNA am Ende der Therapie) bzw. der SVR

(sustained virological response, keine nachweisbare HCV-RNA sechs Monate nach Therapieende). Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht aber auch die soziale Herkunft scheinen den Erfolg der Behandlung zu beeinflussen (Loftis et al., 2004). Bisherige Untersuchungen zeigen, dass Patienten über 40 Jahre signifikant häufiger IFN- $\alpha$ -Nonresponder bzw. Relapser sind (Guen et al., 1997) und dass Frauen besonders gut auf eine Interferontherapie ansprechen (Hu et al., 2001). Nach Lang und Kollegen sprechen Männer psychologisch sensitiver auf Interferon an als Frauen (Lang et al., 2003).

Vergleichbar mit anderen Studien respondierten auch in unserer Studie die Patienten mit dem Genotyp 2 und 3 häufiger als die Patienten mit dem Genotyp 1: Von Genotyp 2 und 3 respondierten alle Patienten voll und zwar sowohl zum Ende der Therapie mit IFN- $\alpha$  als auch noch sechs Monate danach. Genotyp 1 jedoch wies eine ETR von nur rund 60 Prozent auf, die nach sechs Monaten schließlich auf 50 Prozent abfiel. Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Responserate konnten nicht festgestellt werden.

#### **5.4 Internistische Parameter im Zusammenhang mit der Gabe therapiebegleitender SSRI unter IFN- $\alpha$ -Therapie**

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte kein Nachweis erbracht werden, dass sich psychiatrisch vorerkrankte Patienten mit oder ohne antidepressiv-prophylaktische Vorbehandlung von der Kontrollgruppe der nicht vorerkrankten und nicht vorbehandelten Patienten in Hinsicht auf ihre Leberwerte ( $\gamma$ -GT, ALAT und ASAT) unterschieden. In allen untersuchten Gruppen fielen die Leberwerte zunächst ab, um dann nach Therapieende wieder anzusteigen.

Lebererkrankungen können zu einem verminderten Medikamenten-Metabolismus und Änderungen der Protein-Bindungsstellen für Medikamente führen. Daraus resultieren oft veränderte Plasmakonzentrationen der Medikamente, welche die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen und gefährlichen Arznei-Interaktionen erhöhen. So zeigten auch verschiedene Studien einen Anstieg der Halbwertszeit von Citalopram bei Patienten mit Lebererkrankungen (Baumann et al., 1995). Basierend darauf könnte man erwarten, dass auch die Plasmakonzentration von Citalopram bei Patienten mit Lebererkrankungen ansteigt. In einer Studie von Gleason und Kollegen (2004) konnte dies jedoch nicht beobachtet werden. Hier zeigten die Patienten mit einer Lebererkrankung die gleichen Plasmakonzentrationen von Citalopram wie gesunde Kontrollen. Die generelle Empfehlung, eine antidepressive Therapie bei Patienten mit Lebererkrankungen mit einer initial niedrigeren Dosierung zu beginnen, muss bei Berücksichtigung dieser Studie und der Gefahr des

„undertreatments“ der depressiven Symptomatik kritisch gesehen werden. Zusammenfassend kann nach bisherigen Erkenntnissen der Einsatz von Antidepressiva, speziell SSRI, bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne fortgeschrittene Leberzirrhose als sehr sicher und nebenwirkungsarm angesehen werden.

Desweiteren wurde die Gabe von SSRI mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen in Zusammenhang gebracht (Dalton et al., 2003). Insbesondere die Kombination mit Aspirin und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika bei der Behandlung Interferon-assoziiertes Grippesymptome erhöht das Risiko für Hämorrhagien bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, portaler Hypertension und beginnender Leberinsuffizienz (Weinrieb et al., 2003). Diese Einschränkung gilt es im klinischen Alltag zu beachten.

Auch sollte geklärt werden, ob durch Gabe von Antidepressiva die Effektivität der IFN- $\alpha$ -Therapie beeinflusst wird, da Antidepressiva die Induktion pro-inflammatorischer Zytokine unterdrücken (Kenis und Maes, 2002; Leonard, 2001b). Diese Frage konnte in der vorliegenden Studie abschließend nicht beantwortet werden. Es scheint jedoch, dass die Response eher erhöht wird, denn Patienten mit manifester Depressionsentwicklung im Verlauf der IFN- $\alpha$ -Therapie respondierten zu mehr als 80 Prozent auch sechs Monate nach Therapieende (SVR), während dies nur zu 50 Prozent bei Patienten der Fall war, die keine manifeste Depression aufwiesen und folglich auch nicht therapiebegleitend mit Citalopram behandelt wurden. Damit können andere Studien wie von Loftis et al. (2004) bekräftigt werden, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen. Um mögliche Kompositionseffekte aufgrund der Verteilung der Genotypen auszuschließen (da Genotyp 1 allgemein schlechter respondiert), wurde nach Genotyp kontrolliert. Im Wesentlichen blieb der Befund stabil: Patienten mit Genotyp 1 und IFN- $\alpha$ -induzierter manifester Depression respondierten besser (67% SVR) als Patienten mit Genotyp 1 ohne Depressionsentwicklung im Verlaufe der Therapie mit IFN- $\alpha$  (rund 40% SVR, siehe Kapitel 4.3 und 5.3).

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Bis dato gibt es keine Alternativen zur Interferontherapie, so dass das Auftreten von depressiven Symptomen nicht umgangen werden kann. Daher muss zum jetzigen Zeitpunkt das Ziel sein, die Interferondepressionen zu mindern, so dass auch psychiatrischen Patienten die Möglichkeit gegeben werden kann, eine Therapie zu beginnen, bzw. bei auftretenden Komplikationen ihre Therapie erfolgreich abzuschließen.

Da psychiatrische Nebenwirkungen, ausgelöst durch die Einnahme von Interferon, die Compliance bei der HCV-Therapie vermindern, kann sich dieses auch negativ auf die langfristigen Ansprechraten (SVR) der Therapie auswirken. Dieses ist sehr problematisch, da IFN- $\alpha$  das einzig effektive Medikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ist. Die Erkrankung ist so häufig, dass jeder niedergelassene Arzt eine Reihe von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C betreut und sich somit über die neuen Befunde zur Klinik, Diagnostik und Therapie informieren muss. Infolge der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei der chronischen Hepatitis C sowie der sehr kostenintensiven Therapie sollten Ärzte und Patienten keine Anstrengung scheuen, die Therapie immer weiter zu optimieren. Dies beinhaltet insbesondere Punkte wie Patienten-Compliance und Umgang mit den Nebenwirkungen. Besonders wichtig in diesem Kontext ist das Verstehen, frühzeitige Erkennen und die effektive Therapie psychiatrischer Nebenwirkungen, insbesondere Interferon-induzierter Depressionen.

