

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor : Prof. Dr. med. Dieter Naber

**Der Einfluss antidepressiver Pharmakotherapie  
bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei  
opioidabhängigen Patienten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

Astrid Götsche  
aus Peine

Hamburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 29.03.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss:

Vorsitzender: PD Dr. J. Reimer

2. Gutachter: Prof. Dr. D. Naber

3. Gutachter: PD Dr. J. van Lunzen



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1</b>	<b>Begriffsdefinition.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2</b>	<b>HCV-Klassifikation.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3</b>	<b>Epidemiologie .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4</b>	<b>Übertragungswege und Risikogruppen .....</b>	<b>12</b>
1.4.1	Allgemein .....	12
1.4.2	Intravenöser Drogenkonsum .....	14
<b>1.5</b>	<b>Krankheitsbild.....</b>	<b>15</b>
1.5.1	Allgemein .....	15
1.5.2	Extrahepatische Manifestationen.....	16
<b>1.6</b>	<b>Folgen der HCV-Infektion .....</b>	<b>16</b>
<b>1.7</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>17</b>
<b>1.8</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>19</b>
1.8.1	Interferon .....	19
1.8.2	Pegyliertes Interferon .....	20
1.8.3	Ribavirin .....	20
1.8.4	Akute HCV-Infektion .....	21
1.8.5	Chronische HCV-Infektion .....	21
1.8.6	Indikationsstellung .....	23
1.8.7	Kontraindikationen .....	23
1.8.8	Prognose .....	25

1.8.9	Allgemeine Begleitkomplikationen der Therapie.....	26
1.8.10	Psychiatrische Begleitkomplikationen der Therapie .....	27
1.8.11	Therapie bei i.v.-Drogenkonsumenten .....	31
<b>1.9</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung.....</b>	<b>35</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenrekrutierung .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2</b>	<b>Studienprotokoll.....</b>	<b>36</b>
2.2.1	Einschlusskriterien .....	37
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	39
2.2.3	Besondere Maßnahmen zur Sicherheit .....	40
<b>2.3</b>	<b>Psychodiagnostische Skalen.....</b>	<b>40</b>
2.3.1	Hamilton-Skala (HAMD) .....	40
2.3.2	Beck Depressions-Inventar (BDI) .....	43
2.3.3	Mini-Mental-Status-Test .....	44
<b>2.4</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>47</b>
<b>3.1</b>	<b>Soziodemografische Daten .....</b>	<b>47</b>
<b>3.2</b>	<b>Suchtmedizinische Daten .....</b>	<b>48</b>
<b>3.3</b>	<b>Behandlungs- vs. Kontrollgruppe .....</b>	<b>49</b>
3.3.1	Laborparameter.....	49
3.3.2	Viruslast (HCV).....	50
3.3.3	Kumulative Dosis .....	52
3.3.4	Hamilton-Skala (HAMD) .....	53
3.3.5	Depressionsinventar nach Beck (BDI) .....	57

3.3.6	Mini-Mentalskala (MM-Score) .....	61
<b>3.4</b>	<b>Abhängigkeit vom HCV-Genotyp .....</b>	<b>63</b>
3.4.1	Hamilton-Skala (HAMD) .....	64
3.4.2	Depressionsinventar nach Beck (BDI) .....	70
3.4.3	Mini-Mentalskala (MM-Score) .....	76
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>81</b>
<b>4.1</b>	<b>Interferon-induzierte Depression .....</b>	<b>82</b>
4.1.1	Allgemein .....	82
4.1.2	Studienergebnisse .....	82
<b>4.2</b>	<b>Eigene Ergebnisse .....</b>	<b>84</b>
4.2.1	Methodische Vorbemerkungen.....	84
4.2.2	HAMD-Skala.....	85
4.2.3	BDI-Skala .....	87
4.2.4	Vergleich mit anderen Studien .....	89
4.2.5	Kognitive Störungen.....	96
4.2.6	Abhängigkeit vom Genotyp .....	98
<b>4.3</b>	<b>Schlussfolgerungen und Ausblick .....</b>	<b>101</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>103</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>126</b>
<b>7.1</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>126</b>
<b>7.2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>127</b>

<b>7.3</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>129</b>
<b>7.4</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>131</b>
<b>7.5</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>132</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Begriffsdefinition**

Man unterscheidet per Definition die akute von der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV-Infektion). Die akute Form ist eine akute nekroinflammatorische Leberentzündung, hervorgerufen durch das Hepatitis-C-Virus, mit entsprechenden Symptomen und Nachweis veränderter biochemischer Werte, in Verbindung mit dem Nachweis von Virus-RNA im Serum. Die chronische HCV-Infektion ist darüber hinaus gekennzeichnet durch einen Virusnachweis für die Dauer von mehr als sechs Monaten (Dienes 2004).

## **1.2 HCV-Klassifikation**

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) weist einen großen Polymorphismus mit verschiedenen Genotypen auf, die wiederum in mehrere Subtypen eingeteilt werden. Es handelt sich um ein RNS-Virus, das der Familie der Flaviviridae zugeordnet ist. Zu dieser Familie gehören zum Beispiel auch Gelbfieber- oder Pestviren. Innerhalb dieser Flaviviridae bilden die Hepaciviren mit dem HCV eine eigene Virusart (Genus). Man unterscheidet heute sechs Genotypen (1-6), mit etwa 30 verschiedenen Subtypen (a, b, c ...). In Westeuropa und den USA sind vorwiegend die Typen 1a, 1b, 2a, 2b und 3a verbreitet. Ähnliche Verteilungsmuster finden sich auch in Südamerika und Nordeuropa. In Süd- und Osteuropa herrscht der Typ 1b vor, in Asien (mittlerer Osten) und in Teilen Afrikas der Typ 4. Der Virustyp 6 kommt fast nur im pazifischen Raum vor, wobei dort auch gleichzeitig die Typen 1 bis 3 vorkommen. Die weltweite Verbreitung der einzelnen Genotypen ist in Tab. 1 dargestellt (Grob et al. 2000; RKI 2004; Simmonds 2004).

In Deutschland finden sich vorwiegend die Genotypen 1 (Subtyp 1b) und 3 (Subtyp 3a). Bei Jugendlichen, insbesondere bei Neuinfektionen, tritt vermehrt Subtyp 1a auf (Berg et al. 1997; Ross et al. 2000). Im Rahmen einer epidemiologischen Untersuchung an

chronisch infizierten Hepatitis-C-Patienten fand sich der Genotyp 1 in 80,5 Prozent der Fälle (1a: 36,2% und 1b: 44,3%) und der Genotyp 3 in 13,4 Prozent der Fälle (alle 3a). Knapp fünf Prozent wiesen den Genotyp 2a, 2b, oder 2c auf (Ross et al. 2000).

**Tab. 1:** Internationales Vorkommen der HCV-Genotypen (Grob et al. 2000).

Region	Genotyp
USA und Kanada	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Südamerika	1a, 1b, 2, 3a
Nordeuropa	1a, 1b, 2b, 3a
Westeuropa	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Südeuropa	Präferenz 1b, 2c (Italien, Spanien)
Osteuropa	Präferenz 1b
Asien -Türkei -Mittlerer Osten	1b 4
China	wahrscheinlich 1b, 2a, 2b
Afrika -Teile Nord/Zentralafrika -Ägypten -Südafrika	4 4a 1, 2, 3, 5a
Pazifischer Raum -Australien -Taiwan -Japan -Hong Kong -Thailand -Malaysia -Vietnam	1a, 1b, 2a, 2b, 3a 1b, 2a, 2b 1a, 2a, 2b 1b, 2a, 2b, 6a 1b, 2, 3, 6 1b, 2, 3 1b, 2, 6

Unterschiede in der Virulenz der Genotypen oder Subtypen ließen sich bisher nicht sicher nachweisen. Gesichert ist jedoch, dass der Genotyp 1 und 4 schlechter auf die Therapie anspricht als die Genotypen 2 und 3 (RKI 2004).

### 1.3 Epidemiologie

Weltweit sind nach Angaben der WHO etwa drei Prozent der Bevölkerung mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Dies entspricht einer Zahl von ca. 170 Millionen Menschen (Poynard et al. 2003). Dabei bestehen hinsichtlich der Häufigkeit deutliche regionale Schwankungen. Die Prävalenz beträgt in Europa, USA, Kanada und Australien weniger als 1,5 Prozent und in Afrika, Südwestasien und im Westpazifik mehr als 2,5 Prozent. Eine mit zwölf Prozent sehr hohe Prävalenz fand sich im mittleren Osten (Alter 1997; Alter et al. 1999). Regional ist die Zahl der chronischen Virusträger sogar noch höher. So wurden zum Beispiel in Ägypten innerhalb der Normalpopulation, bei den über 40-jährigen, HCV-Prävalenzraten zwischen 10 und 30 Prozent gefunden. Man vermutete, dass spezielle landestypische Therapiekonzepte hier für diese hohen Prävalenzen verantwortlich waren, namentlich die Behandlung der sehr häufig vorkommenden Bilharziose durch eine parenterale antischistosomale Therapie (PAT). Hierbei kam als wirksames Agens „tartar emetic“ (Antimonium tartaricum) zum Einsatz, welches oft mit Hepatitis-C-Viren kontaminiert war (Darwish et al. 1993; Arthur et al. 1997; Frank et al. 2000). In einer süditalienischen Stadt fand sich mit einem Anteil HCV-positiver Patienten von 16,2 Prozent ebenfalls eine hohe Durchseuchungsrate, wobei in diesem Fall die Ursache nicht genau bekannt ist (Maio et al. 2000).

Aktuelle Berechnungen gehen in den USA von einer Prävalenz chronisch HCV-infizierter Patienten zwischen 1,3 und 1,9 Prozent aus. Demgemäß sind dort 3,4 bis 4,9 Millionen Menschen von der Hepatitis C betroffen (Armstrong et al. 2006).

Schätzungen für Europa gehen von 3 bis 5 Millionen HCV-infizierten Virusträgern aus. Da nicht alle Infektionen chronisch verlaufen, liegt die Durchseuchungsrate höher; die Zahl der Personen mit positivem HCV-Antikörpertest ist um etwa 30 bis 40 Prozent größer als die Zahl der chronisch infizierten Patienten (EASL 1999; Wasley und Alter 2000; RKI 2005).

In der benachbarten Schweiz wird mit einer Prävalenz von 0,75 bis 1,0 Prozent bzw. mit 50.000 bis 70.000 HCV-Infizierten gerechnet (Grob et al. 2000). In Frankreich ergab

sich im Rahmen einer Untersuchung von ca. 6.300 Probanden eine Prävalenz von 1,15 Prozent (Dubois et al. 1997).

Im internationalen Vergleich stellt Deutschland ein Gebiet mit niedriger HCV-Prävalenz dar (RKI 2005). Gemäß den Erhebungen des Bundesgesundheits-Survey im Jahr 1998 weisen etwa 0,2 bis 0,5 Prozent der Erwachsenenbevölkerung HCV-Antikörper auf (Thierfelder et al. 2001). Das RKI gibt im Epidemiologischen Bulletin des Jahres 2005 eine Prävalenz von 0,4 bis 0,7 Prozent an (RKI 2005). Berücksichtigt man eine gewisse Unterrepräsentierung bestimmter Risikogruppen, wie zum Beispiel von i.v.-Drogenkonsumenten, ergibt sich hochgerechnet etwa eine Zahl von 400.000 bis 500.000 Virusträgern. Es ist davon auszugehen, dass vielen Betroffenen die Infektion noch nicht bekannt ist (Schreier et al. 2003).

Während die Datenlage zur Prävalenz der HCV-Infektionen bzw. der Durchseuchung mit dem Hepatitis C-Virus in Deutschland relativ gut ist, sind die Daten zur Inzidenz, also die Anzahl der jährlichen Neuinfektionen, mit Zurückhaltung zu interpretieren. Im Jahr 2002 wurden im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht 6.600 Fälle von erstmalig nachgewiesener Hepatitis C -Infektion an das Robert Koch Institut gemeldet (RKI 2003). Da über die gemeldeten Parameter keine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer HCV-Infektion möglich ist, stellen die jährlichen Meldungen eine Mischung aus akuten Infektionen und erstmalig diagnostizierten chronischen Infektionen dar (Schreier et al. 2003).

Im Jahr 2002 betrug die Inzidenz der HCV-Erstdiagnosen in Deutschland 8,0 Fälle pro 100.000 Einwohner. Dabei lag diese Rate bei Männern mit 10,3 fast doppelt so hoch wie bei den Frauen mit 5,8 Fällen pro 100.000 Einwohner. Als möglicher Grund hierfür wurde vermutet, dass Männer in der Risikogruppe der i.v.-Drogenkonsumenten überrepräsentiert sein könnten. Sehr stark betroffen waren bei den Männern die 20 bis 29-jährigen, während bei den Frauen keine ausgeprägtere Altersabhängigkeit vorlag (RKI 2003).

Im Jahr 2004 wurden 9.072 Fälle neu diagnostizierte HCV-Fälle vom Robert Koch-Institut erfasst, was einer Inzidenz von 11,0 pro 100.000 entsprach. Wiederum

waren männliche Einwohner mit einer Rate von 13,4 pro 100.000 häufiger betroffen als weibliche mit einer Rate von 8,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Im Folgejahr 2005 waren es 8.308 Fälle, die Inzidenz lag bei 10,1 (RKI 2005; RKI 2006).

In den zurückliegenden Jahren 1997 bis 2003 lag die Zahl der vom RKI registrierten Neuerkrankungen bzw. Erstdiagnosen zwischen 6.000 und 7.000 mit Ausnahme des Jahres 2001, in dem ca. 8.700 Fälle gemeldet worden waren (RKI 2005).

## **1.4 Übertragungswege und Risikogruppen**

### **1.4.1 Allgemein**

Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt des Hepatitis-C-Virus (RKI 2004).

Bis zu dessen Identifizierung war das Hepatitis C-Virus die häufigste Ursache der Transfusionshepatitis. Die Charakterisierung dieses Virentyps im Jahr 1989 gilt als der bedeutsamste Schritt bei der Aufklärung der Non-A- und Non-B-Hepatitis (Choo et al. 1989; Schreier und Höhne 2001). Nach Einführung von HCV-Nachweismethoden (Antikörpernachweis und Genomnachweis) sank das Übertragungsrisiko durch Blutprodukte drastisch ab. Nach Schätzungen des RKI beträgt das Risiko einer unerkannten HCV-positiven Blutspende nur noch 1:4,2 Millionen (RKI 2005a). Das Restrisiko für Vollbluttransfusionen und nicht-inaktivierbare Blutpräparate, die nicht länger lagerbar sind, beträgt nach Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts 1:200.000 (Schreier und Höhne 2001).

Die Infektion mit Hepatitis-C-Viren erfolgt fast ausnahmslos auf dem Blutweg. Infektiöses Blut muss dabei mit dem Blut des Gesunden in Kontakt kommen. Dieser Übertragungsmodus spiegelt sich in den sehr unterschiedlichen Durchseuchungsraten einzelner Risikogruppen wider. Die relativ hohen Raten bei Organtransplantierten erklären sich im Wesentlichen durch die Infektionsrisiken bei Organ- und Blutspenden vor Einführung der routinemäßigen HCV-Testung der Spender (Schreier et al. 2003) (Tab. 2). Nach wie vor findet sich allerdings unter den Dialysepatienten ein relativ hoher Anteil

HCV-positiver Patienten. Gemäß einer europäischen Multicenterstudie ist die Prävalenz hier in einigen Ländern zwar seit 1991 deutlich rückläufig, allerdings liegt sie immer noch zwischen 6,8 Prozent in Belgien und 44 Prozent in Polen. Aus teilnehmenden deutschen Dialysezentren wurde eine Prävalenz von sechs Prozent berichtet (Jadoul et al. 2004).

**Tab. 2:** Durchseuchungsraten verschiedener Risikogruppen in Deutschland nach Schreier et al. (2003).

Bevölkerungsgruppe	HCV-Durchseuchung (Antikörperpositiv)
Hämophiliepatienten, die vor 1987 Blutprodukte erhalten haben	80-90%
i.v.-Drogenkonsumenten	60-80%
Organtransplantierte	5-15%
Dialysepatienten	4-10%
Kinder infizierte Mütter (Übertragung durch Entbindung)	3-5%
Allgemeinbevölkerung (Erwachsene)	0,5-0,7%

Nosokomiale Übertragungen des Hepatitis C Virus stellen in Deutschland aufgrund hoher Hygienestandards heute nur noch sporadische Ereignisse dar (RKI 2005). In Ländern, in denen noch eine Mehrfachnutzung von Injektionsmaterial vorkommt, spielen kontaminierte Injektionen für die Weiterverbreitung der Hepatitis C jedoch nach wie vor eine große Rolle. Es wird geschätzt, dass im Jahr 2000 zwei Millionen Neuinfektionen durch medizinisch eingesetzte, verunreinigte Spritzen und Kanülen verursacht wurden (Hauri et al. 2004).

Das Risiko der sexuellen Übertragung ist relativ gering. Weniger als fünf Prozent der HCV-Infektionen sind hierdurch bedingt (Fleig et al. 2004). Bei einer stabilen Partnerschaft mit einem HCV-positiven Partner wurde nach einer Dauer von 20 Jahren eine Infektion in nur zwei bis fünf Prozent der Fälle beobachtet (Meisel et al. 1995; Neumayr et al. 1999).

Unter Einhaltung der Hygienevorschriften stellen Tätowierungen und Piercing kein erhöhtes Infektionsrisiko dar. Im Zuge ungenügender Hygienemaßnahmen sind allerdings Einzelfälle von HCV-Infektionen beschrieben worden (Fleig et al. 2004).

Die Infektionsrate von Neugeborenen, deren Mütter HCV-positiv sind, beträgt drei bis sieben Prozent. Sofern allerdings gleichzeitig eine HIV-Erkrankung vorliegt, erhöht sich dieses Risiko auf etwa 14 Prozent (5-36%) (Granovsky et al. 1998; Hunt et al. 1997).

In bis zu 30 Prozent aller Hepatitis-C-Fälle lassen sich keine eindeutigen Hinweise auf den Übertragungsweg feststellen (Hoofnagle 1997).

#### **1.4.2 Intravenöser Drogenkonsum**

Unter den Hepatitis-C-Fallmeldungen stellt in Deutschland der i.v.-Drogenkonsum mit 40 Prozent den am häufigsten dokumentierten Risikofaktor dar. In der Gruppe der 15 bis 29 Jahre alten Männer betrug der Anteil der i.v.-Drogenkonsumenten an allen HCV-Fallmeldungen sogar 78 Prozent (Walter et al. 2005). Auch in den meisten anderen industrialisierten Ländern weist die Gruppe der i.v.-Drogenkonsumenten den höchsten Anteil der HCV-Infizierten auf (WHO 1999). In den USA liegt dieser Anteil bei etwa 50 Prozent (Armstrong et al. 2006). Im Rahmen einer Erhebung in England war i.v.-Drogenkonsum, unter allen genannten Faktoren, mit 68 Prozent ebenfalls der führende Risikofaktor (Balogun et al. 2003). Ähnlich hohe Raten fanden sich mit 66 Prozent auch in den Niederlanden (Chaves et al. 2003).

## 1.5 Krankheitsbild

### 1.5.1 Allgemein

In den meisten Fällen verläuft eine HCV-Infektion zunächst weitgehend symptomlos. Das Robert Koch-Institut geht davon aus, dass ca. 75 Prozent der Fälle zunächst asymptomatisch verlaufen (RKI 2005). Nur bei wenigen Patienten treten Beschwerden auf, die Anlass für spezifische Laboruntersuchungen sind. Oftmals sind diese Symptome nur unspezifisch, wie zum Beispiel grippeähnliche Beschwerden, Müdigkeit, Übelkeit oder Druckgefühl im Oberbauch (Schreier et al. 2003). Bei einer Gruppe von etwa 1000 Patientinnen, die Ende der 70er Jahre im Rahmen einer Rhesus-Prophylaxe mit Hepatitis C (Typ 1b) infiziert worden waren, trat bei 22 Prozent während der Akutphase ein Ikterus auf (Wiese et al. 2000). Bei etwa der Hälfte der HCV-infizierten Patienten können allerdings Transaminasenerhöhungen beobachtet werden, wie im Rahmen einer französischen Screening-Untersuchung an ca. 6.300 Probanden gezeigt werden konnte. (Dubois et al. 1997).

Die akute Infektion weist, wie in verschiedenen Publikationen angegeben, eine Inkubationszeit von etwa 4 bis 20 Wochen auf (Hoofnagle 1997). Das RKI geht von einer mittleren Inkubationszeit von 6 bis 9 Wochen bzw. einer Spanne von 2 bis 24 Wochen aus (RKI 2004).

Bei etwa 50 bis 80 Prozent der Patienten heilt die akute Infektion nicht aus und geht unbehandelt in eine chronische Form über (Hoofnagle 1997; Fleig et al. 2004). Die Aktivität der Fibrose-Entwicklung weist dabei eine große Variabilität auf. Bei bis zu 35 Prozent der Patienten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis 30 Jahren das Stadium der Leberzirrhose. Risikofaktoren sind ein Alter über 40 Jahre bei Infektionsbeginn, männliches Geschlecht und Alkoholkonsum (Poynard et al. 1997; Seeff 2002). Besonders von einer Chronifizierung bzw. Fibrosierung der Leber betroffen sind auch Patienten, bei denen zusätzlich eine HIV-Infektion vorliegt (Poynard et al. 2003a). Die virus-spezifischen Parameter (wie z.B. Viruslast oder Genotyp) haben, nach Angaben verschiedener Autoren, kaum einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Poynard et al.

1997; Fleig et al. 2004). Liegt eine Zirrhose vor, ist pro Jahr bei etwa 2 bis 5 Prozent mit der Entwicklung eines hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu rechnen. Die HCV-Infektion gehört zu den häufigsten Ursachen für diesen Tumor (Tsukuma et al. 1993; Di Bisceglie 1997; Fleig et al. 2004).

Diskutiert wird, ob die Entwicklung einer Zirrhose nicht eventuell doch vom Genotyp abhängt. In einer Studie an über 900 chronisch mit dem Genotyp 1b infizierten Frauen fand sich nach 20 Jahren lediglich bei 0,4 Prozent eine Leberzirrhose (Wiese et al. 2000).

### **1.5.2 Extrahepatische Manifestationen**

Im Rahmen einer HCV-Infektion können bei bis zu etwa einem Drittel der Patienten extrahepatische Syndrome, wie etwa eine essentielle gemischte Kryoglobulinämie, eine membranoproliferative Glomerulonephritis, ein Lichen ruber planus, Immunthyreoiditiden, Arthropathien oder eine Porphyria cutanea tarda (Johnson et al. 1993; Wener et al. 1996; Hoofnagle 1997; Fleig et al. 2004; Sterling und Bralow 2006).

## **1.6 Folgen der HCV-Infektion**

Morbidität und Mortalität einer chronischen Hepatitis C-Infektion werden im Wesentlichen durch das Vorliegen einer Leberzirrhose oder eines Leberzellkarzinoms bestimmt. Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit Leberzirrhose wird, in Abhängigkeit vom Schweregrad, mit 50 bis 80 Prozent angegeben (Leung 2002).

Nach Schätzungen der Europäischen Gesellschaft zur Studie der Leber ist eine chronische Hepatitis C-Infektion die Ursache für 20 Prozent der akuten Hepatitiden, mehr als 40 Prozent aller Leberzirrhosen, 70 bis 85 Prozent der chronischen Leberentzündungen und 60 Prozent der Leberzelltumore (EASL 1999).

In Deutschland ist die HCV-Infektion häufigste Ursache von Leberzellkarzinomen und Lebertransplantationen (Erhardt et al. 2002; Häussinger et al. 2002).

In Folge der meist langsamen Progredienz der HCV-Infektion werden die klinisch relevanten Spätfolgen erst in einigen Jahren zum Tragen kommen. Nach US-amerikanischen Modellrechnungen ist bis etwa zum Jahr 2020 mit einer Zunahme der dekompenzierten Leberzirrhosen um bis zu 106 Prozent zu rechnen. Das hepatozelluläre Karzinom wird um bis zu 81 Prozent, die hepatisch bedingten Todesfälle um bis zu 180 Prozent zunehmen (Davis et al. 1998).

## **1.7 Diagnostik**

Die Diagnose einer Hepatitis C wird bei immunkompetenten Patienten serologisch durch den Nachweis von HCV-Antikörpern (anti-HCV) mit einem Enzymimmunoassay ELISA3 (3. Generation ELISA) gestellt und sollte durch einen qualitativen HCV-RNA-Assay abgesichert werden. Bei Verdacht auf eine akute Hepatitis und negativem anti-HCV sollte die HCV-RNA bestimmt werden (Dienes 2004). Der serologische Assay ELISA3 ist hochspezifisch und hochsensitiv (Colin et al. 2001). Der Antikörpernachweis ist in den meisten Fällen etwa sechs Wochen nach einer HCV-Infektion möglich (RKI 2004). Ein einmaliger negativer Test reicht allerdings nicht aus, um eine Hepatitis C-Infektion auszuschließen. Bei immungeschwächten Patienten (Dialysepatienten, HIV-Infizierte, Tumorpatienten unter Therapie) ist bei negativem anti-HCV-Status eine Absicherung der Diagnose durch den qualitativen HCV-RNA-Nachweis erforderlich (Dienes 2004; Thio et al. 2000).

Falls die Therapie einer Hepatitis C geplant ist, sollte eine HCV-Genotypisierung und eine HCV-RNA-Quantifizierung (Ermittlung der Viruslast) vorgenommen werden. Beide Parameter dienen dabei nicht der Diagnose, sondern vielmehr der Festlegung der Therapiedauer (Dienes 2004). Für die Quantifizierung der Viruslast stehen zwei kommerzielle Testsysteme zur Verfügung: die Bestimmung mittels PCR und die bDNA-

Methode ("branched DNA"-based assay) (Kobayashi et al. 1999; Bouvier-Alias et al. 2002). Die PCR besitzt eine höhere Sensitivität während das bDNA-Verfahren den breiteren dynamischen Messbereich aufweist und somit die Viruslast besser erfasst. (Pawlotsky et al. 2000).

Die Bestimmung der Leberenzymaktivitäten im Serum gehört neben den oben genannten spezifischen Untersuchungen ebenfalls zur Diagnostik der HCV-Infektion und dient der Überwachung des Krankheitsverlaufes. Dabei genügt im Regelfall die Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und der Gamma-Glutamyl-Transferase (gamma-GT ) (Dienes 2004). Die Transaminasen reflektieren aber nicht zwingend den Status der Leberschädigung. Die Höhe der Transaminasen weist keine gute Korrelation mit der Histologie auf und normale Transaminasenaktivitäten im Serum schließen eine fortgeschrittene Zirrhose nicht aus. In zwei Studien wiesen 11 bzw. über 50 Prozent der Patienten normale Leberwerte auf, obwohl eine chronisch-aktive Hepatitis oder eine chronisch-aktive Zirrhose vorlag. Dennoch sprechen langjährig normale Werte für einen eher milden Verlauf (Zeuzem et al. 1996; Booth et al. 2001; Marcellin 2002). Patienten mit persistierend normalen Transaminasen weisen nur ein geringes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose auf (Mathurin et al. 1998).

Eine weitere wichtige Maßnahme zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer chronischen HCV-Infektion ist die Leberbiopsie. Die Biopsie dient der Differenzierung zwischen akuter und chronischer Hepatitis, der Bestimmung der entzündlichen Aktivität und des Ausmaßes der Fibrosierung. Sie dient ferner der Absicherung der Diagnose und zum Nachweis von (Prä-)Neoplasien (Dienstag 2002; Gebo et al. 2002). Die Leberhistologie gilt als der Goldstandard bei der Beurteilung des Ausmaßes der Leberschädigung (Booth et al. 2001).

## 1.8 Therapie

### 1.8.1 Interferon

Interferon wurde erstmalig im Jahr 1957 von den beiden Wissenschaftlern A. Isaacs und J. Lindenmann beschrieben (Isaacs und Lindenmann 1957). Seit 1979 kann Interferon mittels gentechnisch manipulierter Bakterien auch in größeren Mengen hergestellt werden (Nagata et al. 1980).

Interferone sind, je nach molekularer Struktur, Proteine oder Glykoproteine (glykolisierte Proteine). Sie gehören zur Gruppe der Zytokine und werden von Leukozyten und Fibroblasten unter Anderem als Reaktion auf eine Virusinfektion gebildet. Interferone besitzen antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkungen. In Abhängigkeit von der Herkunft unterscheidet man drei Gruppen: Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), welches von Monozyten und B-Lymphozyten gebildet wird, Interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), welches von Fibroblasten gebildet wird und Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), welches von T-Lymphozyten gebildet wird. Nach Sekretion der Interferone und Bindung an die IFN-Rezeptoren wird der Interferon-Rezeptor-Komplex rasch ins Zellinnere aufgenommen, wo die Interferonwirkung durch sogenannte „second messenger“ vermittelt wird. Der exakte Wirkungsmechanismus der antiviralen und immunmodulatorischen Effekte, wie er zum Beispiel bei der Hepatitis-C-Therapie zum Tragen kommt, ist allerdings noch unbekannt (Maier 2002).

Zur therapeutischen Anwendung kommen bei der Hepatitis C vornehmlich zwei rekombinant (gentechnisch) hergestellte  $\alpha$ -Interferone zum Einsatz, nämlich IFN- $\alpha$ -2a (Roferon<sup>®</sup>, Roche Pharma, Grenzach-Wyhlen) und IFN- $\alpha$ -2b (Intron A<sup>®</sup>, Essex Pharma GmbH, München) (Maier 2002). Roferon<sup>®</sup> wurde in Deutschland im Jahr 1987 zugelassen, Intron A<sup>®</sup> erst im Jahr 2000. Die Applikation beider Präparate erfolgt bei der Hepatitis-C-Therapie dreimal pro Woche subcutan.

### 1.8.2 Pegyliertes Interferon

Konventionelles Interferon alpha hat eine Halbwertszeit von circa vier Stunden, sodass nach einer subkutanen Injektion bereits nach 16 bis 20 Stunden keine ausreichenden Wirkspiegel mehr vorliegen. Aufgrund der hohen viralen Replikationsrate mit einer Produktion von etwa  $10^{12}$  HCV-Viruspartikeln pro Tag sind jedoch durchgängig hohe Wirkspiegel zur konstanten Hemmung der Virusreplikation und zur Vermeidung einer Mutantenselektion erforderlich. Durch die Verbindung von Interferon alpha mit Polyethylenglykol (PEG) als unverzweigter Seitenkette (Peginterferon- $\alpha$ 2b, PegIntron<sup>®</sup>, Essex Pharma GmbH, München) oder mit einem verzweigt-kettigen PEG-Molekül (Peginterferon- $\alpha$ 2a, Pegasys<sup>®</sup>, Roche Pharma, Grenzach-Wyhlen) wurde eine verbesserte Pharmakokinetik erreicht. Mit der Größe des Peginterferon-Moleküls sinkt zwar die antivirale Aktivität, die Wirkdauer nimmt jedoch zu. Dies wird durch eine verzögerte Resorption von der subkutanen Injektionsstelle und vor allem durch eine verzögerte Elimination erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit wird durch die Pegylierung auf mehr als 70 Stunden verlängert (für Peginterferon- $\alpha$ 2a). Dadurch werden relativ konstante Wirkspiegel für eine Woche mit einem Maximum am dritten Tag nach der Injektion erreicht. Deshalb ist nur noch eine subkutane Injektion pro Woche nötig (Heintges et al. 2001).

Durch die Retardierung der Interferonpräparate (Pegylierung) wird, im Vergleich zu konventionellem Interferon, eine konstante Inhibition der Virusreplikation und dadurch eine Verdoppelung der Ansprechrate erreicht (Häussinger et al. 2002).

### 1.8.3 Ribavirin

Ribavirin wurde im Jahr 1970 als Breitspektrum-Virostatikum entdeckt (Gish 2005). Ribavirin (Copegus<sup>®</sup>, Roche Pharma, Grenzach-Wyhlen; Rebetol<sup>®</sup>, Essex-Pharma, GmbH München) ist ein oral wirksames Nukleosid- bzw. Guanosin-Analogon. Der Wirkstoff wird nach der Einnahme rasch von eukaryontischen Zellen und weist nach

intrazellulärer Phosphorylierung eine virostatische Aktivität gegen eine Vielzahl von DNA- und RNA-Viren auf. Als Monotherapie ist Ribavirin allerdings nicht ausreichend gegen Hepatitis-C-Viren wirksam (Di Bisceglie et al. 1995; Bodenheimer et al. 1997; Zeuzem 2004).

Ribavirin hemmt unter Anderem die Iosin-Monophosphatase-Dehydrogenase (IMPHD), die eine Schlüsselfunktion bei der Virusreplikation besitzt (Gish 2005). Der genaue Wirkungsmechanismus, insbesondere in Kombination mit Interferon, ist allerdings bislang nicht aufgeklärt (Hadziyannis et al. 2004).

Limitiert wird die Therapie durch Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine hämolytische Anämie, die zur Dosisreduktion oder zum Absetzen der Behandlung führen kann (Lindahl et al. 2005). Deshalb befinden derzeit andere Nucleosidanaloga, wie zum Beispiel Viramidin, in der pharmakologischen Entwicklung (Gish 2005).

#### **1.8.4 Akute HCV-Infektion**

Die akute Hepatitis C kann durch eine frühzeitige 24-wöchige Interferon-Monotherapie in nahezu allen Fällen geheilt werden. Bei symptomatischen Verläufen der akuten Infektion wurde ein höherer Anteil an spontaner Viruselimination beobachtet als bei asymptomatischem Verlauf. Es wird daher noch geprüft, wann der optimale Behandlungszeitpunkt ist, um einerseits eine Chronifizierung zu verhindern und andererseits unnötige Behandlungen zu vermeiden (RKI 2004).

#### **1.8.5 Chronische HCV-Infektion**

Die chronischen Entzündungsprozesse in der Leber gelten als Ursache für die zunehmende Fibrosierung und die zirrhotische Umwandlung des Organs. Primäres Ziel der antiviralen Therapie ist es deshalb, das Virus als Ursache der Entzündung dauerhaft zu

eliminieren, die Krankheitsprogression zu verhindern und ggf. eine Ausheilung zu bewirken. Auf diese Weise hofft man auch, den karzinogenen Prozessen den Boden zu entziehen (Fleig et al. 2004).

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C erfolgt mit einem pegylierten Interferon in Kombination mit Ribavirin. Pegyliertes Interferon ist aufgrund seiner pharmakologischen Struktur nur einmal anstatt sonst dreimal pro Woche zu verabreichen. Außerdem ist für pegylierte Interferone bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin, insbesondere bei Patienten mit Genotyp 1, ein Vorteil gegenüber Standardinterferonen dokumentiert. Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion werden heute im Allgemeinen über die Dauer von 48 Wochen, Patienten mit Genotyp 2 und 3 über die Dauer von 24 Wochen behandelt (Manns et al. 2001; Fried et al. 2002; Hadziyannis et al. 2004)

**Tab. 3:** In Deutschland zugelassene Medikamente zur Therapie der chronischen HCV-Infektion nach Zeuzem (2004).

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Interferon- $\alpha$ 2a	Roferon®	3 x 3-4,5 MIU pro Woche
Interferon- $\alpha$ 2b	Intron A®	3 x 3 MIU pro Woche
Interferon alfacon-1	Inferax®	3 x 9 $\mu$ g pro Woche
Peginterferon- $\alpha$ 2a	Pegasys®	1 x 180 $\mu$ g pro Woche
Peginterferon- $\alpha$ 2b	PegIntron®	1 x 0,5-1,0 $\mu$ g/kg KG pro Woche bei Monotherapie. Bei Kombination mit Ribavirin 1 x 1,5 $\mu$ g/kg KG pro Woche.
Ribavirin	Rebetol®	800mg pro Tag (KG<65kg) 1000mg pro Tag (KG 65-85kg) 1200mg pro Tag (KG>85kg)
Ribavirin	Copegus®	1000mg pro Tag (Genotyp 1 und KG<75kg) 1200mg pro Tag (Genotyp 1 und >75kg KG) 800mg pro Tag (Genotyp 2 und 3)

### **1.8.6 Indikationsstellung**

Die Indikation zur Behandlung besteht bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis C die symptomatisch sind oder von denen ein relevantes Übertragungsrisiko auf Dritte ausgeht, sofern keine Kontraindikation für die Therapie vorliegt (Zeuzem 2004).

Patienten mit anhaltend normalen Transaminasen unterliegen nur einem geringen Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose, weshalb eine Behandlung hier nicht generell angezeigt ist (Mathurin et al. 1998). Nicht behandlungsbedürftig sind darüber hinaus Patienten, bei denen aufgrund des Alter oder der Comorbidität die Hepatitis C keine wesentliche Rolle mehr im Hinblick auf die Gesamtprognose spielt (Zeuzem 2004).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Stadium C) ist eine Behandlung nicht mehr erfolgversprechend (Zeuzem 2004). Bei kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A profitieren die Patienten allerdings von einer antiviralen Therapie, und dies auch dann, wenn eine dauerhafte Viruseradikation nicht erreicht werden kann. Es verbessern sich hier die histologischen Befunde und möglicherweise wird dadurch auch das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Carcinoms vermindert (Camma et al. 2001; Poynard et al. 2002; Zeuzem 2004).

### **1.8.7 Kontraindikationen**

Absolute Kontraindikationen für die Therapie der Hepatitis C bestehen bei Schwangerschaft und Stillzeit. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der Medikamente sind außerdem Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA 3-4), Diabetes mellitus mit schweren Sekundärkomplikationen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie von der Behandlung auszuschließen. Dasselbe gilt für Patienten mit manifesten Psychosen und bei aktuellem, unkontrollierten Drogen- oder Alkoholabusus (Zeuzem 2004). Daneben werden vom RKI auch unsiche-

re Kontrazeption, Anfallsleiden, schwere Niereninsuffizienz, Anämie und Hämoglobinopathien als Kontraindikationen genannt (RKI 2004).

Im Folgenden sind die Kontraindikationen für eine antivirale Therapie aufgeführt, wie sie im Rahmen einer Expertenkommission des BMGS (Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherheit) und des RKI (Robert Koch-Institut) im Jahr 2003 für die Patientengruppe der i.v.-Drogenkonsumenten formuliert wurden (Backmund et al. 2003):

- Klinisch relevante Thrombopenie oder Leukopenie
- Dekompensierte Leberzirrhose
- Schwere somatische Komorbidität
- Zustand nach Herz- oder Nierentransplantation
- HIV-Infektion mit CD4-Zellzahlen  $<250/\mu\text{l}$  oder  $<15\%$
- Nicht medikamentös behandelbare Depressionen oder Psychosen
- Akute Suizidalität und/oder Suizidversuch innerhalb des letzten Jahres
- Bekanntes vorbestehendes hohes Aggressionspotential
- Schwere hirnorganische Komorbidität
- Therapieresistente Epilepsie
- Unkontrollierter Drogenkonsum
- Alkoholabhängigkeit

Diese Gegenanzeigen sind im Wesentlichen auch auf andere Patientengruppen übertragbar.

Die Drogenabhängigkeit stellt heute per se keine Kontraindikation mehr dar, zumal intravenöser Drogenkonsum heute zu den Hauptübertragungswegen der Hepatitis-C-Infektion gehört. Drogenabhängige können und sollten unter kontrollierten Bedingungen, etwa im Rahmen eines Substitutionsprogrammes, einer Hepatitis-C-Therapie mit Interferon und Ribavirin unterzogen werden. Unter Gewährleistung einer intensiven Betreuung sind auch bei dieser Patientengruppe gute therapeutische Erfolge zu erwarten (Reimer et al. 2005; Deibler et al. 2006; Backmund et al. 2006a).

Patienten, die einen intravenösen Drogenkonsum betreiben haben sowohl ein hohes Risiko die Infektion zu erwerben, als auch zu verbreiten.( Roy et al 2006) Inzwischen zeigen verschiedene Studien, dass eine sinnvolle und erfolgreiche Behandlung auch bei diesen Pat. möglich ist. ( Grebely et al 2008)

### **1.8.8 Prognose**

Der therapeutische Erfolg misst sich an der dauerhaften bzw. langfristigen Eradikation der Hepatitis-C-Viren. Definiert ist die dauerhafte Viruselimination als negativer HCV-RNA-Befund, sechs Monate nach Behandlungsende (Heintges et al. 2001).

Der Erfolg einer Therapie hängt in erster Linie vom Genotyp und von der Viruslast ab. Der Genotyp 1 gilt, im Gegensatz zu den beiden Genotypen 2 und 3, als schlechte therapeutische Voraussetzung. Bei hoher Virusmenge im Blut besteht, auch bei optimaler Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin, für Patienten mit dem Genotyp 1 nur eine ca. 40-prozentige Chance der Viruselimination. Patienten mit Genotyp 1 und niedriger Viruslast hingegen haben eine Heilungschance von fast 90 Prozent (Manns et al 2001; Fleig et al. 2004). Insgesamt beträgt die Heilungschance beim Genotyp 1 über 50 Prozent (RKI 2004).

Beim Genotyp 1 differenziert man heute jedoch auch nach dem Zeitpunkt des Ansprechens auf die antivirale Therapie. Findet sich hierbei ein negativer Befund bereits nach vier Wochen, so kann fast regelmäßig auch ein dauerhafter Behandlungserfolg erwartet werden. Patienten mit einem verzögerten Ansprechen auf die Therapie sollten hingegen anstatt der üblichen 48 für die Dauer von 72 Wochen behandelt werden, um die Chance auf eine dauerhafte Eradikation verbessern zu können (Rossol 2006).

Bei Patienten, die mit dem HCV-Genotypen 2 oder 3 infiziert sind kann heute in über 80 Prozent der Fälle mit einer langfristigen Viruseradikation gerechnet werden (RKI 2004).

Die Bedeutung der Viruslast als prädiktivem Wert für das Ansprechen auf die Therapie wurde im Rahmen verschiedener Studien untersucht und belegt. Für alle drei Genotypen gilt: Sofern nach zwölf Wochen die Viruslast nicht um mindestens den Faktor 100 reduziert werden kann oder aber nicht ein Wert unterhalb 50.000 IU/ml erreicht wird, ist kaum mehr mit einem Ansprechen zu rechnen. Der negativ prädiktive Wert beträgt hierbei mindestens 98 Prozent. Der entsprechende positiv prädiktive Wert, bei Patienten deren Viruslast bis zur 12. Woche um mindestens den Faktor 100 gesenkt werden konnte, lag bei 65 Prozent (Häussinger et al. 2002; Zeuzem 2004).

Neben dem Genotyp und der Viruslast als prognostisch bedeutsamen Faktoren spielen auch das Ausmaß der Organveränderungen, die Krankheitsdauer, das Alter und das Geschlecht eine Rolle im Hinblick auf das therapeutische Ansprechen (RKI 2004). Die Hepatitisinfektion stellt bei drogenabhängigen Patienten ein großes Sterblichkeitsrisiko dar (Lumbreras et al 2006).

### **1.8.9 Allgemeine Begleitkomplikationen der Therapie**

Bei der Hälfte der behandelten Patienten werden unter Interferon Nebenwirkungen in Form grippeähnlicher Beschwerden beobachtet (Fieber, Kältegefühl, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen). Diese Beschwerden sind dosisabhängig und treten meist bei Behandlungsbeginn auf. Vereinzelt können auch Haarausfall, Gewichtsabnahme, Neuropathien und zerebrale Symptome, einschließlich von Krampfanfällen, vorkommen. Darüber hinaus kann es, vornehmlich durch Ribavirin, zu Blutbildveränderungen kommen (RKI 2004).

## 1.8.10 Psychiatrische Begleitkomplikationen der Therapie

### 1.8.10.1 Allgemein

Psychiatrische Nebenwirkungen der Interferon-Therapie schränken die Behandlungsmöglichkeiten oft ein und gehören zu den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch. Bereits in den ersten Wochen der Behandlung können, neben den häufigen grip-palen Symptomen, Unruhe, Ängste und Schlafstörungen auftreten. Depressionen treten meist später auf (Schäfer und Schwaiger 2003; Schäfer 2005).

Schwerere neuropsychiatrische Nebenwirkungen der antiviralen Hepatitis-C-Therapie treten bei bis zu 30 bis 40 Prozent der Patienten auf. Bei etwa 10 bis 20 Prozent der Behandelten muss die Therapie wegen derartiger Komplikationen abgebrochen werden (Fontana 2000). Eine Übersicht zu Art und Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab. 4).

**Tab. 4:** Psychiatrische Nebenwirkungen unter Interferon-alfa nach Schäfer (2006).

Diagnose / Symptomatik	Häufigkeit
Depression (leicht)	ca. 50-60%
Depression (mittelschwer)	ca. 20-40%
Depression (schwer)	ca. 10-20%
Suizidale Syndrome	5-10%
Reizbarkeit (auch Aggressivität und Sucht-druck bei Drogen- und Alkoholmissbrauch)	60-85%
Schlafstörungen	45-65%
Störungen von Konzentration und Gedächtnis	45-60%
Müdigkeit und Antriebsstörungen	70-80%

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende Komplikationen wie Depressionen, Psychosen und Verwirrheitszustände, aber auch insbesondere die Suizidalität waren in der Vergangenheit ein Grund dafür, dass Patienten mit entsprechenden Risiken von der Behandlung ausgeschlossen worden waren. Dies betraf in erster Linie Patienten mit einer psychiatrischen Anamnese, vornehmlich mit Depressionen, schizo-

phrenen Störungen und Suizidalität. Auch für Suchtpatienten wurde noch bis vor kurzem die Interferontherapie, wegen der psychiatrischen Nebenwirkungen und des Rückfallrisikos durch den erhöhten Suchtdruck, als zumindest relativ kontraindiziert betrachtet (Schäfer 2006). Aus klinisch-psychiatrischer Sicht erscheint bei derzeitiger Datenlage jedoch eine Einstufung von vorbestehenden psychiatrischen Störungen als Kontraindikation nicht mehr gerechtfertigt. Für diese Patienten konnten in aktuellen Studien ähnlich gute Behandlungsergebnisse wie bei den übrigen Patienten gezeigt werden, ohne dass es zu einer Häufung psychiatrischer Komplikationen kam (NIH 2002; Pariente et al. 2002; Schäfer et al. 2002; Orru et al. 2005). Ähnliches gilt auch für i.v.-Drogenkonsumenten. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als dass gerade i.v.-Drogenabhängige die größte Gruppe innerhalb der HCV-Infizierten darstellen (Dalgard et al. 2002; Neri et al. 2002; van Thiel et al. 2003; Backmund et al. 2005; Reimer 2005).

Folgt man den derzeitigen Studienergebnissen und internationalen Leitlinien, so kann die chronische HCV-Infektion auch bei Risikopatienten behandelt werden. Voraussetzung ist allerdings eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung sowie im Einzelfall eine Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Therapie (Reimer 2005; Schäfer 2006). Eine akute oder instabile Depression oder komplexe psychiatrische Erkrankungen mit Suizidalität gelten jedoch weiterhin als absolute Kontraindikation für eine Interferontherapie (Schmiegel 2004). Ferner ist ein Alkoholabusus bzw. ein regelmäßiger Alkoholkonsum wegen hoher Hepatotoxizität, verminderter Interferonwirksamkeit und schlechter Compliance als absolute Kontraindikation für eine antivirale Therapie zu betrachten (Ono et al. 1996; Ohnishi et al. 1996; Schmiegel 2004). Booth et al. (2001) geben in ihren Guidelines zur Behandlung der Hepatitis C, bei Regelmäßigem Alkoholkonsum, eine Obergrenze von 50 Gramm Alkohol pro Tag an. Nach einer angemessenen Abstinenzdauer von mindestens sechs Monaten kann allerdings auch bei Alkoholkranken, in Abhängigkeit von der Compliance-Einschätzung, eine Interferon/Ribavirin-Therapie in Betracht gezogen werden (Schmiegel 2004).

### 1.8.10.2 Depression und Suizidalität

Depressionen treten unter einer Behandlung mit Interferon relativ häufig auf. Außerdem nimmt das Risiko einer Suizidalität (suizidale Gedanken) unter einer solchen Therapie zu; Fälle von Suizid sind in diesem Zusammenhang beobachtet worden (Janssen et al. 1994; Dieperink et al. 2003). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch unbehandelte Hepatitis-C-Patienten in bis zu etwa 50 Prozent der Fälle eine depressive Symptomatik entwickeln können; auch eine Suizidalität kann durch die Erkrankung selbst bedingt sein. In einer Studie wiesen bereits 27 Prozent der unbehandelten Patienten suizidale Gedanken auf. Allerdings war in der Interferongruppe dieser Anteil mit 43 Prozent deutlich höher (Dieperink et al. 2000; Dieperink et al. 2004).

So häufig offensichtlich eine Suizidalität im Sinne von suizidalen Gedanken im Zusammenhang mit einer Interferontherapie auch beobachtet wird, so scheint die Zahl der tatsächlichen Suizide oder Suizidversuche doch relativ gering. In einer großen retrospektiven Analyse von über 11.000 mit Interferon behandelten Hepatitis-C-Patienten fand man nur zwei Fälle von Suizidversuchen (Fattovich et al. 1996). In einer japanischen Studie wurde bei zwei von etwa 1000 Patienten ein Suizidversuch beobachtet, was jedoch mit 0,2 Prozent immer noch einem eher geringen Anteil entspricht (Okanoue et al. 1996).

Ogleich Depressionen auch durch die Erkrankung selbst bedingt sein können, ist unstrittig, dass derartige Komplikationen häufig durch eine Interferonbehandlung ausgelöst oder zumindest verstärkt werden. Die Häufigkeit der interferonassoziierten depressiven Symptome wird in der Literatur allerdings sehr unterschiedlich angegeben und umfasst eine Spanne von 3 bis 57 Prozent. Die meisten Studien gehen jedoch von einer Frequenz zwischen 10 und 40 Prozent aus, was realistischer erscheint (Dieperink et al. 2000; Dieperink et al. 2003). Es ist nicht ganz klar, warum in den verschiedenen Studien derartig große Unterschiede beobachtet werden. Offensichtlich ist es jedoch so, dass in jenen Untersuchungen, die sich spezifische Messinstrumente zur Erfassung einer Depression bedienen, die Raten höher sind. Das selbe gilt für prospektive im Vergleich zu retrospektiven Untersuchungen. Berücksichtigt werden muss auch, dass der Begriff

„Depression“ unterschiedliche Bedeutungen haben kann. So kann zum Beispiel eine depressive Verstimmung oder eine allgemeine Erschöpfung ebenso gemeint sein wie eine Major Depression (Dieperink et al. 2000). In einer aktuelleren prospektiven Studie, in der verschiedene psychologische Skalen zum Einsatz kamen, wurde bei 23 Prozent der Patienten eine Symptomatik beobachtet, die einer Major Depression entsprach (Dieperink et al. 2003). Dies ist in guter Übereinstimmung mit einer anderen prospektiven Studie, an der über 1100 Patienten teilnahmen, und bei welcher der Anteil der Depressionen 22 Prozent betragen hatte (Fried et al. 2002). In einer US-amerikanischen Studie kam die sogenannte Zung Rating Skala, ein Instrument zur Selbstbeurteilung, zum Einsatz. Hierbei wiesen knapp 40 Prozent der Patienten einen Wert größer 60 auf, was nach Angaben der Autoren einer moderaten bis schweren Depression entsprach. Bei dieser Untersuchung konnte nebenbei noch gezeigt werden, dass das Risiko einer Depression um den Faktor drei höher war, wenn bereits vor der Behandlung eine depressive Symptomatik vorlag (Raison et al. 2005).

Die Ursachen der Interferon-assoziierten Depressionen sind bisher noch nicht geklärt. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine ganze Reihe neuroendokriner Faktoren eine Rolle spielt. So wurde zum Beispiel entdeckt, dass bei Patienten die unter Interferon eine Depression entwickeln, die Plasmaspiegel von ACTH, Cortisol und Interleukin-6 erhöht sind. Von besonderer Bedeutung scheinen der Tryptophanstoffwechsel und Serotoninrezeptoren (5-HT-Rezeptoren), vornehmlich 5-HT-1a-Rezeptoren, zu sein. Es fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe der 5-Hydroxytryptophan- und Serotoninspiegel und dem Ausmaß der Depression (Dieperink et al. 2000; Horsmans 2006). Es haben sich deutliche Hinweise dafür ergeben, dass Interferon die Serotoninspiegel im Plasma auf zweierlei Wegen vermindert; zum Einen wird die Wiederaufnahme des ausgeschütteten Serotonins erhöht, zum Anderen wird dessen Synthese vermindert (Turner und Blackwell 2005).

Zur Behandlung der depressiven Symptomatik unter einer Interferontherapie werden heute mit Erfolg selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor), wie zum Beispiel Paroxetin, eingesetzt (Pariante et al. 1999; Musselman et al. 2001; Maddock et al. 2004; Schäfer et al. 2005a). Bei etwa 60 bis 75

Prozent der Patienten kann damit diese Komplikation erfolgreich behandelt werden (Turner und Blackwell 2005). Um depressive Störungen zu erkennen und deren Verlauf beurteilen zu können, kann es von Nutzen sein, psychologische Skalen, wie zum Beispiel die Hamilton Depression Skala oder das Becks Depression Inventar, einzusetzen (Horsmans 2006). Um das Risiko von Depressionen unter Interferon zu vermindern, wurde vereinzelt auch schon vorgeschlagen, SSRI bereits vor Beginn der antiviralen Therapie zu verabreichen (Hormans 2006).

### **1.8.11 Therapie bei i.v.-Drogenkonsumenten**

Wie weiter oben bereits ausgeführt ist die Gruppe der i.v.-Drogenkonsumenten innerhalb der HCV-Infizierten am stärksten vertreten. Dabei sind 70 bis 90 Prozent der i.v.-Drogenkonsumenten von einer chronischen Hepatitis C – Infektion betroffen (Thorpe et al. 2002, Reimer et al 2007). Außerdem scheint die Gruppe, mit dem Überwiegen des Genotyp 3 und einem Alter meist unter 40 Jahren, ein relativ günstiges Profil in Bezug auf das therapeutische Ansprechen aufzuweisen (Schäfer 2002). Dennoch galt die Drogenabhängigkeit noch bis vor wenigen Jahren als Kontraindikation für eine antivirale Therapie. Das National Institute of Health (NIH) führte in den Empfehlungen für die Behandlung der Hepatitis C aus dem Jahr 1997, die Drogenabhängigkeit pauschal als Kontraindikation auf. Zwei Jahre später wurden diese Empfehlungen auch für Europa und Deutschland übernommen (Backmund 2006). Als Gründe hierfür galten die schlechte Compliance und die damit verbundene zu erwartende geringe Erfolgsrate, das beträchtliche Nebenwirkungsrisiko, insbesondere im Hinblick auf die psychiatrischen Komplikationen und schließlich auch der Umstand, dass im Vergleich zu den Risiken einer Hepatitis C, die Drogenabhängigkeit und Reinfektion selbst ein sehr hohes gesundheitliches Risiko darstellt (Schmiegel 2004). Die Empfehlungen des NIH waren seinerzeit allerdings ohne die Mitarbeit von suchtmedizinisch erfahrenen Ärzten erarbeitet worden. Für die geäußerte Vermutung, dass Drogenabhängige für die Durchführung einer medikamentösen Therapie nicht zuverlässig genug sein könnten, lagen zu jenem Zeitpunkt keine gesicherten Belege vor (Backmund et al. 2006a). Zwischenzeitlich liegen jedoch Studien vor, die erkennen lassen, dass auch bei der Behandlung von

Drogenabhängigen vergleichbare langfristige Ergebnisse erzielt werden können, wie bei anderen Patientengruppen (Schäfer 2006). In einer ersten kontrollierten prospektiven Studie mit pegyliertem Interferon, in der Drogenabhängige unter Methadonsubstitution mit Nichtabhängigen verglichen wurden, war die Compliance-bedingte Abbruchrate bei den substituierten Patienten zwar etwas höher, im Hinblick auf die längerfristige Viruselimination fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die mangelnde Compliance machte sich übrigens fast ausschließlich innerhalb der ersten acht Behandlungswochen bemerkbar (Mauss et al. 2004). Es empfiehlt sich deshalb, besonders während der ersten Monate, durch ein intensiviertes interdisziplinäres Therapiemanagement, der initial verminderten Compliance entgegenzuwirken (Schäfer 2006).

In einer früheren Studie fanden sich bereits ähnlich gute Ergebnisse. Hier zeigte sich, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei den Drogenabhängigen Patienten eine um nur fünf Prozent höhere Abbruchquote und eine um 15 Prozent niedrigere Rate an dauerhaftem Therapieerfolg. Anzumerken ist, dass in diesem Untersuchungsgut fast die Hälfte der Patienten zusätzlich mit HIV infiziert waren (Gölz et al. 2001).

Aufgrund der positiven Studienergebnisse, in Bezug auf die Therapie von i.v.-Drogenkonsumenten, wurden im Jahr 2003, im Rahmen eines Expertentreffens von BMGS und RKI, die Indikationen für eine antivirale Therapie neu definiert bzw. Empfehlungen für die HCV-Therapie bei i.v.-Drogenkonsumenten ausgesprochen. Gemäß dieser Empfehlungen sollte eine HCV-Behandlung nach Möglichkeit im Rahmen einer Substitutionstherapie durchgeführt werden, da dann in der Regel eine intensive Anbindung an die Therapeuten gewährleistet ist. Durch die begleitende suchtmmedizinische Behandlung kann das Risiko des Drogenrückfalls verringert werden. Bei aktiven Drogenabhängigen wurde eine antivirale Therapie nur in besonderen Ausnahmefällen empfohlen. In jedem Fall sollte eine interdisziplinäre Zusammenarbeit angestrebt werden (Backmund et al. 2003, Reimer et al. 2005).

Ein Jahr zuvor, also im Jahr 2002, waren auch vom NIH in den USA die Therapierichtlinien dahingehend umformuliert worden, dass Drogenabhängige während einer Substitutionsbehandlung grundsätzlich von einer HCV-Behandlung profitieren können (NIH 2002).

Im Jahr 2005 wurde von einer Expertengruppe der erste Leitlinien-Entwurf für die Therapie von i.v.-Drogenkonsumenten erarbeitet und diskutiert. Bis zu jenem Zeitpunkt herrschte im europäischen Raum eine große Diskrepanz in dieser Frage. In Deutschland wurde zum Beispiel eine 12-monatige Drogenabstinenz als Basis für eine HCV-Therapie gefordert. Zum Teil gab es auch gar keine Empfehlungen, wie zum Beispiel in Griechenland oder Italien. Eine Analyse der vorliegenden Studienergebnisse ergab jedoch, dass i.v.-Drogenabhängige unter kontrollierten Bedingungen durchaus erfolgreich eine antiviralen Therapie unterzogen werden können (Reimer et al. 2005b). Im Februar 2006 folgte ein zweiter Entwurf. Schließlich wurden dann, im Rahmen einer Konsensuskonferenz im Juli 2006, die endgültigen Leitlinien verabschiedet. Im Wesentlichen werden im Zuge dessen die bereits bekannten Empfehlungen bestätigt, wonach i.v.-Drogenkonsumenten grundsätzlich antiviral therapiert werden sollen, es sei denn, dass ein aktueller Drogenkonsum besteht (Backmund et al. 2006a).

Im Hinblick auf die psychiatrische Komorbidität und das Nebenwirkungsprofil der antiviralen Therapie wird in der aktuellen Leitlinie folgendes festgestellt:

- Suchterkrankungen treten gehäuft mit weiteren psychischen Störungen auf. Daher sollte bei dieser Patientengruppe stets eine psychiatrische Diagnostik vor der Therapie erfolgen.
- Die antivirale Therapie bedarf insbesondere bei bestehender psychiatrischer Comorbidität einer interdisziplinären Expertise, welche suchtmmedizinische, hepatologische und psychiatrische Kompetenz umfasst.
- Ansprechraten und Compliance sind bei vor bestehenden psychiatrischen Störungen ähnlich derjenigen bei Vergleichsgruppen.
- Während der Therapie akut auftretende Depressionen sollten mit Antidepressiva behandelt werden, erste Wahl sind SSRIs.
- Durch die mögliche lange Nachwirkung von psychischen Veränderungen nach Absetzen von pegylierten Interferonen wird eine Fortführung der antidepressiven Therapie über drei bis sechs Monate, in Einzelfällen sogar länger empfohlen.

- Bei bekannter Neigung zu depressiven Verstimmungen oder Ängsten bzw. bekannten Depressionen oder Angststörungen in der Vorgeschichte profitieren die Patienten von einer antidepressiven Vorbehandlung.
- Kognitive Störungen treten während der Interferon-Therapie ebenfalls häufiger auf und bedürfen einer sorgfältigen Abklärung bezüglich möglicher hirnerkranklicher Störungen.
- Beim Auftreten von psychotischen Symptomen ist die Einleitung einer antipsychotischen Therapie vorzugsweise mit atypischen Neuroleptika in Kooperation mit einem Psychiater notwendig.

[Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.) (Backmund et al. 2006)]

Zusammenfassende Feststellung:

Auch bei Drogenabhängigen werden in der Behandlung der HCV-Infektion Ergebnisse erreicht, die trotz der überdurchschnittlichen psychiatrischen und somatischen Komorbidität nicht wesentlich von anderen Kollektiven abweichen. Allerdings müssen hierzu bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Es muss ein suchttherapeutisches Milieu vorhanden sein und ärztlicherseits muss die Bereitschaft für den aufwändigen Therapieprozess gegeben sein (Gölz et al. 2001). Eine intensivierete Betreuung in Verbindung mit einem optimierten Nebenwirkungsmanagement sind zwingende Voraussetzung für den Erfolg der Therapie bei dieser Patientengruppe (Rossol 2006, Reimer et al. 2005).

Trotz der positiven Ergebnisse bei der Behandlung von i.v.-Drogenkonsumenten besteht in dieser Behandlungsgruppe eine gravierende Diskrepanz zwischen dem Bedarf und den tatsächlich durchgeführten Behandlungen. Nach epidemiologischen Daten aus dem Jahr 2005 werden in Deutschland von den geschätzten 24.000 i.v.-Drogenkonsumenten mit Behandlungsindikation jährlich nur etwa 800 (3%) behandelt (Neubacher 2005).