Ein Ziel dieser Studie war die Reduktion der Häufigkeit und Schwere psychiatrischer Nebenwirkungen, insbesondere der Depression, die im Zusammenhang mit einer Interferontherapie auftreten. Dies sollte insbesondere dazu beitragen, über die Möglichkeit und den Nutzen einer generellen Vorbehandlung und Mitbehandlung durch Antidepressiva während einer HCV-Therapie besser entscheiden zu können.

Unsere Daten belegen die Effektivität einer antidepressiven Vorbehandlung und einer Begleitbehandlung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zur Prävention von Depressionen. Desweiteren scheinen vorbestehende psychische Erkrankungen sowie eine positive Familienanamnese für psychische Störungen keine zuverlässigen Prädiktoren für die Entwicklung psychiatrischer Nebenwirkungen wie Depressionen während einer IFN- $\alpha$ -Behandlung zu sein. In Zukunft gilt es daher andere Prädiktoren zu finden, die vor Therapiebeginn das individuelle Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen besser erfassen. So sollten sich in der Zukunft die Interferonstudien besonders auf die zugrunde liegenden Mechanismen, die für die Entwicklung psychiatrischer Nebenwirkungen verantwortlich sind, konzentrieren. Prospektive, randomisierte, kontrollierte und doppel-blinde Studien werden benötigt um die Frage zu klären, ob eine antidepressive Vorbehandlung auch Patienten ohne psychiatrische Risikofaktoren vor IFN- $\alpha$ -assoziierten Depressionen schützen

kann. Auch Studien über mögliche Einflüsse von Antidepressiva auf die Virus-Response sowie das Risiko gastrointestinaler Blutungen bei zusätzlicher Therapie mit ASS wären notwendig. Neue Therapieansätze, die diskutiert werden, sind beispielsweise eine Triple-Therapie mit Amantadin oder eine therapeutische Impfung mit Polymerasehemmern (Stim. T-Zell-Response, vgl. Mangia et al., 2004; Berg et al., 2003). Die Einführung ist noch unklar und nicht vor 2010 zu erwarten. Andere nebenwirkungsärmere Therapien sind bisher noch nicht absehbar.

Neben einer ausführlichen Aufklärung ist bei psychiatrischen Patienten eine engmaschige nervenärztliche Mitbetreuung sinnvoll. So sollte die Einschätzung des neuropsychiatrischen Status bei Patienten mit IFN- $\alpha$ -Therapie vor Therapiebeginn zum Standard gehören (Valentine et al., 1998). Verschiedene Einschätzungsverfahren von Selbstratingskalen (Beck's Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, Spielberger State Trait Anxiety Inventory) über Fremdratingskalen (MADRS, HAMD, Symptom Checklist 90-Revised, Brief Symptom Inventory) bis hin zu allgemein-psychiatrischen Interviews werden für die Erfassung der psychiatrischen Interferonnebenwirkungen empfohlen (Trask et al., 2000). Unabhängig davon, welcher Fragebogen verwendet wird, ist es wichtig, dass depressive Symptome anhand der Fragebögen vor Therapiebeginn erfasst werden, um einen nachfolgenden Vergleich zu ermöglichen. Da Depressionen zu jedem Therapiezeitpunkt auftreten können, sollten die Tests möglichst monatlich durchgeführt werden. Bei guter interdisziplinärer Betreuung können auch Patienten mit Risikofaktoren erfolgreich und sicher mit IFN- $\alpha$  behandelt werden. Eine verbesserte Behandlung der psychiatrischen Nebenwirkungen durch informierte Psychiater führt somit zu einer verbesserten Therapieerträglichkeit, einer höheren Haltequote und damit auch insgesamt zu verbesserten Heilungsraten (Schäfer und Schwaiger, 2003). Eine spezielle psychiatrische Begleitung in Zusammenhang mit einem multidisziplinär agierenden Netzwerk ist für die Behandlung der Patienten von großem Vorteil im Sinne höherer Compliance, Schulung der Eigenverantwortung und sozial-beruflicher Wiedereingliederung (Lang et al., 2003).

## Literaturverzeichnis

Abe S, Hori T, Suzuki T, Baba A, Shiraishi H, Yamamoto T (1999) Effects of Chronic Administration of Interferon Alpha A/D on Serotonergic Receptors in Rat Brain. *Neurochem Res* 24: pp 359-363.

Abraham HD, Degli-Esposti S and Marino L (1999) Seroprevalence of Hepatitis C in a Sample of Middle Class Substance Abusers. *J Addict Dis* 18: pp 77-87.

Alberti A, Chemello L, Benvegna L (1999) Natural History of Hepatitis C. *J Hepatol* 31: pp 17-24.

Amerikanische Konsensuskonferenz (1997) *Gastroenterology* 113: p 375.

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV, 4th ed., APA, Washington, DC.

Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS (2000) The Past Incidence of Hepatitis C Virus Infection: Implications for the Future Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Hepatology* 31: pp 777-782.

Asnis GM and De La Garza R (2006) Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A Review of Its Prevalence, Risk Factors, Biology, and Treatment Approaches. *J Clin Gastroenterol* 40: pp 322-335.

Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M and Eichenlaub D (2001) Treatment of Hepatitis C Infection in Injection Drug Users. *Hepatology* 34: pp 188-193.

Backmund M, Gölz J, Kaiser S, Reimer J et al. (2003) Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i.v. Drogengebrauchern. *Suchtmed* 5: pp 245-247.

Baumann P, Larsen F (1995) The Pharmacokinetics of Citalopram. *Review in Contemporary Pharmacotherapy* 6: pp 287-295.

Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobson O, Vitger J, Bolwig TG (1975) Quantitative Rating of Depressive States. *Acta psychiat scand* 51 : pp 161-170.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An Inventory for Measuring Depression. *Arch gen psychiat* 4: pp 561-571.

Beld M, Penning M, Lukashov V (1998) Evidence that Both HIV and HIV-Induced Immunodeficiency Enhance HCV Replication Among HCV Seroconverters. *Virology* 244: pp 504-512.