## 1.9 Fragestellung und Zielsetzung

Unter Behandlung mit Interferon treten häufig neuropsychiatrische Störungen als Begleitkomplikationen auf. Dabei können depressive Syndrome den Patienten so stark beeinträchtigen, dass ein Therapieabbruch die Folge ist. Vorliegende Daten lassen sogar erkennen, dass Depressionen sogar die häufigsten Ursachen für die vorzeitige Beendigung einer Interferontherapie sind. Aus diesem Grunde ist man heute bestrebt, diesen unerwünschten Wirkungen möglichst frühzeitig durch eine antidepressive Behandlung entgegen zu wirken. Vereinzelt wurde auch bereits untersucht, inwiefern eine prophylaktische Therapie mit Antidepressiva effektiv sein könnte. Bisher liegen hierzu allerdings erst wenige Studien vor und es ist noch umstritten, ob und in welchen Fällen eine solche Prophylaxe durchgeführt werden sollte. Das Ziel unserer Untersuchung war es deshalb, dieser Frage weiter nachzugehen. Insbesondere sollte die prophylaktische Wirkung des Antidepressivums Mirtazapin bei substituierten i.v.-Drogenabhängigen untersucht werden, da diese Patienten zur größten Risikogruppe für eine Hepatitis C gehören und außerdem gerade bei Drogenabhängigen depressive Syndrome per se schon häufiger als bei anderen HCV-Infizierten vorkommen.

Mirtazapin ist ein neuartiges Antidepressivum mit einem dualen Wirkungsmechanismus. Es besitzt sowohl noradrenerge als auch serotoninerge Eigenschaften. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Arzneimittels ist mit anderen Antidepressiva, wie zum Beispiel SSRI, vergleichbar. Klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten sind nicht zu erwarten. Im Vergleich mit anderen Antidepressiva hat Mirtazapin den Vorteil, dass der Wirkungseintritt schneller erfolgt (Holm et al. 2000; Leinonen et al. 2000; Anttila und Leinonen 2001).

Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir die prophylaktische Behandlung mit Mirtazapin im Vergleich zur bedarfsgerechten Behandlung mit diesem Antidepressivum. Dabei erhielt die Studiengruppe das Antidepressivum Mirtazapin bereits zwei Wochen vor Beginn der antiviralen Therapie, den Patienten der Kontrollgruppe wurde Mirtazapin erst beim Auftreten depressiver Symptome angeboten. Das Ziel war es zu zeigen, dass die Häufigkeit von Depressionen und deren Schweregrad in der Studiengruppe geringer sind als in der Kontrollgruppe.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Die Studie wurde im Rahmen der ambulanten Behandlung drogenabhängiger Patienten mit Hepatitis C in der Institutsambulanz der Abteilung für Abhängigkeitserkrankungen des Klinikums Nord/Ochsenzoll in Hamburg zwischen Juni 2003 und April 2006 durchgeführt.

Es erfolgte für alle Patienten eine schriftliche Aufklärung und Einverständniserklärung. Das Projekt mit der Bearbeitungsnummer 2096 wurde von der Ethikkommission ausführlich beraten. Es entspricht den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen. Die Ethikkommission hat der Studie mit Schreiben vom 2. Juni 2003 zugestimmt.

An der Studie nahmen 50 HCV-infizierte opiatabhängige Patienten teil. Es wurden alle Patienten, im genannten Zeitraum, welche die Einschlusskriterien erfüllen, um Teilnahme gebeten. Keiner der Patienten lehnte die Teilnahme an der Studie ab.

### **2.2 Studienprotokoll**

Einschlusskriterien für die Studie waren Opiatabhängigkeit (ICD-10 F11.2) und chronische Virushepatitis C (ICD-B18.2) mit positivem Nachweis von Virus RNA. Die Patienten konnten sich sowohl in abstinenter Phase oder in Substitutionsbehandlung befinden. Alle Patienten wurden wegen einer chronischen Hepatitis C –Infektion antiviral mit pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin behandelt. Es handelte sich um eine offene, zweiarmige Studie (Verhältnis 1:1), bei der ein Arm unter Standardbedingungen behandelt wurde (Kontrollgruppe) und ein zweiter Arm zusätzlich das Antidepressivum Mirtazapin erhielt (Behandlungsgruppe). Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte randomisiert.

Die Patienten der Behandlungsgruppe wurden 14 Tage vor Beginn der antiviralen Behandlung mit 30mg Mirtazapin eindosiert; bei guter Verträglichkeit wurde die Dosis nach einer Woche auf 45mg Mirtazapin erhöht. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten im Verlauf, bei Auftreten einer klinisch relevanten depressiven Episode (F 32, F 33 gemäß der internationalen Klassifikation psychischer Störungen ICD 10) ebenfalls Mirtazapin. Das Verfahren entspricht der Behandlungsgruppe.

Die antivirale Standardtherapie erfolgte mit Interferon alfa-2b, gemäß den gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen, bei den Genotypen 2 und 3 für die Dauer von 24 Wochen und für den Genotyp 1 für die Dauer von 48 Wochen.

Zur Erfassung der depressiven Symptomatik kamen die Hamilton Depressionsskala und das Becks Depressionsinventar (BDI) zum Einsatz. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit der Minimental Skala erfasst. Diese Instrumente wurden zu den Zeitpunkten 0, 2, 4, 8 und 12 Wochen sowie bei Behandlungsende, also nach 24 bzw. 48 Wochen, eingesetzt.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Um in die Studie einbezogen werden zu können waren folgende Einschlusskriterien zu erfüllen:

- Patienten mit gesicherter chronischer Hepatitis C (Nachweis von HCV-RNA im Serum).
- Alter zwischen 18 und 60 Jahre.
- Stabile Substitutionsbehandlung (Methadon, L-Polamidon oder Buprenorphin /Subutex ®) oder Drogenabstinenz vor Therapiebeginn; kein Alkoholbeikonsum.
- Bereitschaft für die Dauer der HCV-Therapie auf Alkohol- und Drogenkonsum zu verzichten.

- Ausreichende zu erwartende Compliance
- Kompensierte Lebererkrankung mit folgenden hämatologischen und biochemischen Mindestkriterien:
  - o Hämoglobin: Männer  $\geq 13\text{g/dl}$ ; Frauen  $\geq 12\text{g/dl}$
  - o Leukozyten  $\geq 3.000/\mu\text{l}$
  - o Neutrophile Granulozyten  $\geq 1.500/\mu\text{l}$
  - o Thrombozyten  $\geq 100.000/\mu\text{l}$
  - o Direktes und indirektes Bilirubin im Normbereich (Ausnahme: pathologische Werte sind nicht hepatitisbedingt, wie z.B. bei M. Meulengracht, jedoch muss auch dann das indirekte Bilirubin  $\leq 3,0\text{mg/dl}$  [ $51,3 \mu\text{mol/l}$ ] sein).
  - o Albumin im Normbereich
  - o Kreatinin im Serum im Normbereich
  - o Nüchtern-Blutzucker 70 - 115 mg/dl (Bei Werten zwischen 115 und 140 mg/dl musste der erneut bestimmte Blutzucker unterhalb 140 mg/dl und  $\text{HBA}_{1\text{C}} \leq 8,5\%$  betragen.  $\text{HBA}_{1\text{C}}$  musste auch bei Patienten mit Diabetes mellitus  $\leq 8,5\%$  betragen, unabhängig davon, ob medikamentös und/oder diätetisch eingestellt).
- TSH (Thyreotropin) im Normbereich (Patienten, bei denen der TSH-Spiegel medikamentös eingestellt war, konnten an der Studie teilnehmen).
- Antinukleäre Antikörper (ANA)  $\leq 1:160$
- HIV-Test negativ (ELISA-positive Befunde waren mittels Western-Blot zu verifizieren).
- Alfafetoprotein (AFP) im Normbereich (Wert innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn bestimmt). Bei pathologischen Werten  $\leq 50\text{ng/ml}$  wurden folgende zwei Bedingungen gefordert: (1) AFP innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn  $\leq 50\text{ng/ml}$ . (2) Ein hepatozelluläres Karzinom war durch Sonografie innerhalb drei Monaten vor Studienbeginn auszuschließen.
- Sichere Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter (Bestätigung, dass während der HCV-Therapie sowie in den sechs Monaten nach Therapieende eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung praktiziert wird, eine chirurgische Sterilisation vorliegt oder alternativ eine monogame Beziehung mit einem vasktomierten Partner besteht).

- Sichere Empfängnisverhütung der Partnerinnen sexuell aktiver Studienteilnehmer (Bestätigung, dass während der HCV-Therapie sowie in den sechs Monaten nach Therapieende von der Partnerin eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung praktiziert wird, eine chirurgische Sterilisation vorliegt oder alternativ beim Patienten selbst eine Vasektomie durchgeführt wurde).

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit folgenden Kriterien wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

- Lebererkrankungen (nicht durch Hepatitis C bedingt): z.B. verursacht durch Hepatitis B, HIV, unbehandelte Hämochromatose, alfa-1-Antitrypsinmangel (homozygot), Morbus Wilson.
- Schwere Leberfunktionsstörung (pathologischer Quickwert) bedingt durch Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenkonsum.
- Dekompensierte Leberzirrhose (Aszites, Varizenblutung, spontane Enzephalopathie - jeweils anamnestisch oder aktuell).
- Z. n. Nieren- oder Lebertransplantation.
- Autoimmun-Hepatitis
- Jeder vorbestehende Krankheitszustand, der die Studienteilnahme oder den Abschluss der Therapie beeinträchtigte, wie z.B.:
  - o Schwere Depressionen, insbesondere wenn mit Suizidneigung verbunden.
  - o Therapiebedürftiges ZNS-Trauma
  - o Therapiebedürftige Epilepsie
- Folgende Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung:
  - o Hyperlipidämie (Cholesterin  $> 1,5$  x obere Normgrenze)
  - o Adipositas
  - o Hämoglobinopathien, einschl. Thalassämia minor und major.
  - o Schlecht eingestellter Diabetes mellitus.

- o Chronische Lungenerkrankung (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung).
- o Immunologisch bedingte Erkrankungen, wie z.B. entzündliche Darmerkrankungen, idiopathisch thrombozytopenische Purpura, Lupus erythematodes, autoimmun-hämolytische Anämie, Autoimmun-Thyreoiditis, Sklerodermie, schwere Psoriasis, rheumatoide Arthritis.
- o Klinisch manifeste Gicht.
- Schwangerschaft oder Stillen, aktueller Kinderwunsch oder unzureichende Kontrazeption.
- Überempfindlichkeit gegen Mirtazapin oder einen der Bestandteile des Arzneimittels.

### **2.2.3 Besondere Maßnahmen zur Sicherheit**

Alle Hinweise und Vorschriften der Prüfmedikation (Mirtazapin), wie Angaben zur Dosierung, Gegenanzeigen und Warnhinweise wurden streng beachtet.

Bei anamnestisch bekanntem Diabetes mellitus oder bekannter Hypertonie erfolgte vor Beginn der Studie eine augenärztliche Untersuchung.

## **2.3 Psychodiagnostische Skalen**

### **2.3.1 Hamilton-Skala (HAMD)**

Die Hamilton-Skala (HAMD: Abkürzung für Hamilton Rating Scale for Depression) ist ein Instrument zur Beurteilung depressiver Erkrankungen. Die HAMD war eine der ersten Skalen zur Beurteilung einer depressiven Symptomatologie. Sie wurde im Jahr 1960 von Max Hamilton eingeführt und gehört heute zu den am häufigsten eingesetzten Instrumenten zur Messung des Schweregrades einer Depression. Es handelt sich bei der HAMD um eine Fremdbeurteilungsskala - die Antworten werden im Rahmen eines

Interviews erfasst. Die Skala besteht aus 21 Fragen (es gibt auch Versionen mit 17 bzw. 24 Fragen), die jeweils auf einer Punktskala zwischen 0 und 4 bzw. zwischen 0 und 2 oder 0 und 3 bewertet werden. Als Ergebnis gilt der Summenwert, wobei ein Resultat von 15 bis 18 einer milden bis mittelschweren Depression entspricht. Der Maximalscore auf der HAMD-21-Skala beträgt 67 (Hamilton 1960; Williams 2001; Bagby et al. 2004).

**Verfahren:** Die Hamilton-Skala besteht aus 21 Items, die sich auf Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome beziehen. Im einzelnen werden die folgenden depressionsrelevanten Bereiche beurteilt: depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome. Die Beurteilung der einzelnen Bereiche erfolgt 3- bzw. 5-stufig. Für die einzelnen Antwortstufen sind Kurzbeschreibungen vorgegeben. Grundlage der Beurteilung ist ein Interview mit dem Patienten. Das Interview soll etwa 30 Minuten dauern, wobei der Patient Gelegenheit haben sollte, alles zu sagen, was er möchte, ohne dass er unter Zeitdruck steht. Die Anzahl direkter oder stereotyper Fragen sollte auf ein Minimum begrenzt werden. Falls Zweifel an der Zuverlässigkeit der Angaben des Patienten bestehen, können auch zusätzliche Informationen von Verwandten, Freunden, Pflegepersonen etc. herangezogen werden. Als zeitlicher Bezugsrahmen gelten die letzten Tage oder eine Woche vor dem Interview. Dabei wird in Kauf genommen, dass kleinere Veränderungen in der Symptomatik keine Berücksichtigung finden.

**Einsatzbereich:** Die HAMD wird häufig eingesetzt, um den Verlauf einer depressiven Störung unter Therapie zu beschreiben. Aufgrund des zeitlichen Bezugsrahmens ist eine Wiederholung der Beurteilung in kürzeren Abständen als einer Woche nicht sinnvoll. Bei der Wiederholungsuntersuchung soll nicht gezielt nach Veränderungen gefragt

werden, sondern vielmehr in ähnlicher Form wie bei der Erstuntersuchung, das Bild der Symptomatik erhoben werden.

**Zuverlässigkeit:** Die Interaterübereinstimmung liegt im Bereich von  $r=0,52$  und  $r=0,98$ . Die interne Konsistenz der Faktoren liegt zwischen  $0,73$  und  $0,91$  in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchungen.

**Gültigkeit:** Die inhaltliche Validität der HAMD ist dadurch gegeben, dass die erfassten Symptome alle zum klinischen Bild der Depression gehören und dass sie aufgrund klinischer Erfahrung mit depressiven Patienten entwickelt wurde. Die kriterienorientierte Validität wurde nachgewiesen: so wurde zum Beispiel eine Korrelation  $r=0,48$  mit einer fünfstelligen Globalskala zur Beurteilung der Schwere der Depression sowie eine Korrelation mit dem Beck Depressions-Inventar (BDI) von  $r=0,37$  ermittelt. Weitere Hinweise zur Validität stammen aus zahlreichen klinischen Studien mit Antidepressiva.

(Quelle: CIPS 1996)

### 2.3.2 Beck Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck Depressions-Inventar (BDI) ist ein Instrument zur Beurteilung depressiver Erkrankungen. Diese Skala wurde im Jahr 1961 von A.T. Beck eingeführt und gehört neben dem HAMD zu den häufig eingesetzten Instrumenten zur Beurteilung von Depressionen. Es handelt sich um eine Selbstbeurteilungsskala, wobei jedoch auch eine Befragung durch einen Interviewer möglich ist (Beck et al. 1961; Richter et al. 1998).

**Einsatzbereich:** Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene, auch im höheren Lebensalter, soweit eine selbstständige Beantwortung möglich ist. Anwendung bei depressiven Patienten bzw. bei Verdacht auf Vorliegen einer Depression.

**Verfahren:** Das Beck-Depressions-Inventar ist ein seit 30 Jahren national und international weit verbreitetes und in vielfältigen klinischen Zusammenhängen erfolgreich eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Es entstand auf Grund klinischer Beobachtungen depressiver Patienten. Die häufigsten Beschwerden sind zu 21, keiner ätiologischen Theorie verpflichteten Items, komprimiert (z.B. traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust u.a.). Das BDI erweist sich als ein auch für Verlaufsuntersuchungen geeignetes und von psychiatrischen und anderen Patienten gut akzeptiertes Instrument. Seine Aussage bleibt von Lebensalter, Geschlecht und nosologisch-diagnostischer Eingruppierung des Patienten weitgehend unberührt.

**Zuverlässigkeit:** Die innere Konsistenz liegt in Abhängigkeit von der Stichprobe zwischen  $r=0,73$  und  $r=0,95$ . Die Stabilität der Symptomatik liegt über eine Woche bei  $r=0,75$  und über 2 Wochen bei  $r=0,68$ .

**Gültigkeit:** Mit Ausnahme eines Kriteriumssymptoms werden mit dem BDI alle in den gegenwärtig gültigen psychiatrischen Diagnosesystemen als relevant betrachteten Be-

schwerden abgebildet. Korrelationen mit anderen Selbstbeurteilungsskalen bei depressiver Symptomatik liegen bei  $r=0,76$ .

**Bearbeitungsdauer:** Patienten brauchen nach entsprechender Anleitung selten mehr als 10, höchstens 15 Minuten. Der Grad der Antriebshemmung, die Entscheidungsfreudigkeit und das Alter haben Einfluss auf die Bearbeitungszeit.

(Quelle: Hautzinger et al. 1994; Beck et al. 1995)

### 2.3.3 Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST engl. MMSE; Mini-Mental-State-Examination), auch als Mini-mental Test oder nach dem Autor als Folstein-Test bezeichnet, ist ein weit verbreitetes Screening-Verfahren für Gedächtnisstörungen. Entwickelt wurde er im Jahr 1975 von M.F. Folstein. Der Mini-Mental Status Test ist ein psychometrischer Schnelltest, mit dem primär der Schweregrad von Demenzerkrankungen beurteilt werden kann. Der Test umfasst unter Anderem die Aufgabenfelder Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Die Durchführung des Tests erfolgt in einem Interview mit dem Patienten. Anhand von elf Fragen wird eine Gesamtpunktzahl von maximal 30 Punkten ermittelt. Bei einer Punktzahl von weniger als 24 bis 26 Punkten liegt ein pathologisches kognitives Defizit vor (Folstein et al. 1975; Rovner und Folstein 1987; Tombaugh und McIntyre 1992).

**Einsatzbereich:** Primär konzipiert für geriatrisch auffällige Personen. Messwiederholungen sind möglich.

**Verfahren:** Der MMST stellt ein Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen dar. Es handelt sich um ein Interview mit Handlungsaufgaben, das vor allem praxisnahe Fragen beinhaltet, die von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen im Regelfall problemlos beantwortbar sind, von Personen mit Demenzver-

dacht dagegen nur zum Teil bewältigt werden. Erfasst werden kognitive, nicht jedoch emotionale Aspekte (Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis).

**Zuverlässigkeit:** Die Interrater-Reliabilität beträgt  $r=0.827$ , die Wiederholungszuverlässigkeit  $r=0.887$  (24 Stunden Abstand).

**Gültigkeit:** Mit dem MMST ließen sich Gruppen von Dementen, Depressiven mit kognitiven Problemen, komplex affektiv Gestörten und Normalen deutlich voneinander abgrenzen. Zur kriterienbezogenen Validität liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

**Bearbeitungsdauer:** 5 bis 10 Minuten.

(Quelle: Kessler et al. 1990)

## 2.4 Statistik

Alle Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Product and Service Solution; SPSS GmbH München) Version 12 durchgeführt.

Die errechneten Durchschnittswerte wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. In den Balkengrafiken ist die Standardabweichung als Fehlerindikator gekennzeichnet.

Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Gruppen (z.B. Behandlungs- vs. Kontrollgruppe) wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, allerdings nur dann, wenn von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Das Konfidenzintervall wurde mit 95 Prozent, das Signifikanzniveau mit 0,05 (2-seitig) festgelegt. Die Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Levene-Test überprüft. Dabei wurde eine Homogenität der Varianzen dann angenommen, wenn die Signifikanz dieses Tests größer als 0,25 war. Bei Ergebnissen kleiner 0,05 wurde von inhomogenen Varianzen ausgegangen und die entsprechende Signifikanz des t-Tests gewählt. Für den Bereich dazwischen (0,05 bis 0,25) wurde jeweils die zugehörige schwächere Signifikanz des t-Tests gewählt, um die Sicherheit der Aussage zu erhöhen.

Sofern nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, kam bei Vergleich zwischen zwei Gruppen (z.B. Behandlungs- vs. Kontrollgruppe) ein Testverfahren für nicht parametrische Daten zum Einsatz (Mann-Whitney-Test).

In allen Zweifelsfällen kam sowohl ein parametrisches als auch ein nicht parametrisches Verfahren zum Einsatz und es wurde anschließend die jeweils schwächere Signifikanz gewählt, um die Sicherheit der Aussage zu erhöhen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Soziodemografische Daten

An der Studie nahmen 50 HCV-infizierte opiatabhängige Patienten teil; 41 männliche und neun weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 37 Jahren; der jüngste Patient war 21, der älteste Patient 59 Jahre alt.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Hepatitis-C-Infektion lag zwischen 7 und 10 Jahren, bei einer Spanne von insgesamt 1,5 bis 15 Jahren.

Die meisten Patienten hatten keinen qualifizierten Schulabschluss. Elf Patienten hatten einen Hauptschulabschluss, drei einen Realschulabschluss und vier Patienten Abitur. Ein Patient hatte die Sonderschule besucht.

Eine weiterführende Ausbildung (Lehrberuf) hatten 16 Patienten; ein Patient hatte ein Studium begonnen, jedoch dieses nicht abgeschlossen.

76 Prozent aller Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie ohne feste Arbeit. Drei Patienten waren aus gesundheitlichen Gründen arbeitsunfähig (Krankschreibung). Nur neun Patienten gingen einer regelmäßigen beruflichen Tätigkeit nach (Tab. 5).

**Tab. 5:** Soziodemografische Daten.

Alter in Jahren	37 (Range 21-59)
Geschlecht: männlich weiblich	82 % (41 von 50) 18 % (9 von 50)
Familiäre Situation: eigene Kinder	24 % (12 von 50)
Bildungsstand: qualifizierter Schulabschluss weiterführende Ausbildung	36 % (18 von 50) 34 % (17 von 50)
Erwerbssituation erwerbstätig ohne feste Arbeit / arbeitslos arbeitsunfähig (krank)	18 % (9 von 50) 76 % (38 von 50) 6 % (3 von 50)

### 3.2 Suchtmedizinische Daten

30 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Studie substituiert; 7 mit Polamidon, 10 mit Methadon, 10 mit Subutex<sup>®</sup> und drei Patienten mit Heroin im Rahmen des bundesdeutschen Modellprojektes zur heroingestützten Behandlung (Tab. 6).

**Tab. 6:** Substitution.

Substitution	Patienten		Dosierung	
	n	%	MW (SD)	Range
Polamidon	7 [4 / 3]	14,0	12,9 (9,9) [11,8 / 14,3]	3-30 ml
Methadon	10 [6 / 4]	20,0	9,6 (5,5) [9,4 / 9,8]	2-17 ml
Subutex	10 [4 / 6]	20,0	7,6 (3,1) [7,5 / 7,7]	4-12 mg
Heroin	3 [2 / 1]	6,0	140 (-)*	140 mg*
Keine	20 [9 / 11]	40,0	-	-
Gesamt	50	100	-	-

\*Angaben nur von einem Pat. verfügbar. In eckigen Klammern: [Behandlung / Kontrolle]. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.

### 3.3 Behandlungs- vs. Kontrollgruppe

#### 3.3.1 Laborparameter

Bei den Laborparametern, die vor, während und nach der Studie gemessen worden waren, zeigten sich im Wesentlichen keine größeren Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe. Zwar war der durchschnittliche GPT-Wert in der Kontrollgruppe vor Studienbeginn deutlich höher als bei der Behandlungsgruppe, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Das Selbe traf für den deutlich niedrigeren GPT-Wert in der Kontrollgruppe bei Studienende zu.

Insgesamt schwankten die mittleren GPT-Werte im Bereich zwischen 26,7 und 113,9 mg/dl und lagen somit im leicht bis mäßig erhöhten Bereich, mit Ausnahme der Kontrollgruppe bei Studienende, wo sich der durchschnittliche Wert im Normalbereich befand.

Die mittleren Hämoglobin- und Thrombozytenwerte lagen durchweg im Normalbereich und wiesen nur relativ geringe Schwankungen im Verlauf auf.

Bei den Leukozyten wurde nach drei Monaten ein geringfügiger Abfall der Durchschnittswerte auf 3,7 pro nl in der Behandlungsgruppe bzw. 3,4 pro nl in der Kontrollgruppe beobachtet, der sich bei Studienende allerdings wieder normalisiert hatte (Tab. 7).

**Tab. 7:** Mittlere Laborparameter im Studienverlauf bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.

	Behandlung (n=25)		Kontrolle (n=25)		Signifikanz
	MW	SD	MW	SD	
GPT	Angaben in U/l [Normwert < 50 U/l]				
vor Therapie	66,8	43,1	113,9	107,3	n.s.
nach 3 Monaten	54,6	57,3	51,4	53,3	n.s.
bei Studienende	64,1	146,6	26,7	17,3	n.s.
Hämoglobin	Angaben in g/dl [Normwert 14-18 g/dl]				
vor Therapie	14,8	1,3	15,1	1,4	n.s.
nach 3 Monaten	12,4	2,0	12,5	1,6	n.s.
bei Studienende	14,2	1,7	14,6	1,5	n.s.

Thrombozyten	Angaben in Anzahl/nl [Normwert 140-440/nl]				
vor Therapie	214,5	67,8	222,1	63,1	n.s.
nach 3 Monaten	169,2	68,9	163,0	51,5	n.s.
bei Studienende	208,7	56,7	236,7	63,9	n.s.
Leukozyten	Angaben in Anzahl/nl [Normwert 4-10/nl]				
vor Therapie	7,2	2,2	7,2	1,8	n.s.
nach 3 Monaten	3,7	1,4	3,4	1,0	n.s.
bei Studienende	6,7	2,5	8,1	3,2	n.s.

### 3.3.2 Viruslast (HCV)

Mit einer Ausnahme fand sich bei allen Patienten vor Studienbeginn eine Viruslast von mehr als 100.000 IU/ml. Die meisten Patienten wiesen sogar eine Viruslast von mehr als 500.000 IU/ml auf, wobei dieser Anteil in der Behandlungsgruppe signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe (92,0 vs. 64,0%;  $p=0,016$ ) (Tab. 8).

**Tab. 8:** Viruslast bei Studienbeginn in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

HCV (IU/ml)	Behandlung		Kontrolle		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
< 100 Tsd.	1	4,0	0	0,0	1	2,0
100-500 Tsd.	8	32,0	2	8,0	10	20,0
> 500 Tsd.	16	64,0	23	92,0	39	78,0
Gesamt	25	100	25	100	50	100

Drei Monate nach Behandlungsbeginn wiesen die meisten Patienten einen negativen HCV-Status auf. Lediglich bei drei Patienten der Behandlungsgruppe (12%) und bei einem Patienten der Kontrollgruppe (4%) fanden sich noch positive HCV-Befunde. Diese Differenz war allerdings statistisch nicht signifikant (Tab. 9).

Bei Therapieende fand sich ein identischer Befund (Tab. 10).

**Tab. 9:** HCV-Status nach 3 Monaten in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

HCV-Status	Behandlung		Kontrolle		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
positiv	3	12,0	1	4,0	4	8,0
negativ	22	88,0	24	96,0	46	92,0
Gesamt	25	100	25	100	50	100

**Tab. 10:** HCV-Status bei Behandlungsende in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

HCV-Status	Behandlung		Kontrolle		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
positiv	3	12,0	1	4,0	4	8,0
negativ	22	88,0	24	96,0	46	92,0
Gesamt	25	100	25	100	50	100

Nach einem Jahr hatte sich die Anzahl der positiven Befunde in beiden Gruppen wieder erhöht, und zwar von 3 auf 7 in der Behandlungsgruppe bzw. von 1 auf 3 in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war allerdings statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der negativen Befunde betrug in beiden Gruppen 18 (72%); bei vier Patienten der Kontrollgruppe war eine Befunderhebung nicht mehr möglich gewesen, so dass die Zahl der negativen bzw. positiven Befunde nicht eindeutig ermittelt werden konnte (Tab. 11).

**Tab. 11:** HCV-Status nach einem Jahr in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

HCV-Status	Behandlung		Kontrolle		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
positiv	7	28,0	3	12,0	10	20,0
negativ	18	72,0	18	72,0	36	72,0
keine Daten	-	-	4	16,0	4	8,0
Gesamt	25	100	25	100	50	100

### 3.3.3 Kumulative Dosis

Die mittlere kumulative Mirtazapin-Dosis pro Patient lag in der Behandlungsgruppe bei 9,3 Gramm. In der Kontrollgruppe, in welcher die Patienten nur bedarfsweise Mirtazapin erhalten hatten (n=7 von 15), lag die mittlere kumulative Dosis mit 0,9 Gramm pro Patient etwa um dem Faktor 10 niedriger.

Auffällig war in der Behandlungsgruppe, dass die mittlere kumulative Dosis bei den Patienten mit Genotyp 1 etwa doppelt so hoch war wie bei Patienten mit Genotyp 3 (14,1 vs. 7,0 g;  $p < 0,001$ ) (Tab. 12).

**Tab. 12:** Mittlere kumulative Mirtazapin-Dosis in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Genotyp	Behandlung			Kontrolle		
	Anzahl	MW (g)	SD	Anzahl	MW (g)	SD
1	8	14,1*	1,1	6 [1]	0,9	2,2
2	1	7,6	-	2 [0]	-	
3	16	7,0*	1,2	17 [6]	1,1	1,7
Gesamt	25	9,3	3,6	25 [7]	0,9	1,7

Legende: MW=Mittelwert (in Gramm); SD=Standardabweichung.

[Für die Kontrollgruppe ist die Anzahl der behandelten Pat. in eckigen Klammern angegeben]

\* $p < 0,001$

### 3.3.4 Hamilton-Skala (HAMD)

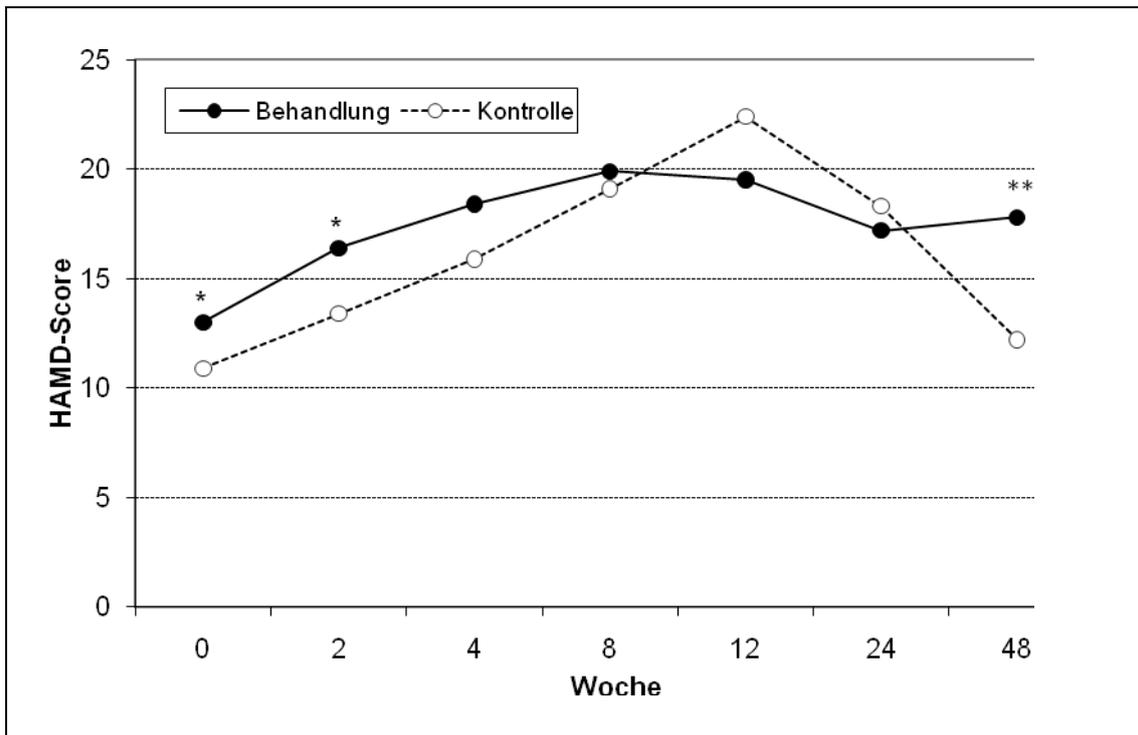
Bei Studienbeginn wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe einen höheren HAMD-Score auf als die Patienten der Kontrollgruppe (13,0 vs. 10,9;  $p=0,020$ ). Das Maß der Depressivität war folglich bei den Patienten der Behandlungsgruppe initial signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Diese Differenz war auch zwei Wochen nach Studienbeginn noch vorhanden, wobei sich in der Behandlungsgruppe der HAMD-Score sogar etwas stärker gesteigert hatte, nämlich um 3,4 gegenüber nur 2,5 in der Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf waren die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch nicht mehr signifikant. Der Anstieg des HAMD-Scores war nun jedoch in der unbehandelten Kontrollgruppe größer. In Woche 12 und 24 waren die Scores schließlich in der Kontrollgruppe höher als in der Behandlungsgruppe. Insgesamt fiel auf, dass sich der Verlauf des HAMD-Scores in der Behandlungsgruppe nach der 4. Behandlungswoche abflachte, währenddessen in der Kontrollgruppe bis zur 12. Woche ein fast linearer Anstieg zu beobachten war (Tab. 13 und Abb. 1).