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al (1999) Liver Fibrosis Progression in Human Immunodeficiency Virus And Hepatitis C Virus Coinfected Patients. *Hepatology* 32: pp 1054-1058.

- Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H et al. (2003) Triple Therapy With Amantadine In Treatment Naive-Patients With Chronic Hepatitis C: A Placebo-controlled Trial. *Hepatology* 37 (6): pp 1359-1367.
- Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F and Maes M (2002) Depression Induced by Treatment With Interferon-Alpha in Patients Affected by Hepatitis C Virus. *J Affect Disord* 72: pp 237-241.
- Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. (2002a) Increased Depressive Ratings in Patients With Hepatitis C Receiving Interferon-alpha-based Immunotherapy are Related to Interferon-alpha-induced Changes in the Serotonergic System. *J Clin Psychopharmacol*. 22: pp 86-90.
- Borden E, Parkinson D (1998) A Perspective on the Clinical Effectiveness and Tolerance of Interferon-alpha. *Semin Oncol* 25: pp 3-8.
- Borras C, Rio J, Porcel J, Barrios M, Tintore M, Montalban X (1999) Emotional State of Patients with Relapsing-Remitting MS Treated with Interferon Beta-1b. *Neurology* May: pp 1636-1639.
- Broers B, Junet C, Bourquin M, Deglon J J, Perrin L and Hirschel B (1998) Prevalence and Incidence Rate of HIV, Hepatitis B and C Among Drug Users on Methadone Maintenance Treatment in Geneva Between 1988 and 1995. *AIDS* 12: pp 2059-2066.
- Bühringer G, Adelsberger F, Heinemann A, Kirschner J, Knauß I, Kraus L et al. (1997) Schätzverfahren und Schätzungen 1997 zum Umfang der Drogenproblematik in Deutschland. *Sucht* 43 (2): pp 79-141.
- Busto UE, Romach MK, Sellers EM (1996) Multiple Drug Use and Psychiatric Comorbidity in Patients Admitted to the Hospital With Severe Benzodiazepine Dependence. *J Clin Psychopharmacol* 16 (1): pp 51-57.
- Cabrera Gomez JA, Cordero G, Jr., Fernandez L O, Reyes G B, Romero G K, Simon C J, Feas C R, Gonzalez Q A, Alfaro C, I, Del Pino F M (1993) Treatment of Schizophrenic Disorder, Paranoid Type, With Intramuscular Recombinant Alpha-2b Interferon. *Biotherapy* 7: pp 27-37.
- Capuron L, Raison C L, Musselman D L, Lawson D H, Nemeroff C B and Miller A H (2003) Association of Exaggerated HPA Axis Response to the Initial Injection of Interferon-Alpha With Development of Depression During Interferon-Alpha Therapy. *Am J Psychiatry* 160: pp 1342-1345.
- Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, et al. (2003a) Interferon-Alpha-Induced Changes in Tryptophan Metabolism: Relationship to Depression And Paroxetine Treatment. *Biol Psychiatry* 54: pp 906-914.
- Capuron L and Ravaud A (1999) Prediction of the Depressive Effects of Interferon Alfa Therapy by the Patient's Initial Affective State. *N Engl J Med* 340: pp 1370.
- Castéra L, Zigante F, Bastie A, Buffet C, Dhumeaux D and Hardy P (2002) Incidence of Interferon Alfa-Induced Depression in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 35: pp 978-979.

Chang TT, Lin H, Yen Y S and Wu H L (1993) Hepatitis B and Hepatitis C Among Institutionalized Psychiatric Patients in Taiwan. *J Med Virol* 40: pp 170-173.

CIPS: Collegium Internationale Psychiatricae Salarum (Hrsg.), Internationale Skalen für Psychiatrie (1986) *Betz Verlag*, Weinheim.

Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A, Cerino A, Tinelli C, Mancuso A, Ribola M, Galli M L, Agnusdei A, Leone M, Silini E and Mondelli M U (1997) Hepatitis C Virus Infection Among Institutionalised Psychiatric Patients: A Regression Analysis of Indicators of Risk. *J Hepatol* 27: pp 455-463.

COBRA: [www.cobra-studie.de](http://www.cobra-studie.de)

Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gible J (1996) Routes of Infection, Viremia, and Liver Disease in Blood Donors Found to Have Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 334: pp 1691-1696.

Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N (1994) Significance of NS3 and NS5 Antigens in Screening for HCV Antibody. *Lancet* 343: pp 853-854.

Crofts N, Jolley D, Kaldor J, van B, I and Wodak A (1997a) Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection Among Injecting Drug Users in Australia. *J Epidemiol Community Health* 51: pp 692-697.

Crofts N, Nigro L, Oman K, Stevenson E and Sherman J (1997b) Methadone Maintenance and Hepatitis C Virus Infection Among Injecting Drug Users. *Addiction* 92: pp 999-1005.

Dalgard O, Bjørro K, Hellum K, et al. (2002) Thyroid Dysfunction During Treatment of Chronic Hepatitis C with Interferon Alpha: No Association with either Interferon Dosage or Efficacy of Therapy. *J Intern Med*. 251: pp 400-406.

Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorensen H T and Olsen J H (2003) Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med* 163: pp 59-64.

Dantzer R (2001) Cytokine-Induced Sickness Behavior: Mechanisms and Implications. *Ann N Y Acad Sci* 933: pp 222-234.

Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer H Jr, Perrillo R, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, VanThiel DH, Tamburro C, Lefkowitz J, Albrecht J, Meschievitz C, Ortego TJ, Gibas A (1989) Treatment of Chronic Hepatitis C With Recombinant Interferon Alfa: A Multicenter Randomized, Controlled Trial. *N Engl J Med* 321: pp 1501-1510.

Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, Shiffman M, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J (1998) Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin for the Treatment of Relapse of Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 339: pp 1493-1499.

Decker KP, Ries RK (1993) Differential Diagnosis and Psychopharmacology of Dual Disorders. *Psychiatr Clin North Am* 16 (4): pp 703-718.