**Tab. 13:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Woche	Behandlung (n=25)		Kontrolle (n=25)		Signifikanz
	MW	SD	MW	SD	
0	13,0	3,29	10,9	2,92	$p=0,020$
2	16,4	5,00	13,4	5,00	$p=0,034$
4	18,4	5,77	15,9	5,17	n.s.
8	19,9	7,45	19,1	6,02	n.s.
12	19,5	8,72	22,4	6,83	n.s.
24	17,2	5,12	18,3	6,5	n.s.
48*	17,8	2,12	12,2	3,06	$p=0,002$

Legende: MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

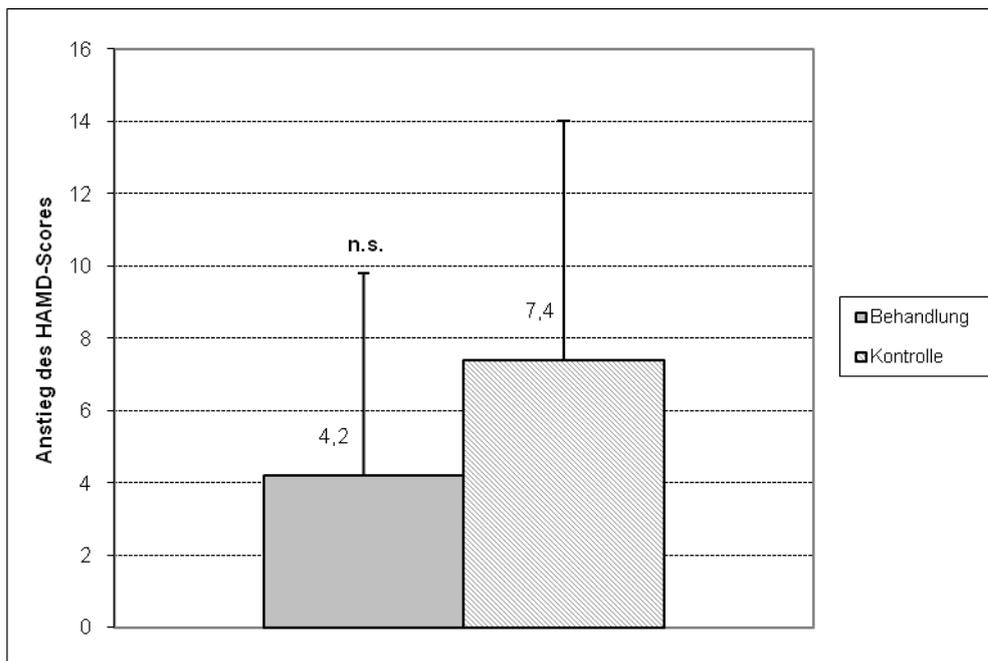
\*nur Patienten mit Genotyp 1 (Behandlung n=8, Kontrolle n=6).

**Abb. 1:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p = 0,002$  (nur Pat. mit Genotyp 1; Behandlung  $n=8$ ; Kontrolle  $n=6$ ).

Der durchschnittliche Anstieg des HAMD-Scores von der ersten bis zur 24. Studienwoche war in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Behandlungsgruppe ( $7,4 \pm 6,6$  vs.  $4,2 \pm 5,6$ ). Allerdings war diese Differenz statistisch nicht signifikant (Abb. 2).

**Abb. 2:** Mittlerer Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.



n.s. = nicht signifikant

Um aufzeigen zu können, wie viele Patienten zu den jeweiligen Untersuchungszeiten klinisch relevante Zeichen einer Depression aufwiesen, wurde ein HAMD-Cut-Off-Score von 19 zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem HAMD ab 20 wurde dabei von einer Depression ausgegangen.

Bei Studienbeginn wies ein Patient der Behandlungsgruppe eine Depression auf. In der Kontrollgruppe hingegen fanden sich depressive Patienten nicht. Trotz der Prophylaxe mit Mirtazapin war bis zur 4. Studienwoche der Patientenanteil mit Depressionen in der Behandlungsgruppe größer als in der Kontrollgruppe. Erst in der 8. Studienwoche hatte sich dieses Verhältnis zu Gunsten der Behandlungsgruppe umgedreht. In der 12. Studienwoche fanden sich schließlich deutlich mehr depressive Patienten in der Kontrollgruppe (15 vs. 10 Patienten bzw. 60 vs. 40%). In der 24. Studienwoche verringerte sich diese Differenz allerdings wieder (Tab. 14 und Abb. 3).

Insgesamt wiesen in der Behandlungsgruppe 48 Prozent der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Depression auf. In der Kontrollgruppe traf dies für 60 Prozent der Patienten zu.

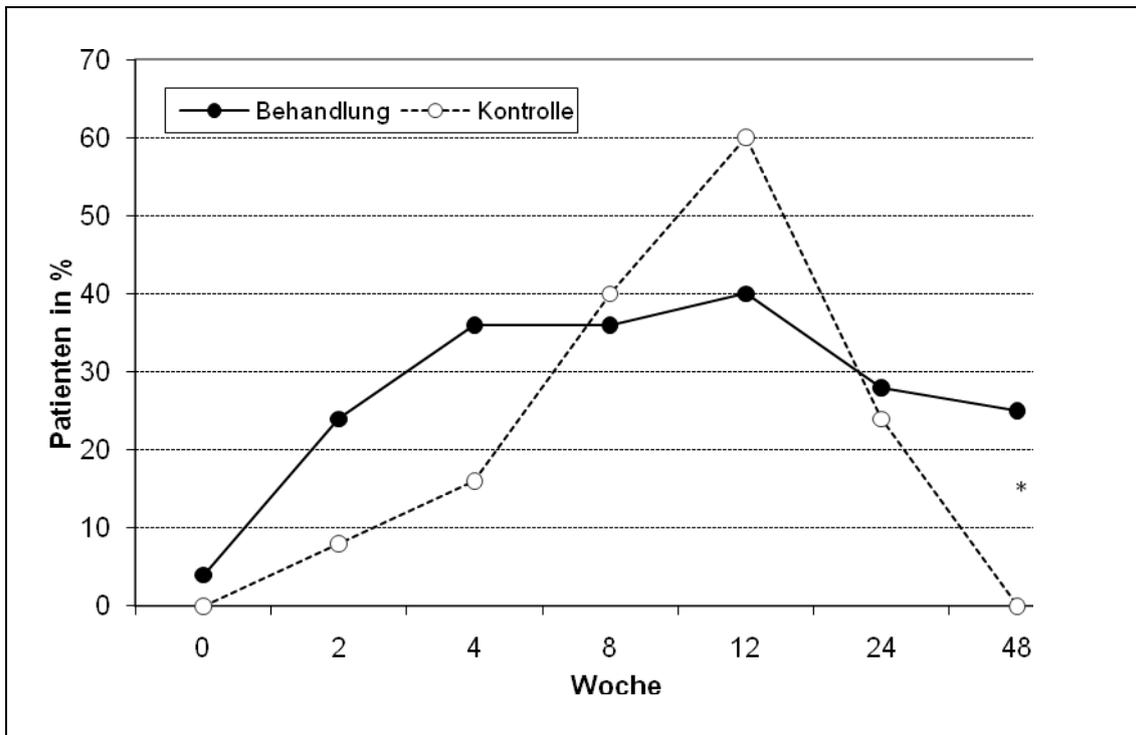
**Tab. 14:** Patienten mit depressiver Symptomatik (HAMD  $\geq$  20) in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Woche	Behandlungsgruppe (n=25)		Kontrollgruppe (n=25)		Signifikanz
	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	
0	1	4,0	0	0,0	n.s.
2	6	24,0	2	8,0	n.s.
4	9	36,0	4	16,0	n.s.
8	9	36,0	10	40,0	n.s.
12	10	40,0	15	60,0	n.s.
24	7	28,0	6	24,0	n.s.
48*	2 (von 8)	25,0	0 (von 6)	0,0	n.d.

Legende: MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; n.s.=nicht signifikant; n.d.=nicht durchführbar

\*nur Patienten mit Genotyp 1 (Behandlung n=8, Kontrolle n=6).

**Abb. 3:** Patienten mit depressiver Symptomatik (HAMD  $\geq$  20) in Behandlungs- und Kontrollgruppe.



\*nur Pat. mit Genotyp 1 (Behandlung n=8; Kontrolle n=6).

### 3.3.5 Depressionsinventar nach Beck (BDI)

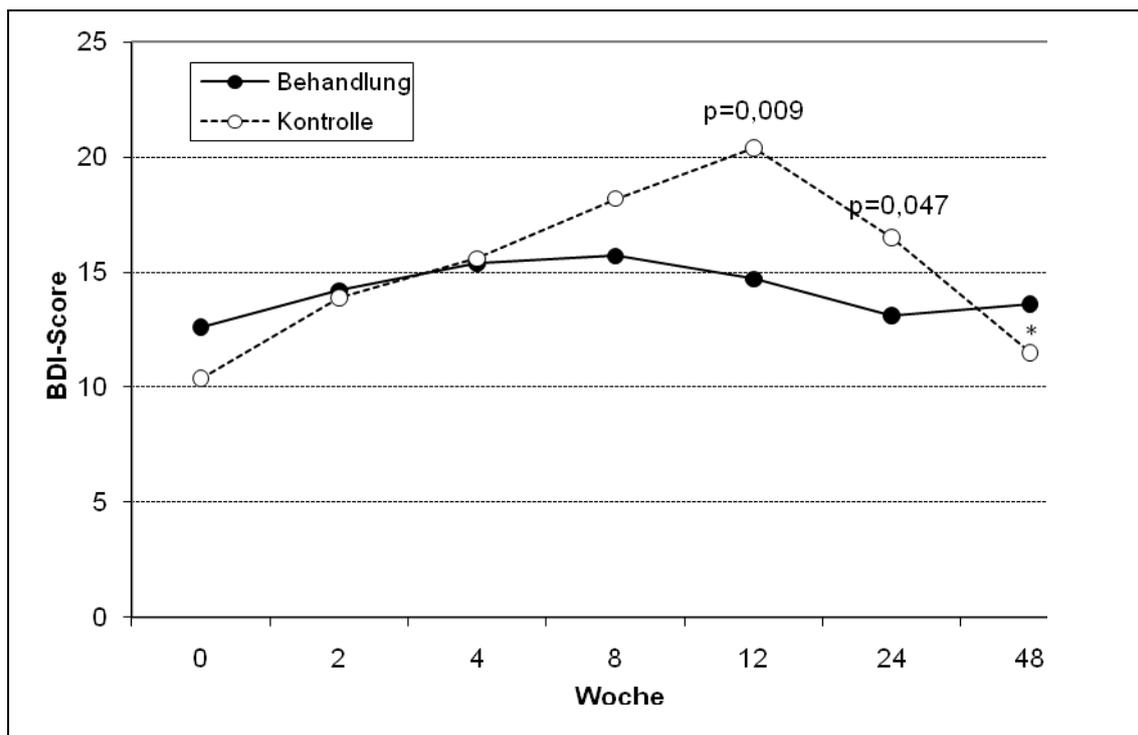
Ähnlich dem HAMD-Score war auch der BDI-Score bei Studienbeginn in der Behandlungsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (12,6 vs. 10,4). Allerdings war diese Differenz statistisch nicht signifikant. Bereits nach zwei Wochen hatten sich die BDI-Scores in den beiden Gruppen fast angeglichen. Der Kurvenverlauf in der Behandlungsgruppe stellte sich wesentlich flacher dar als in der Kontrollgruppe. Während sich die Scores in der Behandlungsgruppe im Studienverlauf kaum erhöhten und ab der 8. Woche sogar leicht abfielen, war in der Kontrollgruppe ein deutlicher Anstieg bis zur 12. Woche zu beobachten. In der 12. und 24. Woche waren die BDI-Scores der Kontrollgruppe signifikant höher als bei der Behandlungsgruppe. Die größte Differenz zeigte sich dabei in der 12. Studienwoche mit einem Score von 14,7 in der Behandlungs- und einem Score von 20,4 in der Kontrollgruppe ( $p=0,009$ ) (Tab. 15 und Abb. 4).

**Tab. 15:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Woche	Behandlung (n=25)		Kontrolle (n=25)		Signifikanz
	MW	SD	MW	SD	
0	12,6	6,27	10,4	2,43	n.s.
2	14,2	7,35	13,9	4,53	n.s.
4	15,4	6,16	15,6	4,55	n.s.
8	15,7	6,51	18,2	5,15	n.s.
12	14,7	6,51	20,4	8,14	p=0,009
24	13,1	4,63	16,5	7,05	p=0,047
48*	13,6	4,17	11,5	2,43	n.s.

Legende: MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; n.s.=nicht signifikant.

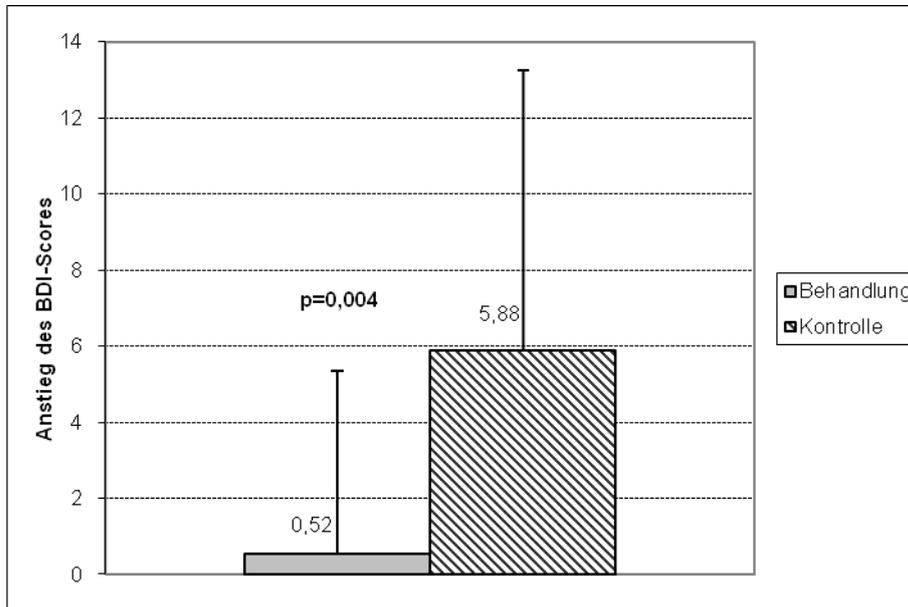
\*nur Patienten mit Genotyp 1 (Behandlung n=8, Kontrolle n=6).

**Abb. 4:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.

\*nur Pat. mit Genotyp 1 (Behandlung n=8; Kontrolle n=6).

Während in der Behandlungsgruppe der durchschnittliche BDI-Score bis zur 24. Studienwoche nur einen sehr geringen Anstieg von 0,52 aufwies, war diese Zunahme in der Kontrollgruppe mit einem Punktwert von 5,88 signifikant größer (Abb. 5).

**Abb. 5:** Mittlerer Anstieg des BDI-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.



Um aufzeigen zu können, wie viele Patienten zu den jeweiligen Untersuchungszeiten klinisch relevante Zeichen einer Depression aufwiesen, wurde ein BDI-Cut-Off-Score von 18 zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BDI ab 18 wurde dabei von einer Depression ausgegangen.

Bei Studienbeginn wiesen fünf Patienten der Behandlungsgruppe eine Depression auf. In der Kontrollgruppe hingegen fanden sich depressive Patienten nicht. Ab der 4. Studienwoche war der Patientenanteil mit Depressionen in beiden Gruppen etwa gleich groß. In der 8. Studienwoche fanden sich bereits deutlich mehr depressive Patienten in der Kontrollgruppe (17 vs. 10 Patienten bzw. 68 vs. 40%). Dieses Verhältnis war in der 12. Woche sogar noch etwas ausgeprägter (68 vs. 32%). In der 24. Studienwoche verringerte sich die Differenz allerdings, wie auch schon in Bezug auf den HAMD-Score, wieder (Tab. 16 und Abb. 6).

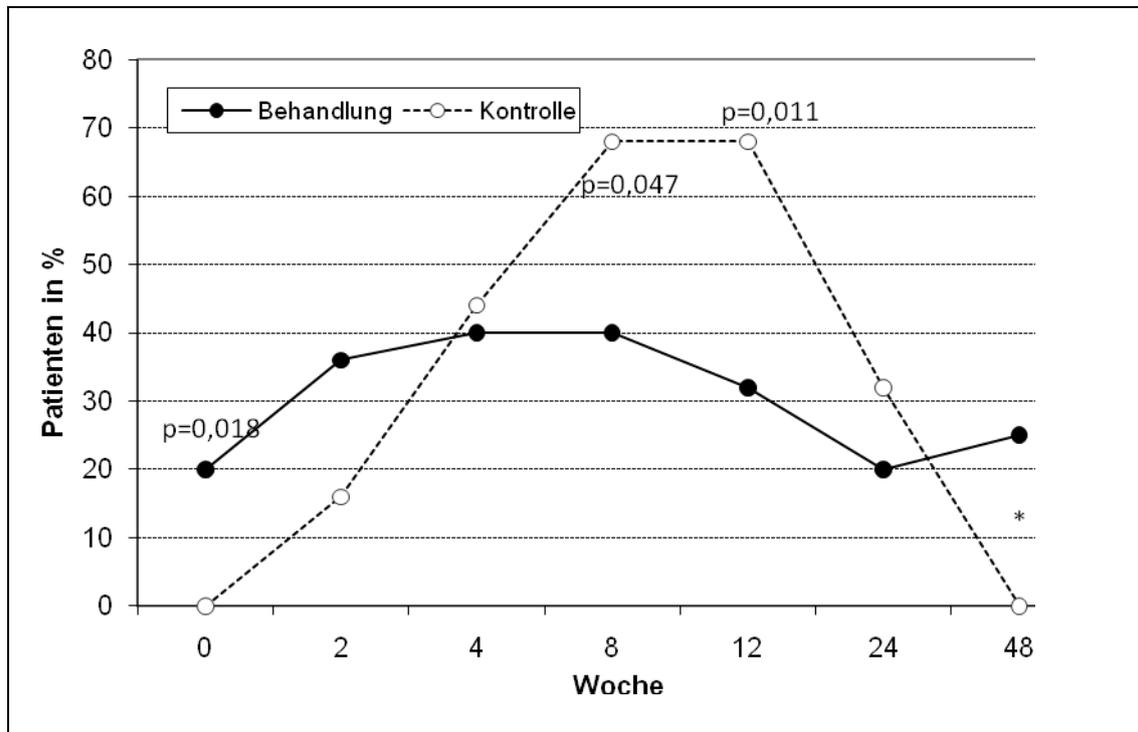
Insgesamt wiesen in der Behandlungsgruppe 40 Prozent der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Depression auf. In der Kontrollgruppe traf dies für 68 Prozent der Patienten zu.

**Tab. 16:** Patienten mit depressiver Symptomatik (BDI > 18) in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Woche	Behandlungsgruppe (n=25)		Kontrollgruppe (n=25)		Signifikanz
	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	
0	5	20,0	0	0,0	0,018
2	9	36,0	4	16,0	n.s.
4	10	40,0	11	44,0	n.s.
8	10	40,0	17	68,0	0,047
12	8	32,0	17	68,0	0,011
24	5	20,0	8	32,0	n.s.
48*	2 (von 8)	25,0	0 (von 6)	0,0	n.d.

Legende: MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; n.s.=nicht signifikant; n.d.=nicht durchführbar.

\*nur Patienten mit Genotyp 1 (Behandlung n=8, Kontrolle n=6).

**Abb. 6:** Patienten mit depressiver Symptomatik (BDI > 18) in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

\*nur Pat. mit Genotyp 1 (Behandlung n=8; Kontrolle n=6).

### 3.3.6 Mini-Mentalskala (MM-Score)

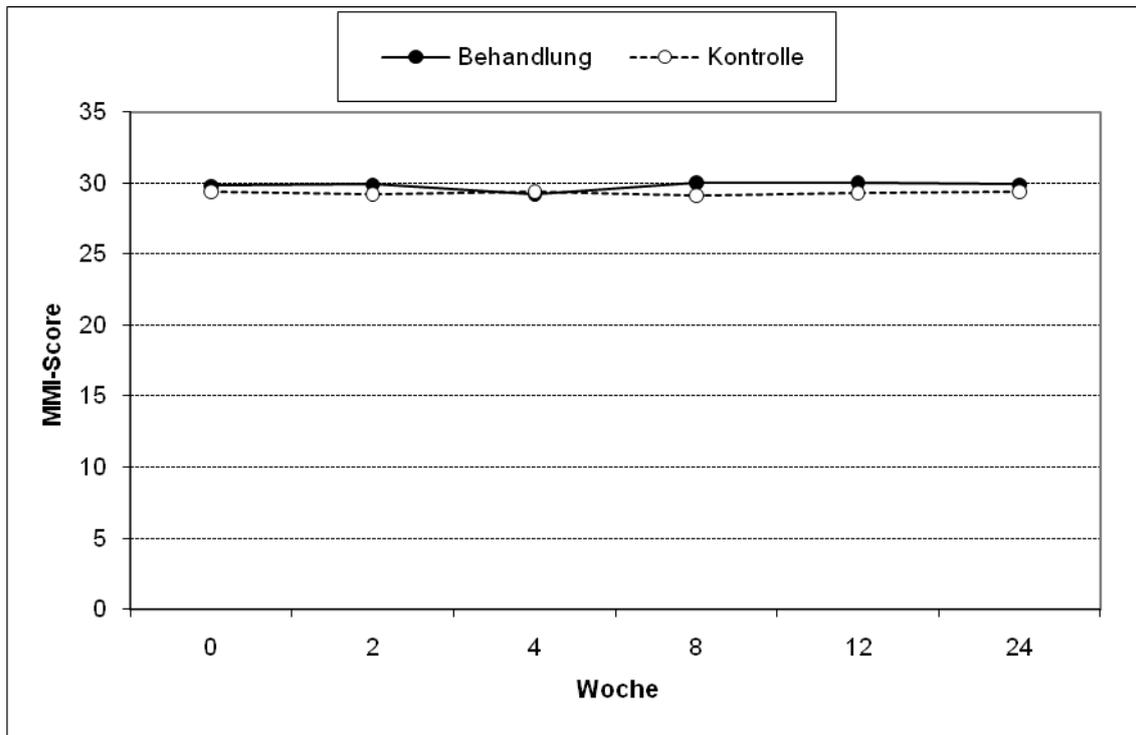
Die durchschnittlichen Scores der Mini-Mentalskala (MM-Score) waren in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe im Studienverlauf sehr ähnlich. In beiden Gruppen waren nur sehr geringe Schwankungen zu beobachten, die sich jeweils in einem Bereich zwischen 29 und dem Maximalscore von 30 bewegten. In keinem Fall hatten sich statistisch signifikante Differenzen ergeben (Tab. 17 und Abb. 7).

**Tab. 17:** Mittlerer Minimal-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Woche	Behandlung (n=25)		Kontrolle (n=25)		Signifikanz
	MW	SD	MW	SD	
0	29,8	0,50	29,4	1,08	n.s.
2	29,9	0,28	29,2	1,17	n.s.
4	29,2	0,28	29,4	0,96	n.s.
8	30,0	0,00	29,1	1,48	n.s.
12	30,0	0,20	29,3	1,25	n.s.
24	29,9	0,28	29,4	1,19	n.s.

Legende: MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; n.s.=nicht signifikant.

**Abb. 7:** Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe).



### 3.4 Abhängigkeit vom HCV-Genotyp

Bei den meisten Patienten (n=33) fand sich der HCV-Genotyp 3, gefolgt von 14 Patienten mit Genotyp 1. Lediglich drei Patienten wiesen den Genotyp 2 auf, so dass diese Patienten bei der folgenden differenzierten Betrachtung nicht berücksichtigt wurden. Es konnten also nur die beiden Gruppen 1 und 3 miteinander verglichen werden. Die detaillierte Verteilung der Patienten in Abhängigkeit von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit (Behandlungs- oder Kontrollgruppe) ist in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab. 18).

**Tab. 18:** Verteilung der Patienten nach Genotyp in Behandlungs- und Kontrollgruppe.

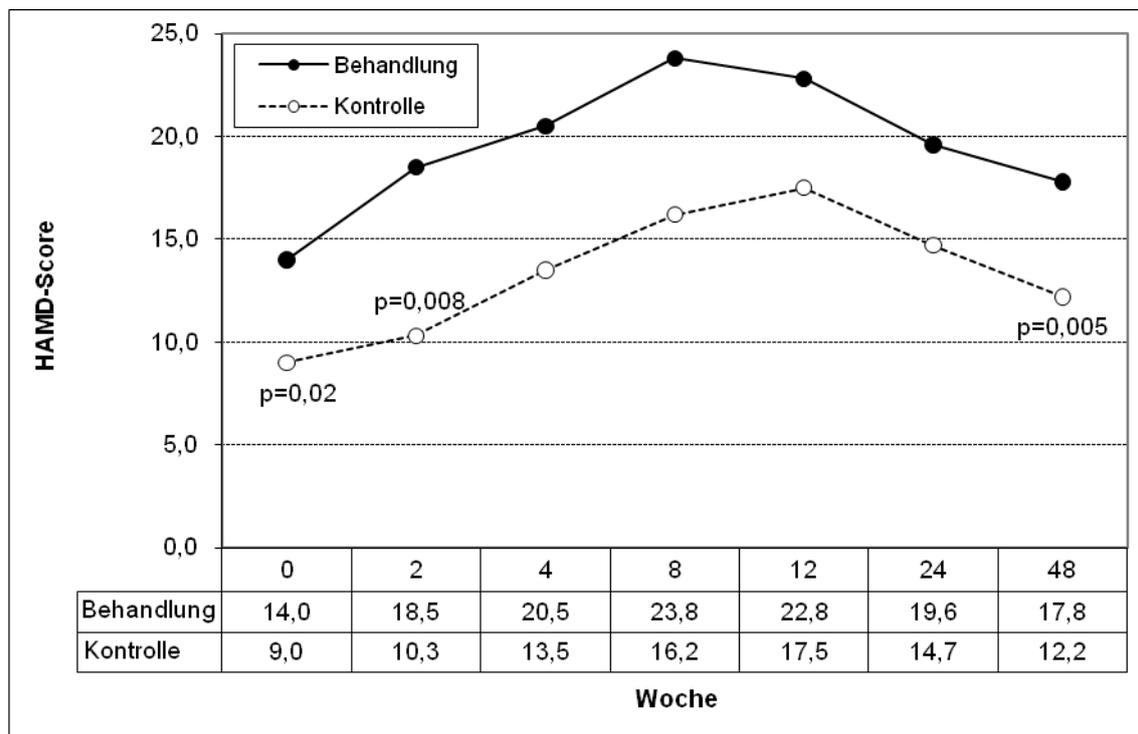
Genotyp	Behandlung		Kontrolle		Gesamt	Signifikanz
	Anzahl	%	Anzahl	%		
1	8	32,0	6	24,0	14	n.s.
2	1	4,0	2	8,0	3	n.s.
3	16	64,0	17	68,0	33	n.s.
Gesamt	25	100	25	100	50	

Legende: n.s.=nicht signifikant

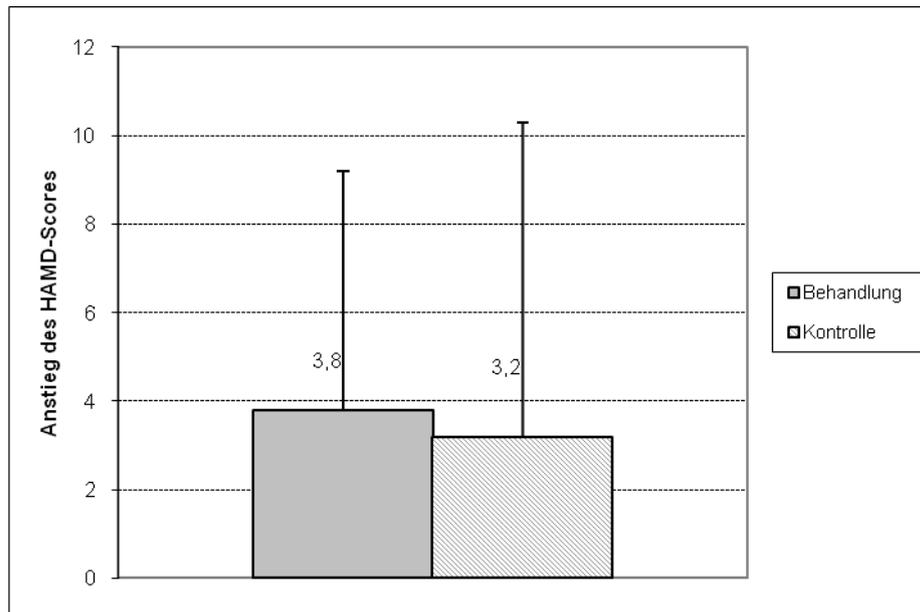
### 3.4.1 Hamilton-Skala (HAMD)

In den folgenden Abbildungen ist der HAMD-Score bei den beiden Gruppen (Behandlungs- und Kontrollgruppe) in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp dargestellt. Beim Genotyp 1 fiel auf, dass die Scores in der Behandlungsgruppe durchgehend höher waren als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen stiegen die Scores bis zur 8. Woche an und zeigten anschließend rückläufige Tendenz. In der 48. Woche wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe einen Score von 17,8 auf, die Patienten der Kontrollgruppe hingegen nur einen Score von 12,2 ( $p=0,005$ ). Da sich bei Patienten der Behandlungsgruppe initial bereits ein höherer HAMD-Score fand als in der Kontrollgruppe, war der durchschnittliche Anstieg bis zur 48. Woche in beiden Gruppen allerdings ähnlich (3,8 vs. 3,2) (Abb. 8 und Abb. 9).

**Abb. 8:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1).



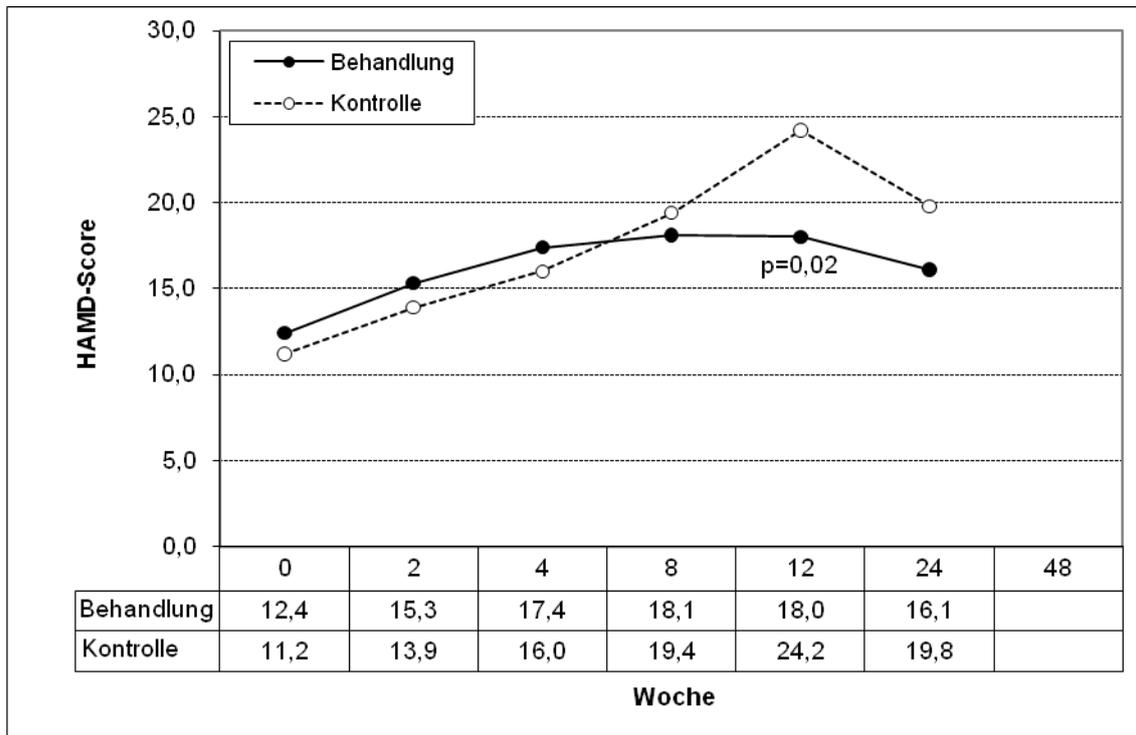
**Abb. 9:** Mittlerer Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1).



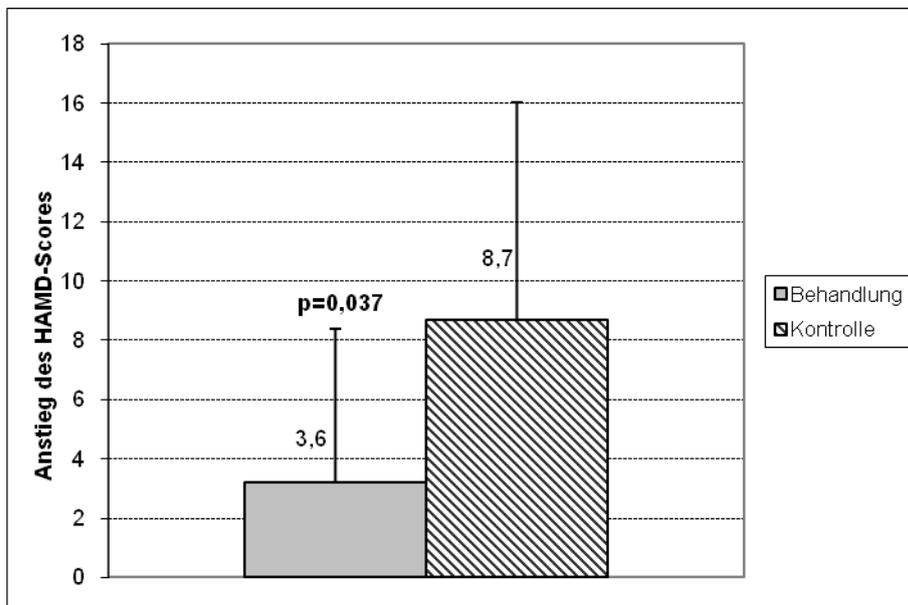
Patienten mit Genotyp 3 wiesen in der Behandlungsgruppe einen etwas höheren HAMD-Score auf als die Patienten der Kontrolle. Allerdings war der Anstieg des Scores bei der Kontrollgruppe größer, so dass ab der 8. Woche höhere Werte als in der Behandlungsgruppe fanden. Die größte Differenz zeigte sich in der 12. Studienwoche mit einem Score von 24,2 in der Kontroll- bzw. 18,0 in der Behandlungsgruppe ( $p=0,02$ ) (Abb. 10).

Der durchschnittliche Anstieg bis zur 24. Studienwoche war in der Kontrollgruppe mehr als doppelt so hoch wie in der Behandlungsgruppe ( $8,7 \pm 7,7$  vs.  $3,6 \pm 5,2$ ;  $p=0,037$ ) (Abb. 11).

**Abb. 10:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3).



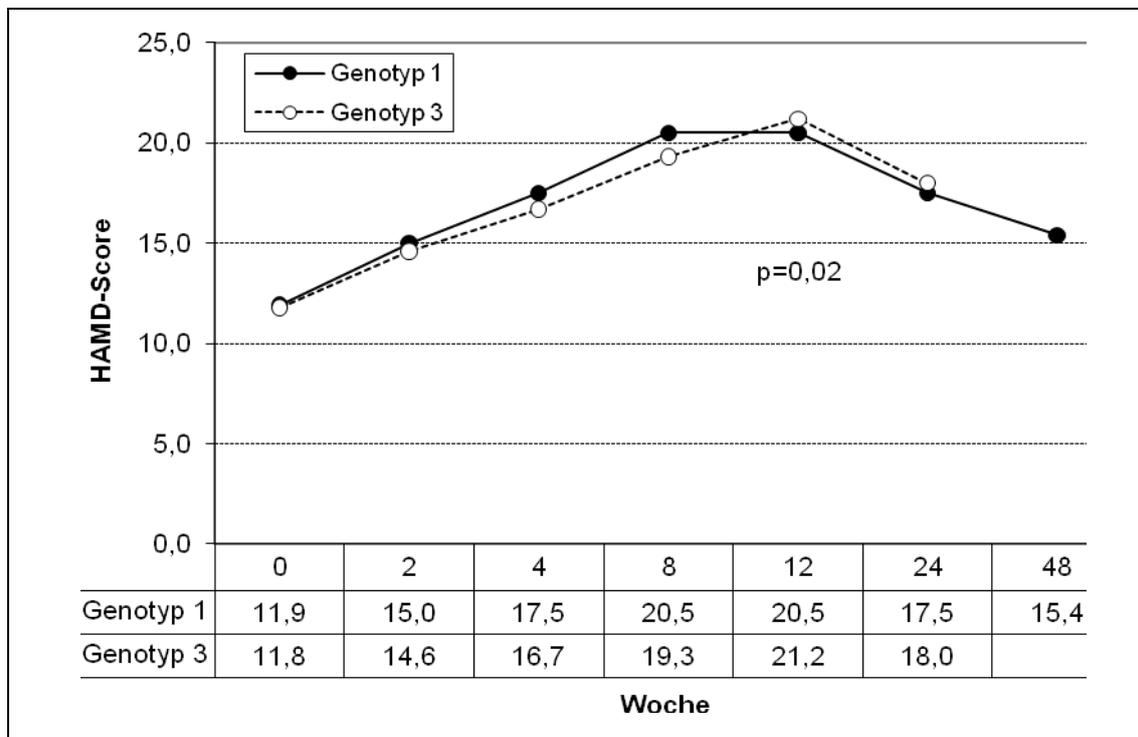
**Abb. 11:** Mittlerer Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3).



In den folgenden drei Abbildungen ist der HAMD-Score in Abhängigkeit vom Genotyp dargestellt. Zunächst für alle Patienten zusammen (Behandlungs- und Kontrollgruppe) (Abb. 12), dann für die Patienten der Kontrollgruppe (Abb. 13) und schließlich für die Patienten der Behandlungsgruppe (Abb. 14).

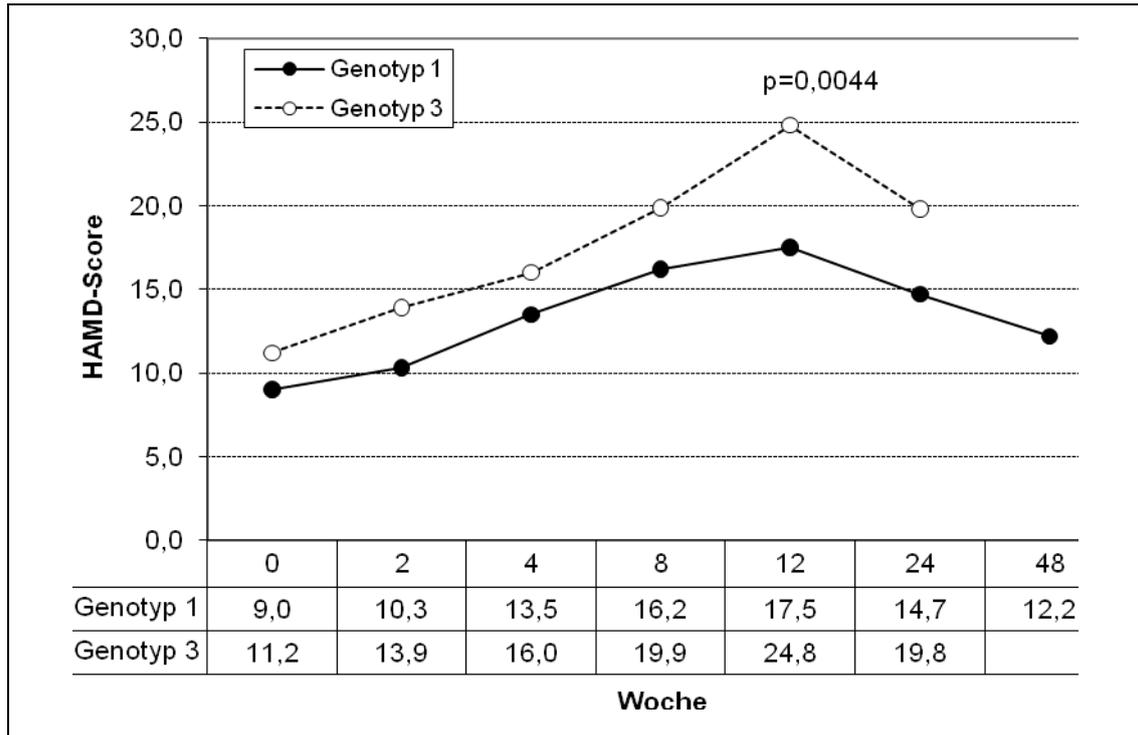
Bei der Betrachtung aller Patienten zusammen, also der Behandlungs- und der Kontrollgruppe fanden sich nur geringe Unterschiede beim Vergleich von Genotyp 1 und Genotyp 3. Der durchschnittliche Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Studienwoche war für beide Genotypen ähnlich (Abb. 12).

**Abb. 12:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum und Anstieg bis Woche 24 bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (alle Patienten: Behandlungs- und Kontrollgruppe).



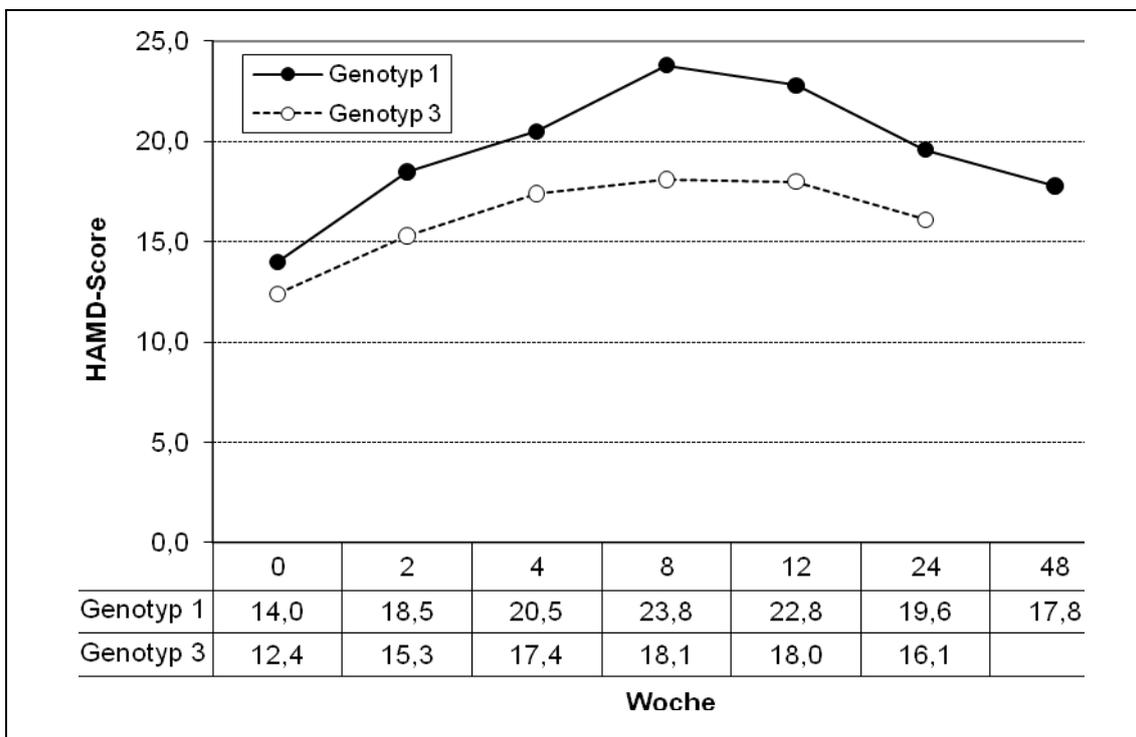
Bei Betrachtung der Kontrollgruppe alleine waren die HAMD-Scores von Patienten mit Genotyp 1 durchweg geringer als von Patienten mit Genotyp 3. Die größte Differenz fand sich in der 12. Behandlungswoche mit einem Score von 17,5 beim Genotyp 1 und einem Score von 24,8 beim Genotyp 3 ( $p=0,044$ ) (Abb. 13).

**Abb. 13:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum und Anstieg bis Woche 24 bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Kontrollgruppe).



Bei Betrachtung der Patienten aus der Behandlungsgruppe war das Verhältnis zwischen den beiden Genotypen genau umgekehrt. Während bei den Patienten der Kontrollgruppe, wie oben bereits erwähnt, der Genotyp 1 die durchschnittlich geringeren HAMD-Scores aufgewiesen hatte, war dies bei den Patienten der Behandlungsgruppe für den Genotyp 3 der Fall. Zu jedem Kontrolltermin wiesen die Patienten mit Genotyp 3, im Vergleich zum Genotyp 1, geringere Scores auf (Abb. 14).

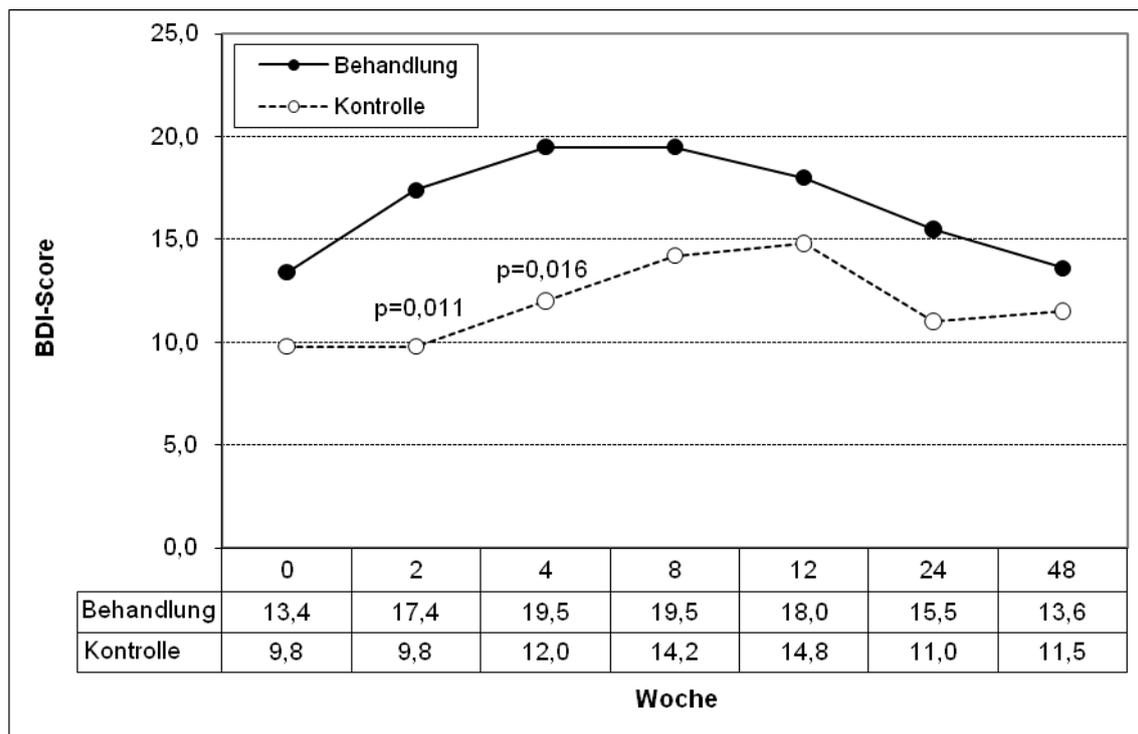
**Abb. 14:** Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum und Anstieg bis Woche 24 bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Behandlungsgruppe).



### 3.4.2 Depressionsinventar nach Beck (BDI)

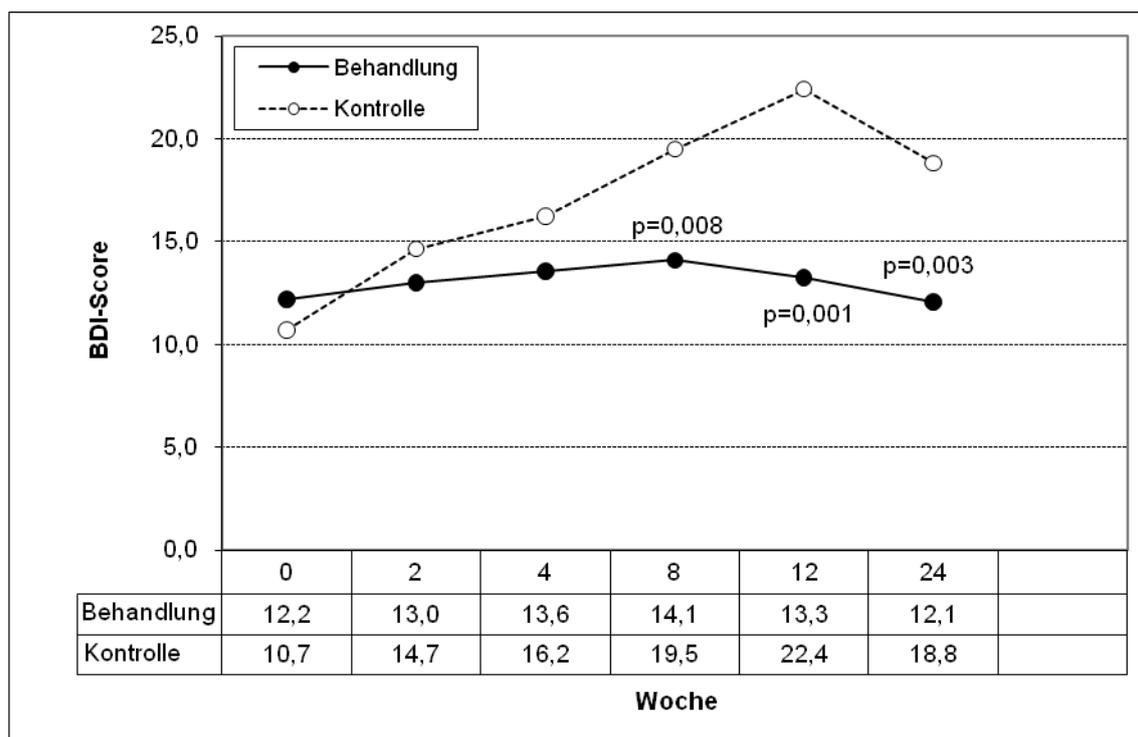
In den folgenden zwei Abbildungen ist der BDI-Score bei den beiden Gruppen (Behandlungs- und Kontrollgruppe) in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp dargestellt. Beim Genotyp 1 fiel auf, dass die Scores in der Behandlungsgruppe wiederum durchgehend höher waren als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen stiegen die Scores zunächst an und zeigten ab der 8. bzw. 12. Studienwoche rückläufige Tendenz. Die größte Differenz fand sich in der zweiten Woche mit einem Score von 17,4 für die Behandlungs- und einem Score von 9,8 für die Kontrollgruppe ( $p=0,011$ ). Der durchschnittliche Anstieg der Scores bis zur 48. Studienwoche war für beide Gruppen nur gering (0,2 in der Behandlungs- und 1,7 in der Kontrollgruppe) (Abb. 15).

**Abb. 15:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1).

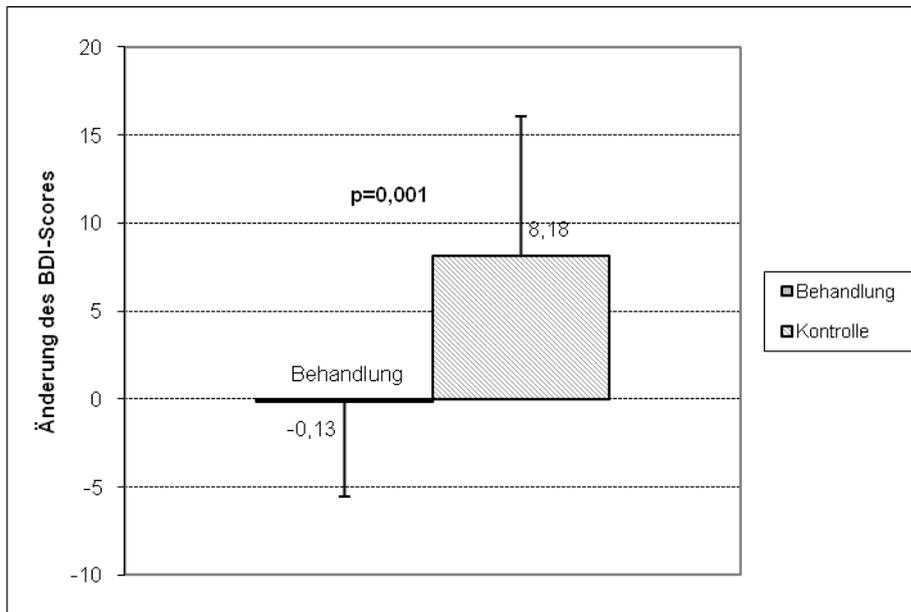


Bei Patienten mit Genotyp 3 waren die BDI-Scores der Behandlungsgruppe lediglich bei Studienbeginn etwas höher. Im weiteren Studienverlauf fanden sich die höheren Scores dann bei der Kontrollgruppe. Insbesondere in der 8. bis 24. Studienwoche waren die Differenzen hierbei relativ groß und auch statistisch signifikant. Während bei den Patienten mit Genotyp 3 unter Behandlung kaum ein Anstieg des BDI-Scores zu beobachten war, fand sich bei der unbehandelten Gruppe bis zur 12. Studienwoche ein deutlicher Anstieg des Scores (Abb. 16). Insgesamt wies die Kontrollgruppe nach 24 Wochen einen Anstieg des BDI-Scores von 8,18 auf, währenddessen der korrespondierende Score in der Behandlungsgruppe mit einer Reduktion von 0,13 nahezu unverändert geblieben war ( $p=0,001$ )(Abb. 17).

**Abb. 16:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3).



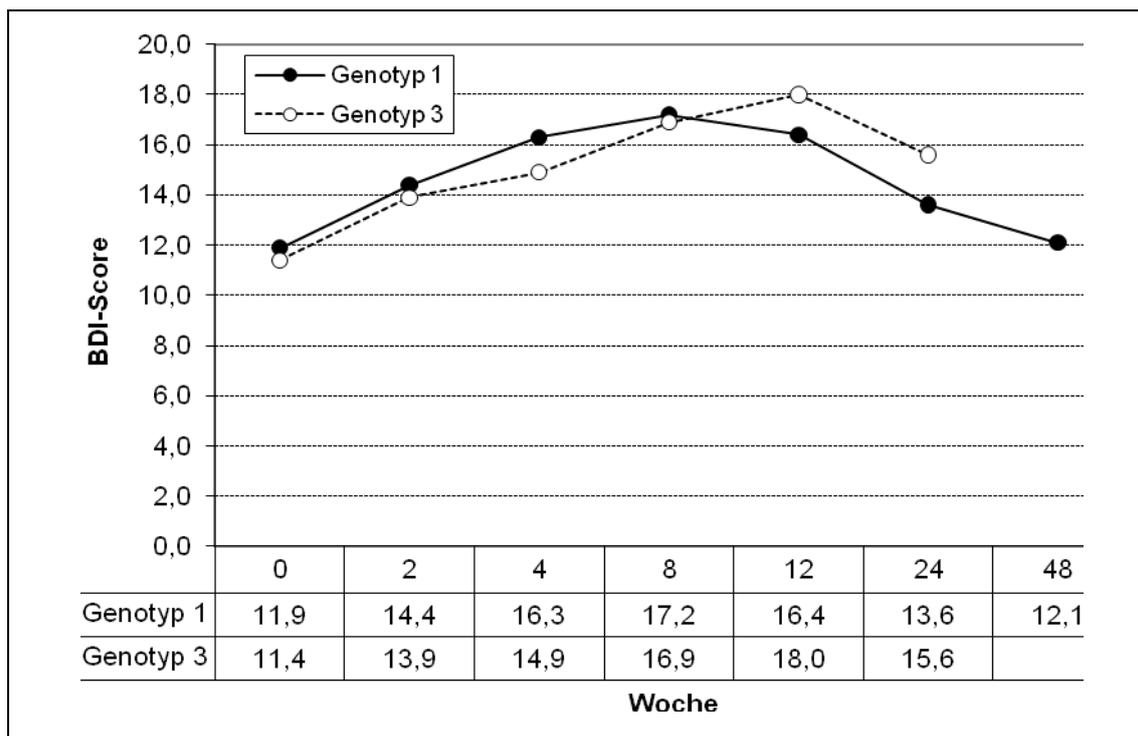
**Abb. 17:** Mittlerer Anstieg des BDI-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3).



In den folgenden drei Abbildungen ist der BDI-Score in Abhängigkeit vom Genotyp dargestellt. Zunächst für alle Patienten zusammen (Behandlungs- und Kontrollgruppe) (Abb. 18), dann für die Patienten der Kontrollgruppe (Abb. 19) und schließlich für die Patienten der Behandlungsgruppe (Abb. 20).

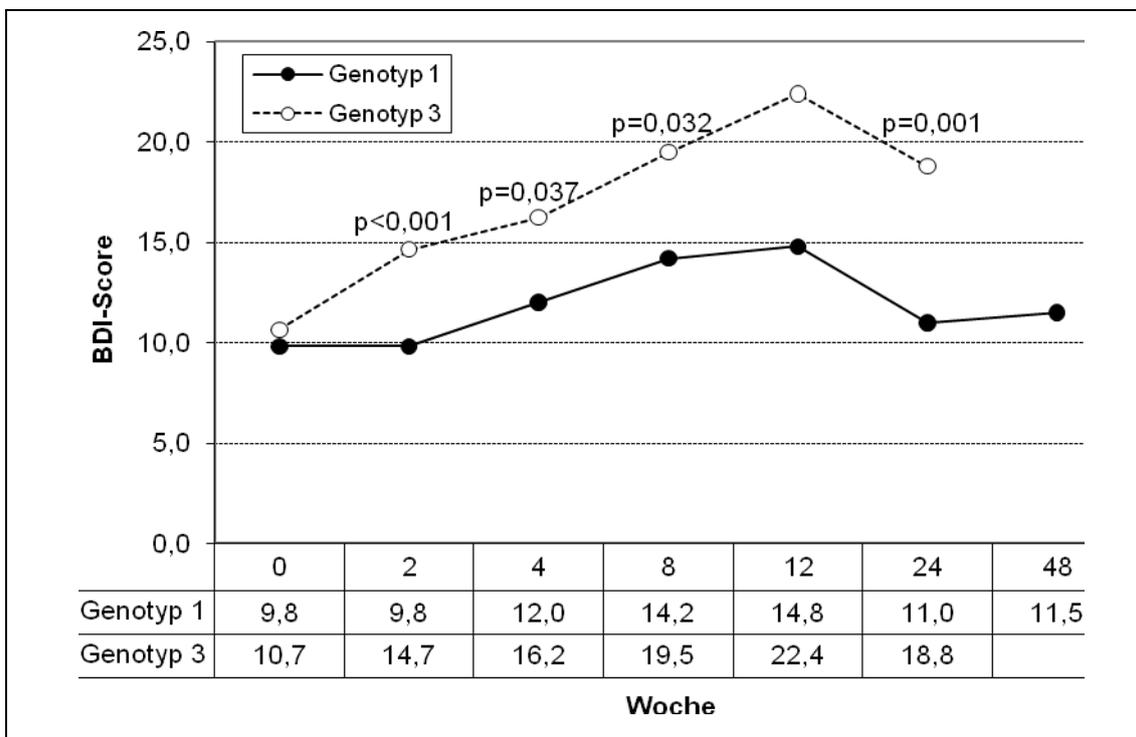
Wiederum fanden sich, ähnlich dem Ergebnis in Bezug auf den HAMD, bei Betrachtung aller Patienten zusammen, keine wesentlichen Unterschiede zwischen Genotyp 1 und 3. Am auffälligsten war der absolute Anstieg bis zur 24. Studienwoche, der beim Genotyp 1 einem Score von 1,7 und beim Genotyp 3 einem Score von 4,2 entsprachen hatte. Die Differenz war allerdings statistisch nicht signifikant (Abb. 18).