- Dentino A, Pieper C, Rao M, Currie M, Harris T, Blazer D, Cohen H (1999) Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 47: pp 6 –11.
- Deutsche Fachgesellschaft (1997) *Gastroenterologie* 35.
- DHS: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2003) *Jahrbuch Sucht*, Neuland, Geesthacht.
- Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K and Battegay M (1997) High Prevalence and Coinfection Rate of Hepatitis G and C Infections in Intravenous Drug Addicts. *J Hepatol* 26: pp 794-797.
- Dieperink E, Ho S B, Thuras P and Willenbring M L (2003) A Prospective Study of Neuropsychiatric Symptoms Associated With Interferon-Alpha-2b and Ribavirin Therapy for Patients With Chronic Hepatitis C. *Psychosomatics* 44: pp 104-112.
- Dieperink E, Willenbring M and Ho S B (2000) Neuropsychiatric Symptoms Associated with Hepatitis C and Interferon Alpha: A Review. *Am J Psychiatry* 157: pp 867-876.
- Dinwiddie SH, Shicker L and Newman T (2003) Prevalence of Hepatitis C Among Psychiatric Patients in the Public Sector. *Am J Psychiatry* 160: pp 172-174.
- Dorrucci M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G (1995) Coinfection of Hepatitis C Virus With Human Immunodeficiency Virus and Progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis* 172: pp 1503-1508.
- EASL (1999) EASL Consensus Statement – International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 30: pp 956-961.
- Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH (1991) A Long Term Study of Hepatitis C Virus Replication in Non-A, Non-B Hepatitis. *N Engl J Med* 325: pp 98-104.
- Farci P, Munoz SJ, Shimoda A et al. (1999) Experimental Transmission of Hepatitis C Virus-Associated Fulminant Hepatitis to a Chimpanzee. *J Infect Dis* 179: pp 1007-1011.
- Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J (2004) Indikationsstellung Akute/Chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 42 : pp 707-713.
- Fried MW, Shiffman M L, Reddy K R, Smith C, Marinos G, Goncales F L, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J and Yu J (2002) Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 347: pp 975-982.
- Friedmann AF, Webb JT, Lewak R (1989) Psychological Assessment with the MMPI. *Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale, New Jersey*: p 64.
- Fujigaki S, Saito K, Sekikawa K, et al. (2001) Lipopolysaccharide Induction Of Indolamine 2,3-Dioxygenase Is Mediated Dominantly By An IFN- $\gamma$ -Independent Mechanism. *Eur J Immunol*. 31: pp 2313-2318.

- Fukunishi K, Tanaka H, Maruyama J et al. (1998) Burns in a Suicide Attempt Related to Psychiatric Side Effects Of Interferon. *Burns* 24: pp 581-583.
- Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E and Bortolotti F (1995) Hepatitis C Virus Infection in Italian Intravenous Drug Users: Epidemiological and Clinical Aspects. *Liver* 15: pp 209-212.
- Gerken G, Rothaar T, Rumi MG, Soffredini R, Trippler M, Blunk MJ, Butcher A, Soviero S, Colucci G (2000) Performance of the Cobas Amplicor HCV Monitor Test, Version 2.0, an Automated Reverse Transcription-PCR Quantitative System for Hepatitis C Virus Load Determination. *J Clin Microbiol* 38 (6): pp 2210-2214.
- Gerlicher R (2002) Psychiatrische und Psychometrische Befunde bei PatientInnen mit Chronic Fatigue Syndrom. [www.d-nb.de/netzpub](http://www.d-nb.de/netzpub).
- Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ (1993) Exactly What Does The Hamilton Depression Scale Measure. *J Psychiat* 27: pp 259-273.
- Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA (2002) An Open-Label Trial of Citalopram for Major depression in Patients with Hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 63: pp 194-198.
- Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA, Isbell MD, Pollock BG (2004) Plasma Levels of Citalopram in Depresses Patients with Hepatitis C. *Psychosomatics* 45 (1): pp 29-33.
- Gochee PA, Powell E E, Purdie D M, Pandeya N, Kelemen L, Shorthouse C, Jonsson J R and Kelly B (2004) Association Between Apolipoprotein E Epsilon4 and Neuropsychiatric Symptoms During Interferon Alpha Treatment for Chronic Hepatitis C. *Psychosomatics* 45: pp 49-57.
- Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C (1994) Significance of NS3 and NS5 Antigens in Screening for HCV Antibody. *Lancet* 343: p 854.
- Goldman LS (1994) Successful Treatment Of Interferon-Alfa Induced Mood Disorder With Nortriptyline. *Psychosomatics* 35: pp 412-413.
- Gonzalez Quintela A, Alende R, Aguilera A (1995) Hepatitis C Virus Antibodies in Alcoholic Patients. *Rev Clin Esp* 195: pp 367-372.
- Guadagnino V, Zimatore G, Izzi A, Caroleo B, Rocca A, Montesano F (1995) Relavance of Intravenous Cocaine Use in Relation to Prevalence of HIV, Hepatitis B and C Virus Markers Among Intravenous Drug Abusers in Southern Italy. *J Clin Lab Immunol* 47 (1): pp 1-9.
- Guen BL, Squadrito B, Nalpas P, Berthelot P, Pol S, Brechot C (1997) Hepatitis C Virus Genome Complexity Correlates with Response to Interferon Therapy: A Study in French Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 25: pp 1250-1254.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan T et al. (2004) PEGASYS International Study Group. Peginterferon alfa2a And Ribavarin Combination Therapy In Chronic Hepatitis C: A Randomized Study Of Treatment Duration And Ribavirin Dose. *Ann Intern Med* 140 (5): pp 346-355.