**Abb. 18:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (alle Patienten: Behandlungs- und Kontrollgruppe).



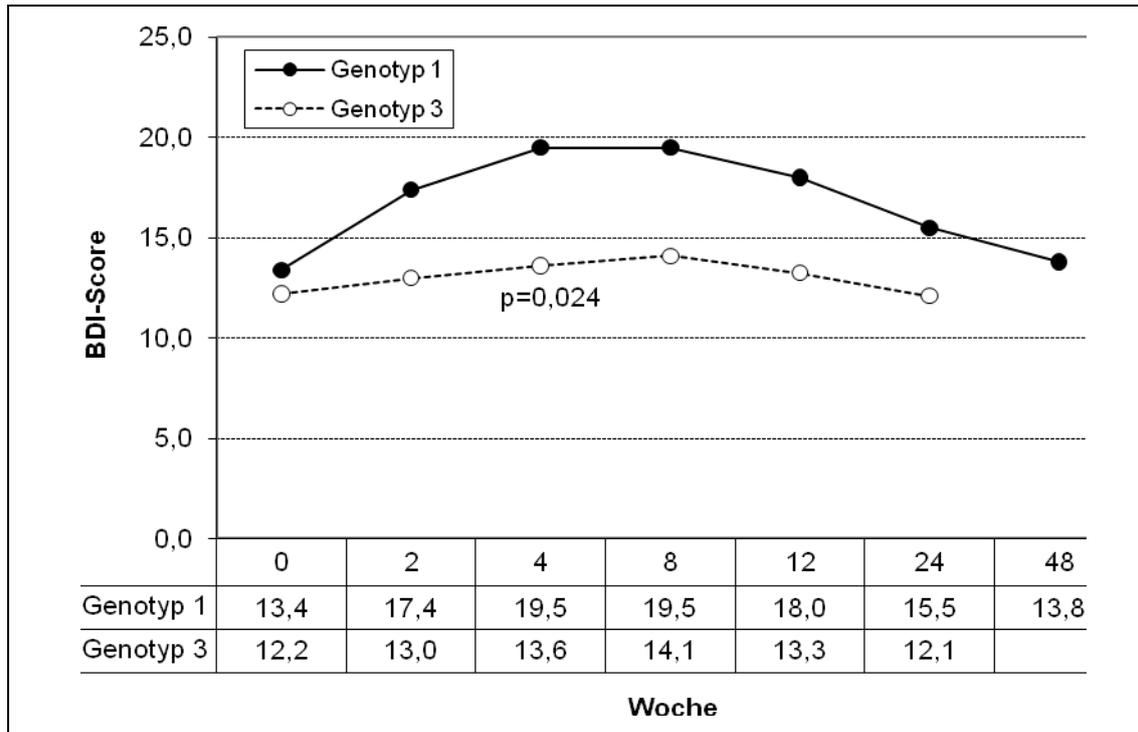
Wiederum wiesen in der Kontrollgruppe, wie schon in Bezug auf den HAMD, die Patienten mit Genotyp 3 durchweg schlechtere bzw. höhere BDI-Scores auf als die Patienten mit Genotyp 1. Ab der zweiten Studienwoche waren diese Differenzen sehr deutlich und mit Ausnahme der 12. Woche auch statistisch signifikant. Während die Patienten mit Genotyp 3 bis zur 24. Studienwoche einen Anstieg von 8,2 aufwiesen, fand sich beim Genotyp 1 nur eine Zunahme von 1,2 ( $p=0,047$ ) (Abb. 19).

**Abb. 19:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Kontrollgruppe).



In der Behandlungsgruppe fand sich bei den Patienten mit Genotyp 1 bis zur 4. Studienwoche ein deutlicher Anstieg des BDI-Scores, währenddessen die Werte beim Genotyp 3 im Behandlungsverlauf weitgehend stabil geblieben waren (Abb. 20).

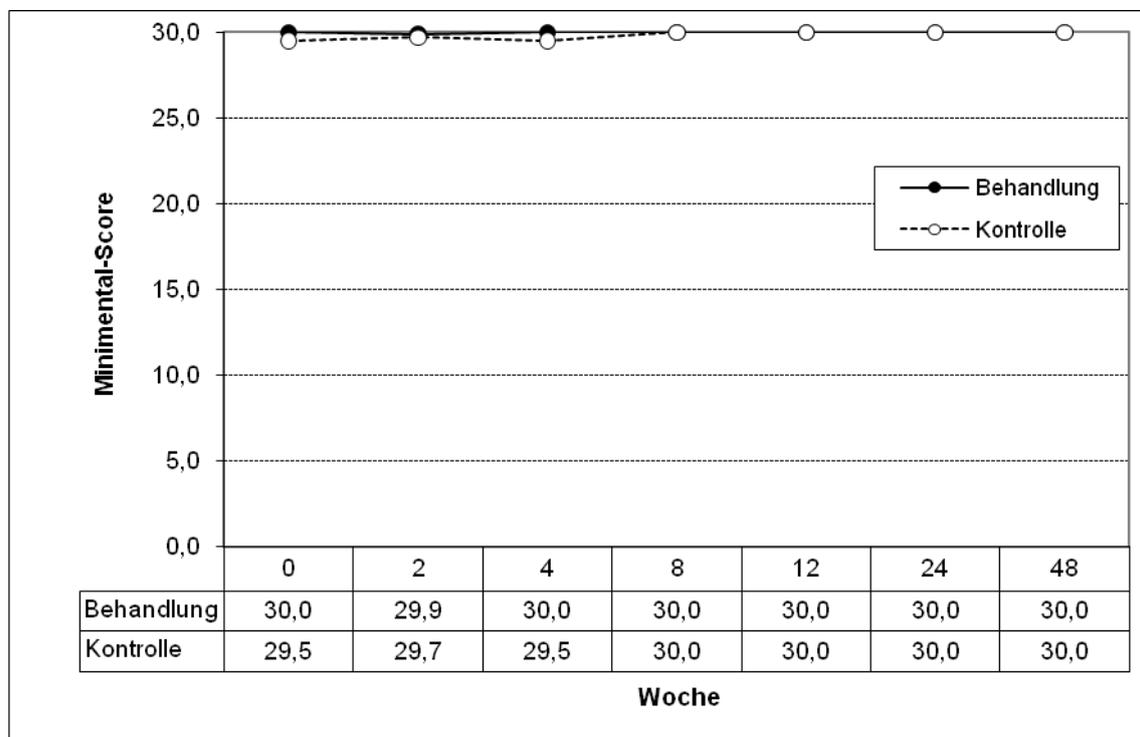
**Abb. 20:** Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Behandlungsgruppe).



### 3.4.3 Mini-Mentalskala (MM-Score)

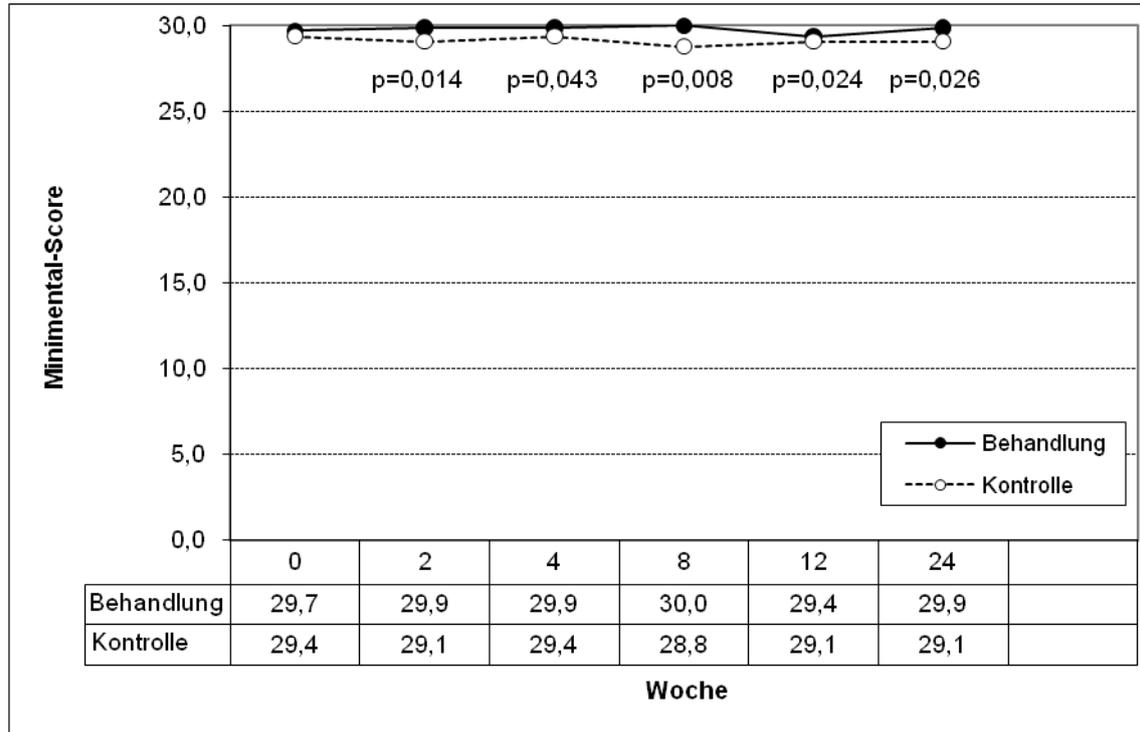
Bei Patienten mit Genotyp 1 zeigten sich zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den MM-Score. Die Werte bewegten sich bei beiden Gruppen in einem engen Intervall zwischen 29,5 und 30 (Abb. 21).

**Abb. 21:** Mittlerer Minimal-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1).



Beim Genotyp 3 fanden sich bei den Patienten der Kontrollgruppe ab der 2. Studienwoche signifikant niedrigere MM-Scores als bei der Behandlungsgruppe. Die Schwankungsbreite lag bei beiden Gruppen jedoch wiederum in einem relativ engen Bereich von 29,4 bis 30 (Abb. 22).

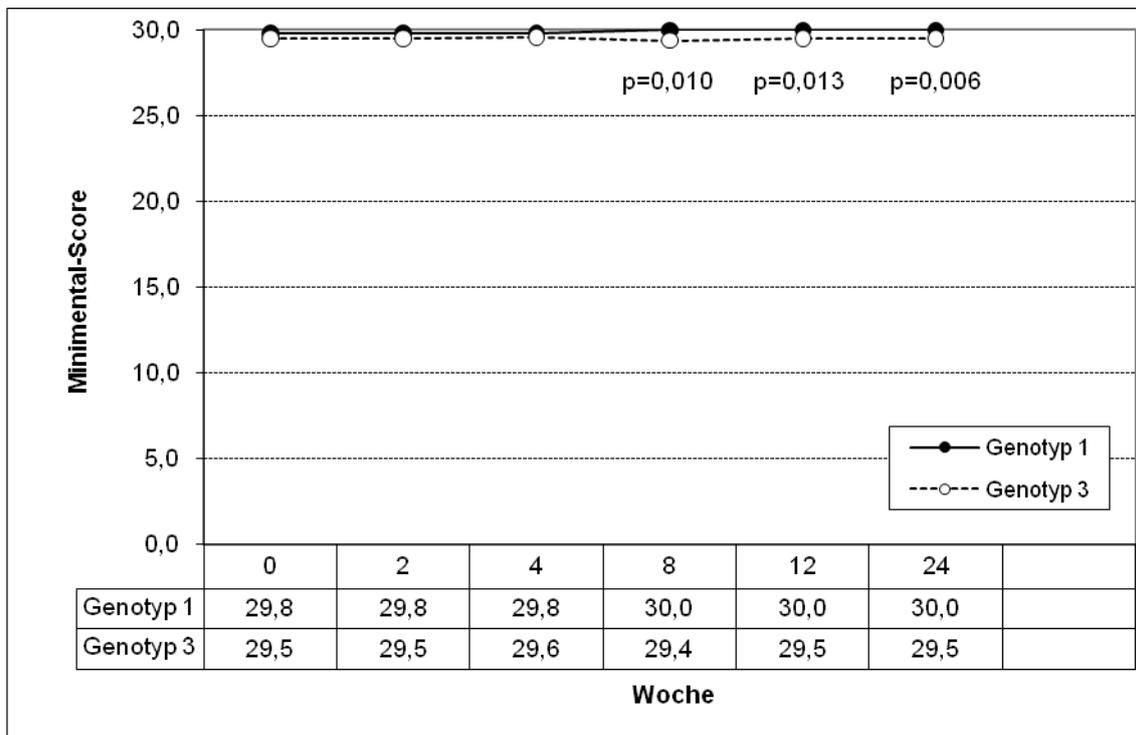
**Abb. 22:** Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3).



In den folgenden drei Abbildungen ist der MM-Score in Abhängigkeit vom Genotyp dargestellt. Zunächst wieder für alle Patienten zusammen (Behandlungs- und Kontrollgruppe) (Abb. 23), dann für die Patienten der Kontrollgruppe (Abb. 24) und schließlich für die Patienten der Behandlungsgruppe (Abb. 25).

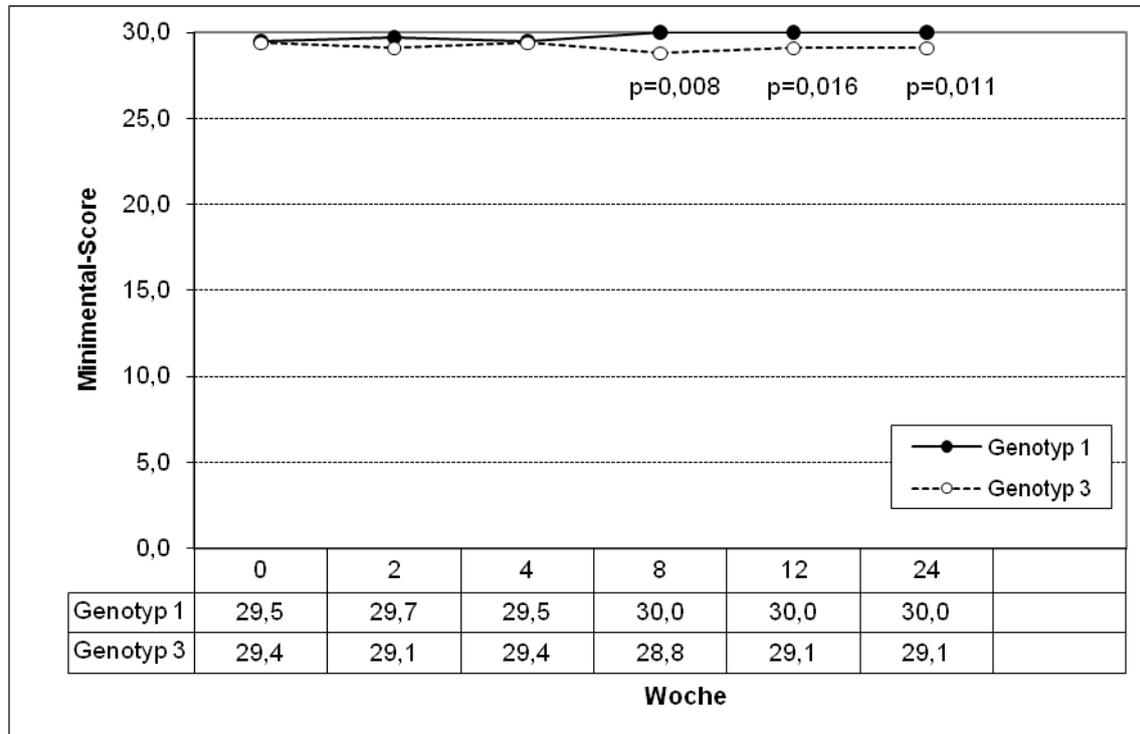
Bei der Betrachtung der Gesamtheit aller Patienten fiel auf, dass Patienten mit Genotyp 3 ab der 8. Studienwoche signifikant schlechtere MM-Scores aufwiesen. Die Differenzen waren allerdings jeweils nur gering und entsprachen einen maximalen Score von nur 0,5 oder ca. 1,7 Prozent (Abb. 23).

**Abb. 23:** Mittlerer Minimal-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (alle Patienten: Behandlungs- und Kontrollgruppe).



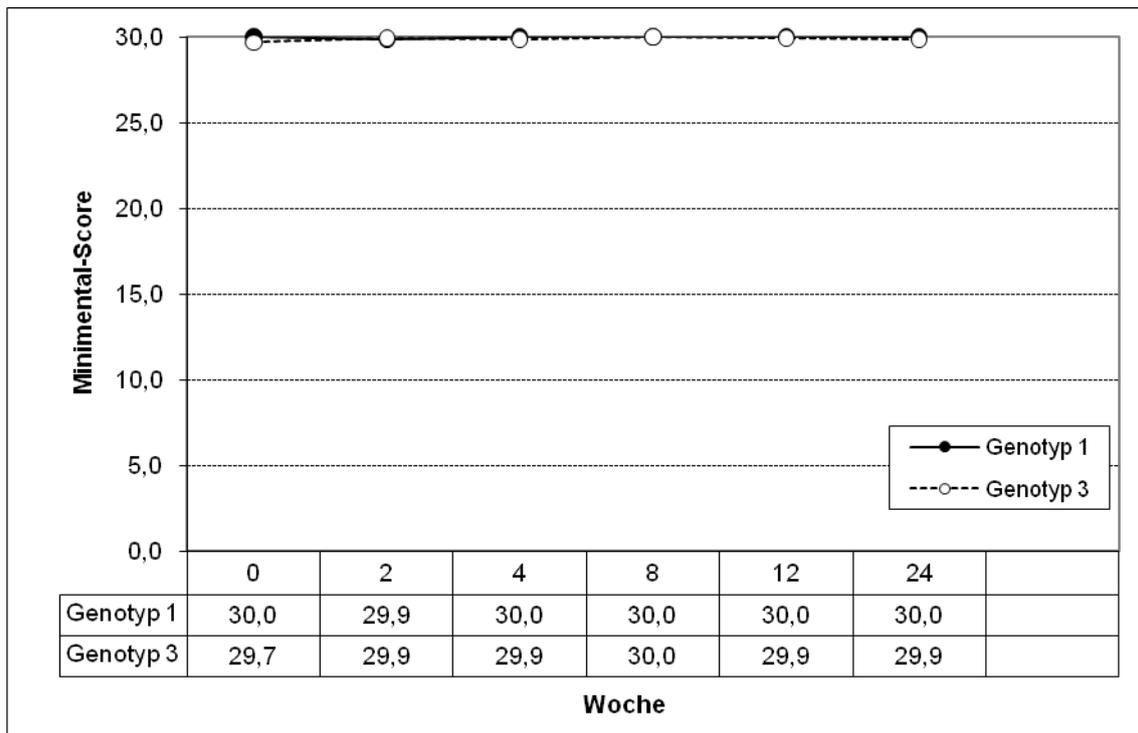
Bei Betrachtung der Patienten aus der Kontrollgruppe ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtheit aller Patienten. Ab der 8. Studienwoche fanden sich bei den Patienten mit Genotyp 3 signifikant niedrigere MM-Scores als beim Genotyp 1. Die Differenz betrug allerdings auch hier nur maximal 0,8 bzw. 2,7 Prozent (in Woche 8) (Abb. 24).

**Abb. 24:** Mittlerer Minimal-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Kontrollgruppe).



In Bezug auf die Behandlungsgruppe fanden sich zwischen den beiden Genotypen keine signifikanten Differenzen des MM-Scores. Patienten mit Genotyp 1 wiesen fast durchweg Maximalwerte von 30 auf; der niedrigste Score bei den Patienten mit Genotyp 3 fand sich mit einem Wert von 29,7 bei Studienbeginn. Die maximale Differenz lag somit bei 0,3 bzw. 1,0 Prozent (Abb. 25).

**Abb. 25:** Mittlerer Minimal-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Behandlungsgruppe).



## 4 Diskussion

Die Therapie der Hepatitis C hat sich während der letzten Jahre entscheidend verbessert. Im Gegensatz zu anderen chronischen Virusinfektionen kann ein großer Teil der Hepatitis-C-Patienten heute geheilt werden. Allerdings hat auch die derzeitige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin noch ihre Grenzen. Unter anderem wird der therapeutische Erfolg durch die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, vornehmlich ausgelöst durch Interferon, eingeschränkt. Zur Verbesserung der Erfolgsquote sind deshalb neue therapeutische Ansätze erforderlich, um einerseits die Effektivität der antiviralen Therapie zu verbessern und auf der anderen Seite aber auch deren unerwünschte Begleiterscheinungen besser beherrschen zu können, was letztlich wiederum einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit der Behandlung selbst zugute kommt (Manns et al. 2006; Horsmans 2006).

Eine sehr große Zahl von Behandlungsstudien mit Interferon und Ribavirin wurde mittlerweile durchgeführt und publiziert. Dennoch herrscht zum Teil nach wie vor große Unsicherheit in Bezug auf die Häufigkeit neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, deren Schweregrad und deren Behandlungsweise. Unstimmigkeiten liegen auch noch hinsichtlich der Frage prädisponierender Faktoren für Interferon-induzierte Depressionen vor (Dieperink et al. 2003). Es kann noch nicht einmal als gesichert betrachtet werden, dass nahe liegende Faktoren, wie zum Beispiel eine depressive Erkrankung in der Vorgeschichte, tatsächlich prädisponierend für Interferon-induzierte Depressionen sind. Die Datenlage in der Literatur hierzu ist nicht eindeutig.

Bis vor wenigen Jahren waren Patienten mit psychiatrischer Komorbidität, einschließlich der großen Gruppe der i.v.-Drogenabhängigen, von einer Therapie mit Interferon ausgeschlossen, weil man psychiatrische Komplikationen befürchtete und darüber hinaus bei Drogenabhängigen eine mangelnde Compliance angenommen wurde. Neuere Untersuchungsergebnisse belegen allerdings, dass auch diese Patientengruppe erfolgreich einer antiviralen Therapie unterzogen werden können (Grebely et al. 2008). Allerdings ist in jenen Studien der i.v.-Drogenmissbrauch nicht immer klar definiert. So

wurden zum Beispiel teilweise auch Patienten mit weniger schwerem Missbrauchsverhalten ebenso eingeschlossen wie Patienten, bei denen gar kein i.v.-Missbrauch vorlag (Roy et al. 2007). Unabhängig davon kann jedoch aufgrund neuerer Studien festgestellt werden, dass auch bei schwerer Opiatabhängigkeit oder dem Vorliegen einer ausgeprägten Komorbidität die Compliance im Vergleich zu früheren Untersuchungen deutlich besser sind (Fried et al. 2008). Allerdings liegen im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven, im Hinblick auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen und deren Management, bisher nur eingeschränkte Erfahrungen vor.

## **4.1 Interferon-induzierte Depression**

### **4.1.1 Allgemein**

Es ist hinlänglich bekannt, dass Interferon verschiedene neuropsychiatrische Nebenwirkungen verursachen kann. Zu diesen gehören zum Beispiel akute Verwirrheitszustände, die meist bei Behandlungsbeginn auftreten oder depressive Störungen, die sich meist mit einer Verzögerung von mehreren Wochen oder Monaten nach Therapiebeginn manifestieren (Raison et al. 2005). Die Angaben zur Häufigkeit von Depressionen unter Therapie mit Interferon schwanken sehr stark. Raison et al. (2005) geben für depressive Symptome eine Spannweite von ca. 15 bis 60 Prozent an. Dieselbe Häufigkeitsangabe findet sich bei Horsmans (2006). In anderen aktuelleren Übersichtsarbeiten finden sich Häufigkeitsangaben von 3 bis 45 Prozent (Asnis und De La Garza 2006) oder 10 bis 44 Prozent (Neves et al. 2005).

### **4.1.2 Studienergebnisse**

In den letzten Jahren haben sich pegylierte Interferone (Peg-Interferon- $\alpha$ -2a und -2b) zur Standardtherapie bei der Hepatitis-C-Therapie entwickelt. Zum Problem neuropsychiatrische Nebenwirkungen bzw. medikamenteninduzierte Depressionen liegen hier

bisher nur wenige Studien vor (Raison et al. 2005). In einer Studie, in der Peginterferon- $\alpha$ -2b mit konventionellem Interferon, speziell im Hinblick auf depressive Veränderungen verglichen wurde, konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden (Kraus et al. 2005). Bei einem Vergleich zwischen Peginterferon- $\alpha$ -2a und konventionellem Interferon (Interferon- $\alpha$ -2b), jeweils in Kombination mit Ribavirin, erwies sich das pegylierte Interferon hinsichtlich depressiver Symptome als etwas verträglicher. Unter Peginterferon trat das Ereignis "Depression" bei 22 Prozent der Patienten auf, währenddessen dies in der Vergleichsgruppe bei 30 Prozent der Fall war. Allerdings wurden in dieser Studie keine spezifischen Skalen zur Erfassung einer depressiven Symptomatik eingesetzt (Fried et al. 2002). Für Peginterferon- $\alpha$ -2b wurde in einer anderen großen klinischen Studie das Ereignis "Depression" mit einer Häufigkeit von 31 Prozent ermittelt, allerdings ebenfalls ohne Einsatz einer spezifischen Skala (Manns et al. 2001).

Bei der Interpretation der Befunde aus den verschiedenen Studien sollte berücksichtigt werden, dass eine Depression im klinischen Sinne nicht nur ein singuläres Symptom von depressiver Stimmung ist, sondern dass es sich vielmehr um ein Syndrom handelt, welches durch emotionale, kognitive und neurovegetative Störungen gekennzeichnet ist. Insofern dürften sich auch, zumindest teilweise, die großen Schwankungen bei der Häufigkeitsangabe erklären.

Bei Drogenabhängigen scheinen depressive Störungen während einer Interferontherapie häufiger vorzukommen, als bei nicht-drogenabhängigen HCV-Patienten. In einer Vergleichsstudie traten Depressionen bei Drogenabhängigen etwa doppelt so häufig auf wie bei anderen HCV-Patienten (Schäfer et al. 2002a).

Unabhängig von den Interferon-induzierten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, werden depressive Störungen auch durch die HCV-Erkrankung selbst verursacht bzw. sind mit dieser assoziiert (Dieperink et al. 2000; Zdilar et al. 2000). Dies scheint wiederum besonders häufig bei Drogenabhängigen der Fall zu sein. In einer Studie mit über 300 Teilnehmern fand sich unter den HCV-positiven Drogenabhängigen ein Anteil von 57 Prozent mit klinisch signifikanter depressiver Symptomatik; die HCV-negativen

Drogenabhängigen wiesen einen Anteil von 48 Prozent auf (Johnson et al. 1998). Dieses Ergebnis konnte in ähnlicher Form anhand einer aktuellen Studie der Autorengruppe um Johnson bestätigt werden (Johnson et al. 2006).

## **4.2 Eigene Ergebnisse**

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen, vornehmlich Depressionen gehören zu den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch (Neves et al. 2005). Mehrere aktuelle Studien konnten allerdings zeigen, dass man Interferon-induzierte Depressionen effektiv mit Antidepressiva behandeln kann, so dass in der Mehrzahl der Fälle die Interferontherapie erfolgreich abzuschließen ist (Kraus et al. 2002; Raison et al. 2005).

### **4.2.1 Methodische Vorbemerkungen**

Die Ergebnisse unserer Studie ließen sich nur eingeschränkt miteinander vergleichen, weil bei Therapiebeginn der Grad der Depressivität in der Behandlungsgruppe (Mirtazapin-Gruppe) höher als in der Kontrollgruppe war, d.h. es gab ungleiche Ausgangsvoraussetzungen, wobei die Depression in der Behandlungsgruppe stärker ausgeprägt war. So lag bezüglich der HAMD-Skala der Score in der Behandlungsgruppe mit 13,0 signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit einem Score von 10,9. Entsprechend war auch der BDI-Score in der Behandlungsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (12,6 vs. 10,4), wobei diese Differenz allerdings statistisch nicht signifikant war.

Kein Patient der Kontrollgruppe wies gemäß der beiden Skalen bei Studienbeginn eine klinisch relevante Depression auf (HAMD < 20; BDI < 18). Hingegen fand sich in der Behandlungsgruppe ein Patient mit einem HAMD-Score  $\geq 20$ ; bezüglich des BDI wiesen sogar fünf Patienten Zeichen einer klinisch relevanten Depression auf (BDI  $\geq 18$ ).

#### 4.2.2 HAMD-Skala

Trotz der antidepressiven Prophylaxe mit Mirtazepin wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe auch noch in der zweiten Therapiewoche signifikant höhere HAMD-Scores als die Patienten der Kontrollgruppe auf (16,4 vs. 13,4). Erst ab Woche 12 lag der mittlere Score in der Behandlungsgruppe mit 19,5 niedriger als in der Kontrollgruppe mit 22,4. Allerdings war diese Differenz statistisch nicht signifikant.

Da, wie weiter oben bereits ausgeführt, die Patienten der Behandlungsgruppe initial höhere Scores als die Kontrollgruppe aufgewiesen hatten, war neben dem direkten Gruppenvergleich der durchschnittlichen Scores in den Wochen 0, 2, 4, 8, 12 und 24 vor allem auch die Differenz zwischen Studienbeginn und -Ende bei den beiden Gruppen von Interesse. Hier zeigte sich in der Kontrollgruppe ein deutlich markanterer Anstieg des mittleren HAMD-Scores als in der Behandlungsgruppe (7,4 vs. 4,2). Auch diese Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant. Es ließ sich diesbezüglich also lediglich tendenziell der antidepressive Effekt der prophylaktischen Mirtazapin-Applikation erkennen.

Trotz der prophylaktischen Therapie mit Mirtazapin wiesen in der Behandlungsgruppe in der Studienwoche 2 und 4 mehr Patienten Zeichen einer klinisch relevanten Depression auf als in der Kontrollgruppe (HAMD  $\geq$  20 in Woche 2: 6 vs. 2 Pat.; in Woche 4: 9 vs. 4 Pat.). In Woche 8 war der Anteil der Patienten mit depressiver Symptomatik in beiden Gruppen dann etwa gleich groß (Behandlungsgruppe: 36%; Kontrolle: 40%). Erst in der 12. Studienwoche kehrte sich das Verhältnis deutlicher zu Gunsten der Behandlungsgruppe um. Zu jenem Zeitpunkt wiesen 40 Prozent der Behandlungsgruppe und 60 Prozent der Kontrolle einen HAMD  $\geq$  20 auf. In der 24. Studienwoche reduzierte sich der Anteil depressiver Patienten in beiden Gruppen deutlich, nämlich auf 28 Prozent in der Behandlungsgruppe bzw. auf 24 Prozent bei der Kontrolle.

Bei Betrachtung der HAMD-Scores in den ersten Studienwochen sowie bei Studienende scheint die Prophylaxe mit Mirtazapin nicht sehr effektiv zu sein. In den ersten Wochen fanden sich trotz der Gabe des Antidepressivums höhere Depressivitäts-Scores als bei

den Patienten, die nicht prophylaktisch mit Mirtazapin behandelt worden waren. Ferner war nach einer Studiendauer von 24 Wochen der Anteil der Patienten mit einer Depression ( $\text{HAMD} \geq 20$ ) in beiden Gruppen fast identisch. In diesem Zusammenhang sind jedoch zwei Punkte unbedingt zu berücksichtigen. Zum einen waren, wie weiter oben bereits aufgezeigt, die Scores in der Behandlungsgruppe initial höher als bei der Kontrolle. Zum anderen wurde auch den Patienten der Kontrollgruppe beim Auftreten einer depressiven Symptomatik Mirtazapin angeboten. Konkret wurde etwa ein Drittel der Kontrollgruppe ebenfalls antidepressiv behandelt. Dies erklärt zumindest teilweise, warum insbesondere bei Therapieende die Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe relativ gering waren. In diesem Zusammenhang ist noch anzumerken, dass nicht das Ausmaß der Depressivität am Ende der Therapie entscheidend ist, sondern vielmehr der Verlauf während der antiviralen Behandlung. So ist es zum Beispiel viel wichtiger, Depressionsspitzen während der Behandlung zu vermeiden, als niedrige Depressions-Scores bei Therapieende zu erreichen.

Im Hinblick auf die durchschnittliche kumulative Mirtazapin-Dosis pro Patient war in der Behandlungsgruppe aufgefallen, dass Patienten mit Genotyp 1 im Behandlungsverlauf etwa eine doppelt so hohe Menge erhalten hatten als die übrigen Patienten dieser Gruppe (14,1 g vs. 7,6 g bei Genotyp 2 bzw. 7,0 g bei Genotyp 3). Dieser Unterschied erklärt sich allerdings zwanglos durch die Behandlungsdauer, welche bei Genotyp-1-Patienten mit 48 Wochen doppelt so lang war wie bei Genotyp-2- und Genotyp-3-Patienten. Interessant war jedoch der Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe. Während die mittlere kumulative Mirtazapin-Dosis in der Behandlungsgruppe bei 9,3 Gramm pro Patient lag, betrug diese in der Kontrollgruppe nur etwa ein Zehntel hiervon, nämlich 0,9 Gramm. Nur sieben der insgesamt 25 Patienten der Kontrollgruppe hatten das Angebot, bei Bedarf Mirtazapin einnehmen zu können, genutzt.