- Häussinger D und Niederau C (2001) Hepatitis C. *Ex Libris Roche*, Band 8.
- Hagan H and Des J (2000) HIV and HCV Infection Among Injecting Drug Users. *Mt Sinai J Med* 67: pp 423-428.
- Haria M and Benfield P (1995) Interferon-Alpha-2a. A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Management of Viral Hepatitis. *Drugs* 50: pp 873-896.
- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling M A, Hill J, Gulati M, Thornton A J, Schultz R L, Valentine A D, Meyers C A and Howell C D (2002) A Prospective Study of the Incidence and Open-Label Treatment of Interferon-Induced Major Depressive Disorder in Patients with Hepatitis C. *Mol Psychiatry* 7: pp 942-947.
- Haushofer AC, Berg J, Hauer R, Trubert-Exinger D, Stekel HG, Kessler HH (2003) Genotyping of Hepatitis C Virus-Comparison of Three Assays. *J Clin Virol* 27 (3): pp 276-285.
- Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS (1998) The Impact of Chronic Hepatitis C Virus Infection on HIV Disease and Progression in Intravenous Drug Users. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10: pp 485-489.
- Heintges T and Wands JR (1997) Hepatitis C Virus: Epidemiology and Transmission. *Hepatology* : pp 521-526.
- Herrine SK, Rossi S, Navarro VJ (2006) Management of Patients With Chronic hepatitis C Infection. *Clin Exp Med* 6(1): pp 20-26.
- Ho BT, Huo Y, Lu J et al. (1992) Opioid-Dopaminergic Mechanisms in The Potentiation Of D-Amphetamine Discrimination by Interferon-alpha. *Pharmacol Biochem Behav* 42: pp 57-60.
- Hu KQ, Vierlin JM, Redeker AG (2001) Viral, Host and Interferon-Related Factors Modulating the Effect of Interferon Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *J Viral Hepatol* 8: pp 1-18.
- Huber KR, Sebesta C, Bauer K (1996) Detection of Common Hepatitis C Virus Subtypes with a Third-Generation Enzyme Immunoassay. *Hepatology* 24: pp 471-473.
- Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM (1997) Effect of Interferon- $\alpha$  Treatment of Chronic Hepatitis C on Health-Related Quality of Life. *Dig Dis Sci* 42: pp 2482-2486.
- Janssen HL, Brouwer J T, van der Mast R C and Schalm S W (1994) Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis. *J Hepatol* 21: pp 241-243.
- Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA (1998) Hepatitis C Virus and Depression in Drug Users. *Am J Gastroenterol* 93: pp 785-789.
- Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M (1999) Transmission of Hepatitis B, Hepatitis C and Human Immunodeficiency Viruses through Unsafe Injections in the Developing World: Model-Based Regional Estimates. *Bull World Health Organ* 77: pp 801-807.

- Kenis G and Maes M (2002) Effects of Antidepressants on the Production of Cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: pp 401-412.
- Kirkwood JM (1991) Studies of Interferons in the Therapy of Melanoma. *Semin Oncol* 18: pp 83-90.
- Kirkwood JM, Strawderman M H, Ernstoff M S, Smith T J, Borden E C and Blum R H (1996) Interferon Alfa-2b Adjuvant Therapy of High-Risk Resected Cutaneous Melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14: pp 7-17.
- Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T et al. (1994) Transmission of Hepatitis C in an Isolated Area in Japan: Community-acquired Infection. *Gastroenterology* 106: pp 1596-1602.
- Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H and Scheurlen M (2002) Paroxetine for the Treatment of Interferon-Alpha-Induced Depression in Chronic Hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 16: pp 1091-1099.
- Lang JP, Meyer N, Doffoel M (2003) Benefits Of A Preventive Psychiatric Accompaniment in Patients Hepatitis C Virus Seropositive (HCV): A Prospective Study Concerning 39 Patients. *Encephale* 29: pp 362-365.
- Lauer GM, Walker D (2001) Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 345: pp 41-52.
- Leifeld L, Spengler U, Sauerbruch T (2000) Klinik und Diagnostik der Hepatitis C. *Dtsch Med Wschr* 125: pp 1471-1474.
- Leonard BE (2001a) Changes in the Immune System in Depression and Dementia: Causal or Coincidental Effects? *Int J Dev Neurosci* 19: pp 305-312.
- Leonard BE (2001b) The Immune System, Depression and the Action of Antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25: pp 767-780.
- Leonard BE and Song C (1996) Stress and the Immune System in the Etiology of Anxiety and Depression. *Pharmacol Biochem Behav* 54: pp 299-303.
- Leung NW (2002) Management of Viral Hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 17: pp 146-154.
- Levenson JL and Fallon HJ (1993) Fluoxetine Treatment of Depression Caused by Interferon-Alpha. *Am J Gastroenterol* 88: pp 760-761.
- Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, Whitehead AJ, Hill JA, Domonitz JA, Hauser P (2004) Association of Interferon- $\alpha$ -induced Depression And Improves Treatment Response in Patients With Hepatitis C. *J Neurolet* 365: pp 87-91.
- Maes M (1995) Evidence for an Immune Response in Major Depression: a Review and Hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19: pp 11-38.
- Maes M (1999) Major Depression and Activation of the Inflammatory Response System. *Adv Exp Med Biol* 461: pp 25-46.

- Maier KP (2000) Hepatitis-Hepatitisfolgen: Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. *Thieme* pp: 154-208.
- Malaguamera M, Di F, I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L and Rampello L (1998) Interferon Alpha-Induced Depression in Chronic Hepatitis C Patients: Comparison Between Different Types of Interferon Alpha. *Neuropsychobiology* 37: pp 93-97.
- Malaguamera M, Laurino A, Di F, I, Pistone G, Castorina M, Guccione N and Rampello L (2001) Neuropsychiatric Effects and Type of IFN-Alpha in Chronic Hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 21: pp 273-278.
- Mangia A, Leandro G, Helbling B et al. (2004) Combination Therapy With Amantadine And Interferon in Naive Patients With Chronic Hepatitis C: Meta-analysis of Individual Patient Data From Six Clinical Trials. *J Hepatol* 40 (3): pp 478-483.
- Manns MP, McHutchison J G, Gordon S C, Rustgi V K, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z D, Koury K, Ling M and Albrecht J K (2001) Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared With Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: a Randomised Trial. *Lancet* 358: pp 958-965.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N (2002) Fibrosis and Disease Progression in Hepatitis C. *Hepatology* 36: pp 47-56.
- Mathei C, Buntinx F and van Damme P (2002) Seroprevalence of Hepatitis C Markers Among Intravenous Drug Users in Western European Countries: a Systematic Review. *J Viral Hepat* 9: pp 157-173.
- Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, Van Drimmelen AA, Roosendaal G, Cuypers HAT, Reesink HW, van der Poel CL (1995) Hepatitis C Infection and Viremia in Dutch Hemophilia Patients. *J Med Virol* 45: pp 241-246.
- McAllister-Williams RH, Young AH, Menkes DB (2000) Antidepressant response reversed by Interferon. *Br J Psychiatr* 176: p 93.
- McDonald EM, Mann AH and Thomas HC (1987) Interferons As Mediators of Psychiatric Morbidity. An Investigation in a Trial of Recombinant Alpha-Interferon in Hepatitis-B Carriers. *Lancet* 2: pp 1175-1178.
- McHutchison JG and Fried M W (2003) Current Therapy for Hepatitis C: Pegylated Interferon and Ribavirin. *Clin Liver Dis* 7: pp 149-161.
- McHutchison JG, Gordon S C, Schiff E R, Shiffman M L, Lee W M, Rustgi V K, Goodman Z D, Ling M H, Cort S and Albrecht J K (1998) Interferon Alfa-2b Alone or in Combination With Ribavirin As Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: pp 1485-1492.

- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K L, Trepo C, Dienstag J, Lee W M, Mak C, Garaud J J and Albrecht J K (2002) Adherence to Combination Therapy Enhances Sustained Response in Genotype-1-Infected Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 123: pp 1061-1069.
- Mele A, Corona R, Tosti ME et al. (1995) Beauty Treatments and Risk of Parenterally Transmitted Hepatitis: Results from the Hepatitis Surveillance System in Italy. *Scand J Infect Dis* 27 : pp 441-444.
- Mele A, Tosti ME, Marzolini A (2000) Prevention of Hepatitis C in Italy: Lessons from surveillance of Type-specific Acute Viral Hepatitis. SEIEV A Collaborating Group. *J Viral Hepat* 7: pp 30-35.
- Memon MI and Memon M A (2002) Hepatitis C: An Epidemiological Review. *J Viral Hepat* 9: pp 84-100.
- Merimsky O and Chaitchik S (1992) Neurotoxicity of Interferon-Alpha. *Anticancer Drugs* 3: pp 567-570.
- Meyers CA, Scheibel R S and Forman A D (1991b) Persistent Neurotoxicity of Systemically Administered Interferon-Alpha. *Neurology* 41: pp 672-676.
- Miller RL, Steis RG, Clark JW et al. (1989) Randomized Trial Of  $\alpha$ 2b-Interferon With Or Without Indomethacin In Patients With Metastatic Melanoma. *Cancer Res* 49: pp1871-1876.
- Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M and Mitamura K (1999) Depression from Interferon Therapy in Patients With Hepatitis C. *Am J Psychiatry* 156: pp 1120.
- Monto A and Wright T L (2001) The Epidemiology and Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Oncol* 28: pp 441-449.
- Morfini M, Manucci PM, Ciavarella N, Schiavoni M, Gringeri A, Rafanelli D, Di Bona E (1994) Prevalence of Infection with the Hepatitis C Virus Among Italian Hemophiliacs Before and After the Introduction of Virally Inactivated Clotting Factor Concentrates: A Retrospective Evaluation. *Vox Sang* 67: pp 178-182.
- Morikawa O, Sakai N, Obara H and Saito N (1998) Effects of Interferon-Alpha, Interferon-Gamma and CAMP on the Transcriptional Regulation of the Serotonin Transporter. *Eur J Pharmacol* 349: pp 317-324.
- Mowbray RM. (1972) The Hamilton Rating Scale for Depression: A Factor Analysis. *Psychological Medicine* (2): pp 272-280.
- Murphy EL, Bryzman S, Williams AE (1996) Demographic Determinants of Hepatitis C Virus Seroprevalence Among Blood Donors. *Jama* 275: pp 995-1000.
- Musselman DL, Lawson D H, Gumnick J F, Manatunga A K, Penna S, Goodkin R S, Greiner K, Nemeroff C B and Miller A H (2001) Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa. *N Engl J Med* 344: pp 961-966.

- Nguyen MH, Keefee EB (2005) Prevalence and Treatment of Hepatitis C Virus Genotypes 4, 5 and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: pp 97-101.
- Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W, Häussinger D (1998) Prognosis of Chronic Hepatitis C: Results of a large, prospective Cohort Study. *Hepatology* 28: pp 1687-1695.
- NIH (1997) Management of Hepatitis C: NIH Consensus Statement. *Hepatology* 15: pp 1-41.
- NIH (2002) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C - 2002. *Hepatology* 36: pp S3-20.
- Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T and Yoshida M (1997) Psychiatric Manifestations Accompanying Interferon Therapy for Patients With Chronic Hepatitis C: an Overview of Cases in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 51: pp 175-180.
- Otsubo T, Miyaoka H, Kamijima K, Onuki M, Ishii M, Mitamura K (1997) Depression During Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Patients : A Prospective Study. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 99: pp 101-127.
- Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J and Jilg W (1999) Prevalence of Antibodies Against Hepatitis C Virus in the Adult German Population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11: pp 1215-1220.
- Pariante CM, Landau S and Carpiniello B (2002) Interferon Alfa-Induced Adverse Effects in Patients With a Psychiatric Diagnosis. *N Engl J Med* 347: pp 148-149.
- Pariante CM, Orru M G, Baita A, Farci M G and Carpiniello B (1999) Treatment With Interferon-Alpha in Patients With Chronic Hepatitis and Mood or Anxiety Disorders. *Lancet* 354: pp 131-132.
- Patti AM, Santi AL, Pompa MG, Giutini C, Vescia N, Mastroeni I, Fara GM (1993) Viral Hepatitis and Drugs: A continuing Problem. *Int J Epidemiol* 22 (1) : pp 135-139.
- Pavol MA, Meyers C A, Rexer J L, Valentine A D, Mattis P J and Talpaz M (1995) Pattern of Neurobehavioral Deficits Associated With Interferon Alfa Therapy for Leukemia. *Neurology* 45: pp 947-950.
- Perrillo RP (1997) The Role of Liver Biopsy in Hepatitis C. *Hepatology* 26: pp 57-61.
- Piroth L, Grappin M, Cuzin L (2000) Hepatitis C Virus Co-Infection is a Negative Prognostic Factor for Clinical Evolution in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *J Viral Hepat* 7: pp 302-308.
- Poynard T, Badossa P, Opolon P (1997) Natural History of Liver Fibrosis Progression in Patients with Chronic Hepatitis C. *Lancet* 349: pp 825-832.
- Poynard T, Marcellin P, Lee S S, Niederau C, Minuk G S, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C and Albrecht J (1998) 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* 352: pp 1426-1432.
- Queseda JR, Talpaz M, Rios A et al. (1986) Clinical Toxicity of Interferons in Cancer Patients. A Review. *J Clin Oncol* 4: pp 234-243.
- Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnnerborg A, Weiland O (1998) Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Interferon  $\alpha$ -2b With and Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *Lancet* 351: pp 83-87.
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A and Pollmacher T (2001) Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Arch Gen Psychiatry* 58: pp 445-452.
- Renault PF and Hoofnagle J H (1989) Side Effects of Alpha Interferon. *Semin Liver Dis* 9: pp 273-277.
- Renault PF, Hoofnagle J H, Park Y, Mullen K D, Peters M, Jones D B, Rustgi V and Jones E A (1987) Psychiatric Complications of Long-Term Interferon Alfa Therapy. *Arch Intern Med* 147: pp 1577-1580.
- Robert-Koch-Institut (2000): Bundesgesundheitsurvey 1998 - Einzelergebnisse kurz präsentiert: Zur Prävalenz von Antikörpern gegen HAV, HBV und HCV in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 13 p: 107.
- Robert Koch Institut (2002) Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C bis zum Jahr 2001. *Epidemiologisches Bulletin* 44 pp: 360-376.
- Rounsaville BJ, Weissmann MM, Kleber HD, Wilber C (1982) Heterogeneity of Psychiatric Diagnosis in Treated Opiate Addicts. *Arch Gen Psychiatr* 39: pp 161-166.
- Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D and Wiessing L (2002) Monitoring Hepatitis C Virus Infection Among Injecting Drug Users in the European Union: A Review of the Literature. *Epidemiol Infect* 129: pp 577-585.
- Sachithanandan S, Clarke G, Crowe J et al. (1997) Interferon-Associated Thyroid Dysfunction in Anti-D-Related Chronic Hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 17: pp 409-411.
- Schäfer M (2002) Neuro-psychiatric Side Effects of Interferon-alpha in Drug Addicts: Reasons, Frequency and Therapy. *Suchttherapie* 3 suppl.: pp 72-77.
- Schäfer M, Engelbrecht M A, Gut O, Fiebich B L, Bauer J, Schmidt F, Grunze H and Lieb K (2002) Interferon Alpha (IFNalpha) and Psychiatric Syndromes: A Review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: pp 731-746.
- Schäfer M, Schindlbeck N, Kloth A, Wegner U, Soyka M (2000a) Treatment of Chronic Hepatitis C in Former iv. Drug Addicts and Patients in Methadone Maintenance Programs. *Suchtmed* 1: pp 13-23.
- Schäfer M, Schmidt F, Amann B, Schlosser S, Loeschke K and Grunze H (2000b) Adding Low-Dose Antidepressants to Interferon Alpha Treatment for Chronic Hepatitis C Improved Psychiatric Tolerability in a Patient With Schizoaffective Psychosis. *Neuropsychobiology* 42 Suppl 1: pp 43-45.

- Schäfer M, Heinz A, Backmund M (2004) Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients with Drug Dependence: Time to Change the Rules? *Addiction* 99: pp 1167-1175.
- Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A and Loeschke K (2003a) Adherence and Mental Side Effects During Hepatitis C Treatment With Interferon Alfa and Ribavirin in Psychiatric Risk Groups. *Hepatology* 37: pp 443-451.
- Schäfer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K and Heinz A (2003b) Neurotransmitter Changes by Interferon-Alpha and Therapeutic Implications. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3: pp S203-S206.
- Schäfer M and Schwaiger M (2003) Incidence, Pathoetiology and Treatment of Interferon-Alpha Induced Neuro-Psychiatric Side Effects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71: pp 469-476.
- Schäfer M und Berg T (2005) Die chronische Hepatitis C-Infektion: Häufigkeit, Verlauf und Stand der Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit intravenöser Drogenabhängigkeit. *Sucht* 51: pp 97-108.
- Schirmacher P, Fleig W E, Dienes H P (2004) Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis: Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol* 42: pp 175-185.
- Schmiegel WH (2004) Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C – Vorgehen in Problemsituationen. *Z Gastroenterol* 42: pp 720-723.
- Schramm TM, Lawford B R, Macdonald G A and Cooksley W G (2000) Sertraline Treatment of Interferon-Alfa-Induced Depressive Disorder. *Med J Aust* 173: pp 359-361.
- Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Maccabruni A, Tinelli C, Bruno S, Bellobuono A, Mondelli M (1995). Molecular Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection Among Intravenous Drug Users. *J Hepatol*. 22(6): pp 691-695.
- Simmonds P (1995) Variability Of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 21 (2): pp 570-583.
- Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M (1999) Unsafe Injection in the Developing World and Transmission of Bloodborne Pathogens: A Review. *Bull World Health Organ* 77: pp 789-800.
- Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR (1997) Vulnerability to Psychologic Distress and Depression in Patients with End-stage Liver Disease due to Hepatitis C Virus. *Clin Transplant* 11: pp 406-411.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M and Wiktorowicz K (1996) Indicators of Immune Activation in Major Depression. *Psychiatry Res* 64: pp 161-167.
- Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. (1986) Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *British J of Psychiatry* 148: pp 599-601.
- Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Whelan A, Cosyns P, De Jongh R and Maes M (1998) The Inflammatory Response System and the Availability of

- Plasma Tryptophan in Patients With Primary Sleep Disorders and Major Depression. *J Affect Disord* 49: pp 211-219.
- Sylvestre DL (2002) Treating Hepatitis C in Methadone Maintenance Patients: an Interim Analysis. *Drug Alcohol Depend* 67: pp 117-123.
- Tan J, Levin G (1999) Citalopram in the Treatment of Depression and Other Potential Uses in Psychiatry. *Pharmacotherapy* 19: pp 675-689.
- Taruschio G, Santarini G and Sica G (1996) Psychiatric Disorders in Hepatitis C Virus Related Chronic Liver Disease. *Gastroenterology* 110.
- Taylor JL and Grossberg S E (1998) The Effects of Interferon-Alpha on the Production and Action of Other Cytokines. *Semin Oncol* 25: pp 23-29.
- Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R (1999) Prevalence of Antibodies to Hepatitis A, Hepatitis B and Hepatitis C Viruses in the German Population. *Gesundheitswesen* 61 Spec No: pp 110-114.
- Thorpe LE, Ouellet L J, Hershov R, Bailey S L, Williams I T, Williamson J, Monterroso E R and Garfein R S (2002) Risk of Hepatitis C Virus Infection Among Young Adult Injection Drug Users Who Share Injection Equipment. *Am J Epidemiol* 155: pp 645-653.
- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL (1995) Clinical outcomes After Transfusion-Associated Hepatitis C. *New Engl J Med* 332: pp 1463-1466.
- Tossing G (2005) Management Of Chronic Hepatitis C in HIV-Co-Infected Patients- Results From The First International Workshop On HIV And Hepatitis Co-Infection, 2<sup>nd</sup>-4<sup>th</sup> December 2004, Amsterdam, Netherlands. *Eur J Med Res* 10 (1): pp 43-45.
- Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, Coppola R C, Sauleda S, Thursz M R, Tillmann H, Alberti A, Braconier J H, Esteban J I, Hadziyannis S J, Manns M P, Saracco G, Thomas H C and Trepo C (2000) Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in Seven European Union Countries: a Critical Analysis of the Literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-Operative Research). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: pp 667-678.
- Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B (2000) Psychiatric Side Effects of Interferon Therapy: Prevalences, Proposed Mechanisms and Future Directions. *J Clin Oncol* 18 (11): pp 2316-2326.
- Valentine AD and Meyers C A (1995) Successful Treatment of Interferon-Alpha-Induced Mood Disorder With Nortriptyline. *Psychosomatics* 36: pp 418-419.
- Valentine AD, Meyers C A, Kling M A, Richelson E and Hauser P (1998) Mood and Cognitive Side Effects of Interferon-Alpha Therapy. *Semin Oncol* 25: pp 39-47.
- Valentine AD, Meyers C A and Talpaz M (1995) Treatment of Neurotoxic Side Effects of Interferon-Alpha With Naltrexone. *Cancer Invest* 13: pp 561-566.