Es kann angenommen werden, dass in der Behandlungsgruppe ohne die Verabreichung von Mirtazapin, der Anteil depressiver Patienten im Studienverlauf höher gewesen wäre. Dies lässt sich daran erkennen, dass im Laufe der Studie, der Anteil depressiver Patienten in der Behandlungsgruppe, im Vergleich zu den Patienten der Kontrolle, trotz des anfänglichen Überwiegens, deutlich abnahm, was sich insbesondere in der 12.

Studienwoche manifestierte. Zu jenem Zeitpunkt wiesen nur 10 Patienten der Behandlungs-, aber 15 Patienten der Kontrollgruppe eine Depression auf. Dass sich der Anteil der depressiven Patienten zum Behandlungsende bzw. zur 24. Studienwoche hin in beiden Gruppen wieder aneinander anglich, lässt sich, wie bereits erwähnt, zumindest teilweise dadurch erklären, dass auch die Kontrollgruppe bei Bedarf antidepressiv therapiert worden war. Von klinischer Bedeutung bleibt in jedem Fall die Beobachtung, dass das Risiko einer Depression (HAMD-Score  $\geq 20$ ) im Zeitraum um die 12. Behandlungswoche deutlich geringer war, wenn eine antidepressive Vorbehandlung mit Mirtazapin erfolgte. Dies ist insofern von klinischer Bedeutung, als dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen, insbesondere Depressionen, ein häufiger Grund für den Abbruch der Interferontherapie sind (Neves et al. 2005). Schäfer et al. (2005a) betrachten Interferon-assoziierte Depressionen sogar als einen der Hauptgründe für den Therapieabbruch. Mirtazapin scheint insofern in der Lage, bei einem Teil der Patienten das Risiko des Therapieabbruchs durch Verhinderung der Interferon-induzierten Depression zu verringern, wenn das Antidepressivum bereits vor der antiviralen Therapie verabreicht wird. Ganz davon abgesehen, dass auch die allgemeine Lebensqualität durch die positive Beeinflussung einer depressiven Symptomatik gesteigert werden dürfte.

Insgesamt zeigte sich bei 48 Prozent der Patienten aus der Behandlungsgruppe und bei 60 Prozent der Kontrollgruppe, bei zumindest einem der Beobachtungszeitpunkte, eine Depression. Da in der Behandlungsgruppe initial höhere HAMD-Scores vorhanden waren, kann vermutet werden, dass bei Gleichheit der beiden Gruppen diese Differenz größer ausgefallen wäre.

#### **4.2.3 BDI-Skala**

Auch in Bezug auf den BDI wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe in den ersten Wochen einen höheren Score als die Kontrolle auf. Allerdings war die Differenz hier bereits in der zweiten Studienwoche nur noch sehr gering (14,2 vs. 13,9) und in der vierten Woche in beiden Gruppen fast angeglichen (Behandlungsgruppe: 15,5; Kontrol-

le: 15,6). Die größte Differenz zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ergab sich, wie auch beim HAMD in der 12. Studienwoche (14,7 vs. 20,4 [ $p=0,009$ ]).

Da auch in Bezug auf den BDI die Patienten der Behandlungsgruppe bei Therapiebeginn höhere Scores aufgewiesen hatten, war wiederum, neben dem direkten Vergleich der BDI-Scores an den einzelnen Studienzeitpunkten, die Differenz des durchschnittlichen Scores zwischen Studienbeginn und Studienende in den beiden Gruppen von Interesse. Hierbei zeigte sich, dass in der Behandlungsgruppe lediglich ein Anstieg des mittleren BDI von 0,52 zu verzeichnen war, währenddessen in der Kontrollgruppe ein Anstieg von 5,88 beobachtet werden konnte [ $p=0,004$ ].

Wiederum war der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Depression ( $BDI \geq 18$ ) in der Behandlungsgruppe in den ersten Wochen, trotz prophylaktischer Gabe von Mirtazapin, größer als in der Kontrollgruppe. Dies erklärt sich jedoch ohne weiteres durch den Umstand, dass schon bei Behandlungsbeginn 20 Prozent der Patienten aus der Behandlungsgruppe eine Depression aufwiesen, wohingegen dies in der Kontrollgruppe bei keinem der Patienten der Fall war. Während in der zweiten Woche noch 36 Prozent der Behandlungs- und 16 Prozent der Kontrollgruppe eine Depression aufwiesen, glich sich dieses Verhältnis jedoch bereits in der vierten Woche weitgehend an. In der 12. Studienwoche lag der Anteil der Patienten mit Depressionen in der Kontrollgruppe etwa doppelt so hoch wie in der Behandlungsgruppe (68 vs. 32%). Zur 24. Studienwoche hin glich sich dieses Verhältnis wieder einander an und betrug dann nur noch 32 Prozent in der Kontrollgruppe und 20 Prozent in der Behandlungsgruppe. Dies erklärt sich wiederum durch die Tatsache, dass auch die Patienten der Kontrollgruppe bei Bedarf mit Mirtazapin behandelt worden waren.

Die Unterschiede sind in Bezug auf die BDI-Skala deutlicher als in Bezug auf den HAMD. Etwa in der Mitte der Interferontherapie wiesen gut zwei Drittel der Patienten ohne Mirtazapin-Prophylaxe klinisch relevante depressive Symptome auf ( $BDI \geq 18$ ), währenddessen dies bei den Patienten mit Prophylaxe nur bei etwa einem Drittel der Fall war. Berücksichtigt man auch hier wieder den Umstand, dass die Behandlungsgruppe initial bereits ungünstigere Befunde aufgewiesen hat, so ist anzunehmen, dass

bei Gleichheit der beiden Gruppen (im Hinblick auf den BDI-Score) die ohnehin bereits große Diskrepanz in der 12. Studienwoche noch größer wäre. Die klinische Relevanz, die sich daraus ergibt ist, dass vermutlich mehr als zwei Drittel aller Patienten nach etwa 12 Behandlungswochen mit Interferon, eine klinisch relevante depressive Symptomatik entwickeln und somit Gefahr laufen, die Therapie vorzeitig zu beenden. Dieser Anteil kann durch eine prophylaktische Gabe von Mirtazapin, gemäß der vorliegenden Ergebnisse, auf ein Drittel reduziert werden.

Insgesamt zeigte sich bei 40 Prozent der Patienten aus der Behandlungsgruppe und bei 76 Prozent der Kontrollgruppe bei zumindest einem der Beobachtungszeitpunkte eine Depression ( $\text{BDI} \geq 18$ ). Da in der Behandlungsgruppe initial höhere BDI-Scores vorhanden waren, kann wiederum vermutet werden, dass bei Gleichheit der beiden Gruppen auch diese Differenz größer ausgefallen wäre.

#### **4.2.4 Vergleich mit anderen Studien**

Ein Vergleich mit anderen Studien ist aus einer Reihe von Gründen nur sehr eingeschränkt möglich. Die meisten Untersuchungen beziehen sich zum Beispiel noch auf Standardinterferone, also auf nicht pegylierte Formen, wobei dieser Punkt keine allzu große Rolle spielen dürfte. Wie weiter oben bereits ausgeführt, bestehen im Hinblick auf Depressionen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Interferonen. Problematischer ist, dass das Merkmal "Depression" in den zahlreichen Studien sehr unterschiedlich definiert wurde; es kamen verschiedene psychodiagnostische Instrumente zum Einsatz; zum Teil wurden auch gar keine spezifischen Skalen zur Erfassung und Beurteilung einer Depression verwandt. Die Untersuchungen wurden ferner oftmals zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten während des antiviralen Therapiezyklus durchgeführt, was einen Vergleich ebenfalls sehr erschwert, weil die depressive Symptomatik meist erst nach einer bestimmten Latenz ihr Maximum erreicht. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass selbst dann, wenn psychodiagnostische Skalen zum Einsatz kommen und die Untersuchungen zu vergleichbaren Zeitpunkten stattfinden, hinsichtlich der Beurteilung einer Depression noch immer ein gewisser Spielraum besteht, wenn

es etwa darum geht, den Schweregrad zu beurteilen. So wird zum Beispiel in manchen Studien als Zielvariable die Major Depression verwendet; es werden also weitere klinische Faktoren miteinbezogen, die über die einzelnen Mess-Skalen hinausgehen. Ein weiterer Faktor, der den Vergleich unserer Daten mit anderen Studien erschwert ist, dass sich die meisten Untersuchungen nicht auf die Behandlung von Drogenabhängigen, wie in unserem Fall, beziehen. Dies ist insofern von Relevanz, als dass, wie weiter oben bereits erwähnt, bei Drogenabhängigen häufiger als bei anderen HCV-Patienten eine psychiatrische Comorbidität vorliegt. Depressionen werden bei Drogenabhängigen HCV-Patienten etwa doppelt so häufig beobachtet wie bei anderen HCV-Patienten (Schäfer et al. 2002a). Schließlich kommt hinzu, dass fast alle Publikationen sich im Hinblick auf die Behandlung der Interferon-assoziierten Depressionen auf Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) beziehen.

Durch die Art der Vorselektion, wodurch Patienten mit schwereren Depressionen von dieser Studie ausgeschlossen wurden, entsprach unser Kollektiv offensichtlich nicht dem üblichen Muster von i.v.-Drogenabhängigen. So fand sich in einer Untersuchung mit knapp 200 HCV-positiven i.v.-Drogenabhängigen, unter Zugrundelegung eines BDI-Cutoff-Scores von 19, ein Anteil depressiver Patienten von 41,5 Prozent. Unter Verwendung der CES-D-Skala (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) wurden sogar über die Hälfte der Patienten als moderat bis schwer depressiv eingestuft (Golub et al. 2004). In einer anderen Studie fand man unter Verwendung der CES-D-Skala bei i.v.-Drogenabhängigen ebenfalls einen Anteil von über 50 Prozent (57%) mit klinisch signifikanter depressiver Symptomatik (Johnson et al. 1998). In einer aktuellen Studie mit fast 600 i.v.-Drogenabhängigen konnte man mittels des Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) zeigen, dass fast die Hälfte aller Patienten klinisch signifikante Zeichen einer Depression aufwiesen (Johnson et al. 2006).

Aufgrund der vorliegenden Daten kann man demnach davon ausgehen, dass, unabhängig von der verwendeten Skala, etwa die Hälfte der HCV-positiven i.v.-Drogenabhängigen eine behandlungsbedürftige Depression aufweist. In unsere Studie war dies jedoch in Bezug auf die HAMD-Skala nur bei einem der 25 Patienten der Behandlungsgruppe und bei keinem der Patienten aus der Kontrollgruppe der Fall. Es ergab sich somit ein Anteil depressiver Patienten von nur zwei Prozent, bezogen auf das Gesamtkollektiv. Im Hinblick auf den BDI-Score lag dieser Anteil mit 10 Prozent zwar

höher, jedoch noch immer deutlich unterhalb des zu erwartenden Anteiles. Dass auch diese Diskrepanz die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert, ist naheliegend.

Obwohl HCV-positive i.v.-Drogenabhängige per se schon relativ häufig eine Depression aufweisen, ist die Häufigkeit Interferon-assoziiierter Depressionen bei i.v.-Drogenabhängigen und anderen HCV-positiven Patienten nicht gravierend unterschiedlich. Zwar scheint diese Komplikation bei Drogenabhängigen häufiger als bei den übrigen Patienten aufzutreten (57 vs. 48%), jedoch ist diese Differenz noch in einem Bereich, die einen Vergleich verschiedener Studien durchaus zulässt (Johnson et al. 1998).

In unserer Studie entwickelten, gemäß des HAMD-Scores, 60 Prozent der nicht prophylaktisch mit Mirtazapin behandelten Patienten unter Interferon eine Depression; gemäß der BDI-Skala war dies sogar bei 76 Prozent der Fall.

Miyaoka et al. (1999) behandelten 66 HCV-Patienten mit verschiedenen Interferonen. Anhand der HAMD-Skala diagnostizierten sie bei 44 Prozent aller Patienten während der Therapie eine Depression. Der mittlere maximale Score betrug hierbei  $20,5 \pm 5,7$  (Miyaoka et al. 1999). Bei unseren Patienten (Kontrollgruppe) lag der maximale mittlere Score (Woche 12) mit  $22,4 \pm 6,8$  etwas höher.

Horikawa et al. (2003) untersuchten 99 HCV-Patienten während einer Interferontherapie nach den DSM-IV-Kriterien in Verbindung mit der HAMD-Skala und stellten bei 23 Prozent der Patienten eine Major Depression fest. Bei etwa 75 Prozent der Patienten entwickelte sich die Symptomatik innerhalb der ersten acht Wochen nach Therapiebeginn (Horikawa et al. 2003). Bei unseren Patienten entwickelte sich die Depression in beiden Gruppen größtenteils etwas später, nämlich innerhalb der ersten acht bis zwölf Wochen.

Bonaccorso et al. (2002) untersuchten 30 HCV-Patienten, ebenfalls im Hinblick auf eine Major Depression und stellten diese Diagnose in 41 Prozent der Fälle. Allerdings fand die Untersuchung hier lediglich zu Beginn sowie nach dreimonatiger Therapie statt (Bonaccorso et al. 2002).

Dieperink et al. (2003) fanden eine Major Depression bei 23 Prozent einer Subgruppe von 31 HCV-Patienten, die bei Behandlungsbeginn explizit nicht in psychiatri-

scher Behandlung waren. Bei knapp 50 Prozent waren anderweitige neuropsychiatrische Nebenwirkungen aufgetreten (Dieperink et al. 2003).

Raison et al. (2005) untersuchten 162 HCV-Infizierte mittels der SRS (Self-Rating Scale nach Zung). Sie fanden während der Interferontherapie bei 39 Prozent der Patienten eine moderate bis schwere Depression ( $SDS \geq 60$ ). Der Anstieg des SDS-Scores wurde hier ab der vierten Behandlungswoche beobachtet und blieb während des gesamten Studienzeitraumes erhöht; das Maximum fand sich in der 24. Woche (Raison et al. 2005).

Der mit Abstand größte Anteil depressiver Patienten unter Interferontherapie fand sich in der Studie von Reichenberg et al. (2005). 50 HCV-Infizierte wurden hierbei insgesamt 15mal mittels der CES-D-Skala untersucht. Allerdings handelte es sich bei diesem Kollektiv ausnahmslos um Patienten, bei denen bereits zuvor schon einmal eine Interferontherapie ohne Erfolg durchgeführt worden war. 82 Prozent dieser Patienten erfüllten gemäß der genannten Skala die Kriterien einer Major Depression. Am häufigsten traten die Depressionen hier in der 8. Woche auf (Reichenberg et al. 2005).

Vergleicht man die Daten dieser Studien mit unseren Ergebnissen, so fällt auf, dass in unserer Untersuchung depressive Störungen wesentlich häufiger vorkamen, wenn man von den Ergebnissen Reichenbergs absieht. Dies ist insofern etwas überraschend, weil unter Anderem im Hinblick auf schwere psychiatrische Störungen bzw. Depressionen eine gewisse Vorselektion stattgefunden hatte (Patienten mit schweren Depressionen waren ausgeschlossen); man hätte also eher geringere Zahlen erwartet. Es bestätigt sich allerdings die Beobachtung von Johnson et al. (1998), der bereits feststellen konnte, dass Depressionen unter Interferontherapie bei Drogenabhängigen häufiger vorkommen als bei anderen HCV-Infizierten. Dies konnte später auch in einer weiteren Studie bestätigt werden. Hier fanden sich unter den Patienten ohne psychiatrische Vorerkrankungen bei zwölf Prozent der nicht-Drogenabhängigen Depressionen; bei den Methadonsubstituierten waren dies 24 Prozent und bei den nicht-substituierten Drogenabhängigen sogar 29 Prozent (Schäfer et al. 2002a).

Da depressive Syndrome unter einer Therapie mit Interferon relativ häufig auftreten und gleichzeitig auch oft Grund für den Abbruch der Interferontherapie sind, wurde der

Versuch unternommen, diese Komplikationen medikamentös zu behandeln, um dadurch schließlich die Erfolgsrate der teuren und aufwändigen antiviralen Therapie zu erhöhen. Meist kamen zu diesem Zweck SSRI zum Einsatz; seltener auch andere Antidepressiva. SSRI werden in der Regel deshalb bevorzugt, weil man unter Anderem eine Störung der serotoninergen Neurotransmission als pathophysiologische Ursache der Interferon-assoziierten Depressionen vermutet (Menkes und MacDonald 2000).

In einer prospektiven Studie mit 39 HCV-Patienten entwickelten 33 Prozent eine Interferon-assoziierte Major Depression. 85 Prozent dieser depressiv erkrankten Patienten sprachen auf eine Behandlung mit dem SSRI Citalopram an (Hauser et al. 2002).

Den prophylaktischen Einsatz von Citalopram untersuchten Schäfer et al. (2005) bei einer Gruppe von 14 psychiatrisch erkrankten HCV-Infizierten (Gruppe A). Sie verglichen diese Patientengruppe im Hinblick auf das Auftreten einer Major Depression mit zwei weiteren HCV-Patienten-Gruppen, wobei eine davon ebenfalls eine psychiatrische Anamnese aufwies (Gruppe B; n=11) und die andere psychiatrisch unauffällig war (Gruppe C; n=11). Gruppe B und C wurden nicht mit Citalopram behandelt. Während in Gruppe A (unter Citalopram-Prophylaxe) nur 14 Prozent eine Major Depression entwickelten, waren dies in Gruppe B (ohne Prophylaxe) 64 Prozent und in Gruppe C 55 Prozent (Schäfer et al. 2005). Aus diesem Ergebnis lassen sich zwei interessante Fakten ableiten: Zum einen können auch psychiatrisch vorbelastete Patienten mit einem relativ geringen Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen mit Interferon behandelt werden, wenn man eine antidepressive Prophylaxe durchführt. Zum anderen scheint eine positive psychiatrische Anamnese das Risiko einer Interferon-assoziierten Depression im Vergleich mit psychiatrisch unauffälligen Patienten nicht wesentlich zu erhöhen (Gruppe B: 64%; Gruppe C: 55%). Beide Patientengruppen wiesen ein fast gleichermaßen hohes Risiko für eine Depression unter Interferon auf. Der letzte Aspekt ist allerdings nicht unumstritten. Raison et al. (2005) betrachteten die positive psychiatrische Anamnese als deutlichen Risikofaktor für Interferon-induzierte Depressionen. Aufgrund der dortigen Studienergebnisse gingen die Autoren von einem etwa dreifach erhöhten Risiko aus, wobei die Streubreite (95%-CI) dieses Ergebnisses mit ca. 1,3 bis 8-fach relativ groß war (Raison et al. 2005).

In unserer Studie konnte ein vergleichbar gutes Ergebnis nicht gezeigt werden. Trotz Prophylaxe mit Mirtazapin entwickelten gemäß der HAMD-Skala 48 Prozent der Patienten klinisch relevante Zeichen einer Depression; gemäß der BDI-Skala war dies bei immerhin noch 40 Prozent der Fall. Inwiefern dies mit dem Patientenkollektiv der i.v.-Drogenabhängigen oder aber mit der Art des Antidepressivums zusammenhing bleibt an dieser Stelle unbeantwortet. Eine bedeutsame Rolle scheint jedoch der Genotyp zu spielen, wie weiter unten dargestellt wird. Ferner ist beim Vergleich der beiden Studien zu berücksichtigen, dass ein HAMD-Score  $\geq 20$  bzw. ein BDI-Score  $\geq 18$  nicht zwingend einer Major Depression entsprechen. Vielmehr werden für diese Diagnose weitergehende Kriterien gefordert, die über die Ergebnisse einzelner Skalen hinausgehen. Es wird also auch hier deutlich, welche Probleme sich beim Vergleich von Studien im Hinblick auf die Bewertung einer Depression ergeben. Aus diesem Grunde sollte in derartigen Studien neben der Erfassung des Ereignisses "Depression" als weiterer wichtiger Endpunkt auch die Zahl der Dropouts aufgrund depressiver Störungen erfasst werden, wie dies zum Beispiel in der Untersuchung von Kraus et al. (2002) der Fall war. Hier konnten die Autoren zeigen, dass gut drei Viertel aller HCV-Patienten mit Interferon-assoziiert Major Depression unter Therapie mit Paroxetin die antivirale Behandlung beenden konnten (Kraus et al. 2002). Von Interesse wäre allerdings noch die Frage, wie viele dieser Patienten ohne die antidepressive Intervention die Behandlung beendet hätten.

Es erscheint an dieser Stelle wichtig darauf hinzuweisen, dass die Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und anderen Studien eher nicht auf die Wahl des Antidepressivums zurückzuführen sind. In mehreren Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin im Hinblick auf Wirkung und Verträglichkeit mit SSRI wie Citalopram, Fluoxetin oder Paroxetin vergleichbar ist. Vielmehr ist es sogar so, dass Mirtazapin offensichtlich einen rascheren Wirkungseintritt aufweist und unangenehme Begleiterscheinungen, wie sexuelle Funktionsstörungen, seltener als bei SSRI auftreten. Auch Schwitzen und Übelkeit werden unter Mirtazapin seltener beobachtet (Leinonen et al. 1999; Thompson 1999; Holm et al. 2000; Anttila und Leinonen 2001; Quitkin et al. 2001).

Den prophylaktischen Einsatz des SSRI Paroxetin im Hinblick auf Interferon-assoziierte Depressionen untersuchten Musselman et al. (2001) im Rahmen einer Doppelblindstudie mit 40 Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren. Dabei konnte Paroxetin die depressiven Komplikationen deutlich verringern. Während der ersten zwölf Wochen der Interferontherapie entwickelten nur elf Prozent der Paroxetin-Gruppe eine Major Depression; in der Placebogruppe war dies hingegen bei 45 Prozent der Patienten der Fall. Nur bei einem der Patienten aus der Paroxetin-Gruppe (5%) war eine Unterbrechung der Interferontherapie erforderlich; in der Placebogruppe hingegen musste die Therapie bei 7 von 20 Patienten (35%) abgebrochen werden (Musselman et al. 2001).

Wiederum waren auch hier die Ergebnisse im Hinblick auf depressive Komplikationen besser als in unserer Untersuchung. Vor allem waren die Unterschiede zwischen den prophylaktisch Behandelten und den Unbehandelten in der Studie von Musselman et al. deutlicher. Es sei allerdings in diesem Zusammenhang nochmals angemerkt, dass es sich bei unserer Studie nicht um eine verblindete Untersuchung handelte und dass auch die Patienten der Kontrollgruppe bei Bedarf antidepressiv behandelt worden waren, was zwangsläufig die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen verkleinerte. Ferner dürften sich Melanompatienten nicht ohne weiteres mit Drogenabhängigen vergleichen lassen, insbesondere in Bezug auf die psychische Komorbidität.

Das Antidepressivum Mirtazapin wurde bisher noch nicht im Rahmen kontrollierter Studien zur Behandlung von Interferon-induzierten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen eingesetzt. Es liegt bislang lediglich die kasuistische Beschreibung dreier Patienten vor, die erfolgreich mit Mirtazapin behandelt wurden. In allen Fällen entwickelten diese Patienten unter Interferon eher dysphorische und aggressive Züge im Sinne von Persönlichkeitsstörungen, welche dann positiv auf die Therapie ansprachen (Russo et al. 2003). Da auch Drogenabhängige oftmals eine psychiatrische Comorbidität aufweisen, die Zeichen einer Persönlichkeitsstörung und Neigungen zu Aggressivität, Irritation und Unruhe aufweisen, könnte Mirtazapin bei diesen Patienten Vorteile gegenüber der Behandlung mit SSRI aufweisen.

Anhand einer Studie mit 100 i.v.-Drogenabhängigen konnte gezeigt werden, dass 80 Prozent der HCV-Infizierten eine psychische Komorbidität aufwiesen. Störun-

gen wie Phobien und Depressionen fanden sich initial bei 26 Prozent der Patienten. Bei 55 Prozent der Patienten fanden sich Störungen von niedrigem Strukturniveau bzw. Ich-Strukturdefekte wie Borderline-Störungen oder narzisstische Persönlichkeitsstörungen. Und gerade bei diesen Patienten traten in dieser Studie unter Interferon alle schwerwiegenden psychiatrischen Komplikationen auf (Gölz und Klausen 2002). Auch hier wird demnach die Hypothese gestützt, dass Drogenabhängige von einer Begleittherapie mit Mirtazapin profitieren können, da diese oftmals eine relativ spezifische psychiatrische Komorbidität aufweisen.

#### **4.2.5 Kognitive Störungen**

Zu den neuropsychiatrischen Begleitkomplikationen einer Interferontherapie gehören, neben psychiatrischen Komplikationen, auch kognitive Störungen. Dabei handelt es sich um Probleme wie Konzentrationsstörungen, Verminderung der Reaktionszeit, Gedächtnisstörungen und mentale Verlangsamung ( Reimer et al. 2005). Derartige Beschwerden können schon sehr frühzeitig während der Therapie auftreten. In einer Studie an gesunden Probanden verursachte bereits die einmalige Applikation von Interferon eine Verminderung der Reaktionszeit und der Vigilanz (Smith et al. 1988).

Es ist bekannt, dass bei Hepatitis-C-Patienten, im Rahmen der Grunderkrankung selbst, häufig neuropsychiatrische und kognitive Störungen auftreten. Etwa jeder zweite HCV-Patient klagt über neurokognitive Defizite wie Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen, oftmals in Verbindung mit Müdigkeit und allgemeiner Erschöpfung. Ursache hierfür sind komplexe neurologische metabolische Veränderungen. Es gibt Hinweise dafür, dass i.v.-Drogenabhängige häufiger als andere HCV-Infizierte von derartigen Störungen betroffen sind (Reimer et al. 2005a).

Die kognitiven Veränderungen bei Hepatitis-C-Patienten durch die Erkrankung selbst oder durch Therapie mit Interferon sind bisher eher unzureichend untersucht (Dieperink et al. 2000).

In einer Studie mit über 200 HCV-Infizierten wiesen während der Interferontherapie 14 Prozent der Patienten Konzentrationsstörungen auf, die allerdings nur anhand

einer Selbstbeurteilungsskala ermittelt worden waren (McHutchinson et al. 1998). In einer anderen Studie zum Nebenwirkungsspektrum von Interferon wurden Verwirrtheit oder Konzentrationsstörungen mit einer Häufigkeit von 2 bis 5 Prozent angegeben; spezifische Testsysteme kamen aber auch hier nicht zum Einsatz (Dusheiko 1997). Reichenberg et al. (2005) fanden kognitive Störungen bei 30 Prozent der behandelten Patienten, wobei die Hälfte davon auch noch 24 Wochen nach Therapieende über derartige Beschwerden klagte.

Eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeiten fand sich mittels einer Computer-basierten Testung von 70 HCV-Patienten unter Interferontherapie. Hierbei wurden verschiedene Parameter zur Aufmerksamkeit und Vigilanz untersucht. Alle kognitiven Veränderungen waren nach Beendigung der Therapie reversibel (Kraus et al. 2005a).

In unserer Studie kam zur Prüfung kognitiv-mentaler Störungen der Minimental-Test (Mini-Mental Status Test) zum Einsatz. Hierbei konnten zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Ferner kam es in keiner dieser beiden Gruppen während des Behandlungsverlaufes zu signifikanten Veränderungen. In allen Fällen schwankte das durchschnittliche Ergebnis im sehr engen Bereich zwischen 29 und dem Maximalscore von 30. Daraus lässt sich klar ableiten, dass Interferon nicht zu schwerwiegenden mentalen Störungen führt.

Der Mini-Mental Status Test ist ein psychometrischer Schnelltest, mit dem in erster Linie der Schweregrad einer Demenzerkrankung beurteilt werden kann. Leichte kognitive Einschränkungen können mit diesem Test nicht erfasst werden (Kessler et al. 1980; Rovner et al. 1987; Tombough und McIntyre 1992). Um das Ausmaß mentaler Störungen unter Interferon beurteilen zu können, scheint der Minimental-Test deshalb ungeeignet.

#### **4.2.6 Abhängigkeit vom Genotyp**

Der Erfolg einer antiviralen Therapie hängt sehr stark vom Genotyp ab. Der Genotyp 1 weist dabei, im Gegensatz zu den beiden Genotypen 2 und 3, die schlechtesten Heilungschancen auf. Während heute, bei Therapie mit pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin, für den Genotyp 1 etwa in 50 Prozent der Fälle mit einer dauerhaften Viruselimination gerechnet werden kann, beträgt diese für die beiden anderen Typen etwa 80 bis 90 Prozent (RKI 2004).

In unserer Studie gingen wir der Frage nach, inwiefern die Genotypen auch einen Einfluss auf die Effektivität der antidepressiven Begleittherapie haben. Zu diesem Zweck wurden die Genotypen 1 und 3 im Hinblick auf die beiden Skalen HAMD und BDI miteinander verglichen. Ferner wurde innerhalb dieser beiden Genotypen auch ein Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe durchgeführt. Ein Vergleich mit dem Genotyp 2 war leider nicht möglich, weil insgesamt nur drei Patienten unseren Studienkollektivs diesen Genotyp aufwiesen.

#### 4.2.6.1 Genotyp 1

Beim Vergleich der Behandlungs- mit der Kontrollgruppe fiel auf, dass Patienten mit Genotyp 1 trotz Mirtazapin-Prophylaxe durchweg höhere HAMD-Scores aufwiesen. Bei Therapieende (Woche 48) war der mittlere Score in der Behandlungsgruppe noch signifikant höher als bei der Kontrolle (17,8 vs. 12,2 [ $p < 0,005$ ]). Einschränkend ist jedoch bei der Interpretation dieser Differenz zu berücksichtigen, dass die Behandlungsgruppe bereits bei Studienbeginn im Durchschnitt einen signifikant höheren Score aufwies als die Kontrolle (14,0 vs. 9,0 [ $p < 0,0002$ ]). Dennoch lassen die durchweg höheren Scores in der Behandlungsgruppe vermuten, dass beim Genotyp 1 die Therapie mit Mirtazapin keinen oder zumindest keinen bedeutsamen Effekt hat. Dies lässt sich auch anhand der Differenz der Scores zwischen Therapiebeginn und -Ende erkennen. Sowohl in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe war der mittlere Anstieg des HAMD-Scores bis zur 48. Woche ähnlich (3,8 vs. 3,2) und in der Behandlungsgruppe sogar etwas höher als bei der Kontrolle.

Ein nahezu identisches Ergebnis zeigte sich auch in Bezug auf die BDI-Skala. Auch hier wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe durchweg höhere Scores auf als die Kontrolle. So fanden sich hier zum Beispiel, trotz Therapie mit Mirtazapin, in der achten Studienwoche noch signifikant höhere Scores als bei der unbehandelten Kontrollgruppe (19,5 vs. 14,2 [ $p < 0,016$ ]). Auch in Woche 8, 12 und 24 waren diese Unterschiede noch sehr deutlich, wenn auch nicht mehr statistisch signifikant. Im Hinblick auf die statistische Signifikanz ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich im Studienkollektiv lediglich insgesamt 14 Patienten mit Genotyp 1 fanden. Es wurden also jeweils acht Patienten der Behandlungsgruppe mit sechs Patienten der Kontrolle verglichen. Aufgrund dieser relativ geringen Fallzahlen ist nur bei großen Differenzen mit einem statistisch signifikanten Befund zu rechnen. Entscheidend bei der Beurteilung bleibt jedoch auch hier die Beobachtung, dass trotz antidepressiver Therapie die Patienten der Behandlungsgruppe durchweg höhere BDI-Scores aufwiesen als die Kontrolle. Es scheint also eher unwahrscheinlich, dass die Patienten mit Genotyp 1 hinreichend auf die Mirtazapintherapie ansprechen.