- Van Ameijden EJ, Van den Hoek J A, Mientjes G H and Coutinho R A (1993) A Longitudinal Study on the Incidence and Transmission Patterns of HIV, HBV and HCV Infection Among Drug Users in Amsterdam. *Eur J Epidemiol* 9: pp 255-262.
- Van Damme P et al. (1998) Epidemiology of Hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastroenterologica Belgica* 61: pp 175-182.
- Van Thiel DH, Anantharaju A and Creech S (2003) Response to Treatment of Hepatitis C in Individuals With a Recent History of Intravenous Drug Abuse. *Am J Gastroenterol* 98: pp 2281-2288.
- Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy P J, Faggioli S, Kania R J and Caraceni P (1995) Interferon-Alpha Can Be Used Successfully in Patients With Hepatitis C Virus-Positive Chronic Hepatitis Who Have a Psychiatric Illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: pp 165-168.
- Van West D and Maes M (1999) Activation of the Inflammatory Response System: A New Look at the Etiopathogenesis of Major Depression. *Neuroendocrinol Lett* 20: pp 11-17.
- Vassilopoulou-Sellin R (1994) Endocrine Effects Of Cytokines. *Oncology* 8: pp 43-46, 49-50.
- Vernelen K, Claeys H, Verhaert H, Volckaerts A, Vermeylen C (1994) Significance of NS3 and NS5 Antigens in Screening for HCV Antibody. *Lancet* 343: p 853.
- Verthein U, Degkwitz P, Haasen C, Raschke P und Krausz M (1996 ) Die Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger mit Codein/Dihydrocodein und Methadon: Ein Kontrollgruppenvergleich. *Sucht* 42: pp 108-117.
- Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin JT, Chen DS (1992) Hepatitis C Virus RNA in Saliva of Patients with Posttransfusion Hepatitis and Low Efficiency of transmission among Spouses. *J Med Virol* 36: pp 28-31.
- Wasley A, Alter MJ (2000) Epidemiology of Hepatitis C: Geographic Differences and Temporal Trends. *Semin Liver Dis* 20: pp 1-16.
- Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch K G, Chang K M and Lewis J D (2003) A Critical Review of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Associated Bleeding: Balancing the Risk of Treating Hepatitis C-Infected Patients. *J Clin Psychiatry* 64: pp 1502-1510.
- Weiss K (1998) Safety Profile of Interferon-alpha Therapy. *Semin Oncol* 25: pp 9-13.
- WHO Consultation (1999) Global surveillance and Control of Hepatitis C: Report of a WHO Consultation Organized in Collaboration With the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 6: pp 35-47.
- Wichers M and Maes M (2002) The Psychoneuroimmuno-Pathophysiology of Cytokine-Induced Depression in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: pp 375-388.
- Wichers M and Maes M (2004) The Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) in the Pathophysiology of Interferon- $\alpha$ -Induced Depression. *J Psychiatry Neurosci* 29: pp 11-17.

Wiegand J, Kaiser T, Lobstein S, Brand F, Wojan M, Stolzel U, Liebert UG, Mossner J, Tillmann HL (2006) Low Prevalence Of Chronic Hepatitis C, But High Prevalence Of Elevated Aminotransferases In A Cohort Of 2026 Patients referred For Orthopaedic Surgery In The Eastern Part Of Germany. *Z Gastroenterol* 44 (1) : pp 11-14.

Woodfield DG, Harness M, Rix-Trott K (1993) Hepatitis C Virus Infections in Oral and Injectable Drug Users. *N Z Med J* 106: pp 332-334.

Yates WR, Gleason O (1998) Hepatitis C and Depression. *Depress Anxiety* 7: pp 188-193.

Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H and Shimizu T (2003) Favorable Effect of Milnacipran on Depression Induced by Interferon-Alpha. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15: pp 242-243.

Younossi ZM and McHutchison J (1996) Serologic Tests for HCV Infection. *Viral Hepatitis Reviews* 2: pp 161-173.

Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, Van der Linden, BJ (2001) Psychiatric Comorbidity Among Hepatitis C-Positive Patients. *Psychosomatics* 42: pp 411-415.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala J A and Younossi Z M (2000) Hepatitis C, Interferon Alfa, and Depression. *Hepatology* 31: pp 1207-1211.

---

## Danksagung

Diese Arbeit hätte es ohne einige Menschen sicherlich nie gegeben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. M. Schäfer, der diese Arbeit stets engagiert betreute. Ebenfalls danken möchte ich Frau Gesa Janssen für ihre wertvolle Unterstützung. Auch meinen Betreuern Herrn A. Hinzpeter, Herrn Dr. M. Schwaiger, Herrn M. Pich und Herrn R. Sarkar bin ich zu Dank verpflichtet, da sie immer ein offenes Ohr für ihre Doktorandin hatten.

Nicht zuletzt danke ich meinem Mann Michael. Ohne seine geduldige, humorvolle und liebevolle Art wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern, die immer für mich da sind!

---

## **Lebenslauf**

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

---

## Lebenslauf

---

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Andrea Garkisch, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Prävention und Therapie Interferon-induzierter Depressionen bei psychiatrischen Patienten mit oder ohne Suchterkrankungen während einer Therapie der chronischen Hepatitis C“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 01.07.2007

Andrea Sibylla Garkisch