#### 4.2.6.2 Genotyp 3

Ganz anders fiel das Ergebnis bei Patienten mit dem Genotyp 3 aus. Obwohl auch hier die Patienten der Behandlungsgruppe, im Vergleich zur Kontrolle, initial die höheren HAMD- und BDI-Scores aufwiesen, zeigte sich im Studienverlauf ein positiver Einfluss des Mirtazapins. Die war besonders deutlich in Bezug auf die BDI-Skala. Hier blieben die durchschnittlichen Scores in der Behandlungsgruppe während des gesamten Studienverlaufes auf relativ niedrigem Niveau, zwischen 12,2 bei Studienbeginn, über maximal 14,1 in Woche 8 und 12,1 bei Studienende (Woche 24). Hingegen war in der Kontrollgruppe bis zur Woche 12 ein relativ kontinuierlicher Anstieg der BDI-Scores von initial 10,7 auf 22,4 zu beobachten. Trotz einer leichten Reduktion der Scores bei Studienende in beiden Gruppen, wies die Behandlungsgruppe noch immer einen signifikant geringeren Score auf als die Kontrolle (18,8 vs. 12,1 [ $p < 0,003$ ]). Während in der Behandlungsgruppe der mittlere BDI-Score zwischen Studienbeginn und -Ende nahezu unverändert stabil geblieben war, konnte in der Kontrollgruppe ein deutlicher Anstieg um 8,2 beobachtet werden [ $p < 0,001$ ].

#### 4.2.6.3 Fazit / direkter Vergleich der Genotypen

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass Patienten mit Genotyp 1 deutlich schlechter auf die Therapie mit Mirtazapin ansprachen als Patienten mit Genotyp 3. Es liegt die Vermutung nahe, dass Patienten mit Genotyp 1 kaum oder gar nicht auf Mirtazapin ansprechen, Patienten mit Genotyp 3 hingegen gut.

Dieses Ergebnis auch insofern bedeutsam, weil gerade die Patienten mit Genotyp 3 auch stärker von der Interferon-induzierten Depressivität betroffen zu sein scheinen. Sowohl in Bezug auf die HAMD- als auch in Bezug auf die BDI-Skala wiesen, in der nicht mit Mirtazapin behandelten Kontrollgruppe, die Patienten mit Genotyp 3 durchweg höhere Scores auf als die Patienten mit Genotyp 1. Waren die Unterschiede zwischen den beiden Genotypen bei Studienbeginn noch gering und statistisch nicht signifikant, so zeigten sich im Studienverlauf zunehmend deutlicher werdende Differenzen. In Bezug

auf die BDI-Skala waren diese Differenzen sogar fast ausnahmslos statistisch signifikant. Und dies, obwohl aufgrund der Subgruppenbildung relativ kleine Gruppen miteinander verglichen worden waren. Nur sechs Patienten der Kontrollgruppe wiesen den Genotyp 1 auf. Diese sechs Patienten waren jeweils mit 17 Genotyp-3-Patienten zu vergleichen.

In Bezug auf die BDI-Skala fand sich in der Kontrollgruppe die größte Differenz zwischen Genotyp 1 und 3 in der 24. Studienwoche (11,0 vs. 18,8 [p=0,001]). In Bezug auf die HAMD-Skala war dies in der 12. Woche der Fall (17,5 vs. 24,8 [p=0,044]).

Besonders stark unterschiedlich war in der Kontrollgruppe auch der Anstieg des BDI-Scores bis zur 24. Studienwoche. Hier zeigte sich eine starke Zunahme des Scores um 8,2 bei den Patienten mit Genotyp 3, währenddessen die Typ-1-Patienten nur einen Anstieg von 1,2 aufwiesen [p=0,047].

Beim direkten Vergleich der beiden Genotypen 1 und 3 in der Behandlungsgruppe bestätigte sich die Beobachtung, dass Genotyp-3-Patienten schlechter Mirtazapin ansprechen als Genotyp-1-Patienten. In Bezug auf beide Skalen (HAMD und BDI) wiesen die Patienten mit Genotyp 1 durchweg höhere Scores auf.

### **4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Im Wesentlichen lassen sich anhand des Genotypenvergleiches zwei Punkte erkennen. Es ist deutet sich an, dass Patienten mit Genotyp 3 in stärkerem Maße von der Interferon-induzierten Depressivität betroffen sind als Patienten mit Genotyp 1. Gleichzeitig sprechen offensichtlich die stärker von der Interferon-induzierten Depression betroffenen Genotyp-3-Patienten auch deutlich besser auf eine Therapie mit Mirtazapin an. Es ist zu vermuten, dass Genotyp-1-Patienten nicht oder allenfalls nur in geringem Umfang von einer Mirtazapinprophylaxe profitieren.

Es ist bestens belegt, dass der Erfolg einer Interferontherapie stark vom HCV-Genotyp beeinflusst wird. Dass der Genotyp offenbar auch einen starken Einfluss auf die Effektivität einer antidepressiven Begleittherapie hat, wurde im Rahmen dieser Untersuchung erstmalig festgestellt. Sollte sich dieses Ergebnis im Rahmen weiterer Studien, auch in Bezug auf andere Antidepressiva, bestätigen, so wäre dies von großer klinischer Relevanz. In jedem Falle scheint es geboten, in künftigen Studien zum Management Interferon-assoziiierter Depressionen, eine Differenzierung zwischen den Genotypen vorzunehmen.

In weiteren Untersuchungen sollte geprüft werden, ob Genotyp-1-Patienten, die in unserer Studie schlecht oder gar nicht auf Mirtazapin angesprochen hatten, mit einem anderen Antidepressivum effektiver therapiert werden können.

## 5 Zusammenfassung

Weltweit sind nach Angaben der WHO etwa drei Prozent der Bevölkerung mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Dies entspricht einer Zahl von ca. 170 Millionen Menschen. Schätzungen für Europa gehen von 3 bis 5 Millionen HCV-infizierten Virus-trägern aus. In Deutschland sind nach Schätzungen des RKI etwa 40.000 bis 50.000 Menschen HCV-infiziert. Besonders häufig betroffen sind i.v.-Drogenabhängige, wobei in dieser Gruppe 70 bis 90 Prozent von einer chronischen HCV-Infektion betroffen sind.

Die Heilungschancen sind heute durch den Einsatz von Interferonen in Kombination mit Ribavarin relativ gut und betragen beim Genotyp 1 über 50 Prozent, bei den Typen 2 und 3 sogar über 80 Prozent.

Relativ häufig kann es unter einer Interferontherapie jedoch zur Entwicklung von Depressionen und suizidalen Gedanken kommen, die zu den häufigsten Gründen für den Misserfolg der HCV-Therapie gehören. Um die Verträglichkeit der Interferontherapie zu erhöhen und damit die therapeutische Ansprechrate zu verbessern, kommen bei Bedarf Antidepressiva zum Einsatz. Meist handelt es sich dabei um selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Paroxetin oder Citalopram. Durch diese Maßnahme kann den Interferon-assoziierten Depressionen mit gutem Ergebnis entgegengetreten werden. Bisher nur unzureichend untersucht wurde bisher die prophylaktische Behandlung mit Antidepressiva. Ziel unserer Studie war es deshalb, die prophylaktische Wirksamkeit des Antidepressivums Mirtazapin zu untersuchen.

An der Studie nahmen 50 HCV-infizierte opiatabhängige Patienten im Alter zwischen 21 und 59 Jahren teil. 30 dieser Patienten wurden während der Studie substituiert. 25 Patienten wurden zwei Wochen vor der antiviralen Therapie prophylaktisch mit Mirtazapin behandelt (Behandlungsgruppe), 25 Patienten erhielten das Medikament erst beim Auftreten einer depressiven Symptomatik (Kontrollgruppe). Zur Erfassung der depressiven Symptomatik kamen die Hamilton Depressionsskala (HAMD) und das Becks Depressionsinventar (BDI) zum Einsatz. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde

mit der Minimalen Skala erfasst. Diese Instrumente wurden zu den Zeitpunkten 0, 2, 4, 8 und 12 Wochen sowie bei Behandlungsende, also nach 24 bzw. 48 Wochen, eingesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Mirtazapin-Therapie dem herkömmlichen Therapiekonzept, also der Behandlung mit einem Antidepressivum nur bei Bedarf, überlegen war. In Bezug auf die HAMD-Skala wiesen in der Behandlungsgruppe maximal 40 Prozent zu irgendeinem Zeitpunkt der Beobachtungsphase eine Depression auf ( $\text{HAMD} \geq 20$ ); in der Kontrollgruppe war dies bei 60 Prozent der Fall. In Bezug auf die BDI-Skala ( $\text{BDI} \geq 18$ ) war diese Differenz mit 40 zu 68 Prozent sogar noch etwas größer. Von ganz besonderem Interesse war jedoch die Beobachtung, dass sowohl der Grad der Depressivität, als auch das Ansprechen auf die Mirtazapin-Prophylaxe, vom Genotyp abhängig waren. So wiesen Patienten mit Genotyp 1, trotz antidepressiver Prophylaxe, zu jedem Zeitpunkt höhere Depressions-Scores auf als Patienten mit Genotyp 3; sie profitierten also nicht von der Prophylaxe. Patienten mit Genotyp 3 hingegen wiesen unter Prophylaxe signifikant geringere Depressions-Scores auf als die Kontrollgruppe. Dies traf insbesondere auf den BDI-Score zu, der, trotz initial etwas höherer Werte in der Behandlungsgruppe, im weiteren Verlauf durchweg geringere Scores aufwies als in der Kontrollgruppe. In der Behandlungsgruppe fanden sich zu jedem Zeitpunkt bei Patienten mit Genotyp 3 geringere Depressions-Scores als Patienten mit Genotyp 1. Umgekehrt wiesen in der Kontrollgruppe die Genotyp-1-Patienten geringere Scores auf als die Genotyp-3-Patienten, woraus sich ableiten lässt, dass der Genotyp 1 mit einer geringeren Depressivität verbunden ist als der Genotyp 3.

Nach unseren Ergebnissen wiesen also Genotyp-1-Patienten eine geringere Depressivität auf und sprachen gleichzeitig nicht oder nicht wesentlich auf die Mirtazapin-Prophylaxe an. Genotyp-3-Patienten hingegen wiesen eine vergleichsweise höhere Depressivität auf, konnten dafür jedoch auch gut von der Mirtazapin-Prophylaxe profitieren. Diese Genotyp-spezifischen Unterschiede wurden unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben. Es sollte das Ziel weiterer Untersuchungen sein, unsere Ergebnisse zu verifizieren und zu prüfen, ob etwa Genotyp-1-Patienten auf die Prophylaxe mit anderen Antidepressiva ebenfalls nicht bzw. nur schlecht ansprechen. In jedem Falle

scheint es angeraten, bei künftigen Studien mit ähnlichen Zielen, eine Differenzierung der Genotypen vorzunehmen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1): 62S-65S.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999; 341(8): 556-562.
- Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001; 7(3): 249-264.
- Arthur RR, Hassan NF, Abdallah MY, el-Sharkawy MS, Saad MD, Hackbart BG, Imam IZ. Hepatitis C antibody prevalence in blood donors in different governorates in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91(3): 271-274.
- Asnis GM, De La Garza R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(4): 322-335.
- Backmund M, Götz J, Kaiser S, Reimer J, Sarrazin C, Wedemeyer H, Marcus U, Schaade L. Expertentreffen BMGS und RKI. Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i.v. Drogengebern. *Suchtmed*. 2003; 5(4): 245-247.
- Backmund M, Reimer J, Meyer K, Gerlach JT, Zachoval R. Hepatitis C virus infection and injection drug users: prevention, risk factors, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: 330-335.
- Backmund M. Leitlinien für die Therapie der chronischen Hepatitis C bei intravenös Drogengebern verabschiedet. *Suchtmed*. 2006; 8(3): 125.

- Backmund M, Hinrichsen H, Rossol S, Schütz C, Soyka M, Wedemeyer H, Reimer J. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.): Therapie der chronischen Hepatitis C bei intravenös Drogengebrauchern. *Suchtmed.* 2006a; 8(3): 129-133.
- Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry.* 2004; 161(12): 2163-2177.
- Balogun MA, Laurichesse H, Ramsay ME, Sellwood J, Westmoreland D, Paver WK, Pugh SF, Zuckerman M, Pillay D, Wreghitt T. Risk factors, clinical features and genotype distribution of diagnosed hepatitis C virus infections: a pilot for a sentinel laboratory-based surveillance. *Commun Dis Public Health.* 2003; 6(1): 34-39.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4: 561-571.
- Beck AT, Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (2. Auflage). 1995; Hofgreffe Verlag, Göttingen.
- Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol.* 1997; 26(3): 484-491.
- Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology.* 1997; 26(2): 473-477.
- Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord.* 2002; 72(3): 237-241.

- Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, Hezode C, Picchio G, Dhumeaux D, Neumann AU, McHutchison JG, Pawlotsky JM. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology*. 2002; 36(1): 211-218.
- Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001; 34(4): 593-602.
- Chaves S, Widdowson MA, Bosman A. Surveillance of HCV infection in the Netherlands. *Euro Surveill*. 2003; 8(5): 108-113.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244(4902): 359-362.
- CIPS [Hrsg]. *Internationale Skalen für Psychiatrie* (4. Auflage). 1996; Göttingen, Beltz Test GmbH.
- Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001; 8(2): 87-95.
- Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Skaug K, Gutigard B, Bell H; Construct Group. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res*. 2002; 8(1): 45-49.
- Darwish MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg*. 1993; 49(4): 440-447.

- Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl.* 2003; 9(4): 331-338.
- Deibler P, Haasen C, Reimer J. Therapie der chronischen Hepatitis C im Rahmen einer heroingestützten Behandlung. *Dtsch med Wochenschr.* 2006; 131: 2835-2837.
- Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995; 123(12): 897-903
- Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997; 26(3 Suppl 1): 34-38.
- Dienes HP. Definition und Diagnostik der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 2004; 42(8): 705-706.
- Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(5 Suppl 1):152-160.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(6): 867-876.
- Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* 2003; 44(2): 104-112.
- Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004; 26(3): 237-240.

- Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology*. 1997; 25(6): 1490-1496.
- Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1): 112S-121S.
- EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1: 3-8.
- Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit drug users? *N Engl J Med* 2001 ; 345:211-215
- Erhardt A, Theobald I, Petry W, Röhrborn A, Heintges T, Wettstein M, Häussinger D. Hepatozelluläres Karzinom - Steigende Inzidenz der Hepatitis-C-bedingten Fälle einer Universitätsklinik in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr*. 2002; 127(50): 2665-2668.
- Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol*. 1996; 24(1): 38-47.
- Fleig WE, Krummener P, Lesske J. Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol*. 2004; 42(8): 707-713.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-198.
- Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis*. 2000; 18(3): 107-116.

Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000; 355(9207): 887-891.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 975-982.

Fried R, Monnat M, Seidenberg A, et al. Swiss multicenter study evaluating the efficacy, feasibility and safety of peginterferon-alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in officiao opiate substitution programs. *Digestion* 2008 ; 78 123-30

Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG, El-Kamary SS, Sulkowski M, Bass EB. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1): 161-172.

Gölz JG, Moll A, Klausen G, Schleeauf D, Prziwara D. Therapie der chronischen HCV-Infektion bei drogenabhängigen Patienten. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitssch*. 2001; 44: 578-585.

Golub ET, Latka M, Hagan H, Havens JR, Hudson SM, Kapadia F, Campbell JV, Garfein RS, Thomas DL, Strathdee SA; STRIVE Project. Screening for depressive symptoms among HCV-infected injection drug users: examination of the utility of the CES-D and the Beck Depression Inventory. *J Urban Health*. 2004; 81(2): 278-290.

- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics*. 1998; 102(2 Pt 1): 355-359.
- Grebely J, deVlaming S, duncan F, Viljoen M, Conway B. Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *J Addict Dis* 2008; 27: 25-35
- Grob PJ, Negro F, Renner EL. Hepatitis C-Virus-Infektion. *Praxis*. 2000; 89: 1587-1604.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140(5): 346-355.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
- Häussinger D, Heintges T, Erhardt A, Sagir A. Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C. *Dtsch Ärztebl*. 2002; 99(18): A-1239-1241.
- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002; 7(9): 942-947.
- Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS*. 2004; 15(1): 7-16.

- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI) Testhandbuch. 1994; Huber Verlag, Bern.
- Heintges T, Erhardt A, Wenning M, Häussinger D. Pegyliertes (PEG-) Interferon : Eine neue Therapieoption bei chronischer Hepatitis C. Deutsches Ärztebl. 2001; 98(4): A182-184.
- Holm KJ, Jarvis B, Foster RH. Mirtazapine. A pharmaco-economic review of its use in depression. Pharmacoeconomics. 2000; 17(5): 515-534.
- Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. Hepatology. 1997; 26(3 Suppl 1): 15S-20S.
- Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. Gen Hosp Psychiatry. 2003; 25(1): 34-8.
- Horsmans Y. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. J Antimicrob Chemother. 2006; 58(4): 711-713.
- Hunt CM, Carson KL, Sharara AI. Hepatitis C in pregnancy. Obstet Gynecol. 1997; 89(5 Pt 2): 883-890.
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957; 147(927): 258-267.
- Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin C, Krajewska M, Barril G, Scheuermann E, Sonkodi S, Goubau P; HCV Collaborative Group. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(4): 904-909.

Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1994; 21(2): 241-243.

Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(5): 785-789.

Johnson ME, Neal DB, Brems C, Fisher DG. Depression as measured by the Beck Depression Inventory-II among injecting drug users. *Assessment.* 2006; 13(2): 168-177.

Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993; 328(7): 465-470.

Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P. Mini-Mental-Status-Test (MMST). Deutschsprachige Fassung. 1990; Weinheim, Beltz Verlag (Hofgreffe).

Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Matsuda M, Koike H, Hashimoto M, Kumada H. Enzyme-linked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6. *J Gastroenterol.* 1999; 34(4): 505-509.

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

Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(12): 1769-1774.

Kraus MR, Schäfer A, Wissmann S, Reimer P, Scheurlen M. Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(1): 90-100.

Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999; 14(6): 329-337.

Leung NW. Management of viral hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17 Suppl: 146-54.

Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005; 41(2): 275-279.

Lumbreras B, Jarrin I, del Amo J, et al. Impact of hepatitis C infection on long term mortality of injection drug users from 1990 to 2002: differences before and after HAART. *AIDS* 2006; 20 : 111-116

Maddock C, Baita A, Orru MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, Farci MG, Carpiello B, Pariante CM. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol.* 2004; 18(1): 41-46.

Maier KP. Chronische Hepatitis C: Therapie. In: Akute und chronische Hepatitis C. Epidemiologie – Diagnostik – Therapie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2002: 63-115.

- Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rasicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol.* 2000; 33(1): 116-120.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9286): 958-965.
- Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut.* 2006; 55(9): 1350-1359.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(5 Suppl 1): S47-56.
- Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, Cazier A, Hureau JM, Devergie B, Vidaud M, Opolon P, Poynard T. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology.* 1998; 27(3): 868-872.
- Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology.* 2004; 40(1): 120-124.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov; 339(21): 1485-1492.

- Meisel H, Reip A, Faltus B, Lu M, Porst H, Wiese M, Roggendorf M, Kruger DH. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet*. 1995; 345(8959): 1209-1211.
- Menkes DB, MacDonald JA. Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychol Med*. 2000; 30(2): 259-268.
- Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(7): 1120.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001; 344(13): 961-966.
- Nagata S, Taira H, Hall A, Johnsrud L, Streuli M, Ecsodi J, Boll W, Cantell K, Weissmann C. Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature*. 1980; 284(5754): 316-320.
- Neri S, Bruno CM, Abate G, Ierna D, Mauceri B, Cilio D, Bordonaro F, Pulvirenti D, Italiano C, Caruso L. Controlled clinical trial to assess the response of recent heroin abusers with chronic hepatitis C virus infection to treatment with interferon alpha-n2b. *Clin Ther*. 2002; 24(10): 1627-1635.
- Neubacher D. Symposium "Erfolgreiche Therapien der Hepatitis C: Ein Ziel in der Substitutionsbehandlung" im Rahmen des 7. interdisziplinären Kongresses für Suchtmedizin, am 15. Juli 2006 in München. <http://www.hepatits-care.de> (Stand September 2006).

Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, Judmaier G, Vogel W. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *QJM*. 1999; 92(9): 505-8.

Neves AC, Dickens C, Xavier M. Depression and Interferon Therapy in chronic Hepatitis C Patients: Epidemiology, predictive Factors and proposed etiopathogenic Models. *Revista Port Psicosom*. 2005; 7(1/2): 77-88.

NIH (National Institutes of Health). National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1): S3-20.

Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, Ito S, Fujiwara K. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(7): 1374-1379.

Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, Katagishi T, Nakagawa Y, Tada H, Sawa Y, Mizuno M, Kagawa K, Kashima K. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1996; 25(3): 283-291.

Ono K, Sata M, Murashima S, Fukuizumi K, Suzuki H, Tanikawa K. Biological responses to administered interferon in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20(9): 1560-1563.

Orru MG, Baita A, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, Landau S, Chessa L, Farci MG, Carpiello B, Pariante CM. Interferon-alpha-induced psychiatric side effects in patients with chronic viral hepatitis: a prospective, observational, controlled study. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2005; 14(3): 145-153.

- Pariante CM, Landau S, Carpiello B; Cagliari Group. Interferon alfa-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med.* 2002; 347(2): 148-149.
- Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology.* 2000; 32(3): 654-659.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* 1997; 349(9055): 825-832.
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002; 122(5): 1303-1313.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet.* 2003; 362(9401): 2095-2100.
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers RP, Muntenau M, Ratziu V, Manns M, Vogel A, Capron F, Chedid A, Bedossa P; PANFIBROSIS Group. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003a; 38(3): 257-265.
- Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(5): 358-361.
- Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(1): 41-48.

Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005; 19 Suppl 3: 174-178.

Reimer J, Schulte b, Schäfer I, Backmund M, Haasen C. Hepatitis C bei Drogengebrauchern. *Suchttherapie*. 2005; 6: 31-34.

Reimer J, Backmund M, Haasen C. New psychiatric and psychological aspects of diagnosis and treatment of hepatitis C and relevance for opiate dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005a; 18(6): 678-683.

Reimer J, Schulte B, Castells X, Schafer I, Polywka S, Hedrich D, Wiessing L, Haasen C, Backmund M, Krausz M. Guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in injection drug users: status quo in the European Union countries. *Clin Infect Dis*. 2005b; 40 Suppl 5: S373-378.

Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998; 31(3): 160-168.

RKI (Robert Koch Institut) (Hrsg.). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002*. Berlin 2003: 75-87.

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.). *Epidemiologisches Bulletin* 2004; Nr. 17. Berlin 23. April 2004.

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.). *Epidemiologisches Bulletin* 2005; Nr. 46. Berlin 18. November 2005.

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.). *Epidemiologisches Bulletin* 2005; Nr. 40. Berlin 07. Oktober 2005a.

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg). Epidemiologisches Bulletin 2006; Nr. 13. Berlin 13. März 2006.

Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol.* 2000; 60(2): 122-125.

Rossol S. Plenarvorträge 6: Hepatitis C. Diagnostik und Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion. *Suchtmed.* 2006; 8(2): 76-77).

Rovner BW, Folstein MF. Mini-mental state exam in clinical practice. *Hosp Pract (Off Ed).* 1987; 22(1A): 99, 103, 106, 110.

Roy E, Alary M, Morissette C, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *Int. J STD AIDS* 2007; 18: 23-27.

Russo S, Boon JC, Korf J, Haagsma EB. Mirtazapine for the treatment of interferon-induced psychopathology. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003; 25(6): 497.

Schäfer M. Neuro-psychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha bei Drogenabhängigen: Ursachen, Häufigkeit, Therapie. *Suchtther.* 2002; 3(Suppl.): 72-77.

Schäfer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002a; 26(4): 731-746.

Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, König A, Löschke K. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology.* 2003; 37(2): 443-451.

Schäfer M, Schwaiger M. Interferon-alpha assoziierte psychische Nebenwirkungen. Fortschr Neurol Psychiatr. 2003; 71(9): 469-476.

Schäfer M. Psychiatrische Nebenwirkungen unter Interferon-alpha. INFO Neurologie & Psychiatrie 2005; 7: 46-53.

Schäfer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Boemmel F, Berg T. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2005a; 42(6): 793-798.

Schäfer M. Hepatitis-C-Therapie: Management psychiatrischer Risikogruppen und Behandlung psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon alfa. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2006.

Schmiegel WH. Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C - Vorgehen in Problemsituationen. Z Gastroenterol. 2004; 42(8): 720-723.

Schreier E, Höhne M. Hepatitis C - Epidemiologie und Prävention. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitssch. 2001; 44: 554-561.

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

Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36(5 Suppl 1): 35-46.

Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. J Gen Virol. 2004; 85(Pt 11): 3173-3188.

- Smith A, Tyrrell D, Coyle K, Higgins P. Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988; 96(3): 414-416.
- Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8(1): 53-59.
- Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17(5): 429-435.
- Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(2): 575-577.
- Thompson C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 17: 18-22.
- Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershow R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J, Monterroso ER, Garfein RS. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(7): 645-653.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(9): 922-935.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993; 328(25): 1797-1801.

- Turner EH, Blackwell AD. 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Med Hypotheses*. 2005; 65(1): 138-144.
- Van Thiel DH, Anantharaju A, Creech S. Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(10): 2281-2288.
- Walter J, Radun D, Claus H, Hamouda O, Stark K. Risikofaktoren der Hepatitis B und C in Deutschland - Ergebnisse der bundesweiten Surveillance. *Gesundheitswesen*. 2005; 67(7): 441-447.
- Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*. 2000; 20(1): 1-16.
- Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol*. 1998; 25 (1 Suppl 1): 9-13.
- Wener MH, Johnson RJ, Sasso EH, Gretch DR. Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol*. 1996; 23(6): 953-959.
- Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*. 2000; 32(1): 91-96.
- Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 251 Suppl 2: II6-12.
- WHO (World Health Organization). 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*. 1999; 6(1): 35-47.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000; 31(6): 1207-1211.

Zeuzem S, Franke A, Lee JH, Herrmann G, Ruster B, Roth WK. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology*. 1996; 24(5): 1003-1009.

Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol*. 2004; 42(8): 714-719.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Internationales Vorkommen der HCV-Genotypen .....	9
Tab. 2: Durchseuchungsraten verschiedener Risikogruppen in Deutschland. ....	13
Tab. 3: In Deutschland zugelassene Medikamente zur Therapie der chron. HCV-Infektion .....	22
Tab. 4: Psychiatrische Nebenwirkungen unter Interferon-alfa.....	27
Tab. 5: Soziodemografische Daten. ....	47
Tab. 6: Substitution. ....	48
Tab. 7: Mittlere Laborparameter im Studienverlauf bei Behandlungs- und Kontrollgruppe.....	49
Tab. 8: Viruslast bei Studienbeginn in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	50
Tab. 9: HCV-Status nach 3 Monaten in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	51
Tab. 10: HCV-Status bei Behandlungsende in Behandlungs- und Kontrollgruppe.....	51
Tab. 11: HCV-Status nach einem Jahr in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	52
Tab. 12: Mittlere kumulative Mirtazapin-Dosis in Behandlungs- und Kontrollgruppe.....	52
Tab. 13: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	53
Tab. 14: Patienten mit depressiver Symptomatik ( $HAMD \geq 20$ ) in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	56
Tab. 15: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe .....	58
Tab. 16: Patienten mit depressiver Symptomatik ( $BDI > 18$ ) in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	60
Tab. 17: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	61
Tab. 18: Verteilung der Patienten nach Genotyp in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	63

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	54
Abb. 2: Mittlerer Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	55
Abb. 3: Patienten mit depressiver Symptomatik (HAMD > 20) in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	57
Abb. 4: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	58
Abb. 5: Mittlerer Anstieg des BDI-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	59
Abb. 6: Patienten mit depressiver Symptomatik (BDI > 18) in Behandlungs- und Kontrollgruppe. ....	60
Abb. 7: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe). ....	62
Abb. 8: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1). ....	64
Abb. 9: Mittlerer Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1). ....	65
Abb. 10: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3). ....	66
Abb. 11: Mittlerer Anstieg des HAMD-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3). ....	66
Abb. 12: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum und Anstieg bis Woche 24 bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (alle Patienten: Behandlungs- und Kontrollgruppe). ....	67
Abb. 13: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum und Anstieg bis Woche 24 bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Kontrollgruppe). ....	68
Abb. 14: Mittlerer HAMD-Score im Beobachtungszeitraum und Anstieg bis Woche 24 bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Behandlungsgruppe). ....	69
Abb. 15: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1). ....	70

Abb. 16: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3). .....	71
Abb. 17: Mittlerer Anstieg des BDI-Scores bis zur 24. Woche bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3). .....	72
Abb. 18: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (alle Patienten: Behandlungs- und Kontrollgruppe). .....	73
Abb. 19: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Kontrollgruppe). .....	74
Abb. 20: Mittlerer BDI-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Behandlungsgruppe). .....	75
Abb. 21: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 1). .....	76
Abb. 22: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Behandlungs- und Kontrollgruppe (nur Genotyp 3). .....	77
Abb. 23: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (alle Patienten: Behandlungs- und Kontrollgruppe). .....	78
Abb. 24: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Kontrollgruppe). .....	79
Abb. 25: Mittlerer Minimental-Score im Beobachtungszeitraum bei Genotyp 1 und Genotyp 3 (nur Behandlungsgruppe). .....	80

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

5-HT-1a	Hydroxytryptamin-rezeptoren
ACTH	Adrenocorticotropin
BDI	Beck- Depressionsinventar
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGS	Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin
DSM-IV	Diagnostic an Statitical Manual of Mental Disorders
EASL	European Association for the study of the liver
Elisa	Enzym-linked Immunosorbent Assay
EOT	End of Treatment
GPT	Glutamat – Pyruvat-Transaminase
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HCC	Hepatuellular carcinoma
HCV	Hepatitis – C – Virus
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
IMPHD	Inosin Monophospaht dehydrogenase
MM	Mini - Mental
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MW	Mittelwert
n	Teilstichprobengröße
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
p	Fehlerwahrscheinlichkeit

PCR	Polymerase chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung – Standard Deviation
SDS	Scientific Data Systems
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRF	Serum Response Factor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SVR	Sustained virological response
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 7.4 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Jens Reimer für seine unermüdliche Geduld und Hartnäckigkeit, auch wenn es nicht immer einfach mit mir war.

Dr. Klaus Behrendt und Katrin Gabriel : Danke für Eure Unterstützung – insbesondere die Auszeit, die ihr mir ermöglicht habt, um alles zu einem guten Abschluss zu bringen.

Ja – Jochen ( Dr. Jochen Brack ) – wenn Du nicht gewesen wärst, wäre ich nie auf die Idee gekommen jetzt noch einmal diese Mühe auf mich zu nehmen und noch einmal eine Dissertation anzufangen. Ich bin froh, dass Du nicht locker gelassen hast. Vielen Dank dafür.

Herzlichen Dank gilt meiner Familie, die mich in allen Bereichen unterstützt und es mir ermöglicht hat doch noch Medizin zu studieren.

Alle Freunde – ich kann und will sie hier nicht alle aufzählen, die versucht haben, mir die Grundlagen der Statistik - mehr oder weniger erfolgreich - näherzubringen: Danke.

Ich bedauere, dass mein Vater († 13.9.2004) diese Arbeit nicht mehr erleben konnte. Der folgende Vers ist aus seinem Buch „Gedanken 2000“ :

### Beharrlichkeit

Wer anfängt und durchhält,  
wird auch fertig.

Mit dem Durchhalten war das so eine Sache .....aber er hatte recht – wie so oft.

## **7.5 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt, und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Astrid Götttsche